



➤ **Dr Francis Dubosq**, Service d'Urologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

Cancer de la prostate, Andrologie

INTRODUCTION

Les lecteurs trouveront dans ce résumé l'essentiel des communications les plus marquantes en rapport avec les deux thématiques suivantes : Cancer de la Prostate et Andrologie.

CANCER DE LA PROSTATE

1 - TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

• Le curage ganglionnaire

Le curage limité semble insuffisant pour les patients à haut risque évolutif. Un curage étendu serait plus adéquat pour évaluer les patients dont le PSA est supérieur ou égal à 6, le score de Gleason est compris entre 7 et 10 et ceux dont le stade clinique est supérieur ou égal à T2.

En effet, l'étude de 1636 curages a retrouvé 1,5 % (24/1636) d'atteinte extra-obturatrice (iliaque externe ou interne) lorsque le curage ilio-obturateur était négatif. Cependant, lorsque le taux de PSA est supérieur ou égal à 6, le score de Gleason compris entre 7 et 10 et le stade clinique supérieur ou égal à T2, ce taux était de 50 % (A607, Briganti). Le nombre de ganglions retirés lors du curage améliore l'évaluation du risque de maladie extra-prostatique habituellement basé sur le taux de PSA, le toucher rectal, le score de Gleason. Ces 4 données peuvent être intégrées dans un nomogramme visant à déterminer le risque d'envahissement ganglionnaire (A608, Briganti).

Cependant, les complications de ces curages ne sont pas négligeables. A partir des données de 1000 patients consécutifs, on peut conclure que le curage étendu est source d'un taux accru de lymphocèle par rapport au curage ilio-obturateur simple (6,9% contre 2%). L'existence d'une lymphocèle est associée de manière significative avec la survenue de complications thrombo-emboliques (risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pul-

monaire 10 fois supérieur) et au risque de gestes chirurgicaux supplémentaires (A611, Musch).

Par ailleurs, l'analyse de 2 groupes de patients à faible risque d'atteinte extra-prostatique, l'un ayant eu un curage ganglionnaire et l'autre ne l'ayant pas eu, a permis de conclure que chez les patients dont le taux de PSA < 10 ng/ml, le stade clinique est T1c et le score de Gleason est inférieur à 7, on peut surseoir au curage ganglionnaire sans diminuer l'efficacité thérapeutique (basée sur la récurrence biologique) de la chirurgie (A613, Haese).

• L'expérience chirurgicale

L'étude des résultats de 130 chirurgiens québécois dont l'activité annuelle de prostatectomies radicales (PR) variait de 1 à 56 interventions a révélé que le nombre d'intervention pratiquée annuellement modifiait la survie sans récurrence en analyse univariée et multivariée (A423) : plus on fait de PR, meilleure est la survie des patients.

• Laparoscopie et robotique

La prostatectomie radicale par laparoscopie extrapéritonéale assistée par robot pourrait avoir de meilleurs résultats en terme de durée opératoire, de pertes sanguines, d'érection post-opératoire par rapport à la laparoscopie classique et la prostatectomie radicale par laparoscopie transpéritonéale assistée par robot (A117, John). Cependant, toutes les équipes ne retrouvent pas cette différence (A124, Rozet).

L'étude de la taille des marges chirurgicales sur 330 prostatectomies laparoscopiques a révélé que si les marges chirurgicales positives sont inférieures à 1 mm, la survie des patients sans récurrence était comparable à celles des patients sans marges chirurgicales positives (A118, Cathelineau). Ces marges pourraient alors être négligées.

2 - TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX

• La radiothérapie externe adjuvante (RTE) : Influence sur la qualité de vie (A432, Tombal B)

L'étude 22911 de l'EORTC a montré par l'analyse de 1005 patients (2 bras : RTE immédiate ou surveillance) que la RTE immédiate permettait d'accroître la survie sans progression et le contrôle local de la maladie après PR chez les patients ayant des marges chirurgicales positives ou en cas de cancers de stade pT3 (Lancet 2005;366:572-8). Cependant cette étude n'apportait pas de résultats en terme de qualité de vie (QDV), de symptomatologie urinaire et rectal.

Cent patients qui avaient été inclus dans cette étude (50 de chaque bras) ont été contactés à nouveau pour évaluer leur qualité de vie à l'aide des questionnaires suivants : questionnaire de QDV de l'EORTC (QLQ-C30) et questionnaire « prostate specific module, PR25 ». Après un recul moyen de 87 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la QDV et la continence urinaire (QLQ-C30). Cependant, il y a un impact négatif (PR25) de la RTE sur : les urgences mictionnelles, les symptômes de rectite, les troubles digestifs, l'intérêt porté à la sexualité, l'image de leur masculinité.

• HIFU

Après 10 ans d'utilisation de l'HIFU (A442, Chaussy), malgré une morbidité faible, les données concernant l'efficacité thérapeutique restent limitées. Le taux de PSA correspondant à l'objectif de guérison est d'environ 0,5 ng/ml après un suivi moyen de 40 mois sachant que la durée de suivi la plus longue publiée à ce jour est de 22 mois (Urology, 2004, 63, 297).

Le profil des effets secondaires a été rapporté pour 1312 patients (tableau 1):

Tableau 1

Effets secondaires	1 ^{ère} HIFU	2 ^e HIFU	HIFU de sauvetage après chirurgie	HIFU de sauvetage après radiothérapie	HIFU de sauvetage après plusieurs traitements locaux
Nombre de patients	1078	156	30	8	40
Durée de sondage	5	4	4	7	4
Dysfonction érectile %	55	75	100	100	100
Infection %	9,5	15,2	13,6	8,7	18,3
Incontinence %	1,7	2,2	19	29	39
Réséction prostatique %	5	2	5	50	5
Fistule recto-urétrale (après 1999)	n=2	n=1	n=2	n=1	n=5

Les résultats carcinologiques à 7 ans ont été également évalués. Sur seulement 190 patients sélectionnés dans une base de données en comportant 1024, on retrouve 11 décès non spécifiques, 2 évolutions métastatiques et 28 progressions cliniques. La survie actuarielle à 7 ans sans maladie est de 61%. Elle ne dépend pas du stade clinique ou du score de Gleason. Cependant, elle est inversement liée au taux initial de PSA. (A441, Gelet)

• Hormonothérapie : précoce ou différé ?

L'étude 30891 de EORTC a montré qu'il y avait un gain en terme de survie globale en cas de castration précoce par rapport à un traitement différé à l'apparition de symptômes traduisant alors la progression de la maladie en cas de cancer de la prostate T0-4 N0 M0 ne relevant pas d'un traitement local curatif. Cependant, il n'y avait pas dans cette étude de différence significative en ce qui concerne la survie spécifique et les décès liés au cancer de la prostate (A720 et 721).

25% des patients inclus dans le bras traitement différé sont décédés d'une autre cause et 21% des patients ne nécessitaient aucun traitement (castration) à 7 ans. Seuls l'âge et le taux de PSA sont associés à un bénéfice de survie sans progression.

- L'analyse montre que parmi les patients de plus de 70 ans, ceux dont le taux de PSA est supérieur à 50 ng/ml sont à risque de progression et qu'ils peuvent bénéficier d'un traitement immédiat. Parmi les patients de moins de 70 ans, la valeur seuil du taux de PSA permettant de bénéficier de la mise en route immédiate de la castration semble inférieure (> 20 ng/ml) mais reste à déterminer.

- Pour les patients dont le taux de PSA est compris entre 8 et 50 ng/ml, un temps de doublement du PSA est inférieur à 12 mois permettrait de sélectionner les patients qui ont un risque particulièrement accru de progression et de décès

spécifique lié au cancer de la prostate. Ces patients pourraient bénéficier d'une castration immédiate.

ANDROLOGIE

1 - DYSFONCTION ÉRECTILE

Recherche fondamentale

• Etude in vitro : effets des androgènes sur le muscle lisse

On connaît l'action des androgènes sur les récepteurs entraînant une cascade d'évènements aboutissant à la modification de l'expression de gènes. Cependant, ces hormones (testostérone et dihydrotestostérone) seraient impliqués dans la relaxation musculaire lisse aussi bien au niveau de la paroi artérielle (artères cavernueuses) que du corps spongieux par des mécanismes directs non génomiques (A11, Waldkirch).

• Traitement : thérapie génique

Une étude de phase I a consisté au transfert du gène hSlo codant pour une sous unité des canaux potassiques. L'augmentation de l'expression de ces canaux alors obtenue au niveau des cellules musculaires lisses faciliterait la relaxation de la musculature lisse et l'érection.

10 patients ont été traités par injection intra-caverneuse (vecteur plasmidien hMaxi-K). Aucun effet secondaire n'a été relevé. 4 patients avaient des érections. Ces résultats préliminaires positifs vont permettre d'envisager la poursuite de l'étude (A471, Melman).

Recherche clinique

• **Dysfonction érectile (DE) et risque cardio-vasculaire** : les liens entre DE et pathologies cardio-vasculaires sont très étroits et font l'objet d'un nombre croissant d'études et de publications.

Sur 1248 patients (50 à 78 ans) suivis en médecine générale pendant 6,5 ans et non atteints de pathologies cardio-vasculaires, il est apparu que l'existence d'une

dysfonction érectile était un facteur de risque indépendant de survenue d'un infarctus du myocarde avec un risque relatif de 1,5 en cas de DE modéré et de 2,5 en cas de DE sévère (A312, Schouten).

Par ailleurs, sur une population de 153 patients ayant consulté pour dysfonction érectile, 31 patients âgés de 48 à 69 ans sans antécédents cardiologiques et porteurs au maximum de 2 facteurs de risque cardio-vasculaires ont été inclus dans une étude prospective afin d'évaluer l'existence d'une pathologie coronarienne méconnue (scintigraphie cardiaque avec test d'effort et calcul d'un score prédictif de maladie coronarienne grave) : 25 % avait une scintigraphie positive, témoin d'une atteinte artérielle coronarienne ou d'une dysfonction endothéliale et leur risque d'accident coronarien grave à 10 ans était 28% plus élevé qu'une population du même âge sans facteur de risque cardio-vasculaire (A313, Dubosq).

L'étude prospective de 445 patients ayant eu une coronarographie après douleur thoracique a montré qu'il y avait une association entre la sévérité de la DE et la sévérité de l'atteinte coronarienne. La DE a précédé la symptomatologie coronarienne pour 55,6% des patients se plaignant des 2 pathologies (A616, Hirsimäki).

En ce qui concerne l'atteinte vasculaire périphérique, l'étude de 40 patients répartis en 3 groupes de patients atteints de DE au risque cardio-vasculaire croissant (aucun, modéré, élevé) et 1 groupe de patients témoins (pas de DE) a permis de montrer que l'épaisseur de l'intima de l'artère carotide commune augmentait avec la sévérité de la DE (A617, Kwon).

Traitement

• Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)

De nouveaux IPDE5 ont été élaborés dans le but d'améliorer leur pharmacocinétique et de diminuer les interactions et les effets secondaires étant donné que la population cible est souvent polymédiquée. Ils sont en cours d'évaluation.

En cas de prise de dérivés nitrés, les patients sous avanafil ont une meilleure tolérance cardio-tensionnelle que les patients sous sildénafil (106 patients, étude en double aveugle, croisée). En effet, les variations de pression artérielle

et du rythme cardiaque sont moins importantes et la durée d'interaction médicamenteuse est écourtée. De plus, les symptômes d'hypotension artérielle ne sont ressentis que par quelques patients (A464, Nehra).

Malgré des propriétés pharmacologiques différentes, l'étude de 773 patients n'a pas démontré de différence significative en terme de délais entre la prise de tadalafil, de vardénafil ou de sildénafil et un rapport sexuel (respectivement 1,5 h, 1h et 1 h) après 2 mois de traitement (A469, Giuliano).

• DE après prostatectomie radicale conservant les bandelettes vasculo-nerveuses (PRCB)

Sur 233 patients ayant eu une PRCB (les 2 opérateurs les plus expérimentés), il n'y a pas de différence en terme de score IIEF entre un traitement par IPDE5 à la demande, un traitement par IPDE5 d'entretien ou des injections intra-caverneuses à la demande (A472, Montorsi).

La comparaison de 2 groupes de patients (groupe sildénafil – groupe contrôle) ayant eu une PRCB a démontré que la prise de 25 mg de sildénafil facilitait le retour des érections nocturnes (amélioration du score IIEF-5) sans prise supplémentaire d'IPDE5 (A473, Bannowsky).

Par ailleurs, l'étude multicentrique de 2912 patients a montré que l'observance d'un traitement par IPDE5 était considérablement améliorée si les patients avaient été informés sur le DE et son traitement de façon satisfaisante par leur médecin (A321, Fisher). En l'absence d'informations satisfaisante et de prescription correcte, l'observance du traitement à 18 mois est très faible (A474, Salonia).

2 – TROUBLES DE L'ÉJACULATION

• Recherche clinique : traitement médical

Les effets secondaires (ES) de la dapoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine, IRS), qui avait montré son efficacité sur 12 semaines dans le traitement de l'éjaculation précoce, ont été évalués sur une période de 9 mois (A174, Shabsigh). Cette molécule était bien tolérée, les ES étaient bénins mais leurs incidences augmentaient avec le dosage (Tableau 2):

Par ailleurs, si de fortes doses d'IRS peuvent entraîner une hypertension artérielle (HTA), la prise de dapoxétine chez

Tableau 3

Incidence des ES (%)	30 mg	60mg
Nausées	8,7	20,1
Diarrhées	3,9	6,8
Céphalées	5,9	6,8
Vertiges	3	6,2
Insomnie	5,3	5,3

des patients traités pour HTA n'interfère pas sur l'équilibre de leur pression artérielle (A173, Modi).

Les combinaisons thérapeutiques semblent également intéressantes puisque la prise de fluoxétine 90 mg, une fois par semaine associée à la prise de tadalafil 20 mg dans les 36 h précédant un rapport permettrait d'obtenir les meilleurs résultats en terme d'allongement du délai d'éjaculation. (A172, Mattos)

	Fluoxétine + Tadalafil	Fluoxétine + Placebo	Tadalafil + Placebo
Délai (secondes)	464	230	207

3 – INFERTILITÉ

• Risque fœtal : L'utilisation de l'ICSI chez les patients aux antécédents de cryptorchidie bilatérale peut s'accompagner d'un risque de formations d'embryons porteur d'un syndrome de Turner (A770, Sylakos). En effet, l'analyse du contenu chromosomique des spermatozoïdes ronds chez des patients azoospermiques ou cryptoazoospermiques aux antécédents de cryptorchidie bilatérale a montré que la population des cellules 23-Y était moins nombreuses par rapport aux cellules 23-X et par rapport au groupe contrôle composé de patient porteur d'azoospermie d'origine obstructive. De plus, les cellules à 22 chromosomes sans gonosomes étaient plus nombreuses.

• Facteur prédictif : L'utilisation de l'inhibine B comme facteur prédictif du succès d'une extraction de sperme testiculaire

Tableau 3

	Vardénafil (%)	Placebo (%)
Facilité d'obtention de l'érection	60	370
Satisfaction de l'érection	58	27
Plaisir	63	38
Satisfaction de l'orgasme	55	32
Confiance	59	29
Satisfaction du traitement	57	30

(TESE), est controversé. L'étude de 84 patients n'a pas mis en évidence d'intérêt au dosage de l'inhibine B. Seuls la normalité du taux de FSH et le volume testiculaire permettent d'évaluer le succès d'une TESE. (A771, Reiher)

4 – DYSFONCTION SEXUELLES FÉMININES

• Recherche fondamentale

On sait que l'existence d'une HTA affecte le comportement sexuel des rats mâles. L'étude de l'effet de l'HTA et de son traitement sur le comportement sexuel de femelles et sur la musculature lisse de leur vagin a conclu à une diminution de la motivation sexuelle des femelles porteuses d'une HTA ou traitées par captopril ainsi que des propriétés élastiques de la musculature lisse de leur vagin (A10, Giraldi).

Cependant, la voie NO-GMPc ne semble pas prédominer dans la relaxation de la musculature lisse vaginal puisque l'étude de la distribution des NO synthases endothéliale et nerveuse dans la paroi vaginale plaide pour une prédominance de la voie NO-GMPc dans la perfusion vaginale et la neurotransmission au sein de la paroi vaginale (A22, Uchen).

• Perception des troubles masculins par les femmes

L'utilisation d'IPDE5 permet une amélioration notable de la qualité des rapports sexuels puisque les partenaires des patients traités par vardénafil en première intention sont satisfaits de l'efficacité thérapeutique (A619, Edwards) (Tableau 3):

Les hommes et les femmes des couples dont l'homme est éjaculateur précoce (EP) ressentent de façon parallèle les mêmes difficultés : lutte contre l'éjaculation, difficulté personnelle et dans le couple, non satisfaction des rapports sexuels (A171, Patrick) :

RÉFÉRENCES

Résumés du 21ème congrès européen d'urologie de l'EAU. Eur Urol, 2006, 5, Suppl. N°2, 23-358. (Abstract, Auteur).