

# DOSSIER DE PRESSE

---

## IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA VESSIE ET DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

CONFERENCE DE PRESSE  
DES JOUM 2016  
(JOURNEES D'ONCO-UROLOGIE MEDICALE)

[www.urofrance.org](http://www.urofrance.org)  
@AFUrologie

## Sommaire

**Immunothérapie : un apport dans la prise en charge du cancer de la vessie** p. 1

Dr Yann Neuzillet, MCU-PH à l'hôpital Foch

Membre de l'AFU, comité de cancérologie (sous-comité vessie)

**Dépistage du cancer de la prostate : de quoi parle-t-on ?** p. 3

Pr Thierry Lebret, chef du service d'urologie de l'hôpital Foch

Secrétaire général de l'AFU

**A propos** p. 7

Les JOUM

L'AFU

## Immunothérapie : un apport dans la prise en charge du cancer de la vessie

**Dr Yann Neuzillet, MCU-PH à l'hôpital Foch**  
**Membre de l'AFU, comité de cancérologie (sous-comité vessie)**

**Avec 12 000 nouveaux cas par an, le cancer de la vessie est un cancer fréquent. L'immunothérapie, qui consiste à "réveiller" le système immunitaire, afin qu'il reconnaisse la tumeur comme un ennemi et entraîne sa destruction, apporte de nombreux espoirs.**

### Le système immunitaire en jeu

Les cellules cancéreuses ont des mutations plus ou moins nombreuses. Comme elles portent des protéines de surface anormale, elles sont reconnues par le système immunitaire qui programme leur destruction. Pour se protéger, les cellules cancéreuses ont développé des stratégies ingénieuses.

Le système immunitaire est en effet contrôlé par des mécanismes qui inhibent son action. Cette inhibition est nécessaire pour éviter qu'il s'attaque aux cellules du corps (maladies auto-immunes) ou qu'il s'emballe dans le cadre d'une infection ou d'un processus inflammatoire.

Afin d'échapper à la vigilance des cellules immunitaires, les tumeurs utilisent à leur service ces mécanismes. Elles acquièrent une sorte "d'immunité diplomatique". Autrement dit elles sont reconnues par le système immunitaire, mais celui-ci les laisse agir et se développer en toute impunité.

Les mélanomes, les tumeurs de la vessie et les cancers du poumon non-à-petites-cellules sont parmi ceux qui portent le plus de mutations. Cela signifie que ces cellules, très reconnaissables, ont développé pour survivre de multiples stratégies pour contourner la réponse immunitaire. D'où l'intérêt d'utiliser l'immunothérapie pour ces tumeurs. Si on parvient à réveiller le système immunitaire, à le rendre à nouveau efficace, on peut espérer lutter efficacement contre ces cancers.

### De l'immunothérapie non spécifique à l'immunothérapie spécifique

Depuis les travaux de Morales en 1976, l'immunothérapie non spécifique est utilisée dans le cancer de la vessie. Des injections régulières de BCG à l'intérieur de la vessie permettent de stimuler l'immunité et donc d'améliorer la lutte contre la tumeur (diminution du risque de l'ordre de 60 %). Mais cela n'est efficace que pour les tumeurs non infiltrantes, c'est-à-dire restant en surface et n'ayant pas encore envahi le muscle vésical. Cette stratégie ne fonctionne pas pour les tumeurs infiltrantes. Elle est également inopérante pour les cancers métastasés. Ces cancers sont de très mauvais pronostic : ils répondent mal aux chimiothérapies en dehors de sels de

platine. Encore ces chimiothérapies sont-elles très toxiques, entraînant beaucoup d'effets secondaires pour une efficacité réduite (60% en première ligne, 10 % en seconde ligne). L'espérance de vie d'un patient métastatique est autour de 6 à 9 mois.

Pour ces patients pour qui on dispose de si peu de solutions thérapeutiques, l'immunothérapie spécifique représente un immense espoir. Plusieurs études récentes ont mis en exergue l'intérêt d'anticorps monoclonaux (nivolumab, pembrolizumab et atezolizumab) qui ciblent des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire. Parmi ces cibles, PD1/PD-L1 (programmed death 1 / programmed death ligand 1). L'étude Rosenberg, publiée dans *le Lancet* le 7 mai 2016 montre un taux de réponse de 27 % chez les patients qui expriment le plus le PD1/PD-L1, et de 15 % chez ceux qui l'expriment moins. L'expérience conduite sur 315 patients métastatiques (phase II) a été menée dans 70 centres d'Europe et d'Amérique du Nord. Elle a débuté en mai 2014 et a entraîné des rémissions partielles ou complètes (disparition de la tumeur) chez certains patients. Un résultat exceptionnellement encourageant : lorsque le système immunitaire arrive à reprendre le dessus, on peut espérer des rémissions durables.

### Pour qui ?

L'étude Rosenberg propose l'atezolizumab en seconde ligne à des patients résistants à la chimiothérapie à base de sels de platine. D'autres essais sont en cours pour des patients métastatiques en première ligne, mais aussi en utilisant ces immunothérapies comme traitement adjuvant après cystectomie ou encore en néo-adjuvant. Des essais sont également prévus pour les cancers non-infiltrants le muscle.

La tolérance de ces immunothérapies est bonne. Toutefois, elles sont proscrites chez certains patients, notamment les personnes sujettes à une maladie auto-immune car le traitement, en levant les mécanismes d'inhibition du système immunitaire, risquerait de faire flamber la maladie.

Le coût de ces immunothérapies est également un frein. Chaque dose revient actuellement à plusieurs milliers d'euros. Les protocoles en cours durent plusieurs mois, et à raison d'une dose tous les 2 à 3 semaines, leur coût sera conséquent. Il est important de bien sélectionner les patients et de traiter en priorité ceux qui seront les plus répondeurs. Les industriels ont développé des biomarqueurs pour détecter les patients qui expriment la cible.

### Le cancer de la vessie en chiffres

25 % des cancers diagnostiqués sont des cancers infiltrant le muscle  
17 % des cancers non-infiltrant le muscle au départ le deviendront  
50 % des cancers infiltrant le muscle récidivent  
10 542 nouveaux cas et 4 671 décès par cancer de la vessie en 2010<sup>1</sup>  
5<sup>ème</sup> cancer chez l'homme et 7<sup>ème</sup> chez la femme

<sup>1</sup> Source : Urofrance X Rebillard, <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2010/v20sS4/S1166708710700415/main.pdf>

## Dépistage du cancer de la prostate. De quoi parle-t-on ?

**Pr Thierry Lebret, chef du service d'urologie de l'hôpital Foch  
Secrétaire général de l'AFU**

Le campagne lancée au printemps dernier sous l'égide de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie), de l'INca (Institut National du cancer) et du Collège de la médecine générale (CMG) remettait en cause l'utilité du PSA, et soulignait qu'un dépistage réalisé grâce au PSA entraînait des surtraitements. La situation est plus complexe.

Le cancer de la prostate est la **seconde cause<sup>2</sup> de décès par cancer** chez l'homme, après le cancer du poumon. La mortalité consécutive aux tumeurs de la prostate est néanmoins en baisse régulière<sup>3</sup> depuis les années 2000 en raison de l'amélioration de sa prise en charge. Cette amélioration est en grande partie une conséquence du dépistage et du recours au PSA. La mortalité par cancer de la prostate est actuellement estimée à un peu moins de 9 000 décès par an<sup>4</sup>.

### Diagnostiquer tôt pour guérir

On peut guérir d'un cancer de la prostate. On guérit d'ailleurs un grand nombre de ces tumeurs. La condition sine qua non : **avoir diagnostiqué le cancer avant qu'il ait une extension** à l'extérieur de l'organe. Chez les patients dont la tumeur est localisée, la survie à 10 ans est de 90 % après chirurgie. Elle est également de plus de 80 % par radiothérapie, curiethérapie ou en cas de traitement par les ondes focalisées (Ablatherm®). Tout le problème est celui des tumeurs qui ont déjà une extension. Dans ce cas, le traitement permet certes de ralentir l'évolution du cancer, mais les métastases finiront tôt ou tard par se développer. D'où l'intérêt de porter un diagnostic le plus tôt possible. Car **ce cancer est silencieux tant qu'il est localisé**. Lorsque les premiers symptômes se manifestent, il est souvent trop tard.

### Dépistage, vraiment ?

Le dépistage est une action de santé publique, qui permet dans une population à risque, de chercher la présence d'une maladie. Le diagnostic précoce permet à tous ceux qui le souhaitent de savoir s'ils ont une tumeur de la prostate et d'agir en conséquence. Le premier est une action collective, en population, le second une action individuelle.

2 Source Urofrance <http://urofrance.org/nc/publications-livres/publications-scientifiques/resultats-de-la-recherche/html/recommandations-pour-la-prise-en-charge-du-cancer-de-la-prostate-chez-l'homme-age-un-travail-du.html>  
3 Source Institut National du cancer : Les cancers en France - édition 2014 <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Quelques-chiffres>  
4 Source Urofrance <http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>

## Le PSA, un excellent outil mais à mettre entre de bonnes mains

L'utilité du PSA fait polémique. La récente prise de position de la CNAM, de l'INca et du CMG suggère un recours excessif à cette pratique. Les auteurs affirment que le PSA est insuffisamment fiable. Ils soulignent que de grandes études internationales n'ont pas démontré de bénéfice d'un dépistage du cancer de la prostate en termes de mortalité. Enfin ils mettent en garde contre un risque de surdiagnostic et de surtraitement.

L'AFU réfute ces trois affirmations.

- Le PSA est un **excellent marqueur** ; c'est même un des meilleurs marqueurs en cancérologie, tous types de tumeurs confondus. Mais il faut savoir s'en servir. Le PSA brut n'a pas grand intérêt ; en revanche l'étude de sa cinétique apporte des informations importantes. Par ailleurs le PSA n'a de valeur qu'au regard du poids de la glande, qu'un toucher rectal permet d'évaluer de manière beaucoup plus convaincante que l'échographie. Aujourd'hui, 88 % des PSA sont prescrits par un médecin généraliste<sup>5</sup>. La plupart du temps dans le cadre d'un bilan de santé.

- La remise en cause du dépistage ne tient compte que du PSA et non de l'imagerie. Or celle-ci a fait d'immenses progrès depuis quelques années. Dès qu'un PSA est anormal, les urologues proposent une IRM de diffusion. **Cette IRM permet non seulement de voir la tumeur mais également de déterminer son agressivité.** La technique consiste à injecter du gadolinium et à observer sa diffusion dans la glande. Le coefficient de diffusion apparent (ADC) permet de connaître précisément le risque d'évolution de la tumeur.

- Les conclusions des études sur lesquelles se basent la CNAM, l'INca et le CMG sont contestables. Une étude américaine (PLCO, *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial*) a déterminé que le dépistage n'apportait pas de bénéfice en termes de survie. Or le recrutement des patients a négligé un détail important : la moitié de la cohorte avait eu, avant d'entrer dans l'étude, un PSA rassurant. Il aurait fallu pour que l'étude soit significative, que les patients fussent vierges de tout dépistage préalable.

Inversement, l'étude européenne ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) a montré que le dépistage présentait un net bénéfice en termes de survie. Cette étude a aujourd'hui une quinzaine d'années de recul. Plus le temps passe et plus le bénéfice du dépistage est marqué (risque de décès réduit de 37 % à 14 ans)<sup>6</sup>. Certains objectent qu'il ne s'agit pas d'une étude mais de la somme de plusieurs études nationales (Suède, Finlande, Belgique, Pays-Bas, Suisse, Espagne, Italie, et une petite cohorte française). Néanmoins les résultats sont solides. Parmi les études rassemblées dans l'ERSPC, celle de Göteborg, est celle qui a le plus de recul. La différence entre les courbes de survie

5 Etude publiée dans le dernier Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'Institut de veille sanitaire (InVS)  
<http://www.caducee.net/actualite-medicale/13109/cancer-de-la-prostate-baisse-sensible-du-sur-diagnostic-et-du-sur-traitement.html>

6 <http://francais.medscape.com/voirarticle/3600820>

est marquée (8,3 décès pour 1 000 personnes dans la population témoin versus 3,6 dans la population dépistée)<sup>7</sup>.

**Notons que les pays qui n'utilisent pas le PSA ont un taux de cancer découvert à l'état métastatique 4 à 8 fois plus important que ceux, qui, comme la France y ont recours !**

**Enfin une récente publication (Michaliski et alii) qui compare les répercussions du dépistage du cancer du sein et celles du cancer de la prostate montre que le bénéfice en termes de réduction de la mortalité est nettement plus important pour les tumeurs de la prostate que pour les tumeurs mammaires.**

#### Traitement précoce, les 5 solutions

- la surveillance active (absence de traitement)
- l'ablation chirurgicale
- la radiothérapie
- les micro-ondes (Ablatherm®)
- la curiethérapie

#### Qualité et quantité de vie

La plupart des études se fondent sur les courbes de survie. Et l'on note volontiers qu'eu égard à l'âge moyen auquel apparaît le cancer de la prostate, la majorité des patients mourront d'autre chose que de leur cancer. Il ne paraît donc pas raisonnable de traiter certains patients et de leur faire subir les risques et complications inhérents au traitement de ces tumeurs (incontinence, impuissance...). Toutefois, même pour des patients qui décèderont d'une autre cause que leur cancer, le diagnostic précoce présente un intérêt car il peut permettre de préserver **la qualité de vie**. Les cancers métastatiques s'accompagnent en effet d'une qualité de vie dramatique (effets secondaires des traitements hormonaux, douleurs parfois intolérables...).

#### Le droit de savoir

Considérant tous ces éléments, et notamment le fait que le diagnostic précoce ne conduit pas forcément à un traitement agressif mais souvent à une simple surveillance active (tant que la tumeur demeure indolente), l'AFU se prononce clairement en faveur d'un "droit de savoir", pour les patients. Ce droit de savoir se fonde sur :

<sup>7</sup> [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g03\\_Depistage/Index/index\\_dp23.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g03_Depistage/Index/index_dp23.php)

- le fait que nous disposons d'outils performants de diagnostic précoce
- l'efficacité d'une prise en charge à un stade précoce (quand la tumeur est localisée) alors que le traitement des tumeurs qui ont des extensions ne peut que ralentir la progression vers la métastase.
- la qualité de vie très dégradée des patients métastatiques.

### En chiffres

19 000 prostatectomies radicales ont été réalisées en 2015 versus 27 000 en 2005

Plus de 75 % des hommes de 50 à 69 ans ont eu un dosage de PSA (2011)



## A propos des JOUM (Journées d'Onco-Urologie Médicale)

Réunissant urologues, radiothérapeutes, oncologues, anapathologistes et imageurs, ces rencontres annuelles sont uniques en France. Elles mettent l'accent sur la collaboration entre spécialistes des cancers urologiques, avec des échanges et des présentations conjointes.

Les JOUM sont le rendez-vous incontournable en onco-urologie, et sont organisées à l'initiative de l'AFU.

Elles auront lieu cette année à Dijon, les 24 et 25 juin.

Plus d'informations [ici](#)



## A propos de l'AFU

L'Association Française d'Urologie est une société savante représentant plus de 90% des urologues exerçant en France (soit 1 133 médecins). Médecin et chirurgien, l'urologue prend en charge l'ensemble des pathologies touchant l'appareil urinaire de la femme et de l'homme (cancérologie, incontinence urinaire, troubles mictionnels, calculs urinaires, insuffisance rénale et greffe), ainsi que celles touchant l'appareil génital de l'homme. L'AFU est un acteur de la recherche et de l'évaluation en urologie. Elle diffuse les bonnes pratiques aux urologues afin d'apporter les meilleurs soins aux patients, notamment via son site internet [urofrance.org](http://urofrance.org).