Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement Le 12 Octobre 2017 Par Hélène ALBERT-DUFROIS

Titre

Comparaison de la curiethérapie prostatique HDR par rapport à la curiethérapie LDR : Etude comparative monocentrique

Composition du Jury

Président: Monsieur le Professeur TOURANI

Membres: Monsieur le Professeur GOUJON

Monsieur le Professeur INGRAND

Monsieur le Docteur CELHAY

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur GUERIF

Universite de Poitiers



Aaculté de Médecine et de Bharmacie





Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (surnombre jusqu'en 08/2019)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre iusau'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2017) MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie

- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie virologie hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017) MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (exémérite)
- GRIGNÓN Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite) MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie

- MARILLAUD Albert, physiologie MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastroentérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite) VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale



Remerciement

Au directeur de thèse et membre du jury,

Monsieur le Docteur Guerif,

Vous m'avez accompagné tout au long de ce travail, merci pour votre aide et votre investissement.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance

Au président du jury, et membre du jury,

Monsieur le Professeur Tourani,

Vous avez accepté de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon cursus.

Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

Aux membres du jury:

Monsieur le Professeur Ingrand,

Je vous remercie pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté, ce fut un plaisir de travailler avec vous. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Goujon,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Recevez ici toute ma reconnaissance

Monsieur le Docteur Celhay,

Tu me fais l'honneur d'apporter ton expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

Reçois ici ma profonde considération

Au Docteur Antoine Berger,

Tu es un médecin extraordinaire et un exemple pour nous tous.

Au Professeur Bernard Roullet,

Merci de m'avoir soutenu dans chacun de mes projets, merci aussi de nous transmettre vos connaissances.

Au Dr Pinel,

Merci beaucoup de m'avoir réconforté dans mon choix de spécialité, j'espère être à la hauteur de ton enseignement.

Au Docteur El Hajj,

Merci pour ces quelques mois à vos côtés, vous m'avez beaucoup appris.

À toute l'équipe du service de radiothérapie de Poitiers,

Un remerciement particulier à Odile, Nathalie, Brigitte et Caroline pour leur soutien dans ce travail.

Au Docteur Labib, et à toute l'équipe du Centre René Huguenin,

Merci de m'avoir si bien accueilli, ce semestre restera inoubliable.

Au Docteur Montaz et à toute l'équipe de soins palliatifs,

Merci de m'avoir transmis le goût des soins de support.

Au Docteur Denis, et à toute l'équipe du Centre Jean Bernard,

Merci de me permettre d'être là aujourd'hui, merci pour ce dernier semestre que je n'oublierai pas.

À Antoine et Armance, mes amours, vous donnez du sens à ma vie.

À mes parents pour leur soutien dans chacun des moments de notre vie. Vous nous avez appris l'humilité et le goût de l'effort.

À Liza, tu resteras un exemple pour nous trois. À Matthieu ton mari qui est le plus beau de mes frères. À Raphaël votre trésor et notre petit rayon de soleil.

À Clara et à toutes ces choses qui nous rassemblent. À Cyril qui fait déjà parti de la famille.

À Laetitia ma « petite » sœur qui a déjà tout d'une grande, merci d'être toujours là dans les moments importants de ma vie.

À Sandrine et Eric, Clémentine, Titou Maguy et Nanie à qui je tiens beaucoup.

À Grand père et mamie Arlette, en espérant avoir votre énergie dans quelques années.

À Balou et mamie Paule.

À François et Dany pour leur aide et leur amour de toujours.

À Elisa, Bertrand et Pierre que j'aime si fort.

À Laurence, Alain, Jean et Valérie, votre présence aujourd'hui me touche beaucoup.

À Marie, Julie et Inès, sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui.

À Lise et Camille pour la fidèle et solide amitié qui nous unie.

À Julie et Guillaume pour tous les moments de bonheur que nous partageons.

À Thomas et Tatiana, Seb et Mélo, Mélan et Pierre, Nico, Gaëtan, Céline, Arthur, Adrien et Mélo, Thibault et Margaux, Julie et Christophe qui ont rendu inoubliables ces « quelques » années d'études.

À Anaïs toujours là pour moi, notre amitié est si précieuse.

À Mathieu, malgré la distance je pense fort à toi.

À Audrey je sais que nous ne nous quitterons plus.

À Florence et toute sa petite famille, merci d'avoir pris soin de moi pendant ces années à Poitiers.

À Marie Florent et Marcel à la belle famille que vous formez, vous nous manquez beaucoup.

À Cyril et Aurore vous comptez beaucoup pour moi.

À Elise et Laurent merci beaucoup pour votre aide dans ce travail, merci aussi pour toutes ces soirées à Paris, vous allez beaucoup nous manquer.

À Laura et Baptiste, nous avons hâte de venir vous voir à Toulouse.

Au Elders pour leur joie de vivre et leur présence à nos côtés.

À Cha et Beren, vous êtes des amies en or.

À Pauline et Vital vous serez toujours les bienvenus chez nous.

Table des matières

Remerciement	5
Table des matières	8
Abréviations	10
Introduction	12
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS	14
1. Généralités sur le cancer de la prostate :	14
1.1 Épidémiologie	14
1.2 Dépistage	15
1.3 Biopsies prostatiques et curage ganglionnaire :	16
1.4 Bilan d'extension :	17
1.5 Facteurs pronostiques :	20
1.6 Classification du cancer localisé de la prostate	23
1.7 Stratégie thérapeutique pour les cancers de bon pronostic :	26
2. Curiethérapie de prostate :	27
2.1 Historique de la curiethérapie de la prostate :	27
2.2 Généralités sur la curiethérapie de la prostate :	29
2.3 Curiethérapie LDR à l'iode 125	32
2.4 Curiethérapie HDR	34
3. Evaluation de la toxicité urinaire par le score IPSS :	38
PARTIE 2 : ETUDE	40
1. Objectif	40
2. Patients et méthode	40
2.1 Patients inclus dans l'étude :	40
2.2 Procédure	42
2.3 Recueil de données	49
2.4 Méthodologie statistique	51
3. Résultats	51
3.1. Caractéristiques des patients	51
3.2. Caractéristiques des traitements reçus : données dosimétriques	53
3.3 Résultats fonctionnels	58
4. Discussion	64
4.1 Analyse des données dosimétriques :	64
4.2 Analyse des résultats fonctionnels :	65

4.3 Avantages du HDR en monothérapie	66
4.4 Limite de l'étude	69
4.5 Perspective	70
5. Conclusions	
Annexes	
Bibliographie	
RESUME	

Abréviations

ABS: American Brachytherapy Society

ADC: Coefficient de diffusion apparent

AP: Abdomino-pelvien

ASTRO: American society of Therapeutic Oncology

AFU: Association Française d'Urologie

CaP: Cancer de la prostate

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

CTV: Clinical Target Volume

CTC AE: Commun Toxicity Criteria Adverse Event

D90: Dose couvrant 90 % du volume cible

DP: Dose de prescription

Du: Dose urétral

EAU : Association Européenne d'Urologie

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESTRO : Société européenne de radiothérapie et d'oncologie

GTV: Gross Tumor Volume

Gy: Gray

HAS: Haute Autorité de Santé

HDV: Histogramme Dose Volume

HDR: High Dose Rate

HIFU: High Intensity Focused Ultrasound

IEFF: International Index of Erectile Function

IGRT: Radiothérapie guide par l'image

IPN: Infiltration péri-nerveuse

IPSS: International Prostate Score Symptom

ISUP: International Society of Urological Pathology

OAR: Organe A Risque

PI-RADS: Prostate Imaging and Reporting Data System

PSA: Prostate Specific Antigen

PTV: Planning Target Volume

QDV : Qualité de vie

RTUP: Résection trans-urétrale de prostate

SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologique

TDM: Tomodensitométrie

TEP: Tomographie par Emission de Positron

TNM: Tumour, Node, Metastasis

TR: Toucher rectal

V100 : Pourcentage du volume cible recevant 100% de la dose de prescription

V150: Pourcentage du volume cible recevant 150% de la dose de prescription

Vu Volume urétral

Introduction

Chaque année, environ 71000 nouveaux cas de cancers de prostate sont diagnostiqués en France, avec un âge médian au diagnostic proche de 70 ans (1). La curiethérapie est l'une des trois alternatives curatrices dans le traitement du cancer de la prostate.

La curiethérapie à l'Iode 125 (LDR) seule est un des traitements standards pour la prise en charge des cancers de bon pronostic avec un contrôle biochimique de l'ordre de 95 % à 98 % à 15 ans. Cependant ce traitement s'accompagne d'une toxicité urinaire avec un impact significatif sur la qualité de vie du patient sur plusieurs mois (2-7).

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) est une avancée technologique, qui présente des avantages théoriques par rapport au traitement standard sur le plan de la radiobiologie, des caractéristiques radiophysiques pour le patient et en termes d'allocation de ressources (8).

Les études sur la monothérapie HDR rapportent des résultats équivalent en matière de contrôle biologique prometteurs en matière de contrôle biochimique, de survie et de tolérance au traitement notamment urinaire pour les cancers de bon pronostic avec un contrôle tumoral équivalent (9, 10).

Plusieurs Phase II ont permis de valider la monofraction de 19 Gy délivrée par une curiethérapie en temps réel sous échographie (11, 12). Ce schéma thérapeutique permet un traitement court dans le cadre d'une nuit d'hospitalisation ou en ambulatoire et semble moins toxique sur le plan urinaire.

Cette curiethérapie pourrait être plus économique compte tenu de l'absence d'achat de sources à implanter pour chaque patient (13). Une source d'HDR peut traiter un nombre illimité de patient sur plusieurs mois ou années selon le type de source (10). Plusieurs centres Français de curiethérapie proposent comme notre établissement ces deux modalités de curiethérapie en temps réel sous échographie pour le cancer de la prostate, la curiethérapie LDR pour les bons pronostics et la curiethérapie HDR en compléments d'irradiation à une radiothérapie externe pour les risques intermédiaires (9).

Il n'existe pas d'étude prospective comparant ces deux stratégies pour valider les avantages théoriques de la curiethérapie HDR au niveau de la tolérance notamment urinaire et de l'impact sur la qualité de vie.

Le Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Poitiers propose depuis Mars 2015 le traitement par curiethérapie à haut débit de dose (HDR) en monothérapie monofractionné.

Le but de cette étude est de comparer ces deux modalités de curiethérapie dans le cancer de la prostate localisé de bon pronostic et de risque intermédiaire favorable

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS

1. Généralités sur le cancer de la prostate :

1.1 Épidémiologie

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France devant les cancers du poumon et le cancer colorectal, avec 71 000 nouveaux cas en 2011 selon l'Institut de Veille Sanitaire (1).

L'âge médian au diagnostic est de 71 ans. Son incidence est en forte augmentation en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et de la diffusion du dépistage par dosage du PSA. Parallèlement on observe une diminution de son taux de mortalité (en moyenne - 2,5 % par an sur cette même période) du fait notamment de l'amélioration de l'efficacité des traitements (1)

Le CaP est responsable 8 713 décès en France en 2015 contre 8 950 décès en 2009. L'âge médian du décès lié au CaP est de 83 ans (14, 15)

Les principaux facteurs de risque identifiés sont :

- L'âge : l'incidence augmente avec l'âge.
- <u>L'origine ethnique</u>: les hommes noirs originaires d'Afrique Sub-saharienne et les antillais ont un risque plus élevé de développer un cancer prostatique que les hommes caucasiens.
- Les antécédents familiaux : certains hommes peuvent avoir une prédisposition génétique au cancer de la prostate. Ces formes héréditaires sont à rechercher dans les familles où il existe de nombreux cas de cancers de la prostate (plus de 3 cas chez des apparentés au premier degré ou 2 cas avant l'âge de 55 ans). Les formes héréditaires représentent environ 9% des cas des carcinomes prostatiques.
- Mutation BRCA1 et BRCA2: il a été établi que les gènes de prédisposition au cancer du sein, BRCA1 et BRCA2, multiplient le risque de cancer de la prostate chez les porteurs de sexe masculin respectivement par trois et par sept, bien qu'il existe encore une grande zone d'incertitude autour du risque relatif (RR) associé à ces gènes. Des études récentes ont suggéré que le risque pour les porteurs de mutations dans le gène BRCA1 pourrait être plus faible que celui estimé, et que les porteurs du gène mutant

BRCA2 présentent un risque relatif (RR) bien plus élevé (23 fois plus élevé à l'âge de 60 ans) que celui retenu précédemment. Il a également été suggéré que les porteurs de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 présentent un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate significatif sur le plan clinique, et les mutations dans le gène BRCA2 ont été associées aux formes les plus agressives (croissance rapide) de la maladie. (16-18)

- <u>Les facteurs environnementaux</u> : Certains facteurs alimentaires pourraient jouer un rôle dans le développement du cancer de la prostate ; le rôle de certains pesticides (notamment la chlordécone) reste encore à étudier.

1.2 <u>Dépistage</u>

Le CaP est le plus souvent asymptomatique : il est fréquemment diagnostiqué lors d'un examen de dépistage. Le dépistage comporte un toucher rectal (TR) et un dosage du PSA (Prostate Specific Antigen) dans le sérum. La présence d'une induration au TR et/ou une élévation du taux sérique de PSA à plus de 4 ng/mL doit faire suspecter un cancer prostatique et peut entrainer la réalisation de ponctions biopsiques prostatiques dont la positivité confirme le diagnostic d'adénocarcinome prostatique.

Ces pratiques ont entrainé la découverte précoce de nombreux cancers de la prostate à un stade localisé.

Le dosage du PSA dans le sérum est actuellement utilisé dans le diagnostic du cancer de la prostate. Cette protéine est produite quasi exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en faible quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales. L'augmentation du PSA sérique se retrouve dans les hypertrophies bénignes de la prostate, les prostatites aigües et les cancers de la prostate (19)

La valeur seuil de 4ng/mL est associée à une sensibilité de détection d'environ 70% et une spécificité de 90%.

Si le dosage du PSA a ouvert la voie d'un possible dépistage du cancer de la prostate, il n'existe pas aujourd'hui de consensus scientifique permettant de conclure à la justification d'un dépistage systématique organisé du cancer de la prostate à l'échelle nationale ; de nombreux patients ont recours au dépistage individuel.

Les résultats préliminaires des deux premières études randomisées de grand effectif sur le sujet, l'une européenne (ERSPC) (20) et l'autre américaine (PLCO) (21), parues dans The New England Journal of Medicine du 18 mars 2009, apportent des éléments contradictoires sur les bénéfices du dépistage individuel.

Malgré ses limites méthodologiques, avec 11 ans de recul, seul l'ERSPC montre des résultats en faveur du dépistage organisé en termes de baisse de mortalité spécifique, avec une baisse de 21 % de la mortalité des hommes de 55 à 69 ans, appartenant au bras du dépistage organisé. (20)

En septembre 2009, l'AFU a recommandé la mise en place d'un dépistage modulé par l'âge :

- De 45 à 54 ans : dépistage organisé pour les groupes à risque.
- De 55 à 75 ans : dépistage individuel annuel si le PSA est supérieur à 1 ng/mL, tous les
 3 ans si le PSA est inférieur à 1 ng/ mL
- Après 75 ans : dépistage non recommandé.

L'association européenne d'urologie (EAU) ne recommande pas de dépistage organisé. Elle conseille de faire un premier dosage du PSA sérique aux hommes à 40 ans et d'adapter la fréquence du dépistage en fonction de la valeur de PSA. Si son taux est supérieur à 1 ng/mL, il faut faire des dosages à intervalle allant de 2 à 4 ans pour les hommes de 45 et 59 ans. Si le taux est inférieur ou égal à 1 ng/mL, il est conseillé d'espacer les dosages du PSA à 8 ans (22).

1.3 Biopsies prostatiques et curage ganglionnaire :

Biopsies prostatiques:

Les biopsies donnent des informations sur l'extension locale : existence ou non d'une atteinte bilatérale. Elles évaluent le volume tumoral (nombre de biopsies positives, longueur d'infiltration tumorale des carottes), l'envahissement des vésicules séminales et le franchissement capsulaire. Elles permettent également de visualiser une infiltration périnerveuse (IPN) ou une invasion vasculaire.

Les biopsies doivent être réalisées dans un environnement interventionnel hospitalier pour en assurer la sécurité. La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés. Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique doit être réalisée. Lors d'une première série de biopsies, le schéma étendu de 12 prélèvements est demandé. Le taux des complications

infectieuses sévères et de rétention aiguë d'urines rapportées après biopsies prostatiques est inférieur à 5 %.(23)

Curage ganglionnaire:

Le curage ganglionnaire du CaP comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque (24).

Lorsqu'une prostatectomie est réalisée et qu'un curage ganglionnaire est indiqué, celuici doit comporter au moins 10 ganglions.

Avant une radiothérapie ou une curiethérapie, un curage ganglionnaire doit être discuté selon le stade initial de la maladie. Le résultat du curage modifie l'attitude thérapeutique (volumes d'irradiation, introduction et durée de l'hormonothérapie, contre-indication à la curiethérapie exclusive)

Selon l'AFU il améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque (25). Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC] ou formule de Roach). Un risque estimé supérieur à 5 % d'envahissement doit indiquer un curage extensif. L'examen extemporané n'est pas recommandé.

Selon l'EAU pour les cancers de haut risque, le curage pelvien est recommandé. Pour les cancers de risque intermédiaire il reste justifié si le risque d'envahissement ganglionnaire est supérieur à 10% selon les tables de Partin.

1.4 Bilan d'extension :

Le toucher rectal:

Le TR est recommandé préalablement à la prescription du PSA total. Il permet d'apprécier le volume de la prostate et surtout la régularité de ses contours. Les cancers se développent principalement au dépend de la zone périphérique postérieure et sont donc accessibles à la palpation.

Un TR suspect est une indication de biopsie prostatique quelle que soit la valeur du PSA.(25)

Lorsque la tumeur est palpable au TR cela modifie la classification alors supérieure au stade T2a ce qui joue un rôle dans la décision thérapeutique.

La tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne (TDM TAP):

La tomodensitométrie abdomino pelvienne est recommandée dans le bilan d'extension des cancers prostatiques de risque élevés. Elle peut également être indiquée si le patient présente une contre-indication à l'IRM.

Le scanner permet la détection d'adénopathies pelviennes, celles-ci sont considérées comme suspectes si elles mesurent plus de 8 mm.

La scintigraphie osseuse:

Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses.

La scintigraphie osseuse ne détecte des métastases de façon significative, qu'à partir d'un seuil de PSA ≥ 10 ng/mL : elle n'est pas recommandée si le PSA < 10, sauf chez les patients symptomatiques (26) Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire.(25)

L'IRM multiparamétrique pelvi-prostatique :

L'IRM reste l'examen de référence dans le bilan d'extension du cancer de la prostate.

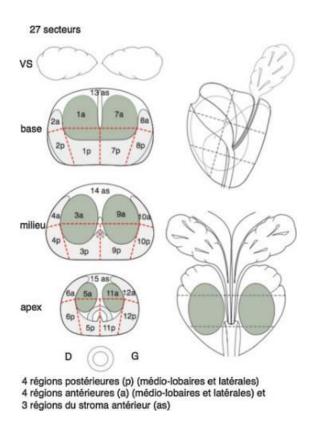
Elle peut être effectuée à 1.5 T ou à 3T. Elle doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2 permettant d'étudier l'anatomie zonale de la prostate et de détecter des lésions cancéreuses ; et des séquences fonctionnelles de perfusion (la lésion cancéreuse se réhausse) et de diffusion (chute du signal).

L'IRM possède une sensibilité de 78% et une spécificité de 79% pour la détection des cancers prostatiques (27).

Par ailleurs, l'IRM permet de déterminer le stade tumoral T notamment l'existence d'une extension extra-prostatique. En séquence T2, on peut évaluer l'invasion des vésicules séminales, du sphincter uréthral ou des bandelettes vasculo-nerveuses(28). Elle peut également mettre en évidence une atteinte ganglionnaire ou osseuse loco-régionale.

Le compte rendu d'interprétation de l'IRM prostatique utilise un schéma ou cartographie de la glande pour décrire la localisation exacte de la tumeur au sein de la glande (29), il s'agit d'un dérivé du schéma publié par Villers et al. en 2009 (Figure 1) (30). Ainsi, les lésions sont cartographiées sur un schéma et se voient attribuer un score allant de 1 à 5 en fonction de leur suspicion de malignité selon le

score PI-RADS v2 (Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System) (Annexe 1). La prostate est divisée en quatre zones: le stroma fibro-musculaire antérieur, la zone de transition, la zone centrale et la zone périphérique. La prostate est divisée en droite/gauche, séparée par une ligne verticale axiale passant par l'urètre prostatique et antérieure/postérieure par un plan horizontal au milieu de la glande. Les zones périphériques droite et gauche sont divisées en deux sections antérieure et postérieure au niveau de la base, du milieu et de l'apex prostatique. De même pour la zone de transition. Le stroma fibro-musculaire est divisé en droit/gauche a la base, au milieu et à l'apex de la glande (28).



<u>Figure 1. Schéma de prostate en 27 secteurs pour l'interprétation standardisée de l'IRM et la réalisation des biopsies ciblées.</u>

L'IRM est aujourd'hui recommandée dans le bilan d'extension des cancers de la prostate de risque intermédiaire ou élevé (25).

La TEP au 18 F-choline du chlorure de sodium :

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques.

Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que l'IRM et que la scintigraphie osseuse pour les lésions osseuses.(31)

Lors de la récidive biochimique, la TEP-choline peut identifier un foyer de récidive à partir d'un seuil de PSA à 1 ng/mL et différencier une rechute locale d'une rechute métastatique ganglionnaire ou osseuse. L'élimination urinaire de la choline peut masquer un foyer de récidive locale mais cet inconvénient est pallié par l'administration de furosémide (32).

1.5 <u>Facteurs pronostiques</u>:

Les facteurs anatomopathologiques :

Le score de Gleason :

Le score de Gleason est le score histopronostique du cancer de la prostate. C'est LE facteur pronostique du cancer de la prostate. (33)

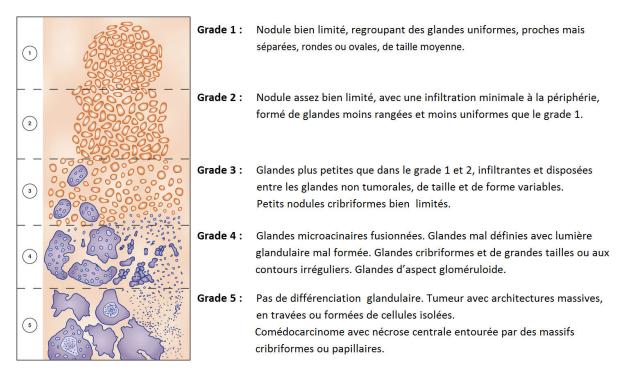
Le tissu prostatique comporte plusieurs composants : un tissu glandulaire, un tissu musculaire lisse et un tissu stromal. Le cancer de la prostate est un adénocarcinome issu de la transformation tumorale des glandes prostatiques.

En 1966, Donald Gleason qui travaillait sur les tissus prostatiques des vétérans de l'armée américaine (VACURG), a décrit ce score qui définit le cancer de la prostate non plus au niveau cellulaire mais au niveau architectural. Ce score est fondé sur trois règles :

- Au sein d'une même prostate il existe plusieurs populations tumorales ;
- Les populations tumorales peuvent être de grade différent ;
- Plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais.

A partir de critères architecturaux, 5 classes sont définies. L'adénocarcinome bien différencié (grade 1) ressemble microscopiquement aux glandes normales, le grade 3 voit apparaître des petites glandes presque jointives. Inversement, un cancer très peu différencié (grade 5) n'a ni l'architecture ni les fonctions sécrétoires des glandes normales (**Figure 2**).

Plus le score est élevé, plus la tumeur est indifférenciée et agressive. Il est corrélé au stade d'extension tumoral. Un score de Gleason > 7 et la présence d'un grade 4 ou 5 majoritaire sont des facteurs prédictifs de récidive clinique ou biologique après traitement.



<u>Figure 2:</u> Grade histologique de Gleason selon l' International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 (34)

Ce score de Gleason s'applique à tout tissu tumoral prostatique mais le mode de recueil de ce tissu donne lieu à une constitution différente de ce score :

- <u>Sur les biopsies de prostate</u> qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason est constitué sur chaque biopsie présentant de la tumeur par la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif. Quand le grade 4/5 est prédominant, les grades 2/3 sur moins de 5 % de la biopsie doivent être ignorés ;
 - Les recommandations de l'« International Society of Urological Pathology» (ISUP) ont modifié en 2005 le score de Gleason sur biopsies. Le grade 4 est ainsi défini par un aspect de fusion glandulaire (initialement, seul critère le définissant, des glandes pauvrement formées à lumière mal visible, aux glandes cribriformes ou aux lésions gloméruloides.(34)
- Sur la pièce de prostatectomie totale où l'ensemble du tissu prostatique est analysé, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés. S'il existe une population de grade 2/3 représentant moins de 5 % de la tumeur, son grade n'est pas inclus au score de Gleason. S'il existe au sein de la tumeur, un troisième foyer tumoral de grade 4/5 différent des deux premiers, son grade de

Gleason doit être indiqué ainsi que le pourcentage de tumeur qu'il représente (même s'il représente moins de 5 % de la tumeur) en plus du score de Gleason des deux foyers principaux ;

- <u>Sur les copeaux de résection de la prostate</u>, le score de Gleason est donné comme pour les biopsies de prostate. La présence de grade 4/5 entraîne alors la classification de la tumeur en stade T1b même si la tumeur représente moins de 5 % des copeaux.

Les infiltrations péri-nerveuses (IPN) :

Pour certains auteurs, la présence d'infiltrations péri-nerveuses sur les biopsies prostatiques est un facteur prédictif d'extension extra-prostatique (35) De nombreuses études suggèrent que l'IPN sur biopsies est un marqueur pronostique de récidive après prostatectomie ou radiothérapie externe (36). La valeur pronostique des images péri-nerveuses sur la pièce de prostatectomie totale, n'a pas encore été démontrée (37).

Il n'y a pas de consensus sur la valeur pronostique indépendante de l'IPN après curiethérapie prostatique (38).

Le volume tumoral :

Le volume tumoral est associé aux autres facteurs histologiques prédictifs de récidive, mais sa valeur pronostique indépendante n'a pas été prouvée (37). De plus, l'évaluation du volume tumoral manque d'uniformité : certains utilisent des techniques d'analyse d'images (non utilisable en routine), d'autres déterminent le nombre de blocs tumoraux, d'autres enfin mesurent le grand axe du nodule le plus volumineux. Les recommandations actuelles sont de renseigner sur le compte rendu une évaluation du volume tumoral, sans qu'aucune méthode spécifique ne soit préconisée. Les experts de l'ISUP ont proposé d'indiquer le diamètre le plus important du nodule tumoral le plus volumineux. Cette précision permet d'identifier les cancers dit « non significatifs », définis par un score de Gleason 6 ou moins, un stade pT2 et un volume maximal de 0,5mL

L'examen anatomo-pathologique des biopsies permet de préciser le caractère uni ou bilatéral du cancer, l'infiltration ou le dépassement de la capsule prostatique.

Le nombre de biopsies positives et la longueur de l'infiltration tumorale sur les carottes biopsiques permettent également d'estimer le volume tumoral. Ces 2 facteurs sont corrélés à un taux de récidive tumorale plus importante après un traitement localisé (39, 40). Le pourcentage de biopsies positives est également corrélé à l'envahissement ganglionnaire(41).

Envahissement ganglionnaire N: La présence de métastases ganglionnaires est reconnue comme un facteur de très mauvais pronostic (42-44).

L'étude ancienne datant de 1989 de GERVASI (45), portant sur 511 patients, confirme le mauvais pronostic des métastases ganglionnaires (stade T1b à T3a) avec un risque de mortalité du cancer à 10 ans de 17% en l'absence d'envahissement ganglionnaire contre 57% en cas d'adénopathies métastatiques. Cette série souligne également que des métastases ganglionnaires microscopiques bilatérales et microscopiques unilatérales uniques ont la même signification pronostique que l'absence de métastases ganglionnaires.

Les facteurs cliniques :

Il est généralement admis, que la probabilité de progression d'un cancer prostatique est reliée à l'âge du patient lors du diagnostic, au volume tumoral et au grade tumoral.Les patients ayant plus de 70 ans lors du diagnostic ont eu une survie spécifique plus courte que ceux âgés de moins de 70 ans (42). Les données du toucher rectal sont également corrélées à la survie.

Les facteurs biologiques :

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA sont des facteurs pronostiques indépendants de l'évolution du cancer de la prostate. La vitesse et le temps de doublement du PSA sont corrélés à l'agressivité tumorale. Le nadir du PSA inférieur à 0,5ng/mL après radiothérapie ou curiethérapie est un facteur de bon pronostic. Une augmentation supérieure à 2ng/mL/an après traitement semble être un facteur de mauvais pronostic. (46)

Les facteurs d'imagerie :

L'IRM permet de détecter un envahissement extra-capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales. Les séquences de diffusion peuvent mettre en évidence des cancers prostatiques agressifs : plus le coefficient de diffusion apparent (ADC) est bas, plus le score de Gleason est élevé (22).

1.6 <u>Classification du cancer localisé de la prostate</u>

Les cancers de la prostate localisés sont classés en 3 sous-catégories en fonction de leur risque d'évolution (1) :

- Le cancer de la prostate localisé à faible risque
- Le cancer de la prostate à risque intermédiaire
- Le cancer de la prostate localisé à risque élevé.

Cette classification porte le nom de classification de D'Amico (47).

Elle évalue le risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local.

Elle est établie selon 3 critères :

- Le stade TNM;
- Le score de Gleason qui mesure l'agressivité des cellules cancéreuses ;
- La valeur du PSA

Tableau 1 : Classification D'Amico

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/mL)	et < 10	ou >10 et < 20	ou > 20

Le stade « risque intermédiaire » peut lui-même être redivisé en deux groupes : risque intermédiaire favorable et risque intermédiaire défavorable.

Tableau 2 : Classification D'Amico risque intermédiaire

	Intermédiaire favourable	Intermédiaire défavorable
GLEASON	7(3+4)	7(4+3)
TR	T2B	T2B
PSA	Entre 10 et 15	Entre 15 et 20
% de biopsies +	<50%	>50%

On distingue la classification cTNM de la pTNM (1).

La cTNM (Tumor Node Metastasis) s'appuie sur les données dont on dispose en préthérapeutique (examen clinique, biopsies). Cette classification permet le choix du traitement.

Selon la classification TNM de 2009, le cancer localisé de la prostate est défini par l'absence d'extension au-delà de la capsule de la prostate (<T3), l'absence d'envahissement lymphatique (N0) et l'absence de métastases (M0)

<u>Tableau 3 : Classification cTNM 2009 Cancer de la prostate.</u>

T0	Tumeur non retrouvée						
T1	Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie.						
	T1a < 5 % du tissu réséqué						
	T1b > 5 % du tissu réséqué						
	T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA						
T2	Tumeur limitée à la prostate:						
	T2a: atteinte de moins de 50 % d'un lobe						
	T2b: atteinte de plus de 50 % d'un lobe						
	T2c: atteinte des deux lobes						
Т3	Extension au-delà de la capsule:						
	T3a: atteinte du tissue extra caspsulaire uni ou bilatérale						
	T3b: atteinte des vésicules séminales uni ou bilatérale						
T4	Tumeur fixée atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter						
	externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)						
N	Métastases ganglionnaires regionales:						
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale						
	N1 : atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)						
	N1Mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)						
M	Métastase à distance:						
	M0 : Absence de métastases à distance						
	M1 : métastases à distance -						
	M1a : atteinte de ganglions non régionaux						
	M1b: atteinte osseuse						
	M1c : autres sites						

La classification pTNM tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'histopathologie de la pièce opératoire. On doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition. La définition du pN implique une exérèse appropriée des ganglions concernés. La classification pM implique un examen histologique de la métastase. La classification pathologique est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant et évaluer le pronostic.

Tableau 4 : Classification pathologique (pTNM)

pT0	Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
pT2	Tumeur limitée à la prostate
	pT2a : tumeur limitée à un demi lobe ou moins
	pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais moins de deux pT2C :
	tumeur bilatérale
рТ3	Extension extra-prostatique
	pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
	pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatéral
pT4	Envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum,
	muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

1.7 Stratégie thérapeutique pour les cancers de bon pronostic :

Les traitements curatifs des cancers localisés de la prostate sont proposés aux patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans. La stratégie thérapeutique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle dépend de plusieurs facteurs :

- Du profil du patient : âge et comorbidités
- De l'espérance de vie
- Des différentes contre-indications
- Des caractéristiques du cancer, de la classification de D'Amico
- Des caractéristiques locales : volume prostatique, existence de troubles mictionnels
- Des préférences du patient

<u>Tableau 5 :</u> Options thérapeutiques tumeurs localisées à faible risque et risque intermédiaire.

Tumeur localisée à faible risque	Traitement standard* ^{3µ£} : -Prostatectomie radicale (curage ganglionnaire optionnel) -Curiethérapie prostatique par implants permanents d'iode 125 -Radiothérapie externe (≥74Gy) Cryothérapie et HIFU*:				
	-Pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou curiethérapie Ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU				
	En cours d'évaluation : -Curiethérapie prostatique à haut débit de dose ** -Thérapie focale**				
Tumeur localisée à risque intermédiaire	Traitement standard**: -Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire recommandé -Radiothérapie exclusive avec escalade de dose 76-80Gy (RCMI et IGRT)) -Radiothérapie conventionnelle 70-76Gy+ hormonothérapie courte (4-6mois) Option: -Radiothérapie externe + boost par curiethérapie bas débit (iode 125) ou haut débit				
	(iridium 192) ** - Curiethérapie prostatique par implants permanents d'iode 125 : cancers de risque intermédiaire favorable**				
	En cours d'évaluation : -HIFU** -Cryothérapie** -Curiethérapie haut débit (iridium 192) pour certains cancers de risque intermédiaire favorable** -Thérapie focale**				

^{*}Recommandations Françaises (CCAFU 2016-2018);

2. Curiethérapie de prostate :

2.1 <u>Historique de la curiethérapie de la prostate :</u>

Le principe consiste à implanter des sources radioactives au cœur de la tumeur prostatique.

En effet la curiethérapie ou brachytherapy pour les Anglo-saxons vient du grec brachy qui signifie court.

Des doses très élevées peuvent être délivrées au niveau du tissu tumoral en limitant l'irradiation des organes à risque. En comparaison à la radiothérapie externe, la curiethérapie

^{*}Recommandations Françaises HAS 2012;

[£]Recommandations européennes (EAU-ESTRO-SIOG 2017);

^μRecommandations américaines ABS 2012.

permet de limiter les problèmes liés au mouvement du volume cible en fonction de la réplétion des organes à risque adjacents.

On évalue actuellement le nombre de patients traités chaque année par curiethérapie pour un adénocarcinome de prostate (48) à plus de 40 000 aux Etats Unis et 1 500 en France.

On distingue aujourd'hui deux techniques de curiethérapie prostatique, la curiethérapie avec implants de grains d'iode dites curiethérapie « bas débit de dose » Low Dose Rate (LDR), et la curiethérapie à « haut débit de dose » High Dose Rate (HDR) utilisant une source d'Iridium 192 ou de Cobalt 60.

La curiethérapie est une des plus anciennes techniques d'irradiation (49). La première description de l'utilisation de la curiethérapie de prostate a été proposée par le Dr Octave Pasteau en1911 qui a donc été le premier à publier sur « le traitement du cancer de la prostate par le radium » inséré dans un cathéter urétral (50). Quelques années plus tard en 1917 c'est le Dr. Benjamin S. Barringer, chef de service en urologie au Memorial Hospital de New York qui implanta des aiguilles de radium dans la glande prostatique (51).

Dans les années 70, le Dr Whitmore remplace le radium par l'implantation d'iode radioactif en utilisant une approche rétro pubienne associée à un curage lymphatique, avec exposition chirurgicale de la prostate et insertion manuelle de trocarts permettant le placement des grains (52).

Une hétérogénéité de la dose restait très fréquente et ceci a finalement abouti à un taux élevé de complications et de récidives locales, ce qui a fini par faire abandonner la technique.

En 1983 le Dr Holm utilise l'échographie endorectale pour positionner les aiguilles dans la prostate et la curiethérapie, abandonnée depuis des années, devient une alternative à la prostatectomie totale et à la radiothérapie externe (53)

C'est finalement dans les années 90 qu'ont été utilisé les premiers implants temporaires d'Iridium 192 pour la curiethérapie haut débit.

2.2 Généralités sur la curiethérapie de la prostate :

La curiethérapie prostatique est aujourd'hui pratiqué dans deux situations.(54) :

- Pour les adénocarcinomes localisés de faible risque et de risque intermédiaire favorable : curiethérapie à l'iode125 bas débit de dose.
- Pour les adénocarcinomes de risque intermédiaire défavorable et à haut risque : curiethérapie à haut débit de dose en association à la radiothérapie externe.

La curiethérapie de haut débit de dose en monothérapie reste aujourd'hui en cours de validation de même que la curiethérapie « de rattrapage » après récidive locale d'une radiothérapie externe ou d'une curiethérapie.

En 2012 l'équipe de Hoskin a comparé la radiothérapie externe exclusive (55Gy en 20 fractions) à la radiothérapie externe (35.75 Gy en 13 fractions) associée à la curiethérapie de haut débit (17Gy en 2 fractions), chez des patients traités pour un adénocarcinome prostatique de risque intermédiaire ou de pronostic défavorable (55). Malgré l'absence de différence en termes de toxicités et de qualité de vie ; cette étude a montré une amélioration de la survie sans récidive en faveur de l'association des deux traitements.

Plus récemment, en 2015 l'essai ASCENDE a comparé la radiothérapie externe exclusive de 78 Gy à une radiothérapie externe de 46 Gy suivie d'une curiethérapie par Iode 125 avec dans les deux bras 12 mois d'hormonothérapie. Cette étude a montré l'augmentation des complications urinaires mais l'amélioration significative de la survie sans rechute biochimique à 5ans dans le bras curiethérapie (89% contre 77%).

La curiethérapie interstitielle à l'iode 125 en monothérapie ou associée à une hormonothérapie courte était initialement validée dans la prise en charge des cancers de prostate de bas risque.

Concernant les cancers de risque intermédiaire, certaines études ont montré que si les patients sont bien sélectionnés, la curiethérapie à bas débit de dose est prometteuse et donne des résultats carcinologiques identiques à la chirurgie et à la radiothérapie externe, avec un taux de contrôle biochimique à dix ans avoisinant 90 %.(56)

Ces résultats ont influencé certaines recommandations françaises, européennes et américaines. Certaines sociétés savantes (HAS, AFU, ESTRO, EAU, ABS) ont élargi les

indications de la curiethérapie exclusive au traitement des cancers de risque intermédiaire quand ils sont de « pronostic favorable » (<u>Tableau 5</u>)

<u>Tableau 5:</u> Indications de curiethérapie exclusive dans la prise en charge des cancers de risque intermédiaire.

HAS 2012 (1)	Les différentes options thérapeutiques des cancers localisés de risque intermédiaire sont : la prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe (+/-hormonothérapie) ou exceptionnellement curiethérapie.				
AFU 2016-2018 (7)	La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire . Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % (56). Un seul facteur divergeant peut-être accepté : -soit un 10 < PSA < 15 ng/mL, -soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de				
	bon pronostic (56). Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité.				
ESTRO/EAU/SIOG 2017 (18)	La curiethérapie est une option pour les cancers de faible risque et certains cancers de risque intermédiaire avec les critères suivants : - Prostate de petit volume Gleason 7 (3+4) - Vol. Prostatique < 50 cm3 - IPSS ≤ 12				
ABS 2012 (6)	Certains patients de risque intermédiaire avec des caractéristiques de pronostic favorable (tel qu'un volume tumoral faible, Grade 3 de Gleason majoritaire et une des caractéristiques de risque intermédiaire) peuvent être traités par curiethérapie en monothérapie, sans radiothérapie externe complémentaire ou hormonothérapie.				

En ce qui concerne les contre-indications de la curiethérapie de prostate, nous avons résumé les différentes recommandations dans le <u>Tableau 6</u>:

<u>Tableau 6 : Contre-indications de la curiethérapie prostatique.</u>

Recommendations:	Curiethérapie LDR:	Curiethérapie HDR:
AFU 2016-2018 (7)	CI relative: - Vol. Prostatique > 50-60 cc - lobe médian - Antécédent de RTUP - Troubles mictionnels préexistants	
ABS (6) Recommandation LDR	CI absolues: - Espérance de vie limitée - Métastases à distance - Risques opératoires majeurs - Echographie endo rectale impossible ou artéfacts majeurs Ataxie télangiectasie. CI relatives: - IPSS < 15 - Vol. Prostatique > 60 cc - Antécédent de RTUP récent (2 à 4 mois)	
ESTRO/EAU/EORTC (7) Recommandation LDR	 Espérance de vie < 5 ans Métastases à distance RTUP récente Anticoagulation ne pouvant pas être interrompu 7j avant la curie Vol. Prostatique > 50 cc 	
GEC ESTRO (9) Recommandation HDR		 RTUP récente (3 à 6 mois) Débit urinaire max < 10 ml/s IPSS > 20 Position de lithotomie ou anesthésie impossible Fistule rectale
ABS 2012 Recommandation HDR		CI relative: -RTUP récente < 90j -Vol. prostatique > 50 cc CI absolue: -Fistule rectale -CI anesthésie -Absence de preuve de malignité

Définition des volumes cibles

Le volume tumoral (« Gross Tumour Volume » ou <u>GTV</u>) correspond à la lésion cancéreuse prostatique. Elle doit être délinée dès que cela est possible en tenant compte des résultats de l'IRM et de l'histologie.

Le volume cible anatomo-clinique (« Clinical Target Volume » ou <u>CTV</u>) correspond à l'ensemble de la prostate associé ou non à une marge de sécurité de 3mm autour de la capsule sauf dans sa partie postérieure

Le volume cible prévisionnel (« Planning Target Volume » ou <u>PTV</u>) est défini par le CTV associé à une marge prenant en compte les incertitudes liés au mouvement de l'organe et au traitement. Dans le cas de la curiethérapie avec dosimétrie en temps réel, le PTV est égal au CTV car cette technique permet de s'affranchir des marges liées aux mouvements internes de la prostate et aux incertitudes de repositionnements.

Définition des organes à risques (OAR)

L'ensemble de <u>l'urètre prostatique</u> est délinéé de la base à l'apex de la prostate. Sur les coupes échographiques, sa délinéation est facilitée par la présence de la sonde urinaire.

La partie antérieure du <u>rectum</u> est délinée sur les coupes échographiques et correspond à la partie visible en regard de la sonde d'échographie. Le rectum est défini par la délinéation de sa paroi externe et interne. Néanmoins, il n'y a pas de consensus. Certains recommandent de délinéer uniquement la paroi externe.

2.3 Curiethérapie LDR à l'iode 125

La curiethérapie interstitielle à l'iode 125 du CaP est une irradiation à bas débit de dose. Elle consiste à implanter de manière permanente des grains d'iode 125 radioactif dans la prostate. Le débit de dose est inférieur à 2 Gy/h. La dose de rayonnement émis par les grains décroit très rapidement au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source radioactive. Ce gradient de dose a l'avantage de limiter les effets secondaires sur les tissus avoisinants (rectum et vessie). Les grains d'iode perdent leur propriété radioactive au bout de quelques mois (demivie de 60 jours). La radioactivité résiduelle est négligeable environ un an après l'implantation.

La curiethérapie prostatique a lieu dans un bloc opératoire non protégé sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Les grains d'iode 125 sont introduits par voie transpérinéale sous contrôle échographique. Une <u>dosimétrie pré-implantation</u> (appelée aussi <u>prévisionnelle</u>) est réalisée soit quelques jours avant la curiethérapie (étape « en deux temps »), soit lors de l'intervention (étape « en un temps », dite en temps réel). Lors de cette pré-planification, la prostate est reconstruite en trois dimensions par échographie. La dosimétrie prévisionnelle indique la position des aiguilles (creuses, permettant l'insertion des grains) et des grains à implanter. La dosimétrie est ajustée en cours d'intervention selon la localisation réelle des

aiguilles transpérinéales et des grains d'iode 125 (<u>dosimétrie per-opératoire</u>). Un scanner est réalisé environ 1 mois après l'implantation pour contrôler l'emplacement des grains (<u>dosimétrie post-opératoire</u> à J30). Cette dosimétrie post-opératoire permet d'évaluer la qualité de l'implant (57). Elle s'effectue sur un scanner non injecté centré sur la prostate 30 jours après le traitement. Ce délai optimal permet la réalisation d'une dosimétrie s'affranchissant après de l'œdème et de l'hémorragie intra prostatique post-opératoire. Ce scanner dosimétrique permet d'évaluer la qualité de l'implantation, le nombre de grains intra-prostatiques et extra-prostatiques (migration ou perte par les voies urinaires) et la distribution de dose. Cette dosimétrie est le reflet de la dose réellement délivrée au cours du traitement.

Selon les recommandations de l'ABS (American Brachytherapy Society), la dose de prescription (DP) portant sur le CTV prostate avec une marge de 3mm peut varier entre 140 et 160 Gy (6) En 2000, les recommandations européennes conseillent une DP à 145 Gy (7).

Concernant la prostate, les paramètres dosimétriques étudiés sont les suivants :

- La D90, exprimée en Gray, est la dose minimum délivrée sur 90 % du volume CTV.
- Le V100, le V150 et le V200 sont les pourcentages du volume de la prostate (CTV) recevant respectivement au moins 100 %, 150% et 200% de la dose prescrite.

Concernant les organes à risques, les paramètres dosimétriques étudiés sont les suivant : Rectum :

• Le Vr100 est le volume de rectum recevant 100 % de la dose prescrite

<u>Urètre prostatique</u>:

- Les Du5, Du10 et Du30 (exprimées en Gray), sont les doses maximales reçues respectivement par 5%, 10% et 30% du volume de l'urètre.
- Le Vu150 est le volume de l'urêtre recevant 150% de la dose prescrite.

Concernant la prostate les principaux objectifs dosimétriques sont les suivants :

- La D90 doit être comprise entre 130 et 180 Gy
- Le V100 doit être d'au moins 95% (V100>95% du CTV).
- Concernant le rectum et l'urètre les objectifs dosimétriques sont les suivants :
 - o Le Vr100% (exprimé en cc) ne dépasse pas 1 cc et 1,3cc en post op.
 - o La Du30 < 125%, Du5 < 150%

Actuellement, il n'y pas de consensus sur l'activité et le nombre de grains d'iode 125 optimal.

2.4 Curiethérapie HDR

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR), traite un volume cible au moyen de rayonnement de faible énergie (30 à 40 KeV). La sélectivité dosimétrique de cette technique génère des manchons de surdosage importants au sein du volume cible tout en diminuant la dose reçue aux organes environnants. De plus la dose délivrée aux organes à risque diminue rapidement réduisant ainsi le risque de cancer radio-induit.

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR), qui évolue vers une prise en charge monofractionnée présente des avantages théoriques par rapport au LDR sur le plan de la radiobiologie, des caractéristiques radiophysiques pour le patient et en termes d'allocation de ressources (8).

En effet sur le plan radiobiologique le rapport α/β de l'adénocarcinome de prostate semble se situer autour de 1,5 à 3 Gy (58), ce cancer est donc sensible aux hautes doses par fraction ou à un débit de dose élevé. L'idéal radiobiologique est de favoriser les traitements courts à très haute sélectivité dosimétrique.

La curiethérapie haut débit grâce à la cartographie 3D avec fusion IRM permettant de localiser la tumeur au sein du volume de la prostate ouvre la perspective du traitement de la lésion seule (curiethérapie partielle ou focale) ou d'une escalade de dose focalisée par curiethérapie totale exclusive ou en complément d'une irradiation externe (59).

La curiethérapie HDR nécessite un bloc opératoire protégé, mais le coût du fonctionnement est évalué à 400 euros par patient alors que le coût global d'une curiethérapie prostatique par implants permanents en France est évalué à 7500 euros (60, 61).

Cette curiethérapie est économique compte tenu de l'absence d'achat de sources à implanter pour chaque patient. Une source d'HDR peut traiter de nombreux patients sur plusieurs mois ou années selon le type de source.

De plus cette technique ne nécessite pas de mesures de radioprotection particulières après le retour à domicile du patient. Elle présente comme autre avantage de s'affranchir des imprécisions dosimétriques liées à la migration des implants permanents.

Un débit de dose important nécessite par ailleurs un contrôle qualité rigoureux, du conditionnement de la source à la délivrance de la dose au patient.

La littérature portant sur la curiethérapie HDR en monothérapie regroupe essentiellement des études rétrospectives, monocentriques et de petite taille (<u>Tableau 7</u>). Une revue évaluant 14 études sur des populations hétérogènes, présente des résultats intéressants en termes de contrôle biochimique et de toxicité. Les taux moyens de contrôle biochimique à 5 ans étaient de 93.4% variant de 83% à 98.6%. Le taux moyen de toxicité urinaire aigue sévère de grade 3-4 était faible avec une moyenne de 4.4% (0-19%), le taux de toxicité urinaire aigue de grade 2 était retrouvait dans 11.72% (0-32.5%).

Le taux moyen de toxicité digestive aigue sévère de grade 3-4 était faible avec une moyenne de 2.23% (0-7.5%).

Tableau 7 : Résultats fonctionnels et carcinologique de la curiethérapie HDR

Auteur	Année	n	Type d'étude	Modalité	Dose de prescription	Fractionnement	Suivi moyen (année)	Contrôle tumoral	Toxicité digestive aigue	Toxicité urinaire aigue	Toxicité sexuelle aigue
Prada (11)	2012	40	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	19Gy	19Gy/1F/1I	1.3	CB 98%	0	G1: Dysurie 7.5% Urgence 27.5% Rétention 2.5% G2:0	Préservation : 89%
Zamboglou(62)	2013	718	Rétrospectif ; Monocentrique	HDR Mono	38Gy ou 34,5Gy	9 .5Gy/4F/1I ou 2I 11.5Gy/3F/3I	4.4	RB 36 mois : 3% 60 mois : 6% 96mois :10%		G1: 43.86% G2:16.56% G3: 3.5% G4:0.2%	Préservation 81.1% G3 dysfonction érectile : 5.3%
Kukielka(63)	2015	77	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	45Gy	15Gy/3F/3I	4.7	OS 98,7% CB 96.7%	G2 1.3% G3 0%	G2 32.5% G3 1.3%	
Demanes(64)	2011	298	Rétrospectif, Bicentrique	HDR Mono	42Gy ou 38 Gy	7Gy/6F/2I 9,5GY/4F/1I	5.2	RB 15%	>G2: < 1%	G2: 11% G3 :3%	Préservation : 70%
Ghilezan(65)	2011	173	Rétrospectif	HDR Mono	24Gy ou 27Gy	12Gy/2F/1I 13,5Gy/2F/1I	1.4		>G2: 5,50%	G2: 12.9% G3: 1.2%	
Hauswald(66)	2016	448	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	,	7,25Gy/6F/2I 1W entre chaque I	6.5	CB 98,6% à 6 ans	>G2: 0,00%	>G2: 4,90%	Dysfonction érectile : LDR : 45% HDR : 16%
Cendales(67)	2015	73	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	25Gy	12,5Gy/2F/1I 6 heures entre les F			G1 2.7%	G1 26% G2 4.11% G3 1.37 %	Dysfonction érectile : G1 6.9 % G2 9.6%
Hoskin(68)	2014	165	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	26Gy 19Gy 20Gy	13Gy/2F/1I (G1) 19Gy/1F/1I (G2) 20G/1F/1I (G3))	4		G1 1% G2 0% G3 5%	G1 5% G2 0% G3 9%	
Yoshioka(69)	2011	112	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	54Gy	6Gy/9F/1I	5.4	RB 17% OS 96%	>G2: 7.1%	>G2: 7.1%	
Barkati(70)	2012	79	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	30 Gy 34,5 Gy 31,5Gy	10Gy/3F/1I 11,5 Gy/3F/1I 10.5Gy/3F/1I		RB 11.6% CB 88.4%	>G2: 5.12%	G2:9.6 % G3:1.29%	Dysfonction érectile : 53%
Aluwini (71)	2015	166	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	38Gy	9,5Gy/4F/1I	2.9	RB 2,4% OS 93.6% à 60 mois	>G2: 3.3%	G2:16% G3:3%	
Diez(72)	2013	213	Prospectif	HDR Mono	34Gy 36 Gy 31.5 Gy 26 Gy	8,5Gy/4F/1I 9Gy/4F/1I 10.5Gy/3F/1I 13Gy/2F/1I	4.6	RB 4,7%			
Ghadjar(73)	2014	36	Rétrospectif	HDR Mono	38Gy	9,5Gy/4F/1I	6.9	CB 97%	>G2: 0,00%	G2 28% G3 19%	
Rogers(74)	2012	284	Rétrospectif; Monocentrique	HDR Mono	39Gy	6,5Gy/6F/2I	2.9	CB94%	>G2: 0%	G1: 4.4% G2: 10,2% G3: 7,70%	

Mono : monothérapie, F : fraction, I : implant, RB : rechute biochimique, CB :contrôle biochimique, OS : survie globale, G : grade de toxicité selon les critères du CTCAE v4.0 Common Terminology Criteria for Adverse Events (Annexes 2 et 3)

L'étude de Prada (11) réalisée entre Avril 2008 et Janvier 2010 sur 40 patients recevant une fraction unique de 19 Gy montre une excellente tolérance sur le plan urinaire et digestif sans toxicité tardive de grade supérieur ou égal à 2 ; la tolérance sexuelle retrouvait est également excellente (préservation \geq 89 %) Le taux de contrôle biochimique de cette étude à

32 mois montre également d'excellents résultats : 100% et 88% respectivement pour les patients à bas risque et risque intermédiaire (p ≤ 0.06). Ce schéma thérapeutique permet un traitement de courte durée avec une nuit d'hospitalisation ou en ambulatoire et semble moins toxique sur le plan urinaire.

En pratique, la curiethérapie de prostate haut débit ne peut se concevoir qu'avec des implants temporaires (49). Le principe d'implantation du matériel vecteur mis en place repose sur la mise en place d'aiguilles vectrices par voie transpérinéale sous contrôle échographique endorectal peropératoire.

Lorsque la structure ne dispose pas d'un bloc opératoire protégé, le contourage et la dosimétrie sont réalisés sur le scanner (sans fusion IRM) dans un second temps après une implantation des aiguilles sous échographie. La mobilisation du patient risque d'entrainer un déplacement des vecteurs cranio-caudales entre les différentes étapes du traitement. Ce type de curiethérapie nécessite la pose d'aiguilles intra vésicales sur 2 cm et d'une sonde de lavage. Une dosimétrie sur scanner est réalisée pour chaque fraction. La durée de la procédure est de 6 heures entre l'induction anesthésique et le traitement.

La curiethérapie en temps réel est réalisée en un temps dans un bloc opératoire protégé. L'implantation transpérinéale des aiguilles, le contourage, la dosimétrie tridimensionnelle, le traitement et la surveillance de la fraction sont réalisés sans déplacement du patient et sous contrôle échographique. Cette technique permet l'escalade de dose sur l'index tumoral selon l'expérience et l'accès à fusion avec l'imagerie fonctionnelle. Elle est pratiquée en hospitalisation d'une nuit ou en ambulatoire. Cette technique aborde toutes les localisations intra et extra-prostatiques.

L'approche en temps réel permet de mieux prendre en compte le positionnement réel des aiguilles, voire des grains, lors de l'implantation et conduit, de ce fait, à améliorer la précision de la curiethérapie (54).

Selon les recommandations de l'ABS chaque curiethérapie doit donner lieu à un rapport standardisé qui comprend (75) :

- Le type de curiethérapie
- Le nombre d'implantations
- Le nombre d'aiguilles
- Le nombre de fraction et la dose par fraction
- Le débit de kerma

- Les temps d'irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguille
- Pour le volume cible anatomoclinique : la D90%, les V100%, V150% et V200%
- Pour la paroi antérieure du rectum : D 0.1cc et D2 cc
- Pour la paroi de l'urètre : D 0.1 cm3, D10%, et D30%

Contrairement à la curiethérapie de bas débit de dose, il n'existe pas de recommandation précise sur la dose totale, le nombre de vecteurs à implanter. Les équipes respectent cependant des prescriptions qui restent similaires : la dose est prescrite dans 90 à 95% du volume cible anatomoclinique ; avec une dose urétrale maximale (D 0.1 cm3) inférieur à 120% de la dose prescrite et une dose rectale maximale inférieure à 75% de la dose prescrite (9).

3. Evaluation de la toxicité urinaire par le score IPSS :

Les troubles urinaires altèrent la vie quotidienne des patients. Parmi ces troubles, certains entraînent une gêne plus ou moins sévère. L'altération de la qualité de vie peut être très importante, il y'a quelques années des études ont montré que les troubles urinaires sont responsables d'une plus grande gêne que celle vécue par certains patients porteurs de maladies chroniques tels que le syndrome d'immuno-déficience acquise, les maladies pulmonaires chroniques, ou le diabète (76).

L'« International Prostate Score Symptom » (IPSS) associé à la question de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires (Q-QDV) est un auto-questionnaire structuré et validé évaluant les troubles mictionnels du bas appareil urinaire. (Annexe 4)

Ce questionnaire est constitué de huit items. Sept d'entre eux forment une échelle de symptômes (dysurie, rétention, pollakiurie diurne et nocturne, impériosité) et le huitième évalue la gêne liée aux symptômes.

Il a été introduit dans les années 1990 et s'est rapidement imposé comme l'instrument de mesure de la réponse au traitement des troubles mictionnels du bas appareil urinaire en particulier ceux associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.(77)

Il est actuellement également utilisé dans différentes situations cliniques notamment pour l'évaluation des troubles mictionnels dans le cancer prostatique.

Le score IPSS a été traduit dans plusieurs langues dont le français.

La toxicité est divisée en 3 catégories :

- toxicité légère : IPSS 0-7,

toxicité modérée : IPSS 8-19toxicité sévère : IPSS 20-35

La <u>toxicité urinaire aigüe</u> est marquée par l'apparition d'une dysurie, d'une pollakiurie et de brulures mictionnelles chez un grand nombre de patient. Elle est le plus souvent liée à des urétrites.

Dans de nombreuses séries de curiethérapie LDR, le score IPSS et donc la toxicité urinaire aigue augmente dans le premier mois suivant l'implantation : le score IPSS passe de +6 à +15 points au-dessus de la valeur de base.

<u>Tableau 8 : Résultats des essais sur l'évolution du score IPSS après curiethérapie LDR</u>

Auteur	N=	Type de	IPSS initial	IPSS à	Variation de
		traitement		1 mois	l'IPSS
Lee (78)	31	I 125 LDR	8.3	18.4	+10.1
Desai (5)	117	I 125 LDR	6.0	14	+8
Merrick (79)	170	I 125 LDR	5.7	12	+6.3
Li (4)	524	I 125 LDR/	7.4	16	+8.6
		Pd 103+ RTE			
Williams (80)	173	I 125 LDR	5.5	17.1	+11.6
Aaltomaa (81)	409	I 125 LDR	8	18	+10
Gelblum (82)	600	I 125 LDR /	7	18	+15
		Pd 103			

PARTIE 2: ETUDE

1. Objectif

L'objectif principal est la comparaison de la toxicité urinaire aigüe (à l'aide du score IPSS) de la curiethérapie HDR monofractionnée par rapport à la curiethérapie LDR chez une cohorte de patients appariés pris en charge pour un cancer de prostate de bon ou de pronostic intermédiaire favorable.

Les objectifs secondaires sont :

- La comparaison de l'impact sur la qualité de la toxicité urinaire aigüe (à l'aide du score IPSS Qdv) de la curiethérapie HDR monofractionnée par rapport à la curiethérapie LDR
- La comparaison de la qualité de vie après curiethérapie HDR monofractionnée par rapport à la curiethérapie LDR à l'aide du score QLQ C30 : score global, score urinaire, score social.
- La comparaison de la qualité de vie après curiethérapie HDR monofractionnée par rapport à la curiethérapie LDR à l'aide du score PR 25 : score urinaire, score digestif, score sexuel, score global.
- La différence de prescription de la dose et de la couverture de la curiethérapie LDR sur la prostate et la tumeur entre la dosimétrie pré et post opératoire.
- La différence de prescription de la dose sur la prostate et la tumeur entre les deux techniques.
- La différence de la couverture de la prostate et de la tumeur entre les deux techniques.

2. Patients et méthode

2.1 Patients inclus dans l'étude :

Les patients étudiés ont été traités entre Mars 2015 et Mai 2017 au CHU de Poitiers dans le service de curiethérapie par la même équipe médicale.

Tous les dossiers ont été préalablement discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire d'urologie. Le choix de la curiethérapie est exprimé par le patient après avoir reçu une information éclairée sur les différentes options thérapeutiques, leurs effets secondaires et leurs complications respectives.

Critères d'inclusions:

Diagnostic histologique ou cytologique confirmé d'adénocarcinome de la prostate.

- 1- Bas risque ou risque intermédiaire favorable
- 2- Age \geq 18 ans
- 3- > 10 ans d'espérance de vie
- 4- $PSA \le 15 \text{ ng/mL}$
- 5- Gleason $\leq 7(3+4)$
- 6- Stade < T2c
- 7- Biopsie positive $\leq 50\%$
- 8- pN0 ou N0 (TDM ou mpIRM)
- 9- M0 (TDM, scinti os ou TEP scan)
- 10- IPSS ≤15
- 11- Antécédent RTUP ≥ 6 mois
- 12- Volume prostatique ≤ 60 cc
- 13- Absence de contre-indication à l'anesthésie.
- 14- Pas d'antécédents de cancer (excepté cancers cutanés hors mélanome)
- 15-Pas de traitement local dirigé contre le cancer primitif de la prostate (radiothérapie, curiethérapie, prostatectomie ou autre)
- 16-Patients ayant bénéficié d'une information claire.
- 17- Patients bénéficiant d'une assurance maladie (privée ou publique)

Critères d'exclusion:

- 1- Patients à risque intermédiaire avec facteurs défavorables
- 2- rT3 avec mpIRM (envahissement extra capsulaire ou envahissement vésicules séminales)
- 3- Patients traités par traitement local pour le cancer primitif de la prostate (radiothérapie, curiethérapie, prostatectomie ou autre)
- 4- Autres cancers, exceptés cancers cutanés hors mélanome,
- 5- Patients avec altérations des fonctions cognitives ne permettant pas une bonne compréhension du traitement.

Appariement:

Afin de réaliser une comparaison entre les deux groupes nous avons effectué un appariement pour la sélection des patients de cette étude (2 patients traités par LDR pour 1 patient traité par HDR.)

Nous avons tout d'abord sélectionné les 11 premiers patients traités par curiethérapie HDR en monothérapie au CHU de Poitiers entre Mars 2015 et Mai 2017.

Nous avons effectué un appariement sur l'âge, le volume prostatique, l'IPSS initial et le PSA, afin d'obtenir une cohorte de 22 patients traités au CHU de Poitiers par curiethérapie LDR.

2.2 Procédure

Curiethérapie à bas débit de dose (LDR) :

Tous les patients sont traités par curiethérapie interstitielle avec implants permanents d'iode 125 sous contrôle échographique et avec une dosimétrie en temps réel. Toutes les implantations sont réalisées par le même curiethérapeute.

Les grains d'iode 125 mesurent 4 à 5mm de long et 1 mm de diamètre (**Figure 4**). L'activité de chaque grain est d'environ 0,5 mCi. Leur demi-vie est de 60 jours. La société Bebig® est le fournisseur du CHU de Poitiers. Les grains ne sont pas liés entre eux.



Figure 3: Grains d'iode 125 utilisés pour la curiethérapie prostatique.

 $\underline{http://www.iccreims.fr/les-traitements/la-curietherapie/de-prostate-par-grains/}$

La technique est celle développée par STONE et STOCK. Elle se déroule en une seule étape.

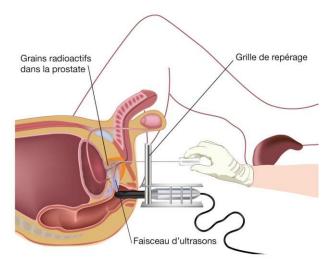
L'équipe de curiethérapie prostatique du CHU de Poitiers est composée d'un oncoradiothérapeute spécialisé en curiethérapie, de 3 radiophysiciens et de 3 manipulateurs.

<u>Préparation préalable au traitement :</u> Lors de la consultation prétraitement, le médecin réalise une échographie endorectale. Elle permet de définir le volume prostatique. Le résultat de cette étude volumétrique va déterminer le nombre de grains nécessaires à l'intervention.

Dix jours avant la curiethérapie, le patient doit arrêter les anticoagulants et/ou les antiagrégants plaquettaires. Selon les indications, un relais par héparine de bas poids moléculaire peut être prescrit. L'examen cytobactériologique des urines est réalisé quelques jours avant l'intervention. Il doit être négatif. Un lavement est effectué la veille et le matin même de l'intervention. Une antibioprophylaxie systématique (quinolones en l'absence d'allergie) est débutée le jour de l'intervention et poursuivie pendant 5 jours.

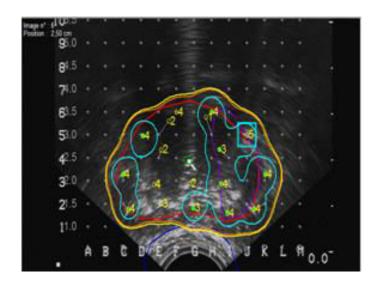
<u>Implantation des grains d'iode 125</u>: La curiethérapie prostatique a lieu au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Le patient est installé en position gynécologique.

La sonde d'échographie, fixée sur un support, est introduite dans le rectum. Elle a une mobilité dans le sens antéropostérieur. Les volumes cibles, les organes à risques ainsi que les aiguilles sont visualisés sur l'écran de l'échographe. Une grille périnéale de repérage, perforée et numérotée, est montée sur le stepper maintenant la sonde d'échographie. Les aiguilles seront introduites à travers cette grille (**Figure 4**).



<u>Figure 4:</u> Schéma du dispositif d'implantation d'une curiethérapie de prostate par voie transpérinéale.

<u>http://prostanet.com/ma-vie-au-quotidien/les-traitements/la-curietherapie/</u>



<u>Figure 5 :</u> Coupes échographiques avec dosimétrie lors d'une curiethérapie prostatique (chiffres: sources d'iode 125).

Le curiethérapeute implante les aiguilles périphériques en couronne à travers la grille périnéale, 5mm environ sous la capsule prostatique. Une nouvelle série d'images échographiques est réalisée, permettant de corriger la position des aiguilles de la dosimétrie initiale.

L'applicateur de Mick avec une cartouche de 15 grains d'iode 125 est fixé à l'aiguille périphérique sélectionnée. Les grains d'iode sont déposés un par un manuellement et selon l'emplacement souhaité de la base vers l'apex prostatique, en retirant progressivement l'aiguille (5 grains implantés en moyenne). Lorsque les grains sont insérés, l'aiguille est enlevée. Le médecin prépare le chargement d'une autre aiguille (en suivant le sens des aiguilles d'une montre). A la fin de l'implantation de la couronne périphérique, la dosimétrie est ajustée selon la localisation des grains radioactifs. Elle définit l'implantation des aiguilles centrales. Soixante-quinze pourcents (75%) des grains sont implantés dans la zone périphérique de la prostate. Le chargement des aiguilles péri-urétrales est réalisé également de la base vers l'apex (2 grains implantés en moyenne).

Un contrôle scopique est effectué à l'issue du geste opératoire pour vérifier la qualité de l'implantation et pour s'assurer de l'absence de grains dans la vessie.

<u>Dosimétrie per-opératoire</u>: Le volume cible et les OAR sont délinéés par le curiethérapeute lors de l'implantation. Le PTV correspond à la glande prostatique sans marge. Les organes à

risque sont l'urètre prostatique (visualisé grâce à la sonde d'échographie) et la paroi antérieure du rectum. La dose de prescription (DP) est de 145 Gy. L'isodose 145Gy doit couvrir l'ensemble du PTV.

Nos objectifs dosimétriques sont :

- La dose reçue par 90% du volume prostatique (D90) doit être comprise entre 160 et 180
 Gy.
- Concernant les organes à risque :
 - La dose reçue par 30% de l'urètre prostatique (Du30) doit être inférieur à 150% de la dose prescrite (< 240 Gy).
 - Le volume de rectum recevant 160 gy (Vr160Gy ou Vr100) ne doit pas dépasser
 1cc.

<u>Suites opératoires</u>: Après un court passage en salle de réveil, les patients sont transférés dans l'unité d'hospitalisation de curiethérapie (secteur protégé). L'ablation de la sonde urinaire a lieu le lendemain matin. La durée totale d'hospitalisation est de 48 h. L'ordonnance de sortie comporte une antibiothérapie (quinolones pour 5 jours), un anti-inflammatoire non stéroïdien en l'absence de contre-indication et un alpha-bloquant à prendre si besoin. Un document concernant les règles de radioprotection est remis aux patients ainsi qu'une ordonnance de scanner et de radiographie thoracique. Ces examens sont à réaliser un mois plus tard, date à laquelle ils sont revus par le curiethérapeute.

<u>Dosimétrie post-opératoire</u>: Le scanner effectué environ 1 mois après l'implantation, permet de réaliser une nouvelle dosimétrie. Cette dosimétrie est calculée en utilisant le logiciel Variseed®. L'activité des grains lors de l'implantation est reportée dans la nouvelle étude dosimétrique.

La première étape consiste à recaler manuellement les volumes délinéés sur les coupes échographiques lors de l'implantation (prostate, urètre, paroi antérieure du rectum +/- GTV) sur les coupes scannographiques. Les contours des différents organes sont ajustés avec les outils de contourage classique. Tous les volumes sont vérifiés par le médecin curiethérapeute. La seconde étape est l'identification semi-automatique des grains sur le scanner grâce à leur densité en unité Hounsfield (densité des grains très élevée). Le logiciel propose une première répartition des grains puis celle-ci est corrigée par le médecin et le physicien. Le nombre de

grains perdus ou qui ont migré peut alors être apprécié. La dosimétrie peut être ensuite calculée par le logiciel dédié.

Les objectifs dosimétriques à J30 sont les suivants :

- La D90 doit être supérieure à 180 Gy
- La Vr100<1,3cc.

Curiethérapie haut débit de dose (HDR) :

La procédure de curiethérapie prostatique HDR à l'iridium 192 est identique à l'iode 125 avec une réalisation en temps réel et sous contrôle échographique avec fusion rigide IRM et escalade de dose au niveau de la lésion « index » défini par l'imagerie et l'histologie. Les patients ont tous été traités par le même curiethérapeute et la même équipe que les patients traités par LDR.

Contrairement à la curiethérapie de bas débit de dose, le bloc doit être protégé. Le traitement ne peut pas être effectué dans un bloc opératoire classique. Dans notre service nous avons un bloc protégé dédié situé dans l'unité de curiethérapie. L'équipe d'anesthésie du CHU de Poitiers se déplace donc afin de réaliser la rachis anesthésie.

La dose de prescription est de 19Gy en une unique fraction.

La méthode consiste en l'implantation de tubes vecteurs de sources sous anesthésie et échographie prostatique endorectale.

La procédure se déroule ainsi :

- Préparation rectale.
- Antibioprophylaxie.
- Rachis anesthésie.
- Position de lithotomie
- Désinfection du champ opératoire et du périnée
- Mise en place d'une sonde urinaire
- Acquisition échographique endorectale
- Mise en place d'aiguilles vectrices, périphériques et centrales, séparées de 10 mm chacune environ (19 à 24 aiguilles)
- Nouvelle acquisition échographique, modification de la délinéation.

- Fusion IRM
- Délinéation des sextants positifs (prostate échographique périphérique)
- Planification, dosimétrie. Optimisation sur le temps d'arrêt
- Branchement des cathéters (double vérification médecin/manipulateur).
- Traitement du patient en conservant la sonde endorectale

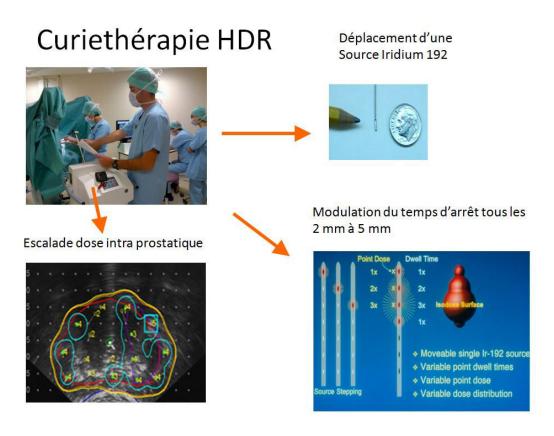


Figure 6 : Procédure de la curiethérapie HDR

La curiethérapie de haut débit de dose délivre l'irradiation en 15 à 20 minutes et permet une distribution de dose par variation du temps d'arrêt de la source aboutissant au respect strict des contraintes de dose urétrales et rectales. Le débit de dose important de cette technique (de l'ordre de 1,6 à 5,0 Gy/min) nécessite un contrôle de qualité rigoureux, du conditionnement initial de la source à la délivrance de la dose au patient (54). Le traitement est réalisé en 2 heure (rentrée et sortie du bloc). L'irradiation est réalisée avec un contrôle vidéo par échographie endorectale.

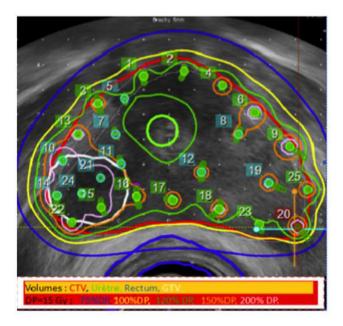
Après un court passage en salle de surveillance, les patients sont transférés dans l'unité d'hospitalisation de curiethérapie (secteur protégé). L'ablation de la sonde urinaire a lieu le jour même si les urines sont claires. Actuellement si le patient présente un bon état général et ne

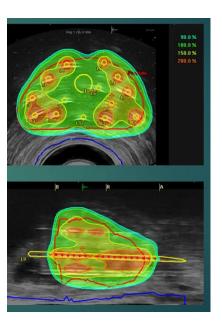
présente pas de toxicité immédiate du traitement et si son domicile reste à moins proche du CHU, nous effectuons le traitement en ambulatoire et le patient rentre donc à domicile le jour même. L'ordonnance de sortie comporte une antibiothérapie (quinolones pour 5 jours), un anti-inflammatoire non stéroïdien en l'absence de contre-indication et un alpha-bloquant à prendre si besoin. Un contrôle du PSA est à réaliser un mois plus tard, date de la première consultation de surveillance.

Aspect dosimétrique:

<u>Chaque dosimétrie comprend l'ensemble des paramètres dosimétriques suivants dans le respect</u> des recommandations de l'ABS (55) :

- pour le volume cible anatomoclinique (CTV) la D90 CTV, les V100 CTV, V150 CTV et V200 CTV
- pour la lésion tumorale (GTV) : D90 GTV
- pour la paroi antérieure du rectum : Dr 0.1cc et Dr 2 cc
- pour la paroi de l'urètre : Du 0.1 cc, Du10%, et Du30%
- Nos objectifs dosimétriques sont :
- V100 CTV > 90 % ce qui signifie que la dose est prescrite dans plus de 90 % du volume cible.
- Du 0.1 cm3) < 120% DP
- Vr100< 75% DP





<u>Figure 7:</u> Illustration d'une implantation et d'une distribution de dose en cas de curiethérapie prostatique de haut débit de dose en temps réel. Les délinéations sont : Volume cible anatomoclinique (en rouge), urètre (en vert), rectum (en bleu) et le volume tumoral macroscopique de complément d'irradiation défini par IRM (en blanc).

2.3 Recueil de données

Entre Mars 2015 et Mai 2017, les données ont été recueillies de manière rétrospective grâce au contenu des dossiers médicaux et du logiciel Télémaque.

Cette étude a été réalisée dans le cadre du registre prospectif de qualité de vie des techniques d'irradiations de haute technicité du cancer de la prostate (RC3D, IRMT, IRGRT3D, Curiethérapie à l'iode 125, Curiethérapie HDR) déclaré à la CNIL le 3 mars 2000.

Les patients pris en charge au CHU de Poitiers pour un cancer de la prostate sont discutés dans le cadre de réunion comité pluridisciplinaire d'urologie.

Les patients remplissent un auto-questionnaire de qualité de vie comprenant le score IPSS, le score QLQ c30, le scores QLQ PR 25 et Pr 23. Ce questionnaire est rempli avant le traitement, un mois après le traitement, un an après le traitement puis de manière annuelle.

Tous les patients donnent leur consentement pour ce recueil prospectif de données subjectives et pour l'exploitation de données anonymisées dans le cadre de la recherche clinique.

Pour chaque patient, les données pré-opératoires recueillies sont les suivantes :

Caractéristique <u>du patient et de la tumeur</u> :

- L'âge du patient au moment du traitement ;
- Le stade clinique T initial (au TR);
- La valeur du PSA sanguin;
- Le volume prostatique évalué par échographie transrectale ;
- Le score de Gleason;
- La classification d'Amico;

Caractéristiques du traitement :

- La date du traitement ;
- Les paramètres dosimétriques per opératoire (J0) +/- post-opératoire (J30) pour le LDR;
- Les données dosimétriques sont recueillies à partir des histogrammes doses volumes obtenus par le logiciel Variseed ® ;
- Les paramètres dosimétriques pour le HDR recueillies à partir des histogrammes doses volumes obtenus par le logiciel Vitesse ® ;

Evaluation de la qualité de vie :

- Score IPPS (évaluation de la toxicité urinaire <u>Annexe 4</u>)

- Test de qualité de vie QLQ-c30 (module général de l'EORTC <u>Annexe 5</u>)
- Test de qualité de vie QLQ-PR 25 (questionnaire spécifique au cancer de la prostate de l'EORTC <u>Annexe 6</u>)
- Score IEFF (évaluation de la toxicité sexuelle <u>Annexe 7</u>)

Suivi des patients :

Les visites médicales dans le service de curiethérapie ont lieu à 1 mois de l'implantation, à 1 an puis tous les ans jusqu'à la cinquième année. A chaque consultation, le curiethérapeute vérifie le taux de PSA. Il évalue également les symptômes urinaires, la toxicité digestive et la fonction sexuelle à partir de l'interrogatoire et à partir de l'auto-questionnaire évaluant la qualité de vie du patient. A partir de la sixième année, le patient doit envoyer une fois/an son taux de PSA et le questionnaire au curiethérapeute.

Le questionnaire remplit avant chaque consultation par le patient contient :

- Score IPPS (évaluation de la toxicité urinaire)
- Test de qualité de vie QoL-c30
- Test de qualité de vie PR 25
- Score IEFF (évaluation de la toxicité sexuelle)

La <u>toxicité aigüe</u> est définie comme l'ensemble des troubles urinaires, digestifs ou sexuels engendrés par le traitement et survenant dans les 6 premiers mois suivant l'implantation.

La <u>toxicité chronique</u> est définie par les symptômes survenant au-delà de 6 mois.

La <u>toxicité urinaire aigüe</u> ou chronique est également évalué par le score international des symptômes prostatiques « IPSS » (<u>Annexe 4</u>), la toxicité est divisée en 3 catégories : toxicité légère (IPSS 0-7), toxicité modérée (IPSS 8-19) et toxicité sévère (IPSS 20-35).

La qualité de vie est évaluée à l'aide du QLQ C30 :

- Score global (item 29,30)
- Score douleur (item 19)
- Score social (item 26,27)

La qualité de vie est également évaluée à l'aide du module spécifique QLQ PR 25 :

- Score Urinaire (item 31 à 39)
- Score Digestif (item 40 à 43)
- Score Sexuel (item 49 à 51)

2.4 Méthodologie statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Statview Version 4.57 (Abacus Concepts). Une différence a été retenue comme significative pour une valeur de p<0,05.

Les groupes de variables continues ont été comparés par les tests non paramétriques de Mann-Withney (2 groupes).

Afin de comparer chaque traitement dans le temps nous avons utilisé le test de wilcowon pour séries appariées.

Le test t de student pour séries appariées est utilisé pour comparer les paramètres dosimétriques du traitement par LDR en pré et post opératoire.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Nous avons comparé les 11 premiers patients traités par curiethérapie HDR en monothérapie au CHU de Poitiers entre Mars 2015 et Mai 2017 à une cohorte appariée de 22 patients traités au CHU de Poitiers par curiethérapie LDR.

Au moment de l'implantation, l'âge médian des patients est égal à 69 ans (51-77 ans) dans le groupe LDR et 72 ans (49-81 ans) dans le groupe HDR.

Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le **Tableau 6**. :

- Les deux populations de patients présentaient des caractéristiques similaires du fait de l'appariement réalisé pour cette étude.
- Le taux sérique moyen du PSA pré-thérapeutique est de 9.5 ng/mL dans le groupe LDR et 8.5 ng/mL dans le groupe HDR. Dans les deux groupes 63.6% des patients présentent un taux de PSA inférieur à 10 ng/mL.
- Le stade intermédiaire favorable (classification d'Amico) reste majeur (environ trois quarts de la population) dans les deux groupes de traitement.
- Le volume prostatique médian mesuré par échographie endorectale avant implantation reste similaire dans les deux groupes de patient autour de 35cc.

- Le score IPSS moyen dans le groupe LDR et HDR est respectivement avant implantation de 5.8 et 6.9. La majorité des patients présentaient donc une toxicité urinaire légère avant le traitement par curiethérapie

Tableau 9 : Caractéristiques des patients et de la tumeur.

	LDR (n=22)	HDR (n=11)
Âge Moyenne (min; max; écart type)	69 (51;77; 6.4)	72 (49;81;10.5)
<u>T</u> ≤ T2a (%) T2b (%)	21 (95.4) 1 (4.6)	9 (81.8) 2 (18.2)
Gleason ≤ 6 (%) 7 (3+4) (%)	13 (59) 9 (41)	6 (54.5) 5 (45.5)
PSA Moyenne (min,max, écart type) < 10 (%) < 15 (%) < 20 (%)	9.5 (4.4;18.76; 3.53) 14 (63.6) 6 (27.3) 2 (9.1)	8.5 (6.2;15.17; 0.70) 7 (63.6) 3(27.3) 1 (9.1)
Amico Bas risque (%) Intermédiaire favorable (%)	6 (27.3) 16 (72.7)	3 (27.3) 8 (72.7)
Volume prostate Moyenne (min, max, écart type) ≤ 30 cc (%) ≤ 50 cc (%) >50 cc (%)	35.2 (20;45; 8.9) 9 (40.1) 13 (59.9) 0 (0)	32.1 (25;46; 3.3) 7 (63.6) 3 (36.4) 0 (0)
IPPS initial Total moyenne (min, max)	5.8 (0;13)	6.9 (1;17)

3.2. Caractéristiques des traitements reçus : données dosimétriques

Tableau 10 : Analyse dosimétrique traitement HDR

Paramètres	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Vol CTV (cc)	34.02	32.82	19.56	51.86
D90 CTV (Gy)	20.68	21.03	18.75	21.87
V100 CTV (%)	96.46	98.09	89.11	99.29
V150 CTV (cc)	10.43	8.97	7.06	20.92
V200 CTV (cc)	2.93	2.38	1.72	5.70
Vol GTV (cc)	2.96	2.44	0.38	9.28
D90 GTV (Gy)	24.60	24.90	20.85	26.61
V100 GTV (cc)	2.95	2.36	0.38	9.27
V150 GTV (cc)	1.81	1.13	0.19	3.24
V200 GTV (cc)	0.46	0.28	0.28	0.71
Dr 0.1 cc (Gy)	14.16	14.22	13.52	14.72
Dr 2 cc (Gy)	11.14	11.21	9.26	12.73
Du 0.1 cc (Gy)	21.61	21.59	22.27	20.88
Du 10% (Gy)	21.50	21.47	20.74	22.26
Du 30% (Gy)	20.91	20.94	19.94	21.6

Du : dose à l'urètre **Dr** : dose au rectum

Le rapport de dosimétrie des patients traités au CHU de Poitiers en HDR respecte les recommandations Européennes, l'ensemble des paramètres dosimétriques nécessaires (cités précédemment) sont présents et les objectifs sont respectés.

Chez ces patients traités par curiethérapie haut débit 96,46% du volume prostatique (CTV) a reçu la dose prescrite (DP).

La moyenne de la dose urétrale maximale (Du 0.1 cc) est de 21,61 Gy ce qui correspond à 113,74% de la dose prescrite (DP), et reste donc inférieure au seuil de 120 % de la DP.

La moyenne de la dose rectale maximale est de 14,16 Gy ce qui correspond à 74,52% de la DP est donc inférieur également au seuil de 75% de la DP.

Tableau 11 : Analyse dosimétrique : traitement LDR pré opératoire

Paramètre	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Vol CTV (cc)	28,01	26,1	17,06	46,3
D 90 CTV (Gy)	183,76	183,76	172,5	194,43
V 100 CTV (%)	99,90	99,97	99,27	100
V 150 CTV (%)	62,39	63,44	42,67	74,36
V 200 CTV (%)	23,18	24,67	13,84	29,16
Vol GTV (cc)	1,69	1,67	0,48	5,27
D 90 GTV (Gy)	230,36	228,21	165,52	290
V 150 GTV (%)	93,58	96,64	73.33	100
V 200 GTV (%)	47,53	50,45	12,45	90,42
Vr 100 (cc)	0,37	0.23	0	1,43
Vr 100 (%)	3.63	2.7	0	15.86
Vu 150 (%)	4.44	0.12	0	70.37
Du 0.1 cc (Gy)	185.50	189.46	112.64	210.45
Du 5 (%)	135.12	130.66	77.68	145.13
Du 5 (Gy)	195.93	197.63	179.01	216.76
Du 10 (Gy)	190.67	189.9	178.61	207.23
Du 30 (%)	123.16	123.70	111.78	132.40
Du 30(Gy)	178.59	179.37	162.09	191.99

Concernant la prostate (CTV) les principaux objectifs dosimétriques sont respectés :

- La D90 reste initialement légèrement élevée avec une moyenne de 183,76 Gy
- Le V100 doit être d'au moins 95%, dans notre étude 99,90% du CTV reçoit la DP.

Concernant le rectum et l'urètre les objectifs dosimétriques ont été parfaitement respectés :

- La moyenne du Vr100 (exprimé en cc) est de 0,37 ne dépassant pas 1 cc
- La moyenne de la Du30 est de 123,16% et reste donc inférieur à 125%, la Du5 respecte également l'objectif dosimétrique car il est en moyenne de 135,12 (< 150%)

<u>Tableau 12 : Analyse dosimétrique : traitement LDR post-opératoire</u>

Paramètre	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Vol CTV (cc)	29.13	27.99	19	51.37
D 90 CTV (Gy)	170 .0	172.5	121.38	203.95
V 100 CTV (%)	94.71	96.97	68.43	99.99
V 150 CTV (%)	58.61	61.18	24.78	83.58
V 200 CTV (%)	27.80	26.23	9.15	52.72
Vol GTV (cc)	1.71	1.31	0.49	5.13
D 90 GTV (Gy)	219.24	223.1	147.9	285
V 150 GTV (%)	80.91	92	30.67	100
V 200 GTV (%)	51.68	52.05	6.02	91.71
Vr 100 (cc)	0.81	0.92	0	1.72
Vr 100 (%)	7.06	7.45	0	20.87
Vu 150 (%)	80.91	92	30.67	100
Du 0.1 cc (Gy)	218.57	223.61	134.32	260
Du 5 (%)	161.02	160.79	98.13	200
Du 5 (Gy)	233.48	233.15	142.29	290
Du 10 (Gy)	211,05	215	135,42	259
Du 30 (%)	129.00	132.45	83.94	157.05
Du 30(Gy)	187.06	192.05	120.27	227.72

La dosimétrie des patients traités par curiethérapie LDR à un mois montre :

- Une DP reçue en moyenne sur 94.71% du volume.
- La D90 moyenne est de 170 Gy remplissant les objectifs.
- Les doses reçues à l'urètre à un mois ne respectent plus les objectifs.
- Les doses reçues au rectum en post opératoire respectent les objectifs avec un Vr100 <
 1.3.

<u>Tableau 13 : Etude des variations de la distribution de dose entre J0 et J30 en</u> curiethérapie VLDR

<u>Variables</u>	J 0		J30		Différence	T test
	Moy	Ecart type	Moy	Ecart type		
vol CTV(cc)	28,01	9,14	29,13	9,04	1,13	p>0.05
D90 CTV (gy)	183,76	5,55	170,00	22,77	-13,76	p<0.05
V100 CTV (%)	99,90	0,18	94,71	7,75	-5,18	p<0.05
V150 CTV (%)	62,39	6,80	58,60	19,21	-3,79	p>0.05
vol GTV(cc)	1,69	1,16	1,71	1,16	0,02	p>0.05
D90 GTV(gy)	230,35	28,42	219,24	44,2	-11,12	p<0.05
V150 GTV(%)	93,58	7,25	80,91	21,56	-12,67	p<0.05
V200 GTV (%)	47,53	23,68	51,68	27,09	4,16	p>0.05
Vr100 (cc)	0,37	0,39	0,81	0,59	0,44	p<0.05
Vr 100 (%)	3,63	4,26	7,06	6,02	3,43	p<0.05
Vu150 (%)	4,44	15,18	18,46	13,74	14,02	p<0.05
Du 5 (Gy)	195,93	11,48	233,48	34,58	37,5	p<0.05
Du 30 (Gy)	178,59	7,83	187,06	26,75	8,48	p<0.05
Du 10 (Gy)	190,67	8,34	211,05	33,02	20,38	p<0.05

Les volumes cibles CTV et GTV contourés ne varient pas.

- <u>La V100 moyenne</u> varie de manière significative entre J0 et J30 (p< 0.05) test de Student, avec une différence moyenne de 5.18 %, variance à 59,8. Le volume cible reçoit donc moins de dose à J30.
- <u>La couverture du GTV (D90 GTV)</u> varie de manière significative entre J0 et J30 (p< 0.05) test de Student, avec une différence moyenne de 11.12 Gy, variance à 2325,5. La tumeur reçoit donc moins de dose à J30 par rapport à la planification per opératoire.
- <u>Le volume de GTV</u> recevant une dose supérieure à 150 Gy (V150 GTV) varie de manière significative entre J0 et J30 (p< 0.05) test de Student, avec une différence moyenne de 12.67 %, variance à 530,04. Le volume cible reçoit donc moins de dose à J30.
- <u>Le Vr100 moyenne</u> varie de manière significative à J30 (p<0.05) avec une différence moyenne de -0.43cc, variance calculée à 0.3.
- <u>La Du 5% moyenne</u> varie également significativement entre J0 et J30 (p<0.05), la différence a été retrouvé à 37,54 Gy, variance à 498.36.
- <u>La Du 10% moyenne</u> varie également significativement entre J0 et J30 (p<0.05), la différence a été retrouvé à 20,37 Gy, variance à 475,2.
- <u>La Du 30% moyenne</u> varie également significativement entre J0 et J30 (p<0.05), la différence a été retrouvé à 8,4 Gy, variance à 275,2.

<u>Tableau 14 : Comparaison des paramètres dosimétriques entre les deux traitements :</u>

	Patient LDR N=22	Patient HDR N=11	Difference	p
D 90 CTV (%)	127	109	18	< 0.0001
Min	83.7	98.7		
Max	140.6	115.1		
Ecart type	15.3	5.1		
D 90 GTV (%)	159.5	129.5	30	0.0005
Min	114.5	109.7		
Max	200	144		
Ecart type	19.3	9.4		
V 100 CTV (%)	99.9	96.46	3.43	< 0.0001
Min	99.3	3.4		
Max	100	98.1		
Ecart type	0.2	99.3		
V 150 CTV (%)	62.5	28.2	34.3	< 0.0001
Min	42.7	21.5		
Max	74.7	35.1		
Ecart type	6.6	4.7		
V 200 CTV (%)	23.2	8.42	14.78	< 0.0001
Min	13.9	5.02		
Max	29.2	13.61		
Ecart type	4.5	2.24		

Les couvertures du CTV et du GTV étaient bonnes pour les deux techniques de curiethérapie proposées.

<u>Le V100 et V150</u> étaient respectivement de 99.9% et 62.5% pour le LDR et 96.46 et 28.2% pour le LDR.

<u>La D90 CTV</u> retrouvait était inférieur pour le HDR, mesurée à 109% vs 127% pour le LDR.

<u>La D90 GTV</u> retrouvait était également inférieur pour le HDR, mesurée à 129.5% vs 159.5% pour le LDR.

3.3 Résultats fonctionnels

3.3.1 Toxicité urinaire : SCORE IPSS.

Le score IPSS initial était similaire entre les deux groupes sans différence significative (p=0.73).

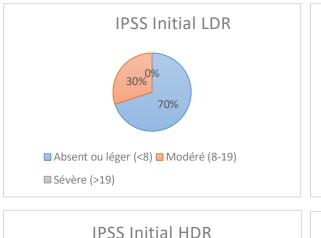
Le score IPSS ne variait pas de manière significative à 1 mois dans le groupe HDR (p=0.6777), alors que la toxicité urinaire aigue se majorait dans le groupe LDR (p<0.0001).

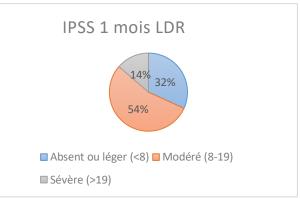
À un mois nos résultats montraient une toxicité urinaire aigüe supérieure dans le groupe LDR, en effet la variation entre l'IPSS total à un mois et l'IPSS initial était de +6.4 dans le groupe LDR et +0.2 dans le groupe HDR (p=0.0079).

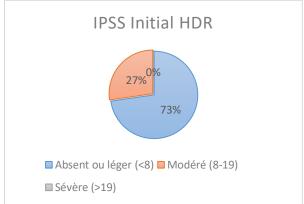
<u>Tableau 15: Toxicité urinaire (score IPSS) comparaison entre les deux traitements de curiethérapie:</u>

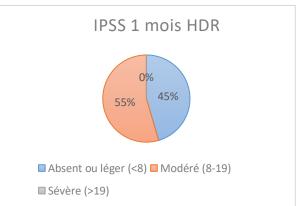
Score IPSS total moyen/35	Patient LDR N=22	Patient HDR N=11	p
Score IPSS total moyen initial (init)	5.8	6.9	0.73
Score IPSS total moyen à 1 mois (M1)	12.2	7.1	
Difference IPSS total M1-Init	6.4 (p<0.0001)	0.2 (p=0.6777)	0.0079
Score IPSS total moyen à 12 mois	5.4 (n=10)	4 (n=1)	

Figure 7 : Toxicité urinaire aigue : Score IPSS









A 1 mois aucune toxicité aigüe sévère n'est retrouvée dans le groupe HDR vs 14% dans le groupe LDR.

Le pourcentage de patient présentant une toxicité modéré (score IPSS entre 8 et 19) était similaire entre les deux groupes 54% dans le groupe LDR vs 55% dans le groupe HDR.

<u>Tableau 16 : Toxicité urinaire, impact sur la qualité de vie (score IPSS item QdV) comparaison entre les deux traitements de curiethérapie :</u>

Score IPSS QdV/5	Patient LDR N=22	Patient HDR N=11	p
Score IPSS QdV moyen initial	1.9	2.4	0.4493
Score IPSS QdV total moyen à 1 mois	3.8	2.3	
Difference IPSS QdV total M1-Init	1.90 (p<0.0001)	0.18 (p=0.8438)	0.0035
Score IPSS QdV total moyen à 12 mois	3 (n=10)	4 (n=1)	

0= très satisfait ; 1=satisfait ; 2=plutôt satisfait ; 3 =partagé (ni satisfait ni ennuyé) ; 4=plutôt ennuyé ; 5=ennuyé ; 6=très ennuyé.

Le score IPSS QdV initial était similaire entre les deux groupes (p< 0.4493), avant la curiethérapie les patients étaient globalement satisfaits.

À un mois de la curiethérapie nos résultats rapportent un impact sur la qualité de vie de la toxicité urinaire supérieur dans le groupe LDR, en effet la différence entre l'IPSS QdV total à un mois et l'IPSS QdV initial était de +1.9 dans le groupe LDR et +0.2 dans le groupe HDR (p<0.05).

Le score IPSS QdV ne variait pas de manière significative à 1 mois dans le groupe HDR + 0.18 (p>0.05), les patients restaient satisfaits.

L'impact sur la qualité de vie était supérieur à un mois dans le groupe LDR, les patients traités par curiethérapie à l'iode 125 étaient plutôt ennuyé un mois après le traitement +1.9 ((p<0.0001).

3.3.2 Qualité de vie

<u>Tableau 17 : Qualité de vie, score QLQ C30, comparaison entre les deux traitements de curiethérapie :</u>

	LDR				HDR				LDR/HDR
	Initial	M1	M12	M1-Init	Initial	M1	M12	M1- Init	p
Nombre de QLQ-C30	21	21	8		11	11	0		
Score Global	11.7	10.8	11.9	-1.1	11.2	10.45	0	-0.7	0.9293
Score Social	2.1	2.8	2.1	0.7	2.2	2.3	0	0.1	0.1890
Score de la douleur	1.2	1.0	1.1	-0.1	1.1	1	0	-0.1	0.8331

Les résultats de l'auto-questionnaire QLQ C30 évaluant la qualité de vie ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patient traités par curiethérapie à un mois tant sur le score global que le score social ainsi que sur le score de la douleur.

Dans le groupe HDR aucun questionnaire n'a été recueilli à un an, les données des patients LDR à un an ne sont donc pas comparées.

Tableau 18 : Qualité de vie, score PR 25, comparaison entre les deux traitements de curiethérapie :

	LDR	HDR				LDR/HDR			
	Initial	M1	M12	M1-Init	Initial	M1	M12	M1-Init	test
Nbre de QLQ-PR25	21	21	8		11	11	0		
Score urinaire	10.9	15.6	15.6	4.7	11.2	12.5	0	1.4	0.0444
Score digestive	4.7	4.2	4.6	-0.5	4.4	4.6	0	0.3	0.3409
Score sexuel	4.5	4.6	5.25	0.4	4.7	4.4	0	-0.4	0.4836
Item 34 Lever nocturne	1.1	1.6	1.2	0.4	1.3	1.3	0	0	0.0226
Item 35 Urgenturie	1.3	1.7	1.6	0.5	1.1	1.1	0	0	<mark>0.0364</mark>
Item 37 Douleurs mictionnelles	1.1	1.4	1.4	0.4	1.2	1.4	0	0.3	0.3599
Item 39 Toxicité urinaire : limitation activité	0.2	1.6	1.1	0.5	1.2	1.2	0	0	0.0350
Item 40 Toxicité digestive : limitation activité	1.0	1.0	1.2	0	1.0	1.0	0	0	1.0000
Item 41 Incontinence anale	1.0	1.0	1.2	0	1.0	1.1	0	0.1	0.4744
Item 42 Rectorragies	1.0	1.0	1.0	0	1.1	1.1	0	0	0.7197

En ce qui concerne la toxicité urinaire aigue les résultats de l'auto-questionnaire QLQ PR25 confirmaient les résultats précédents.

La différence de l'évaluation initiale et celle à un mois montraient une toxicité aigüe urinaire supérieure dans le groupe LDR avec une différence de 4.7 vs 1.4 dans le groupe HDR (p<0.05).

Le traitement LDR semblait entrainer davantage de lever nocturne que le traitement HDR (p<0.05).

Le traitement HDR était responsable de moins de symptômes à type d'urgenturie que le traitement par curiethérapie à l'iode 125 (p<0.05) et la limitation d'activité liée à la toxicité urinaire aigue était plus importante après LDR (p<0.05).

Aucune différence n'a été montré entre les deux traitements en ce qui concerne la toxicité aigüe sexuelle et digestive.

3-3 Toxicité sexuelle : score IEFF

Malheureusement ces résultats sont uniquement descriptifs et ne sont pas représentatifs de la toxicité sexuelle des traitements par curiethérapie. En effet, devant le grand nombre de refus de réponse nous n'avons pas pu effectuer d'analyse statistique de ces résultats.

<u>Tableau 19 : Test de la dysfonction érectile (IIEF-5):</u>

	LDR				HDR			
	Initial	M1	M12	M1-Init	Initial	M1	M12	M1- Init
Nombre de questionnaire IEFF	14	14	3		5	5	0	
Score IEFF total	17.8	12.3	13.33	-5.5	21.7	22.4		-1.3

4. Discussion

Cette thèse suggère une précision de la balistique supérieure et une toxicité urinaire aigüe inférieure de la curiethérapie HDR par rapport à la curiethérapie à bas débit.

4.1 Analyse des données dosimétriques :

Variation de la distribution de dose du LDR:

Cette étude montre une variation de la distribution de dose du LDR par rapport au HDR qui délivre une dose précise en un temps court. En ce qui concerne la dosimétrie des traitements de curiethérapie par LDR, nous avons mis en évidence une différence significative sur la qualité de la couverture de la totalité de la prostate et du volume de surimpression tumorale ainsi qu'une variation de la dose au rectum et à l'urètre dans le temps.

Cette imprécision dosimétrique pose la question de l'intérêt de l'utilisation de la curiethérapie LDR en grains libres dans le cadre d'une approche focale exclusive ou d'une surimpression de la tumeur dans le cadre d'une curiethérapie totale. Cette imprécision semble supérieure à un mois ce qui peut expliquer une toxicité supérieure à celle envisagée lors de la dosimétrie effectuée en per opératoire et une diminution du contrôle tumorale.

Dans la littérature, cette imprécision dosimétrique est expliquée par la migration des implants permanents et par la variation du rapport anatomique du volume cible mais aussi des organes à risque au moment du chargement de source et durant la période de résorption des remaniements inflammatoires et hémorragiques après l'implantation.

Dosimétrie HDR:

L'analyse dosimétrique des patients traités par curiethérapie HDR montre une couverture optimale du volume cible et du volume tumoral.

Le développement de la curiethérapie HDR a été limité par le multifractionnemment et la planification sur scanner (en deux temps).

La curiethérapie HDR en temps réel guidée par IRM sous échographie endorectale permet une distribution de dose optimale aux volumes cibles. De plus, cette technique du fait de_l'optimisation de la distribution de dose qu'elle permet (variation du temps d'arrêt de la source) conduit à des respects stricts des doses urétrales et rectales (75).

Comparaison dosimétrie LDR / HDR :

Les deux techniques ont fourni une couverture du volume cible acceptable avec des valeurs légèrement supérieures avec la technique LDR (le V100 et V150 étaient respectivement de 99.9% et 62.5% pour le LDR et 96.46 et 28.2% pour le LDR).

La dose reçue au volume tumoral semble également légèrement plus faible avec la curiethérapie HDR (la D90 GTV mesurée à 129.5% vs 159.5% pour le LDR.)

Une étude de l'équipe du Dr Major en Hongrie (83) a publié récemment un article comparant également les dosimétries de ces deux types de curiethérapie, les couvertures retrouvées sont similaires à celles de notre étude : le V100 et V150 étaient respectivement de 99% et 61% pour le LDR et 98% et 32% pour le HDR. Cette étude a montré une meilleure homogénéité de la dose et un index de conformité en faveur de la curiethérapie HDR. De plus les doses à l'urètre et au rectum étaient inférieures avec le HDR.

4.2 Analyse des résultats fonctionnels :

Toxicité urinaire :

La principale toxicité de la curiethérapie est urinaire.

La <u>toxicité urinaire aigüe</u> est marquée par l'apparition d'une dysurie, d'une pollakiurie et de brulures mictionnelles chez un grand nombre de patient. Elle est le plus souvent liée à des urétrites. Dans les études portant sur la curiethérapie LDR, le score IPSS et donc la toxicité urinaire aigue augmente dans le premier mois suivant l'implantation : le score IPSS varie en moyenne 5 à 15 points au-dessus de la valeur de base. Cette évolution du score IPSS est également observée dans notre étude avec une moyenne de + 6.4 du score IPSS à un mois.

Dans les études portant sur la curiethérapie de prostate HDR en monothérapie la toxicité aigüe urinaire reste faible avec une toxicité aigüe sévère de 4.4% en moyenne et une toxicité de grade 2 retrouvait dans 11.72% des cas (54-67).

Ces résultats restent similaires à ceux retrouvés dans notre étude ; en effet aucun cas de toxicité sévère n'a été retrouvé chez les 11 patients traités par curiethérapie HDR.

On ne dispose pas aujourd'hui de résultats d'études randomisées comparant les toxicités aigües de ces deux modalités de curiethérapie.

Quelques études ont comparé ces deux techniques de curiethérapie en monothérapie mais le haut débit n'était pas réalisé en monofractionnée.

L'équipe de Grills aux Etats Unis a comparé le VLDR au HDR en monothérapie chez des patients atteints d'un cancer de prostate de risque intermédiaire. Dans cette étude 149 patients ont été traités entre 1999 et 2001, 65 patients en haut débit (38 Gy en 4 fractions) et 84 patients en bas débit (120 Gy). Le contrôle biochimique à 3 ans était similaire (98% en HDR et 97% en VLDR), la toxicité aigüe était inférieure dans le groupe HDR (dysurie : 67% vs 36%, p<0.001; urgenturie 92% vs 54%, p<0.001). (84)

Quelques années plus tard, l'équipe de Martinez a également réalisé une étude comparative sur 454 patients, 248 traités en haut débit (38 Gy en 4 fractions ou 42 Gy en 6 fractions) et 206 patients en bas débit (120 Gy). Les résultats retrouvés semblent similaires. Le contrôle biochimique à 5ans restait équivalent : 89% pour le HDR 38Gy, 88% pour le HDR 42 Gy et 91% pour le VLDR. La toxicité aigüe était inférieure dans le groupe HDR (dysurie : 60% vs 39%, p<0.001 ; urgenturie 90% vs 58%,p<0.001)(85).

Notre étude a montré également une différence significative de la toxicité urinaire aigue en faveur du traitement HDR (p=0.0079), les patients traités par curiethérapie LDR présentaient des symptômes telle que l'urgenturie supérieurs à ceux traités par curiethérapie HDR (p=0.0364).

4.3 Avantages du HDR en monothérapie

Aspect radiobiologique:

Le rapport α/β de l'adénocarcinome de prostate semble se situer autour de 1,5 à 3 Gy lorsqu'on parvient à prendre en compte la repopulation tumorale en cours de traitement (58). Ce cancer serai donc sensible aux hautes doses par fraction ou à un débit de dose élevé. Ces valeurs sont proches de celles des tissus sains voisins, ce qui confirme l'importance des techniques de radiothérapie à haute sélectivité dosimétrique pour épargner les organes à risque. Ainsi donc, pour les tumeurs de prostate de bon pronostic l'idéal radiobiologique est de favoriser les traitements courts à très haute sélectivité dosimétrique, en irradiant à haut débit de dose et délivrant de hautes doses par fraction.

L'équipe du William-Beaumont Hospital a été la première à constater une efficacité particulière des doses par fraction de plus de 10 Gy pour le traitement de l'adénocarcinome de prostate(86). Évoluant par paliers intermédiaires et successifs de dose en complément d'une

radiothérapie externe, l'équipe a confirmé l'existence d'un effet-dose par fraction avec une augmentation progressive de plus de 40 % des taux de contrôle biochimique.

Les hautes doses induisent l'apoptose par la voie du p53 via les cassures d'ADN et phénomènes annexes mais déclenchent aussi l'apoptose des cellules endothéliales du microenvironnement vasculaire tumoral par l'activation d'une sphingomyélinase induisant la cascade des céramides (87).

Il n'existe pas d'étude radiobiologique transversale comparant la curiethérapie à l'iode 125 et la curiethérapie monofractionnée.

Concept de curiethérapie focale ou d'escalade de dose focalisé :

La prise en charge du cancer de la prostate de bon pronostique s'oriente vers une sélection des patients soit vers la surveillance active, le traitement focal ou le traitement total de la glande afin de réduire le surtraitement. La majorité des récidives locales après radiothérapie externe sont liées à une limitation de l'escalade de dose sur le site de la tumeur initiale. La curiethérapie ouvre aujourd'hui de nouvelles perspectives de recherche dans l'escalade de dose. Le traitement partiel (focal) de la glande est un nouveau concept de traitement du cancer de la prostate en cours d'évaluation dans le cadre d'étude prospective en France pour les cancers de bon pronostiques sélectionnés par la présence d'un index tumoral définit par le mapping biopsique et IRM multiparamétrique.

La cartographie 3D avec fusion l'IRM multiparamétrique permettant à présent de localiser la tumeur au sein du volume de la prostate ouvre la perspective du traitement seule de la lésion (curiethérapie partielle ou focale) ou d'une escalade de dose focalisée par curiethérapie totale exclusive ou en complément d'une irradiation externe. La curiethérapie focale vise à réduire la toxicité tout en maintenant un bon contrôle tumoral. La surimpression par curiethérapie ne semble pas réduire la toxicité mais améliore le taux de contrôle local (10).

Les études dosimétriques précoces d'escalade de dose par curiethérapie mettent en évidence plusieurs schémas thérapeutiques possibles. Les données publiées actuellement sont principalement des études de faisabilité avec des essais de phase II en cours. Une étude récente propose un schéma avec surimpression de la dose à 125% dans la lésion tumorale avec une dose totale de 10 Gy dans la prostate en deux fractions avec 12,5 Gy à la lésion dominante combinée à une radiothérapie externe de 46 Gy en 23 fractions (59).

Une unique étude dosimétrique comparant le traitement focal seul de la lésion intraprostatique par rapport à un traitement de curiethérapie haut débit de la glande entière avec surimpression montre une réduction significative de la dose à l'urètre et au rectum, mais les résultats cliniques restent encore à évaluer (88).

Aspect financier:

Il semble aujourd'hui impossible de les occulter, d'autant qu'ils conditionnent la faisabilité de ces techniques dans les pays à ressources limitées.

Il y'a quelques années la France, dans le cadre d'un programme spécifique soutenu par le Ministère de la Santé, a mené une évaluation médico économique précise à ce sujet. Il s'agissait de comparer les coûts respectifs des trois techniques principales de traitement des cancers localisés de la prostate :

- Curiethérapie (ici seulement considérée dans sa forme de bas débit de dose),
- Prostatectomie,
- Irradiation externe.
- Dans cette étude, tous les éléments ont été pris en compte :
- Prix des grains radioactifs,
- Coût de l'acte chirurgical ou de curiethérapie,
- Coût de l'hospitalisation,
- Coût du traitement des complications
- Coût des journées de travail perdues.

Le coût global d'une curiethérapie prostatique par implants permanents en France est évalué à 7500 euros.

La comparaison avec la prostatectomie totale doit prendre en compte les durées d'hospitalisation plus longues, un coût de prise en charge des complications plus élevé et davantage de journées de travail perdues

Malheureusement, cette étude est difficilement extrapolable telle quelle dans d'autres pays, les coûts de l'hospitalisation et des actes opératoires pouvant varier (61, 89). Il paraît donc plus pertinent, comme l'a proposé Batermann (60) de se concentrer sur les coûts de l'équipement et des sources si l'on veut effectuer une comparaison économique entre curiethérapie de bas débit de dose et curiethérapie de haut débit de dose.

En LDR, les grains d'iode 125 coûtent en moyenne 3500 euros par patient. Pour la curiethérapie de haut débit de dose, le changement d'iridium 192 (6000 euros) intervient tous les trois mois sans limitation du nombre de patients traités. Le CHU de Poitiers réalise 12 traitement par mois (36 patients sur 3 mois) soit 166 euros par patients. Les ressources en personnel sont identiques au bloc opératoire pour les deux techniques de curiethérapie.

La curiethérapie HDR nécessite la conception d'une salle interventionnelle protégée et l'achat d'un projecteur de source HDR d'un coût de 1.5 millions d'euros correspondant au budget en sources de 430 curiethérapie à l'iode 125. La curiethérapie HDR semble donc avoir un coût d'exploitation inférieure à la curiethérapie à l'iode 125. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance d'étude médico économique comparant la curiethérapie à l'iode 125 et la curiethérapie monofractionnée.

4.4 Limite de l'étude

Notre série est rétrospective, monocentrique et comporte tous les biais inhérents à ce type d'étude. Notre étude reste réalisée sur une série à petit effectif.

En ce qui concerne l'analyse dosimétrique de la curiethérapie LDR, cette étude présente un biais de mesure, la technique de grains libres en temps réelreste responsable de migration, de mouvement selon l'apparition d'œdème ou d'hémorragie per opératoire. Des solutions alternatives sont proposées pour le traitement focal par curiethérapie (grains liés : rapid Strand®, grain solidarisé par des espaceurs : Bard®, Oncoseed : Bebig®)

La définition de la prostate, de l'urètre et du rectum sur le scanner post-opératoire peut être également source de biais de mesure sans utilisation d'une sonde urinaire ou d'une fusion IRM/scanner.

En ce qui concerne l'analyse de la dosimétrie de la curiethérapie HDR, nous avons présenté une technique de curiethérapie en temps réel sans retrait de la sonde. Ces résultats ne peuvent pas être généralisés à la curiethérapie HDR par scanner en deux temps qui génère de l'imprécision par déplacement des cathéters.

La technique de curiethérapie par HDR est proposée au CHU de Poitiers uniquement depuis le 1^{er} Mars 2015, nous n'avons pas assez de recul pour l'évaluation de la toxicité chronique, mais aussi pour obtenir des résultats de survie ou de contrôle biochimique. Il

semble donc intéressant de poursuivre cette étude afin d'obtenir des résultats en termes de survie et de récidive.

Le peu de patients ayant accepté de répondre au questionnaire évaluant la toxicité sexuelle ne nous a pas permis d'obtenir d'analyse statistique, il est nécessaire d'effectuer l'étude de ce paramètre sur une cohorte plus importante.

4.5 Perspective

Au vu de l'équivalence biochimique retrouvée dans plusieurs études et des excellents résultats montrés dans notre étude en termes de toxicité urinaire aigüe, la curiethérapie haut débit en monothérapie semble être une bonne option dans le traitement des cancers de prostate de bas risque et risque intermédiaire favorable pour résoudre le problème de la toxicité urinaire aigüe significative de la curiethérapie par implant permanent.

Plusieurs essais sur la monothérapie HDR sont actuellement en cours :

- Phase I/II Buyyounouski (Stanford): HDR + hormonothérapie 4-6 mois (risque intermédiaire) ou 6-36 mois (haut risque) (90)
- Phase II Gomez-Iturriaga (Espagne) HDR 19 Gy (91)
- Phase II randomisée Morton (Sunnybrook) HDR 27 Gy/2fr vs 19 Gy/1fr (92)
- Phase I/II essai français: Monocentrique (Centre A. Lacassagne, Nice), Pr JM Hannoun-Levi. Curie HDR monothérapie 20 Gy, bas risque et risque intermédiaire favorable, Objectif principal toxicité urinaire à 6 mois.

A ce jour, il faut confirmer les avantages théoriques de la monothérapie HDR par rapport au LDR par des études randomisées multicentriques. Ces études pourraient modifier les « guidelines » notamment européennes qui à l'heure actuelle ne mentionnent pas la curiethérapie HDR seule comme une alternative pour ce groupe de patient.

Deux essais sont actuellement en cours, un essai canadien dirigée par le Dr Juanita Crook étudiant le HDR en monothérapie monofractionnée et le LDR (93) ainsi qu'un essai Hongrois comparant également ces deux techniques (94).

La curiethérapie est une activité en plein développement. La précision de l'escalade de dose par curiethérapie est à présent reconnu par rapport à une escalade de dose par radiothérapie externe moderne pour les stades intermédiaires et haut risques.

La précision de la répartition de la dose par curiethérapie HDR monofractionnée semble être un atout pour l'évolution future de la curiethérapie vers l'escalade de dose focale sur la tumeur par la curiethérapie totale ou partielle de la prostate selon une sélection de la population par des biopsies systématiques de la prostate et ciblées par fusion IRM sous echographie endorectale.

5. Conclusions

Cette thèse suggère une précision de la balistique supérieure et une toxicité urinaire aigüe inférieure de la curiethérapie HDR par rapport à la curiethérapie à bas débit.

La curiethérapie HDR en monothérapie offre des avantages théoriques pour les départements de curiethérapie disposant d'un bloc opératoire protégé :

- Avantage radiobiologique,
- Avantage économique en coût de fonctionnement,
- Pas de gestion individuelle de source,
- Pas de mesure de radioprotection,
- Couverture optimale aux volumes cibles,
- Ouverture possible vers un traitement partiel ou de surimpression
- Respect des contraintes de dose urétrales et rectales.

Ces propriétés positionnent la curiethérapie HDR comme une solution thérapeutique à explorer dans l'évolution d'une personnalisation de la prise en charge vers une irradiation sélective de la tumeur associée ou non à l'irradiation de la totalité de la prostate dans les cancers localisés de la prostate de bas risque et risque intermédiaire favorable.

Cette comparaison rétrospective nécessite une confirmation prospective par une évaluation randomisée sur des critères cliniques de contrôle tumoral et de toxicité de la curiethérapie HDR par rapport à la curiethérapie LDR.

Annexes

<u>Annexe 1:</u> Critères de lecture d'IRM multiparamétrique de prostate (PI-RADS version 2)

		SCORE	CRITERES
		1	Hypersignal uniforme
	1	2	Hyposignal linéaire, triangulaire ou géographique mal défini
	ZONE	3	
	PERIPHERIQUE	4	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	Hyposignal discret, homogène, focal/masse limitée à la prostate
T2		5	Hyposignal focal homogène avec extension extracapsulaire ou de caractère invasif OU effet de masse sur la capsule (bombement) OU large contact (15 mm) avec la capsule
12		SCORE	CRITERES
		1	Hypersignal homogène ou contours bien définis OU hétérogène bien limité "chaos organisé"
	ZONE DE	2	Zone d'hyposignal plus homogène, restant bien délimitée
	TRANSITION	3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
	ET SFM	4	Zone d'hyposignal plus homogène, mal délimitée ; "comme effacée au fusain"
		5	idem 4, mais provenant dans le SFM antérieur ou la corne antérieure de la ZP, habituellement de forme lenticulaire ou en forme de goutte
		SCORE	CRITERS
	· ·	1	ACD et Diffusion normaux
DIF	FUSION	2	ADC bas + Hypersignal Diffusion diffus. Pas de lésion focale en dehors des anomalies de forme linéaire, triangulaire ou géométrique
100000000000000000000000000000000000000		3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	ADC bas focal MAIS isointense en Diffusion
		5	ADC bas et hypersignal Diffusion focal/masse
		SCORE	CRITERES
		1	courbe de type 1 (rehaussement progressif)
DED	FUCTON	2	courbe de type 2 (pic, puis plateau)
PER	FUSION	3	courbe de type 3 (pic puis décroissance)
		+1	lésion focale (seulement si type 2-3)
		+1	asymétrique OU localisation inhabituelle de la ZT (SFM) (seulement si type 2-3)

Annexe 2 : Evaluation de la toxicité urinaire selon les critères du CTCAE v4.0.

Affections des voies urinaires

CTCAE v4.0 Teme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Hêmaturie	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Hématurie macroscopique; nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation; nécessitant une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale élective; interérant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence	Décès	Trouble caractérisé par un résultat biologique indiquant la présence de sang dans les urines.
Incontinence urinaire	Occasionnelle (ex : accompagnant toux, étemuement, etc.), ne nécessitant pas de protection	Spontanée ; nécessitant des protections ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Intervention requise (ex : clamp, injections de collagène) ; nécessitant une chirurgie ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	,		Trouble caractérisé par une incapacité à contrôler l'écoulement de l'urine de la vessie.
Pollakiurie	Présent	Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; nécessitant un traitement médical			-	Touble caractérisé une miction à intervalles rapprochés.
Rétention urinaire	Ne nécessitant pas de sonde urinaire ou sus- pubienne ni de sondage intermittent ; vidange possible avec résidu	Nécessitant une sonde urinaire ou sus-pubienne ou un sondage intermittent ; traitement médicamenteux requis	Nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie élective ; perte significative de fonctionnalité et de masse le une touché	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès défaillance d'organe ; intervention chirurgicale requise en urgence	Décès	Touble caractérisé par l'accumulation de l'urine dans la vessie en raison d'une impossibilité d'uriner.
Urgence urinaire	Présent •	Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; traitement médical requis		,	1	Trouble caractérisé par un besoin urgent d'uriner.
Oystite non infectieuse	Hématurie microscopique; augmentation légère de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie ou de la nycturie; apparition d'une incontinence urinaire	Hématurie modérée; augmentation modérée de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie, de la nocturie ou de l'incontinence; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Hématurie importante; nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation; nécessitant une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale élective	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence	Décès	Touble caractérisé par une inflammation de la vessie non provoquée par une infection du tractus urinaire.

Annexe 3 : Evaluation des symptômes digestifs selon les critères du CTCAE v4.0.

Affections gastro-intestinales

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Hémorragie rectale	Légère ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical ou une cautérisation mineure	Nécessitant une transfusion, un examen radiologique, endoscopique ou indication d'une chirurgie élective	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par un saignement de la paroi rectale s'écoulant par l'anus.
Hémorragie hémorroïdale	Légère ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical ou une cautérisation mineure	Nécessitant une transfusion, un examen radiologique, endoscopique ou indication d'une chirurgie élective	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par le saignement d'hémorroïdes.
Ballonnements	Pas de modification de la fonction intestinale ou de la prise alimentaire	Symptomatique, diminution de la prise alimentaire ; modification de la fonction intestinale	-	-		Trouble caractérisé par une sensation de plénitude inconfortable de l'abdomen rapportée par le patient.
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émollients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.
Flatulence	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; persistants ; conséquences psychosociales	-	-		Trouble caractérisé par la présence excessive de gaz dans le tractus gastro-intestinal.
Hémorroides	Asymptomatique; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un cerclage ou un traitement médical	Symptômes sévères ; nécessitant un examen radiologique, endoscopique ou une chirurgie élective		1	Trouble caractérisé par la présence de veines dilatées dans le rectum et la région avoisinante.
Incontinence fécale	Utilisation occasionnelle de protections	Utilisation quotidienne de protections	Symptômes sévères ; indication d'une chirurgie élective	,		Trouble caractérisé par l'incapacité à contrôler la sortie des selles du rectum.
Diamhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévere des volumes de stome par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; Décès nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.

Annexe 4: International Prostate Score Symptom

	Jamais	Environ	Environ	Environ	Environ	Presque	scc
		1fois sur 5	1fois sur 3	1fois sur 2	2 fois sur 3	toujours	
1. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné?	0	1	2	3	4	5	
2 Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
3. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption du jet d'urine. c'est a dire démarrage du jet puis arrêts, puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	
4. Au cours du dernier mois écoulé, après en avoir ressenti le besoin, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre envie d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
5. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine?	0	1	2	3	4	5	
6. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous du forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois et plus	
7. Au cours du dernier mois écoulé. combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous lever pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif du matin) ?	0	1	2	3	4	5	

Score I-PSS total S =

Qualité de vie aux symptômes urinaires							
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partage (ni satisfait ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé
1. vous venez d'expliquer comment vous urinez. Si vous deviez vivre le restant de votre vie de cette manière, diriez-vous que vous en seriez	0	1	2	3	4	5	6
		ı	1	Index Q	ualité de V	/ie L =	

Annexe 5: Score de qualité de vie QLQ c30 :



Merci de préciser :

Vos initiales:

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

re date de naissance :					
late d'aujourd'hui					
	Pas du tout	Un peu	Assez	Be	aucoup
Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques	1	2		3	4
pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?					
Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2		3	4
Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2		3	4
Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil	1	2		3	4
pendant la journée ?					
Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller,	1	2		3	4
faire votre toilette ou aller au WC ?					
	re date de naissance : date d'aujourd'hui Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ? Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ? Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ? Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ? Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au WC ?	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise? Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade? 1 Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors? 1 Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée? Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, 1	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques 1 2 pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ? Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ? 1 2 Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ? 1 2 Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil 1 2 pendant la journée ? Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, 1 2	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques 1 2 pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise? Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade? 1 2 Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors? 1 2 Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil 1 2 pendant la journée? Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, 1 2	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques 1 2 3 pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise? Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade? 1 2 3 Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors? 1 2 3 Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil 1 2 3 pendant la journée? Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, 1 2 3

Au	cours de la semaine passée :				
6.	Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités				
	de tous les jours	1	2	3	4
7.	Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8.	Avez-vous eu le soufflé court ?	1	2	3	4
9.	Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10.	Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11.	Avez-vous eu de difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12.	Vous êtes-vous senti faible ?	1	2	3	4
13.	Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14.	Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?	1	2	3	4
15.	Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
Au	cours de la semaine passée :				

16. Avez-vous été constipé ?

17. Avez-vous eu de la diarrhée ?

3 4

2 3 4

2

1

1

18.	Etiez-vous fatigué ?	1	2	3	4
19.	Des douleurs ont-elles perturbés vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20.	Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines	1	2	2	4
	choses par exemple pour lire le journal ou regarder la TV ?	1	2	3	4
21.	Vous êtes-vous senti tendu ?	1	2	3	4
22.	Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23.	Vous êtes-vous senti irritable ?	1	2	3	4
24.	Vous êtes-vous senti déprimé ?	1	2	3	4
25.	Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir ?	1	2	3	4
	de certaines choses ?				
26.	Votre état physique ou votre traitement médical vous	1	2	3	4
	ont-ils gêné dans votre vie familiale ?				
27.	Votre état physique ou votre traitement médical vous	1	2	3	4
	ont-ils gêné dans vos activités sociales ?				
28.	Votre état physique ou votre traitement médical vous	1	2	3	4
	ont-ils cause des problèmes financiers ?				
Ροι	ur les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre				

1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29.	Comment évalueriez-vous	votre	e état	de san	té au c	ours d	le la se	maine passée ?
		1	2	3	4	5	6	7
	Très mauva	iis						Excellent
30.	Comment évalueriez-vous	i l'ens	emble	e de vo	tre qua	alité de	e vie ai	u cours de la semaine passée ?
		1	2	3	4	5	6	7
	Très mauva	iis						Excellent

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Study Group. Tous droits réservés. Version 3.0

Annexe 6: Score de qualité de vie QLQ PR 25



EORTC QLQ-PR 25

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, durant la semaine passée, vous avez été affecté par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Be	aucoup
31. Avez-vous dû uriner fréquemment pendant la journée ?	1	2		3	4
32. Avez-vous dû uriner fréquemment pendant la nuit ?	1	2		3	4
33. Lorsque vous avez eu envie d'uriner, avez-vous dû vous précipiter aux toilettes ?	1	2		3	4
34. Avez-vous manqué de sommeil parce que vous deviez vous lever fréquemment la nuit pour uriner?	1	2		3	4
35. Est-ce que sortir de chez vous a été un problème parce que vous deviez vous trouver à proximité de toilettes?	1	2		3	4
36. Avez-vous laissé échapper de l'urine sans le vouloir ?	1	2		3	4
37. Avez-vous eu mal en urinant ?	1	2		3	4
38. Répondez à cette question 38 uniquement si vous portez une protection un autre système recueillant l'urine.	pour	l'incoi	ntinenc	e o	ou
Le fait de porter une protection ou un problème pour vous ?	1	2		3	4

39. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes				
à cause de vos problèmes urinaires ?	1	2	3	4
40. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
à cause de vos problèmes intestinaux ?				
41. Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir ?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu du sang dans vos selles ?	1	2	3	4
43. Vous êtes-vous senti ballonné ?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu la, poitrine ou les mamelons douloureux ou gonflés ?	1	2	3	4
46. Avez-vous eu les jambes ou les chevilles gonflées ?	1	2	3	4
Au cours des 4 dernières semaines				
47. Perdre du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
48. Prendre du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
49. Vous êtes-vous senti moins homme du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	
50. Vous êtes-vous intéressé à la sexualité ?	1	2	3	4
51. Avez-vous eu une activité sexuelle (avec ou sans rapport)	1	2	3	4
\				

REPONDEZ AUX QUATRE QUESTIONS SUIVANTES UNIQUEMENT SI VOUS AVEC EU UNE ACTIVITE SEXUELLE AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES

52.	L'activité sexuelle vous a-t-elle procure du plaisir ?	1	2	3	4
53.	Avez-vous eu des difficultés à avoir une érection ou à rester en érection ?	1	2	3	4
54.	Avez-vous eu des problèmes d'éjaculation (par exemple « éjaculation sans émission de sperme ») ?	1	2	3	4
55.	Vous êtes-vous senti mal à l'aise à l'idée d'avoir des relations intimes avec quelqu'un ou lorsque vous avez eu des relations avec quelqu'un ?	1	2	3	4

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Study Group. Tous droits réservés. Version 1.0

Annexe 7: Test de la dysfonction érectile (IIEF-5)

Test de la dysfonction érectile (IIEF-5)

Voici un questionnaire international de la santé sexuelle de l'homme IIEF-5. Prenez en compte les six derniers mois. Cochez la réponse vous concernant.

derniers	mois. Cochez la réponse vous concernant.					
1) Quel est votre confiance à atteindre et à maintenir une érection?						
:	L Très basse					
:	2 Basse					
:	B Moyenne					
4	4 Elevée					
!	5 Absolue					
• 2) Avec quelle fréquence avez-vous une érection suffisante pour pouvoir entretenir des rapports sexuels?						
:	L Jamais ou presque jamais					
:	2 Rarement (dans moins de la moitié des cas)					
;	Parfois (à peu près dans la moitié des cas)					
	Dans la plupart des cas (dans plus de la moitié des cas)					
!	A chaque fois ou presque à chaque fois					
 3) Êtes-vous capable de maintenir une érection après l'introduction du pénis dans le vagin? 						
:	L Jamais ou presque jamais					
;	2 Rarement (dans moins de la moitié des cas)					
:	Parfois (à peu près dans la moitié des cas)					
	Dans la plupart des cas (dans plus de la moitié des cas)					
!	A chaque fois ou presque à chaque fois					

• 4) Est-ce qu'il vous est difficile-facile pendant les rapports sexuels de maintenir l'érection jusqu'à l'orgasme (éjaculation)?

- 1 Extrêmement difficile
- 2 Très difficile
- 3 Difficile
- 4 Pas très difficile
- 5 Facile

• 5) Avec quelle fréquence avez-vous des rapports sexuels satisfaisants?

- 1 Jamais ou presque jamais
- 2 Rarement (dans moins de la moitié des cas)
- 3 Parfois (à peu près dans la moitié des cas)
- 4 Dans la plupart des cas (dans plus de la moitié des cas)
- 5 A chaque fois ou presque à chaque fois

• 6) Comment évaluez vous vos érections?

- 1 Je n'ai pas d'érection,
- 2 J'ai des érections mais elles sont insuffisantes pour une pénétration vaginale,
- 3 J'ai des érections qui permettaient une pénétration vaginale, mais elles ne sont pas normales,
 - 4 J'ai des érections normales,
 - 5 Cela n'est pas important.

1 non 2 un comprimé 3 du gel intra-urétrale 4 Injection intra-pénienne 5 une pompe Au cours des six derniers mois: Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait? O 1 2 3 4 (Répondez O Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:					
3 du gel intra-urétrale 4 Injection intra-pénienne 5 une pompe Au cours des six derniers mois: Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait? (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	1	non			
4 Injection intra-pénienne 5 une pompe Au cours des six derniers mois : Pas du Un Assez Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez O Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	2	un comprimé			
Au cours des six derniers mois : Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	3	du gel intra-urétrale			
Au cours des six derniers mois : Pas du Un Assez Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	4	Injection intra-pénienne			
Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	5	une pompe			
Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:					
Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:					
Beau- tout peu coup 8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	Au cours	des six derniers mois :	Pas du	Un	Assez
Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	Beau	-			
8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3 4 (Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:				peu	
(Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:			coup		
(Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:					
(Répondez 0 Cela n'est pas important) Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:					
Avez-vous des commentaires à faire sur votre sexualité?:	8) Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ? 0 1 2 3				3 4
	(Réponde	ez 0 Cela n'est pas important)			
	Avez-vou	s des commentaires à faire sur votre sexualité?:			

• 7) Est-ce que vous prenez un traitement pour des troubles de l'érection ?.

Bibliographie

- 1. HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de la prostate GUIDE AFFECTION DE LONGUE DURÉE. 2012; Janvier 2012
- 2. Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. Eur Urol. 2002;41(4):427-33.
- 3. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(4):1023-32.
- 4. Li X, Fang D, Cooperberg MR, Whitson JM, Lue TF, Zhou L, et al. Long-term follow-up of International Prostate Symptom Score (IPSS) in men following prostate brachytherapy. World J Urol. 2014;32(4):1061-6.
- 5. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. Radiation oncology investigations. 1998;6(3):135-41.
- 6. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(1):6-19.
- 7. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2000;57(3):315-21.
- 8. P. Nickers PB, J-M Hannoun-Lévi, A. Bossi, O.Chapet, S. Guérif. High dose rate prostate brachytherapy. Cancer radiotherapie: journal de la Societe française de radiotherapie oncologique. 2013;17:118-24.
- 9. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol. 2013;107(3):325-32.
- 10. N. Thiruthaneeswaran PJH. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: Standardof care and future direction. Cancer radiotherapie: journal de la Societe française de radiotherapie oncologique. 2016;20:66-72.
- 11. Prada PJ, Jimenez I, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. Brachytherapy. 2012;11(2):105-10.
- 12. Gerard Morton HTC, Merrylee Mc Guffin, Laura D Alimonte. Early patient reported outcomes in a randomzed phase II trial of HDR monotherapy in low and intermediate risk prostate cancer. brachytherapy. 2016;15:S21 S204.
- 13. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(3):812-22.
- 14. Inca. Les cancers en France en 2016 l'essentiel des faits et chiffres. 2016.
- 15. Binder-Foucard F BA, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012

Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides 2013.

- 16. Bancroft EK, Eeles RA, authors. Corrigendum to "Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study" [Eur Urol 2014;66:489-99]. Eur Urol. 2015;67(6):e126.
- 17. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(14):1748-57.
- 18. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017;71(4):618-29.
- 19. HAS. Dépistage du cancer de la prostate Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 Rapport d'orientation HAS 2010; Juin 2010.
- 20. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360(13):1320-8.

- 21. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360(13):1310-9.
- 22. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. Eur Urol. 2013;64(3):347-54.
- 23. A.Ouzzane PC, J.-P.Mignard, J.-P.Allegre, M.Soulie, X.Rebillard, L.Salomon, A.Villers. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. Progrés en urol. 2011.
- 24. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2007;52(1):29-37.
- 25. F. Rozet CH, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU: Cancer de la prostate. Progrés en urologie. 2016;27:S95-S144.
- 26. R.Renard Penna IB-R, L.Salomon, M.Soulié. Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire. progrés en urol. 2015;25(15).
- 27. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2015;67(6):1112-21.
- 28. Barrier O, Villers. Rôle de l'IRM prostatique dans le cancer de la prostate en 2016: mise au point et perspectives d'avenir. African Journal of Urology. 2016.
- 29. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016;69(1):16-40.
- 30. Villers A, Lemaitre L, Haffner J, Puech P. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer: implications for focal therapy and active surveillance. Curr Opin Urol. 2009;19(3):274-82.
- 31. Poulsen MH, Petersen H, Hoilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. BJU Int. 2014;114(6):818-23.
- 32. Rossi IB. L'élimination urinaire de la choline peut masquer un foyer de récidive locale mais cet inconvénient est pallié par l'administration de furosémide. Progrés en urol. 2014;24(1).
- 33. Salomon L. Gleason score for dummies. Progrés en urol. 2014;24(1):F13-F4.
- 34. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
- 35. D'Amico AV WY, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. Journal of urol. 2001;165:126-9.
- 36. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. Cancer. 2007;109(1):13-24.
- 37. G. Fromont VM, M. Soulié, L. Salomon. Analyse et facteurs pronostiques de la pièce opératoire après prostatectomie totale pour cancer de la prostate Progrés en urol. 2015;25

(15):999-1009.

- 38. Ding W, Lee J, Chamberlain D, Cunningham J, Yang L, Tay J. Twelve-month prostate-specific antigen values and perineural invasion as strong independent prognostic variables of long-term biochemical outcome after prostate seed brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(4):962-7.
- 39. Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. Urology. 2008;71(4):723-7.
- 40. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Begin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. Histopathology. 2008;53(2):177-83.
- 41. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol. 2012;61(3):480-7.
- 42. O. Cussenot Vr, F. Desgrandchamps, B. Cochand-Priollet, P. Teillac, A. Le Duc. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate. Revue de la littérature et perspectives d'avenir. Progrés en urol. 1994;4:17-30.
- 43. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol. 2004;172(6 Pt 1):2252-5.
- 44. Masterson TA, Bianco FJ, Jr., Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. J Urol. 2006;175(4):1320-4; discussion 4-5.

- 45. Gervasi LA MJ, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. JUrol. 1989;142:332-6.
- 46. Palma D, Tyldesley S, Blood P, Liu M, Morris J, Pickles T, et al. Pretreatment PSA velocity as a predictor of disease outcome following radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(5):1425-9
- 47. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.
- 48. Cosset J-M FT, Thiounn N, Pontvert D, Pierrat N, Vallancien G, et al. Permanent implant prostate cancer brachytherapy. Cancer radiotherapie: journal de la Societe française de radiotherapie oncologique. 2008;Nov;12:503–11.
- 49. Jean-Michel Hannoun-Levi DC, Jean-Marc Cosset, Alain Gerbaulet. Evolution of prostate cancer brachytherapy. Bulletin du Cancer. 2012;99(12):1175–118.
- 50. Pasteau O DP. De l'emploi du radium dans les cancers de la prostate. JUrol. 1913(4):341-5.
- 51. Barringer BS. Radium in the Treatment of Prostatic Carcinoma. Ann Surg. 1924;80(6):881-4.
- 52. Whitmore WF, Jr., Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. Trans Am Assoc Genitourin Surg. 1972;64:55-7.
- 53. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol. 1983;130(2):283-6.
- 54. P.Pommier SG, D.Peiffert, G.Créhange, J.M.Hannoun-Lévi. Curiethérapie des cancers de la prostate. Cancer radiotherapie : journal de la Societe française de radiotherapie oncologique. 2016;20S:S210-S5.
- 55. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Radiother Oncol. 2012;103(2):217-22.
- 56. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. Prog Urol. 2013;23(6):378-85.
- 57. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol. 2002;41(4):434-9.
- 58. Nickers P, Hermesse J, Deneufbourg JM, Vanbelle S, Lartigau E. Which alpha/beta ratio and half-time of repair are useful for predicting outcomes in prostate cancer? Radiother Oncol. 2010;97(3):462-6.
- 59. Crook J, Ots A, Gaztanaga M, Schmid M, Araujo C, Hilts M, et al. Ultrasound-planned high-dose-rate prostate brachytherapy: dose painting to the dominant intraprostatic lesion. Brachytherapy. 2014;13(5):433-41.
- 60. J.J B. Brachytherapy as monotherapy in localised prostate cancer, permanent seed implantation or high dose rate? Radiother Oncol. 2004;71.
- 61. J.-M. Cosset CH-M. Curiethérapie du cancer prostatique : haut débit ou bas débit de dose ? . Cancer radiotherapie : journal de la Societe française de radiotherapie oncologique. 2005;9:610-9.
- 62. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(3):672-8.
- 63. Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer--Single-institution results of the extreme fractionation regimen. Brachytherapy. 2015;14(3):359-65.
- 64. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):1286-92.
- 65. Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, Krauss D, Antonucci JV, Chen P, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3):927-32.
- 66. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94(4):667-74.
- 67. Cendales R, Alwers E, Cifuentes J, Bobadilla I, Torres F, Arbelaez J, et al. High-dose-rate brachytherapy delivered in two fractions as monotherapy for low-risk prostate cancer. J Contemp Brachytherapy. 2015;7(1):10-6.
- 68. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. Radiother Oncol. 2014;110(2):268-71.
- 69. Yasuo Yoshioka M, PhD1, Osamu Suzuki, MD, PhD1, Yuki Otani, PhD1, Ken Yoshida, MD, PhD2, Takayuki Nose, MD, PhD3, Kazuhiko Ogawa, MD, PhD1. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. Journal of Contemporary Brachytherapy. 2014.

- 70. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van Dyk S, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(5):1889-96.
- 71. Aluwini S, Busser WM, Alemayehu WG, Boormans JL, Kirkels WJ, Jansen PP, et al. Toxicity and quality of life after high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. Radiother Oncol. 2015;117(2):252-7.
- 72. Diez P, Mullassery V, Dankulchai P, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, et al. Dosimetric analysis of urethral strictures following HDR (192)Ir brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer. Radiother Oncol. 2014;113(3):410-3.
- 73. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, Isaak B, Cihoric N, Manser P, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. Radiat Oncol. 2014;9:122.
- 74. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. J Urol. 2012;187(1):109-16.
- 75. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(1):20-32.
- 76. Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S, Sereika SM, et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. Qual Life Res. 1998;7(1):57-65.
- 77. R.Lorion SG, P.Bouchaert, O.Celhay, B.Doré, G.Fromont, J.Irani. Suivi longitudinal de l'IPSS dans les cinq ans suivant un traitement d'un cancer de prostate localisé : analyse globale et par type de traitement. 2014;24(1):31-8.
- 78. Lee WR, McQuellon RP, Harris-Henderson K, Case LD, McCullough DL. A preliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachytherapy (PIB) for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(1):77-81.
- 79. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):121-8.
- 80. Williams SG, Millar JL, Duchesne GM, Dally MJ, Royce PL, Snow RM. Factors predicting for urinary morbidity following 125iodine transperineal prostate brachytherapy. Radiother Oncol. 2004;73(1):33-8.
- 81. Aaltomaa SH, Kataja VV, Lahtinen T, Palmgren JE, Forsell T. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I125 seed brachytherapy--morbidity and outcome results. Radiother Oncol. 2009;91(2):213-6.
- 82. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(1):59-67.
- 83. Major T, Polgar C, Jorgo K, Stelczer G, Agoston P. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. Brachytherapy. 2017;16(3):608-15.
- 84. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol. 2004;171(3):1098-104.
- 85. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. American journal of clinical oncology. 2010;33(5):481-8.
- 86. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kernen K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79(2):363-70.
- 87. Garcia-Barros M, Thin TH, Maj J, Cordon-Cardo C, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, et al. Impact of stromal sensitivity on radiation response of tumors implanted in SCID hosts revisited. Cancer Res. 2010;70(20):8179-86.
- 88. Banerjee R, Park SJ, Anderson E, Demanes DJ, Wang J, Kamrava M. From whole gland to hemigland to ultra-focal high-dose-rate prostate brachytherapy: A dosimetric analysis. Brachytherapy. 2015;14(3):366-72.
- 89. C. Buron BLV, J.M. Cosset, P. Pommier, D. Peiffert, M. Delannes, T. Flam, S. Guerif, N. Salem, L. Chauveinc, A. Livartowski. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. Progrés en urol. 2007;17(4):863.
- 90. Buyyounouski MK. High-Dose Brachytherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. 2017.
- 91. Gomez-Iturriaga A. Single Fraction Real-time High-Dose-Rate Brachytherapy in Patients With Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (SINFRA_PROST). 2017.
- 92. Morton DG. A Phase II Trial of High Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy in Low and Intermediate Risk Prostate Cancer. 2016.

- 93. Crook J. Comparison of HDR vs. LDR Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate Risk Prostate Cancer. 2017.
- 94. Agoston P. HDR vs LDR Brachytherapy as Monotherapy in the Treatment of Localized Prostate Cancer. (PROMOBRA). 2014.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

3€÷3€÷3€

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

λ¢÷λ¢÷λ¢

RESUME

Introduction : La curiethérapie à l'Iode 125 (VLDR) est un des traitements standards pour la prise en charge des cancers de prostate de bon pronostic et des cancers de pronostic intermédiaire favorable. Ce traitement peut s'accompagner d'une toxicité urinaire entrainant un impact significatif sur la qualité de vie du patient avec cependant des séquelles à long terme peu fréquentes. La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) en monothérapie semble présenter des avantages théoriques par rapport à la curiethérapie à l'iode 125 sur le plan des toxicités urinaires aigües, de ses propriétés radiophysiques, de sa précision pour l'approche focale, mais aussi sur le plan radiobiologiques et en matière de coût de fonctionnement.

Notre étude a pour objectif principal de comparer la toxicité urinaire aigüe (score IPSS) de ces deux modalités de traitement par curiethérapie.

Matériel et méthodes: Nous avons apparié les 11 premiers patients atteints de cancer de prostate de bas risque ou risque intermédiaire faible traités par curiethérapie haut débit en monothérapie par une unique fraction de 19Gy entre Mai 2015 et Mars 2017 au CHU de Poitiers, à 21 patients traités par une technique de curiethérapie bas débit par implant permanent de grain d'iode 125 libres selon la procédure en temps réelle à présent recommandée. Chaque patient a rempli un auto questionnaire (score IPSS, QLQ C30, QLQ PR25, score IEFF-5) avant le traitement par curiethérapie puis à un mois du traitement. Nous avons effectué une comparaison de la toxicité aigüe entre ces deux techniques de curiethérapie avant et après le traitement.

Résultats: La toxicité urinaire aigue ne variait pas de manière significative dans le groupe HDR (p=0.6777), mais se majorait dans le groupe LDR (p<0.0001). A un mois nos résultats montraient une toxicité urinaire aigüe supérieure dans le groupe LDR, la variation du score IPSS total était de +6.4 dans le groupe LDR et +0.2 dans le groupe HDR (p=0.0079). Nos résultats rapportent un impact sur la qualité de vie de la toxicité urinaire supérieur dans le groupe LDR, la variation de l'IPSS QdV était de +1.9 dans le groupe LDR et +0.2 dans le groupe HDR (p<0.05).

Conclusion: Cette thèse suggère une précision de la balistique supérieure et une toxicité urinaire aigüe inférieure de la curiethérapie HDR par rapport à la curiethérapie à bas débit. Ces propriétés positionnent la curiethérapie HDR comme une solution thérapeutique à explorer dans l'évolution d'une personnalisation de la prise en charge vers une irradiation sélective de la tumeur associée ou non à l'irradiation de la totalité de la prostate dans les cancers localisés de la prostate de bas risque et risque intermédiaire favorable. Cette comparaison rétrospective nécessite une confirmation prospective par une évaluation randomisée sur des critères cliniques de contrôle tumoral et de toxicité de la curiethérapie HDR par rapport à la curiethérapie LDR.

Mots clés: Curiethérapie haut débit, curiethérapie à l'iode 125, score IPSS, cancer de prostate.