



# Urologie

**Au cours de l'année 2010, les acquisitions thérapeutiques en urologie ont essentiellement permis d'affiner la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de la vessie hyperactive, du cancer localisé et métastatique de la prostate, du cancer localisé et métastatique du rein.**

## INTRODUCTION

L'année 2010 a été marquée par un certain nombre de consolidations thérapeutiques sans toutefois marquer de révolution majeure. Les sujets d'intérêt sont la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HPB); l'incontinence, la vessie hyperactive et les troubles mictionnels; le cancer de la prostate localisé et métastatique; le cancer du rein localisé et métastatique.

## PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

Selon une récente revue *Cochrane*,<sup>1</sup> le rôle de la prescription d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase dans la réduction du risque de survenue d'une rétention urinaire aiguë est établi. Pour rappel, en bloquant la conversion de testostérone en dihydrotestostérone, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase favorisent une diminution du volume de la prostate et permettent ainsi de différer, voire de renoncer à une intervention chirurgicale. En monothérapie, par comparaison au placebo, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase améliorent à long terme la symptomatologie mictionnelle, mais leur efficacité est renforcée par la prise simultanée d'alphabloquants pour autant que les effets secondaires de ces derniers (fatigue, vertiges, troubles de l'éjaculation, hypotension orthostatique) soient tolérés. En outre, chez les patients en principe de moins de 65 ans, la prescription d'antimuscarinique pour lever les symptômes irritatifs peut se voir recommandée pour autant que la symptomatologie obstructive soit minime et que les patients concernés ne souffrent pas d'un diabète.

Suite à l'utilisation à large échelle des traitements précités, le nombre de résections endoscopiques de la prostate pour hypertrophie bénigne a diminué d'environ 50% au cours de ces vingt dernières années. Au moment où l'indication opératoire se précise, un patient sur trois présentera une rétention urinaire chronique et un sur huit une hydronéphrose. Cette détérioration de la condition physique des patients au moment de l'intervention a des répercussions négatives sur le résultat de la levée chirurgicale de l'obstacle infravésical.<sup>2</sup> La prudence s'impose donc lors de la prescription des traitements médicamenteux conservateurs à long terme chez les hommes âgés. Ils devraient se soumettre à des bilans urologiques réguliers.

## INCONTINENCE, VESSIE HYPERACTIVE ET TROUBLES MICTIONNELS

Autant chez la femme que chez l'homme, la prévalence des troubles mictionnels qui combinent vessie hyperactive et incontinence s'accroît avec l'âge et a un

Rev Med Suisse 2011; 7: 80-2

**P. Jichlinski**

Pr Patrice Jichlinski  
Service d'urologie  
CHUV, 1011 Lausanne

### Urology in 2010

In 2010, therapeutic acquisitions in urology mainly allowed optimizing the management of benign prostatic hypertrophy, overactive bladder, localized and metastatic prostate and renal cancers.



impact particulièrement négatif sur la qualité de vie. L'utilisation d'un calendrier mictionnel, tant pour préciser l'indication des médicaments antimuscariniques que pour en évaluer le résultat, reste vivement recommandée. Et si ces traitements apportent un soulagement certain, ils n'agissent que sur les symptômes. La recherche des facteurs étiologiques reste donc essentielle tant pour les troubles mictionnels liés à une déficience intrinsèque du détrusor que ceux consécutifs à un déficit neurologique. L'écoute attentive des plaintes du patient, les explications fournies par le médecin sur les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte fonctionnelle et les conseils thérapeutiques afin de rééquilibrer le cours des mictions contribuent significativement à consolider le résultat de la prise en charge thérapeutique.<sup>3</sup> Chez les femmes ménopausées qui souffrent d'une incontinence urinaire, en partie attribuée à un déficit en œstrogènes, la prescription d'œstrogènes topiques est susceptible de favoriser une atténuation de la symptomatologie; à l'inverse, contrairement à une idée reçue, l'œstrogénothérapie systémique aggrave l'incontinence sans compter l'élévation du risque de cancer de l'endomètre et du sein lorsqu'ils sont utilisés à long terme.<sup>4</sup>

## CANCER DE LA PROSTATE

### Prise en charge du cancer localisé de la prostate

Le choix de la modalité thérapeutique optimale du cancer localisé de la prostate reste débattu. Avec toutes les limitations inhérentes aux grandes études épidémiologiques, selon une récente étude du programme SEER (Surveillance, epidemiology, and end results registries) qui porte sur plus de 400 000 sujets, la mortalité liée au cancer est significativement plus basse chez les patients avec un cancer à risque faible ou intermédiaire ayant subi une prostatectomie radicale par comparaison à la radiothérapie ou l'observation clinique. Chez les malades à risque de progression élevé, la chirurgie apparaît comme optimale chez les individus âgés de moins de 69 ans. Réciproquement, la radiothérapie offre des résultats similaires chez les patients âgés de 70 à 79 ans, voire supérieurs chez les patients octogénaires.<sup>5</sup>

### Manipulations hormonales dans la prise en charge du cancer de la prostate

Le **tableau 1** résume les indications «evidence-based» de la suppression androgénique.

Suite aux travaux de Huggins, il y a 60 ans, le traitement par suppression androgénique est devenu un standard dans la prise en charge du cancer localement avancé ou métastatique de la prostate. Le remplacement de la castration chirurgicale par les analogues agonistes de la LHRH a non seulement rendu le traitement psychologiquement acceptable pour le patient, mais en a assoupli l'administration, ce qui favorise une meilleure prise en charge des effets secondaires de la suppression androgénique.

Les améliorations dans la prise en charge des indications précitées portent sur une optimisation de la prise en compte des effets secondaires de la suppression androgénique, une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent la survenue d'une résistance à la castration, la

### Tableau 1. Indications «Evidence-based» de la suppression androgénique

- Traitement adjuvant après prostatectomie radicale en présence d'une invasion ganglionnaire locorégionale
- Récidive biochimique après un traitement à visée curative chez les patients avec un score de Gleason élevé ou un temps de dédoublement du PSA court
- Utilisation adjuvante ou concomitante (6 mois-3 ans) lors d'une radiothérapie
- Cancer de la prostate localement avancé avec un score de Gleason élevé ou un temps de dédoublement du PSA court pour lequel un traitement radical est inapproprié
- Un cancer de la prostate métastatique

PSA: antigène spécifique de la prostate; score de Gleason: fait référence au degré de différenciation histologique du cancer.

découverte et l'exploration de nouveaux principes thérapeutiques.

L'hypogonadisme consécutif à la suppression androgénique favorise l'installation d'un syndrome métabolique et élève sensiblement le risque de mortalité cardiovasculaire par comparaison aux patients qui ne suivent pas de traitement. La pratique d'exercices physiques dans la mesure du possible atténue ce risque, de même que celui de fracture osseuse sur l'ostéoporose également induite par le traitement.

Le récent développement d'un implant amovible à formulation spécifique (histrelin) semble améliorer la pharmacodynamique du traitement et favoriser une récupération plus rapide de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire en cas de prescription intermittente du principe actif.

Parmi les mécanismes qui confèrent à la cellule maligne ses caractéristiques de résistance à la castration, il faut citer la production intracrine ou intracellulaire d'androgènes, la surexpression ou la coactivation des récepteurs aux androgènes ou encore leur mutation avec des ligands qui leur confèrent une activation agoniste indépendante.

Un des nouveaux principes actifs agit sur la biosynthèse intracellulaire des androgènes: l'abiraterone, inhibiteur de la 17 $\alpha$ -hydroxylase, réduit la biosynthèse des androgènes. L'effet rétroactif sur l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par la réduction simultanée du cortisol nécessite un ajustement thérapeutique par la prescription de dexaméthasone pour en limiter l'effet.

Des antagonistes aux récepteurs aux androgènes de nouvelle génération, les diarylthiohydantoïnes sont à l'étude. Leur affinité pour les récepteurs aux androgènes permettrait de bloquer l'action des ligands mutés.<sup>6</sup>

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque le RANK-ligand, protéine régulatrice de l'activité des ostéoclastes dans la matrice osseuse. Il joue un rôle dans le remodelage osseux en réduisant la résorption de l'os (ostéoporose) induite par la suppression androgénique. Cette indication est maintenant retenue dans le traitement prophylactique de l'ostéoporose consécutive à l'introduction d'un traitement hormonal.<sup>7</sup>

## CANCER DU REIN

Dans le traitement du cancer localisé du rein, la chirurgie d'épargne des néphrons (néphrectomie partielle) n'est plus



**Tableau 2. Sommaire des acquisitions thérapeutiques**

	Ce que l'on connaît	Ce qui est nouveau
<b>Hypertrophie bénigne de la prostate</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Action synergique des alphabloquants et des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sur les symptômes miccionnels irritatifs et obstructifs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Risque plus élevé de détérioration de la condition physique des patients au moment de l'intervention: rétention urinaire chronique et/ou hydronéphrose</li></ul>
<b>Vessie hyperactive</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Action connue des antimuscariniques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale d'origine myogène ou neurogène</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Importance confirmée de la qualité de l'information dans la démarche thérapeutique. Pas de place des œstrogènes systémiques dans le traitement de l'incontinence urinaire féminine</li></ul>
<b>Cancer de la prostate</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Traitements standards du cancer localisé</li><li>Action de la suppression androgénique sur le cancer localement avancé ou métastatique de la prostate</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Approche spécifique sur la base d'études épidémiologiques du suivi oncologique</li><li>Prise en charge complète plus ciblée des effets secondaires de la suppression androgénique. Nouveaux principes actifs dans le traitement du cancer résistant à la castration</li></ul>
<b>Cancer du rein</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Place de la chirurgie dans le traitement du cancer localisé</li><li>Absence d'effet de la chimiothérapie dans la prise en charge du cancer métastatique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Indication plus étendue de la néphrectomie partielle pour les tumeurs de petite taille</li><li>Optimisation de l'indication des thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer métastatique du rein</li></ul>

une exception, elle appartient aux moyens thérapeutiques standards et vise au maintien à long terme, voire très long terme de la fonction rénale.

La chimiothérapie est considérée comme inefficace dans la prise en charge du cancer métastatique du rein. La chirurgie d'exérèse des métastases garde une place, mais doit être opposée à l'évolution des traitements systémiques. Le débat porte sur la place de l'immunothérapie et des thérapies ciblées ou drogues inhibitrices de l'angiogénèse. Les traitements recommandés en première ligne pour les cancers rénaux métastatiques à risque faible ou modéré de progression sont le sunitinib, (inhibiteur des tyrosines kinases); le bévacizumab (anticorps monoclonal anti VEGF) en association avec INF- $\alpha$ ; ou le pazopanib (inhibiteur oral de l'angiogénèse ciblant les récepteurs aux VEGF, PDGF et c-KIT). Pour les cancers métastatiques à risque élevé de progression, nous trouvons le temsirolimus (inhibiteur de la voie mTOR). En deuxième ligne, d'autres substances sont proposées en fonction de la réponse aux traitements initiaux. La recherche clinique se poursuit dans ce domaine, le traitement néoadjuvant du cancer localement avancé du rein, en particulier lors d'une invasion de la lumière de la veine cave par un thrombus tumoral, est à l'étude.<sup>8</sup>

## CONCLUSION

En 2010, les progrès majeurs sont liés à une meilleure connaissance des substances utiles à la spécialité. Le **tableau 2** en fait le sommaire. ■

## Implications pratiques

- > Au cours du traitement médical au long cours de l'hypertrophie bénigne de la prostate, associant alphabloquant et inhibiteur de la 5-alpha-réductase, des contrôles réguliers de la vidange vésicale et de la voie urinaire supérieure sont recommandés pour éviter la survenue d'une rétention urinaire chronique ou une dilatation de la voie urinaire supérieure
- > Une anamnèse détaillée, des conseils appropriés sont des éléments essentiels au succès d'un traitement antimuscarinique d'une hyperactivité vésicale
- > Le choix de l'option thérapeutique du cancer localisé de la prostate doit tenir compte de l'âge du patient, de l'espérance de vie, des comorbidités et des critères d'agressivité de la maladie
- > Il est important de tenir compte des effets secondaires de la suppression androgénique, en particulier sur la masse musculaire et le squelette, surtout si le traitement est introduit chez un patient jeune
- > La chirurgie d'épargne des néphrons du cancer du rein permet une optimisation de la préservation de la fonction rénale
- > Les thérapies ciblées permettent d'allonger significativement la survie sans progression du cancer métastatique du rein

## Bibliographie

- 1 Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2010; Oct 6;10:CD006015.
- 2 \* Izard J, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: Two decades of change. BJU Int 2010; Sep 30, epub ahead of print.
- 3 Nygaard I. Idiopathic urgency urinary incontinence. N Engl J Med 2010;363:1156-62.
- 4 Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A,

- Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009, Issue 4. Art. No.: CD001405.
- 5 Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. Eur Urol 2010, epub ahead of print.
- 6 Tombal B. Prostate cancer management: What does the future hold? Eur Urol 2010;(Suppl. 9):706-14.

- 7 Macfarlane RJ, Chi KN. Novel targeted therapies for prostate cancer. Urol Clin N Am 2010;37:105-19.
- 8 \* Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 Update. Eur Urol 2010;58:398-406.

\* à lire  
\*\* à lire absolument