

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 24 septembre 2013

Par Séverine BERTAUX

**Pharmacien et cancer de la prostate de
la prévention aux traitements**

Membres du jury :

Président : M. Jean-Louis Cazin, Professeur de pharmacologie et pharmacie clinique à l'Université de Lille II, Chef du Département de Pharmacie Clinique au Centre Oscar Lambret

Assesseur : M. Thierry Dine, Professeur de Pharmacie clinique à l'Université de Lille II, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Membre extérieur : Mme Nathalie Willot, Docteur en Pharmacie, pharmacien d'officine à Bavay



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	GRAVE		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Jean-Louis Cazin,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse et de m'avoir guidée dans la réalisation de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Thierry Dine,

Merci de m'honorer de votre compétence et de votre présence au sein du jury de cette thèse. Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Nathalie Willot,

Merci vivement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, ainsi que pour votre disponibilité et vos précieux conseils durant mon stage de 6^{ème} année qui m'ont permis de prendre un bon départ dans la profession.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir tant appris.

A l'équipe de la pharmacie des Glatignies,

Merci de m'avoir soutenue pendant mon année de stage et de m'avoir conseillée.

A Madame Marie-Christine Fauville-Carret et à l'ensemble de l'équipe,

Merci pour votre aide, votre générosité et votre confiance. Vous m'avez fait découvrir l'officine et partager votre savoir dans un accueil chaleureux.

Avec ma profonde gratitude.

A Cédric,

Merci de m'avoir soutenue et d'avoir été présent tout au long de mon parcours universitaire et lors de la réalisation de ce travail. Merci pour ce que tu m'apportes. Aujourd'hui de nouveaux projets s'offrent à nous. Je t'aime.

A mes parents,

Merci de m'avoir permis de réaliser ces études de pharmacie et de m'avoir soutenue tout au long de ces années.

A Blandine et Marie,

Merci pour votre soutien et votre présence tout au long de mes études et à chaque moment important de ma vie, pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir. J'espère sincèrement que cette amitié durera longtemps.

A ma famille et belle-famille,

Merci pour votre soutien, votre présence et vos encouragements.

A mes collègues,

Merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous et merci pour vos encouragements et votre bonne humeur.

Sommaire

Introduction.....	14
Chapitre 1 : Le cancer de la prostate	16
1) Caractéristiques de la prostate saine.....	16
1- Anatomie	16
2- Fonction.....	18
2) Epidémiologie du cancer de la prostate	18
1- Incidence et mortalité en France	18
a-Incidence	18
b- Mortalité.....	19
2- Incidence et mortalité selon l'âge	21
3) Circonstances de découverte et signes cliniques	21
1-Découverte fortuite.....	21
2-Symptômes urinaires.....	22
3-Douleurs osseuses.....	22
4) Diagnostic.....	22
1- Examen clinique: le toucher rectal.....	23
2- Dosage du PSA.....	23
3- Biopsies.....	24
4- Nouvelles pistes : tests urinaires.....	25
5-Autres perspectives : les isoformes moléculaires du PSA libre	27
6- Examens complémentaires	27
a- Scanner	27
b- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	28
c- Scintigraphie osseuse	28
d- Prélèvement de ganglions.....	29
5) Classification.....	30
1- La classification TNM.....	30
a-Définition et critères:	30
b- Stades	31
2- Le score de Gleason.....	32
3- La classification de d'Amico.....	33

Chapitre 2 : préventions primaire et secondaire	35
1) Facteurs de risque et prévention primaire	35
1- Facteurs de risque	35
a- L'âge.....	35
b- Le risque familial	35
c- Les facteurs liés à l'origine ethnique et géographique.....	37
d- Les agents infectieux	37
e- Les hormones stéroïdiennes	37
f- Les expositions professionnelles.....	37
g- Les conditions de vie et l'alimentation.....	38
2-Prévention primaire et pharmacien	39
2) Prévention secondaire : le dépistage.....	40
1-Définition.....	40
2- Critères permettant d'évaluer la pertinence d'un programme de dépistage	41
a-Critères établis par l'OMS en 1970 dans son ouvrage «Principes et pratique du dépistage des maladies »	41
b-Critères établis par l'Anaes en 2004	42
3- Performances d'un test de dépistage	44
a-Performances intrinsèques : sensibilité et spécificité.....	45
b-Performances extrinsèques : valeurs prédictives positive et négative.....	46
4- Récentes études quant à l'intérêt du dépistage systématique	48
a-Etude américaine PLCO	48
b- Etude européenne ERSPC.....	48
c-Rapport de la HAS concernant les résultats des deux études.....	49
d-Rapport de l'AFU concernant les résultats des deux études	51
5-Recommandations françaises	52
a-Recommandations de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) devenue HAS en 2005.....	52
b-Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU).....	53
c-Recommandations de l'Académie nationale de médecine.....	55
6- Recommandations internationales	56
3) Rôle du pharmacien dans la prévention du cancer de la prostate	57

Chapitre 3 : Les traitements	59
1) Stratégie thérapeutique	59
1-Buts des traitements	59
2-Choix du traitement	59
3- Déroulement	62
4- Essai clinique	63
5-Prise en charge de la qualité de vie.....	63
2) Surveillance active des cancers de la prostate	63
1- Introduction	63
2- Caractérisation des formes latentes	64
3- Surveillance active et critères d'instauration d'un traitement	64
4- Protocole en France	65
3) La prostatectomie totale.....	67
1-Principe.....	67
2-Indications	67
3-Préparation.....	67
4-Déroulement	68
5-Les voies d'abord.....	69
a-Prostatectomie par voie abdominale (ou rétro-pubienne) ouverte.....	69
b-Prostatectomie par voie abdominale (ou rétro-pubienne) sous coelioscopie.....	69
c- Prostatectomie par voie périnéale	70
6-Suites de l'intervention	70
7-Effets indésirables	71
a-Effets secondaires plus ou moins fréquents	71
b- L'incontinence urinaire.....	72
c- Les troubles sexuels.....	73
4) Radiothérapie externe	74
1-Principe.....	74
2-Indications	75
3- Déroulement	76
4-Suivi du traitement.....	77
5-Effets indésirables	77
a-Immédiats.....	77
b-Tardifs.....	78

6-Conseils et précautions	78
7-Suivi après traitement	79
5) L'hormonothérapie	79
1-Principe.....	79
2-Indications	79
3-Castration chirurgicale	80
4-Castration chimique	80
a-Analogues de la LHRH.....	81
b- Les anti-androgènes	83
c-Les œstrogènes.....	84
d- Rôle du pharmacien dans l'observance thérapeutique	85
5-Effets indésirables	86
6) La curiethérapie	86
1-Principe.....	86
2- Indications	87
3-Déroulement	88
a-Curiethérapie par implants permanents.....	88
b-Curiethérapie par implants temporaires	89
4-Précautions particulières.....	89
5- Effets indésirables	90
a-Immédiats.....	90
b-Tardifs.....	92
6-Conclusion	92
7) Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU).....	93
1-Principe.....	93
2- Indications	93
3- Déroulement	94
4- Effets secondaires.....	95
a-Immédiats.....	95
b-Tardifs.....	95
5-Suivi	96
6-Conclusion	96
8) La chimiothérapie.....	97
1-Principe.....	97
2-Indications	97

3- Médicaments utilisés	97
a- Uniquement en réserve hospitalière	97
➤ Docétaxel (Taxotère®)	97
➤ Cabazitaxel (Jevtana®)	98
b- Disponibles en officine	99
➤ Acétate d'abiratéronne (Zytiga®)	99
➤ Mitoxantrone (Novantrone®)	100
➤ Estramustine (Estracyt®)	101
4- Effets indésirables	101
9) La cryothérapie	102
1- Principe	102
2- Indications	102
3- Déroulement	102
4- Effets indésirables	103
10) La photothérapie dynamique (ou VTP, c'est-à-dire Vascular-targeted Photodynamic Therapy)	103
1- Principe	103
2- Indications	103
3- Avantages	103
Conclusion	104
Annexes	106
Bibliographie	109

Introduction

Le cancer de la prostate est une de ces maladies dont on parle très peu ; le sujet semble quasiment tabou. Les chiffres nous présentent cependant une réalité très différente : avec une incidence de 71 000 nouveaux cas en France en 2011, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme avant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colorectal (21 500 cas).

En terme de mortalité, le cancer de la prostate se situe au troisième rang après le cancer du poumon et le cancer colorectal.

La baisse constante du taux de mortalité est attribuée à la fois à l'évolution de l'accès à des prises en charge standardisées et aux progrès thérapeutiques mais également et principalement à la fréquence croissante de découverte des tumeurs à des stades précoces où elles sont plus facilement curables qu'à des stades avancés.

La question se pose donc d'évaluer la pertinence d'un dépistage organisé du cancer de la prostate par le dosage du PSA, sujet qui est largement débattu par les autorités de santé depuis déjà plusieurs années.

Une étude européenne et une étude américaine ont d'ailleurs été menées depuis les années 1990 et les résultats, sur lesquels se reposent désormais les autorités de santé, ont été publiés en 2009 dans le *New England Journal of Medicine*.

Quant aux thérapeutiques existantes, actuellement de nombreuses possibilités de traitement sont proposées et de nombreux progrès ont été réalisés dans ce domaine ; plusieurs traitements ont vu le jour récemment et se perfectionnent continuellement avec la recherche afin de réduire au mieux les effets indésirables ou sont encore en cours d'évaluation.

Durant cette thèse, je présenterai dans une première partie les caractéristiques du cancer de la prostate, son épidémiologie, les différentes classifications ainsi que les moyens de diagnostic de plus en plus divers et perfectionnés.

La deuxième partie sera consacrée à la prévention.

J'aborderai d'abord les différents facteurs de risque et le rôle que peut exercer le pharmacien dans sa prévention primaire puis nous verrons la prévention secondaire avec la question du dépistage organisé, les critères de performance requis, les

recommandations françaises et internationales actuelles faisant suite aux résultats des deux études publiés en 2009 et le rôle du pharmacien lors des campagnes nationales réalisées par l'AFU.

La dernière partie concernera les traitements du cancer de la prostate, de l'élaboration de la stratégie thérapeutique au déroulement et suivi de chaque type de traitement, y compris les nouveautés thérapeutiques, en passant par leurs effets indésirables et la prise en charge de ces derniers.

Chapitre 1 : Le cancer de la prostate

1) Caractéristiques de la prostate saine

1- Anatomie [1,2]

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin, qui joue un rôle dans la production du sperme. Elle est située sous la vessie en avant du rectum et entoure le début de l'urètre, canal qui permet d'éliminer l'urine de la vessie. La prostate a la forme d'une châtaigne d'environ 3 centimètres de hauteur et 4 centimètres de large, et est entourée d'une capsule qui sépare la prostate du reste des autres organes du pelvis. Tout autour de l'urètre, un ensemble de fibres musculaires regroupées sous la prostate au niveau du col vésical forment le sphincter urinaire qui contrôle le passage de l'urine en se contractant ou se relâchant, permettant ainsi la continence.

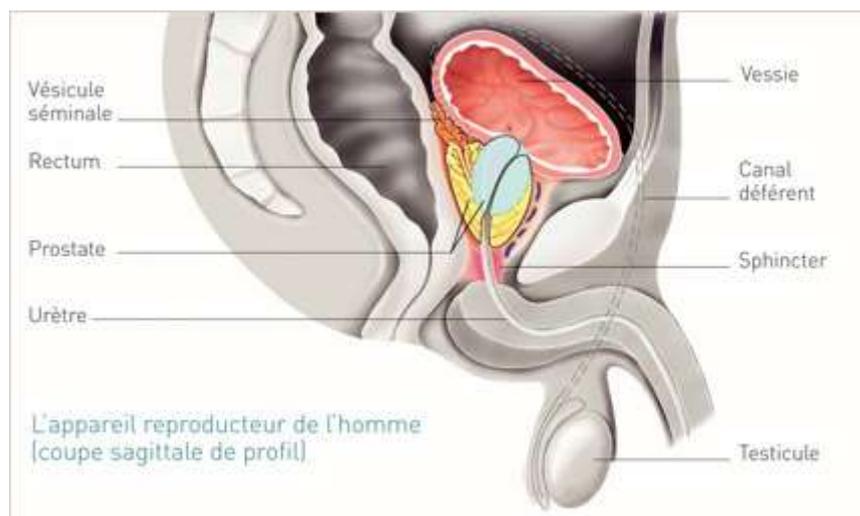


Figure 1 L'appareil reproducteur de l'homme [1]

La prostate se divise en 3 zones :

- **une zone périphérique** : c'est la région de la prostate la plus proche du rectum, c'est pourquoi le médecin peut facilement la palper au cours d'un toucher rectal.

Elle constitue la plus grande zone de la prostate. La majorité des tumeurs malignes de la prostate (environ 75 %) surviennent dans cette zone périphérique.

- **une zone transitionnelle (de transition)** : c'est la zone située au milieu de la prostate en avant des zones périphérique et centrale.

Elle entoure l'urètre, canal qui traverse la prostate, et représente environ 5 % de la prostate jusqu'à l'âge de 40 ans. Avec le vieillissement, cette zone augmente en taille pour devenir la plus grosse partie de la prostate. C'est ce qu'on appelle un adénome de la prostate (également appelé hypertrophie bénigne de la prostate) qui survient chez presque tous les hommes de plus de 70 ans.

L'augmentation de taille de la zone de transition a pour effet de pousser la zone périphérique vers le rectum. C'est pourquoi les tumeurs de la prostate situées dans cette zone de transition ne peuvent être palpées par le médecin lors d'un toucher rectal. Elles peuvent cependant être détectées par une biopsie.

- **une zone centrale** : c'est la partie de la prostate située à la base entourant les canaux éjaculateurs. Elle représente 20% de la prostate.

La prostate est formée de plusieurs lobes : un lobe prostatique antérieur, deux lobes latéraux et un lobe médian, aussi appelé lobe de Home.



Figure 2 Zones de la prostate [1]

La prostate est constituée de différents types de cellules :

- les cellules glandulaires qui sécrètent les liquides pour l'éjaculation,
- les cellules musculaires qui règlent le jet d'urine et l'éjaculation,
- les cellules fibreuses qui maintiennent la structure de la glande.

2- Fonction [1,2,3]

La prostate joue un rôle dans la production du sperme en produisant un liquide , le liquide prostatique. Ce sont les vésicules séminales, situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate, qui produisent la majeure partie du liquide séminal. Ce liquide séminal se mélange aux spermatozoïdes, qui viennent des testicules par les canaux déférents, dans une partie de l'urètre (urètre prostatique) au moment de l'éjaculation permise par la contraction de la prostate. C'est une glande hormono-dépendante de la testostérone.

2) Epidémiologie du cancer de la prostate

1- Incidence et mortalité en France

a-Incidence [4,5,6]

A la demande conjointe de l'INCa et de l'InVS, des projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 ont été effectuées en juin 2011.

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population, pendant un temps donné.

En 2011, avec 71 000 nouveaux cas estimés en France métropolitaine, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme avant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colorectal (21 500 cas). Il touche un homme sur six entre 60 et 79 ans.

Le scénario retenu suppose un taux d'incidence constant depuis 2005 (légèrement augmenté) alors que son augmentation était de 8,5% par an entre 2000 et 2005 et durait depuis 25 ans.

Cette augmentation de l'incidence résultait notamment des effets combinés du vieillissement de la population, de la pratique croissante de dépistage par le dosage du PSA ("prostate specific antigen") et de l'amélioration des moyens diagnostiques.

Il existe probablement un seuil qui correspond à la conjonction de deux phénomènes: d'une part, après plusieurs années de dépistage une partie des cancers prévalents est diagnostiquée et d'autre part, la conscience d'un risque de "surdiagnostic" apparaît chez les soignants et dans la population.

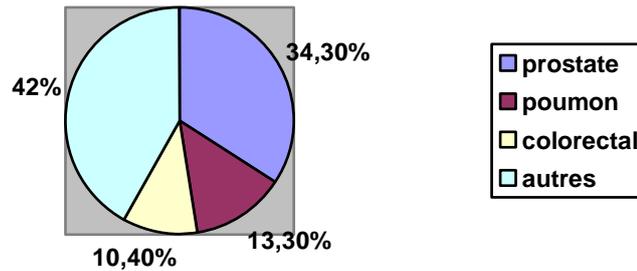


Figure 3: incidence des trois cancers les plus fréquents chez l'homme et contribution à l'ensemble des cancers en France métropolitaine en 2011 [8]

b- Mortalité [4,5,6,7]

En ce qui concerne la mortalité, le cancer de la prostate (8 700 décès) se situe troisième après le cancer du poumon (21 000 décès) et après le cancer colorectal (9 200 décès).

Le scénario retenu repose sur la prolongation de la tendance récente.

La mortalité liée à la maladie a chuté de 33% entre 1990 et 2008 (soit en moyenne 3% par an) malgré une augmentation du taux d'incidence.

La baisse du taux de mortalité observée est principalement attribuée à la fréquence croissante de découverte des tumeurs à des stades précoces limités au diagnostic, lorsque la maladie demeure localisée, beaucoup plus curables que les stades avancés.

Il y a 20 ans, nombre de cancers étaient diagnostiqués à un stade métastatique, ne laissant guère de chance de guérison.

L'évolution concomitante de l'accès à des prises en charge standardisées et aux progrès thérapeutiques y a aussi largement contribué (techniques de prostatectomie, radiothérapie conformationnelle, traitements locaux).

Effectivement, les moyens diagnostiques, les progrès de l'imagerie et les traitements, de plus en plus précis et ciblés, permettent de proposer à chaque patient une prise en charge spécifiquement adaptée, en fonction de son âge, des caractéristiques de sa tumeur et de ses choix de vie.

Cette amélioration tient aussi à la mise en œuvre d'une prise en charge sur mesure, allant de la simple surveillance au traitement curatif discutée lors des réunions de concertations pluridisciplinaires.

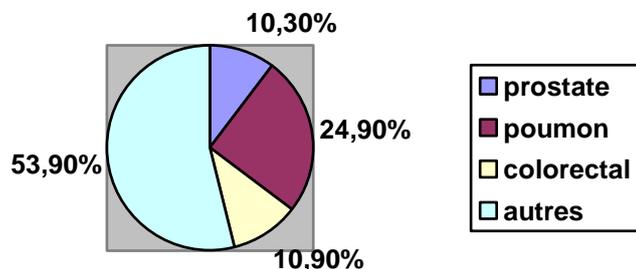


Figure 4 Mortalité des 3 cancers les plus fréquents parmi la totalité des cancers chez l'homme en France métropolitaine en 2011 [8]

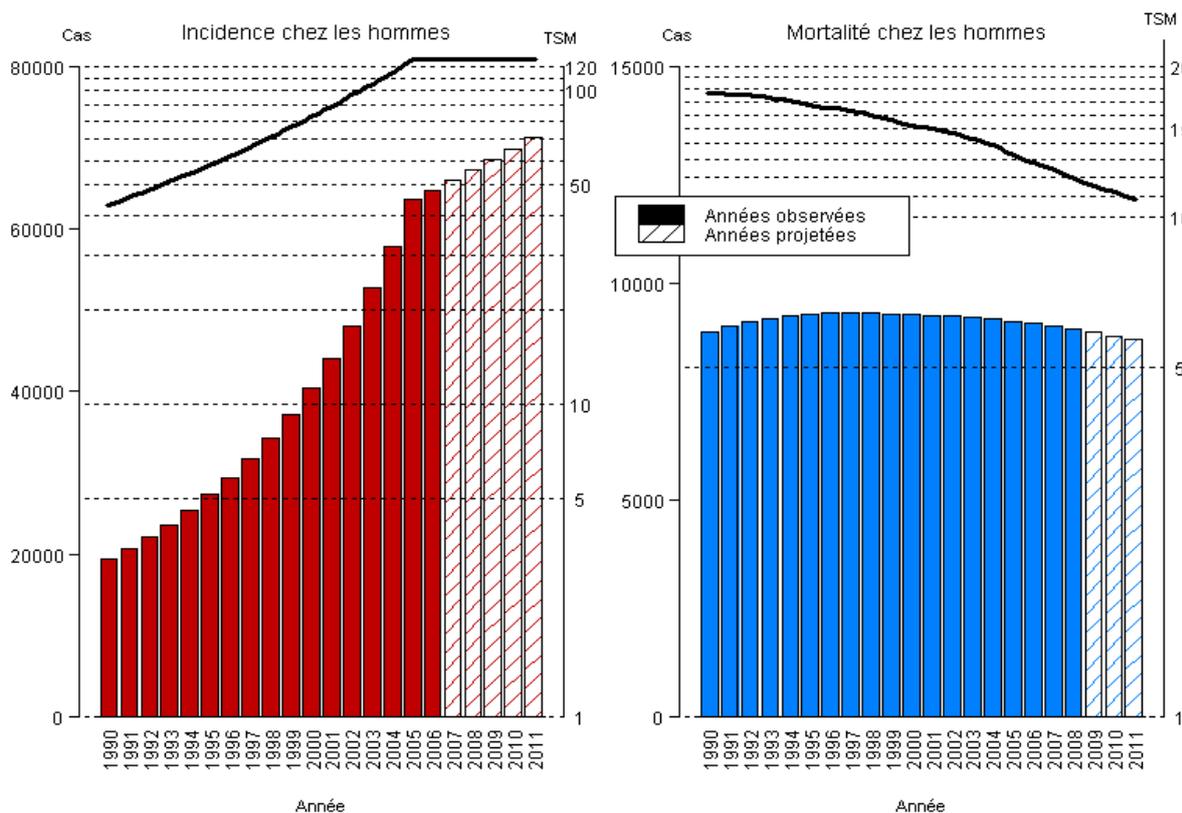


Figure 5: Incidence du cancer de la prostate et mortalité chez les hommes par année depuis 1990[4]

2- Incidence et mortalité selon l'âge [9]

Classe d'âge	Nombre de cas	
	Incidence	Mortalité
[00;14]	3	0
[15;49]	402	10
[50;64]	21 419	561
[65;74]	26 832	1 474
[75;84]	17 961	3 520
[85;+]	4603	3120
Total	71 220	8 685

Figure 6 Nombre de cas et de décès en 2011 en France par classe d'âge, chez l'homme [9]

L'estimation du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate selon l'âge indique une survenue tardive de ce cancer. L'incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. Ainsi, près de 70 % des cancers de la prostate surviennent après 65 ans. L'âge moyen au diagnostic n'est pas disponible pour 2011. Il était de 71 ans en 2005.

3) Circonstances de découverte et signes cliniques [2,10,11]

1-Découverte fortuite

Bien qu'étant le cancer le plus fréquent chez l'homme, le cancer de la prostate est plus rare que l'adénome de la prostate. Il n'engendre le plus souvent aucun symptôme au début de son évolution, c'est pour cela que son diagnostic se fait souvent de façon fortuite, au cours d'un bilan de santé, lors d'une consultation de dépistage ou après une opération pour un adénome de la prostate suite à l'analyse des tissus enlevés.

De nombreux cas de cancers de la prostate survenant chez des personnes âgées sont des données d'autopsie, c'est-à-dire que le cancer était cliniquement muet et que le patient est décédé d'une autre cause.

Il faut savoir que le cancer de la prostate évolue le plus souvent lentement, parfois pendant plus de 10 ans, c'est la raison pour laquelle le dépistage de ce cancer n'est pas recommandé après l'âge de 75 ans, l'espérance de vie à cet âge étant inférieure à 10 ans.

2-Symptômes urinaires

Le plus souvent, le cancer de la prostate n'occasionne pas de troubles urinaires car il se développe plutôt en périphérie de la prostate et ne comprime pas l'urètre.

Cependant, en particulier à un stade avancé, le cancer de la prostate peut engendrer ces troubles qui sont alors semblables à ceux que provoque l'adénome: pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions, surtout la nuit), dysurie (difficulté pour uriner avec diminution du débit urinaire), impériosités mictionnelles (besoin urgent, d'apparition brutale, d'aller uriner), temps d'attente, jet faible, évacuation incomplète, rétention aiguë d'urine (blocage complet), douleurs en urinant, hématurie macroscopique plutôt en début de miction, hémospérme (sang dans le sperme).

3-Douleurs osseuses

Le cancer de la prostate, après un certain temps d'évolution, s'étend à distance, ce que l'on appelle métastases, et plus particulièrement au système osseux. Il se manifeste alors par des douleurs osseuses, des fractures, des compressions médullaires, une hypercalcémie. Il peut s'étendre aussi dans les ganglions abdominaux, le cerveau, les poumons et le foie.

La progression de la tumeur vers le stade métastatique après 10 ans de suivi concerne globalement moins d'un patient sur cinq, en fonction des caractéristiques tumorales.

4) Diagnostic

Deux examens permettent de rechercher un cancer de la prostate: un toucher rectal et un dosage du PSA. Ce sont les meilleurs moyens pour détecter le plus tôt possible un cancer de la prostate. Si une anomalie est retrouvée par l'un de ces deux examens, le patient doit consulter un urologue.

1- Examen clinique: le toucher rectal [12,13]

Le premier moyen de diagnostic est l'examen clinique qui repose sur la palpation de la prostate lors d'un toucher rectal.

C'est un examen clinique qui peut être réalisé en routine au cabinet du médecin généraliste. Il consiste à examiner la prostate en la palpant avec le doigt à travers la paroi du rectum. Ce geste est indolore et d'une grande simplicité; le patient est généralement couché sur le dos, cuisses pliées, ou à genoux. La palpation est rapide et sans effet secondaire.

Le toucher rectal permet au médecin de détecter une augmentation de volume, un éventuel durcissement de la prostate (la prostate normale est souple) ou la présence d'irrégularités à sa surface. Cet examen ne révèle que des tumeurs palpables.

Plus de 10% des cancers de la prostate sont révélés par ce seul geste, alors même que la valeur du PSA total est inférieure à la valeur seuil de normalité.

2- Dosage du PSA [2,3,10,12]

Le dosage sanguin du PSA est le deuxième élément fondamental du diagnostic, c'est le test de référence pour dépister un cancer de la prostate.

L'antigène spécifique prostatique, plus souvent abrégé en PSA (Prostate Specific Antigen) est une protéine non toxique qui n'est produite que par la prostate. Elle est présente dans le sperme où elle joue un rôle dans la reproduction. Le PSA est également présent dans le sang en petite quantité, ce qui permet son dosage par une prise de sang; il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Ce PSA est un marqueur de l'activité de la prostate : il indique qu'elle fonctionne. On dose le PSA total ainsi que le taux de PSA libre circulant dans le sang. Comme la méthode de dosage et le résultat peuvent varier d'un laboratoire à l'autre, il est recommandé de se rendre dans le même laboratoire pour effectuer les prises de sang afin d'interpréter les éventuelles variations des résultats successifs.

Normalement le taux de PSA total se situe en dessous de 4 nano grammes par millilitre. Ce taux peut être influencé par le toucher rectal (d'où une prise de sang à distance du toucher rectal d'au moins 3 jours) et l'activité sexuelle (abstinence sexuelle 48h avant le dosage). Un dosage isolé, lorsqu'il est modérément élevé, ne veut rien

dire en soi; en fonction de l'âge et de l'augmentation de volume de la prostate, le dosage augmente régulièrement sans qu'il y ait forcément de cancer.

Il convient de doser le PSA total mais aussi le rapport du PSA libre/PSA total dont un taux bas signe la malignité.

L'augmentation de la valeur du PSA ou sa progression rapide de 0,75ng/mL par an permettent de révéler une anomalie de la prostate et font suspecter un cancer de la prostate.

Cependant un taux élevé de marqueur tumoral ne signe pas automatiquement un cancer de la prostate; il peut augmenter dans diverses affections prostatiques (adénome de la prostate, prostatite). Inversement, un taux normal de PSA ne permet pas d'exclure l'existence d'un cancer de la prostate.

Si le dosage du PSA ne permet pas seul de faire un diagnostic, il peut servir pendant le traitement de témoin de l'efficacité de celui-ci. Après le traitement, une rechute du cancer peut être détectée précocement par la remontée du taux sanguin de PSA.

3- Biopsies [2,10,14,15]

Une biopsie de la prostate est indispensable pour lever un doute secondaire à l'examen clinique et au dosage du PSA, seul l'examen de biopsies permet d'éliminer ou d'affirmer avec certitude qu'il s'agit d'un cancer. En plus d'affirmer le diagnostic, les biopsies fournissent également des informations pronostiques sur l'agressivité des cellules (grade du cancer exprimé par le score de gravité dit de Gleason).

Non recommandés en première intention, le dosage du PSA sérique libre et le calcul du rapport du PSA libre /PSA total pour les patients dont la concentration sérique en PSA total est comprise entre 4 et 10ng/mL pourraient éviter des biopsies chez des patients qui ne sont pas atteints de cancer de la prostate, tout en gardant une bonne sensibilité. Cependant il existe à ce jour des problèmes de standardisation de la mesure. Par ailleurs, le seuil optimal n'a pas été défini et il n'a été retrouvé aucune donnée sur l'utilisation de ce test comme outil de diagnostic précoce en population générale ou en population à risque. [15]

Une série de biopsies va permettre de prélever un ou plusieurs petits fragments de tissu sur les deux lobes de la prostate en passant à travers la paroi du rectum sous guidage échographique.

Un lavement du rectum peut être utile pour éviter la présence de selles et faciliter ainsi le prélèvement. Dans un premier temps, l'urologue réalise une échographie endorectale grâce à une sonde introduite par l'anus à l'intérieur du rectum afin de bien visualiser l'endroit où il va effectuer son prélèvement. Six à douze prélèvements (plus si la prostate est volumineuse) sont réalisés à l'aide d'une aiguille spéciale sous anesthésie locale généralement, en ambulatoire, puis sont examinés au microscope par un médecin anatomopathologiste. Ils sont rapides, peu douloureux, et sont généralement bien supportés par le patient. La durée est variable de 5 à 15 minutes en fonction du nombre de ponctions nécessaires. Lorsque la série de prélèvements est terminée, il est préférable de rester quelques minutes allongé pour éviter un étourdissement; le patient peut généralement rentrer chez lui peu après.

Il est recommandé que le patient et ses proches disposent d'une fiche d'information qui explique la façon dont le prélèvement va se dérouler ainsi que les risques éventuels de cet examen. Le patient doit apporter ce jour la liste de ses médicaments notamment ceux de type aspirine ou anticoagulant car ils augmentent le risque de saignements, ainsi que la demande de prélèvement rédigée par le médecin, les résultats d'examens de sang antérieurs et les radiographies en sa possession. Egalement, un traitement antibiotique aura été pris nécessairement 2 heures avant la biopsie afin de limiter le risque d'infection urinaire après l'examen.

4- Nouvelles pistes : tests urinaires [7,16,17]

Les tests urinaires représentent une nouvelle approche pour identifier les patients à risque de cancer. Ils reposent sur la détection, grâce à l'amélioration des techniques de biologie moléculaire, des gènes spécifiques du cancer de la prostate dans les urines recueillies après massage de la prostate (toucher rectal). Plusieurs cibles ont été identifiées comme le PCA3 (Prostate CAncer 3), l'Annexine3, la Sarcosine, l'AMACR ou les gènes de fusion dont TMPRSS2: ERG. L'ARNm du PCA3 est dosé puis un score est obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate.

Malgré l'imposition du dosage du PSA dans le sérum comme un bon outil de dépistage de la prostate, il est loin d'être idéal; au delà de 4 ng/mL, sa spécificité est relativement limitée et sa valeur prédictive est faible, lorsque ce taux est compris entre 4 et 10 ng/mL, la "zone grise de diagnostic". Il génère ainsi des biopsies inutiles et

peut être considéré comme un outil de diagnostic de cancer non significatif. A l'inverse, la détection de cellules cancéreuses dans les urines apparaît comme une possibilité adaptée à un cancer glandulaire avec libération de cellules dans les canaux éjaculateurs. Plusieurs obstacles limitent cependant cette approche, c'est notamment le cas de la stabilisation de l'échantillon, qui doit être standardisé, de la méthode qui doit être capable de détecter de faibles quantités de cellules et avoir une robustesse et une reproductibilité suffisantes pour une utilisation en routine.

Aujourd'hui, seul le PCA3 est réalisé hors des protocoles expérimentaux. L'ARN messager non codant du gène PCA3 semble très spécifique; le gène qui le code est en effet surexprimé dans plus de 95% des cancers de la prostate et les niveaux de PCA3 sont de 60 à 100 fois plus élevés dans le tissu prostatique cancéreux que dans le tissu prostatique non néoplasique. Par ailleurs, le PCA3 n'est pas détectable dans d'autres tissus. D'après les données actuellement disponibles, ce test permet de détecter de 20 à 40% de cancers avec une sensibilité de 54 à 82%, une spécificité de 66 à 89%, une valeur prédictive positive (VPP) de 48 à 75%, mais surtout une valeur prédictive négative (VPN) de 74 à 90% selon les études.

Il n'est cependant pas remboursé, n'étant pas encore validé ni recommandé. Ce test peut être proposé chez les patients à risque, chez les sujets ayant eu une ou plusieurs biopsies négatives afin d'aider le médecin à poser l'indication d'une nouvelle série de biopsies, et en cas de progression rapide des PSA malgré des biopsies négatives. D'autres indications restent à définir.

Ainsi, le test PCA3 constitue une nouvelle approche du diagnostic de cancer de la prostate. Il est susceptible de s'insérer dans une batterie de marqueurs à définir.

L'objectif est de pouvoir mieux indiquer les biopsies prostatiques chez les patients ayant un risque accru de cancer et d'évaluer les gènes d'agressivité tumorale. Le développement de ces tests contribuera, suite à la meilleure appréciation de l'agressivité de ces gènes, à l'évaluation du risque et de la gravité d'un cancer de la prostate et à l'amélioration de la précision de la prise en charge sur mesure.

5-Autres perspectives : les isoformes moléculaires du PSA libre [16]

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées :

- les Pro-PSA
- le PSA intact
- la kallikréine humaine de type 2 (hK2)
- le BPSA

Le dosage des formes moléculaires du PSA, utilisé en association avec celui du PSA total et libre, pourrait avoir un intérêt discriminant, mais il demeure en cours d'évaluation.

Ainsi, l'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles. Cependant, elle ne permet pas de détecter 4 à 6 % de cancers dont 1 % de cancers de mauvais pronostic. Le Prostate Health Index utilisant le -2 Pro PSA est en cours de validation.

6- Examens complémentaires [2,16]

Si la biopsie révèle la présence de cellules cancéreuses, le médecin peut prescrire des examens complémentaires pour préciser l'extension de la maladie et l'aider à choisir le traitement le mieux adapté. Ces examens complémentaires ne sont pas prescrits de façon systématique.

a- Scanner [2]

Parfois lors d'un cancer de la prostate il est demandé par le médecin que le patient passe un scanner afin de rechercher si les ganglions ont été touchés. Cependant, il ne permet pas de déterminer de façon définitive leur atteinte ou non.

Cet examen complémentaire, qui est aussi appelé tomodensitométrie (TDM), utilise des rayons X à faible dose permettant de réaliser une succession de photographies en tranches horizontales. Effectué autour de la région pelvienne, il est appelé scanner pelvien ou tomodensitométrie pelvienne.

Il n'est pas douloureux, mais si le patient ne supporte pas le produit de contraste utilisé, il doit le signaler. Après l'examen, il est conseillé de boire de l'eau abondamment pour éliminer le produit.

b- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) [2,16]

L'IRM permet de repérer les cancers de volume déjà important, de plus de 0,5cc (10 mm de diamètre) ou agressifs (grades 4 ou 5), qui apparaissent à l'IRM - les cancers de faible volume et peu agressifs eux n'étant, eux, pas visibles.

C'est une technique d'examen sans rayon X qui montre des images précises de plusieurs régions du corps. Une sonde peut y être utilisée, introduite par l'anus à l'intérieur du rectum. L'IRM est contre indiquée chez les patients ayant un pacemaker et des composants métalliques dans le corps.

Actuellement, l'IRM prostatique est utilisée pour aider à la détection des cancers, chez les patients ayant subi une première biopsie ne montrant pas de cancer mais chez qui le PSA continue d'augmenter.

A l'avenir, la place de l'IRM prostatique pourrait se situer entre le PSA (> 4ng/ml) et la décision de réaliser ou non la première biopsie. L'IRM serait en quelque sorte un test de « triage » : en cas d'IRM normal, la biopsie ne serait pas pratiquée (comme cela se fait en routine pour le dépistage du cancer du sein avec la mammographie).

Aujourd'hui, l'IRM avant biopsies n'est pas encore validée en routine ; elle est en cours d'évaluation, depuis 2006, pour les patients présentant une élévation du PSA, chez qui l'on suspecte un cancer de prostate.

En effet, avec un coût de 250 € inférieur à celui d'une biopsie, elle mérite d'être évaluée très sérieusement : plusieurs centres en France et en Europe œuvrent activement à cette évaluation.

c- Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est demandée pour contrôler l'absence ou la présence de métastases au niveau des os (métastases les plus courantes dans le cancer de la prostate) en montrant des images du squelette.

Dans une veine de la main ou du bras est injecté un produit qui se fixe sur les os, appelé traceur radioactif. Il permet de repérer plus facilement les anomalies en se fixant de façon plus intense sur les éventuelles cellules cancéreuses, les rendant alors plus visibles.

La scintigraphie est réalisée après que le traceur radioactif se soit complètement réparti sur l'ensemble du squelette: une gamma caméra photographie le corps.

Une scintigraphie osseuse n'est ni dangereuse, ni douloureuse. C'est un examen qui dure une demi-journée, étant donné qu'il faut 3 heures environ pour que le produit se répartisse dans l'organisme. Après l'examen, il est conseillé au patient de boire beaucoup d'eau pour éliminer rapidement le traceur radioactif.

Il arrive que les résultats de cet examen montrent des anomalies bien qu'il n'y ait pas de cellules cancéreuses dans les os; c'est le cas notamment en cas d'arthrose, de séquelles de traumatisme ou d'autres maladies des os. L'interprétation de la scintigraphie doit donc être prudente, surtout lorsqu'il y a peu de zones de fixation.

d- Prélèvement de ganglions

Pour savoir si des cellules cancéreuses se sont propagées dans les ganglions lymphatiques voisins via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, on enlève une partie de ces ganglions par une ou plusieurs incisions dans le bas du ventre afin de les examiner au microscope. Cette opération chirurgicale est appelée curage ganglionnaire.

Les ganglions par lesquels transite la lymphe venant de la région de la prostate sont les ganglions ilio-obturbateurs. Ce curage ganglionnaire est donc également appelé curage ilio-obturbateur.

Un curage ganglionnaire peut être réalisé seul ou lors de l'opération qui retire la prostate (prostatectomie). Un curage peut également être réalisé sous coelioscopie. Dans certains cas, les ganglions prélevés peuvent être examinés au microscope lors de l'intervention, pendant que le patient est encore endormi; c'est ce que l'on appelle un examen extemporané.

Si l'examen révèle qu'il y a des cellules cancéreuses dans les ganglions, cela signifie que le cancer s'est étendu hors de la prostate. Enlever la prostate peut alors ne pas suffire à traiter le cancer. C'est la raison pour laquelle le chirurgien peut commencer par prélever des ganglions pour les faire examiner immédiatement, avant de décider d'enlever la prostate. Il peut néanmoins décider d'enlever la prostate, si l'envahissement des ganglions est très limité.

5) Classification

1- La classification TNM [7,18]

a-Définition et critères

Le choix et l'ordre des traitements d'un cancer de la prostate dépendent notamment de l'étendue du cancer au moment du diagnostic et de son évolution potentielle.

Pour définir l'étendue du cancer au moment du diagnostic, les médecins utilisent une classification internationale, la classification TNM, qui prend en compte 3 critères :

- la taille de la tumeur (T pour l'initiale de tumeur),
- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses (N pour l'initiale de "node" qui signifie "ganglion" en anglais)
- la présence ou non de métastases (M pour l'initiale de métastase)

T : Tumeur primitive

- T0 : Absence de tumeur
- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
- T1a : < 5 % du tissu retiré
- T1b : > 5 % du tissu retiré
- T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives
 - T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
- T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : Atteinte des deux lobes
 - T3 : Extension au-delà de la capsule
- T3a : Extension extra-capsulaire
- T3b : Extension aux vésicules séminales
 - T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

N : Ganglions régionaux

- N0 : Absence de métastase ganglionnaire
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

M : Métastases à distance

- M0 : Absence de métastases à distance
- M1 : Métastases à distance

- M1a : Ganglions non régionaux
- M1b : Os
- M1c : Autres sites

On distingue la classification cTNM de la pTNM.

La cTNM s'appuie sur les données disponibles avant la réalisation du traitement (examen clinique, biopsies et les examens complémentaires: endoscopie et imagerie).

Cette classification permet le choix du traitement.

La classification pTNM tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. On doit prendre en compte le pTNM le plus élevé si deux résultats sont à disposition.

Cette classification est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant et évaluer le pronostic.

Ces trois critères permettent de déterminer ce qu'on appelle le stade du cancer, c'est-à-dire son degré d'extension.

b- Stades

On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification TNM :

- le cancer de la prostate localisé, qui est limité à la prostate (pas d'extension au-delà de la capsule prostatique): T1/T2, N0, M0 ;
- le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents; aucun ganglion n'est atteint; il n'y a pas de métastase à distance : T3/T4,N0-x, M0;
- le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne: tous T, cN1/pN1, M0 ;
- le cancer de la prostate métastatique, c'est-à-dire qui présente une ou des métastase(s) à distance: tous T, tous N, M1.

2- Le score de Gleason

La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation (degré d'agressivité) de la tumeur, coté du grade 1 à 5.

Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales par des modifications comme:

- un noyau de taille anormalement grande
- un nombre de divisions cellulaires trop important
- une taille et une forme irrégulière, qui comporte des altérations par rapport à la morphologie des cellules normales de la prostate.

L'analyse des cellules prélevées lors des biopsies ou d'une ablation de la prostate donne lieu à un classement de celles-ci en différents grades.

Moins les cellules cancéreuses ressemblent à des cellules de prostate, moins elles sont différenciées, plus le cancer présente un risque. Les observations relatives à la différenciation ou l'indifférenciation des cellules relevées par l'anatomopathologiste permettent d'attribuer un grade aux cellules cancéreuses prélevées. Le grade est une sorte de note (de 1 à 5) qui augmente avec l'indifférenciation des cellules.

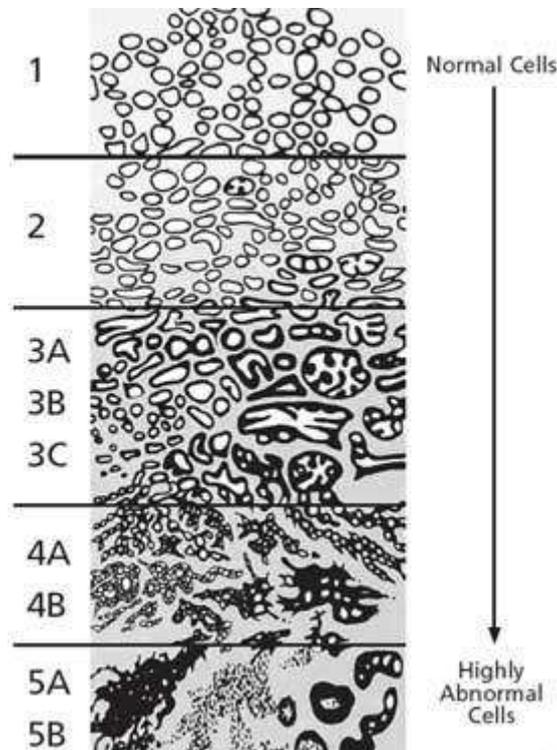


Figure 7 Les différents grades de la cellules différenciée à la cellule indifférenciée permettant d'établir le score de Gleason [7]

Le résultat de cette étude au microscope des cellules cancéreuses constitue un score, appelé score de Gleason, qui est la somme des deux grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Il varie de 2 à 10. Le score de 2 correspond à une tumeur très proche d'un tissu bénin. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive.

3- La classification de d'Amico

Les cancers de la prostate localisés sont eux-mêmes classés en fonction de leur risque évolutif à l'aide de la classification de d'Amico.

Cette classification a établi 3 sous-catégories de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer.

Elle est établie selon 3 critères:

- le stade TNM
- le score de Gleason qui mesure l'agressivité des cellules cancéreuses
- la valeur du PSA

Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont:

- **le cancer de la prostate localisé à faible risque**

- TNM : \leq T2a (et)
- Score de Gleason : \leq 6 (et)
- Valeur du PSA (ng/ml) : \leq 10

- **le cancer de la prostate à risque intermédiaire**

- TNM : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20

- **le cancer de la prostate localisé à risque élevé**

- TNM : \geq T2c (ou)
- Score de Gleason : \geq 8 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : $>$ 20

Risque	Stade TNM	Score de Gleason	Taux de PSA (ng/ml)
Faible	≤T2a (et)	≤6 (et)	≤ 10
Intermédiaire	T2b (ou)	7 (ou)	10-20
Elevé	≥ T2c (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

Chapitre 2 : préventions primaire et secondaire

1) Facteurs de risque et prévention primaire

1- Facteurs de risque [2,10]

Les facteurs de risque sont des caractéristiques propres à un individu, son environnement ou des comportements et des habitudes de vie qui entraînent pour cet individu une probabilité plus élevée de développer une maladie. Ils sont observés grâce à des études épidémiologiques.

Les facteurs de risque qui semblent contribuer au développement du cancer de la prostate sont:

- l'âge
- les antécédents familiaux
- les facteurs liés à l'origine ethnique et géographique
- les agents infectieux
- les hormones stéroïdiennes
- les expositions professionnelles
- les conditions de vie et l'alimentation

a- L'âge [2]

L'âge est le facteur de risque le plus important. Le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente avec l'âge, comme la plupart des cancers et la majorité des maladies cardio-vasculaires. Un cancer de la prostate est exceptionnel avant l'âge de 50 ans.

b- Le risque familial [2,12,19]

Le risque pour un homme de développer un cancer de la prostate et de le développer plus tôt que la moyenne est d'autant plus élevé que le nombre de parents proches ayant eu un cancer de la prostate est élevé et que ces cancers ont été détectés avant 65 ans. On parle de formes génétiques: ces cancers sont dus à une anomalie d'un ou plusieurs gènes qui prédisposent à développer la maladie.

Le plus souvent, dans 70 à 80% des cancers, aucun facteur génétique ne peut être mis en évidence, on parle de formes sporadiques.

La forme héréditaire correspond aux familles avec au moins 3 cas de cancer de la prostate chez des parents du premier ou du troisième degré (côté paternel ou maternel) ou encore 2 cas précoces (c'est-à-dire avant 55 ans). Cette forme génétique ne représente que 5 à 10% des cancers prostatiques mais comporte le risque le plus élevé de développer ce cancer, il est alors multiplié par 10 ou 20 par rapport à la population générale. Ce risque semble plus important en cas d'antécédents familiaux du cancer de la prostate chez les frères que chez les pères.

La forme familiale, quant à elle, représente 10 à 20% des cancers. Elle correspond aux familles avec 2 cas, quel que soit l'âge au moment du diagnostic. Le risque est multiplié par 5 par rapport à la population générale.

Même si ces formes génétiques sont assez rares, il est important de signaler ces antécédents au médecin: un dépistage précoce (dosage du PSA et toucher rectal annuels) à partir de 40 ans peut être proposé chez ces personnes à risque.

Par contre, il n'existe aucune attitude thérapeutique particulière dans leur prise en charge car il n'existe à priori pas de spécificités anatomo-cliniques ou évolutives différenciant les cancers familiaux des cancers sporadiques en dehors d'un âge de survenue plus précoce, ce qui n'est d'ailleurs pas démontré. Dans l'hypothèse d'une survenue effectivement plus précoce des formes familiales du cancer de la prostate, la différence resterait minime comparée à la différence attendue dans le cadre d'une transmission héréditaire comme c'est le cas avec le cancer du sein et les cancers colorectaux dont les formes familiales surviennent 10 à 15 ans plus tôt que les formes non familiales.

Selon l'Anaes, dans son rapport « Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate » publié en septembre 2004, les formes familiales/héréditaires de cancer de la prostate ne semblent pas plus sévères que les formes dites sporadiques.

c- Les facteurs liés à l'origine ethnique et géographique [12,19]

En France, l'incidence est deux fois plus élevée chez les hommes d'origine africaine ou antillaise que dans la population d'origine métropolitaine.

Selon l'Anaes il pourrait exister un risque supérieur de cancer de la prostate pour les sujets d'origine africaine comparé au reste de la population. Les données ne permettent cependant pas d'exclure que cette observation ne soit la résultante que de différences d'ordre socioéconomique. Le risque est en revanche plus faible pour les hommes d'origine asiatique.

L'âge moyen au diagnostic semble plus bas chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens.

Toujours d'après l'Anaes, la proportion de cancers prostatiques de score de Gleason > 7 semble significativement plus élevée chez les sujets afro-américains que chez les sujets d'origine caucasienne.

d- Les agents infectieux [19]

Les antécédents de syphilis ou de gonococcie semblent associés à un risque plus élevé de diagnostic de cancer de la prostate. Ce risque reste cependant faible.

Les antécédents de prostatite quant à eux ne semblent pas avoir d'influence.

e- Les hormones stéroïdiennes [19]

Un lien entre la concentration sanguine en testostérone et l'augmentation du risque de cancer de la prostate a été rapporté, sans qu'un mécanisme précis ait été démontré.

f- Les expositions professionnelles [20]

Selon l'Inserm dans son rapport « Cancer et environnement », certains pesticides semblent associés à un facteur de risque de survenue de cancer de la prostate, notamment certains herbicides (butylate) et insecticides (chlorpyrifos, coumaphos, fonofos, phorate et permethrine). Sembleraient associés également les PCB (polychlorobiphényles), le cadmium, l'arsenic et la fumée de diesel.

Les antécédents de vasectomie ou le profil d'activité sexuelle n'ont pas d'influence démontrée sur le risque de ce cancer.

En raison de la disparité géographique des incidences du cancer de la prostate et des différents types d'alimentation dans le monde, nombreux sont ceux qui ont voulu établir des liens entre les deux.

Le rôle de l'alimentation et des facteurs environnementaux dans le développement du cancer de la prostate est cependant encore mal déterminé; de nombreuses études sont en cours.

Ainsi des études sont menées quant au rôle de protection que joueraient le lycopène et le FruHis, un hydrate de carbone organique, contenus tous deux dans la tomate, et le sélénium, contenu dans les céréales et légumineuses. Cependant, le rôle protecteur de la tomate et de ses dérivés n'a pas encore été démontré.

Une publication de World Cancer Research Fund a conclu en 2007 que la consommation régulière d'aliments riches en lycopène et/ ou sélénium diminue probablement le risque de cancer de la prostate.

Ont été identifiés par l'Inserm comme étant facteurs de risque de survenue du cancer de la prostate la consommation de graisses mono-saturées, saturées et animales, la consommation de viande et le zinc et le cadmium.

Le cadmium étant présent dans certains pesticides et engrais, il peut donc pénétrer dans l'environnement par le sol et se retrouver dans certains aliments tels le foie, les champignons, les moules, les mollusques, les crustacés, la poudre de cacao et les algues séchées.

Quant au rôle de la vitamine D et de ses analogues, il n'a pas encore été démontré. La vitamine D et ses analogues ont un potentiel anti-prolifératif, de différenciation et apoptotique sur les cellules tumorales de la prostate. Il existe ainsi un effet inhibiteur sur la croissance du cancer de la prostate. Pourtant les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à une relation significative.

2-Prévention primaire et pharmacien [15,22]

Une diminution de la mortalité par cancer de la prostate n'a été établie pour aucun médicament utilisé dans un objectif de prévention du développement du cancer de la prostate. Aucun inhibiteur de la 5 α réductase n'a d'autorisation de mise sur le marché dans une indication de prévention du cancer de la prostate.

La prévention primaire du cancer de la prostate se définit par le fait de réduire l'incidence de ce cancer dans une population saine en agissant sur les facteurs de risque.

Il n'existe pas de mesure préventive primaire spécifique du cancer de la prostate.

Toutefois, le pharmacien d'officine peut donner des recommandations hygiéno-diététiques de prévention primaire des cancers ainsi qu'un équilibre nutritionnel à suivre (voir fiche annexe n°1 [22]). Ces conseils sont valables pour tous les cancers.

En exemple de prévention primaire en officine, je travaille dans une pharmacie où l'une de mes collègues a obtenu, en plus de son diplôme de préparatrice en pharmacie, son diplôme de diététique et donc donne tous les mercredis des rendez-vous qui varient de 30minutes à 1heure durant lesquels sont abordés des conseils hygiéno-diététiques.

Certaines patientes viennent obtenir des conseils car elles ont une certaine pathologie (diabète, hypertension artérielle, hyperuricémie, constipation chronique...) qui incombe certaines restrictions alimentaires tout en gardant un équilibre de valeurs nutritionnelles. La prévention primaire peut être abordée chez d'autres patientes présentant des facteurs de risque de présenter une certaine maladie (obésité, tabac, facteurs génétiques, antécédents familiaux..) qui souhaitent adapter ou corriger leur mode de vie.

2) Prévention secondaire : le dépistage

1-Définition [23]

« Dépister » consiste à réaliser au sein d'un groupe de personnes ne présentant pas de symptômes apparents d'une maladie, des tests performants simples et rapides permettant de distinguer celles qui ont un risque faible d'être porteuses de la pathologie et celles dont le risque est suffisamment élevé pour justifier la poursuite de la procédure diagnostique. Il s'agit de s'assurer que le dépistage permet effectivement d'atténuer les problèmes de santé et qu'il ne revient pas seulement à allonger la durée pendant laquelle les personnes se savent malades. Le dépistage doit pouvoir conduire à modifier le processus de la maladie.

En fonction de la population cible, un dépistage peut être :

- soit systématique, la population recrutée étant non sélectionnée (en dehors d'un critère d'âge éventuellement) ;
- soit ciblé lorsqu'il s'adresse à une sous-population sélectionnée sur des critères préalablement définis, lesquels permettent de la considérer comme à « haut » risque (en général facteurs de risque mis en évidence dans la littérature). Une sous-population est considérée à haut risque pour une maladie ou un trouble donné si la prévalence de cette maladie ou de ce trouble est beaucoup plus élevée dans cette sous-population que dans la population générale.

Selon les modalités de mise en œuvre, on distingue :

- le dépistage organisé : la population est recrutée de façon active dans la communauté. Le dépistage est proposé dans le cadre de campagnes de dépistage et s'appuie sur la participation volontaire des sujets. Le dispositif repose également sur un système d'assurance qualité et un système d'information permettant une évaluation.
- le dépistage individuel (ou opportuniste) : la population est recrutée lors d'un recours aux soins (hospitalisation, consultation médicale, centre de santé ou de dépistage, médecine du travail).

2- Critères permettant d'évaluer la pertinence d'un programme de dépistage [24]

Un dépistage est qualifié de pertinent lorsqu'il concourt à améliorer la morbidité et la mortalité d'une population. Cette pertinence est jugée au travers d'une liste de critères en rapport avec la nature de l'affection à dépister, les qualités du test de dépistage utilisé, le diagnostic, le traitement de l'affection dépistée, ainsi que l'efficacité et la sécurité, les implications économiques, l'organisation et l'évaluation du dépistage.

a-Critères établis par l'OMS en 1970 dans son ouvrage «Principes et pratique du dépistage des maladies » [24]

- 1) La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- 2) Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- 3) Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
- 4) La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- 5) Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
- 6) L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
- 7) L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- 8) Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
- 9) Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- 10) La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

b-Critères établis par l'Anaes en 2004 [24]

1) la maladie :

- Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de morbidité/mortalité, d'impact socio-économique).
- L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré).
- Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.

2) le test:

- Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible.
- Le test doit être acceptable par la population.

3) le diagnostic:

Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.

4) l'intervention:

- Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve que l'intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive.
- Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées.

5) l'efficacité et la sécurité du programme de dépistage :

- L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international.
- Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

6) l'évaluation médico-économique du dépistage :

Le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.

7) l'organisation du dépistage :

- Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
- Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.
- Toutes les autres possibilités pour gérer la maladie doivent avoir été considérées (par exemple, amélioration de la prise en charge globale).
- Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».
- Afin d'assurer la participation optimale de la population cible, la meilleure information possible devrait être largement diffusée. Des programmes de sensibilisation devraient être organisés à la fois pour la population cible et les professionnels de la santé.
- Le manque d'information sur les aspects positifs et négatifs du dépistage est inacceptable sur le plan éthique et constitue une atteinte à l'autonomie de l'individu.
- Si un dépistage peut être systématiquement proposé, afin de garantir l'équité dans l'accès à celui-ci, les individus doivent rester libres d'accepter ou de refuser le test. Le consentement doit être obtenu après information sur les avantages et inconvénients du dépistage.

S'ensuit le suivi et l'évaluation du programme de dépistage :

Les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation a priori sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'expert.

3- Performances d'un test de dépistage [15,24,25]

Un test de dépistage permet de trier au sein d'une population cible apparemment en bonne santé les personnes probablement atteintes d'une maladie des personnes probablement indemnes.

Un test de dépistage doit avoir les qualités suivantes :

- simple à mettre en œuvre
- fiable : le résultat obtenu par le test doit correspondre à l'anomalie recherchée
- reproductible : il doit donner les mêmes résultats lorsqu'il est à nouveau employé dans les mêmes conditions chez un même sujet, par des investigateurs différents ou dans des lieux différents
- acceptable par la population : un test mal accepté du public risque d'entraîner de faibles taux de participation et d'assiduité au programme de dépistage. Le test de dépistage doit être simple et facile à exécuter, surtout s'il s'agit d'un dépistage touchant une population nombreuse. Il doit être le moins invasif possible, sans danger. Ceci est d'autant plus important que le dépistage s'adresse par définition à des individus asymptomatiques. Le test doit également être facilement réalisable par un nombre significatif de médecins et de techniciens.
- peu coûteux
- valide : la validité d'un test est sa capacité de différencier au sein de la population cible les personnes probablement atteintes de la maladie de celles qui sont probablement indemnes. Cette capacité dépend à la fois des performances propres du test et des caractéristiques de la population testée.

- Les performances propres (intrinsèques) du test de dépistage sont sa sensibilité et sa spécificité : elles définissent la validité intrinsèque du test. Elles sont définies et calculées en conditions expérimentales et sont donc indépendantes du type de personne testée.
- Les caractéristiques de la population testée, en particulier la prévalence de la maladie, conditionnent les performances extrinsèques du test. Ces performances extrinsèques sont les valeurs prédictives positives et négatives. Elles sont relatives à l'utilisation du test pour une population donnée et diffèrent selon les caractéristiques de la population testée. Elles sont définies

et calculées en situation de dépistage et permettent d'apprécier la pertinence de l'utilisation du test dans cette population précise.

a-Performances intrinsèques : sensibilité et spécificité [15,25]

- La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes atteintes de la maladie (VP/ VP+FN). Plus un test est sensible moins il comporte de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie) et mieux il permet, s'il est négatif, d'exclure la maladie.

Test \ Maladie	présente	absente	
positif	vrai positif (VP)	faux positif (FP)	VP+FP Total tests positifs
négatif	faux négatif (FN)	vrai négatif (VN)	FN+VN Total tests négatifs
	VP+FN total malades	FP+VN total non malades	Effectif total

- La spécificité d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes indemnes de la maladie (VN/ FP+VN). Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs (tests positifs chez des personnes indemnes de la maladie) et mieux il permet, s'il est positif, d'affirmer la maladie.
- Sensibilité et spécificité d'un test sont interdépendantes : l'augmentation de la sensibilité d'un test se fait toujours au détriment de sa spécificité et inversement.

Il faut distinguer la sensibilité d'un test de dépistage de la sensibilité d'un programme de dépistage. La sensibilité d'un programme de dépistage est la probabilité que le diagnostic de la maladie soit effectué par le programme de dépistage chez une personne ayant la maladie. Cette sensibilité dépend bien sûr de la sensibilité du test de dépistage, mais aussi du taux de participation et des conditions de réalisation du programme de dépistage : délai entre 2 tests (la sensibilité du programme de dépistage augmente si l'on raccourcit le délai entre 2 tests), acceptabilité et sensibilité des examens de confirmation diagnostique en cas de test positif. Enfin, cette sensibilité dépend du temps de séjour moyen (mean sojourn time) passé par la maladie dans la phase préclinique pendant laquelle elle est détectable par le test de dépistage. Toute chose étant égale par ailleurs, plus cette phase est longue, plus la sensibilité du programme de dépistage est élevée.

Au seuil de 4ng/mL, la sensibilité du dosage du PSA sérique total pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate est de l'ordre de 75 % et la spécificité de l'ordre de 90%.

b-Performances extrinsèques : valeurs prédictives positive et négative [15,25]

En pratique quotidienne de dépistage, la question qui se pose au médecin est d'évaluer chez une personne apparemment en bonne santé la probabilité d'être malade (ou non malade) en fonction du résultat positif (ou négatif) du test. Cette probabilité est aussi appelée probabilité a posteriori ou probabilité post-test. Elle dépend des caractéristiques du test (sensibilité et spécificité) et de la probabilité a priori (probabilité pré-test) que la personne ait une maladie, c'est-à-dire de la prévalence de la maladie dans la population considérée. La prévalence de la maladie est la probabilité a priori que la maladie soit présente chez une personne prise au hasard dans une population ($VP+FN / VP+FP+FN+VN$).

- La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est positif ($VP/VP+FP$). La formule de Bayes permet de calculer la VPP d'un test en fonction de sa sensibilité (SE), de sa spécificité (SP) et de la prévalence de la maladie (P).

$$VPP = \frac{SE \times P}{SE \times P + (1 - P) \times (1 - SP)}$$

- La valeur prédictive négative (VPN) d'un test est la probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est négatif (VN/ FN+VN).

$$VPN = \frac{SP \times (1 - P)}{SP \times (1 - P) + P \times (1 - SE)}$$

La prévalence de la maladie et la VPP du test de dépistage varient dans le même sens. Quelles que soient les performances intrinsèques du test (sensibilité et spécificité), si la prévalence de la maladie est faible (ce qui est habituellement le cas dans le cadre du dépistage), la probabilité qu'une personne ayant un test positif soit réellement malade est faible : un test positif a dans ce cas de fortes chances d'être un faux positif.

Le test de dépistage doit offrir un bon compromis entre sensibilité élevée (pour dépister le plus grand nombre de personnes suspectes) et spécificité élevée (pour éviter les biopsies inutiles chez des personnes indemnes de cancer de la prostate).

En situation de dépistage individuel, la valeur prédictive positive est de l'ordre de 30%, ce qui signifie que parmi les personnes qui ont un PSA total > 4ng/mL, 3 sur 10 ont un cancer de la prostate et 7 sur 10 n'ont en réalité pas de cancer de la prostate. Dans ce même cadre, la valeur prédictive négative est de l'ordre de 90% : cela signifie que lorsque le PSA total est <4ng/mL, l'absence de cancer de la prostate est réelle dans 9 cas sur 10.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour estimer les performances du test de dosage de PSA sérique total dans les populations présentant des facteurs de risque.

4- Récentes études quant à l'intérêt du dépistage systématique [26]

Le 26 mars 2009, le *New England Journal of Medicine* a publié deux articles importants rapportant les résultats de deux essais randomisés : le « Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening » mené aux Etats-Unis et le « European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer » (ERSPC) en Europe.

a-Etude américaine PLCO [26,27]

L'étude américaine (PLCO) est un essai randomisé multicentrique de supériorité, dont l'objectif était de déterminer l'effet d'un test PSA annuel et du toucher rectal sur la mortalité par cancer de la prostate, chez des hommes âgés de 55 à 74 ans, après un suivi initialement prévu à 10 ans et ajusté à 13 ans. Les objectifs secondaires étaient d'estimer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des tests utilisés, l'incidence du cancer de la prostate, et de décrire les stades du cancer au diagnostic et la survie des cas de cancers.

De 1993 à 2001, 76 693 hommes ont été recrutés dans 10 centres d'étude aux Etats-Unis et ont été divisés soit en groupe dépistage avec un dosage annuel du PSA pendant 6 ans et un toucher rectal annuel pendant 4 ans ou en groupe témoin sans dépistage annuel.

Au bout de 7 ans d'étude, alors qu'a été constatée une augmentation relative de 22% de diagnostics de cancers de la prostate dans le groupe dépistage, il y a eu 50 décès attribués au cancer de la prostate dans ce groupe et 44 dans le groupe contrôle puis après 10 ans, le nombre de décès était de 92 dans le groupe dépistage et 82 dans le groupe contrôle.

Le dépistage n'a donc été associé à aucune réduction de mortalité par cancer de la prostate, ni après 7 ans, ni après 10 ans.

b- Etude européenne ERSPC [26,28]

L'étude européenne (ERSPC), débutée dans les années 1990, est quant à elle un essai randomisé multinational de supériorité caractérisé par des méthodes variant d'un pays à l'autre. L'objectif principal était de déterminer l'effet d'un test PSA, proposé à un rythme variable selon les pays, sur la mortalité par cancer de la

prostate, chez des hommes âgés de 50 à 74 ans, après un suivi initialement prévu à un minimum de 10 ans. L'essai a inclus sept pays : Finlande, Suède, Italie, Pays-Bas, Belgique, Suisse et Espagne. La participation du Portugal a pris fin en 2000, étant incapable de fournir les informations nécessaires aux résultats, et les résultats de la France n'ont pas été inclus en raison de la trop courte durée de suivi (participation débutée en 2001).

Les résultats ont porté sur le groupe d'hommes d'âge principal entre 55 et 69 ans, soit 162 243 hommes. Parmi eux, 72 952 ont été assignés au groupe contrôle avec dépistage tous les 4 ans et 89 435 au groupe témoin sans dépistage.

5990 cancers de la prostate ont été détectés dans le groupe dépistage, soit 8,2% et 4307 dans le groupe témoin, soit 4,8%.

En décembre 2006, il y avait 214 décès par cancer de la prostate dans le groupe contrôle et 326 dans le groupe témoin.

Cette étude conclut une réduction relative de 20% du taux de décès par cancer de la prostate chez les hommes effectuant un dépistage régulier.

Or le taux de surdiagnostic du cancer de la prostate a été estimé à 50 % dans le groupe dépistage. Surdiagnostic et surtraitements sont donc probablement les effets indésirables les plus importants du dépistage du cancer de la prostate et sont beaucoup plus fréquents que dans le dépistage des cancers du sein, colorectal ou utérin.

c-Rapport de la HAS concernant les résultats des deux études [26]

Les conclusions de ces deux essais étaient apparemment contradictoires, puisque l'essai américain ne montrait pas de différence significative de mortalité, alors que l'essai européen montrait une réduction significative de la mortalité sur un sous-groupe d'âge et un risque élevé de diagnostic en excès.

Au vu de ces résultats, la HAS a souhaité obtenir un avis indépendant sur l'impact potentiel de ces deux études sur la nécessité de reposer la question de l'opportunité d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA. Les méthodes ont été soumises pour avis à la Commission d'évaluation économique et de santé publique de la HAS.

En juin 2010, la HAS publie dans un rapport d'orientation l'analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009.

Selon elle, l'étude américaine PLCO, « de puissance plus réduite que l'étude européenne, correspond à une analyse clairement en intention de dépister, évaluant l'efficacité en condition réelle d'une proposition d'un dépistage lourd (3 cancers ciblés), fréquemment répété mais mené dans des conditions aussi proches que possible des conditions de suivi disponibles dans le système de santé ; la sélection d'une population particulière et les conditions d'application des tests ne sont probablement pas facilement extrapolables au contexte français. Les résultats sont néanmoins informatifs, documentant une acceptabilité très faible, un sur-diagnostic important, des effets indésirables fréquents et suggérant l'absence d'effet sur la mortalité spécifique. »

Toujours d'après la HAS, l'étude européenne, ERSPC, quant à elle « est caractérisée par une grande liberté laissée aux pays, résultant en une hétérogénéité des pratiques de dépistage et de conduite de l'étude elle-même ; l'analyse principale présentée n'est pas, quoi qu'en disent les auteurs, une analyse en intention de dépister. Les résultats sont cependant informatifs, documentant un sur-diagnostic important et des effets indésirables fréquents. Les résultats d'efficacité, repris en intention de dépister, ne sont pas concluants ; limitées au *core group*, les données sont au mieux non convaincantes. »

Pour la HAS, les deux études « sont plus des évaluations de propositions de tests de dépistage que des évaluations d'un programme complet de dépistage, systématique et homogène. Aucune des deux études n'a proposé un suivi systématique et ne rapporte d'information détaillée sur les hommes dépistés positifs puis traités. On peut aussi regretter l'assez grande discrétion des articles sur les effets secondaires des traitements et notamment des traitements inutiles liés au sur-diagnostic. Malgré tout, les deux études documentent surtout les désavantages (faux positifs, effets indésirables) et les difficultés (faible acceptabilité et observance insuffisante) du dépistage et n'arrivent pas à démontrer que ce type d'action puisse avoir des bénéfices. »

La HAS en conclut suite à cette analyse critique que les deux études « sont trop dissemblables et l'étude européenne est trop hétérogène pour justifier une méta-

analyse », qu'elles sont « de qualité inégale et ne fournissent aucun élément pour suggérer qu'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA puisse avoir des bénéfices » et qu'elles « apportent des arguments pour dire qu'un dépistage a de nombreux inconvénients : fréquence des faux positifs, entraînant un sur-diagnostic majeur qui accentue le caractère indésirable des complications de la démarche diagnostique. Ces données laissent supposer que les inconvénients des traitements inutiles, dont la documentation manque encore, pourraient être importants ». La HAS souligne également « qu'au vu de la perte de puissance liée au fort niveau de contamination dans les groupes témoins, qui reflète l'état des pratiques de dépistage opportuniste dans les pays à l'étude, il est probable que les inconvénients, documentés dans ces études, soient aussi associés aux modalités actuelles de suivi des résultats de dosage de PSA » et que « la question de l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate ne se pose donc pas ; il serait même souhaitable d'analyser les pratiques actuelles de dépistage opportuniste pour mieux en apprécier les inconvénients et émettre des recommandations pour un usage plus rationnel du dosage du PSA ».

d-Rapport de l'AFU concernant les résultats des deux études [16]

Si les études contradictoires publiées dans le NEJM 2009 (ERSPC et PLCO) ont largement alimenté la chronique depuis 2 ans, il n'en reste pas moins que seule l'ERSPC continue, malgré ses limites méthodologiques, de produire des résultats confirmant le bénéfice à 11 ans observé en termes de baisse de la mortalité spécifique, avec une baisse de 21 % de la mortalité pour les hommes de 55 à 69 ans, appartenant au bras du dépistage organisé (publication du 15 mars 2012).

Enfin, l'étude PLCO a montré que le dépistage organisé ne fait pas mieux que le dépistage opportuniste ou individuel : en effet, la méthode de l'étude a consisté à proposer un dépistage systématique à la moitié des hommes d'une population nord-américaine qui pratiquait déjà un dépistage individuel.

5-Recommandations françaises

a-Recommandations de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) devenue HAS en 2005 [15,26]

L'Anaes puis la HAS se sont prononcées à plusieurs reprises sur le dépistage du cancer de la prostate.

En 1998, l'Anaes a évalué l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA. Fondant son analyse sur les critères définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour évaluer la pertinence d'un dépistage, elle a considéré que « *les connaissances actuelles ne permettraient pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate* ». Elle a par ailleurs souligné la nécessité « *de conduire une réflexion complémentaire sur l'information au patient et sur l'opportunité d'un dépistage individuel par la bonne prescription du dosage du PSA* ».

En 2004, l'Anaes a précisé, dans le cadre de recommandations pour la pratique clinique, élaborées avec la participation de l'Association Française d'Urologie (AFU), les éléments d'information à fournir aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Ce document, à destination des professionnels de santé, rappelle que « *le bénéfice en termes de réduction de mortalité globale d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total n'est pas démontré* » et que « *les résultats des études portant sur le dépistage systématique ne permettent pas de conclure sur l'opportunité d'un dépistage individuel* ».

Cette position générale a été rappelée par la HAS et l'INCa dans le cadre d'un communiqué de presse diffusé à l'occasion de la publication des études PLCO et ERSPC en mars 2009.

En 2010, à l'issue de l'analyse critique des articles issus des deux études PLCO et ERSPC, la HAS :

- Considère qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA ;

- Rappelle, dans ces conditions, les recommandations publiées par l'Anaes en 1999 et 2004 considérant que « les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate » par dosage du PSA et propose que soit étudiée l'inscription au programme de travail de la HAS de l'élaboration de recommandations professionnelles afin de préciser les indications du dosage du PSA dans le cadre de la démarche diagnostique ;
- Relève l'existence d'éléments concordants tendant à démontrer l'importance des inconvénients du dépistage et insiste sur la nécessité de mieux apprécier les effets délétères des pratiques actuelles de prescription des dosages de PSA, au moyen de la mise en place d'une étude de pratiques ;
- Insiste enfin sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'Anaes en 2004, dont la mise à jour devra être réalisée conformément aux recommandations de la HAS sur l'élaboration de l'information à destination des patients et en fonction des données acquises de la science, par la HAS en collaboration avec l'INCa.

b-Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) [15,16,29]

En 2007, l'AFU a recommandé un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est ≥ 10 ans. Le dépistage est annuel, il repose sur le toucher rectal et le PSA total sérique. Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (Afro-Antillais, antécédent familial).

En septembre 2009, dans le cadre de la journée annuelle de la prostate, l'AFU a proposé la mise en œuvre d'un dépistage « modulé » en fonction de l'âge :

- de 45 à 54 ans, dépistage organisé pour les groupes à risque (antécédents familiaux, origine africaine ou antillaise) ;
- de 55 à 69 ans, dépistage organisé annuel si le PSA est supérieur à 1 ng/ml, tous les 3 ans si le PSA est inférieur à 1 ng/ml ;
- de 70 à 75 ans, dépistage individuel proposé au patient, qui doit être informé de la maladie, de ses traitements et de leurs effets indésirables ;
- après 75 ans, le dépistage n'est pas recommandé.

En 2010, l'AFU, dans le cadre de ses recommandations en onco-urologie sur le cancer de la prostate, indique qu' « alors que le dépistage organisé est en cours d'évaluation, une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de co-morbidités sévères. »

« Si le PSA est > à 4ng/mL, une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements). Dans certains cas, l'urologue peut choisir de ne pas réaliser la biopsie, par exemple, en cas de signes infectieux, de volume élevé de la prostate ou encore lorsque la cinétique du PSA est stable (en référence à des dosages antérieurs). »

« Il ne s'agit donc plus de trancher entre dépistage individuel et dépistage systématique ni de se poser la question de la nécessité de limiter l'usage du PSA aux seuls hommes les plus exposés au risque de cancer (antécédents familiaux ou population à risque comme la population noire). La question est de savoir comment identifier ces cancers de faible volume, peu agressifs, pour éviter :

- soit de les diagnostiquer inutilement (l'objectif est de diminuer le « sur-diagnostic ») ;
- soit de les traiter abusivement (l'objectif est de diminuer le « sur-traitement »). Actuellement, lorsque le PSA est inférieur à la valeur de 4 ng/ml, on estime que le risque de cancer est très faible. Les biopsies ne sont alors pas indiquées, sauf en cas d'anomalie détectée au toucher rectal. Lorsque le PSA est supérieur à la valeur de 4 ng/mL, sur avis de l'urologue, un prélèvement prostatique par biopsie peut être indiqué. En cas de diagnostic d'un cancer de faible volume et peu agressif, on recommande de ne pas le traiter et de proposer au patient une « surveillance active. Le patient doit être informé, avant même la biopsie, de cette possibilité de simple surveillance.

A terme, les urologues souhaitent aller plus loin, et se fixent pour objectif d'éviter la réalisation de biopsies conduisant au diagnostic de cancers de faible volume et peu agressifs. Le PSA ne permettant pas de repérer ces cancers, d'autres tests innovants sont en cours d'évaluation comme les formes moléculaires du PSA, le PCA3, ou l'IRM.

c-Recommandations de l'Académie nationale de médecine [15]

Au vu des éléments disponibles en 2003, l'Académie nationale de médecine recommande :

- qu'un dosage du PSA total soit proposé et un toucher rectal effectué par le médecin traitant tous les ans dès 50 ans et jusqu'à 75 ans dans la population masculine, et dès 45 ans s'il existe un risque héréditaire apprécié par la connaissance de cancers de la prostate dans la famille ;
- que, en cas d'anomalie au toucher rectal ou dans la concentration de PSA, le malade consulte un urologue ;
- que des informations détaillées soient fournies par celui-ci au patient sur les avantages et les limites du dosage de PSA, la nécessité de la biopsie pour obtenir un diagnostic certain, les diverses modalités thérapeutiques en cas de cancer avec les éléments de choix en fonction de l'état général, des motivations personnelles et de la connaissance des éventuelles complications postopératoires ou post-radiothérapeutiques ;
- que des études soient poursuivies sur la distribution des concentrations plasmatiques de PSA dans la population en fonction de l'âge, sur la recherche de marqueurs améliorant la spécificité et la sensibilité du test et sur l'évaluation comparative au long cours des principaux traitements ;
- que soient encouragés et aidés les dépistages en cours dans des départements ou régions dans le cadre plus général des études européennes qui fourniront des données épidémiologiques utiles et qui permettront d'évaluer sur le long terme l'intérêt relatif du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel.

En 2008, l'Académie nationale de médecine indique que « *l'intérêt du dépistage systématique du cancer de la prostate fait l'objet d'un débat majeur. Il n'existe pas de preuve que le dépistage organisé apporte un bénéfice à la population à laquelle il est proposé. Cependant l'utilisation du PSA dans le cadre d'un dépistage individuel est*

devenue très fréquente en France comme dans la plupart des pays européens. Cette pratique est à l'origine d'une augmentation majeure de l'incidence du cancer de la prostate qui est devenu en quelques années le cancer le plus fréquent. Le problème du dépistage se pose en termes d'articulation, entre un test ayant des performances médiocres eu égard à l'objectif qu'on lui fixe, à savoir dépister des tumeurs prostatiques agressives, et une prise en charge qui doit être nuancée en fonction de l'agressivité de la tumeur pour ne pas induire dans la population des effets négatifs insupportables. L'utilisation des résultats des essais en cours sur les performances du dépistage par PSA devra prendre en compte l'ensemble de ce problème ».

6- Recommandations internationales [26]

Une revue systématique des recommandations internationales publiées par les agences d'évaluation des technologies de santé et sociétés savantes depuis 2000 a été réalisée. La plupart de ces recommandations se révèlent concordantes et considèrent qu'en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu de mettre en place des programmes de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA (et/ou toucher rectal). Elles considèrent par ailleurs, de façon très consensuelle, qu'une information adaptée devrait être délivrée aux hommes souhaitant un dosage du PSA, afin de les éclairer sur les avantages et inconvénients du dépistage et notamment les risques associés à la démarche diagnostique et au traitement.

Devant le nombre élevé de dosages du PSA réalisés dans un cadre de dépistage opportuniste, certains pays ont ainsi mis en place des programmes de gestion de risque afin de garantir la délivrance d'une information loyale aux hommes (Programme de gestion du risque de cancer de la prostate élaboré par le National Health Service britannique notamment).

3) Rôle du pharmacien dans la prévention du cancer de la prostate

Le pharmacien a un devoir de conseil et d'information envers les patients et peut transmettre ces informations par le biais de journées à thème. Une journée ou même une ou plusieurs semaines sur le thème du « cancer de la prostate » peuvent être effectuées pendant la période entourant la journée nationale de la prostate qui a lieu tous les ans entre le 15 et 20 septembre.

De plus, malgré qu'il soit le cancer le plus fréquent en France, le cancer de la prostate est un cancer encore méconnu, les médias en parlent peu.

D'ailleurs en raison du tabou qui entoure encore les maladies prostatiques et devant les réticences des hommes à en parler à leur médecin généraliste ou à se faire dépister, la prévalence du cancer de la prostate est encore mal connue et de nombreux cas ne sont probablement pas diagnostiqués. [12]

Cette journée à thème peut porter sur les facteurs de risque de survenue de cancer de la prostate et donc quelques règles hygiéno-diététiques (prévention primaire), comme sur les moyens de diagnostic, de dépistage (prévention secondaire) et les bénéfices et effets indésirables des traitements.

La vitrine de la pharmacie peut être refaite et la pharmacie décorée pour cette occasion des affiches publiées par l'Association Française d'Urologie pour la journée nationale du cancer de la prostate. Une distribution des communiqués et dossiers de presse publiés à cette occasion par l'AFU peut être effectuée.

Des dépliants concernant le dépistage du cancer de la prostate peuvent être disposés sur les comptoirs (voir annexe 2 [30]) et le pharmacien se doit d'être disponible pour toute demande et conseil à ce sujet. Un rendez-vous peut être pris pour discuter de l'éventualité d'un dépistage, que le pharmacien peut compléter en délivrant un guide nommé « Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate », élaboré par l'Anaes en 2004 avec la participation de l'Association Française d'Urologie.

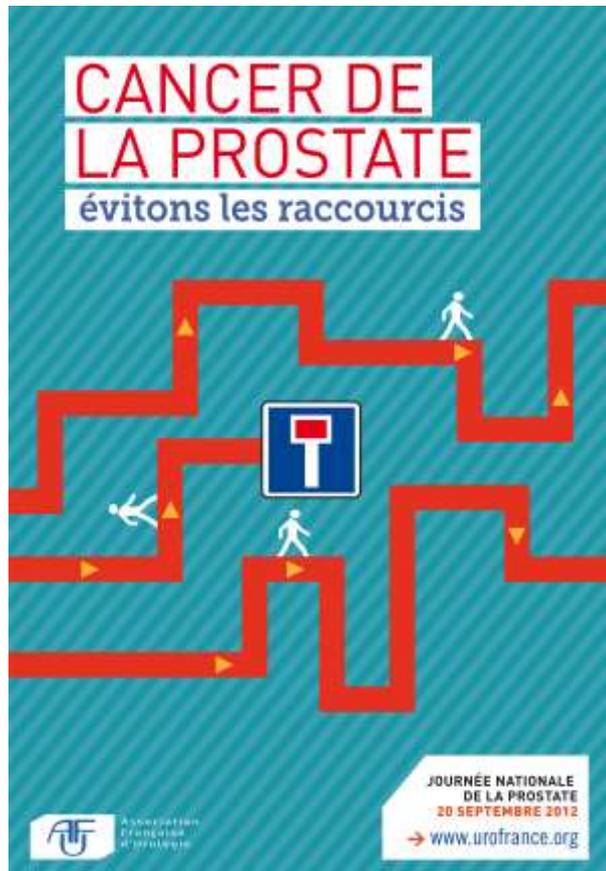


Figure 8 : affiche de la 8^{ème} Journée nationale du cancer de la prostate en 2012

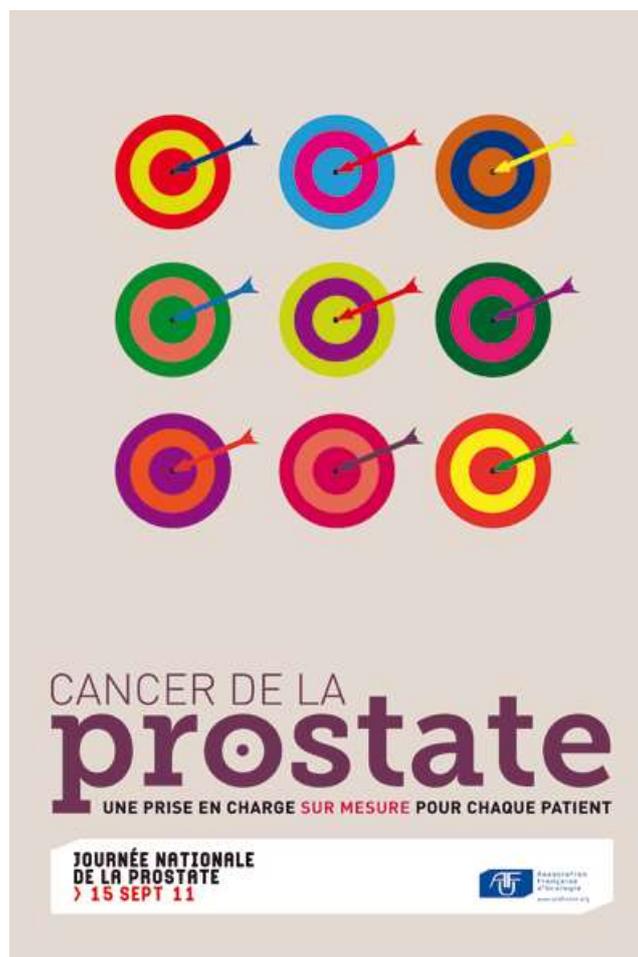


Figure 9: affiche de la 7^{ème} Journée nationale du cancer de la prostate en 2011

Chapitre 3 : Les traitements

1) Stratégie thérapeutique

1-Buts des traitements [31]

Les traitements proposés peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres et ont pour objectifs selon les cas de supprimer la tumeur ou les métastases, de réduire le risque de récurrence, de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases et de traiter les symptômes de la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

2-Choix du traitement [2,31]

Pour choisir un traitement, les médecins tiennent compte de plusieurs critères.

Ce choix repose d'abord sur les caractéristiques du cancer : son type histologique, le stade TNM, la valeur du PSA et le score de Gleason.

Sont également pris en compte dans le choix des traitements les caractéristiques du patient, notamment son âge, ses antécédents médicaux et chirurgicaux et son état de santé général ainsi que les caractéristiques de la prostate tels son volume et le retentissement du traitement sur le fonctionnement de la vessie. En cas d'adénome, en plus d'un cancer, la prostate est parfois trop volumineuse, le seul traitement réalisable étant une prostatectomie totale, traitant alors en même temps le cancer et l'adénome.

Selon l'étendue de la maladie au moment du diagnostic, il existe donc diverses possibilités de traitements

Dans le cancer de la prostate localisé à faible risque, les traitements pouvant être proposés sont : la chirurgie avec plus ou moins curage ganglionnaire et parfois une radiothérapie et/ou une hormonothérapie adjuvantes ; une radiothérapie externe ; une curiethérapie parfois avec hormonothérapie néo adjuvante ou simplement une surveillance active. Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ou la cryothérapie sont d'autres traitements en cours d'évaluation pouvant être proposés également.

Dans le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire peuvent être proposés une radiothérapie externe ou une chirurgie avec curage ganglionnaire parfois associée à une radiothérapie et /ou une hormonothérapie adjuvantes. Sont discutées également la possibilité de traiter par curiethérapie associée à une hormonothérapie courte de 6 mois.

Le cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé a pour traitement de référence une hormonothérapie pendant une durée de 3 ans associée à une radiothérapie externe. Est discutée la possibilité de traitement par prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire avec parfois radiothérapie et/ou hormonothérapie.

Si le cancer de la prostate a atteint les ganglions voisins, le traitement de référence est l'hormonothérapie de longue durée. Une prostatectomie totale, une radiothérapie externe ou une abstention-surveillance peuvent être discutées en RCP.

Dans le cas d'un cancer de la prostate métastatique, le traitement de référence est l'hormonothérapie de longue durée. Une surveillance active, une radiothérapie palliative et/ou antalgique, un traitement par biphosphonates ou une chimiothérapie peuvent être discutés en RCP.

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitement
<p>Cancers de la prostate localisés</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ à faible risque 	<p>Choix à faire entre plusieurs traitements de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Chirurgie (prostatectomie totale) +/- curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvantes ■ ou radiothérapie externe ■ ou curiethérapie +/- hormonothérapie néoadjuvante ■ ou surveillance active <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : ultrasons focalisés de haute intensité (en cours d'évaluation), cryothérapie (en cours d'évaluation)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ à risque intermédiaire 	<p>Choix à faire entre plusieurs traitements de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Chirurgie (prostatectomie totale) avec curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvantes ■ ou radiothérapie externe <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : curiethérapie +/- hormonothérapie courte (6 mois)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ à haut risque 	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hormonothérapie (3 ans) + radiothérapie externe <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire, +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie</p>
<p>Cancers de la prostate localement avancés</p>	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hormonothérapie (3 ans) + radiothérapie externe <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie</p>
<p>Cancers de la prostate avec atteinte des ganglions voisins</p>	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hormonothérapie de longue durée. <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : prostatectomie totale, radiothérapie externe, abstention-surveillance</p>
<p>Cancers de la prostate métastatiques</p>	<p>Traitement de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hormonothérapie de longue durée <p>Autres possibilités (discutées en RCP) : abstention-surveillance, radiothérapie palliative et/ou antalgique, traitement par <u>bisphosphonates*</u>, chimiothérapie</p>

Figure 10 Possibilités de traitements en fonction de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic

3- Déroulement [2, 31, 32]

Chaque situation fera l'objet d'une présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant au moins trois médecins de spécialités différentes en vue d'élaborer une proposition de traitements en s'appuyant sur des référentiels de bonne pratique. Ces référentiels résultent de l'analyse des essais cliniques internationaux et de l'avis d'experts et sont destinés à aider les professionnels de santé à proposer des examens ou des traitements adaptés à un patient dans une situation donnée.

Lors d'une consultation d'annonce, le médecin qui prend en charge le patient lui explique alors les caractéristiques de sa maladie, la proposition de traitements et les bénéfices qui en sont attendus ainsi que les effets secondaires possibles. Ce médecin a un rôle essentiel de conseil objectif ; c'est en s'appuyant sur ces informations et en dialoguant avec le médecin que le patient prendra les décisions adaptées à sa situation.

L'avis du patient est indispensable et c'est avec son accord qu'est ensuite rédigé un programme personnalisé de soins (PPS) dans lequel figurent les modalités des traitements choisis, les dates, leur durée ainsi que les coordonnées des différents membres de l'équipe soignante. Ce programme peut évoluer au fur et à mesure de la prise en charge du patient en fonction de son état de santé et de ses réactions aux traitements.

Une consultation avec un autre membre de l'équipe soignante, le plus souvent une infirmière, est ensuite proposée au patient afin qu'il revienne sur les informations données par le médecin et qu'il n'hésite pas à poser les moindres questions le préoccupant. L'infirmière peut ainsi expliquer à nouveau certains points et évalue lors de cette consultation les besoins en soins et soutiens complémentaires (sur le plan social ou psychologique par exemple), permettant de l'orienter si besoin vers les professionnels concernés. A tout moment, le patient peut revenir sur son choix.

A chaque étape, le patient peut être accompagné par un proche ou la personne de confiance qu'il a désignée par écrit. Cette dernière peut être consultée si le patient se trouve dans l'incapacité de recevoir des informations sur son état de santé et d'exprimer sa volonté.

4- Essai clinique [31]

Il peut être proposé au patient de participer à un essai clinique. Les essais cliniques sont des études scientifiques menées avec des patients. Leur objectif est de rechercher de meilleures modalités de prise en charge du cancer, notamment en termes de traitements ou de qualité de vie. Ils sont indispensables pour faire avancer la recherche et c'est grâce à ces études que des progrès sont sans cesse réalisés en matière de traitements contre le cancer. Si le traitement administré dans le cadre de l'essai clinique ne convient pas, le médecin peut décider d'y mettre fin et de proposer un autre traitement. A tout moment le patient peut décider de lui-même de quitter un essai clinique et de bénéficier du traitement de référence.

5-Prise en charge de la qualité de vie [32]

La prise en charge du patient est globale. En plus des traitements spécifiques du cancer, des soins et soutiens complémentaires peuvent être nécessaires face aux conséquences de la maladie et de ses traitements : douleurs, troubles de la sexualité, troubles urinaires, fatigue, troubles alimentaires, besoin de soutien psychologique, problèmes sociaux...

Ces soins sont appelés soins de support et sont assurés soit au sein de l'établissement de santé dans lequel le patient est suivi, soit en ville ou dans le cadre d'un réseau de santé, par différents professionnels (médecin spécialiste de la douleur, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistante sociale...).

2) Surveillance active des cancers de la prostate

1- Introduction [33,34]

La recherche intensive des cancers de la prostate par l'utilisation du taux de PSA à grande échelle a augmenté leur nombre dans des proportions importantes. Certains de ces cancers nouvellement découverts ont un potentiel évolutif très faible et ne justifient pas un traitement agressif immédiat. Ce sont des formes "latentes" du cancer de la prostate, ou "cancer localisé à faible risque d'évolution", non ou très lentement évolutif, pouvant ne pas s'exprimer du vivant du patient.

Les études de cohortes de patients atteints d'un cancer de la prostate localisé non traité et ayant un score de Gleason <7 ont montré que leur survie globale est

supérieure à 70% à 10 ans. Cette études ainsi que plusieurs autres, ont apporté des arguments en faveur de l'existence de ces formes latentes.

Afin de retarder et diminuer le nombre de traitements curatifs inutiles et par conséquent les souffrances qui y sont associées, une surveillance active peut être proposée chez ces hommes à forme latente du cancer de la prostate, très étroite toutefois, pour ne pas perdre de chance de traitement curatif en cas d'évolution du cancer (fenêtre de curabilité). [33,34]

2- Caractérisation des formes latentes [7, 34]

La caractérisation initiale des formes latentes de cancers de la prostate est imprécise et repose au moins sur les éléments suivants:

- stade T < T2b
- peu étendu (pas de carottes envahies sur plus de 3mm)
- moins de 3 biopsies positives (sur un total d'au moins 10)
- score de Gleason <7 et pas de biopsie de grade 4
- PSA < 10ng/mL

Chez ces patients présentant cette forme latente de cancer de la prostate, il est possible de proposer une surveillance active sans traiter immédiatement.

Elles pourraient représenter jusqu'à 40%des cancers dépistés.

3- Surveillance active et critères d'instauration d'un traitement [7,34]

Une tumeur est latente à un moment donné. Mais elle peut évoluer dans le temps: accélération de la croissance tumorale, apparition de clones tumoraux agressifs, volume trop important. Une surveillance stricte des patients ayant opté pour une surveillance active est donc impérative. Elle permettra de suivre l'évolution de la maladie et de ne la traiter que si la progression le nécessite.

Cette surveillance repose sur un toucher rectal et un dosage du PSA tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois (en cas de stabilité du PSA) et la réalisation de biopsies prostatiques systématiques un an après le diagnostic (10 à 12 carottes) puis tous les 2 à 3 ans.

Dès que l'un des paramètres ne répond plus aux critères fixés au diagnostic, la tumeur doit être considérée comme active et traitée.

Les critères de proposition d'un traitement curatif sont:

- la progression du stade clinique (>T 2a)
- un temps de doublement du PSA <3 ans
- PSA >10ng/mL
- plus de 2 biopsies positives sur un total d'au moins 10
- score de Gleason ≥ 7
- longueur de tissu tumoral > 3mm sur une biopsie
- la demande du patient

L'inconvénient de cette stratégie de prise en charge est qu'elle peut s'avérer anxiogène chez certains patients. D'ailleurs, dans différentes expériences réalisées (dont celles de Klotz et de Warlick) l'anxiété a conduit à un traitement actif de 10 à 20% des patients inclus.

L'avantage est bien sûr d'éviter les effets indésirables des traitements.

Mais il y a un risque, malgré les précautions, celui de laisser passer la fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire le moment où le cancer est encore curable.

4- Protocole en France [34]

La caractérisation de ces formes latentes ne peut conduire à modifier les indications thérapeutiques, tant que des facteurs pronostiques performants ne sont pas disponibles, sous peine de "sous-traiter" des patients considérés à tort comme porteurs d'un cancer de prostate latent. A contrario, le traitement de tous les patients y compris ceux atteints d'un cancer latent, conduit à un "surtraitement" potentiel.

Une caractérisation fiable des cancers latents est donc impérative.

De plus, une telle attitude de surveillance active n'est acceptable que si elle permet l'obtention de la même survie spécifique à 10 ans qu'après un traitement immédiat (de l'ordre de 99%), tout en permettant à des patients de ne pas être traités, ou alors avec un délai significatif.

Tous ces éléments justifient cet essai réalisé dans le cadre d'un PHRC national, l'essai SurACaP (Surveillance Active du Cancer de la Prostate) avec, pour objectif principal, l'étude de la survie spécifique à 10 ans.

Les patients inclus seront surveillés pendant 10 ans.

Figure 11: Le protocole SurACaP [d]

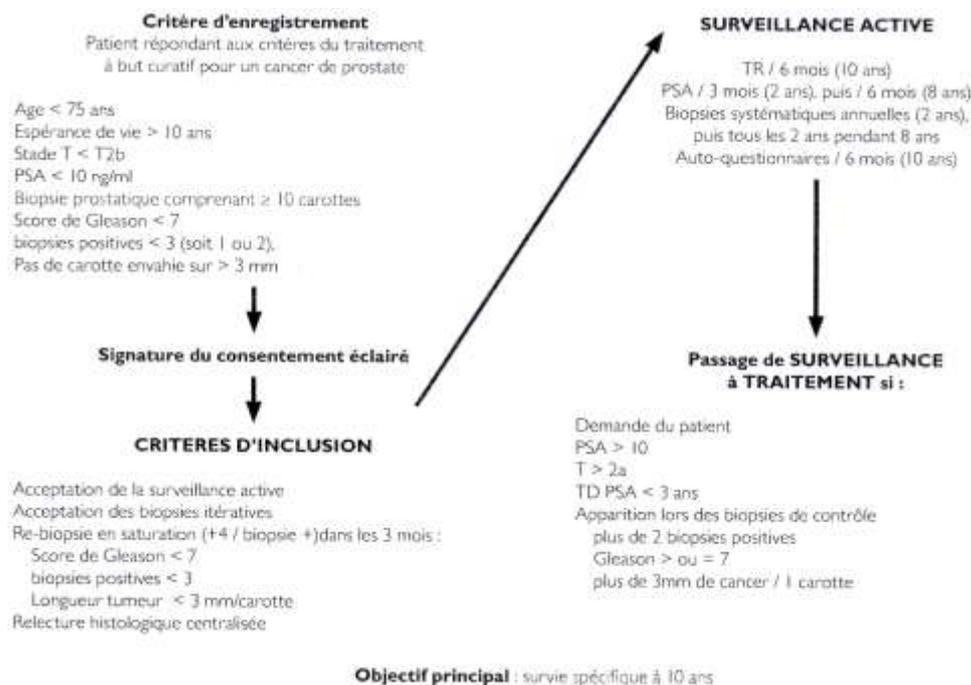


Figure 12: Principaux objectifs de l'étude SurACaP [D]

Objectif principal	Objectifs secondaires
<p>Survie spécifique à 10 ans des patients inclus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acceptation par les patients de cette attitude • Survie globale des patients pris en charge initialement par une surveillance active • Survie spécifique globale des patients toujours en surveillance active à l'issue de la période de 10 ans de suivi • Survie spécifique globale des patients ayant eu un traitement actif après une période de surveillance active, à l'issue de la période de 10 ans de suivi • Taux de patients ayant eu un traitement secondaire après une surveillance active initiale ; et délai jusqu'au traitement secondaire ; description des causes de ces traitements et leur type • Taux de survie sans progression biologique ou clinique à 10 ans de l'ensemble des patients pris en charge initialement par une surveillance active • Caractéristiques anatomo-pathologiques des patients ayant une prostatectomie totale (chirurgie secondaire lors de la surveillance active) • Reproductibilité de la lecture anatomopathologique locale et centralisée des biopsies prostatiques • Etude des facteurs pronostiques de survie sans progression de l'ensemble des patients pris en charge initialement par une surveillance active • Evaluation de la qualité de vie et l'évolution des troubles fonctionnels (mictionnels et sexuels)

Cet essai (suivi d'une cohorte homogène) peut représenter un premier pas avant la réalisation d'un travail prospectif randomisé comparant la surveillance active au traitement immédiat chez des patients porteurs d'un cancer prostatique latent. Il

aurait été méthodologiquement plus approprié, mais le risque d'échec d'un tel essai randomisé par manque d'inclusion est majeur en France actuellement.

3) La prostatectomie totale

1-Principe [31]

La prostatectomie totale appelée encore prostatectomie radicale est une intervention chirurgicale, pratiquée par un chirurgien urologue sous anesthésie générale, qui consiste à enlever toute la prostate ainsi que les vésicules séminales. Il existe trois techniques différentes de chirurgie selon les voies d'abord : la prostatectomie par voie abdominale (ou rétro pubienne) ouverte, par voie abdominale sous coelioscopie et par voie périnéale.

2-Indications [31]

La prostatectomie totale est un traitement de référence des cancers de la prostate localisés à risque faible et à risque intermédiaire. Selon les cas, elle est utilisée seule ou complétée d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie.

Elle peut être également proposée dans certains cas de cancers de la prostate localisés à haut risque, localement avancés et avec atteinte des ganglions.

3-Préparation [31]

Deux consultations sont programmées quelques jours avant l'intervention : l'une avec le chirurgien et l'autre avec l'anesthésiste.

Le chirurgien urologue explique lors de cette consultation les objectifs de l'opération, la technique qui sera utilisée ainsi que les éventuelles complications et risques possibles (même si ceux-ci sont faibles) ; c'est lors de cette consultation que le patient peut et doit poser toutes les questions qui le préoccupent afin que le chirurgien y réponde. Et qu'il donne son accord en toute connaissance de cause.

L'anesthésiste quant à lui demande et note tous les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient afin d'évaluer les risques liés à l'anesthésie. Le patient doit signaler tout problème de santé (allergies, hypertension, diabète...) ainsi que la prise de médicaments, en particulier les anticoagulants et l'aspirine, et la consommation de tabac.

Il est conseillé au patient fumeur d'arrêter le tabac quelques semaines avant l'opération, ceci réduit les complications postopératoires.

4-Déroutement [31,35,36]

Lors de l'opération, le chirurgien peut commencer par réaliser un curage ganglionnaire, c'est-à-dire prélever les ganglions lymphatiques. Ils peuvent être examinés après l'intervention mais également extemporanément, afin de savoir s'il y a des cellules cancéreuses dans les ganglions et donc si le cancer s'est étendu hors de la prostate. Si c'est le cas, enlever la prostate peut alors ne pas suffire à traiter le cancer et le chirurgien peut alors décider d'arrêter l'intervention et de laisser en place la prostate. Par contre, si l'envahissement des ganglions est très limité, le chirurgien peut néanmoins décider de l'enlever.

Le chirurgien retire ensuite la totalité de la prostate ainsi que les vésicules séminales, deux petites glandes accolées à la prostate de part et d'autre de celle-ci.

Puis il rattache l'urètre à la vessie pour assurer l'écoulement des urines, en faisant des points de suture.

Pour une bonne cicatrisation de la suture, une sonde urinaire est introduite dans le canal de l'urètre jusque dans la vessie. Elle permet d'évacuer en permanence les urines jusqu'à ce que les tissus cicatrisent. La sonde sera retirée après cicatrisation, cette dernière nécessitant entre 5 et 10 jours.

Un ou plusieurs drains (petits tuyaux très fins) sont également mis en place dans la zone opérée afin d'évacuer les liquides (sang et lymphe) qui peuvent s'accumuler au cours de la cicatrisation. Ils seront retirés sur décision du chirurgien, souvent vers le quatrième jour suivant l'opération.

Les nerfs et les vaisseaux sanguins qui permettent l'érection passent de chaque côté de la prostate en formant ce qu'on appelle les deux bandelettes neurovasculaires (ou vasculo-nerveuses). Dans la mesure du possible, lorsque la tumeur est découverte tôt et qu'elle est de petite taille, ces bandelettes sont préservées par une technique dite de conservation des nerfs afin de maintenir les érections. Cette technique permet de limiter le taux d'impuissance qui varie alors de 50 à 70%. Elle consiste à passer très près de la prostate, pour éviter d'abîmer les nerfs érecteurs qui passent à son voisinage. Les résultats sont d'autant meilleurs que les patients sont jeunes,

avec une activité sexuelle régulière et sans difficulté sexuelle particulière avant l'intervention.

Il peut cependant arriver que ces bandelettes neurovasculaires soient endommagées au cours de l'intervention. Dans certains cas, quand les cellules cancéreuses sont très proches au risque d'avoir atteint les bandelettes, il est nécessaire de les enlever.

Le délai moyen d'hospitalisation est de 5 à 10 jours (délai raccourci si le patient sort de l'hôpital avec la sonde urinaire, qui sera retirée ultérieurement).

5-Les voies d'abord

a-Prostatectomie par voie abdominale (ou rétro-pubienne) ouverte [36]

La prostatectomie par voie abdominale ouverte est la plus utilisée car étant effectuée grâce à une ouverture située sur l'abdomen au niveau du bas ventre elle permet de bien voir la prostate et les vésicules séminales ; c'est un traitement standard.

Il faut savoir que le risque de perdre du sang pendant l'opération existe ; une transfusion sanguine peut être nécessaire dans ce cas. Le patient doit savoir qu'il existe des programmes d'autotransfusion et ne doit pas hésiter à se renseigner auprès de son médecin.

Des médicaments contre la douleur sont proposés au patient après l'opération s'il ressent un inconfort du à l'incision.

Un repos complet en évitant les efforts physiques est indispensable pendant 3 à 4 semaines après l'intervention. Après ce délai, il est possible pour le patient de reprendre progressivement une activité normale. Le plus souvent, il faut attendre deux mois avant de retrouver un état général identique à ce qu'il était avant l'intervention.

b-Prostatectomie par voie abdominale (ou rétro-pubienne) sous cœlioscopie [31,36]

La prostatectomie par voie abdominale sous cœlioscopie est réalisée sans que le chirurgien ait à ouvrir le ventre ; on parle d'opération à ventre fermé. Le chirurgien réalise seulement trois ou quatre petites incisions permettant d'introduire un endoscope relié à un écran extérieur et des instruments chirurgicaux et opère en regardant l'écran.

L'opération sous cœlioscopie peut être plus confortable que par voie ouverte, les douleurs moins importantes et le retour à une vie normale plus rapide ; cependant cette technique n'est pas toujours proposée car elle dépend des habitudes du chirurgien et du type de tumeur. D'autant que pour l'instant rien ne montre que la technique par cœlioscopie est plus ou moins avantageuse que par les autres voies d'abord.

Les complications sont identiques à celles des autres techniques.

c- Prostatectomie par voie périnéale [36]

La prostatectomie par voie périnéale est une technique selon laquelle le chirurgien réalise une incision entre l'anus et les testicules, au niveau du périnée. Elle peut être utilisée chez des patients obèses ou opérés du ventre à de très nombreuses reprises. Cette technique présente également plus de confort pour le patient que par la voie abdominale ouverte car ce dernier peut redevenir autonome plus rapidement, malgré les douleurs pour s'asseoir. Cependant la voie périnéale ne permet pas de prélever les ganglions lymphatiques et est plus difficile à réaliser pour le chirurgien.

6-Suites de l'intervention [7,31,36]

Après une prostatectomie le patient doit suivre des consignes de repos afin d'éviter les problèmes de cicatrisation pendant plusieurs semaines durant lesquelles les seuls efforts tolérés sont ceux de la vie quotidienne.

Les tissus et ganglions prélevés lors de l'intervention sont analysés dans le laboratoire d'anatomopathologie afin de déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont propagées et de définir le stade du cancer. C'est à partir de ces analyses que les médecins décident ou non d'effectuer un traitement complémentaire par radiothérapie ou hormonothérapie.

Un dosage de PSA est réalisé après l'opération : une valeur indétectable, inférieure à 0,1ng/mL est un bon signe en faveur d'une guérison. On parle de guérison proprement dite si la valeur du PSA est indétectable pendant au moins 5 à 7 ans après l'opération. Si une augmentation apparaît lors du suivi, un traitement complémentaire par radiothérapie ou hormonothérapie est également possible.

Les bénéfices de cette option thérapeutique sont tels que selon les analyses récentes de l'étude suédoise menée par le Pr Anna Bill-Axelsson à l'Université d'Uppsala⁸ (695 suivis pendant plus de 12 ans), la prostatectomie totale est corrélée à une baisse de la mortalité à 15 ans de près de 38 %, par rapport à un traitement différé.

Quant aux premiers résultats de l'étude européenne randomisée PIVOT (Prostate cancer intervention versus observation) présentés en mai 2011 au congrès de l'AUA, portant sur 731 patients avec une médiane de suivi de 10 ans, ils ne montrent pas d'avantage significatif sur la mortalité par cancer en termes statistiques pour les patients avec un cancer de la prostate à faible risque, mais un bénéfice significatif pour les patients ayant un PSA > 10 (classification de D'Amico à risque intermédiaire ou élevé).

7-Effets indésirables [31,36]

a-Effets secondaires plus ou moins fréquents [31,36]

Certains effets indésirables peuvent survenir après une prostatectomie totale tels que:

- des douleurs, fréquentes, qui sont systématiquement traitées, généralement par de la morphine ou ses dérivés ; le patient ne doit pas hésiter à signaler toute douleur insuffisamment soulagée à l'équipe soignante.
- un hématome, une infection au niveau de la plaie ou un lymphocèle (accumulation de lymphe dans la zone opérée). Les drains permettent d'évacuer ces liquides biologiques. Si un lymphocèle persiste, une ponction peut être nécessaire.
- les muscles de la vessie et du sphincter peuvent être touchés suite à la réunion de l'urètre à la vessie par des fils. La sonde urinaire permet une bonne cicatrisation et l'évacuation correcte des urines.
- le risque de phlébite, d'où la prescription d'anticoagulants par les médecins sous forme d'injection et il est conseillé au patient de se lever rapidement
- une fatigue liée à l'intervention

Les plus courants et appréhendés sont l'incontinence urinaire, les troubles de l'érection et l'impossibilité définitive d'éjaculer.

b- L'incontinence urinaire [31,36]

Une incontinence urinaire temporaire à l'effort peut survenir dans les semaines qui suivent l'intervention.

Elle est liée à une altération momentanée du fonctionnement normal du muscle de la vessie et du sphincter, la contraction des fibres musculaires du sphincter étant insuffisante. L'âge du patient ainsi que l'expérience du chirurgien peuvent être des facteurs déterminants du risque d'incontinence après l'opération.

Le plus souvent, la fonction du sphincter s'améliore rapidement dans les 2 semaines suivant l'intervention ou plus progressivement, dans les 3 à 6 mois, voire 12. Le résultat définitif peut parfois ne survenir qu'un an environ après l'intervention. L'incontinence de nuit quant à elle disparaît plus rapidement.

L'incontinence urinaire permanente et définitive est aujourd'hui exceptionnelle, touchant moins de 3% des patients, et est habituellement limitée à des fuites lors d'efforts particuliers, comme le port d'une charge par exemple.

Afin d'améliorer la qualité de vie du patient, une rééducation urinaire encore appelée rééducation sphinctérienne peut être proposée par le chirurgien urologue en amont ou en aval de l'intervention pour limiter l'incontinence en améliorant progressivement le contrôle du sphincter. Le patient doit, quotidiennement, contracter le périnée de façon répétée en dehors de mictions, comme pour interrompre le jet urinaire.

Si après 3 à 6 mois les fuites urinaires restent importantes, des traitements complémentaires peuvent être envisagés :

- une prothèse du sphincter, appelée également sphincter artificiel peut être mis en place par les voies naturelles ou par voie chirurgicale
- des injections péri urétrales (autour de l'urètre)
- la pose de bandelettes sous-urétrales qui, en compressant ainsi l'urètre, permettent d'éviter l'incontinence urinaire lors d'un effort
- des ballonnets disposés de chaque côté de l'urètre près de la vessie sont ajustés et gonflés, comprimant ainsi l'urètre

c- Les troubles sexuels [7,31,36]

La prostatectomie totale supprime définitivement l'éjaculation, étant donné que la prostate et les vésicules séminales, qui produisaient la majeure partie du liquide séminal, ont été enlevées. De plus les canaux déférents qui amènent les spermatozoïdes depuis les testicules jusqu'à l'urètre sont sectionnés et ligaturés. Cependant, l'éjaculation n'est pas liée à la sensation de plaisir qui reste intacte.

Des troubles de l'érection sont également très fréquents après l'intervention, liés à la non-conservation ou à la lésion des bandelettes neurovasculaires, pour lesquels des traitements permettent d'y remédier par contre.

Par contre il existe aujourd'hui de nombreux moyens efficaces pour pallier ces troubles de l'érection. Ils permettent au patient d'obtenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels après l'opération afin de retrouver une activité sexuelle la plus normale possible.

Si les deux bandelettes neurovasculaires sont ôtées (prostatectomie élargie), le risque d'impuissance est presque de 100 % mais le patient peut avoir recours à des injections intracaverneuses (injection de produit dans les corps caverneux situés à la base du pénis) ou des implants pénien (prothèse pénienne) donnant des résultats satisfaisants.

Autrement, si l'une ou les deux bandelettes ont pu être conservées, le risque d'impuissance descend entre 20 et 50 %. Même si la préservation des bandelettes a été possible, un délai de 6 à 12 mois peut parfois être nécessaire avant le retour à une fonction sexuelle normale.

Il existe des traitements à prendre par voie orale (inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase).

Une pompe à vide (vacuum) peut également être un moyen d'obtenir des érections. Afin de faciliter le retour des érections spontanées, ces traitements doivent généralement être utilisés assez tôt après l'intervention.

Le patient peut être amené à rencontrer un psychologue ou un sexologue afin de parler de cette modification de sa vie sexuelle et d'en accepter ses changements.

4) Radiothérapie externe

1-Principe [7,37,38]

La radiothérapie externe consiste à utiliser les rayonnements produits par un accélérateur linéaire de particules pour détruire les cellules cancéreuses. Ces rayons X, très puissants, de très haute énergie, agissent en altérant le patrimoine génétique des cellules. La dose administrée doit être optimale pour provoquer des lésions de l'ADN suffisamment importantes et nombreuses pour que ces cellules se trouvent dans l'incapacité de les réparer. Dès lors, ces cellules meurent au moment où elles tentent de se multiplier.

Elle agit par voie externe, c'est-à-dire sans toucher le patient ; les rayons sont capables d'atteindre très précisément une cible située profondément, c'est ce qu'on appelle une irradiation. [7, 37, 38]

Il existe deux types de radiothérapie externe : la radiothérapie conventionnelle (la plus ancienne) et la radiothérapie conformationnelle (la plus utilisée actuellement). On parle de radiothérapie conformationnelle lorsque le traitement s'appuie sur la reconstitution préalable de la prostate et des organes voisins en trois dimensions grâce à des images réalisées par un scanner et un logiciel informatique spécifique. A partir de l'observation de la configuration de l'organe et de la localisation de la tumeur, la dose de rayons et la topographie de l'irradiation sont calculées par l'ordinateur de manière à viser précisément une zone cible en évitant d'exposer les tissus adjacents : il s'agit de se conformer au mieux à la morphologie et aux besoins du patient. [7,37]

Dans certains cas, il peut y avoir recours à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité RCMI : cette technique innovante permet de délivrer une dose supérieure au cœur de la prostate, afin d'optimiser les chances de destruction de la tumeur, et une dose moindre en périphérie, afin de limiter les lésions des tissus voisins. Elle est validée par la HAS (Haute Autorité de Santé) « sous réserve de contrôle quotidien du positionnement du volume cible, guidé par l'image ».

En effet, la prostate est susceptible de se décaler par rapport au réglage initial, de l'ordre de 1 ou 2cm. Or, la variation de l'irradiation par la RCMI n'est pertinente que si l'on est sûr du bon positionnement de l'organe : le guidage par imagerie rassemble

un groupe de techniques qui permettent de s'assurer du positionnement de la prostate et d'éviter que la tumeur reçoive une sous-dose ou que les tissus voisins reçoivent la dose maximale.[7]

2-Indications [7,37,39]

La radiothérapie externe peut être indiquée dans plusieurs situations.

Elle est un traitement de référence des cancers de la prostate localisés à risque faible et à risque intermédiaire ; on parle de radiothérapie exclusive car elle est utilisée seule.

Elle peut être associée à une hormonothérapie pour améliorer l'efficacité du traitement lors d'une tumeur localisée à risque intermédiaire et l'est systématiquement lorsque le cancer est à haut risque (T2c ou >, Gleason ≥ 8 , ou PSA $>20\text{ng/L}$) ou localement avancé (T3 /T4, N0-X) (traitement de référence). L'hormonothérapie peut être réalisée avant (hormonothérapie néoadjuvante), pendant (hormonothérapie concomitante) ou après la radiothérapie externe (hormonothérapie adjuvante). Dans certains cas, un curage ganglionnaire peut être réalisé avant une radiothérapie externe pour déterminer si les ganglions autour de la prostate sont atteints ou non par les cellules cancéreuses.

Une irradiation à visée palliative et/ou antalgique des sites tumoraux peut être également indiquée en cas de tumeurs métastatiques.

Une radiothérapie externe est parfois proposée après une prostatectomie afin de la compléter, si cette dernière est le traitement principal. C'est une option : la radiothérapie est qualifiée alors d'adjuvante. Elle est utilisée en particulier lorsque l'examen au microscope de la prostate enlevée montre qu'il existe un risque que des cellules cancéreuses soient encore présentes dans la zone opérée.

Elle peut aussi être proposée en cas d'augmentation du PSA à distance de la prostatectomie. Une prostatectomie totale ne peut pas être réalisée après un traitement initial par radiothérapie externe.

3- Déroulement [31,37,38]

D'abord, les modalités du traitement sont choisies : à partir des informations sur le cancer, les traitements antérieurs réalisés et les traitements associés, le médecin détermine les zones à irradier (la prostate dans tous les cas, et parfois les ganglions qui drainent la prostate) ainsi que les doses à délivrer. L'unité de dose de rayons est le gray (abrégé en Gy), du nom d'un physicien anglais. La dose habituellement délivrée à la prostate (non opérée) est de 72 à 74Gy. Des doses plus élevées peuvent être proposées dans certains cas. La dose est plus faible en cas d'irradiation réalisée après une prostatectomie.

La seconde phase est la phase de préparation, appelée également phase de simulation ou repérage. Un appareil à rayons X, le simulateur, permet au médecin de mimer l'irradiation qu'il se propose d'appliquer ; c'est une étape capitale. Le radiothérapeute définit les contours de la zone à traiter en s'aidant d'une image scanner, repère les organes qu'il doit protéger (le rectum et la vessie, par exemple), définit la dose totale, celle par séance, et la forme des faisceaux de rayons. Afin d'améliorer la précision, des points de tatouage peuvent être réalisés sur la peau ; ils sont définitifs mais quasiment invisibles. Ils sont indispensables pour que le patient se place dans la même position à chaque séance ; d'ailleurs un système d'immobilisation ou dit de contention spécialement adapté à la morphologie du patient peut être confectionné (blocage des chevilles, moulage, cale, coques de mousse, matelas thermoformés..).

Dans le cas d'une radiothérapie conformationnelle, cette séance de simulation est complétée par un scanner permettant d'intégrer les données anatomiques.

L'étape de dosimétrie est l'étape de planification du traitement ; elle permet de déterminer la technique d'irradiation en simulant le traitement sur ordinateur (console de dosimétrie). Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent ainsi l'irradiation. Cette étape ne nécessite pas votre présence.

Ensuite se déroule la phase d'irradiation. Pendant la séance, le patient est seul dans la salle de traitement mais des manipulateurs le surveillent par caméra vidéo et peuvent communiquer avec lui par le biais d'un interphone, ainsi le patient reste en lien continu avec eux. En cas de besoin, le traitement peut être immédiatement interrompu. L'appareil tourne autour du patient sans jamais le toucher, c'est le

principe de l'irradiation ; les rayons X agissent par voie externe afin d'atteindre très précisément une cible située profondément. L'irradiation est totalement indolore. Chaque séance dure environ 15 à 20 minutes entre l'entrée et la sortie de la salle de traitement ; l'irradiation proprement dite dure 1 à 2 minutes.

Le traitement de radiothérapie externe comprend environ 35 à 40 séances, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine pendant 7 à 8 semaines.

Le patient peut ensuite rentrer chez lui et reprendre ses activités. Il n'est absolument pas « radioactif », pas plus qu'après une banale radiographie.

4-Suivi du traitement [31,37,38]

Il est désormais prévu de mesurer directement sur le patient la dose réelle de rayons qu'il a reçus lors de la première ou de la deuxième séance, ainsi qu'à chaque modification du traitement. On parle de dosimétrie *in vivo*. Elle permet de s'assurer que la dose délivrée ne diffère pas de façon significative de la dose prescrite. La dosimétrie *in vivo* est en cours de mise en place dans tous les centres de radiothérapie.

Puis le radiothérapeute revoit chaque semaine son patient en consultation afin de vérifier le bon déroulement du traitement et évaluer la tolérance. Il doit surveiller l'apparition de la moindre anomalie et proposer des traitements complémentaires si nécessaire. C'est aussi l'occasion pour le médecin de discuter avec le malade qui ne doit pas hésiter à poser les questions qui le préoccupent. Ce dialogue permet au patient de se familiariser avec le traitement et de s'adapter à celui-ci le mieux possible.

5-Effets indésirables

Malgré toutes les précautions mises en œuvre au moment de l'irradiation, les cellules saines constituant les tissus environnants peuvent être atteintes et altérées par les rayons. C'est ce qui explique l'apparition des effets secondaires. [31]

a-Immédiats [37,40]

Les deux ou trois premières semaines, le patient n'observe généralement pas d'effets secondaires. Ensuite, ils peuvent apparaître avec une intensité variable

d'une personne à l'autre. Les effets secondaires les plus fréquents sont liés à l'irritation des organes immédiatement voisins de la prostate : vessie, canal de l'urètre, rectum et anus. Egalement, une sécheresse de la peau, une perte de sensibilité ou une irritation de la peau à type coup de soleil au niveau de la zone traitée peuvent survenir ainsi qu'une fatigue physique. Une inflammation de la vessie et de l'urètre (cystite) peut entraîner une envie fréquente d'uriner (notamment la nuit), des difficultés à uriner (jet moins fort) et des brûlures en urinant.

Une inflammation du rectum (rectite) se traduit par une envie plus fréquente et parfois douloureuse d'aller à la selle, avec quelquefois de « faux besoins » et des brûlures au niveau de l'anus. Il peut également y avoir du sang dans les selles (rectorragie), essentiellement dû au saignement des hémorroïdes.

Des diarrhées peuvent se manifester, surtout lorsque les ganglions pelviens sont irradiés.

Ces effets secondaires immédiats disparaissent en quelques semaines après la fin du traitement.

b-Tardifs [37]

Au niveau urinaire, le patient peut ressentir une envie fréquente d'uriner (polyurie) ou des difficultés à uriner. De façon plus rare, il peut y avoir hématurie, et la survenue d'une incontinence, devant mener le patient à consulter, est exceptionnelle. Au niveau digestif, le patient peut voir apparaître des saignements dans les selles, notamment en cas de constipation. Un saignement en dehors des selles est exceptionnel et nécessite un traitement local.

Au niveau sexuel, une impuissance survient progressivement chez le patient, en quelques mois, voire quelques années, chez 50 à 60% des patients.

En dehors de l'impuissance, les séquelles de la radiothérapie sont aujourd'hui assez rares (moins d'un patient sur 10).

6-Conseils et précautions [37,38,40]

Lors d'une radiothérapie on recommande de ne jamais rien appliquer sur la peau des régions traitées sans demander l'avis du médecin, de ne pas utiliser d'eau de toilette ou de produits cosmétiques parfumés, de se laver avec un savon neutre, de favoriser le port de vêtements non irritants. L'exposition de la zone au soleil est fortement déconseillée pendant toute la durée du traitement.

Il est conseillé de boire beaucoup d'eau (1,5L d'eau non gazeuse par jour) afin de diminuer le risque de cystite et le risque d'infection urinaire.

Les irritations de l'anus peuvent être traitées par des bains de siège, une pommade ou des suppositoires.

7-Suivi après traitement [37]

La valeur du PSA diminue progressivement après la radiothérapie externe et atteint son niveau le plus bas habituellement en 2 à 3 ans. Après le traitement, même si le cancer est limité à l'intérieur de la capsule prostatique, le PSA reste détectable à une valeur faible (souvent <1ng/mL). La surveillance comporte un dosage régulier du PSA (tous les 6 mois la première année) et un toucher rectal. Une élévation isolée de la valeur du PSA ne signifie pas forcément une récurrence et doit être contrôlée par un deuxième, voire un troisième dosage.

En cas d'hormonothérapie associée, la valeur du PSA est artificiellement basse et peut s'élever à l'arrêt de ce traitement, en l'absence de toute récurrence.

On parle de guérison si la valeur du PSA reste basse constamment sans augmenter.

5) L'hormonothérapie

1-Principe [31]

Le cancer de la prostate est un cancer hormonosensible, c'est-à-dire que son développement est stimulé par des hormones masculines : les androgènes provenant des glandes surrénales et plus particulièrement la testostérone, produite par les testicules.

L'hormonothérapie consiste donc à bloquer la production ou l'action de cette hormone sur les cellules cancéreuses pour stopper le développement du cancer.

Pour ce faire, la castration chirurgicale, c'est-à-dire l'ablation des testicules, ou la castration chimique (médicamenteuse) peuvent être utilisées.

2-Indications [7,31,41]

Si les ganglions sont atteints par le cancer, une hormonothérapie peut être proposée en traitement adjuvant d'une chirurgie, c'est-à-dire après cette dernière afin de la compléter. Dans ce cas l'hormonothérapie est une option.

Il arrive que l'hormonothérapie soit également utilisée avant une curiethérapie, elle est alors néo adjuvante.

L'association d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie externe est le traitement de référence des cancers de la prostate à haut risque (T2c ou >, Gleason ≥ 8 , ou PSA >20ng/L) et des cancers de la prostate localement avancés (T3 /T4, N0-X).

Elle peut également être associée à une radiothérapie externe pour améliorer l'efficacité du traitement lorsqu'une tumeur localisée est à risque intermédiaire.

Une hormonothérapie peut-être poursuivie de 3 mois à 3 ans après une radiothérapie externe.

Enfin, une hormonothérapie de longue durée est le traitement de référence des cancers de la prostate avec atteinte ganglionnaire et lorsque des métastases sont présentes. Dans certains cas, la mise en route du traitement hormonal peut être différée, on parle d'abstention surveillance.

3-Castration chirurgicale [31,35]

Pratiquée sous anesthésie générale par une petite incision pratiquée dans le scrotum, l'ablation des testicules est une intervention chirurgicale simple qui permet de supprimer 95% de la sécrétion de testostérone. La croissance tumorale est en grande partie ralentie suite à cette privation soudaine de testostérone sans pour autant être interrompue puisqu'elle reste sous l'influence mineure des androgènes produits par les glandes surrénales. L'opération permet au patient d'éviter de suivre un traitement médicamenteux à vie mais entraîne une stérilité et une impuissance. On parle de pulpectomie lorsque la paroi externe des testicules est conservée ou d'orchidectomie lorsque tout le testicule est enlevé, cette dernière étant plus rarement utilisée.

4-Castration chimique [35,41,42]

Cette méthode repose sur l'utilisation de trois classes de médicaments : les analogues de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) appelée aussi LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone), les anti-androgènes et les œstrogènes.

La LHRH est une hormone produite par l'hypothalamus, une glande située à la base du cerveau. Elle est sécrétée de façon pulsatile et stimule les récepteurs hypophysaires afin de conduire à la synthèse et à la sécrétion de FSH (Follicule Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone), cette dernière stimulant les récepteurs testiculaires des cellules de Leydig pour produire de la testostérone.

Les agonistes miment l'action de la LHRH dans un premier temps, c'est-à-dire qu'ils stimulent les récepteurs hypophysaires, activent la sécrétion de FSH et LH et, par conséquent, augmentent la testostéronémie ; puis, en 2 à 4 semaines, du fait que la stimulation n'est plus pulsatile comme dans les conditions physiologiques mais, au contraire, continue, cela entraîne une « désensibilisation » des récepteurs hypophysaires provoquant un tarissement de la sécrétion de LH et secondairement de testostérone. Il s'agit donc d'un blocage « indirect et différé » de la sécrétion. C'est pourquoi au début du traitement le médecin associe en général un anti-androgène. Cet effet, réversible quatre semaines après l'arrêt du traitement, aboutit à une véritable castration médicamenteuse. Il en résulte une très forte diminution de la croissance des cellules cancéreuses.

À l'inverse, les antagonistes de la LHRH bloquent directement les récepteurs hypophysaires. Ils inhibent ainsi de façon immédiate la sécrétion de FSH et LH, ce qui conduit à la suppression immédiate de la sécrétion de testostérone.

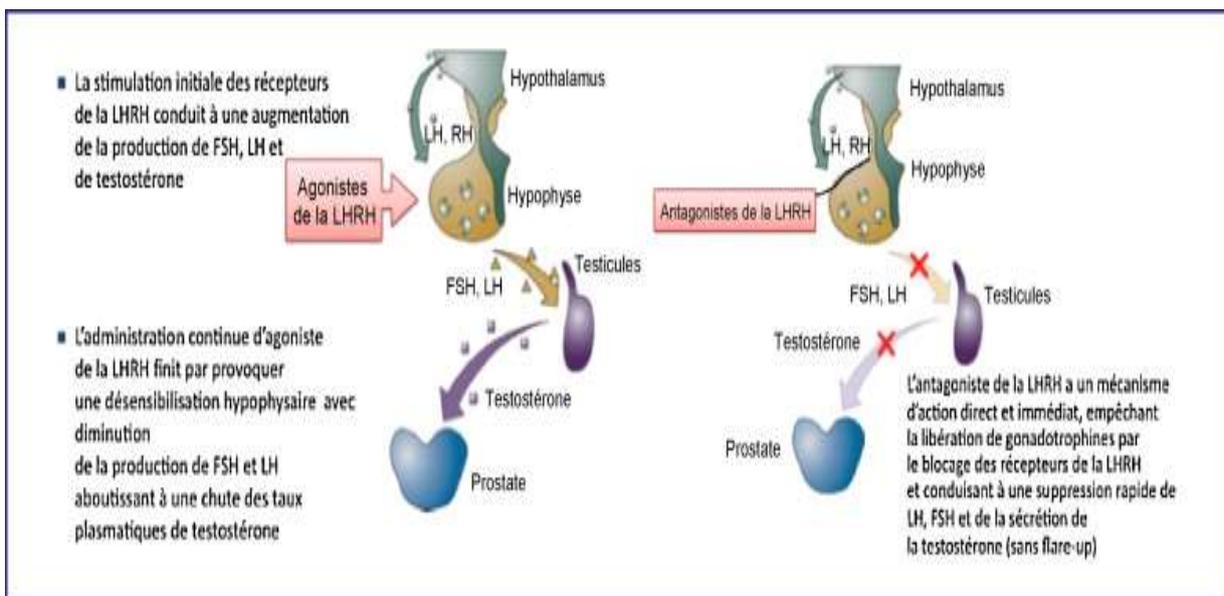


Figure 13: Mécanisme d'action des agonistes et antagonistes de la LHRH [42]

Il existe à ce jour quatre agonistes et un antagoniste de la GnRH. Ils sont injectés sous la peau tous les mois ou tous les trois, quatre ou six mois selon les molécules.

- Les agonistes de la LHRH sont :

-la Triptoréline, commercialisée sous les noms de Décapeptyl® et Gonapeptyl 3,75mg®.

Le Décapeptyl 0,1mg® est injecté par voie sous-cutanée une fois par jour les sept premiers jours avant de prendre le relais au huitième jour avec la forme à Libération Prolongée. Le Décapeptyl 0,1mg® est conditionné par boîte de sept flacons.

Les formes LP, injectées par voie intramusculaire, sont le Décapeptyl LP 3mg® administré à raison d'une fois par mois, le Décapeptyl LP 11,25mg® une fois par trimestre et le Décapeptyl LP 22,5mg® une fois par semestre.

Le Gonapeptyl 3,75mg® quant à lui est administré en intramusculaire ou en sous-cutané une fois par mois et se conserve au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

-la Leuproréline, commercialisée sous les noms d'Enantone® et Eligard®. L'Enantone est administrée en intramusculaire ou en sous-cutané, à raison d'une fois par mois pour l'Enantone LP 3,75mg®, une fois par trimestre pour l'Enantone LP 11,25mg® et une fois par semestre pour l'Enantone LP30mg®.

Quant à l'Eligard il est administré en sous cutané à raison d'une fois par mois pour l'Eligard 7,5mg®, une fois par trimestre pour l'Eligard 22,5mg® et une fois par semestre pour l'Eligard 45mg®.

-la Buséréline, commercialisée sous les noms de Bigonist 6,3mg® et de Suprefact®. Bigonist 6,3mg® est un implant à effet prolongé injectable par voie sous-cutanée au niveau de la paroi abdominale antérieure toutes les huit semaines.

(Quant au Suprefact® il s'administre par voie sous-cutanée à raison de 500µg trois fois par jour pendant sept jours puis par voie nasale en relais à raison d'une pulvérisation de 100µg trois fois par jour dans chaque narine.)

-la Goséréline, commercialisée sous le nom de Zoladex® est également un implant à effet prolongé injectable par voie sous-cutanée au niveau de la paroi abdominale antérieure à raison d'une fois par mois pour le Zoladex 3,6mg® et d'une fois par trimestre pour le Zoladex 10,8mg®.

- L'antagoniste de la LHRH est le Dégarelix, commercialisé sous le nom de Firmagon® et administré par voie sous-cutanée.

Il se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs GnRH de l'hypophyse, entraînant ainsi rapidement une réduction de la libération des gonadotrophines, hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH), et donc de la sécrétion de testostérone (T) par les testicules.

L'initiation du traitement s'effectue à raison de deux injections de Firmagon 120mg® pour obtenir une dose de 240mg puis le traitement d'entretien est entamé le mois suivant par injection mensuelle de Firmagon 80mg®. [44]

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des bouffées de chaleur, disparition de la libido, impuissance, prise de poids et/ou perte de masse osseuse avec risque d'ostéoporose. Ils persistent pendant toute la durée du traitement.

b- Les anti-androgènes [35,43]

La castration chirurgicale et la castration chimique par les analogues de la GnRH empêchent la sécrétion de testostérone par les testicules mais n'ont pas d'impact sur la sécrétion des androgènes par les glandes surrénales.

Les anti-androgènes, en prenant la place des androgènes dont la testostérone au niveau des récepteurs hormonaux des cellules, entrent en compétition avec eux et donc bloquent leur fonctionnement et empêchent leur action.

Ils agissent ainsi directement sur les cellules tumorales prostatiques en les rendant insensibles aux androgènes. De ce fait, les cellules cancéreuses ne peuvent plus croître, ni proliférer. Les anti-androgènes peuvent être utilisés en association avec les analogues de la GnRH afin de réaliser un blocage androgénique total.

A ce jour il existe un anti-androgène stéroïdien, l'acétate de cyprotérone commercialisé sous le nom d'Androcur® et trois anti-androgènes non stéroïdiens, disponibles en pharmacie.

L'Androcur® (acétate de cyprotérone) est administré à raison de 200 à 300mg/jour en traitement continu et existe sous deux conditionnements ; c'est le conditionnement par 60 comprimés dosés à 100mg qui est utilisé pour cette indication.

Les anti-androgènes non stéroïdiens sont :

-le Bicalutamide commercialisé sous le nom de Casodex® (ayant également comme générique l'Ormandyl) administré à raison d'un comprimé dosé à 50mg par jour en traitement continu (boîte de 30 comprimés)

-le Flutamide commercialisé sous le nom d'Eulexine® (ayant également comme générique le Prostadirex) administré à raison d'un comprimé dosé à 250mg trois fois par jour en mangeant, en traitement continu (conditionnement de 30 comprimés par boîte)

-le Nilutamide commercialisé sous le nom d'Anandron® administré à raison de 300mg par jour le premier mois soit deux comprimés dosés à 150mg en une seule ou deux prises puis 150mg par jour en traitement continu soit un comprimé de 150mg (boîte de 30 comprimés) ou trois comprimés de 50mg (boîte de 90 comprimés).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des bouffées de chaleur, des nausées et vomissements ainsi que, pour environ 80% des hommes traités par bicalutamide qui est l'anti-androgène le plus utilisé actuellement, une gynécomastie et/ou une sensibilité des seins. Ils peuvent également provoquer une baisse de la libido et parfois de l'impuissance. Tous ces effets secondaires sont directement liés à la chute du taux d'androgènes.

c-Les œstrogènes [35,43]

Aujourd'hui, un seul œstrogène est utilisé en France pour le traitement du cancer de la prostate ; il s'agit du diéthylstilbestrol, commercialisé sous le nom de Distilbène®. Il s'emploie peu et uniquement lorsque les cellules tumorales échappent aux traitements médicamenteux précédents. Le diéthylstilbestrol inhibe la sécrétion de GnRH puis, indirectement, celle de testostérone par les testicules. Il s'oppose également aux effets des androgènes produits par les glandes surrénales. Il existe en conditionnement de 26 comprimés dosés à 1mg et est utilisé à raison de 3 à 5mg par jour au début (voire jusqu'à 26mg par jour) pour arriver à 1 à 3mg par jour ensuite.

Des effets secondaires tels impuissance, gynécomastie, diminution de la pilosité et du volume des testicules sont systématiquement rencontrés. Des accidents

cardiovasculaires graves peuvent également survenir d'où la nécessité d'une surveillance cardiaque accrue.

d- Rôle du pharmacien dans l'observance thérapeutique

Tous ces traitements étant délivrés en officine de ville, le pharmacien doit jouer ici le rôle clé qu'il a dans la bonne observance par les patients de leurs traitements en étant disponible et à leur écoute.

Le patient, pour adhérer à la proposition de traitement, doit comprendre quels sont les médicaments proposés, quels sont leurs mécanismes d'action et quels en sont les bénéfices et les risques, et le pharmacien, à l'écoute, peut compléter les informations déjà prodiguées par les différents professionnels de santé rencontrés tout au long de son parcours de soins. La sécurisation du bon usage des traitements demande aussi que le pharmacien communique très spécifiquement sur les effets indésirables, de manière adaptée, en mettant en place avec le patient des moyens de reconnaissance des signes et des conduites à tenir très pragmatiques (par exemple d'être prudent en cas de conduite de véhicule(s) ou de l'utilisation de machine(s) sous la plupart des traitements agonistes de la LHRH injectables car ils provoquent vertiges, troubles du sommeil/insomnie, et troubles de la vision ;ou encore de contacter immédiatement un médecin en cas de maux de tête soudains, de vomissements ou de troubles de la vision sous Gonapeptyl® ou d'un gonflement au niveau du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge entraînant éventuellement des difficultés à avaler ou à respirer).

Le pharmacien peut discuter d'un plan de prise avec le patient en lui expliquant les modes de prise et en intégrant les contraintes et les habitudes de vie de ce dernier ; il peut également lui proposer un pilulier, expliquer la gestion des décalages et des oublis de prises.

Il vérifie l'organisation et la fiabilité de la filière de l'approvisionnement lors de la sortie de l'hôpital du patient, ou lors d'un départ en vacances, mais aussi les pratiques de rangement, de conservation (par exemple de ne pas oublier de mettre le Gonapeptyl 3,75mg® au réfrigérateur, et à injecter dans les 3 minutes maximum après reconstitution), de transport, de déconditionnement et de fractionnement des traitements.

Enfin, le pharmacien peut expliquer la manipulation pratique des formes galéniques, notamment la manipulation de dispositifs plus complexes d'autoadministration (par exemple injections sous-cutanées) ou d'autocontrôle.

5-Effets indésirables [31,41]

Une hormonothérapie est un traitement général qui agit sur l'ensemble du corps donc toutes les formes d'hormonothérapie engendrent des effets secondaires. La survenue et l'intensité de ces symptômes dépendent de chaque individu. Le patient ne doit pas hésiter à en parler à son médecin qui peut lui proposer des médicaments pour diminuer ses effets ou à son pharmacien qui peut le rassurer et le conseiller.

Les effets indésirables suivants sont communs aux différents types d'hormonothérapie : bouffées de chaleur, troubles de l'érection, modifications de l'apparence physique (notamment prise de poids), diminution de la masse osseuse (ostéoporose), baisse de la libido, gonflement et sensibilité de la poitrine, irritabilité.

6) La curiethérapie

1-Principe [7,31,45]

Comme la radiothérapie externe, la curiethérapie utilise les rayonnements radioactifs pour détruire les cellules cancéreuses, mais contrairement à cette dernière, elle agit de l'intérieur : elle repose en effet sur l'implantation de grains radioactifs dans la prostate.

Du fait des propriétés des éléments radioactifs utilisés (iridium ou iode), la curiethérapie permet une irradiation localisée à la prostate en limitant les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants. La vessie, le rectum et le canal anal sont ainsi bien protégés des rayonnements.

Il existe deux formes de curiethérapie :

-par implants permanents de grains d'iode 125, technique la plus fréquemment utilisée en France actuellement. Elle est habituellement réalisée seule, parfois précédée d'une hormonothérapie, et plus rarement associée à une radiothérapie externe. Elle est utilisée aux Etats-Unis depuis 1987 et en France depuis 1998.

-par implants temporaires d'iridium 192, technique le plus souvent associée à une radiothérapie externe et parfois à une hormonothérapie.

Le patient est pris en charge, en association avec un urologue, par un curiethérapeute, oncologue radiothérapeute spécialisé en curiethérapie. La curiethérapie doit être réalisée par une équipe entraînée et spécialisée.

2- Indications [31,45]

La curiethérapie a une action très localisée au niveau de la prostate, c'est pourquoi elle est un traitement de référence des cancers de la prostate localisés à faible risque. Elle peut aussi, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, être proposée dans certains cas de cancers de la prostate localisés de risque intermédiaire. Le médecin tient compte des résultats du toucher rectal, du taux de PSA et du score de Gleason.

Il existe des contre-indications à la curiethérapie de la prostate, notamment :

- des problèmes de mobilité des hanches, qui peuvent empêcher la réalisation de l'implantation ;
- une prostate dont le poids est supérieur à 50-60 grammes. Néanmoins une hormonothérapie qui vise à réduire le volume de la prostate peut être proposée au patient avant de réaliser la curiethérapie ;
- des difficultés à uriner importantes avant traitement évaluées par le score IPSS.

Ce score IPSS (International Prostate Score Symptoms) découle d'un questionnaire que le patient peut remplir lui-même, composé de sept questions établies par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) afin d'évaluer les manifestations anormales liées à la prostate ;

- certains antécédents médicaux ou chirurgicaux comme une intervention chirurgicale pour un adénome de la prostate. La curiethérapie chez un patient dont l'adénome a été enlevé par résection transurétrale (technique réalisée en passant par l'urètre) s'apprécie au cas par cas, dépendant surtout du volume de tissu prostatique restant.

Le médecin indique alors au patient si une curiethérapie est possible, la technique utilisée, la durée de l'intervention et de l'hospitalisation, les résultats, les effets secondaires possibles et les précautions spécifiques.

3-Déroulement [7,31,45]

Avant l'intervention, le patient rencontre un anesthésiste au cours d'une consultation dite pré anesthésique, où l'on détermine si l'intervention sera réalisée sous anesthésie générale, ce qui est le plus courant, ou sous péridurale.

Le patient est généralement hospitalisé la veille de la curiethérapie, parfois le jour même.

Une échographie endorectale est réalisée soit quelques jours avant l'intervention, soit en tout début d'intervention. Elle permet d'évaluer le volume de la prostate et de repérer les organes sur les images échographiques en trois dimensions. Alors le médecin peut préciser le nombre de grains radioactifs à implanter et guider leur mise en place, afin de bien traiter la prostate tout en protégeant les tissus sains. Cette étude de répartition de la dose délivrée par les grains radioactifs avant leur implantation est appelée dosimétrie prévisionnelle.

Les aiguilles destinées à introduire les sources utilisées sont introduites par voie transpérinéale, à travers une grille d'implantation servant de repère pour le positionnement. Une sonde urinaire est mise en place au début de l'intervention et laissée en place 24 à 48 heures.

Après la mise en place des aiguilles, le patient se réveille au bloc de curiethérapie. Il est surveillé quelques heures en salle de réveil. Généralement, il ne passe pas dans le service de réanimation.

a-Curiethérapie par implants permanents

Entre 50 et 100 grains radioactifs sont mis en place dans la prostate à l'aide d'aiguilles très fines, de façon manuelle ou automatisée, en se guidant avec l'échographie endorectale. Les aiguilles sont retirées au fur et à mesure de l'implantation du matériel radioactif.

La durée d'hospitalisation est en moyenne de 2 jours. Un scanner, et parfois une IRM, sont réalisés pour visualiser les grains d'iode dans la prostate et vérifier la qualité du traitement. Une radiographie des poumons peut également être réalisée pour rechercher la présence d'un grain au niveau des poumons. Ceci n'a aucune conséquence pour le patient.

b-Curiethérapie par implants temporaires

La mise en place des aiguilles creuses contenant des fils d'iridium à l'aide de l'échographie dure 20 à 30 minutes.

Soit ces aiguilles restent en place pendant un à trois jours, soit elles sont connectées à un projecteur de source contenant une micro source d'iridium qui se déplace dans chaque aiguille. Lors d'une curiethérapie à haut débit de dose, le traitement consiste à effectuer deux à trois séances de quelques minutes réparties sur un ou deux jours dans le service de curiethérapie. Une autre option peut être proposée, la curiethérapie à bas débit de dose, durant laquelle l'appareil, installé dans la chambre du patient permet des séances de quelques minutes toutes les heures pendant un ou deux jours. À chaque séance est effectué un nouveau calcul de distribution de dose et un contrôle soit par un scanner, soit par une nouvelle échographie endorectale de la prostate.

La durée d'hospitalisation, dans le service de curiethérapie, est en moyenne de deux à trois jours en fonction du nombre de séances à réaliser.

4-Précautions particulières [31,45]

Si le patient est hospitalisé dans la partie protégée du service, réservée aux curiethérapies, les visites sont interdites lors du séjour à l'hôpital afin d'éviter une éventuelle exposition aux rayonnements.

En cas de curiethérapie par implants temporaires (fils d'iridium), il n'y a pas de précaution particulière à prendre à la sortie de l'hôpital car le patient n'est pas radioactif.

En cas de curiethérapie par implants permanents (iode 125), la radioactivité des sources implantées diminue progressivement dans le temps. Les risques pour l'entourage sont jugés inexistantes, les rayonnements émis étant très peu pénétrants et donc arrêtés presque totalement par le corps lui-même.

Quelques précautions sont cependant nécessaires dans les deux premiers mois qui suivent l'implantation. En pratique, le patient doit éviter les contacts directs avec les très jeunes enfants, par exemple ne pas garder d'enfants sur les genoux, et les femmes enceintes.

Il peut arriver que les sources implantées partent de la prostate et passent dans les urines. C'est la raison pour laquelle le médecin peut demander au patient de filtrer les urines pendant une quinzaine de jours environ après le traitement en utilisant un tamis (passoire à thé par exemple). Si un grain est éliminé, il est demandé au patient de le récupérer et de le mettre dans un petit récipient spécifique (container plombé) qui lui aura été remis par le service de curiethérapie lors de son départ et de le rapporter à l'hôpital.

Les premiers rapports sexuels doivent être protégés en utilisant des préservatifs : la présence d'un peu de sang dans le sperme est possible pendant quelques semaines et, exceptionnellement, immédiatement après la curiethérapie, l'émission d'un grain radioactif.

Quelle que soit la technique de curiethérapie utilisée, il est conseillé de boire beaucoup d'eau et d'uriner souvent pour diminuer le risque d'infection urinaire. Afin de réduire les effets secondaires urinaires qui peuvent survenir, un traitement par des médicaments est souvent prescrit.

Par ailleurs, la réglementation relative à la radioprotection précise qu'en cas de décès survenant dans les trois ans après l'implantation de sources radioactives, aucune incinération ne peut être effectuée.

5- Effets indésirables [7,31,45]

Les effets secondaires d'une curiethérapie dépendent surtout des éléments suivants :

- le type d'implants (temporaires ou permanents) ;
- le volume de la région traitée ;
- la dose d'irradiation ayant pu atteindre les organes voisins, habituellement très faible
- la dose totale, surtout si une radiothérapie externe a déjà été réalisée

a-Immédiats

Ces effets dits immédiats peuvent se manifester lors du traitement, tout de suite après ou seulement quelques semaines plus tard.

Un hématome ou saignement au niveau du périnée peuvent être observés, liés à l'insertion des aiguilles. L'hématome n'est pas douloureux et disparaît habituellement sans traitement particulier.

Des troubles urinaires sont assez fréquents. Cela peut être : une inflammation de la vessie (cystite), une hématurie liée à l'insertion des aiguilles et disparaissant généralement en 24 heures suite à la mise en place de la sonde urinaire, une urgenterie (besoins pressants d'uriner), une sensation de brûlure ou d'irritation en urinant, un jet moins fort, des spasmes de la vessie et exceptionnellement une incontinence.

Des difficultés transitoires pour uriner peuvent apparaître une à deux semaines après la curiethérapie, être maximales en 6 semaines, puis disparaître habituellement en quelques semaines ou quelques mois. Elles sont liées au fait qu'une partie de l'urètre située à l'intérieur de la prostate n'est pas complètement protégée des implants.

Une rétention aiguë des urines, c'est-à-dire une impossibilité douloureuse d'uriner est rare (3% des patients).

Elle peut être traitée par des médicaments alpha-bloquants et des anti-inflammatoires, par une sonde urinaire mise en place quelques jours ou quelques semaines pour permettre aux urines de s'évacuer ou si cela n'est pas possible, par un cathéter sus-pubien.

La sonde urinaire peut provoquer une gêne temporaire chez le patient, avec une sensation d'envie d'uriner. Lorsqu'elle est retirée, une gêne est souvent ressentie dans la verge et s'accompagne parfois d'une difficulté à uriner. Cette gêne disparaît rapidement.

Une rectite (rare après une curiethérapie par implants permanents) et plus rarement une proctite peuvent provoquer de façon transitoire des douleurs, des spasmes, des crampes, des saignements du rectum, des ulcères, des hémorroïdes, des envies plus fréquentes d'aller à la selle ou encore des brûlures.

La présence de sang dans les selles est possible des années après une curiethérapie en raison d'une fragilisation de la muqueuse du rectum.

Des diarrhées sont plutôt rares.

Une fatigue peut également survenir suite au traitement.

b-Tardifs

Les effets secondaires tardifs surviennent à distance de la réalisation de la curiethérapie.

Sont observés dans 30% des cas des troubles de l'érection, le risque augmentant en cas d'hormonothérapie néo adjuvante ou d'association à une radiothérapie externe. Une impuissance peut s'installer en quelques mois, voire en quelques années. Elle dépend de l'activité sexuelle du patient avant l'intervention et de son vieillissement. Même si la majorité des patients conservent des érections de bonne qualité, certains patients évoquent de moins bonnes érections après une curiethérapie. La quantité de sperme diminue après une curiethérapie.

Des difficultés à uriner peuvent persister plus d'un an après le traitement. Il peut alors être proposé au patient une dilatation urétrale ou, le cas échéant, une résection par les voies naturelles. Cette résection ne doit pas être réalisée dans les 6 mois suivant la curiethérapie car elle comporte un risque de déclencher une incontinence. Si une résection de la prostate ou une autre intervention sur la prostate ou la vessie est proposée au patient dans les 3 ans qui suivent la curiethérapie, le service qui a réalisé la curiethérapie doit en être informé.

Il peut également y avoir la persistance d'une irritation urinaire chez environ 10 % des patients, la persistance d'une obstruction urinaire traitée par alpha bloquants au long cours ou encore plus rarement un rétrécissement de l'urètre, une urétrite, une rectite dans 3 % des cas, une incontinence urinaire dans moins de 1 % des cas ou une hématurie.

6-Conclusion [38]

La curiethérapie est une bonne alternative à la prostatectomie totale, ayant des conséquences immédiates moins traumatisantes : elle a une faible toxicité pour les organes voisins de la prostate et le risque d'incontinence urinaire et de troubles de l'érection est nettement inférieur à celui après chirurgie.

De plus, elle nécessite une courte hospitalisation qui n'est que de deux jours et n'est globalement pas plus onéreuse que la chirurgie (environ 8000 euros par patient).

En 2001, les participants des « 33 heures contre le cancer » ont récolté près de 100 000 euros lors de la 11^{ème} édition de « Courir pour la vie, courir pour Curie », organisée par l'association éponyme. Grâce à cette somme notamment, l'Institut Curie poursuit ses programmes de recherche sur la curiethérapie. Il est centre pilote et référent en Europe pour ce traitement localisé de la prostate. Forts de plusieurs années de pratique et de résultats très positifs, ses chercheurs et ses médecins perfectionnent ce procédé thérapeutique pour en faire bénéficier un plus grand nombre de patients.

7) Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU)

1-Principe [31,46]

Un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité a pour but de détruire la prostate et la tumeur par la chaleur : des ultrasons, émis par une sonde endorectale sous forme de tirs, provoquent une élévation brutale de la température dans la zone traitée, ce qui détruit définitivement les tissus placés dans la zone visée.

On parle aussi de traitement HIFU (« high intensity focused ultrasound » en anglais). Le nom commercial de l'appareil utilisé pour ce traitement est l'Ablatherm®.

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité est pratiqué par un chirurgien urologue et du personnel entraîné à cette technique. Peu d'établissements français proposent cette technique : seulement quatre sites disposent actuellement d'un dispositif fixe et treize peuvent disposer d'une version mobile.

2- Indications [46,47]

En décembre 2003, l'Association Française d'Urologie (AFU) a précisé que ce traitement doit prendre en compte l'âge et certaines caractéristiques de la tumeur de la prostate.

Ce traitement s'adresse :

-en premier lieu aux patients porteurs d'un cancer localisé (stade T1-T2) à faible risque et risque intermédiaire qui refusent la chirurgie radicale et aux patients non-candidats à la prostatectomie (en raison de leur âge donc essentiellement aux

hommes de plus de 70 ans, ou de leur état général ou encore de maladie associée comme les grands obèses, les insuffisants respiratoires ou encore les personnes présentant une fragilité cardiaque).

-en second lieu aux patients en récurrence locale après radiothérapie externe ou prostatectomie radicale, comme traitement de "sauvetage".

Actuellement, le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité est en cours d'évaluation dans l'indication de traitement focal des tumeurs en respectant le reste de la prostate.

3- Déroulement [46]

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité est effectué après une préparation digestive qui a lieu la veille, ayant pour objectif de vider le rectum au moment du traitement.

L'intervention est le plus souvent réalisée sous anesthésie locorégionale : seule la zone à traiter est endormie. Elle peut également se dérouler sous anesthésie générale.

Avant d'être introduite dans le rectum, la sonde endorectale est recouverte d'un ballonnet contenant un liquide réfrigéré qui permet de maintenir la paroi du rectum à une température constante pendant toute la durée du traitement. Cette sonde va permettre à la fois de voir la prostate (sonde d'imagerie) et de la traiter (sonde de traitement).

Le patient est couché sur le côté droit en chien de fusil.

Une fois la sonde introduite, le chirurgien repère les limites de la prostate grâce à une échographie endorectale. Il définit ensuite successivement plusieurs zones cibles (4 à 6) qui vont être successivement traitées. Chaque tir émis du faisceau d'ultrasons dure 5 seconde et détruit une petite zone de la prostate, de 22 millimètres de long par 2 millimètres de diamètre. En déplaçant légèrement la zone endorectale entre chaque impulsion et en répétant les tirs d'ultrasons, il est possible de détruire un volume de la prostate.

Toute la prostate est traitée, car le cancer atteint plusieurs zones dans plus de 85 % des cas, cela nécessite trois à quatre cent tirs.

En général, la partie centrale de la prostate a été enlevée soit quelques jours avant, soit au cours de la même anesthésie. Le nombre de tirs et donc la durée totale du traitement, entre 1 et 3 heures, dépend du volume de la prostate.

Il n'y a aucune douleur particulière pendant le traitement.

En fin de traitement, une sonde urinaire est mise en place. En général, cette sonde est retirée le troisième jour après le traitement. Lorsqu'il est nécessaire de garder la sonde urinaire plus longtemps, il peut être proposé au patient de rentrer chez lui avec la sonde et de revenir après un délai choisi pour 24 ou 48 heures d'hospitalisation, afin de l'enlever et d'évaluer d'éventuelles fuites urinaires.

Si le patient ressent des douleurs liées à la présence de la sonde, des antispasmodiques peuvent être nécessaires.

4- Effets secondaires [31,46]

a-Immédiats [46]

Pendant les deux mois qui suivent le traitement, certains patients présentent des troubles urinaires : mictions fréquentes, mictions urgentes avec parfois des fuites, infection urinaire sans fièvre, petits saignements ou élimination par les urines de tissus détruits par les ultrasons. Ceux-ci sont le plus souvent mineurs et disparaissent rapidement.

b-Tardifs [31]

Les complications sont rares. Les principaux risques sont :

- des troubles de l'érection dans 60 à 70% des cas en cas de traitement complet du volume prostatique et dans 20 à 30% des cas si le traitement préserve les bandelettes neurovasculaires. Ils dépendent également de l'âge du patient.
- un rétrécissement de l'urètre et du col vésical dans 17% des cas
- une incontinence urinaire lors d'un effort.

5-Suivi [46]

Après un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité, des dosages du PSA et des biopsies de contrôle, le plus souvent effectués 6 mois après le traitement, permettent de suivre le patient.

Le traitement peut être répété si des cellules cancéreuses sont décelées par les biopsies de contrôle. Cela arrive pour 20 % des patients. Une deuxième séance est alors réalisée dans les deux mois qui suivent les biopsies de contrôle.

Après un traitement par ultrasons, une radiothérapie externe peut être proposée. Un traitement par ultrasons après un échec de traitement par radiothérapie externe est en cours d'évaluation.

6-Conclusion [46]

Les résultats à long terme de ce traitement, utilisé depuis 2000, ne sont pas connus, alors que ceux pour les autres traitements du cancer de la prostate (chirurgie, radiothérapie) le sont.

En raison du recul limité des études cliniques, on ne sait pas actuellement si ce traitement est équivalent aux autres.

Cependant cette technique présente certains avantages :

- Il s'agit d'un traitement de courte durée (une séance en général) qui ne nécessite généralement pas d'anesthésie générale.
- La durée d'hospitalisation est courte : le patient arrive la veille du traitement et reste jusqu'à une journée supplémentaire en observation après le retrait de la sonde urinaire ; il passe donc 5 nuits à l'hôpital.

8) La chimiothérapie

1-Principe [31]

La chimiothérapie est un traitement général, également appelé traitement systémique, car il circule et agit dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et ne sont pas repérables par les examens. Les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division cellulaire.

2-Indications [7,31]

La chimiothérapie est indiquée pour traiter les cancers métastatiques hormonorésistants lors de l'apparition de douleurs osseuses métastatiques, d'altération de l'état général ou encore en cas de progression rapide de la maladie (doublement du PSA entre 3 et 6 mois, nouvelles cibles métastatiques importantes) laissant prévoir une apparition prochaine de symptômes.

Cependant, ce sont des traitements palliatifs, étant donné qu'il n'existe à ce jour aucun traitement curatif du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Les principaux objectifs d'un traitement par chimiothérapie sont donc la réduction des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie et la survie globale.

3- Médicaments utilisés [31]

Les médicaments employés, les doses administrées ainsi que le rythme des cures varient d'une personne à l'autre en fonction des caractéristiques du cancer et de la tolérance aux traitements. C'est pourquoi le plan de traitement est déterminé au cas par cas.

a-Uniquement en réserve hospitalière

- Docétaxel (Taxotère®) [43,48]

En première ligne, la chimiothérapie de référence est le docétaxel, ayant pour nom commercial Taxotère®. C'est un taxoïde, stabilisant du fuseau aussi appelé « poison » du fuseau : il désorganise le réseau des microtubules essentiels aux

fonctions cellulaires pendant la mitose et l'interphase, bloquant la réplication cellulaire et provoquant ainsi l'apoptose de la cellule.

Pour ce faire, il inhibe la dépolymérisation de la tubuline, ce qui entraîne la stabilisation des microtubules par formation d'un manchon, et augmente sa polymérisation, les microtubules se dispersant alors de manière anarchique dans la cellule. Les chromosomes ne peuvent donc plus migrer à chaque pôle de la cellule, ce qui bloque la division cellulaire juste avant l'anaphase.

Il est utilisé, uniquement à l'hôpital, à la dose de 75mg/m² toutes les trois semaines en intraveineuse en association à la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant et existe sous forme de flacons de 20 ou de 80mg.

➤ Cabazitaxel (Jevtana®) [49,50,51]

Le Cabazitaxel, commercialisé sous le nom de Jevtana®, vient de recevoir, le 17 mars 2011, une autorisation de mise sur le marché européenne pour le traitement, en association avec la prednisone ou la prednisolone, des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant traités antérieurement par une chimiothérapie à base de docétaxel.

Le Jevtana® est un taxoïde, puissant stabilisateur des microtubules. N'étant pas un substrat important de la p-glycoprotéine, impliqué dans la résistance au taxane, il peut ainsi surmonter la résistance au docétaxel.

Une étude ouverte randomisée de phase III « Etude Tropic EFC61933 », a été réalisée en 2010, comparant le cabazitaxel à la mitoxantrone, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

Au vu des données de cet essai clinique, l'impact de Jevtana® sur la morbi-mortalité est faible. La qualité de vie des patients traités n'a pas été évaluée dans cet essai. Aussi, l'impact de Jevtana® sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Toutefois, il pourrait avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients traités du fait des problèmes de tolérance rencontrés. La tolérance a été moins bonne dans le groupe cabazitaxel que dans le groupe mitoxantrone, étant toutefois plus efficace en terme de survie globale. En particulier ont été plus fréquents dans le groupe cabazitaxel :

les arrêts de traitement pour événements indésirables (18,3% versus 8,4%), les événements indésirables de grade ≥ 3 (57,4% versus 39,4%) dont les neutropénies (21,3% versus 7%), la diarrhée (6,2% versus 0,3%) et l'asthénie (4,6% versus 2,4%). C'est pourquoi le Jevtana n'est qu'un traitement de seconde intention.

La posologie recommandée du Jevtana® est 25 mg/m² administrée par perfusion d'une heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.

Il fait uniquement partie de la réserve hospitalière.

b- Disponibles en officine

➤ Acétate d'abiratérone (Zytiga®) [49,52,53]

L'acétate d'abiratérone quant à lui, commercialisé sous le nom de Zytiga®, est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (AMM obtenue le 5 septembre 2011).

C'est le premier inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes, en bloquant le cytochrome P450 c17 appelé aussi CYP17, nécessaire à l'action de la 17 α hydroxylase, enzyme impliquée dans la biosynthèse des androgènes testiculaires, surrénaliens et intra tumoraux.

Il est indiqué à la posologie de 4 comprimés dosés à 250mg à prendre en une seule prise avec 10mg de prednisone ou prednisolone. Le pharmacien conseillera de le prendre au moins 1heure avant ou 2 heures après un repas, la prise des comprimés avec la nourriture augmentant l'exposition systémique à l'abiratérone.

Zytiga® est commercialisé en boîte de 120 comprimés pour 1 mois, disponible en pharmacie sous réserve d'une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Une surveillance mensuelle de la tension artérielle, de la kaliémie et de la rétention hydrique sont nécessaires, le Zytiga® pouvant provoquer très fréquemment une

hypertension artérielle, une hypokaliémie et des œdèmes périphériques, en raison du taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17.

L'administration concomitante d'un corticoïde réduit la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant une baisse de l'incidence et de la gravité de ces effets indésirables.

Le taux de transaminases sériques est également surveillé bimensuellement pendant le premier trimestre puis mensuellement pour éviter une hépatotoxicité.

D'autres effets indésirables comme des infections du tractus urinaire, une hypertriglycémie, des problèmes cardiaques ou des fractures peuvent également être observés.

➤ Mitoxantrone (Novantrone®) [43,54]

La Mitoxantrone, commercialisée sous le nom de Novantrone®, est utilisée en traitement palliatif (diminution de la douleur, augmentation de la qualité de vie) du cancer avancé de la prostate hormonorésistant, en association avec de faibles doses de corticostéroïdes par voie orale. La mitoxantrone est une chimiothérapie peu toxique, dont l'efficacité sur les douleurs osseuses et l'amélioration de la qualité de vie justifie son indication actuelle dans le cancer de prostate hormonorésistant symptomatique.

C'est un agent intercalant de la famille des anthracènediones, inhibiteur de la topo isomérase de type II. Elle interromp la synthèse et la réparation de l'ADN aussi bien chez les cellules saines que chez les cellules cancéreuses.

La mitoxantrone est injectée en intraveineuse lente dans la tubulure d'une perfusion de 10 à 14mg/m² en cycles de 1 à 5 jours tous les 21 à 28 jours, après dilution obligatoire dans au moins 50mL de soluté salé ou glucosé isotonique. La dose cumulée de mitoxantrone ne devra pas dépasser 120mg/m². Sa manipulation par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement.

Une surveillance stricte cardiologique, hématologique, hépatique et rénale devra être observée pendant le traitement.

Le Novantrone® existe en flacons de 10mg/5mL, de 20mg/10mL et de 25mg/12,5mL, disponibles en pharmacie sous réserve d'une prescription hospitalière

réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

➤ Estramustine (Estracyt®) [43,55]

L'estrามustine, commercialisé sous le nom d'Estracyt®, peut être utilisé dans le cancer de la prostate hormonorésistant mais ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate.

C'est un agent alkylant résultant d'une combinaison d'une moutarde à l'azote avec un œstrogène permettant la fixation du produit sur les récepteurs œstrogéniques.

L'Estracyt existe sous forme de gélules dosées à 140mg et est administré à raison de deux gélules deux fois par jour, pendant les repas. La posologie peut être augmentée en cas d'efficacité insuffisante à raison d'une dose quotidienne de 5 ou 6 gélules (sans dépasser 15mg/kg) en 2 ou 3 prises.

Il existe en flacon de 40 ou de 100 gélules, disponibles en pharmacie.

Son utilisation nécessite une surveillance trimestrielle de l'hémogramme et des fonctions hépatiques et nécessite l'association d'anti émétisants et d'antiacides afin de palier les effets indésirables principaux type nausées et vomissements, d'où l'administration aux repas.

4-Effets indésirables [35,56]

Les effets secondaires d'un traitement par chimiothérapie ne sont pas négligeables chez ces patients déjà affaiblis et doivent être pris en compte avant de débiter le traitement. En effet il peut être difficile de faire accepter à un patient, dont l'espérance de vie est très réduite et qui ne sera pas guéri par le traitement, de supporter de tels troubles.

Les principaux effets secondaires sont une altération du tube digestif pouvant aller de la bouche à l'anus et se manifestant par des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation, des troubles cutanés, une chute des cheveux et des modifications de la formule sanguine, pouvant survenir dans 15 à 65% des cas.

La plupart de ces effets secondaires peuvent être prévenus par la mise en place d'un traitement adapté. Ainsi, les anti nauséeux, anti diarrhéiques ou encore les laxatifs

pourront être utilisés afin de prévenir ces effets ou de lutter contre ceux ci. Un casque réfrigérant quant à lui permettra de lutter contre la chute des cheveux.

9) La cryothérapie

1-Principe [31,35]

La technique repose sur l'élimination des cellules cancéreuses, gelées par l'application locale d'un gaz très froid délivré par une sonde appelée cryosonde. Cette méthode, peu invasive, utilise de la neige carbonique ou plus souvent de l'azote liquide pour congeler la zone traitée

Les cellules saines comme les cellules cancéreuses sont sensibles au froid. Sous l'effet du froid intense, plusieurs types de phénomènes se produisent. À une température descendant à moins 40 °C, de la glace se forme dans les cellules. Cela provoque le gonflement, puis la rétractation de la cellule qui finit par éclater. De plus, sous l'effet du froid, le sang contenu dans les vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur coagule. Les cellules tumorales sont donc également privées de sang, ce qui entraîne la nécrose de la tumeur.

2-Indications [7,31]

Actuellement, la cryothérapie est en cours d'évaluation et ne peut être pratiquée aux Etats-Unis, au Canada et en France que de façon expérimentale dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Elle peut être proposée à certains patients présentant un cancer de la prostate localisé pour qui la radiothérapie ou la curiethérapie n'ont pas donné de résultats. Elle peut également être utilisée chez des hommes âgés de plus de 70 ans atteints de cancers localisés.

3-Déroulement [31,35]

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale. La sonde, à son extrémité, est équipée du dispositif qui permet de délivrer le froid. Elle est insérée dans un endoscope, lui-même introduit dans l'urètre jusqu'à la prostate. Un cycle de congélation et de décongélation est alors mis en œuvre pendant quelques minutes. Il

peut être répété si nécessaire. Enfin, une simple sonde urinaire permet l'évacuation progressive des cellules cancéreuses détruites par l'application du froid. Une autre technique de cryoablation passe par la pose d'une aiguille à travers le périnée. Le médecin s'aide d'une échographie, d'un scanner ou d'une IRM pour réaliser l'intervention.

4-Effets indésirables [31]

Les principaux effets secondaires sont des troubles de l'érection. En revanche, cette technique entraîne très rarement une incontinence urinaire, c'est d'ailleurs là tout l'avantage de la cryothérapie.

10) La photothérapie dynamique (ou VTP, c'est-à-dire Vascular-targeted Photodynamic Therapy)

1-Principe [7]

La photothérapie dynamique repose sur l'injection d'une chlorophylle de synthèse. La chlorophylle, activée par la lumière, produit des molécules instables dérivées de l'oxygène (des radicaux) qui provoquent une nécrose des tumeurs par un processus de thrombose vasculaire localisé dans la zone traitée.

2-Indications [7]

La photothérapie dynamique est une thérapie focale en cours d'évaluation utilisée lors d'essais thérapeutiques dans les cancers de la prostate à bas risque.

3-Avantages [7]

Ce traitement est réalisé la plupart du temps en ambulatoire, ce qui permet l'entrée et la sortie du patient de l'hôpital dans la même journée.

Il offre la possibilité de cibler une zone précise de la prostate.

Il permet aussi de ré intervenir en cas d'insuffisance du traitement.

Malgré que ce traitement soit encore en évaluation, les résultats des études de phase 2 montrent déjà une faible incidence des effets indésirables urinaires et sexuels.

Conclusion

Le cancer de la prostate, cancer le plus fréquent en France, fait l'objet de nombreuses recherches.

Peu de facteurs de risque ont été identifiés et nous ne pouvons agir sur ces facteurs de risque. Quant à la prévention secondaire, le débat sur l'opportunité d'un dépistage organisé du cancer de la prostate par le dosage du PSA lancé il y a quelques années subsiste toujours. Suite aux dernières études menées, les recommandations restent quasi inchangées depuis 1998.

La HAS ne recommande pas de dépistage de masse du cancer de la prostate par dosage du PSA, jugeant les inconvénients trop nombreux sans qu'aucun bénéfice n'ait été démontré : faible acceptabilité, fréquence de faux positifs entraînant un sur-diagnostic important et effets indésirables fréquents.

Elle recommande aux professionnels de santé de proposer aux patients envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate un guide d'information et recommande également la mise en place d'une étude des pratiques actuelles de prescription des dosages de PSA afin de mieux en apprécier les effets délétères.

L'AFU et l'Académie nationale de médecine quant à elles continuent de recommander un dépistage individuel du cancer de la prostate dès 45 ans chez les hommes à haut risque, et pour l'Académie nationale de médecine chez tous les hommes de 50 à 75 ans.

L'objectif actuel de l'AFU est de savoir comment identifier les cancers de faible volume, peu agressifs, afin de diminuer le sur-diagnostic, les biopsies inutiles et le sur-traitement.

C'est ainsi que de nouvelles perspectives de tests de diagnostic sont en cours d'évaluation ou de développement tels les tests urinaires reposant sur la détection de gènes spécifiques du cancer de la prostate dans les urines après massage de la prostate ; le dosage d'isoformes moléculaires du PSA libre ou encore l'IRM qui pourrait bientôt devenir un test de triage suite à une valeur de PSA anormalement élevée, ce qui permettrait d'éviter certaines biopsies inutiles.

L'Académie nationale de médecine recommande la poursuite d'études de recherche de marqueurs améliorant la spécificité et la sensibilité du dosage du PSA et d'études évaluant l'intérêt du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel.

De nombreux traitements sont désormais disponibles et proposés au patient en fonction de la stratégie thérapeutique à adopter.

Le traitement est instauré après accord du patient, ce dernier étant d'ailleurs libre de participer à un essai clinique si cela lui est proposé.

Outre la prostatectomie, la radiothérapie externe, l'hormonothérapie et la chimiothérapie, de nouveaux traitements ont fait leur entrée.

D'ailleurs la chimiothérapie continue de progresser avec un nouveau médicament disponible en pharmacie et commercialisé depuis fin 2011 : le Zytiga®.

La curiethérapie paraît une bonne alternative à la prostatectomie totale, le risque d'incontinence urinaire et de troubles de l'érection étant nettement inférieur à celui après chirurgie, et l'hospitalisation étant de plus courte durée.

D'autres traitements sont en cours d'évaluation, comme les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU), traitement présentant l'avantage d'une courte durée d'hospitalisation ; la cryothérapie entraînant très rarement une incontinence urinaire contrairement à la plupart des autres traitements ; et la photothérapie dynamique présentant les avantages d'une courte durée d'hospitalisation, d'un ciblage plus précis de la prostate et d'une faible incidence des effets indésirables urinaires et sexuels.

Annexes

4



FICHES REPÈRE NUTRITION ET PRÉVENTION DES CANCERS

RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS

Activité physique

- Limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...).
- Chez l'adulte, pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging.
- Chez l'enfant et l'adolescent, pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport.

Fruits et légumes

- Consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés (quelle que soit la forme : crus, cuits, frais, en conserve ou surgelés) pour atteindre au minimum 400 g par jour.
- Consommer aussi chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés et les légumes secs.
- Satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

Allaitement

- Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, allaiter son enfant.
- Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois.

Boissons alcoolisées

- La consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...).
- Ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque.
- En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation. En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge.
- Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées.

Surpoids et obésité

- Maintenir un poids normal (IMC entre 18,5 et 25 kg/m²).
- Pour prévenir le surpoids et l'obésité :
 - pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...);
 - consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes.
 - Surveiller le poids de façon régulière (une fois par mois).
 - Pour les sujets présentant un surpoids (IMC > 25 kg/m²), une obésité (IMC > 30 kg/m²) ou une prise de poids rapide et importante à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager.

Viandes rouges et charcuteries

- Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses.
- Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celles très grasses et/ou très salées.
- En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation.

Sel et aliments salés

- Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages...) et l'ajout de sel pendant la cuisson ou dans l'assiette.

Compléments alimentaires à base de bêta-carotène

- Ne pas consommer de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.
- Sauf cas particuliers de déficiences et sous le contrôle d'un médecin, la consommation de compléments alimentaires n'est pas recommandée. Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

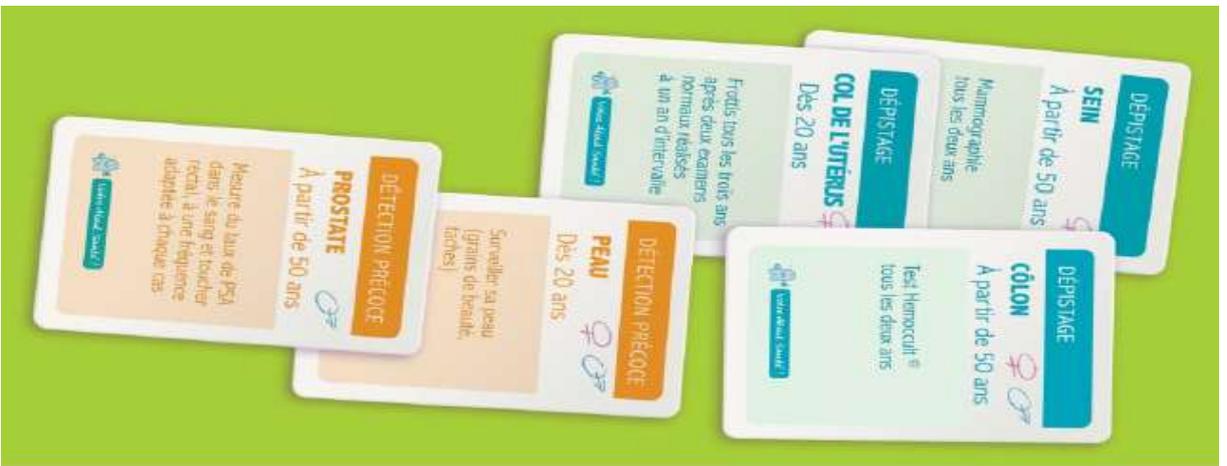
Coordination des fiches repères INCa : Direction de la Santé Publique- Département Prévention
Remerciements pour contribution au Réseau National Alimentation Cancer Recherche (NACRe)

Références bibliographiques :

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). INCA2, Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2006-2007. Consommation alimentaire des Français. Afssa, Maisons-Alfort, 2007. Disponible sur www.afssa.fr
Beck F, Guilbert P, Gautier A. (dir.). Baromètre Santé 2005. Attitudes et comportements de santé. INPES, Saint-Denis, 2007, 608 p. Disponible sur www.inpes.sante.fr
International Agency for Research on Cancer. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. IARC, Lyon, 2007, 172 p. Disponible sur www.iarc.fr
Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (USEN). Etude nationale nutrition santé 2006 : Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé. Institut de veille sanitaire, Université

de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, 2007, 74 p. Disponible sur www.invs.sante.fr
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC, 2007, 517 p. Disponible sur www.rapportalimentationcancer.fr
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity : a global perspective. AICR, Washington DC, 2009, 188 p. Disponible sur www.rapportalimentationcancer.fr

Institut National du Cancer (INCa) - 52, avenue André Morizet - 92100 Boulogne-Billancourt - Tél. 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 15 89 - publication@institutcancer.fr - Ce document est téléchargeable sur www.e-cancer.fr



AVEC VOUS, POUR VAINCRE LE CANCER GRÂCE À LA RECHERCHE

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, reconnue d'utilité publique, est la première fondation entièrement dédiée à la recherche sur le cancer à l'échelon national. Son ambition est de permettre que d'ici 10 à 15 ans, deux cancers sur trois soient guéris (ou lieu de sur deux aujourd'hui).

Un acteur incontournable de la recherche en cancérologie
Pour permettre des progrès décisifs face au cancer, la Fondation ARC influence en priorité la trajectoire de la recherche sur les cancers. Elle donne aux chercheurs les moyens de conduire leurs projets et d'ouvrir de nouvelles voies scientifiques et médicales.

Un relais de l'information sur la recherche et la maladie
La lutte contre la maladie passe aussi par une information de qualité. C'est pourquoi la Fondation ARC propose de nombreuses publications d'information médicale et scientifique ainsi qu'un site internet.

Une gestion rigoureuse et transparente
En toute indépendance, libre de sa politique et de ses choix d'action, la Fondation ARC s'engage dans la durée sur des moyens, des objectifs et des résultats qu'elle rend publics. Elle garantit au public et à ses donateurs les règles de bonne pratique.

LA FONDATION ARC EN CHIFFRES

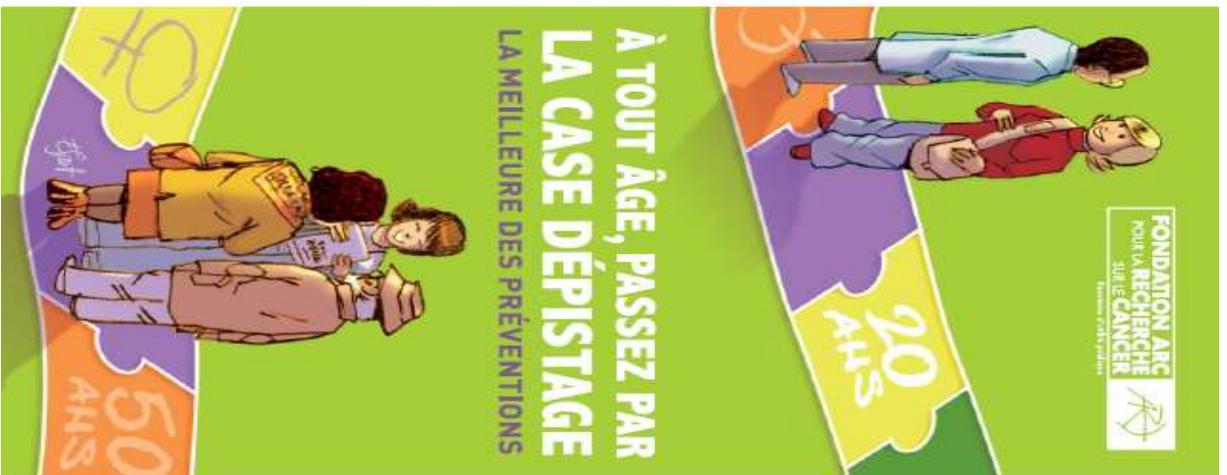
- 271 000 donateurs actifs (02/14 mars) ;
 - environ 80 % de nos dépenses consacrées au financement de la recherche et à l'information sur les avancées des connaissances ;
 - près de 31 millions d'euros consacrés à nos missions sociales en 2011 ;
 - 422 nouveaux projets de recherche soutenus en 2011.
- Source : rapport d'activité 2011 de la Fondation pour la recherche sur le cancer

POUR DÉCOUVRIR NOS PUBLICATIONS

www.arc-cancer.net - Boutique Publications
publications@arc-cancer.net
Fondation ARC - 9 rue Guy Moquet -
BP 90003 - 94803 Villejuif Cedex



552012 - http://www.arc-cancer.net - http://www.arc-cancer.net - PERC/1438-6027



SIMPLE, Rassurant pour vous et pour vos proches, le dépistage des cancers les plus fréquents est un acte très pensable. C'est une démarche facile et répandue qui permet, lorsqu'elle est réalisée régulièrement et suffisamment tôt, d'épargner des vies.

LE DÉPISTAGE POURQUOI ?

De nombreux cancers évoluent longtemps sans symptôme et passent même souvent par un stade de lésions précancéreuses. Or les tumeurs ou les lésions, repérées à un stade d'extension limitée, peuvent être traitées souvent avec plus d'efficacité.

LE DÉPISTAGE POUR QUI ?

Le dépistage peut être réalisé à titre individuel, en raison d'antécédents, familiaux ou personnels, ou d'une profession exposée : votre médecin vous conseillera dans ces cas particuliers.

À partir de 50 ans, l'assurance maladie prend en charge à 100 % les tests de surveillance des cancers du sein, du col de l'utérus et du côlon et rectum. Des programmes de dépistage organisé, dès 2003 pour les cancers du sein, et en 2008 pour les cancers colorectaux, ont été mis en place dans la France entière. Certains départements les ont étendus au cancer du col de l'utérus à partir de 25 ans.

LE DÉPISTAGE COMMENT ?

Rien de plus facile ! À l'occasion d'une visite, votre médecin peut vous prescrire un test : mammographie pour les seins, frottis pour le col de l'utérus et HémoCult® pour le côlonel. Le dépistage organisé, c'est encore plus simple : il n'y a même pas besoin d'y penser ! Vous recevrez par la poste une invitation à pratiquer un test ou examen de dépistage qui sera intégralement remboursé.

DÉPISTAGE OU DÉTECTION PRÉCOCE ?

Le dépistage consiste à rechercher par un « test » répété régulièrement chez une personne sans symptôme, une anomalie qui précéderait les signes complémentaires afin d'éliminer un cancer au tout début de son développement.

La détection précoce permet de diminuer le temps entre l'apparition d'un symptôme et le diagnostic de cancer : il s'agit d'offrir l'attention de la population sur la signification de symptômes éventuels afin qu'elle consulte rapidement son médecin.



LE DÉPISTAGE ORGANISÉ

Le dépistage organisé est systématique et le test est pris en charge à 100 %. Vous recevrez un rendez-vous, régulièrement des invitations à y participer à partir de 50 ans, à l'exception des rares femmes ayant des antécédents particuliers.

SEIN

Le cancer du sein représente plus du tiers des cas de cancer chez les femmes. Les femmes de 50 à 74 ans sont invitées, tous les deux ans, à se rendre auprès d'un radiologue après de leur choix. Après un examen clinique (palpation), celui-ci pratique une **mammographie** (radiographie des seins). Cet examen détecte des anomalies non détectables par la palpation. Si le cliché est normal, il sera rité par un autre radiologue. Si une image anormale est détectée, le radiologue pratique des examens complémentaires : agrandissement des clichés, échographie, et s'il le juge nécessaire, fait pratiquer un prélèvement sous anesthésie locale pour analyse des cellules au microscope.

COLON ET RECTUM

Il se développe souvent à partir de petites baignoires de la paroi intestinale, appelées polypes, qui peuvent grossir, saigner et éventuellement évoluer en cancer.

Les hommes et femmes de 50 à 74 ans sont conviés tous les deux ans à rentrer chez leur médecin un test gratuit **Hémostatique II** à utiliser chez soi. Destinée à détecter la présence de sang dans les selles, il doit être répétée trois selles de suite. Il suffit de prélever une quantité de selles équivalente à un grain de riz et de le déposer sur une plaquette cartonnée. L'ensemble est ensuite expédié à un laboratoire. Tout le matériel nécessaire, y compris une enveloppe préaffranchie, est fourni. Dans 2 à 3 % des cas, il détecte un cancer. Votre médecin vous prescrira alors une **colonoscopie** (examen de l'intestin à l'aide d'un tube souple) qui est réalisée par un gastroentérologue. Cet examen est pratiqué sous anesthésie générale de courte durée, après une préparation (vidange des intestins). Les biopsies éventuelles sont prélevées et analysées.



LE DÉPISTAGE INDIVIDUEL

Il n'est pas organisé à l'échelle nationale, mais il est simple et apporte des bénéfices certains en terme de réduction du nombre de cas de ces cancers.

COL DE L'UTÉRUS

Le cancer du col de l'utérus, d'origine virale (virus papilloma humain), évolue, dans le plupart des cas, à partir de lésions précancéreuses qui se signalent dès le début de la vie sexuelle. Toute femme à partir de 20/25 ans devrait faire pratiquer un **frottis** tous les trois ans (ou deux annuels à un an d'intervalle). Le médecin ou le gynécologue qui réalise un frottis cervical recueille des cellules du col à l'aide d'une petite brosse ou d'une spatule. C'est un geste facile et rapide. Le frottis, étalé sur une plaquette, est expédié à un laboratoire d'analyse pour une lecture au microscope.

En cas de découverte de cellules anormales (frottis positif), le gynécologue réalise une **colposcopie** (examen du col à l'aide d'un tube optique) et si nécessaire, fait un prélèvement pour une analyse des tissus du col de l'utérus.

Lorsque les résultats sont anormaux à interpréter, le médecin peut demander un test de détection du virus du papillome (HPV) sur un nouveau prélèvement. Si les sont positifs, des vaccins complémentaires sont réalisés. Aujourd'hui, le frottis peut être réalisé gratuitement dans un centre d'examen de l'assurance maladie, dans un centre municipal ou même au laboratoire (sur prescription). Un dispositif de dépistage organisé est expérimenté dans des départements pilotes.



LA DÉTECTION PRÉCOCE

Certains symptômes d'apparition banale – et provenant le plus souvent de troubles bénins – devraient inciter à consulter un médecin. Ils peuvent, en effet, signaler un cancer débutant. C'est le cas pour les cancers de la peau et de la prostate.

PEAU

Parmi les cancers de la peau dus à une exposition abusive aux UV (soleil, lampe à bronzer...), le mélanome est un cancer redoutable s'il n'est pas traité à temps. Or sa détection à un stade précoce est assez facile. Il faut en connaître les signes d'alarme.

Pour les « **naevis** » ou grains de beauté précancéreux, la règle **ABCDE** résume les signes d'alarme :

A comme **asymétrie** (forme non géométrique) ;

B comme **bord** irrégulier, mal défini ;

C comme **couleur** non homogène (mélange noir, rouge ou blanc) ;

D comme **diamètre** (en augmentation) ;

E comme **évolution** (changement d'aspect : forme, rougeur, couleur).

En pratique, toute plaie ou tache qui ne disparaît pas, tout naevus (grain de beauté) qui semble d'un coup avoir changé de forme.

Les facteurs qui augmentent les risques sont : le travail à l'extérieur, une peau claire qui bronze difficilement, des tâches de rousseur ou de naevus naevus (plus de cinquante), des coups de soleil durant l'enfance ou des antécédents familiaux de mélanome. Si vous avez une crainte, les dermatologues organisent tous les ans une journée de détection gratuite.

DES SIGNES À NE PAS NÉGLIGER

Apparition de toux
grossière, chronique, modification de la tonalité d'un bruit, écoulement coloré (sang) par le nasopharynx.

Sang dans les selles
(ou selles noires, constipation ou alternance constipation-diarhée).

Mécanisme (grain de beauté) qui change de forme, taille ou couleur, ou qui pique sans raison.

Apparition d'un gonflement dans le cou, sous le bras, dans l'aisselle...

Sang dans l'urine
ou dans les spermatozoïdes à l'émission sans raison.

Grossesse dans le testicule.

Gonflement pendant la miction, modification de la voix, hémopties, hémoptysse, hémoptysse dans la bouche, toux persistante.

fatigue persistante, amaigrissement sans raison.

Saignements vaginaux après les rapports sexuels ou entre les règles.

PROSTATE

Le cancer de la prostate, d'évolution lente, survient relativement tard dans la vie. C'est le plus fréquent des cancers masculins, mais il est possible de le détecter précocement.

Vers 50 ans, à l'occasion d'une visite, votre médecin peut pratiquer un **toucher rectal** qui lui permettra de détecter éventuellement une augmentation de volume, une induration ou toute anomalie de cette glande. Il peut alors prescrire des examens complémentaires (PSA - **Antigène Spécifique de la Prostate**) et une visite auprès d'un urologue. Celui-ci pourra pratiquer des examens complémentaires et, si nécessaire, des prélèvements (sous anesthésie locale) pour analyse au microscope.

Les facteurs qui augmentent le risque sont : des antécédents familiaux, une origine africaine ou antillaise.

À ce jour, le dépistage systématique à partir de 50 ans, par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), n'a pas montré qu'il permettait d'améliorer la durée de survie des patients atteints. L'entraîne cependant une augmentation du nombre de cas en détectant des cancers infracliniques qui n'auraient pu être évités, mais qui néanmoins doivent être traités, avec les effets délétères inhérents à ces traitements.

On estime que 5 à 10 % des cancers ont une origine professionnelle. Le médecin du travail est compétent pour vous renseigner si vous êtes exposé (ou si vous l'avez été), en raison de votre poste de travail, à un carcinogène professionnel. Il peut être pas évité, mais qui néanmoins doivent être traités, avec les effets délétères inhérents à ces traitements.

Si vous êtes à la recherche, la CRM doit être une liste des professions et produits « à risque » que votre médecin doit connaître. Si vous devez une évaluation d'exposition de votre employeur, du médecin du travail de l'entreprise, éventuellement de la CRM, les consultations et examens seront gratuits. **Mieux vaut, parer en à votre médecin !**

CANCERS PROFESSIONNELS LE DÉPISTAGE PERSONNALISÉ ET GRATUIT

On estime que 5 à 10 % des cancers ont une origine professionnelle. Le médecin du travail est compétent pour vous renseigner si vous êtes exposé (ou si vous l'avez été), en raison de votre poste de travail, à un carcinogène professionnel. Il peut être pas évité, mais qui néanmoins doivent être traités, avec les effets délétères inhérents à ces traitements.

Bibliographie

- [1] Institut National du CAnCer (INCa), <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-prostate> consulté le 18/05/12
- [2] Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient" de 2005
- [3] Ligue Nationale Contre le Cancer; 2008, brochure "Dépistage du cancer de la prostate"
- [4] Institut de Veille Sanitaire (InVS), 2011, document "Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011: rapport technique"
www.invs.sante.fr consulté le 12/08/12
- [5] Institut de Veille Sanitaire (InVS), 2011, document "Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011: synthèse des résultats"
www.invs.sante.fr consulté le 12/08/12
- [6] INCa, 2010, rapport "dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France"
- [7] Association Française d'Urologie (AFU), 2011, dossier de presse de la "Journée de la prostate 15 septembre 2011"
- [8] INCa, 2011, document "Incidence et mortalité estimées des cancers en France métropolitaine chez l'homme en 2011 - 5 principales localisations (incidence)"
<http://lesdonnees.e-cancer.fr/> consulté le 12/08/12
- [9] INCa, 2011, document "Incidence et mortalité estimées (effectifs et taux spécifiques) du cancer de la prostate chez l'homme en France métropolitaine en 2011, selon l'âge" <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> consulté le 12/08/12
- [10] Ligue Nationale Contre le Cancer, 2008, brochure "Le cancer de la prostate"
- [11] Ligue Nationale Contre le Cancer, 2009, brochure "Le cancer de la prostate"
- [12] Association Française d'Urologie (AFU), 2010, dossier de presse de la "Journée de la prostate 15 septembre 2010"
- [13] FNCLCC, 2005, fiche 1: "La consultation médicale lors du bilan diagnostique", guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"
- [14] FNCLCC, 2005, fiche 2: "La biopsie de la prostate", guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"

- [15] Haute Autorité de Santé, 2012, rapport d'orientation « Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? »
- [16] Association Française d'Urologie, 2012, rapport « Cancer de la prostate et dépistage »
- [17] Bozet G., 2009, "Cancer de la prostate: le test urinaire PCA3 évite des biopsies inutiles", Quotidien du Médecin
- [18] INCa, <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-classification-des-cancers-de-la-prostate> consulté le 15/08/12
- [19] Anaes avec la participation de l'AFU, 2004, Recommandations pour la pratique clinique : « Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate », Document à l'usage des professionnels de santé
- [20] Inserm, 2008, expertise collective « Cancer et environnement »
- [21] Benzadon G., 2008, article du "Cancer Research" : "Prévention du cancer de la prostate: la tomate déshydratée en tête de liste"
- [22] Institut National du CAncer, 2009, fiche repère "Nutrition et prévention des cancers " état des connaissances
- [23] Haute Autorité de Santé, 2012, « Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque : questions/réponses »
- [24] Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), 2004, guide méthodologique : « comment évaluer *à priori* un programme de dépistage ? »
- [25] Adeca Alsace (Association pour le dépistage du cancer colorectal en Alsace), Site réalisé avec le concours de la ligue contre le cancer « les performances d'un test de dépistage »
http://www.adeca68.fr/prevention_et_depistage/performances_dun_test_de_depistage.166.html consulté le 15/08/12
- [26] Haute Autorité de Santé, 2010, rapport d'orientation « Dépistage du cancer de la prostate : analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiées en mars 2009 »
- [27] "Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial », New England Journal Medicine, 2009, 360:1310-9

- [28] "Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study", New England Journal Medicine, 2009, 360:1320-8
- [29] Association Française d'Urologie (AFU), 2009, dossier de presse « la journée de la prostate du 15 septembre 2009 »
- [30] <http://www.arc-cancer.net/Affiches/a-tout-age-passez-par-la-case-depistage.htm> affiche "A tout âge, passez par la case dépistage !" consulté le 10/11/12
- [31] Institut National du Cancer cancer info, 2010, brochure « Les traitements du cancer de la prostate »
- [32] HAS et Institut National du Cancer, 2010, guide patient-affection de longue durée « la prise en charge du cancer de la prostate »
- [33] Perrin P. « Surveillance active des cancers de la prostate ». EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-560-A-29,2006, Anamacap (Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate), www.anamacap.fr consulté le 12/08/12
- [34] Mottet N. et Irani J., 2008, article du « Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate : présentation du protocole français », FMC-Progrès en Urologie
- [35] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, www.arc-cancer.net , brochure « Les cancers de la prostate », coll. soigner
- [36] FNCLCC, 2005, fiche 3 : « La prostatectomie totale », guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"
- [37] FNCLCC, 2005, fiche 4 « La radiothérapie externe », guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"
- [38] Pr Cosset Jean-Marc, 2004, « Radiothérapie : ce qu'il faut savoir » extrait du Journal de l'Institut Curie
- [39] INCa, Institut National du Cancer, e-cancer.fr, publication « Indications de la radiothérapie cancer de la prostate » de la collection Recommandations et référentiels publié en mai 2009
- [40] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, www.arc-cancer.net , brochure « Les traitements », coll. soigner
- [41] FNCLCC, 2005, fiche 7 : « L'hormonothérapie », guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"

[42] Boccon-Gibod L., Davin J.-L., Coulange C., Culine S., Colobye P., Soulié M., Zerbib M., Richaud P., « Mise au point : Les nouvelles perspectives de prise en charge du cancer de la prostate », « Progrès en urologie », 2010, éd Elsevier Masson consulté le 12/02/13

[43] Maloine, Dorosz 2012, guide pratique des médicaments

[44] Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, avis du 23 septembre 2009 sur le Firmagon
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/firmagon_-_ct-6725.pdf consulté le 02/03/13

[45] FNCLCC, 2005, fiche 5 « La curiethérapie de la prostate », guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"

[46] FNCLCC, 2005, fiche 6 « Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité », guide Comprendre le cancer de la prostate "Sor Savoir Patient"

[47] ANAMACAP , Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate, « Ablatherm® - Traitement du cancer localisé de la prostate par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité » <http://www.anamacap.fr/index.php?id=58> consulté le 12/08/12

[48] « Docétaxel (Taxotère) Pour le traitement du cancer de la prostate, évaluation complète » du Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments, 7 avril 2005
http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/Docetaxel_Prostate_PGTM_20050407.pdf consulté le 02/03/13

[49] Albiges L., Lorient Y., Gross-Goupil M., T. de La Motte Rouge, Blesius A., Escudier B., Massard C. et Fizazi K. de l'Institut Gustave-Roussy, « Nouvelles thérapeutiques du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration », 2010, département de médecine à Villejuif en France, Bulletin du Cancer, volume 97 n°1 consulté le 15/09/12

[50] Haute Autorité de Santé, audition du 19 octobre 2011 faisant suite à l'avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 juillet 2011 sur le « JEVTANA 60 mg, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion, boîte d'un flacon de solution et un flacon de solvant (CIP 5798497) » consulté le 02/03/13

[51] Haute Autorité de Santé, 2011, synthèse d'avis de la Commission de la Transparence à propos du Jevtana®

[52] « Zytiga® acétate d'abiratéron » Info flash édition spéciale de l'OCP de septembre 2012 (disponible aussi sur www.ocp.fr)

[53] Haute Autorité de Santé, 2012, avis de la Commission de la transparence sur le « ZYTIGA 250 mg, comprimé »

[54] KHALAF A., PFISTER C., HELLOT M-F, DUNET F., MOUSSU J. et GRISE P. du service d'Urologie de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen en France dans Progrès en Urologie de A.Khalaf et coll. en 2002 , « Intérêt de la mitoxantrone dans le cancer de la prostate métastasé hormonorésistant »

(<http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/interet-de-la-mitoxantrone-dans-le-cancer-de-prostate-metastase-hormono-resistant> consulté le 03/03/13)

[55] Haute Autorité de Santé, 2005, avis de la Commission de la Transparence sur le « renouvellement de l'inscription de l'Estracyt® sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux » consulté le 02/03/13

[56] Drouin S. J., Rouprêt M., Wallerand H., Houédé N. , 2010, « Chimiothérapie en phase précoce d'hormonorésistance des cancers de prostate métastatiques : quelles indications ? » , Progrès en urologie d'Elsevier Masson

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2012 /2013

Nom : BERTAUX
Prénom : Séverine

Titre de la thèse :

« Pharmacien et cancer de la prostate de la prévention aux traitements »

Mots-clés : Cancer - prostate - prévention – dépistage – traitements

Résumé :

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent en France bien avant le cancer du poumon et le cancer colorectal.

Il est diagnostiqué grâce à l'aide de deux examens fondamentaux : un toucher rectal et un dosage sanguin du PSA (Prostate Specific Antigen).

Malgré tout, le cancer de la prostate se classe en troisième position en terme de mortalité, de par son diagnostic beaucoup plus précoce permettant de traiter la maladie à un stade où elle est encore curable et de par les nouveautés thérapeutiques apparues ces dernières années.

La question d'un dépistage organisé par dosage du PSA a donc été largement débattue par les autorités de santé et fait d'ailleurs toujours polémique.

Actuellement, la Haute Autorité de Santé ne recommande toujours pas de dépistage organisé du cancer de la prostate par dosage du PSA tandis que l'Association Française d'Urologie et l'Académie nationale de médecine recommandent un dépistage individuel dès 45 ans chez les hommes à haut risque.

Il existe de nombreux traitements possibles qui sont choisis en fonction d'une stratégie thérapeutique définie au cas par cas : surveillance active, prostatectomie, radiothérapie externe, hormonothérapie, chimiothérapie et récemment la curiethérapie, très prometteuse.

D'autres traitements sont en cours d'évaluation comme les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU), la cryothérapie et la photothérapie dynamique.

Membres du jury :

Président : M. Jean-Louis Cazin, Professeur de pharmacologie et pharmacie clinique à l'Université de Lille II, Chef du Département de Pharmacie Clinique au Centre Oscar Lambret

Assesseur(s) : M. Thierry Dine, Professeur de Pharmacie clinique à l'Université de Lille II, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Membre extérieur : Mme Nathalie Willot, Docteur en Pharmacie, pharmacien d'officine à Bavay