



# Journée Scientifique

du 18 avril 2015

# SOMMAIRE

## THEMES

### Accès à l'innovation : diagnostic et thérapeutique

#### L'analyste

Présenté par M. Philippe CHARLOT, (Data Scientist) | La Métis [www.la-metis.fr](http://www.la-metis.fr)

Page 3

#### Le prescripteur

par le Pr Stéphane Larré, Chef du service d'Urologie et d'Andrologie du CHU de Reims

Page 10

### Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité :

#### IRM multiparamétrique

Présenté par le Dr Raphaëlle RENARD-PENNA, radiologue - Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Page 19

#### Biopsies ciblées

Présenté par le Pr Pierre MOZER, Urologue à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Page 23

#### Marqueurs d'agressivité

Présenté par le Pr Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du service urologie de l'Hôpital TENON, Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6

Page 30

### Le point sur l'électroporation (Nanoknife)

Présenté par le Pr Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du service urologie de l'Hôpital TENON, Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6

Page 34

### Questions-réponses avec l'assemblée

Entre l'assemblée et le Pr Olivier CUSSENOT et Roland MUNTZ, Président de l'ANAMACaP

Page 37

## L'analyste

M. Philippe CHARLOT, Data Scientist (analyste de données) | La Métis [www.la-metis.fr](http://www.la-metis.fr)

Monsieur Philippe Charlot nous présente ici un travail de recueil de données de la littérature scientifique sur le cancer de la prostate, qui va permettre la mise au point de modèles mathématiques et de prédire quels pourraient être les traitements, les techniques ou les solutions misent en place dans le futur. Le but ultime de ce projet est de pouvoir imaginer les besoins de « l'hôpital du futur » d'ici à 2030 et quelles innovations sont susceptibles d'aboutir. Ces modèles ne sont pas en soi des vérités absolues mais, comme tout modèle, ils permettent des prédictions fiables. Il est important de noter que cette étude sur le cancer de la prostate s'inscrit dans un travail plus global sur l'ensemble des disciplines et pathologies médicales. Cette présentation prend pour exemple le cancer de la prostate.

Afin de comprendre comment ces modèles mathématiques sont mis en place, il faut s'intéresser à la méthode. D'un point de vue méthodologique, les études scientifiques sont recueillies et compilées à partir de la base de données de l'académie de médecine américaine, PubMed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) la référence en termes de compilation d'études scientifiques et médicales. Ce site fonctionne comme un moteur de recherche, vous trouverez les articles scientifiques d'une thématique donnée en fonction des mots-clés utilisés). Après avoir fait le recueil des documents sur le cancer de la prostate, le travail va consister à les hiérarchiser, les classer. Ce classement se fait en fonction de la thématique (technique, traitement...), du nombre de publication par thématique, de la date de publication (permet de voir depuis combien de temps « on en parle »). Ce classement pourra également être raffiné en fonction du rythme de croissance de publications sur une thématique donnée et ainsi voir comment les scientifiques, les médecins se sont appropriés ce sujet, cette innovation (telle une courbe en forme de montagnes russes, par exemple).

*In fine* au bout de 3-4 ans, on pourra prédire l'évolution et le devenir d'une innovation en fonction du comportement de publication. Cette prédiction pourra aider les praticiens dans leur quotidien, les autorités de santé publique dans leurs projections.

### Etat des lieux sur les données du cancer de la prostate

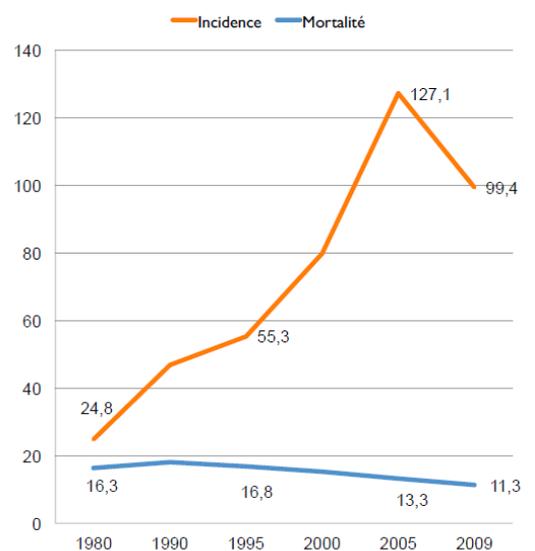
Avant de commencer le recueil de publications et leur analyse, il est nécessaire de recontextualiser et de s'intéresser aux données sur le cancer de la prostate.

Le premier élément que l'on regarde va être l'incidence et la mortalité. Les chiffres nous montrent une diminution importante de l'incidence du cancer de la prostate (nombre de nouveaux cas chaque année) à partir de 2005 (voir le graphique, incidence courbe orange ; mortalité courbe bleue).

L'élément important à prendre en considération pour comprendre l'évolution de l'incidence, c'est qu'elle dépend virtuellement de la détection par dosage PSA (dont on s'est rendu compte qu'il n'était pas aussi sensible et spécifique que ce que l'on pensait). D'une manière plus fine, deux facteurs vont intervenir :

- **Epidémiologique** : « mathématiquement » un grand nombre de patients a été dépisté d'un cancer de la prostate lorsque les outils de dépistage ont été largement déployés. Puis mécaniquement le nombre de nouveaux cas a tendance à diminuer avec la systématisation du dépistage.
- **Social** : Prise en compte du risque de sur-traitement et de « sur-diagnostic »

Courbe représentant l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate

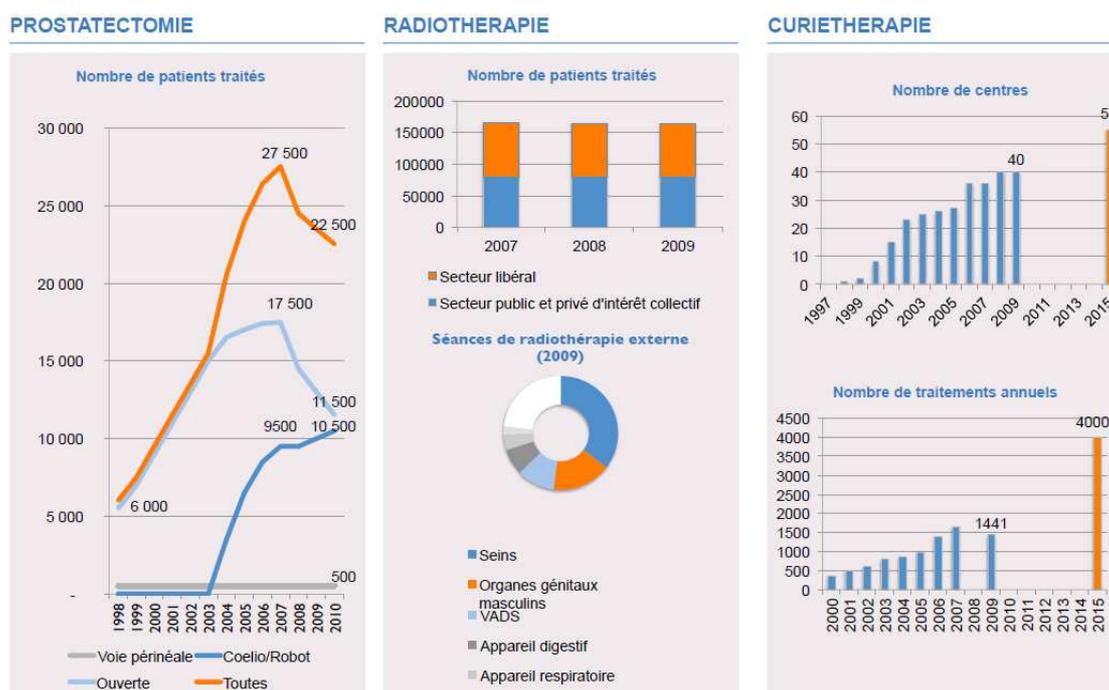


Cette tendance à la baisse de l'incidence s'observe dans tous les pays industrialisés selon les derniers chiffres de l'OMS (organisation mondiale pour la santé) datant de novembre 2014. D'un point de vue pratique cette diminution de l'incidence se traduit par une diminution du nombre de patients qui va entrer dans le parcours de soin. Cela signifie donc que, potentiellement, ces patients ont une perte de chance parce qu'ils n'entrent pas dans le parcours de soin, et donc une perte de chance de poser un diagnostic. Cela pose la question du choix des bons outils de détection, de diagnostic, des traitements à mettre en œuvre pour avoir les meilleurs résultats carcinologiques et fonctionnels.

La deuxième donnée à prendre en considération est la mortalité (*graphique précédent, courbe bleue*). On peut voir que celle-ci diminue constamment depuis 1995, principalement grâce à l'amélioration des traitements et dans une moindre mesure à la détection précoce des cancers curables.

L'état des lieux se poursuit avec une revue des principaux traitements actuellement utilisés contre le cancer de la prostate. L'utilisation de la prostatectomie suit la courbe de l'incidence du cancer de la prostate (*voir graphique ci-après*). Cela signifie que l'on assiste à une diminution du recours à cette technique, concomitante à l'incidence. Seule la chirurgie sous coelioscopie augmente un petit peu, venant remplacer la chirurgie ouverte, mais la somme des deux n'évite pas une diminution globale de la prostatectomie. De son côté l'utilisation de la radiothérapie reste constante au cours des dernières années ; la recours à la curiethérapie augmente sous l'effet de l'augmentation du nombre de centres la proposant, mais reste mineure par rapport aux deux autres. On estime que cette part continuera à augmenter dans le temps (*voir projections sur le graphique ; données 2013*).

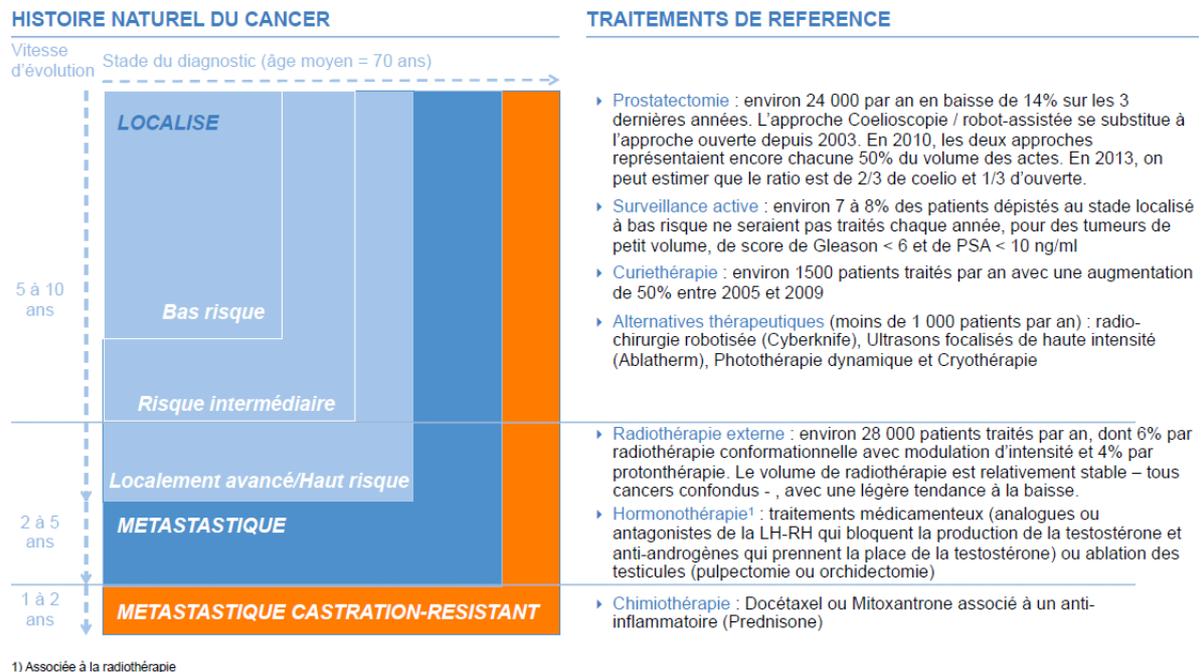
### Évolution de la prescription de différents traitements du cancer de la prostate



Pour permettre une analyse fine des documents de la littérature scientifique, il est essentiel de comprendre l'évolution de la pathologie et notamment ce que l'on appelle « l'histoire naturelle du cancer de la prostate ». Tout d'abord, on peut voir que l'âge moyen de détection du cancer de la prostate est de 70 ans. Au stade localisé, la vitesse d'évolution est de l'ordre de 5 à 10 ans. Plus on avance dans les stades plus l'évolution sera rapide (par exemple : au stade métastatique résistant à la castration : de l'ordre de 1 à 2 ans). On remarque aussi qu'au cours des dernières années, la part des cancers au stade localisé n'a cessé de croître (détection précoce, PSA), permettant le développement d'une aire thérapeutique agrandie dans laquelle on peut y intégrer un certain nombre de nouvelles solutions. Ici, l'innovation est stimulée par l'idée de pouvoir offrir des solutions nouvelles au plus grand nombre ; dès les stades précoces.

Chaque stade de la maladie possède ses thérapies privilégiées, de référence. La collecte d'informations sur les traitements (« matière première ») s'est faite à partir de sites internet de référence tel que l'INCa (Institut National du Cancer).

### Traitements de référence en fonction des stades du cancer de la prostate



## Analyse

Pour comprendre les innovations qui peuvent naître, un premier travail a consisté au croisement des données entre les traitements de références et les grandes ruptures attendues dans l'offre de soin d'ici 2030.

Une dizaine de ruptures peuvent être anticipées dans l'offre de soin. De manière synthétique on peut les résumer en :

- Gestion du risque / Amélioration des chances
  - Prévention
  - Dépistage
  - Coordination et Parcours de soin
  - Autonomisation du patient
- Diagnostic
  - Biologie moléculaire
  - Imagerie
- Un intermédiaire entre diagnostic et traitement :
  - Imagerie interventionnelle
- Traitement
  - Chirurgie mini-invasive (par exemple la coelioscopie)
  - Alternative à la chirurgie / Substitution (par exemple : les thérapies focales)
  - Greffe / Prothèse

Dans un deuxième temps, des requêtes vont être faites au moteur de recherche de la plateforme PubMed en associant un traitement de référence et une rupture. Par exemple : « Prostatectomie » et « Autonomisation du patient ». Des résultats vont alors être proposés par le moteur de recherche.

Au sein de ces résultats, on va trouver des mots clés qui seront plus ou moins utilisés et qui vont permettre de tisser une toile autour d'une innovation. Par exemple si le mot clé « fusion d'image » apparaît plusieurs fois sous différentes requêtes, on peut penser qu'il s'agit d'une innovation qui est en plein développement.

Pour résumer la méthode, on analyse successivement l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate, l'histoire naturelle du cancer de la prostate, les traitements puis les ruptures. Cette analyse permet « d'écramer » et de ne retenir que les innovations qui nous paraissent les plus pertinentes selon l'outil utilisé.

Ensuite, les publications scientifiques sont regroupées en fonction de l'innovation dont elles sont sujettes. Schématiquement, sur une innovation donnée, on va faire des piles de publication et on va regarder l'évolution de cette pile en fonction du temps. Cela va permettre de mesurer le « niveau d'impatience », l'envie des scientifiques de parler (et de chercher) de cette innovation. Des courbes peuvent alors être tracées représentant le taux annuel moyen de publication dans le monde, d'une innovation donnée.

Ces courbes vont permettre de situer une innovation par rapport à l'engouement qu'elle suscite. Ce que l'on remarque, c'est une quantité importante de publication scientifique suivant la « découverte » d'une innovation. Cela va s'expliquer par l'attrait pour la nouveauté et les espoirs qui peuvent être fondés. Suivra ensuite une décroissance dans le volume de publication du fait d'une déception consécutive à l'enthousiasme. Puis, une nouvelle augmentation, car des équipes de recherches auront peut être expliqué un mécanisme d'action, documenté un processus physiopathologique... et l'engouement pourra repartir. Grâce à ces indicateurs, on pourra savoir si une innovation est arrivée à maturité ou est encore en phase de développement. Il faut prendre en compte dans ces analyses, que la qualité des publications n'est pas prise en considération. Seul le « buzz », l'intensité et *in fine* le nombre de publication sont analysés. La qualité sera prise en compte par défaut en évaluant l'aspect de la courbe et notamment si après une décroissance rapide, elle stagne cela voudra dire que le nombre de publications n'augmente pas et que donc l'intérêt est maintenant quasi nul.

*En réponse à une question de l'auditoire sur l'aspect « Paparazzi » de la technique (s'intéresser uniquement à ce qui fait le « buzz » et qui brille) ; Monsieur Charlot rappelle que l'intérêt de ce travail n'est pas de dire que telle solution sera l'avenir mais de regarder un ensemble de solutions en disant à propos de cet ensemble qu'il y a un faisceau de recherche sur cette thématique, et que l'on peut raisonnablement dire qu'il y a une aire thérapeutique nouvelle qui s'ouvre sur ce sujet. Le but est uniquement de dire qu'il y a un intérêt scientifique. Globalement, ce travail échappe à l'aspect paparazzi, car en plus de recueillir les publications scientifiques, elles sont également lues (par des êtres humains !). Ce n'est donc pas qu'un travail mathématique, cela permet donc d'avoir un recul par rapport aux chiffres.*

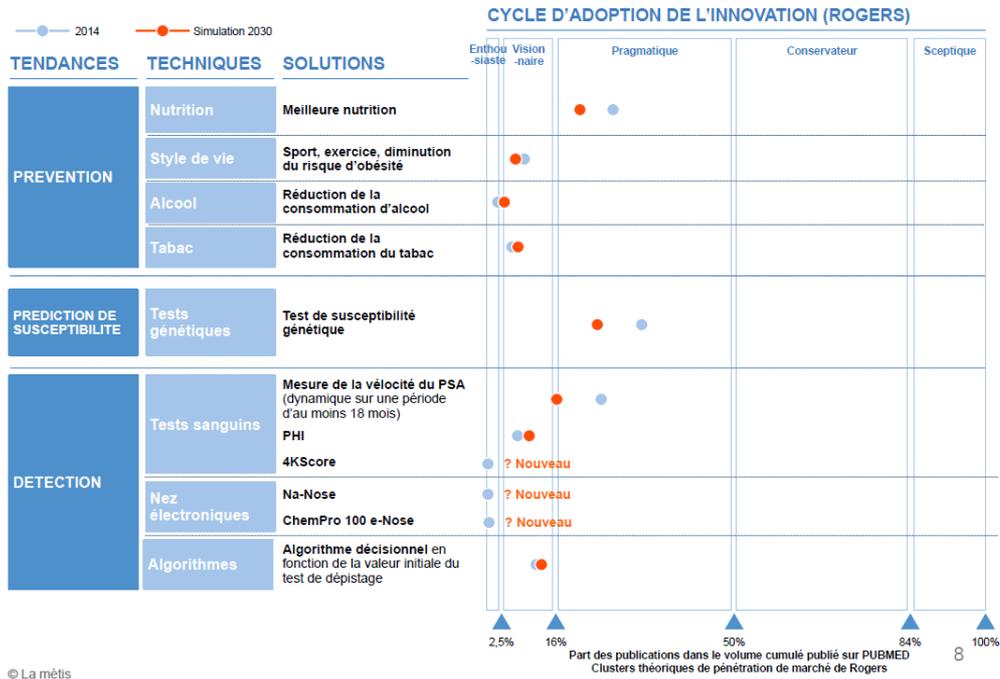
Après avoir téléchargé toutes ces données (moissonné) à partir de PubMed, et effectué une première analyse manuelle, ces données ont été intégrées dans une base. Dans cette base, à l'aide d'un logiciel, il va y avoir un criblage pour discriminer le contenu en fonction des mots-clés.

A partir de toutes ces analyses, on est capable d'établir des tendances.

Pour exprimer les résultats on va se baser selon la théorie du cycle d'adaptation de l'innovation de Rogers : une innovation entre sur le marché grâce à des enthousiastes. Suivront ensuite des visionnaires, des pragmatiques (« si cela fonctionne faisons-le »), les conservateurs (ceux qui attendent vraiment de voir, avant de faire entrer l'innovation chez eux) et enfin les sceptiques (qui attendent le dernier moment pour adopter l'innovation). En prenant en compte les enthousiastes, les visionnaires et les pragmatiques, on touche 50 % de la population.

Dans la représentation graphique, les points bleus correspondent à l'état de l'innovation en 2014 et les points orange sont une projection de l'état de l'innovation en 2030. Pour faire cette projection, un calcul de probabilité a été fait (chaîne de Markov) ; c'est-à-dire le calcul des changements d'état d'une année à l'autre.

## Exemple de représentation graphique prenant en compte le cycle d'adoption de l'innovation



Avant dépistage : Les tendances (prévention, prédiction de susceptibilité, détection) ont été associées aux solutions. Pour pouvoir exploiter les données un outil mathématique a été utilisé, l'indice 100. Cela signifie que l'on va prendre un étalon, la curiethérapie, que l'on estime comme étant le maximum de publication et on lui donne la valeur 100 %. Ensuite toutes les requêtes seront comparées par rapport à cet étalon. Par exemple si la requête « x » a deux fois moins de publications que la curiethérapie, alors elle aura une valeur 50 %.

Les résultats observés permettent de mettre en évidence un attrait, dans le domaine de la détection pour de nouveaux outils tels que le test PHI (test sanguin de détection, non remboursé) ; le 4K score (test sanguin) ; l'utilisation de nez électroniques tel que le Na-Nose.

Pour le diagnostic : ici, on peut avoir un développement en imagerie et notamment de l'IRM prostatique. Dans les années 2030, on estime que le recours aux ultrasons (échographie) sera moindre par rapport à aujourd'hui. De même, la biopsie par IRM va connaître un développement important par rapport à la biopsie par ultrasons. En ce qui concerne la surveillance, on voit un gros potentiel de diffusion du suivi par IRM et biopsie itérative.

Ce travail peut également être fait pour l'étude des traitements au stade localisé (traitements focaux notamment) ou pour les cancers métastatiques (chimiothérapies, développement de thérapies moins toxiques, immunothérapies) selon les mêmes méthodes.

### Que fait-on de toutes ces données ?

Ce travail s'inscrit dans un projet financé par un service dépendant du Premier Ministre, qui s'appelle Etalab (portail unique interministériel des données publiques). Son but est d'améliorer la diffusion des données de santé publique, de progrès médicaux. L'ANAMACaP a été sollicitée pour avoir le regard des personnes qui vont bénéficier de ce travail. Toutes ces informations seront regroupées au sein d'un site internet accessible à tous. L'idée est d'aller progressivement dans l'information. Le modèle de représentation est un classement. Sur cette représentation, il peut y avoir des petits « + » qui permettront d'avoir des informations au niveau de la courbe.

On aura différents niveaux d'accès, de détails (techniques, solutions, traitements...). En cliquant sur une solution thérapeutique, par exemple, on pourra accéder aux publications en rapport via PubMed, aux informations qui le concernent le plus en fonction des critères qu'il a choisi.

En résumé, les informations nous permettent de voir ce qui se dit, ce qui se fait. Elles vont être utiles aux praticiens dans leur dialogue avec les patients. En aucun cas ce travail ne permet de dire qu'une technique, solution est meilleure qu'une autre. Elle mesure simplement l'engouement.

## Questions-réponses

**Question de la salle :** Est-ce que ces courbes ont été corrélées avec le réel ?

**Rép. M. Charlot :** Non, on n'a pas analysé la qualité du contenu de chacun des articles pour dire si telle ou telle solution est prometteuse, pour tel type de patient... Ce n'est pas le sujet. On ne dit pas cette solution est meilleure qu'une autre et encore moins pour tel ou tel patient. On dit simplement qu'il y a un engouement particulier sur une technique. On ne rentre pas dans la qualité de la publication, son impact factor... Cela suffit pour sortir un message d'ensemble.

**Question de la salle :** Y aura-t-il une alternative à l'hormonothérapie dans le futur ?

**Rép. Pr CUSSENOT :** L'hormonothérapie a montré son efficacité mais c'est une conception des années 1940. Aujourd'hui il n'y a pas de rupture conceptuelle, vraie invention ou innovation, qui permet de remplacer l'hormonothérapie. Il y a des améliorations avec des médicaments de plus en plus spécifiques, qui améliorent le confort.

**Question de la salle :** Quel est l'usage de ce type d'études ? Peut-on en faire une comparaison avec la bourse où ce qui compte ce n'est pas l'état réel d'une entreprise mais ce que les autres en pensent.

**Rép. M. Charlot :** L'intérêt est aussi d'avoir ce modèle boursier pour montrer qu'il y a un marché et pouvoir financer ces innovations. Entre les visionnaires et les pragmatiques il y a un abîme, que bon nombre d'innovations n'arrivent pas à passer. Du coup, il faut mettre énormément d'énergie pour que cela passe, d'autant plus lorsque l'on n'a pas de rupture à proposer. Il faut donc publier un maximum, se faire entendre pour que l'innovation passe. Ces travaux permettent de mettre en perspective sur une période longue ces données. L'apport de cette démarche n'est pas de regarder simplement une solution mais de pouvoir remettre en perspective l'ensemble des solutions.

**Question de la salle :** Qui sont les utilisateurs du modèle ? Quid de la pertinence de la prévision à 15 ans ?

**Rép. M. Charlot :** Dans l'idéal, les utilisateurs devraient être les patients, les praticiens pour se former ou investir, les autorités publiques (choisir la bonne taille d'un hôpital, d'un service, de matériels...)  
Il est vrai que dans le domaine de la santé dès que l'on s'éloigne des 5 ans, « on ne sait plus trop ce que l'on raconte ». La force du modèle c'est de dire qu'il y a une trajectoire dans l'appropriation de l'innovation. On arrive à démontrer ce comportement en cloche dans 70 des innovations présentées. La question est alors quelle est la hauteur du pic, et à quelle vitesse cela descend.

## Le Prescripteur

Professeur Stéphane Larré, Chef du service d'Urologie et d'Andrologie du CHU de Reims

Le Professeur Stéphane Larré nous présente les innovations du point de vue du clinicien et comment elles peuvent passer en pratique. L'exposé sera illustré de techniques qui sont perçues comme innovantes du point de vue de l'urologue, et d'autres exemples qui mettront en évidence la difficulté rencontrée dans leur développement (passage de la théorie à la pratique).

Les exemples d'innovation concerneront le cancer de la prostate localisé et métastatique.

### 1) PROBLEMATIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

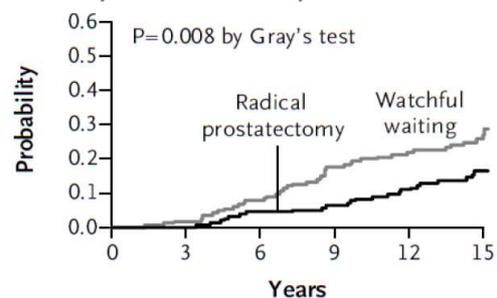
Aujourd'hui, la problématique du cancer de la prostate est liée à son histoire naturelle et à son développement relativement lent. On peut estimer le développement de la maladie à environ 15 ans voire jusqu'à 30 ans dans certains cas. Étant donné cette lente évolution, beaucoup de choses peuvent se passer et les patients, avec l'âge, mourront d'autre chose que de leur cancer de la prostate. Tout l'enjeu sera de déterminer les patients qui, s'ils ne sont pas traités, mourront de leur cancer. Dès lors il faut se poser la question de savoir : si on traite un cancer, sera-t-on efficace ?

Pour illustrer cette problématique, on peut s'appuyer sur une étude randomisée (tirage au sort de l'un ou l'autre des traitements ; random = hasard) sur la prostatectomie (Bill-Axelsson 2011 NEJM). Cette étude se décompose en deux bras (deux groupes) : un bras dans lequel les patients vont subir une prostatectomie et un bras dans lequel les patients n'auront rien (en résumé : traitement ou pas de traitement).

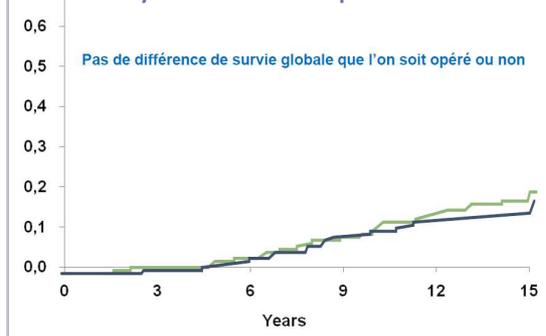
Les résultats nous montrent que chez les patients ayant subi une prostatectomie, 15 % des patients sont quand même mort de leur cancer de la prostate 15 ans plus tard. Ce qui est intéressant, lorsque l'on compare les résultats de l'autre bras, c'est qu'à 15 ans, les patients n'ayant pas reçu de traitement seront 21 % à mourir de leur cancer de la prostate. Cela montre que la différence entre les deux groupes n'est pas significative.

En regardant finement les résultats, chez des patients de moins de 65 ans, il faut attendre 6 à 9 ans pour voir les courbes se séparer et illustrer un mince avantage à la prostatectomie.

Survie globale de patients de moins de 65 ans ayant eu ou non une prostatectomie



Survie globale de patients de plus de 65 ans ayant eu ou non une prostatectomie



En revanche, pour les patients de plus de 65 ans, les deux courbes sont superposées. Il n'y a alors aucun bénéfice en survie globale que le patient ait subi une prostatectomie ou pas. La nuance et la difficulté sont ici de savoir quel patient aura un cancer dont l'évolution sera plus rapide et dont le traitement sera nécessaire en prenant en considération les co-morbidités (problèmes cardiaques etc...). Lorsque l'évolution du cancer est plutôt lente avec un risque plus important de co-morbidités, le traitement du cancer est inutile. On peut alors mesurer toute la difficulté, car les recommandations en France, vont jusqu'à 75 ans.

## 2) CLASSIFICATION ET RISQUE DE DECES

Pour essayer d'y voir un peu plus clair, on peut définir plusieurs groupes de risque de décéder d'un cancer si on ne fait rien. La classification la plus courante est la classification d'Amico, qui se divise en 3 groupes : risque faible, intermédiaire et élevé.

### D'AMICO

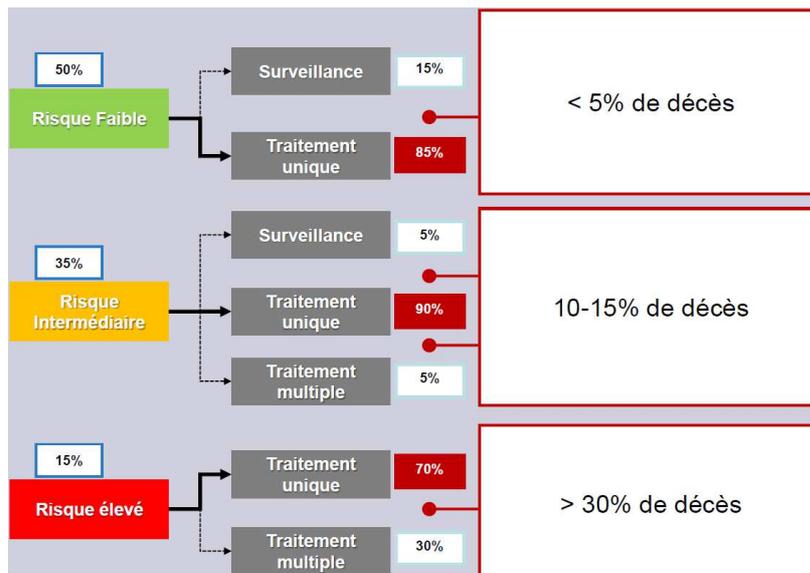
Groupe	Définition	Pronostic: rechute biologique à 5 ans	Modification
<b>Faible risque</b>	PSA ≤ 10ng/ml <u>ET</u> score Gleason ≤ 6 <u>ET</u> Stade clinique T1c ou T2a	< 25%	
<b>Risque intermédiaire</b>	PSA [11 et 20ng/ml], <u>OU</u> score gleason = 7 <u>OU</u> Stade clinique T2b	25-50%	% biopsies positives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

Le groupe « **risque faible** » correspond à des valeurs de PSA inférieures à 10, un score Gleason faible inférieur ou égal à 6 et un toucher rectal qui montre au plus une petite lésion. (Rappel : Le score de Gleason est basé sur la différenciation, le degré d'agressivité de la tumeur. Ce score est la somme de deux valeurs et peut varier de 2 à 10. Plus le score est élevé plus la tumeur est agressive).

Le groupe « **risque élevé** » correspond aux valeurs de PSA au delà de 20, un toucher rectal qui montre une tumeur importante, et un score de Gleason élevé.

57 000 cas et 9 000 Morts



Aujourd'hui, parmi l'ensemble des patients, on trouve principalement des gens appartenant au groupe « risque faible », dont le risque de décès sans rien faire (pas de traitement) est inférieur à 5%. Pourtant dans ce groupe, 85 % des patients ont un traitement (chirurgie, radiothérapie...). De l'autre côté parmi les patients appartenant au groupe « risque élevé », 70 % des patients vont recevoir un traitement unique (chirurgie, radiothérapie...) alors que l'on sait que des traitements multiples (radiothérapie +/- chimiothérapie +/- chirurgie...) sont plus efficaces car la maladie

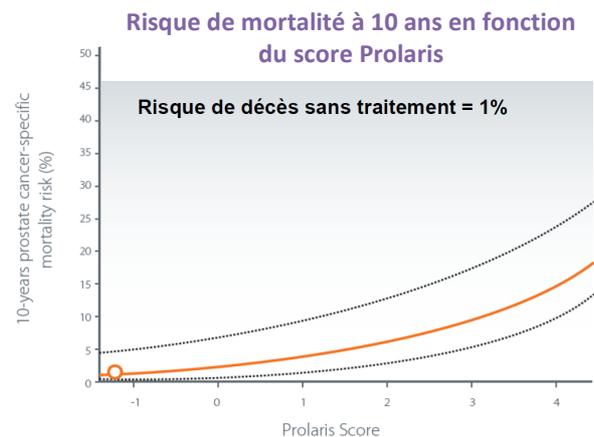
est plus agressive. Cette classification d'Amico est cependant simple et ne permet pas de mettre en évidence un certain nombre de différence entre les patients (chaque patient est différent).

### 3) INNOVATIONS DANS LES CANCERS DE LA PROSTATE LOCALISES

#### Le test Prolaris

Pour avoir plus d'informations, un test a été développé. Il s'agit d'un test américain, le Prolaris, disponible en France mais qui n'est pas remboursé. Le principe consiste à envoyer à un laboratoire situé en Allemagne, la zone cancéreuse d'une biopsie de prostate, et d'utiliser les outils de biologie moléculaire pour analyser la puissance (l'activation) des gènes qui permettent la division cellulaire. A partir de là, on pourra définir un score qui correspondra à la vitesse de développement de la tumeur. Ce score est très prédictif de la survie à 10 ans. Il va ainsi permettre de dire avec une précision plus ou moins importante quel est le risque. Cette information va rassurer le chirurgien ou l'oncologue qui prend en charge son patient : il pourra, par exemple, se dire « j'ai confiance pour proposer une surveillance ». Cela permet aussi de donner une information plus fiable au patient sur le risque et lui présenter des options thérapeutiques adaptées.

Une étude montre que les patients ayant fait le test Prolaris auront un risque de décès diminué. Prolaris a été évalué en fonction des traitements proposés au patient avant ou après avoir effectué ce test. La comparaison des 2 groupes qui ont reçu un traitement avant ou après avoir fait le test Prolaris montre que les patients ayant fait le test subissent 50 % en moins de prostatectomie et 30 % en moins de radiothérapie. Dans la pratique, ce test va permettre de changer la stratégie chez certains patients pour qui on estimait que le risque était faible et pour qui on va administrer un traitement plus agressif ou inversement. On estime donc que Prolaris permet une prescription mieux adaptée des traitements. Cependant il faut toujours se replacer dans la problématique du cancer de la prostate et de son évolution lente, qui demande un recul de 15 ans pour avoir une évaluation rigoureuse.



D'un point de vue financier, ce test non remboursé coûte environ 2000 €. Le coût pourrait être assumé par le fait qu'il engendre une diminution des traitements ; permettant de contrebalancer le surcoût. La société qui commercialise ce test (qui a donc avant tout un intérêt commercial) a réalisé une évaluation médico-économique. Avec des modèles de Markov (études de probabilité que tel ou tel événement survienne), des projections ont été faites et montrent que cela coûte moins cher dans l'absolu. Une procédure est actuellement en cours auprès des autorités de santé, pour demander un remboursement du Prolaris.

Aujourd'hui, ce test peut être prescrit, il a un marquage CE et est donc autorisé au sein de la communauté européenne, cependant il n'est pas remboursé en France. Il a un intérêt pour les cancers non métastatiques, au début de la maladie pour donner une idée du pourcentage de risque de mourir de la maladie à 10 ans (+/- la part d'incertitude propre à chaque technique). L'urologue peut faire la démarche, si l'on souhaite effectuer ce test, en faisant une biopsie, en l'envoyant au laboratoire d'analyse qui se trouve en Allemagne (résultat dans un délai de 15 jours).

#### L'Ablatherm

Il s'agit d'ultrasons focalisés de haute intensité qui permettent d'avoir un traitement non invasif, plus localisé mais un peu moins efficace (lésions multifocales). L'innovation réside dans le fait que l'on peut traiter une petite partie de la prostate seulement. Actuellement, la troisième génération de machine Ablatherm vient d'être mise sur le marché (FocalOne).

Le concept de la thérapie focale dans le cancer de la prostate peut être expliqué en faisant un parallèle avec les caries dentaires. Ainsi, le dogme voudrait que le cancer de la prostate soit traité en enlevant entièrement la prostate. Cela signifierait donc que pour traiter une carie dentaire, il faille arracher la dent. Pour faire le parallèle, la thérapie focale part du principe que pour traiter la carie il ne faut pas arracher la dent mais traiter la zone de la dent malade.

Parmi les détracteurs de cette méthode, certains mettent en avant la présence de plusieurs foyers tumoraux. Généralement on va retrouver un gros foyer et plusieurs petits.

Les défenseurs de la technique mettront en avant le fait qu'en traitant le gros foyer tumoral, on va gagner du temps par rapport au développement des petits et envisager une stratégie de traitement pour la suite. L'avantage de ce type de thérapie localisée est la diminution importante des effets secondaires. Cela préserve les structures adjacentes (donc du tissu sain) et donne la possibilité de retraiter derrière.

Ces thérapies focales sont diverses, on peut citer : la cryothérapie, l'électroporation et l'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound ; il s'agit d'une sonde introduite au niveau du rectum, qui permet d'aller jusqu'à la prostate, de chauffer les tissus tumoraux par ultrasons et de les détruire).

On estime que 10 à 20 % des patients ont des biopsies positives après un traitement focal. Dans ce cas là, on peut envisager de retraiter ces patients. D'autre part 20 à 40 % des patients verront leur PSA augmenter soit parce qu'il y a un échec du traitement au niveau local, soit parce que la maladie est déjà bien avancée. Les effets secondaires sont très diminués, avec environ 1 % seulement d'incontinence sévère. Lorsque le traitement est effectué, on peut traiter uniquement la glande et éviter les bandelettes de l'érection, traiter la moitié de la prostate ou traiter un segment.

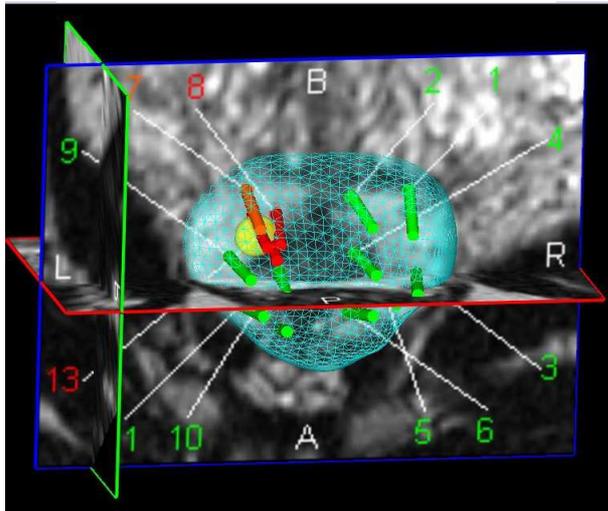


La difficulté dans ce type de traitement par ultrasons focalisés est de localiser le cancer. **Comment le voir ?**

L'innovation ici consiste à cumuler deux approches. Une première approche est l'amélioration de l'IRM qui va nous permettre de localiser un certain nombre de tumeurs. Dans un deuxième temps grâce à une approche de fusion d'images, on va dessiner les endroits où se trouvent les zones suspectes (par le radiologue). Ces images vont être mémorisées dans la machine pour qu'il y ait une transposition et une superposition des images de l'IRM lorsque l'échographie sera réalisée. On peut y associer une modélisation 3D qui permet de localiser où ont été réalisées les biopsies et où se trouve la tumeur (*voir illustration ci-après*). On pourra alors indiquer à la machine la zone à traiter en y précisant la marge que l'on s'autorise.

La machine qui permet cela s'appelle FocalOne, elle est disponible en France mais son coût est de 900 000€ à l'achat. Autre problème, son utilisation n'est pas remboursée. Soit l'hôpital fait l'acte gratuitement, soit le médecin devra utiliser un acte assimilé. Quelques chiffres : une résection de prostate est payée 2500 € par la sécurité sociale ; la prostatectomie totale est facturée 6000 €. Donc en rapportant un traitement par FocalOne à son prix d'achat de 900 000 € sur les bases du remboursement de la sécurité sociale, on peut voir que ce n'est pas viable pour un établissement hospitalier. Cet acte reste pour l'instant de l'ordre de l'innovation auprès de médecins convaincus, qui tentent malgré tout de se regrouper et de diminuer les coûts d'utilisation. L'autre difficulté pour supporter ce coût est qu'à ce jour, le code de cet acte n'est toujours pas passé auprès du ministère de la santé et n'est pas encore dans les textes. En clair, cela signifie qu'il n'existe pas encore de dénomination qui va permettre d'établir un code pour prendre en charge cet acte. Pour palier ces lourdeurs administratives, le gouvernement a lancé un « forfait innovation » c'est-à-dire qu'il a créé un acte qui ne sera remboursé qu'à la condition que les médecins devront évaluer la technique, l'innovation qu'ils utilisent. Cette démarche est intéressante, car elle permet une veille thérapeutique et une évaluation des traitements qui permettra *in fine* de rembourser les techniques efficaces.

### Image superposée d'IRM de la prostate et des carottes de biopsie ciblée



- 👉 **Question de la salle :** Quel est le nombre de machines Ablatherm disponibles en France ?
- 👉 **Rép. M. Charlot :** En France, on compte environ 40 centres équipés de machines de deuxième génération. Un ou deux centres sont équipés de machines de dernière génération (FocalOne) : Lyon (ville où l'Ablatherm a été inventé) plus une machine tournante qui est louée 10 000 € la journée.

### Le Robot (prostatectomie radicale)

Il représente une innovation formidable pour le chirurgien, lui procurant un confort d'utilisation. En revanche, pour le patient, en ce qui concerne le cancer il n'y a pas d'avantage d'un point de vue médical. Si l'on compare toutes les techniques avec ou sans robot, par cœlioscopie, par voie ouverte... le plus important reste l'expérience du chirurgien.

Les avantages du robot peuvent être visibles lorsque la prostatectomie par cœlioscopie n'est pas utilisée en chirurgie de la prostate (comme aux États-Unis). Le robot apportera les mêmes avantages que la cœlioscopie à savoir : une hospitalisation un peu plus courte et moins de pertes sanguines. Des études montrent que les patients vont récupérer la continence et les érections un peu plus vite. Mais au bout d'un an on peut voir que tout le monde a récupéré les mêmes fonctions quelque soit le type d'intervention chirurgicale (ouverte, cœlioscopique ou robotique). Les personnes qui publient sur les techniques de robot ont un très gros volume opératoire, et sont certainement d'excellents chirurgiens avec une bonne technique, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats.

Aux vues des avantages relativement faibles, on peut se poser la question du coût de la prostatectomie robotique : 2 millions d'euros à l'achat plus 2 millions d'euros pour l'entretien plus le coût des consommables (une pince ou porte aiguille réutilisable 10 fois coutent 1500 €, en sachant que l'on a besoin de 4 instruments pour chaque intervention !). On voit donc que la question du coût va se poser, et celle de la gestion raisonnable par rapport aux bénéfices (médicaux) attendus.

Ces questions d'évaluations médico-économiques ont été particulièrement étudiées par les anglo-saxons. Comment fait-on en Angleterre pour évaluer une technologie innovante et comment la sécurité sociale anglaise fait-elle pour prendre en charge les dépenses liées à cette innovation ?

Pour cela, les anglais utilisent un indicateur qui s'appelle le QALY (*Quality Adjusted Life Year*). Cela signifie que l'on mesure le nombre d'années de vie gagnées ajusté à la qualité de vie. Exemple : pour une année de vie en bonne santé on va attribuer 1 QALY. Pour une année de vie mais avec une qualité de vie moyenne, dégradée, on va attribuer 0.5 QALY.

Par exemple, si on prend 3 traitements différents, on regardera le nombre de QALY que rapporte chaque traitement. En France, on adoptera une approche assez intuitive qui va consister à sélectionner le traitement qui aura le nombre de QALY le plus élevé ; et donc le meilleur traitement. En Angleterre, un autre paramètre va entrer en jeu : il s'agit du coût. Pour pouvoir départager les traitements en fonction de leur rapport QALY/coût, un seuil a été instauré : 30 000 £/QALY ( $\approx$  40 000 €/QALY). En clair, si un traitement apporte un bénéfice de 1 QALY mais qu'il coûte 30 000 £ plus cher, c'est la limite à laquelle ce traitement ne sera pas proposé. Dans ce cas là, il s'agit d'un choix politique qui pose une question philosophique : quel est le prix de la santé ? Mais aussi éthique : est-il vraiment éthique de fixer une limite ?

#### 4) INNOVATIONS DANS LES CANCERS DE LA PROSTATE METASTASES

##### Le Cabazitaxel

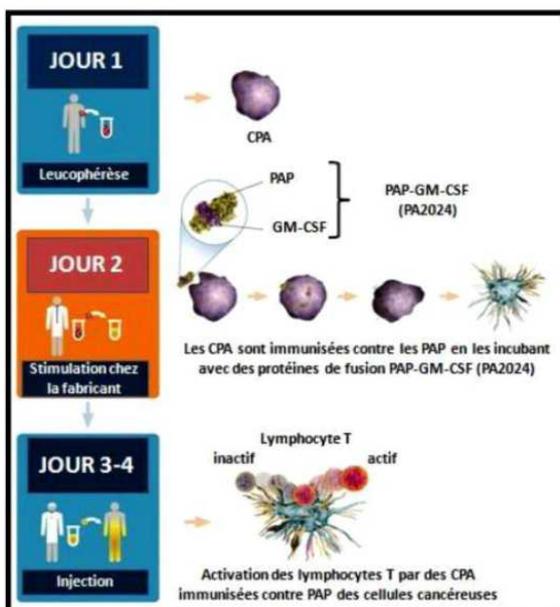
Pour illustrer ce fonctionnement en Angleterre, on peut prendre l'exemple du Cabazitaxel (dérivé du Taxotère). C'est une molécule qui est utilisée dans toutes les chimiothérapies du cancer de la prostate et qui apporte un bénéfice net de l'ordre de 3 mois de survie supplémentaire.

La question à se poser est alors 3 mois mais à quel coût ? Une évaluation médico-économique a donc été réalisée par des experts (le Pr Larré y a notamment participé). L'estimation faite a révélé que le Cabazitaxel revenait à 80 000 £ par QALY, et a donc été refusé en Angleterre (on se rappelle que le seuil fixé était de 30 000 £/QALY). On voit que bien que ce traitement apporte quelque chose au patient, mais son coût trop élevé fait qu'il n'est pas proposé dans ce pays. Cet exemple peut illustrer l'un des freins au développement et à la diffusion de certaines innovations.

##### Le Sipuleucel T

Il s'agit d'une nouvelle forme de traitement, une sorte de vaccin, d'immunothérapie. Le principe consiste à prendre une population de cellules immunitaires du patient (dans le sang), les lymphocytes T, puis de leur « apprendre » à reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Après la prise de sang, cette phase « d'apprentissage » se fait en laboratoire, et les cellules sont ensuite réinjectées au patient lui permettant ainsi d'avoir une immunité plus agressive envers les cellules cancéreuses.

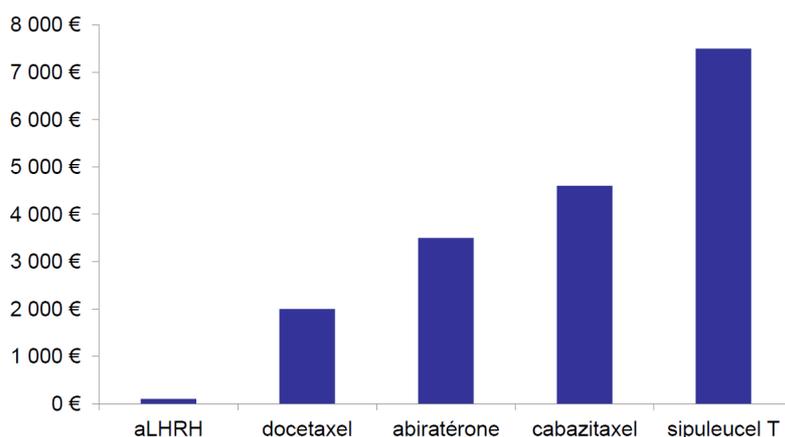
Représentation schématique du protocole de traitement Sipuleucel T



CPA : Cellule présentatrice d'antigène; PAP : Phosphatases acides prostatiques; GM-CSF : Granulocyte-monocyte colony stimulating factor

C'est une technique qui apporte une amélioration nette, mais ce traitement coûte cher, environ 10 000 € par patient évalué à environ 90 000 €. Plus on arrive à des innovations complexes, plus le coût de ces traitements augmente. Pour le financement de la sécurité sociale, cette inflation du prix des traitements est source d'inquiétudes de la part des autorités de santé. Dans l'idéal, il faudrait que les innovations qui arrivent sur le marché permettent d'améliorer les soins en réduisant les coûts. Mais ces coûts sont de plus en plus importants, en grande partie parce que la recherche et le développement sont extrêmement coûteux, avec des brevets très courts et donc une nécessité de rentabiliser l'investissement.

## Coût mensuel de différents traitements du cancer de la prostate



On peut malgré tout dire qu'en France et dans le monde il existe de nombreuses innovations. Cependant, en France, le principe de précaution (qui neutralise toutes les approches optimistes ou pragmatiques) va freiner leur développement. On peut également citer le coût des traitements et la problématique de savoir quel est coût raisonnable d'un traitement en fonction de son bénéfice.

## Questions-réponses

**Question de la salle :** Le test Prolaris a-t-il un intérêt dans les adénomes ?

**Rép. Pr LARRE :** Non, il n'a d'intérêt que s'il s'agit de cancer, sur des biopsies ou des pièces de prostatectomie. L'idée est d'éviter des traitements inutiles. Pour ce qui est du test en lui-même, il permet de mesurer à quelle vitesse les cellules se divisent. Même si certaines études montreraient que sur le tissu sain adjacent, il se passerait déjà quelque chose et qu'il y aurait déjà des lésions, il n'y a rien d'utilisable aujourd'hui.

**Question de la salle :** Le test Prolaris donne-t-il une meilleure indication que le score de Gleason ?

**Rép. Pr LARRE :** Le test Prolaris incorpore le score de Gleason parce qu'il va prendre en compte la prédiction du Gleason à partir du PSA (selon la classification d'Amico) ; ajoutant en plus les données de 30 gènes mesurant l'activité cellulaire tumorale. Le Prolaris est *in fine* meilleur que le Gleason car il est plus complet.

**Question de la salle :** Des études ont-elles été réalisées pour mesurer le risque des thérapies utilisées ?

**Rép. Pr LARRE :** La question qu'il faudrait se poser se situe avant le traitement : faut-il traiter ou pas ? L'évolution du cancer est-elle agressive ou non ? Ensuite, si on doit traiter, la question à se poser est : quel est le traitement le plus efficace ? Actuellement, on ne dispose pas de réponses de haut niveau scientifique pour dire, par exemple, si la prostatectomie est meilleure que la radiothérapie ou que la curiethérapie. Nous ne disposons pas de données d'essais randomisés (essais cliniques avec tirage au sort du traitement à administrer au patient). Des résultats seront certainement publiés d'ici un an ou deux à partir d'une étude anglaise qui s'appelle PROTECT, lancée il y a plus de dix ans. Cette étude consiste, lors du diagnostic, à tirer au sort un traitement qui était la chirurgie, la radiothérapie ou la surveillance. Les résultats de cette étude donneront des indications. Le point faible est que cette étude prend en compte des traitements d'il y a 10-15 ans qui ne sont déjà plus ceux proposés aujourd'hui.

**Question de la salle :** A propos du caractère focal de l'HIFU et de l'Ablatherm. Ce sont des traitements focaux en 2 dimensions (2D) mais en raison de l'interaction avec les tissus, il n'y a pas de focalisation par rapport à l'axe. Donc fait-on vraiment du 3D avec l'Ablatherm ?

**Rép. Pr LARRE :** Avec la deuxième génération de machine Ablatherm, on ne fait pas de 3D, on pourrait dire plutôt du « focal grossier ». Mais avec la dernière génération, la plus petite sphère qu'on puisse traiter est de l'ordre de 5 mm de diamètre. Donc on peut vraiment faire du 3D, car le patient est endormi et ne bouge pas du tout, on aura alors une acquisition du volume de la prostate par l'échographe. Ensuite la machine (l'Ablatherm), va se déplacer dans ce volume pour traiter plan par plan à une certaine profondeur. Il s'agit bien entendu de techniques pour lesquelles, il existe peu d'évaluation, la prudence reste donc de mise.

Concernant l'utilisation des robots, on a parlé d'un plus grand confort d'utilisation pour le chirurgien mais pas de grands bénéfices pour le patient. Au contraire, certains patients étaient même plus insatisfaits après l'opération. Donc, quels peuvent être les autres avantages du robot, par exemple au niveau de la protection des bandelettes nerveuses ? Pour les 2.4 % de moins satisfaits, il s'agit d'une étude américaine, où les patients ont été interrogés sur leur score de satisfaction. Ce que l'on peut imaginer, c'est que l'attente des patients qui ont bénéficié du robot était probablement supérieure aux autres. Comme toute évaluation par questionnaire, il doit y avoir une interprétation derrière. Pour ce qui est de la technique et de la préservation, lorsque le chirurgien passe de la coelioscopie au robot, il a l'impression qu'il peut mieux faire ce qu'il a envie de faire. C'est certainement de l'intuition et la raison pour laquelle les chirurgiens qui utilisent le robot sont convaincus de la supériorité écrasante de cette technologie. La préservation des bandelettes nerveuses est particulièrement difficile, notamment pour trouver le bon plan (spatial). Autre problème, plus on cherche à préserver les bandelettes, plus on se rapproche de la prostate et plus il existe un risque de laisser du cancer. L'idéal, serait d'utiliser le robot pour ceux qui ont des petits cancers (cancer dont on sait qu'il ne faudrait pas traiter !!).

**Question de la salle :** Quels sont les traitements conseillés pour une récurrence après un premier traitement par radiothérapie 5-6 ans auparavant ?

**Rép. Pr LARRE :** Pour répondre à cette question on peut se baser sur les recommandations classiques. Dans ces cas-là, le premier niveau sera l'hormonothérapie. On peut malgré tout nuancer en disant que l'hormonothérapie ne sera pas nécessaire dans l'immédiat pour des formes où le PSA évolue lentement. Il y aura une stratification en fonction du temps de doublement du PSA, de l'âge, des souhaits du patient relatif à la qualité de vie. La deuxième approche, en dehors des recommandations, va être de rechercher une récurrence locale : au niveau de la prostate ou des ganglions mais sans dissémination. Si le cancer est présent dans la prostate irradiée, et n'est pas visible ailleurs, et en fonction de l'état général du patient ; on pourra envisager s'il y a une preuve de récurrence à la biopsie, des traitements de rattrapage. En cas de récurrence avérée après un premier traitement par radiothérapie, on peut pratiquer de la chirurgie mais cela va être compliqué et synonyme d'incontinence sévère. Autre possibilité : les traitements focaux. Les résultats ne sont pas excellents (30 % des cas où l'on a un contrôle du PSA), et on aura plus d'effets secondaires que sur une prostate qui n'aura pas été irradiée. Au final, il existe toujours plusieurs options qu'il faut discuter au cas par cas avec le patient.

**Question de la salle :** Question concernant les QALY. Quid du principe de solidarité ?

**Rép. Pr LARRE :** Il faut se dire que le raisonnement n'est pas pour limiter l'accès aux innovations. Le raisonnement est de se dire que la quantité d'argent disponible pour les soins n'est pas infinie. Etant donné que cette quantité est limitée comment la répartir au mieux ? Evidemment, c'est une question morale, éthique, philosophique mais compliquée. L'idée est de pouvoir trouver une solution, une règle pour être plus juste avec tout le monde quelque soit sa pathologie.

👉 **Question M. MUNTZ :** Monsieur Muntz nous fait part de son rêve de pouvoir éradiquer les conséquences des traitements du cancer de la prostate, et plaide pour un dépistage systématique et gratuit qui permettrait de mettre en évidence uniquement des cancers à des stades précoces et ainsi limiter les conséquences. Quel est le point de vue des intervenants ?

👉 **Rép. Pr LARRE :** Le dépistage est une question importante car « arriver avant que cela soit trop tard » est toujours mieux et permet de gérer les problèmes en amont. La question du dépistage est très sensible d'autant plus que l'on est concerné (si un patient est diagnostiqué hors dépistage à un stade avancé, il pourrait estimer avoir perdu une chance). Cependant, un certain nombre d'études européennes montrent que le dépistage n'est pas un « paratonnerre » absolu à ce stade là. Le dépistage a quelques limites dans la détection, tout ne sera pas détecté. Se pose alors la question de comment dépister, à quel rythme, quelle fréquence. Ce que nous indiquent les données sur une population dépistée dans laquelle il y a eu un tirage au sort pour savoir quel patient aurait un dosage PSA et qui n'en aurait pas. Après 12 ans, 0.36 % de ceux qui n'ont pas eu de dépistage sont décédés. Dans l'autre groupe, qui a reçu un dépistage ce taux est de 0.25 %. On voit que le risque est légèrement diminué mais on est malgré tout sur des volumes assez faibles. Il n'y a pas de doutes que le dépistage réduit le risque de mortalité par le cancer de la prostate mais il ne l'éradique pas aujourd'hui.

Ce dont on est sûr, c'est que les traitements donnent beaucoup d'effets secondaires. Pour certains, les effets vont rester des années et modifier leur qualité de vie de façon durable. La question à poser n'est pas est-ce que le dépistage permet de réduire le risque de mourir d'un cancer de la prostate mais est-ce que « le jeu en vaut la chandelle » ? Le débat se pose alors plus à l'échelle populationnelle qu'individuelle.

Selon le Pr Larré, le dépistage aujourd'hui ne trouve pas tous les cancers. Le protocole Cussenot fait partie des choses intéressantes qui permettent d'améliorer, mais pas encore d'éradiquer.

👉 **Rép. M. Charlot :** Une réponse avec une approche holistique. En rencontrant les différentes autorités administratives, il y est question de détection, mais chacun dans sa case administrative ne va regarder qu'une petite partie du parcours de soin. Avec une approche générale, sur l'ensemble de ce parcours, c'est-à-dire se donner les moyens de détecter relativement tôt mais aussi de diagnostiquer la gravité de la lésion (exemple avec le Prolaris), on pourra proposer en plus des thérapies focales, des protocoles de surveillance active à tous ceux qui peuvent en bénéficier. L'approche médico-économique nous permettra de montrer que les équilibres budgétaires peuvent permettre de dépenser moins en surveillance active, en thérapie focale. Malheureusement, aujourd'hui l'approche globale du parcours de soin dans son ensemble (détection, diagnostic, traitement) est peu regardée. Aujourd'hui les patients sous surveillance active ne représentent qu'un pourcentage faible.

# Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité <sup>vc</sup>

## IRM multiparamétrique

Docteur Raphaëlle RENARD-PENNA, radiologue - Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Cette présentation s'intéresse à l'imagerie du cancer de la prostate.

### Quelques rappels sur le dépistage

Lorsque le dosage PSA est supérieur à 4 ou lorsque l'on détecte des anomalies au toucher rectal, une biopsie sera proposée. Cependant, on sait que le PSA n'est pas spécifique ; son augmentation peut être due à une inflammation ou encore à une augmentation du volume prostatique (due ou pas à un cancer). Les biopsies, quand elles sont effectuées sans imagerie et sans système de guidage, sont faites à l'aveugle. Elles sont réalisées sous échographie, mais avec cette technique d'imagerie on ne voit pas les cancers. Classiquement, il est alors fait 12 prélèvements dans la prostate : 6 à droite et 6 à gauche mais sans visualiser particulièrement l'anomalie. Ce sont donc des prélèvements réalisés de manière aléatoires et qui sont peu rentables d'un point de vue de l'information. Si bien que si on suit les recommandations de dépistage à savoir : **PSA + toucher rectal + biopsie**, cela ne suffit pas pour avoir une caractérisation complète du cancer : sa localisation, son volume ou son agressivité.

### Quelle est la place de l'imagerie pour améliorer le recueil de ces informations fondamentales pour la prise en charge ?

Les personnes porteuses d'un pacemaker ne peuvent pas bénéficier d'IRM (sauf les dernières générations ; toujours se renseigner en cas de doutes). Les corps étrangers métalliques, notamment pour les personnes ayant travaillé dans le domaine des métaux, certaines valves cardiaques sont aussi source de contre-indication. En revanche en cas de prothèse de hanche, la personne peut tout à fait bénéficier d'une IRM.

Plusieurs machines sont actuellement disponibles : 1.5 à 3 teslas (puissance de l'aimant). Les deux catégories sont parfaites pour obtenir une image correcte de la prostate. En ce qui concerne le type d'acquisition des images, il existe plusieurs types d'antennes : certains radiologues vont utiliser des **antennes endo-rectales** (le radiologue place l'antenne dans le rectum du patient pour atteindre la prostate). Mais de plus en plus souvent, ces antennes endo-rectales ne sont plus utiles car les machines d'IRM sont de plus en plus performantes et permettent d'avoir des images de très bonne qualité avec ce que l'on appelle des **antennes de surface**.

Antenne de surface      Antenne endo-rectale



Lorsque l'on réalise une imagerie de la prostate, on parle d'**imagerie multiparamétrique** : on étudie les **séquences anatomiques et les séquences fonctionnelles**.

◆ La **séquence anatomique** (morphologique) va nous donner toutes les informations anatomiques sur la prostate, son volume, la délimitation des contours (capsule, zone transitionnelle qu'on appelle l'adénome, zone centrale, partie périphérique. Dans 70 % des cas environ, les cancers vont se développer dans cette partie périphérique. Dans 20 à 30 %, dans la partie antérieure) et la localisation pour faire les biopsies.

◆ La **séquence fonctionnelle (fonctionnement des tissus)** va nous permettre de caractériser une anomalie. Par exemple une anomalie anatomique peut être due à une prostatite, de l'inflammation, un cancer... On a donc besoin de séquences complémentaires pour nous aider à différencier ce qui pourrait être cancéreux ou bénin. Il existe 2 types de séquence fonctionnelle :

- 1) la **séquence de diffusion**
- 2) la **séquence de perfusion**

- 1) La **séquence de diffusion** est très caractéristique et importante dans les pathologies tumorales car elle permet d'observer le mouvement des molécules d'eau. Dans un cancer, ces molécules d'eau sont retenues (trappées), elles ne peuvent plus bouger et vont émettre un signal particulier. Sur une image, on verra du noir et du blanc et schématiquement le blanc représente les molécules d'eau retenues.
- 2) La **séquence de perfusion** est obtenue avant et après l'injection d'un produit de contraste (dans le sang) : le gadolinium. Le but est de comparer les images avant et après injection du produit de contraste. Le cancer de la prostate a la particularité d'être richement vascularisé. Le produit va donc arriver très vite au niveau des lésions tumorales. Cette séquence va permettre d'avancer et de caractériser les lésions.

Zones de la prostate

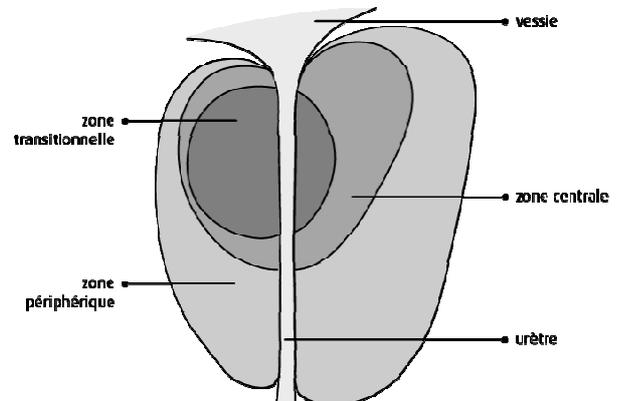


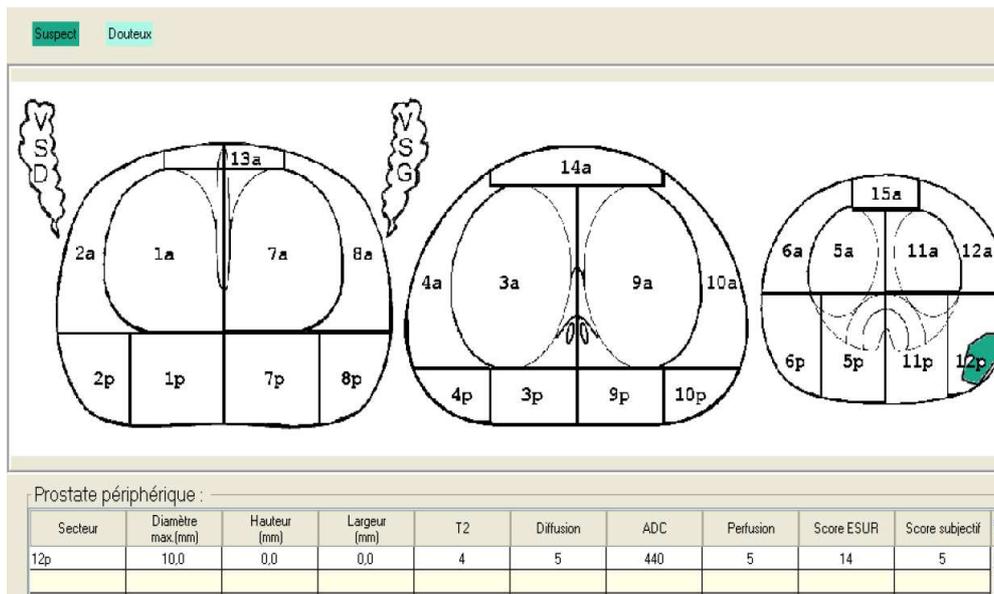
Image d'IRM prostatique



L'IRM possède une très bonne sensibilité et spécificité dans la détection des cancers de la prostate aussi bien dans la zone périphérique que dans la partie antérieure. C'est un examen très performant surtout avec un volume tumoral important et lorsque les cancers sont agressifs (Gleason supérieur à 6 = 3+3). Par contre les performances de l'examen sont moindres pour les petites tumeurs de faible agressivité (Gleason 6). Lorsque l'examen est normal, on a très peu de chance de passer à côté d'une lésion significative (plus de 5 mm, Gleason supérieur à 6).

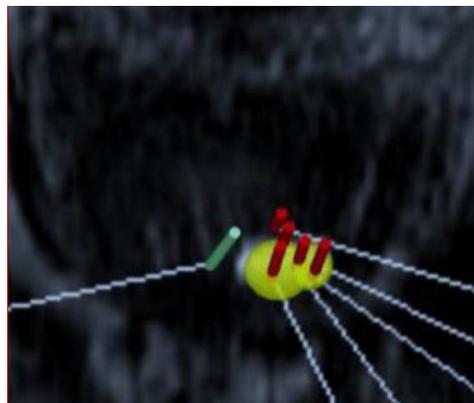
Quelques notions concernant les comptes-rendus fournis avec l'examen IRM. En plus des images, un score est donné dans le compte-rendu. Ce score donne la probabilité de présence d'un cancer. Il s'agit du score **PI-RADS**. Plus ce score est élevé plus il y a suspicion de présence d'un cancer de la prostate. A partir des scores 3, 4, 5, il est recommandé de faire une biopsie, et notamment une biopsie ciblée sur l'anomalie que l'on aurait localisée à l'imagerie. Dans le compte-rendu, on trouvera également un schéma avec la localisation de la lésion pour aider le clinicien, une description précise coupe par coupe. En plus de cela, on aura les scores sur l'ensemble des séquences anatomiques, de diffusion, de perfusion.

## Exemple d'un schéma de prostate donné dans un compte-rendu d'IRM de la prostate



**Exemple d'un patient** qui a eu 4 séries de biopsies toutes négatives. L'urologue a malgré tout voulu effectuer une imagerie IRM, pour vérifier s'il n'était pas passé à côté d'un foyer. Avec l'IRM, on voit en effet quelque chose sur la partie antérieure de la prostate, partie qui n'est jamais biopsiée, car le schéma des biopsies standards est uniquement postérieur. Après biopsies ciblées sur la zone suspecte à l'IRM, toutes se sont révélées positives. On était passé à côté car on ne savait pas où était l'anomalie.

### Image fusionnée des biopsies ciblées, qui se révèlent positives (rouge)



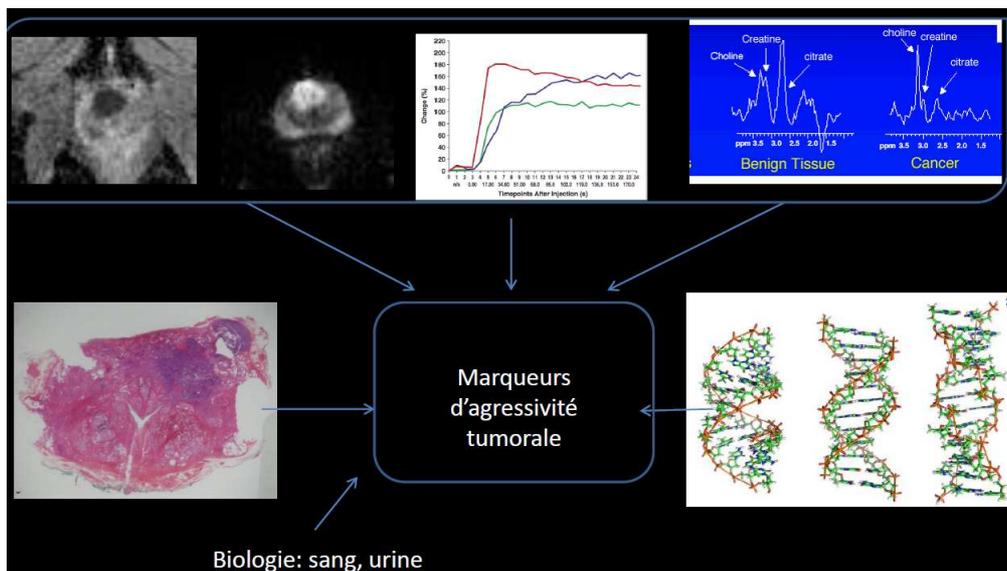
Grâce à la **séquence de diffusion**, on peut avancer sur les questions de caractérisation des cancers (agressivité). Cette séquence permet de détecter le cancer et aussi d'avoir des renseignements sur la caractérisation du cancer de la prostate. Des études ont montré une corrélation entre la séquence de diffusion, la longueur des prélèvements positifs et le score de Gleason. Plus l'imagerie sera prononcée dans un sens (ADC) plus le score de Gleason sera élevé et inversement.

On a également corrélié l'imagerie, les biopsies et les pièces de prostatectomie pour voir si en associant l'imagerie et les biopsies, on arrivait à définir de façon correcte l'agressivité du cancer. On s'aperçoit que l'imagerie est plus prédictive de l'agressivité du cancer que les biopsies standards (non ciblées). Les biopsies standards sous-estiment l'agressivité du cancer dans environ 40 % des cas. Lorsque l'imagerie est faite avant les biopsies, l'imagerie est plus performante pour définir la localisation, le volume et l'agressivité que les biopsies standards effectuées de manière systématique.

On a également montré que l'imagerie est corrélée au Gleason de la pièce opératoire et aux marqueurs immuno histochimiques.

L'objectif de notre travail de recherche actuel est de voir comment combiner les aspects de biologie, d'imagerie, de marqueurs immuno-histochimiques et de génomique. Il s'agit d'avancer au maximum sur le croisement de ces données pour avoir les facteurs prédictifs les plus précis possibles afin de détecter et de déterminer l'agressivité d'un cancer.

L'imagerie de la prostate est fondamentale car elle détecte le cancer, le localise, donne des informations sur le volume et sur les caractéristiques d'agressivité. Ces éléments sont fondamentaux pour guider les biopsies, optimiser la prise en charge du patient dans le choix de la stratégie de traitement. L'imagerie est également utilisée dans le cadre de la surveillance, dans le suivi après traitement pour détecter d'éventuelles récurrences ou pour voir l'évolution de la maladie.



# Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité <sup>vc</sup>

## Biopsies ciblées

Professeur Pierre MOZER, Urologue à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

(Cf. 1<sup>ère</sup> intervention sur le sujet en septembre 2012 : <http://anamacap.fr/telechargement/association/pv/PVAG2012.pdf> )

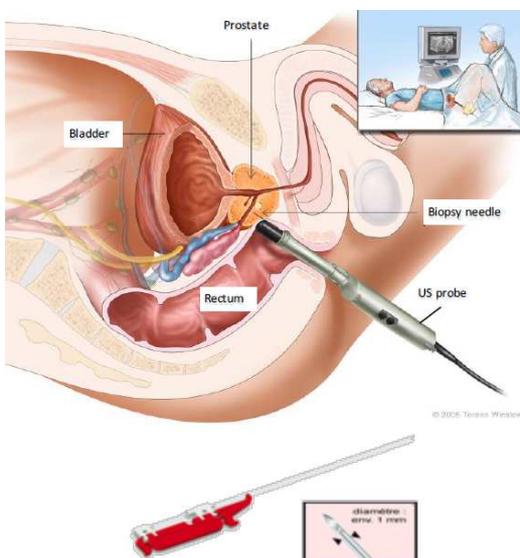
Aujourd'hui le diagnostic et la prise en charge du cancer de la prostate changent. L'urologue seul ne sera pas en mesure d'établir un diagnostic, il devra s'appuyer sur d'autres compétences : radiologie, anatomo-pathologie et génétique. On s'adresse plus à une équipe qu'à un praticien seul. Ce qui renforce cette option part du principe que « l'on fait bien ce que l'on a l'habitude de faire », et donc il ne faut pas hésiter à aller voir des équipes qui ont un certain volume d'actes et qui auront l'ensemble des compétences à disposition. Cela est important car le diagnostic, dès lors qu'il est personnalisé, va permettre d'avoir un traitement personnalisé. Cette personnalisation va nécessiter l'accès à certaines techniques qui vont de la simple surveillance au traitement radical de la glande ; l'accès à des plateaux techniques regroupant l'ensemble des compétences va alors permettre une meilleure prise en charge.

Les nouvelles techniques d'imagerie permettent de personnaliser le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate. Le mot clé est : **Personnalisation**.

Avant, lors d'un diagnostic de cancer de la prostate, le réflexe était quelque peu « spinal » et consistait au retrait de la prostate. Aujourd'hui il est important de prendre en considération chaque patient individuellement, en se disant que le patient A n'est pas le même que le patient B et va nécessiter une attention différente.

### La biopsie standard

Actuellement, le diagnostic final de cancer de la prostate ne repose que sur la biopsie d'une petite partie de la prostate. Elle permet également d'évaluer le pronostic et éventuellement de guider la thérapeutique (dans le cas des thérapies focalisées ou des processus physiques pour détruire la tumeur). La biopsie est un acte très fréquent : on estime qu'en France 150 000 patients bénéficient de biopsie de prostate. A titre de comparaison, pour l'Europe ou les Etats-Unis ce chiffre s'élève à 1 million. Autre comparaison pour montrer l'importance des biopsies de la prostate : une autre pathologie urologique très fréquente, les calculs rénaux, vont concerner chaque année 40 000 patients.

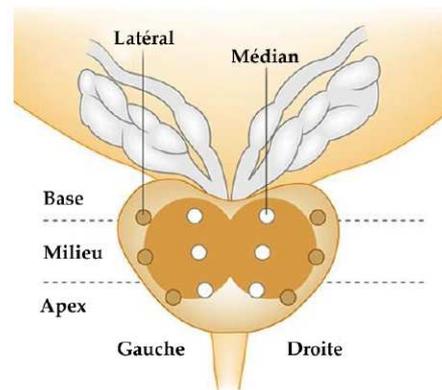


Généralement, les biopsies de la prostate sont réalisées sous anesthésie locale. Il s'agit de recommandations, à quelques rares exceptions près pour des anesthésies générales. On sait que ces biopsies sont bien tolérées si l'anesthésie locale est bien faite, cela permet également d'améliorer le coût. En pratique, elle est réalisée à l'aide d'une sonde échographique endo-rectale. La sonde est introduite dans le rectum. Dans cette sonde se trouve un guide au sein duquel on va passer une petite aiguille qui va nous permettre de réaliser le prélèvement, en s'aidant de l'imagerie échographique. Cette pratique n'est pas dénuée de complications qui peuvent être septiques (fièvre, qui peut nécessiter une hospitalisation pour un traitement antibiotique). S'il y a de la fièvre, ce n'est pas une faute en tant que telle de la part du praticien, bien que cela soit reconnu comme infection nosocomiale.

Ceci est lié au fait que lors de la biopsie, on passe à travers la paroi du rectum dans laquelle il y a des germes qui vont alors pouvoir passer et circuler dans le sang. Partant de ce principe là, une antibiothérapie prophylactique est administrée avant de réaliser les biopsies de la prostate. Malgré cela, de nombreuses personnes sont porteuses de germes résistants, qui ne seront pas pris en charge par les antibiotiques. C'est la raison pour laquelle il est important de savoir à quels antibiotiques le patient a pu être exposé auparavant.

Les saignements représentent la deuxième principale cause de complications. Ces saignements vont être soit au contact du rectum (rectorragie) ; soit dans l'urine pendant quelques jours (impressionnant mais pas grave), soit dans le sperme (noirâtre) dû à la présence de sang dans les vésicules séminales et va durer quelques semaines.

Le fond du problème, est qu'aujourd'hui encore, beaucoup de gens n'ont pas d'IRM avant leur biopsie de la prostate. L'imagerie utilisée actuellement, à savoir l'échographie ultrasonore, ne permet pas, à quelques rares exceptions, de localiser le cancer. En partant de cette image échographique 2D, le praticien va se représenter de manière cognitive, la forme globale de la prostate pour se localiser et réaliser 12 prélèvements (carottes) à l'intérieur de la glande.



→ Echantillonnage de la prostate avec 12 biopsies

On sera confronté à un biais, car d'un praticien à l'autre, la représentation 3D de la prostate ne sera pas la même et ils pourront aboutir à des diagnostics variables. La littérature scientifique montre bien cette faible corrélation entre les localisations théoriques des lésions des biopsies et la localisation réelle sur les pièces de prostatectomie. Cela aura pour conséquences un sous-diagnostic des lésions cliniquement significatives et un sur-traitement des lésions non cliniquement significatives. On peut très simplement l'expliquer par le fait que si on réalise des biopsies randomisées (au hasard), on aura une confiance faible dans la nature des distributions des biopsies et donc de la caractérisation de la maladie. Il y a donc un besoin d'amélioration de ces procédures. La question est alors de savoir comment améliorer cela ?

Cela peut être le cas avec l'IRM que l'on réaliserait avant de réaliser les biopsies.

Trois éléments sont importants en IRM :

- La machine en tant que telle
- Les logiciels qui sont utilisés
- La personne qui interprète les images

On retrouve encore trop fréquemment des patients qui ont passé une IRM mais dont le compte-rendu est difficilement compréhensible. Il faut que le radiologue se « mouille » en situant les lésions sur un schéma, en précisant la taille de ces lésions et leur score.

## La biopsie ciblée

Une fois que l'on sait où se trouve la cible grâce à l'IRM, quels moyens utiliser pour l'atteindre ?

Lorsque l'on regarde les différents plans de coupe de l'IRM et de l'échographie, on se rend compte que cela va être difficile de voir la même chose sous le même angle en IRM et en échographie.

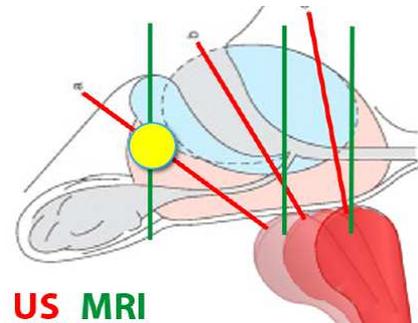
Nous pourrions faire directement les biopsies dans l'IRM. Dans ce cas, le patient est allongé dans l'anneau de l'IRM. Problèmes : cela prend du temps : le patient reste allongé dans l'anneau de l'IRM 45 minutes à une heure ; cela coute très cher ; et cela est difficile par rapport au parc d'IRM aujourd'hui disponible en France.

Nous avons donc songé qu'avec de l'informatique et de l'intelligence, on serait capable de fusionner l'IRM avec les images échographiques. L'idée est d'avoir la sensibilité et la spécificité de l'IRM avec le bas coût de l'image échographique pour ce qui est de la réalisation du geste.

Cette idée a été développée et réalisée sous le nom d'Urostation (Koelis), qui fusionne les images IRM et échographiques en prenant en compte la déformation de la glande (la prostate est mobile, elle bouge avec la respiration, la rétention vésicale et la distorsion du rectum). On prendra donc en compte le fait que la prostate va changer de forme entre le moment où l'on va faire l'IRM et l'échographie (capacités algorithmiques prenant en compte ces déformations). Ce dispositif permet donc de guider et d'enregistrer la localisation des biopsies. L'enregistrement est essentiel dans le suivi de la prise en charge du patient

D'un point de vue pratique, le patient est en position latérale gauche, avec un dispositif d'échographie 3D, et un ordinateur qui va faire la fusion d'images. On obtiendra une image IRM (T2) de la glande. On dessinera les contours dans les 3 dimensions, de façon à obtenir les contours de la prostate issus de l'IRM. Ensuite, on sélectionnera la cible dans l'image IRM (représentation sous forme de boule jaune). Suivra alors l'échographie sur laquelle on va une nouvelle fois dessiner les contours de la glande. A ce niveau on est alors en mesure de fusionner l'image échographique et l'image IRM. La précision de ce dispositif est de quelques millimètres. Une fois la fusion réalisée, on se guide à l'aide de l'image pour pouvoir prélever les biopsies dans la zone jaune (correspondant à la cible issue de l'IRM). *In fine*, on arrive à prélever dans la zone nécessaire. Sur l'image finale, on verra les carottes positives (rouges) et les carottes négatives (vertes). Ces informations sont enregistrées sous forme informatique et pourront être réutilisées dans d'autres dispositifs comme les ultrasons focalisés, la curiethérapie... A la fin cela permet d'obtenir un compte-rendu normalisé, avec l'ensemble des biopsies positives et négatives, les images. \*

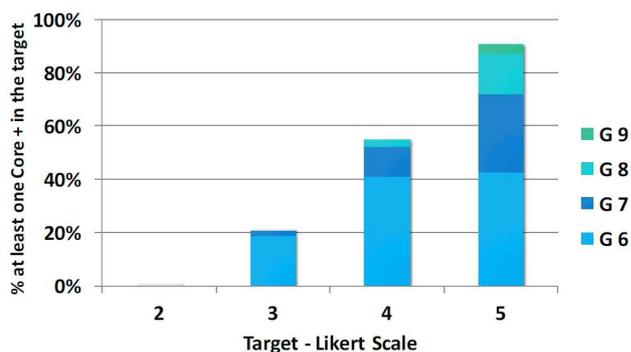
Schéma des angles de vue d'une prostate sous échographie (US) et sous IRM (MRI)



### Représentation de la fusion d'image échographie IRM



Un nouvel outil, déjà discuté dans la présentation du Dr Renard-Penna, est le score de PI-RADS. Il s'agit de la probabilité d'avoir une biopsie positive. Ainsi, plus ce score est élevé, plus la probabilité d'avoir une biopsie positive sera élevée. Cela va changer radicalement les choses, car si un radiologue donne ce score à son patient, pour ce dernier les choses vont être beaucoup plus claires.



Actuellement les axes d'amélioration s'orientent vers l'utilisation d'outils robotiques qui vont permettre l'amélioration du geste (développement d'un robot avec le CNRS et l'Université Paris 6). Une étude clinique est menée pour évaluer l'efficacité de la technique.

En médecine, ce qui fait changer les recommandations ce sont les études de très haut niveau de preuves : les études randomisées contrôlées (tirage au sort d'un traitement, c'est un tiers qui regarde et qui enregistre les données et non le médecin pour éviter les biais).

En ce qui concerne l'Urostation *versus* les 12 biopsies au hasard, une étude randomisée contrôlée a montré que 2 biopsies ciblées sous IRM pourraient remplacer les 12 biopsies traditionnelles. On montre ainsi que cela permet d'améliorer la qualité, c'est moins invasif ; surtout lorsque l'on sait qu'il n'est pas anodin de prélever 12 carottes. Il est donc préférable de n'en faire que 2.

A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy.

Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesb HB, Ukimura O.

Une autre étude, allemande, consiste à comparer de manière randomisée et contrôlée, des biopsies ciblées réalisées dans la machine IRM avec le dispositif de fusion d'images Urostation. A l'origine, cette étude devait inclure 420 patients, mais seulement 210 patients ont été inclus et ont suffi pour mettre en évidence qu'il n'y avait pas de différences entre les deux techniques.

Prospective Randomized Trial Comparing Magnetic Resonance Imaging (MRI)-guided In-bore Biopsy to MRI-ultrasound Fusion and Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy in Patients with Prior Negative Biopsies.

Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, Gabbert HE, Becker N, Antoch G, Albers P, Schimmöller L.

En conclusion « la qualité paye ! ». On peut assimiler cette technique de fusion d'images Urostation à un GPS avec différentes cartes (IRM, biopsies réalisées précédemment,...). Cette technique permet également un archivage des données pour revenir sur ces informations durant le suivi du patient et permet d'exporter les données pour réaliser un traitement focalisé. Tout ceci participe *in fine* à la personnalisation de la prise en charge.

## Questions-réponses

 **Question de la salle :** Il semble qu'il y ait peu de radiologues comme vous spécialisés dans le cancer de la prostate ?

 **Dr Renard-Penna :** Il existe une formation continue au sein de la Société Française de Radiologie et au sein de la société d'imagerie génito-urinaire. L'imagerie est très spécifique à un organe, avec aujourd'hui, des imageurs de la prostate, du sein... Les radiologues sont souvent obligés de s'hyper spécialiser par organe. Les internes et les chefs de clinique sont sollicités de plus en plus souvent pour se former à la prostate. C'est une demande qui se diffuse énormément.

 **Question de la salle :** Qui est Koelis ?

 **Réponse Pr Mozer :** C'est une société française. Ce travail est né dans un laboratoire à Grenoble sous l'impulsion de Jocelyne Troccaz, médaille d'argent du CNRS. Start-up de 20 personnes créée par Mrs Antoine Leroy et Patrick Henri.

 **Question de la salle :** Pourquoi une biopsie sur patient endormi serait-elle moins précise que sur un patient qui n'est pas endormi ?

 **Réponse Pr Mozer :** Ce n'est pas ce que j'ai dit. En fait, on fait aussi bien sur un patient avec une anesthésie locale qu'avec une anesthésie générale. Etant donné que l'anesthésie générale est plus invasive que l'anesthésie locale, il y a moins de sens à faire une biopsie sous anesthésie générale ; à quelques exceptions près (exemple avec des patients stressés).

- 👉 **Question de la salle :** Pour les traitements curatifs, il est important de bien connaître le stade de la maladie, donc quelles sont les méthodes qui permettent d'évaluer ce stade ?
- 👉 **Réponse Pr Mozer :** Dans ce cas l'IRM est primordiale pour vérifier s'il y a effraction au niveau de la capsule. L'IRM fait la différence.
- 👉 **Dr Renard-Penna :** L'imagerie permet de faire le bilan d'extension du cancer et donc de donner des informations sur un stade (T2 *versus* T3 par exemple). En fait c'était même l'indication originale de l'imagerie de la prostate qui a commencé dans les années 1990 ; initialement c'était la seule question à laquelle elle pouvait répondre. Ce n'était pas la cartographie comme ce qui a pu être montré lors de l'exposé, qui est arrivée bien après. L'identification des stades est l'indication la plus ancienne de l'imagerie prostatique. Comme, de plus en plus, on est confronté à de petites lésions, cette indication est de moins en moins importante. Dans chaque traitement curatif, tel qu'une prostatectomie radicale, il doit y avoir une imagerie IRM. Pour aucun organe, on ne prévoit un geste opératoire sans avoir fait une imagerie préalable. L'IRM est recommandée par la société française d'Urologie pour les bilans d'extension du cancer de la prostate ; en revanche il n'existe pas de recommandations concernant l'imagerie avant les premières biopsies pour des raisons médico-économiques.
- 👉 **Question de la salle :** Quel est le délai pour obtenir un rendez-vous IRM ?
- 👉 **Dr Renard-Penna :** Le plateau technique en France est insuffisant et est dépassé par les demandes. Il faut ajouter à cela le fait que les centres sont de plus en plus spécialisés dans la prise en charge de certaines pathologies, ce qui fait que les délais d'attente sont très importants. De nouvelles machines devraient arriver prochainement et vont permettre d'absorber un peu le retard.
- 👉 **Question de la salle :** Pouvez-vous nous donner des précisions sur le score de Gleason et sur les deux chiffres qui le constituent ?
- 👉 **Réponse Pr MOZER :** Le score de Gleason est établi par l'anatomopathologiste en regardant au microscope les biopsies. Il regarde quel est le pourcentage de cellules prédominant. Cela va représenter la première partie du score. Puis la deuxième partie du score correspond au deuxième contingent le plus fréquent. Chacun est noté de 1 à 5. Le score de Gleason est la somme de ces deux scores (plus le score est élevé, plus les cellules sont indifférenciées donc agressives).
- 👉 **Question de la salle :** Existe-t-il une variabilité du Gleason à l'intérieur des carottes cancéreuses ?
- 👉 **Réponse Pr MOZER :** Oui. Entre ce que l'on prélève au niveau de la biopsie et ce que l'on regarde au niveau de la prostate il y a une différence de l'ordre de 30 %. Pour se faire une représentation du grade le plus fréquent, on a besoin de pas mal de matériel et il faut garder à l'esprit qu'une biopsie est une toute partie de prostate de l'ordre de 12 mm de long sur moins d'1 mm ! On imagine bien que la représentation du Gleason est difficile à partir de cet échantillonnage versus une pièce de prostatectomie radicale.
- 👉 **Question de la salle :** Les biopsies ayant quelques inconvénients, est-il possible de diagnostiquer un cancer sans biopsie ?
- 👉 **Réponse Pr MOZER :** Non, il faut avoir une analyse anatomopathologique.
- 👉 **Question de la salle :** Y a-t-il une recherche pour remplacer les biopsies ?
- 👉 **Réponse Pr MOZER :** Avant tout, pour bien s'entendre sur les termes, une biopsie est une série de biopsies. C'est-à-dire que le patient lorsqu'il vient pour une biopsie va subir le prélèvement de plusieurs carottes. Si on diminue le nombre de carottes tel qu'il a été montré au cours de cet exposé, on va probablement diminuer de façon notable le taux de complication. Partant de ce principe on aura toujours le matériel anatomopathologique. Aujourd'hui en France, on ne fait pas de traitement sans preuve anatomopathologique parce qu'il s'agit de « la vérité terrain ».

- Question de la salle :** Comment faire pour diminuer le temps d'attente pour une IRM ?
- Dr Renard-Penna :** Il faut beaucoup d'argent pour acheter beaucoup de machines ! Et des radiologues !
- Question de la salle :** Est-il possible de faire des examens en Suisse ou en Allemagne (ou globalement en Europe) ?
- Dr Renard-Penna :** Il va se poser la question de la machine mais aussi de l'interprétation des images. Il faudra savoir si dans le pays où l'examen est réalisé, il existe une expertise dans le domaine de l'imagerie prostatique. Si c'est le cas, c'est possible.
- Question de la salle :** Qui sont les fabricants des machines IRM ?
- Dr Renard-Penna :** Siemens, Philips ou General Electric.
- Question de la salle :** Quels sont les endroits équipés de telles plateformes en France ?
- Dr Renard-Penna :** Lille, Lyon, Paris, Toulouse, Angers, Brest.
- Réponse Pr MOZER :** Il faut aussi savoir que c'est un tout : il y a la machine et il y a l'Homme. C'est donc aussi une question d'équipe. Il faut plus voir cela comme un programme de développement que simplement des gens et des machines. Pour les villes citées précédemment, il y a des équipes avec des coopérations entre services.
- Question de la salle :** Quelle importance accorder au compte-rendu anatomopathologique, à la longueur du matériel tumoral par rapport à la longueur du matériel prélevé ?
- Réponse Pr Mozer :** Ce rapport était beaucoup regardé quand on faisait des cartographies avec 12 à 20 carottes. Cela change complètement à partir du moment où l'on dirige les prélèvements uniquement sur une zone. On raisonne maintenant différemment, plus sur la longueur maximum que sur le rapport.  
Un grand débat agite actuellement la communauté des urologues sur la valeur seuil de la longueur maximum de tumeur au sein d'une carotte. Actuellement, on s'accorde à une valeur de 5 millimètres.
- Question de la salle :** Quand il y a marge positive, y-a-t-il un rapport précis entre la surface de la marge positive et le risque de récurrence ?
- Réponse Pr Mozer :** Oui, il est de 1 millimètre.
- Question de la salle :** Y a-t-il une contre-indication pour la réalisation d'une IRM avec un stent ?
- Dr Renard-Penna :** Non. Les seules contre-indications concernent des objets métalliques essentiellement. En cas de doutes, valves cardiaques ou de pacemaker..., le patient vient avec son rythmologue lors de l'examen qui pourra, par exemple, débrancher le pacemaker, faire l'IRM puis rebrancher le pacemaker. Tous les pacemakers de dernière génération sont IRM compatible. Il est important que le rythmologue et le cardiologue soient au courant et donnent leur accord.
- Question de la salle :** Peut-on déceler un franchissement microscopique de la capsule ?
- Dr Renard-Penna :** Non. Ce n'est pas de la résolution de l'imagerie. On ne détecte qu'un franchissement qui est étendu. Le franchissement microscopique ne changera pas la prise en charge. Ce qui va changer la prise en charge c'est de savoir s'il y a un franchissement étendu de la capsule à l'espace péri-prostatique, parce que là il y a un bénéfice ou non à opérer. La question à se poser est d'essayer de savoir où il est et de le quantifier pour savoir si le chirurgien pourra agir. La résolution de l'imagerie, si elle ne permet pas de répondre, permettra cependant de dire « j'ai un doute à cet endroit ».
- Question de la salle :** En cas de récurrence, quel niveau de PSA permet de voir quelque chose à l'IRM ?
- Dr Renard-Penna :** A partir du seuil de récurrence biologique : 0,2. Mais, par habitude, c'est exceptionnel de voir quelque chose à 0,2, on voit plutôt des récurrences à partir de 0,5. Dans la littérature certains articles mettent en évidence des récurrences à partir de 0,2. C'est la même chose en ce qui concerne le PET-Scan. Mais un certain nombre de paramètres vont entrer en jeu : le seuil de PSA mais aussi la cinétique (temps d'évolution du PSA). Lorsqu'il y a une récurrence avec une cinétique extrêmement rapide, finalement on s'aperçoit que c'est plus ce dernier élément qui sera le facteur prédictif.

- Question de la salle :** Utilise-t-on les techniques d'IRM décrites pour la recherche de métastases ?
- Dr Renard-Penna :** Pour les métastases il y a ce que l'on appelle l'IRM corps entier qui permet de mettre en évidence les métastases ganglionnaires et osseuses. C'est un peu l'équivalent du PET choline. On peut également utiliser le PET-Scan (glucose marqué) en raison de l'activité métabolique importante des métastases.
- Question de la salle :** Pour les métastases ganglionnaires, refait-on des biopsies ?
- Dr Renard-Penna :** Pour les métastases ganglionnaires, quand une imagerie est en faveur d'une récurrence ganglionnaire, on procédera à un curage, mais rarement à une biopsie. Quand des métastases ganglionnaires sont présentes, elles ne sont pas forcément à l'intérieur de tout le ganglion, il est donc impossible de faire une sélection. C'est également parce que les ganglions sont très difficiles d'accès pour la biopsie, car très profonds.
- Répon. Pr CUSSENOT :** A un curage ou à l'imagerie par PET-Scan parce que l'activité métabolique est importante et qu'elle est la signature d'une métastase par exemple.
- Question de la salle :** Les marges positives sont-elles des aléas de la chirurgie ou entrent-elles dans la décision du chirurgien ?
- Réponse Pr Mozer :** Le chirurgien ne décide pas d'avoir une marge positive ! L'objectif est de ne pas avoir de marge.
- Dr Renard-Penna :** C'est la raison pour laquelle on fait une IRM avant, pour ne pas avoir de marge positive.
- Question de la salle :** La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité permet un traitement focal ?
- Dr Renard-Penna :** Non, cela traite la glande. La radiothérapie n'est pas utilisée en traitement focal au contraire de la curi-thérapie par exemple. Il faut repartir des informations de terrain qui sont que la prostate bouge et change de position. Il sera donc très difficile d'orienter la tête de tir et de localiser l'énergie de la radiothérapie.

# Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité

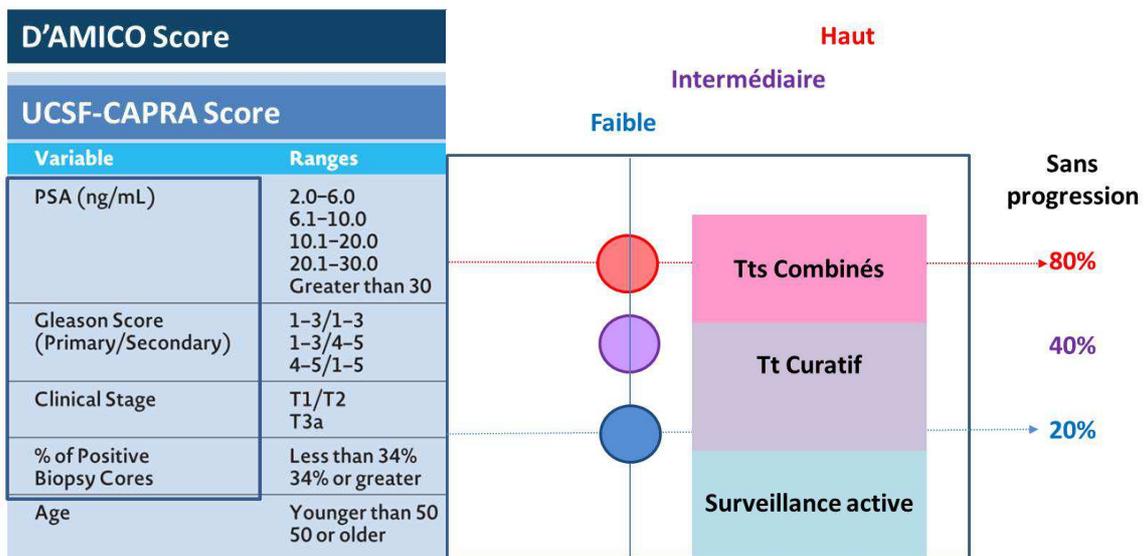
## Marqueurs d'agressivité

Professeur Olivier Cussenot, Urologue/Oncologue à l'Hôpital Tenon (AP-HP), Chef du service d'Urologie de l'Hôpital Tenon, Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du conseil Scientifique de l'ANAMACaP

Pour compléter les exposés sur l'imagerie et les biopsies du Dr RENARD-PENNA et du Pr MOZER, et pour raffiner les éléments pronostiques, aujourd'hui, un certain nombre de marqueurs sont développés. Avec l'imagerie on peut obtenir une cartographie, un stade clinique, pour savoir si une grosse tumeur touche ou dépasse la capsule. On peut donc dire que le stade clinique est devenu un stade radiologique avant tout. Le stade clinique basé sur le toucher rectal est un peu dépassé ! Les biopsies qui donnent la classification (longueur des biopsies ou pourcentage de biopsies positives) vont varier en fonction des techniques utilisées (biopsie au hasard *versus* biopsie ciblée).

Ces éléments, à la base de la classification, associés au taux de PSA vont permettre de déterminer différents niveaux de risque : faible, intermédiaire ou élevé. Ils vont déterminer l'utilisation de traitement.

### Classifications pronostiques anatomo-cliniques



Pour proposer un traitement qui soit le mieux adapté au profil de la maladie, il faut se baser sur des scores dont la fiabilité est importante. Toute la difficulté réside dans la variabilité de certains scores qui vont faire appel à des analyses anatomopathologiques, comme le score de Gleason qui pourra varier d'un pathologiste à un autre ; ceci venant s'ajouter à la variabilité due au lieu où s'est déroulé la biopsie. L'imagerie anatomopathologique par biopsie ciblée raffine le résultat et permet de diminuer ces variations.

## Existe-t-il d'autres paramètres qui vont permettre d'évaluer l'agressivité, et notamment d'améliorer la fiabilité ?

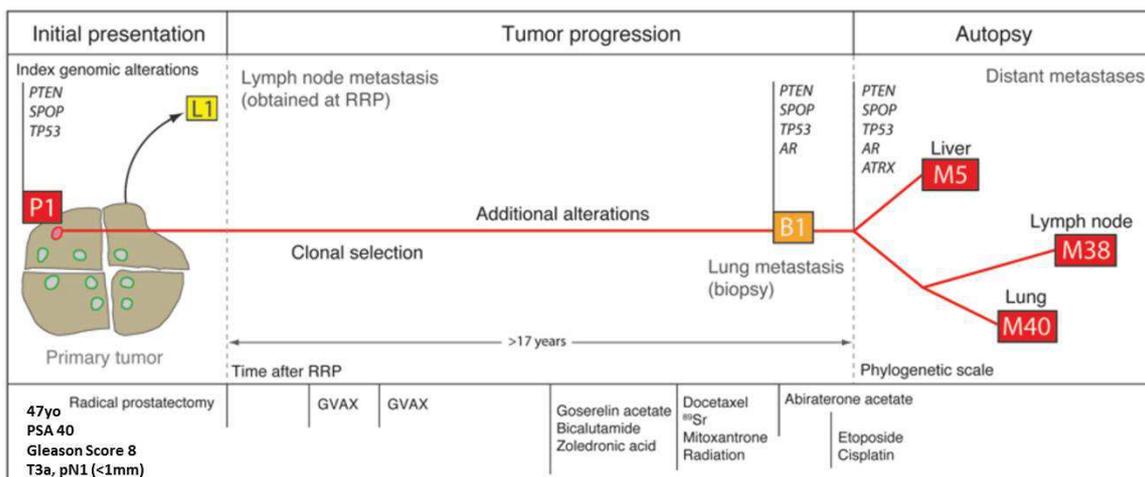
Ces paramètres vont être :

- sanguins : PSA et déclinaisons (PSAD=PSAt/Vol.cc – Phi= p2PSA/fPSAxVPSADt).
- urinaires (PCA3) mais ils ont été abandonnés car ils manquaient de fiabilité.
- d'imagerie fonctionnelle (outils cités précédemment avec le Dr Renard-Penna).
- tissulaires (biopsies)

### Exemple d'un cas un peu caricatural :

Homme de 47 ans, PSA et Gleason élevés, avec une tumeur à un stade avancé et des métastases. L'étude du profil génétique des métastases a permis de pister leur origine. On a pu voir pour ce patient que les métastases étaient toutes originaires d'un clone. Cependant, bien que la tumeur ait été définie avec un score de Gleason de 8, certaines zones de la tumeur avaient un score autour de 4. On a vu que les métastases, elles aussi, avaient un score proche de 4 permettant de confirmer la localisation originale des cellules tumorales. Sur le plan génétique également, cela correspondait à un foyer où le Gleason n'était pas élevé.

#### Origine génétique de clones tumoraux à partir d'une tumeur primaire. Exemple d'un patient



Cet aspect génétique se développe de plus en plus et est maintenant accessible. Avec ces nouveaux tests, on peut re-stratifier les patients, en particulier les patients qui sont à faible risque. En utilisant ces tests de marqueurs moléculaires tels que le Prolaris, on peut classer les patients en fonction du risque. D'autres tests sont actuellement en développement et permettent eux aussi d'affiner, d'optimiser les traitements à utiliser grâce à un typage moléculaire (comme pour le cancer du sein). Ces aspects de marqueurs moléculaires arrivent donc en complément des techniques d'imagerie et complètent l'arsenal à disposition.

## Questions-réponses

**Question de la salle :** Le test PSA est-il en vente libre chez son pharmacien ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Différents tests existent, avec un dosage d'une très bonne fiabilité. Ces tests sont disponibles, ils ont été validés, ils fonctionnent bien. Cependant ils ne sont pas remboursés.

- Question de la salle :** Se dirige-t-on vers un examen unique pour connaître le stade du cancer de la prostate ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Non malheureusement on ne se dirige pas vers cela. Etant donné la variabilité des cancers de la prostate, il est nécessaire de stratifier les patients. On doit alors procéder avec un arbre décisionnel où à chaque étape, des examens sont adaptés. Cela va dans le sens de la personnalisation et de la spécialisation de la prise en charge.
- Question de la salle :** Les cellules cancéreuses émettraient une certaine protéine qui serait détectable par analyse sanguine. Est-ce exact ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Les cellules cancéreuses ont des caractéristiques qui peuvent être détectées ; mais aucune n'a de spécificité pour une utilisation en pratique courante. Le problème est que le taux de sensibilité que l'on peut trouver actuellement n'est pas bon.
- Question de la salle :** Quelle est la corrélation entre le score de Gleason et la production de PSA ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Très schématiquement, plus le score de Gleason est élevé et plus la production de PSA va diminuer car cela correspond à une diminution de cellules saines du nombre de cellules différenciées. Une cellule cancéreuse produit moins de PSA qu'une cellule de prostate normale.
- Question de la salle :** Quid de l'échappement et du score de Gleason ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** C'est plus compliqué que cela car lors d'un échappement, une régulation par le récepteur aux androgènes se produit. Certains échappements vont entraîner une augmentation de la production de PSA, alors que d'autres pas.
- Question de la salle :** Où en est-on de la détection d'un cancer par l'odorat des chiens ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Aujourd'hui l'aspect détection odorante de marqueurs volatils des cancers, est un axe reconnu scientifiquement et qui fait l'objet d'un développement important dont la base (le gold standard) est la détection par les chiens. Cependant l'utilisation de chiens est un peu compliquée et prend donc un peu de temps. Le chien va servir de contrôle dans les évaluations des nez artificiels. Ces derniers détectent des molécules volatiles associées aux cancers. Aujourd'hui, 3 nez électroniques sont en développement. Par exemple, le NaNose qui permet de détecter des molécules volatiles dans le souffle du patient. Un autre nez permet de détecter ces molécules dans les urines. Enfin un dernier, basé sur l'utilisation de nano-capteurs, est en cours de validation.
- Question de la salle :** Pour le suivi des récives, outre le suivi du PSA, existe-t-il des traitements préventifs ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Il n'existe pas de traitements préventifs, mais l'aspect nutritionnel est essentiel. Il faut éviter la surcharge pondérale, pratiquer une activité physique régulière. Un certain nombre de dérivés alimentaires ont montré une efficacité tels que ceux que l'on retrouve dans le brocoli (prostatephane, médicament).
- Question de la salle :** L'utilisation de vitamine D apporte-t-elle quelque chose ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** C'est compliqué à titre individuel, mais elle a un rôle dans la cancérogenèse ou la progression des cancers. Le problème va être la variabilité : un récepteur de la vitamine D ne va pas fonctionner de la même manière chez tout le monde ; à cela vont s'ajouter 3 enzymes qui ne fonctionneront pas non plus de la même manière d'un individu à un autre. Donc 4 facteurs de variabilité interindividuelle. Aujourd'hui, corriger le déficit en vitamine D a un intérêt, en particulier dans l'immunité et la réponse immunitaire anti-tumorale (un certain nombre de cellules qui régulent les lymphocytes T cytotoxiques anti-tumoraux, sont elles-mêmes régulées par la vitamine D).

 **Question de la salle :** Quels sont les marqueurs utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie ?

 **Répon. Pr CUSSENOT :** Cela va dépendre du type d'hormonothérapie. Certaines vont baisser le taux de testostérone, il faudra alors doser le taux de testostérone biodisponible. En effet, un certain nombre de personnes, resynthétise de la testostérone via les glandes surrénales. L'augmentation de la testostérone biodisponible pourra nécessiter l'utilisation d'un autre médicament ou d'un anti-androgène, pour avoir une testostérone indosable. Les réajustements de doses se feront en fonction de la situation clinique du patient.

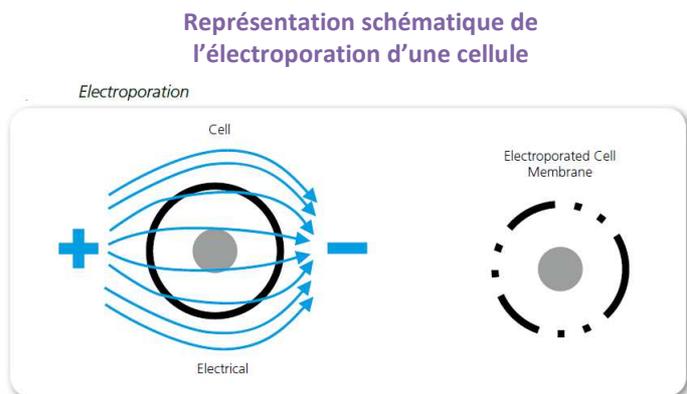
## Un point sur l'électroporation (Nanoknife)

**Professeur Olivier Cussenot, Urologue/Oncologue à l'Hôpital Tenon (AP-HP), Chef du service d'Urologie de l'Hôpital Tenon, Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du conseil Scientifique de l'ANAMACaP**

Il s'agit d'une nouvelle technique dans l'arsenal thérapeutique. L'électroporation cellulaire est une vieille histoire.

### Principe

Cette technique consiste à placer les cellules dans un champ électrique qui va entraîner l'ouverture de pores au niveau de la membrane cellulaire. Ces pores membranaires sont généralement impliqués dans le transport et les échanges d'ions, de liquide à l'intérieur de la cellule. Ainsi l'électroporation va permettre l'ouverture de ces canaux qui permettent la communication entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.



Ce procédé est utilisé depuis assez longtemps dans les laboratoires : on cherche alors soit à faire entrer des gènes dans la cellule pour les modifier génétiquement (même principe que pour la thérapie génique), soit des médicaments de chimiothérapie... On place les cellules sous un champ électrique pour ouvrir les pores et faire entrer ce que l'on souhaite dans la cellule, puis on arrête le champ électrique pour refermer les pores de la cellule et celle-ci retrouve son intégrité membranaire.

Cependant, il se peut que la cellule entre dans un processus d'apoptose (mort cellulaire programmée, différente de la nécrose) si l'électroporation est irréversible. Dans ce cas, l'organisme va devoir mettre en jeu des processus physiologiques pour éliminer les cellules mortes. Parmi ces processus, on peut citer l'inflammation qui va permettre le recrutement de cellules immunitaires (phagocytes, macrophages).

L'apoptose est un type de mort cellulaire dit propre. Elle intervient notamment lors de processus embryologiques. Par exemple lors du développement, nos mains sont « palmées » tel un canard. Pour avoir des doigts agiles tels que nous les avons à la naissance, l'organisme va devoir éliminer les cellules en trop qui se trouvent entre les doigts. Pour cela, il va faire intervenir l'apoptose qui va entraîner la mort « propre » de ces cellules en trop.

La distinction de l'effet réversible ou irréversible de l'électroporation par le champ électrique, se fait juste avant d'avoir un effet thermique. Si on veut un effet réversible, on doit intervenir sans qu'il y ait brûlure des tissus.

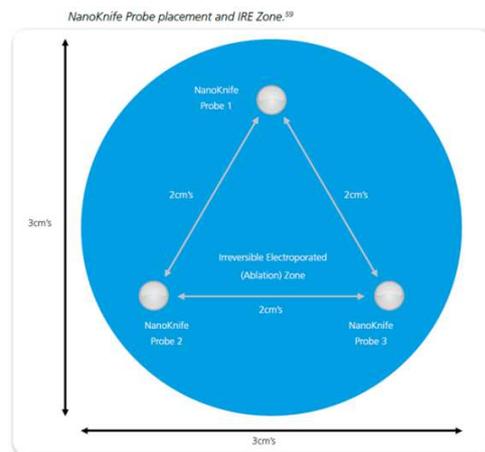
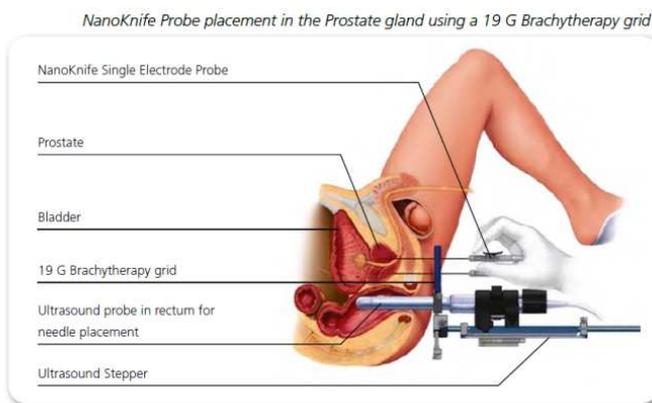
Un autre aspect, encore au stade expérimental actuellement, est l'utilisation de la destruction des cellules qui ainsi seraient présentées au système immunitaire et qui améliorerait son effet contre les cellules tumorales (effet antigénique de l'électroporation).

L'important dans l'utilisation de cette technique est qu'elle respecte l'architecture des tissus et notamment celle des vaisseaux sanguins : cela évite d'avoir des saignements.

Au niveau des tissus, en application thérapeutique, l'électroporation a initialement été développée pour les tumeurs du foie et du pancréas qui étaient considérées comme inopérables sur le plan chirurgical sans avoir un risque hémorragique. Cette technique d'électroporation a l'avantage d'éviter ces risques de saignements en détruisant la partie tumorale tout en conservant les vaisseaux. Son développement dans le cancer de la prostate a montré qu'en plus de préserver les vaisseaux, cela permettait également de préserver les gaines nerveuses.

Cette technique implique l'utilisation d'un générateur et d'aiguilles sur lesquelles sera appliqué le champ électrique. Ce dernier est synchronisé sur l'électrocardiogramme. Ainsi les contre-indications vont concerner tout ce qui est lié aux troubles du rythme cardiaque, en particulier en présence d'un pacemaker.

Les modalités de traitement sont relativement simples. Les aiguilles vont être placées dans la prostate. On va obtenir une cartographie du champ électrique en fonction des électrodes que l'on a placées. Ainsi on aura une vision des « doses » de ce champ électrique sur une zone donnée, et on pourra alors déterminer le volume ou la forme que l'on souhaite détruire. Les applications de cette technique vont être semblables à celles de la curiethérapie. On va utiliser un échographe endo-rectal, des aiguilles (moins qu'en curiethérapie en fonction de la zone à traiter ; de l'ordre de 3 à 5). Habituellement, on utilise 3 aiguilles espacées de 2 à 3 centimètres entraînant une ablation ; en respectant les vaisseaux et les nerfs.



On verra une cicatrisation normale, sans effet de nécrose ou de brûlures, comme on peut le rencontrer avec la cryothérapie ou les ultrasons.

Ce traitement est appliqué avec différentes approches. Aujourd'hui son application pour la prostate se fait de manière « variable » : certains pratiquent des traitements de la glande entière (méthode la moins utilisée aujourd'hui), d'autres en auront une application partielle comme alternative au traitement focal, tel que le cyber-knife focal par exemple.

L'avantage de cette technique c'est, à priori, sa moindre toxicité puisque l'on n'a pas cet effet de brûlure par le chaud ou le froid ; et on peut venir au contact du rectum en arrière sans avoir le risque de faire un trou dans le rectum par congélation (cryothérapie) ou par brûlure.

Cette technique est moins agressive que la radiothérapie, elle touche moins de tissus normaux. En France, aujourd'hui, il existe 2 machines : une à Poitiers principalement utilisée pour des applications digestives, et l'autre est à Paris (Tenon) pour laquelle débutent les traitements pour la prostate mais est utilisée pour le foie à la base.

La machine coûte cher, 500 000 € et les consommables aussi puisqu'une procédure coûte environ 10 000 €. Ce prix élevé réserve l'utilisation de la technique à des cas particuliers, c'est-à-dire des indications particulières de traitement focal, ou pour des patients avec des tumeurs localement avancées pour lesquelles on veut réduire le volume tumoral.

## Questions-réponses

**Question de la salle :** Depuis combien de temps cette technique est-elle en place ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Depuis 5 ans environ en France. En Europe il ne doit y avoir que 5 machines donc ce n'est pas une technique très développée. Le frein à l'utilisation est le coût du consommable (à Paris, par exemple, seulement 20 procédures par an peuvent être réalisées).

**Question de la salle :** En cas de récurrence, cela laisse-t-il la place à l'utilisation d'autres techniques ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Oui, en cas de récurrence cela laisse la place à l'utilisation d'autres techniques. Le Nanoknife est aussi utilisé en rattrapage des échecs locaux de radiothérapie par exemple.

**Question de la salle :** Cela nécessite-il une anesthésie générale ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Oui, cela nécessite une anesthésie générale, comme la curiethérapie car il ne faut pas bouger pendant un certain temps. L'application du champ électrique est au minimum de 30 minutes. Cela va entraîner une contraction musculaire locale douloureuse.

**Question de la salle :** Y-a-t-il des effets secondaires au Nanoknife ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Aujourd'hui dans le cadre du Nanoknife il n'y a pas d'effets secondaires. La récupération est complète. Comme dans tout traitement qui touche à la prostate, dans le mois qui suit les gens sont un peu moins performant sur le plan sexuel, mais à 6 mois – 1 an il n'y a pas d'effets sur la sexualité ou sur la continence.

**Question de la salle :** L'électroporation peut-elle être renouvelée ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Oui autant de fois que l'on veut.

**Question de la salle :** A-t-on le recul suffisant sur cette technique ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** C'est une technique qui est utilisée en routine pour d'autres tumeurs. Après, comme toutes les thérapies focales, l'échec est moins dû à la technique qu'au ciblage. Ceci est vrai pour le FocalOne, la cryothérapie...

**Question de la salle :** L'électroporation peut-elle être appliquée à l'ensemble de la prostate ?

**Répon. Pr CUSSENOT :** Oui l'électroporation peut être utilisée sur l'ensemble de la prostate. Mais c'est également une question de volume. Comme on l'a vu dans la présentation, globalement aujourd'hui on est capable d'agir sur des volumes de l'ordre de 3 cm<sup>3</sup>. S'il s'agit d'une prostate avec un adénome de 60 cm<sup>3</sup> avec beaucoup d'électrodes, un coût de 80 000 € n'est pas très adapté. Le frein est donc ici : le coût en fonction de la taille.

Pour une diminution des coûts il faut voir avec les constructeurs qui développent des innovations.

## Questions-réponses avec l'assemblée

- Question de la salle :** Le Cyber-knife existe dans certains centres en France, mais la réponse dans ces centres lorsqu'on leur parle de la prostate est que ce traitement n'est pas validé pour la prostate. Quelles peuvent être les explications à une telle réponse ?
- Rép. Pr Cussenot:** Le traitement par Cyber-knife est utilisé pour plusieurs cancers (poumon, neurologique...). Le nombre de machines est restreint et le planning d'utilisation est surchargé. Pour l'utilisation du cyber-knife il y aura donc des critères à argumenter pour pouvoir bénéficier de ce traitement. L'argumentaire est pour le traitement de métastases localisées dans un champ irradié, de récidives localisées de petites tailles. Le problème principal est donc le coût et la disponibilité de la machine (parc limité).
- Question de la salle :** Est-il possible de se rendre dans des pays européens disposant d'un parc IRM ou Cyber-knife, par exemple, pour faire ces examens ou traitements ?
- Rép. Pr Cussenot:** Il est tout à fait possible, moyennant finance, d'être traité par Cyber-knife pour la prostate à Paris à la clinique Hartmann ; et sans liste d'attente étant donné le prix !
- Question de la salle :** Existe-il des équivalents de l'ANAMACaP en Europe et notamment en Espagne ?
- Rép. M. MUNTZ :** Se référer au site Internet d'Europa Uomo, coalition qui regroupe les associations européennes de malades du cancer de la prostate de 23 pays.
- Question de la salle :** Existe-il en France, comment cela peut se faire dans d'autres pays, un registre des patients ?
- Rép. Pr Cussenot:** En France il existe des structures avec des observatoires épidémiologiques. Aujourd'hui on a accès grâce à l'open data (partage des données publiques) aux données de l'assurance maladie, qui jusqu'ici n'étaient pas accessibles. On peut donc connaître le nombre de prostatectomie, le type de prostatectomie, les prescriptions de telle boîte de médicaments, le nombre de tests PSA... Ces informations sont données après avoir formulé une requête à l'assurance maladie. Il existe un programme sur le cancer de la prostate pour faire un chaînage de ces données pour un patient sur 5 ans (sur sa prise en charge). L'extraction des données pour la réalisation d'une étude épidémiologique est actuellement en cours (épidémiologie médicale, des traitements et des prescriptions).  
Les discussions actuelles se font pour pouvoir faire un suivi plus long d'un patient donné ; au-delà des 5 ans. Il existe un frein administratif qui va tourner autour des questions d'éthiques, d'anonymisation des données. Les choses se font progressivement.
- Question de la salle :** Certains cancers sont traités de manière génétique par virus, qu'en est-il du cancer de la prostate ?
- Rép. Pr Cussenot:** Ce type de traitement revient un peu à la mode. Il existe un programme européen de thérapie génique utilisant des virus oncolytiques (virus qui ont un tropisme plus spécifiques pour les cellules cancéreuses et vont tuer plus spécifiquement ces cellules tumorales ; notamment parce que ces cellules ont perdu des systèmes de réparation antivirale). Ces programmes reviennent un peu sur le devant de la scène avec des essais notamment pour la prostate et la sphère ORL. Cependant, il faut bien prendre en compte que l'on est encore loin de leur application en clinique de tous les jours.
- Question de la salle :** Quid de l'homéopathie ?
- Rép. Pr Cussenot:** Le Professeur Cussenot n'a pas d'avis sur l'homéopathie.

- Question de la salle :** En Allemagne, il existe une maison du cancer de la prostate : bloc où tous les spécialistes sont réunis. Quelle est la situation en France de ce type de centre ?
- Rép. Pr Cussenot:** En France cela existe à travers les centres d'excellence. Ce n'est pas forcément matérialisé comme en Allemagne mais ils existent. Par exemple, les réunions de concertation pluridisciplinaires dans les CHU permettent d'avoir une vision globale de la prise en charge du patient. Tous les médecins se parlent entre eux au cours de ces réunions. Ce type de réunions ne se met pas facilement en place partout en France pour des raisons de proximité ; il est évident qu'il est plus facile de les organiser sur les gros CHU où tous les services sont concentrés au même endroit.
- Question de la salle :** A propos de la Fondation, y-a-t-il un calendrier ?
- Rép. M. MUNTZ :** Le 30 avril 2015, nous avons rendez-vous dans une fondation importante. Dans un deuxième temps, nous élaborerons un programme pour mettre en œuvre des essais cliniques avec le Professeur Cussenot.
- Question de la salle :** L'ANAMACaP programme-t-elle des conférences grand public en 2015 ?
- Rép. M. MUNTZ :** Oui à Montpellier le 16 septembre 2015 et Limoges cet automne. Pour la journée scientifique 2016, le sujet sera toujours l'innovation avec cette fois-ci la présentation de 3 innovations pratiques qui se font dans les services d'oncologie de 3 hôpitaux français (approche originale).
- Question de la salle :** Après prostatectomie, en cas de récurrence existe-t-il d'autres traitements que la radiothérapie ?
- Rép. Pr Cussenot:** Oui. Après récurrence, la question est la localisation de cette rechute. On va avoir une approche probabiliste. On part du principe que s'il y a récurrence, il y a des chances pour qu'elle ait lieu dans la région où la prostate a été enlevée ; et donc dans 50 % des cas on fait de la radiothérapie, alors que la maladie est ailleurs. Après ce ne sont pas toujours de vraies récurrences tumorales, il peut s'agir de tissus prostatiques sains, de marges non-prostatiques qui produisent un peu de PSA. Quand le PSA s'élève, il faut refaire un bilan d'imagerie, qui peut éviter une radiothérapie inutile et envisager un traitement par hormonothérapie.

Remerciements :

**Au Professeur Olivier CUSSENOT**  
**Aux intervenants de la journée scientifique**  
**Aux membres présents, aux accompagnants, aux invités**  
**Au staff ANAMACaP**  
**A l'hôpital TENON**  
**A l'Institut Universitaire de Cancérologie**  
**A l'Université Pierre & Marie Curie (Paris 6) & Assistance Publique Hôpitaux de Paris**  
**Et à tous les bénévoles qui se mobilisent pour l'ANAMACaP**

/