

Quoi de neuf dans le domaine de la prostate en 2006 ?

Alexandre de la TAILLE (Créteil)



Où le patient trouve des informations
concernant la prostate ?

Bilan de prostate : HBP ou Cancer ?

Chimio : update 2006

HBP : Association ou non ?

Chirurgie : Robotique et Laser prostate



Où le patient trouve des informations concernant la prostate ?

- Population vieillissante
- Troubles mictionnels augmentent avec l'âge.
- Quid du cancer de la prostate ?
- Où trouver l'information ?

Où le patient trouve des informations concernant la prostate ?

- Entre le 18/4/03 et le 27/5/03
- Enquête sur le comportement mictionnel des français
- TNS Sofres Healthcare
- Questionnaire par courrier

- 3 877 hommes âgés de 50 à 80 ans
- Représentant la population française

- Questions démographiques et sociologiques,
- Score IPSS
- Sources d'information grand public

Où le patient trouve des informations concernant la prostate ?

- Taux de réponse : 81%
- 59% des hommes : très bien ou assez bien informé sur les TUBA
- Plus les hommes sont âgés, plus ils sont informés...

	TOTAL %	50-59 ans %	60-64 ans %	65-69 ans %	70 ans et + %
Bases	3158	1414	473	459	811
Très bien informé.....	12	<u>8</u>	10	16	<u>20</u>
Assez bien informé.....	47	<u>41</u>	50	53	<u>53</u>
<i>ST très + assez bien</i>	59	<u>49</u>	60	<u>69</u>	<u>73</u>
Assez peu.....	29	<u>36</u>	30	26	<u>18</u>
Très peu.....	9	<u>12</u>	7	<u>3</u>	<u>6</u>
<i>ST assez + très peu</i>	38	<u>48</u>	37	<u>29</u>	<u>24</u>
NR.....	3	3	3	2	4

Q29

Sur les troubles urinaires liés à l'âge, êtes vous ...

Où le patient trouve des informations concernant la prostate ?

➤ Sources d'information (plusieurs réponses étaient possibles) :

	TOTAL %	50-59 ans %	60-64 ans %	65-69 ans	70 ans et + %
Bases	2062	737	330	351	645
Par votre médecin traitant	71	<u>59</u>	71	78	<u>81</u>
Dans magazines / journaux...	31	32	35	33	<u>25</u>
Par des proches	22	29	24	20	<u>14</u>
A la télévision / radio	18	23	22	14	<u>13</u>
Dans livres / encyclopédies...	17	16	16	6	18
Par le pharmacien	2	2	1	1	2
Autres	5	6	2	4	4
NR	<1	1	<1	-	1

Q31. Comment avez-vous eu ces informations ?

Où le patient trouve des informations concernant la prostate ?

Q33. Parmi les sources d'information suivantes, quelles sont celles qui vous semblent les plus adaptées pour transmettre de l'information sur les troubles urinaires liés à l'âge chez l'homme ?

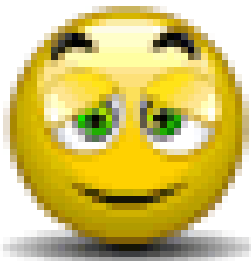
Bases	TOTAL %	50-59 ans %	60-64 ans %	65-69 ans %	70 ans et + %
	3158	1414	473	459	811
Le médecin généraliste	81	80	80	85	82
Le médecin spécialiste (urologue).....	56	<u>49</u>	54	61	<u>65</u>
La Caisse d'Assurance Maladie	46	50	46	49	<u>38</u>
Le Ministère de la Santé.....	30	33	29	32	<u>24</u>
L'Association Française des Urologues	14	15	12	14	14
Le pharmacien.....	9	11	7	7	10
Les laboratoires pharmaceutiques	4	4	2	4	5
NR	3	2	3	1	3
Autres	2	1	3	1	1



Bilan de prostate : HBP ou Cancer

Le « Bilan de la Prostate »

- **Le MG est en première ligne !**
- **Crainte du cancer, de la rétention et de l'opération +++**
- **Que proposer ?**
 - **Explication sur la prostate**
 - **Toucher rectal et interrogatoire**
 - **PSA, échographie de l'appareil urinaire**
 - **Consultation avec l'urologue**
- **Buts**
 - **éliminer un cancer**
 - **faire le bilan de ses troubles urinaires et les traiter**



Bilan de la Prostate

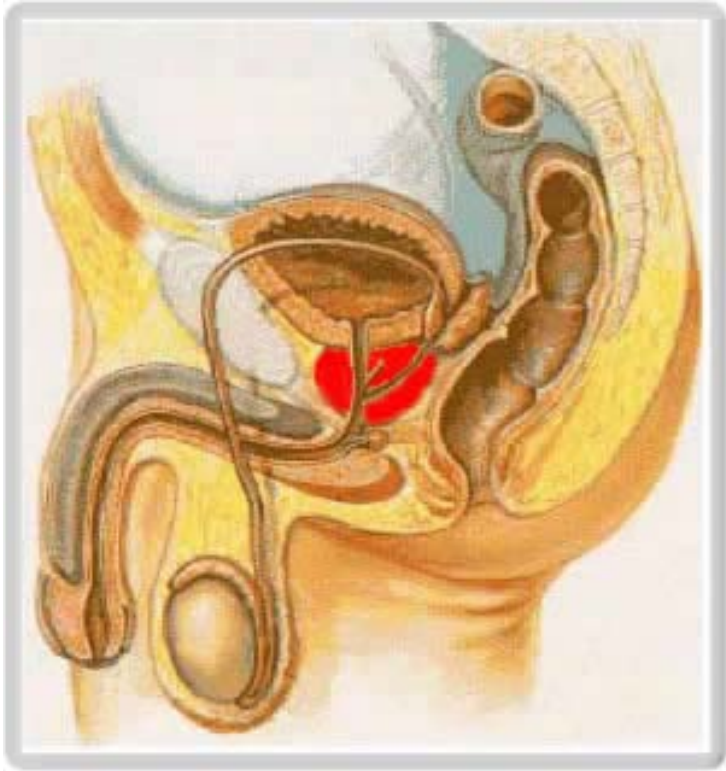
Que proposer ?

Prostate AFU ++++++

Bilan de la Prostate

Que proposer ?

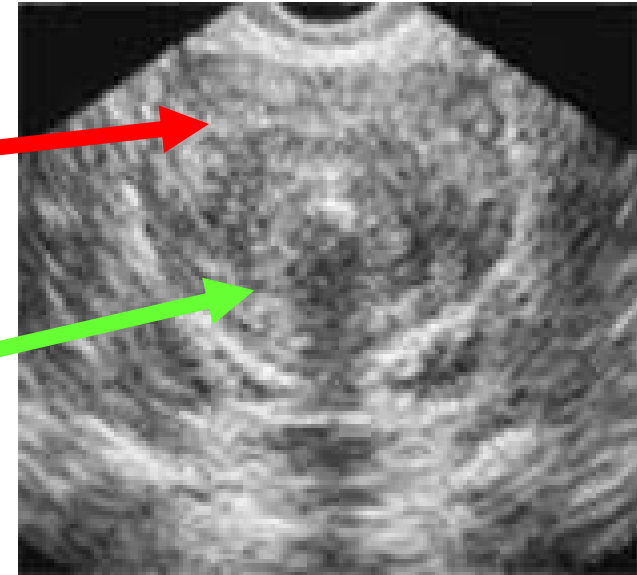
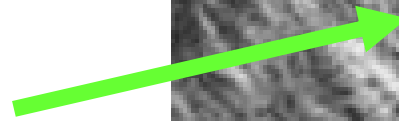
Explication sur la prostate, son rôle, sa place et ses 2 pathologies



Cancer



HBP



Que proposer ?

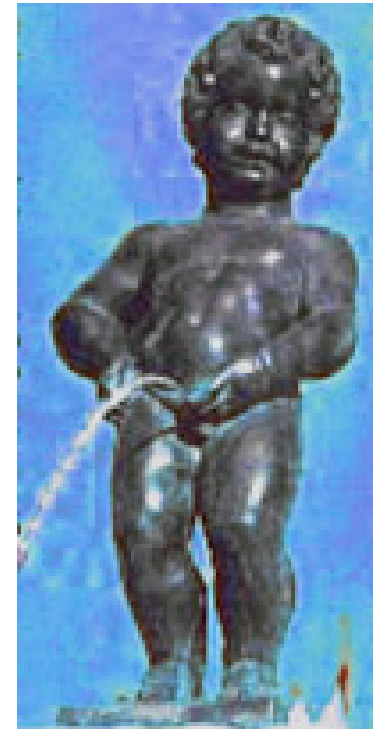
Interrogatoire sur les troubles urinaires !

Interrogatoire

Mictions nocturnes
Pollakiurie diurne
Dysurie
Impériosités
Fuites urinaires
Force du jet
Miction en 2 temps
Hématurie
Troubles de l'érection

Gêne +++

Score IPSS

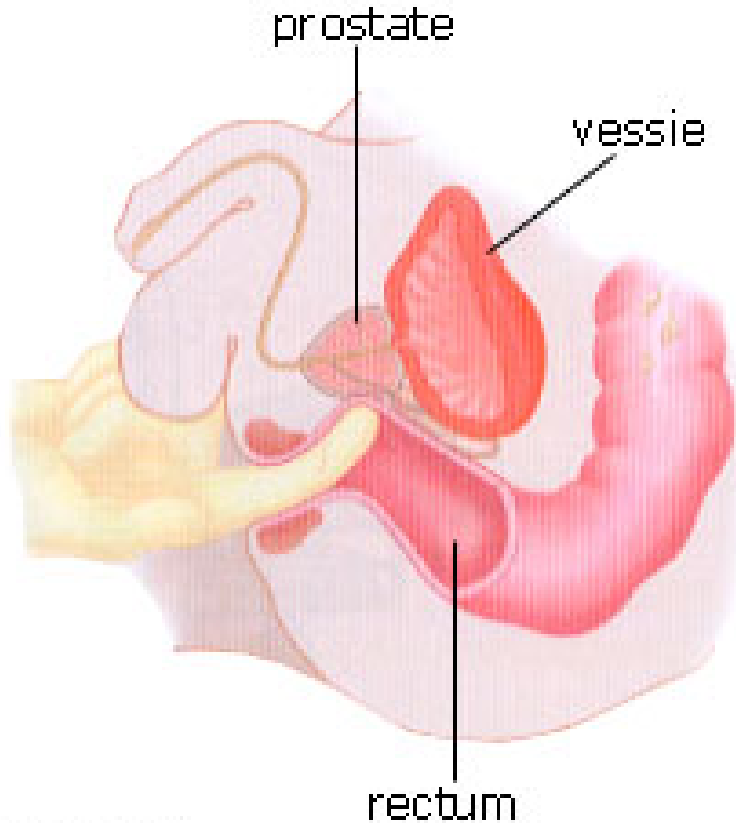


LE SCORE IPSS

Score IPSS	Jamais	Environ 1 fois/5	Environ 1 fois/3	Environ 1 fois/2	Environ 2 fois/3	Presque 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-à-dire démarrage du jet puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5
4. Au cours du dernier mois écoulé, après 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 dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5
7. Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif du matin) ?	Jamais (0)	1 fois (1)	2 fois (2)	3 fois (3)	4 fois (4)	5 fois ou plus (5)

Que proposer ?

Un toucher rectal !



Toucher rectal

Prostate

Normale : consistance souple, régulière et bilobée.

Prostatite : douloureuse

HBP : peut être augmentée de volume, perte son sillon médian, aspect régulier et homogène.

Cancer : nodule pierreux, envahissement pelvis, normal

Rectum : lésion de la paroi rectale ?

Selles : fécalome, méléna, rectorragie

Que proposer ?

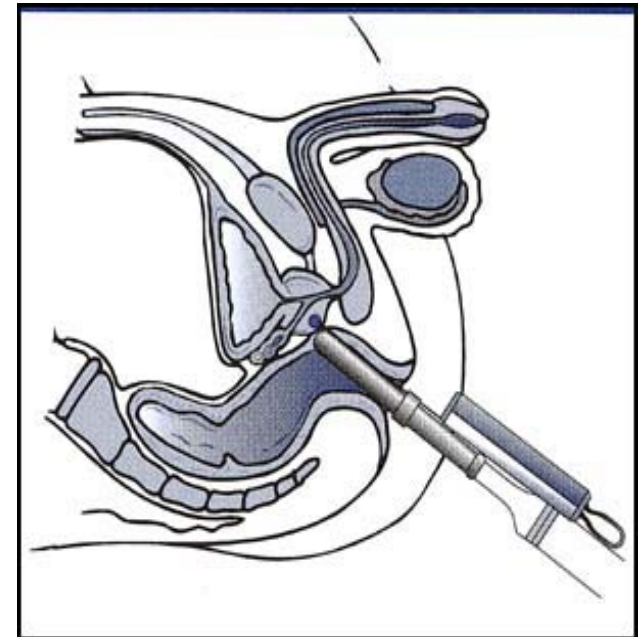
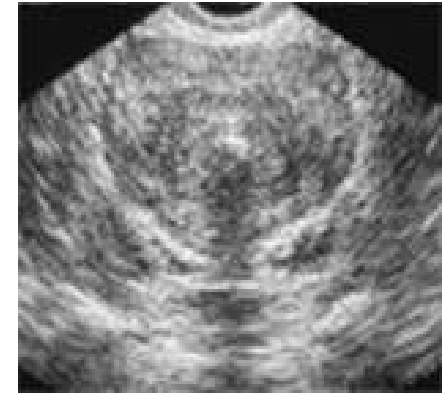
Échographie de l'appareil urinaire

Échographie

- Bilan prostate
 - volume
 - paroi vésicale épaissie
 - résidu postmictionnel
 - zone hypoéchogène suspecte

- Bilan vessie
 - lésion suspecte
 - retentissement
 - diverticules

- Bilan rénal
 - calcul
 - dilatation
 - lésion suspecte



Que proposer ?

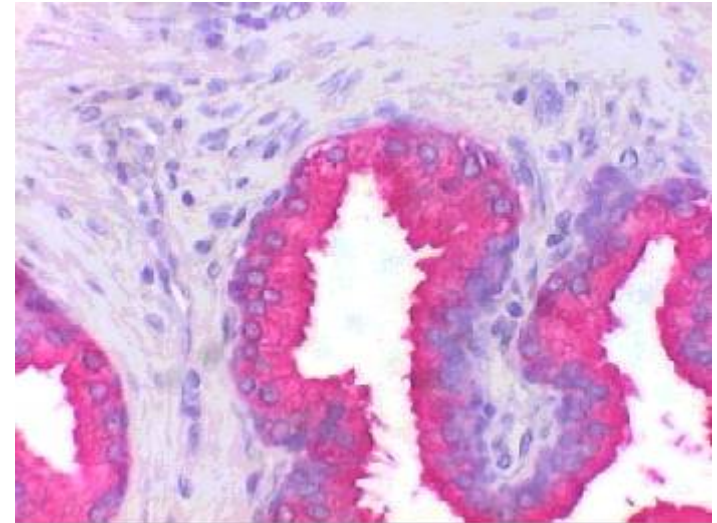
PSA : marqueur de la prostate !

PSA

- Protéine sécrétée par les cellules épithéliales
- Impliquée dans la liquéfaction du sperme
- Habituellement concentrée dans le sperme
- Passe sérique en cas
 - HBP
 - Prostatite
 - Cancer

- Taux normal < 4 ng/ml

- Taux ajusté à l'âge
 - 40-49 ans, PSA <2,5ng/ml
 - 50-59 ans, PSA <3,5ng/ml
 - 60-69 ans, PSA <4,5ng/ml
 - 70-79 ans, PSA <6,5ng/ml



Le « Bilan de la Prostate »

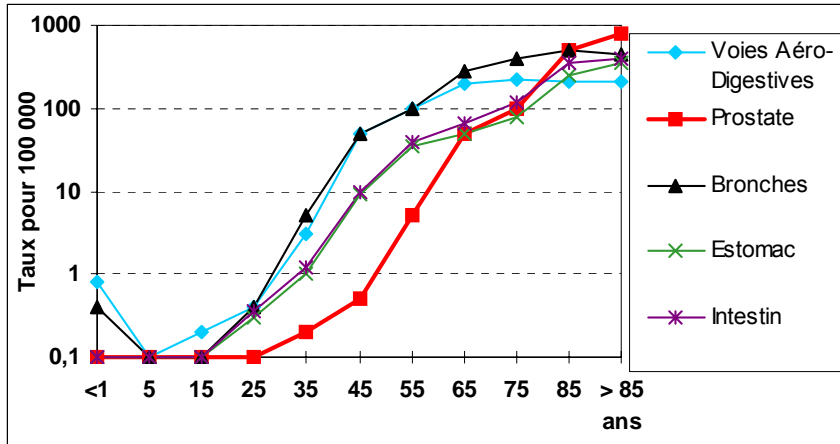
En fonction des résultats, que suspecter ?



Cancer ou HBP ?

Âge du patient

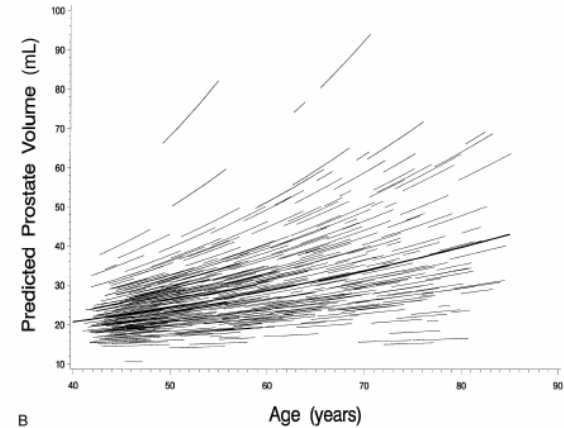
CANCER



20% des nx cas de cancer chez l'homme
1 homme sur 7 de plus de 50 ans
45% des cas diagnostiqués après 70 ans
0,3% avant 50 ans

50 000 nx cas en 2005 en France
10 000 décès en 2005 en France

HBP



	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans
Volume prostate	23,5 (20-29)	30,7 (23 - 37)	34,6 (28-43)	35,4 (29-51)

80% des hommes >80 ans
2 millions de français
1 million est traité
1 homme sur 10 sera opéré

Les 2 pathologies sont liées avec âge !

Cancer ou HBP ?

Troubles mictionnels

CANCER

Si un cancer est responsable de troubles mictionnels = tumeur localement très avancée avec PSA > 50ng/ml

Utilisation du PSA
= diagnostic plus précoce !

PSA supérieur à 50ng/ml ou N+M+ en France

- 1995 : 23%
- 2002 : 6% !

- 2005, à Mondor, < 4% des patients

HBP

IPSS	Total	50-59 ans	60-64 ans	65-69 ans	70 ans et plus
	3158	1414	473	459	811
	%	%	%	%	%
IPSS Mild	77	85	79	71	67
IPSS Moderate.....	14	9	13	19	22
IPSS Severe.....	3	2	2	3	3
NR.....	6	4	5	7	8

IPSS augmente avec âge !

Cancer ou HBP ?

Troubles mictionnels

CANCER



HBP

Les 2 pathologies co-existent !

Les troubles urinaires sont plus volontiers liés à une HBP qu'à un cancer !

Mais cela ne permet pas de s'arrêter là ...

Cancer ou HBP ?

Echographie

CANCER

Plages hypoéchogènes dans la zone périphérique hypervascularisée

50% de cancer

Normal : n'élimine pas le cancer !

HBP

Hypertrophie de la zone de transition

Aspect laminée de la zone périphérique

Retentissement sur le haut appareil

Mais cela ne permet pas de s'arrêter là ...

Cancer ou HBP ?

PSA

CANCER

PSA	Risque de cancer	Traitement
3 – 7	25%	Curable : 80%
7 – 30	65%	Curable : 50%
30 – 100	90%	Non curable Méta ganglionnaire
100 - 1000	100%	Non curable Méta osseuses

HBP

Âge (HBP)
= augmentation du PSA !

Étude de l'Olmsted County

Corrélation âge et PSA

Valeurs normales du PSA :

40-49 ans, PSA <2,5ng/ml

50-59 ans, PSA <3,5ng/ml

60-69 ans, PSA <4,5ng/ml

70-79 ans, PSA <6,5ng/ml

Cancer ou HBP ?

Quand adresser à l'urologue ?

Troubles urinaires invalidants malgré un traitement médical bien conduit.

Indication de biopsies prostatiques

Toucher rectal anormal

Aspect très suspect à l'échographie

PSA supérieur à la normale

adapté à l'âge

40-49 ans, PSA < 2,5ng/ml

50-59 ans, PSA < 3,5ng/ml

60-69 ans, PSA < 4ng/ml

> 75 ans, PSA < 6,5ng/ml

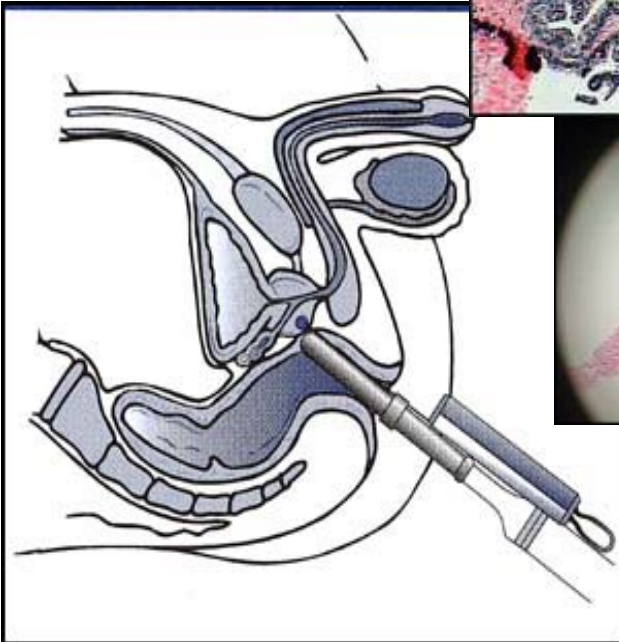
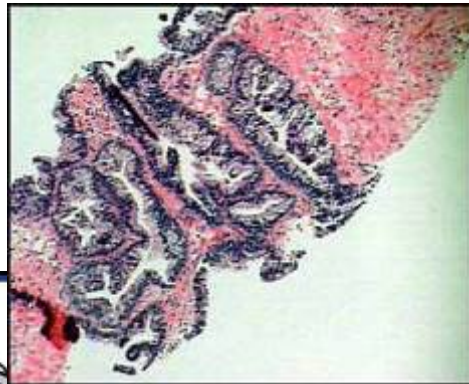
x2 si finastéride ou dutastéride !

Cancer ou HBP ?

TR, écho, PSA

CANCER

HBP



Biopsies prostatiques si :

Toucher rectal anormal

Aspect très suspect à l'échographie

PSA supérieur à la normale
adapté à l'âge
x2 si finastéride ou dutastéride

Cancer ou HBP ?

Quelle surveillance ?

Diagnostic précoce du cancer

- Pour tous les hommes entre 50 et 75 ans :
TR et PSA annuel
- A partir de 45 ans pour
 - les afro-antillais
 - les patients ayant un antécédent de cancer de la prostate

Surveillance annuelle des troubles mictionnels

Réévaluation par interrogatoire ou par score IPSS

Bilan prostate : HBP ou cancer ?

- Demande de bilan de prostate
 - question sous jacente : cancer de la prostate
- Source information adaptée et souhaitée
 - Le Médecin généraliste +++
- Bilan minimal
 - Interrogatoire sur les troubles et la gêne
 - Toucher rectal
 - PSA
 - (Echographie de l'appareil urinaire)
- Rassurer si
 - PSA, écho et TR normaux !
 - Si non biopsies prostatiques !
- Prendre en charge les troubles mictionnels



Chimiothérapie dans le cancer

de la prostate en 2006 ...

du cancer hormono-résistant

à la prévention du risque de récurrence

L'histoire débute...

avec les patients ayant un CaP
métastatique hormono-indépendant

- Patients le plus souvent âgés
- Présentant des pathologies d'organes associés
- Avec des métastases osseuses (80 %)
- Rarement des masses tumorales mesurables
- Symptomatologie douloureuse, cachexie, anémie
- Fracture pathologique (30 %), compression
- Médiane de survie : 9-12 mois

Définition de l'hormono-indépendance dans CaP

- Progression du CaP après 1 ligne d'hormonothérapie
 - Chirurgical (pulpectomie) ou médical
 - Avec testostéronémie $< 0,5$ ng/ml
 - Avec le test du syndrome de retrait des antiandrogènes
- Progression biologique du PSA
 - Elévation du PSA à trois reprises espacées d'une semaine d'intervalle libre par rapport à une valeur seuil

En 10 ans : 3 phases pour la chimiothérapie...

- Avant 1995 : réponse objective 6,5% et 21% de stabilisation
 - Pas de standard thérapeutique
 - Efficacité limitée de l'hormonothérapie de 2^{ème} ligne
 - Difficulté d'évaluationNouveaux critères : PSA, QOL, bénéfice clinique
- 2000 : AMM Mitoxantrone/prednisone
 - Amélioration de la qualité de vie
 - Études de Tannock *et al.* ; Kantoff *et al.*
- Décembre 2004 : AMM Taxane
 - Amélioration de la survie de 3 mois

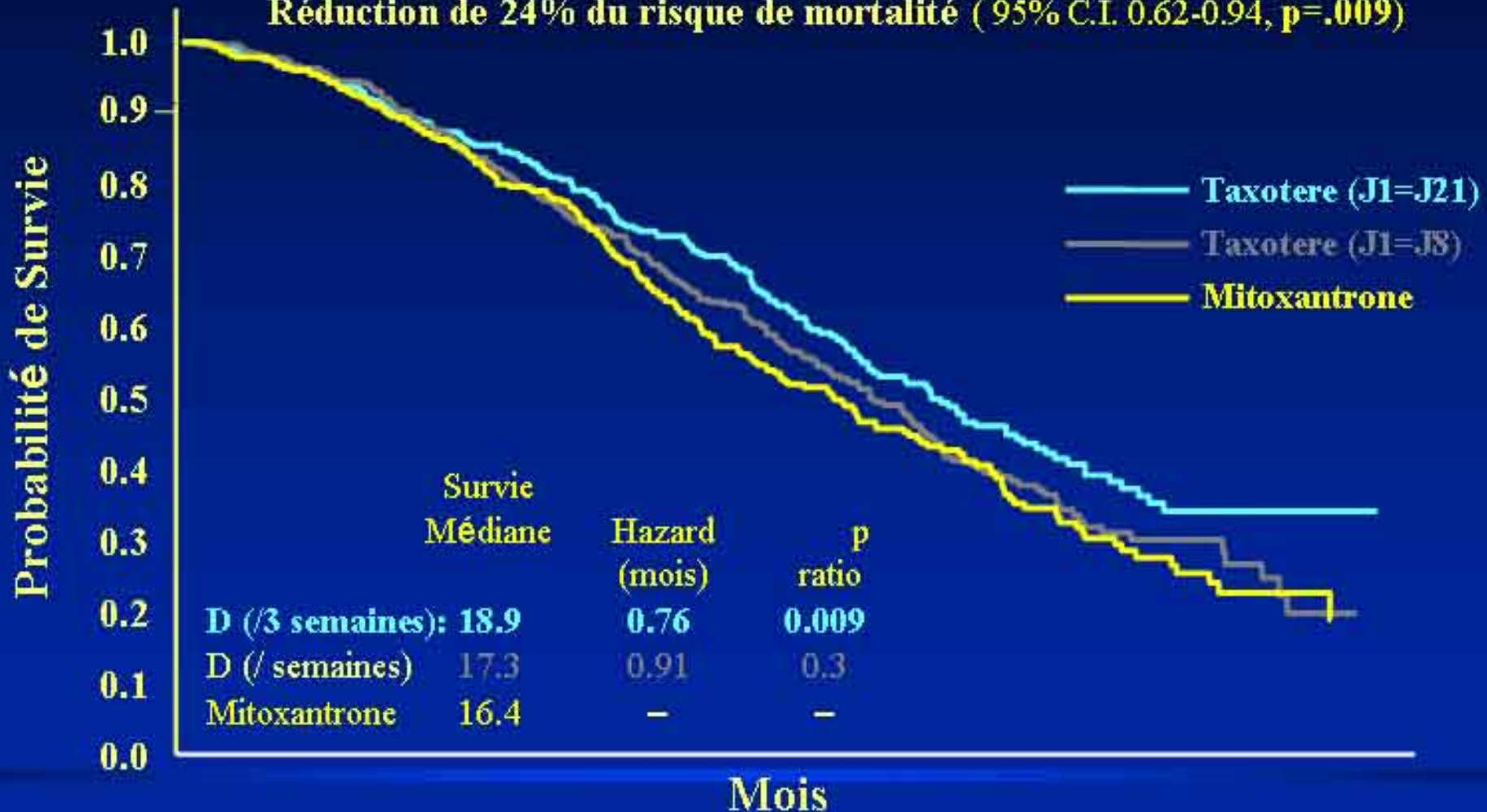




Chimiothérapie : ASCO 04

TAX 327: Survie globale

Réduction de 24% du risque de mortalité (95% C.I. 0.62-0.94, $p=.009$)

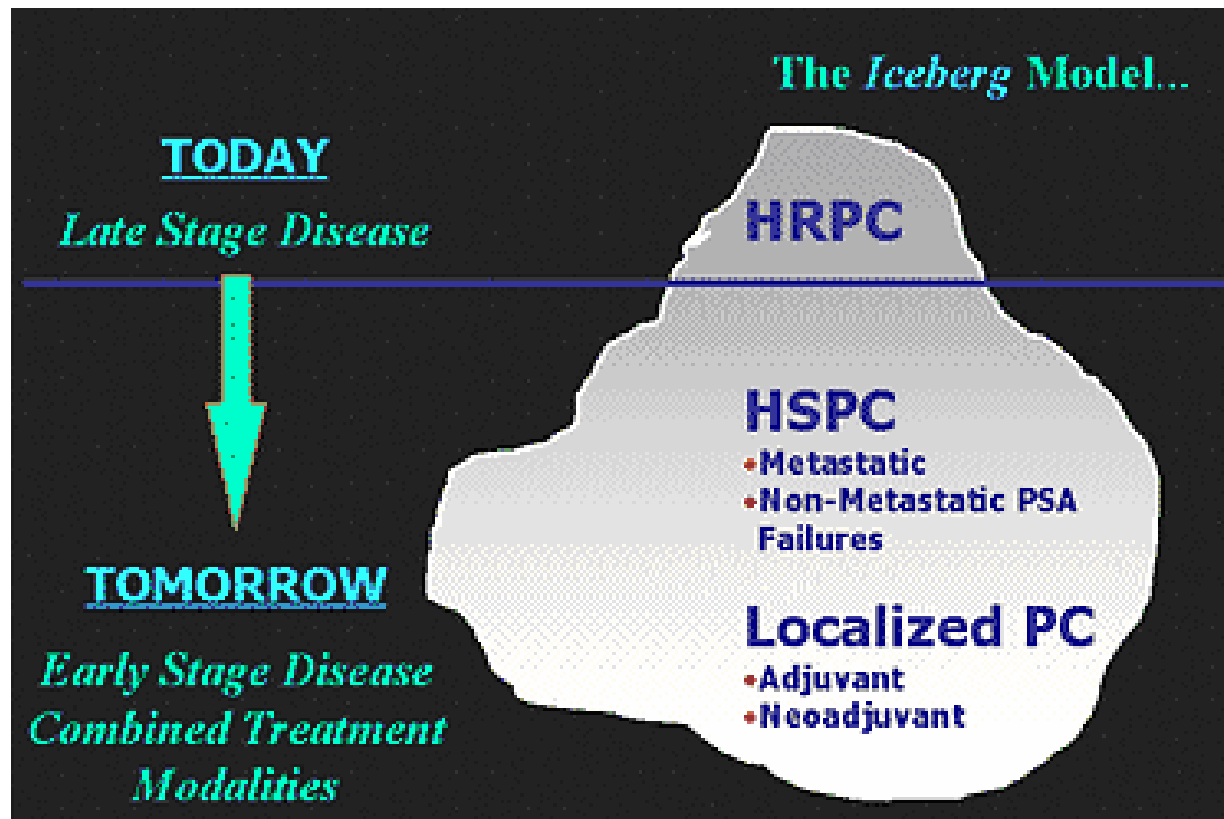


Chimiothérapie : ASCO 04

Taxotère (docétaxel)

AMM Novembre 2004

Chimio de référence pour le traitement
des cancers hormono-résistants



Chimiothérapie : l'avenir

➤ Métastatique hormono-sensible : **en cours**

➤ Récidive après traitement local : **en cours**

RTOG 0014 : HT vs HT+CT (n=1050)

Rising PSA CP03 : HT vs HT + docetaxel (n=252)




➤ Prévenir la récurrence : rôle du traitement adjuvant ou néoadjuvant... **en cours**

Mondor

Tax

Taxane : peu d'effets secondaires

- Toxicités hématologiques de grade 3/4

	 A	 B	 C
	DEP J2/21 (n=43)	DEP J2-8/21 (n=42)	MP (n=42)
Neutropénie	16 (37 %)	0	20 (48 %)
Neutropénie fébrile	0	0	3 (7 %)
Anémie	1 (2 %)	0	•3 (7 %)
Thrombopénie	0	1 (2 %)	1 (2 %)

Prise en charge du patient en Uro-Oncologie CHU Mondor, Créteil : Activité d'HAD

	2001	2002	2003	2004	2005
Prostate	13	19	24	11	27
Vessie	8	8	14	7	14
Rein	7	3	6	3	6
Total	28	30	44	21	47

Prise en charge du patient en Uro-Oncologie au CHU Mondor, Créteil : Activité d'HAD

2005 → 27 patients en HAD pour K de la Prostate

Chimiothérapie Taxotere

14 patients

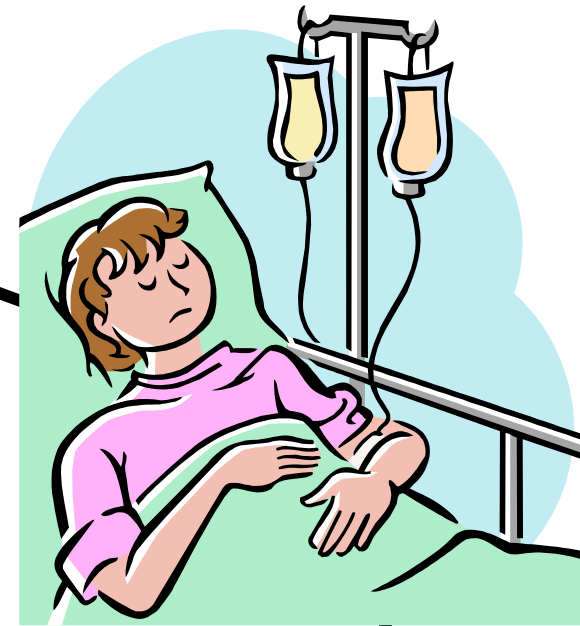
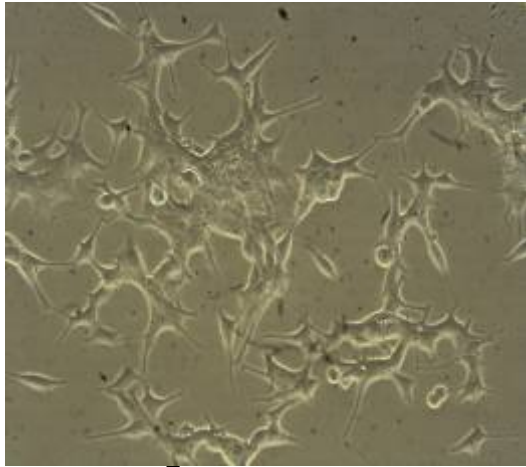
50% âgé de plus de 70 ans

Extrêmes : 70 - 81 ans

**Pas de complications majeures, pas d'hospitalisation
pour effets secondaires graves**

Lien HAD – service d'urologie – Oncologues – Urologues - MG

[Vordos BJU Int 2005]



**Importance de la continuité
entre la recherche et les patients**

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Faculté
de
Médecine

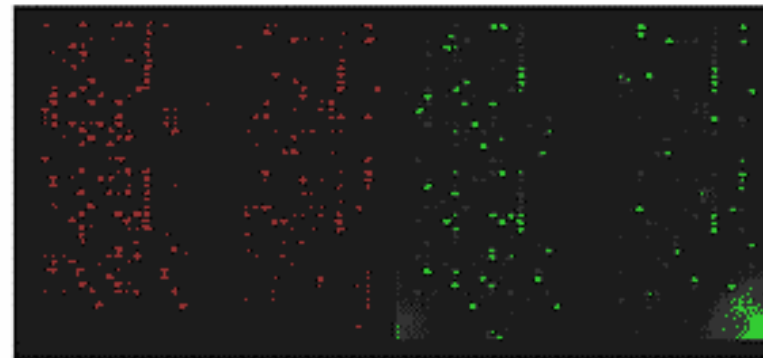
Créteil Paris XII



Protocole d'essai clinique couplé à la recherche +++

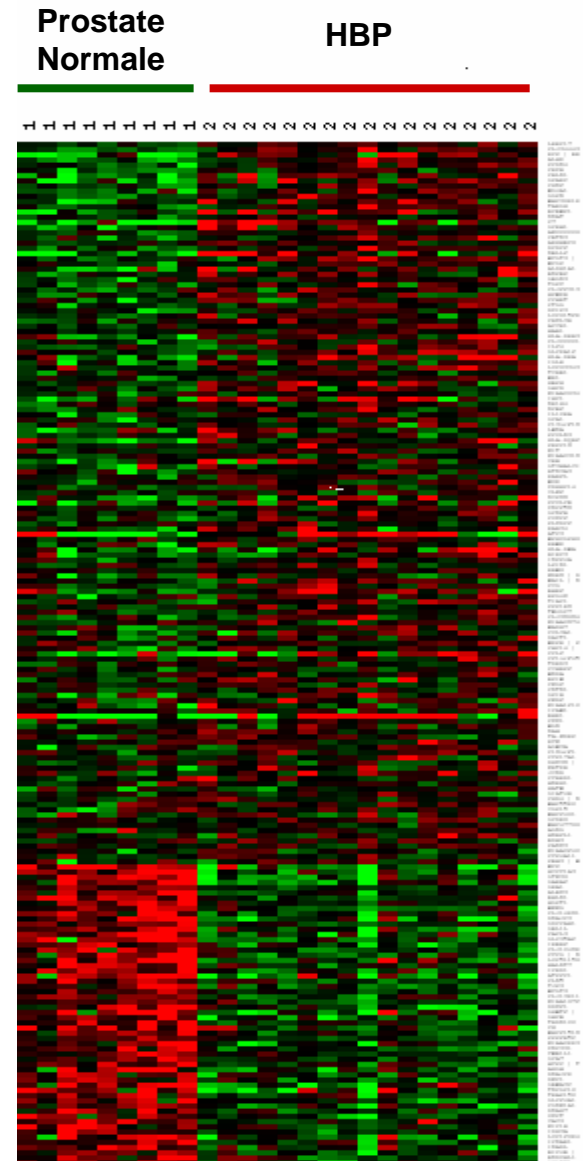
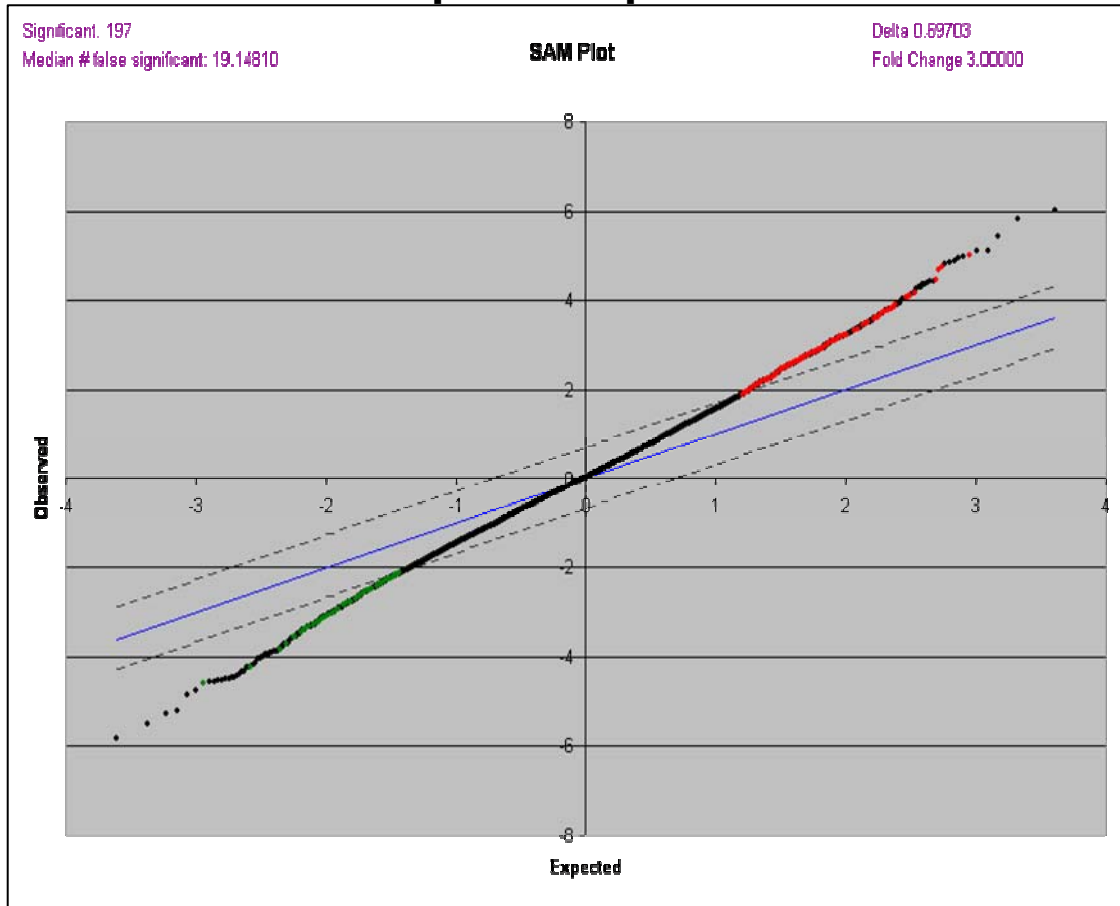
➤ Recherche

Etude des profils
d'expression génique par
Expressions Arrays ou puces
à ARN.



Protocole d'essai clinique couplé à la recherche +++

Comparaison du profil d'expression génique de l'HBP et du tissu prostatique normal



Profil d'expression génique spécifique de l'HBP

➤ Nouveaux traitements à venir :

- ✓ Inhibiteur des facteurs de croissance
- ✓ Inhibiteur de l'angiogenèse
- ✓ Inhibiteur du cycle cellulaire

➤ Nécessité d'étude clinique +++

➤ Nécessité d'un ciblage moléculaire du patient ++

HBP

Association thérapeutique ou non ?

Les exemples de traitements combinés sont fréquents

➤ Dans nombre de pathologies chroniques

- ✓ Hypertension

- ✓ Diabète ...

➤ En Urologie

- ✓ Calculs urinaires

- ✓ Cancer superficiel de la vessie

- ✓ Cancer avancé localisé de la prostate ...



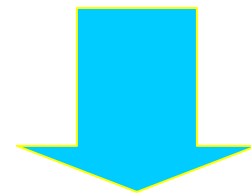
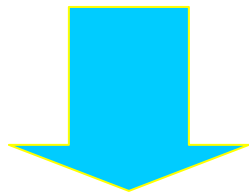
Troubles Urinaires du Bas Appareil (TUBA) liés à l'HBP

TUBA

**Symptômes
obstructifs**

**Symptômes
irritatifs**

- Effet de masse
- Tonus musculaire



TUBA = Prostate + Vessie + SNC

Prostate

**Contraction du
muscle lisse
Volume**

a1A

5a réductase

Détrusor

**Instabilité
Symptômes
irritatifs**

a1D > a1A

Récepteurs muscariniques

Moelle épinière

Lombo-sacrée

a1D > a1A - a1B

Arguments contre une association

- RMO 42 : « Il n'y a pas lieu d'utiliser l'**association de 2 médicaments ou plus**, pour traiter les troubles mictionnels de l'**hypertrophie prostatique bénigne** » ...
- ANAES 2003
« Il existe trois classes thérapeutiques pour le traitement médical de l'HBP symptomatique : il n'y a pas d'essai de méthodologie satisfaisante permettant d'établir la supériorité de l'une des trois classes thérapeutiques : alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, phytothérapie. L'efficacité des trois classes est qualifiée de modérée par l'AFSSAPS »

Arguments contre une association

➤ ANAES 2003 : ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS

« Ces recommandations seront à actualiser lorsque les résultats définitifs d'études en cours, en particulier sur les associations médicamenteuses pour le traitement de l'HBP, seront publiés. »

MTOPS

Inclusion entre 1993 et 1998

Âge > 50 ans
(moyenne : 62+/-7.7)

AUA SS : 8-35
(moyenne : 16.9+/-5.9)

Débitmétrie 4 à 15ml/sec
avec volume urinaire >125cc
(moyenne 10+/-2)

Characteristic	All Men (N=3047)
Age — yr	
Mean	62.6±7.3
Median	62.0
Race or ethnic group — no. (%)†	
White	2509 (82.3)
Black	270 (8.9)
Hispanic	223 (7.3)
Other	45 (1.5)
AUA symptom score‡	
Mean	16.9±5.9
Median	17.0
Prostate volume — ml§	
Mean	36.3±20.1
Median	31.0
Maximal urinary flow rate — ml/sec	
Mean	10.5±2.6
Median	10.6
Post-voiding residual volume — ml	
Mean	68.1±82.9
Median	39.0
Serum PSA — ng/ml	
Mean	2.4±2.1
Median	1.6
Serum creatinine — mg/dl¶	
Mean	1.1±0.2
Median	1.0

Recrutement et randomisation

Screening Visite 1

n = 4 391

Screening Visite 2

n = 3 483

Randomisés

n = 3 047

Placebo

n = 737

Finastéride 5mg

n = 768

Doxazosine 4 or 8 mg

n = 756

Association

n = 786



NIH NEWS RELEASE

Définition de la progression (ou aggravation)



Rétention

IRC lié à l'HBP

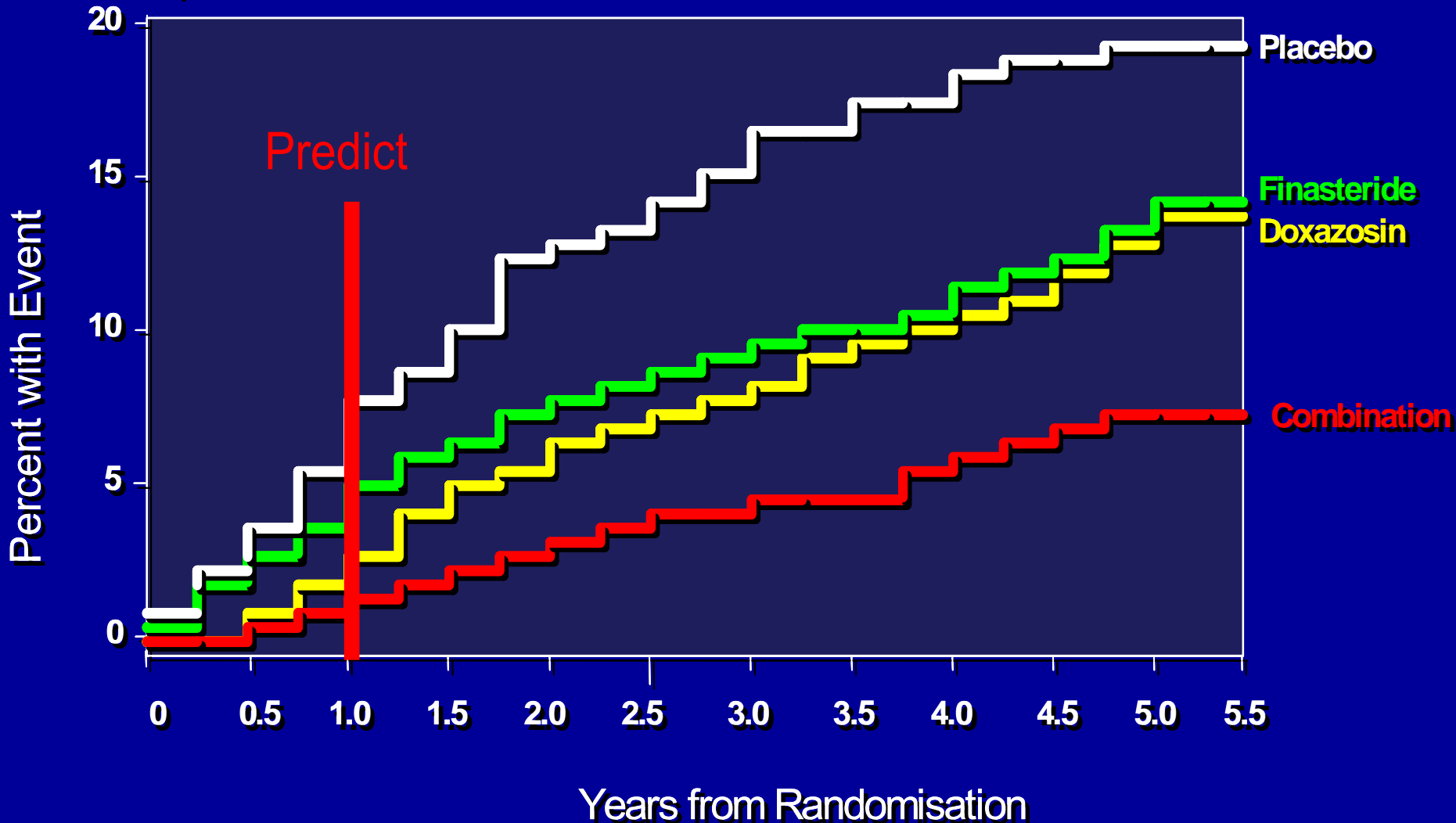
Infection récidivante ou uro-sepsis

Incontinence

Augmentation d'au moins 4 points du score AUA

Incidence cumulée d'aggravation

$p < 0.0001$; $df = 3$



10 effets indésirables les plus fréquents

Taux par année	Placebo	Doxazosine	Finastéride	Association
Dysfonction Erectile	3.6	3.9	4.9*	5.6*
Vertiges	2.5	4.8*	2.5	5.9*
Hypotension orthost.	2.5	4.4*	2.7	4.6*
Asthénie	2.2	4.5*	1.7	4.6*
Baisse de la libido	1.5	1.7	2.5*	2.8*
Troubles éjaculation	0.9	1.2	1.9*	3.4*
Œdème périphérique	0.7	1.0	0.8	1.4*
Dyspnée	0.6	1.0	0.6	1.3*
Somnolence	0.4	0.9*	0.4	0.9*
Syncope	0.3	0.5	0.5	0.7*

* Plus importants comparé au placebo $p < 0.5$

Associations thérapeutiques dans l'HBP Quand ?

- ✓ **En cas d'échec d'une monothérapie initiale**
- ✓ **Mais attention :**
 - ✓ **Coût**
 - ✓ **Observance**
 - ✓ **Effets secondaires**

Associations thérapeutiques dans l'HBP

Quels patients pourront en bénéficier ?

- ✓ α -bloquants + inhibiteur de la 5α -réductase
 - Prostate volumineuse
 - TUBA sévères (troubles obstructifs)
- ✓ α -bloquants + Antimuscarinique
 - 'Obstacle' et Vessie instable (troubles irritatifs)
- ✓ α -bloquants ou inhibiteur de la 5α -réductase + Extrait de plante
 - Aucune donnée publiée

CTMH

TRT médical de 1ère intention

Prostate < 30/40 gr

Prostate \geq 30/40 gr

α -bloquant
ou Extrait de Plante

α -bloquant ou 5 ARI
ou Extrait de Plante

Evaluation clinique après 3 ou 6 mois
(3 mois si α B/ extrait de plante, 6 mois si 5 ARI)

Succès : Arrêt du
traitement ou poursuite
surtout si F.R.

Intolérance
Chgt. de TRT dans la
même ou dans une autre
classe

Echec

Echec du TRT médical de 1ère intention : Symptômes et gêne persistants

TRT medical de
seconde ligne

Décision partagée
avec le patient

Chirurgie (ou alternatives «
peu invasives »)

$P. < 30/40$ gr

$P. \geq 30/40$ gr

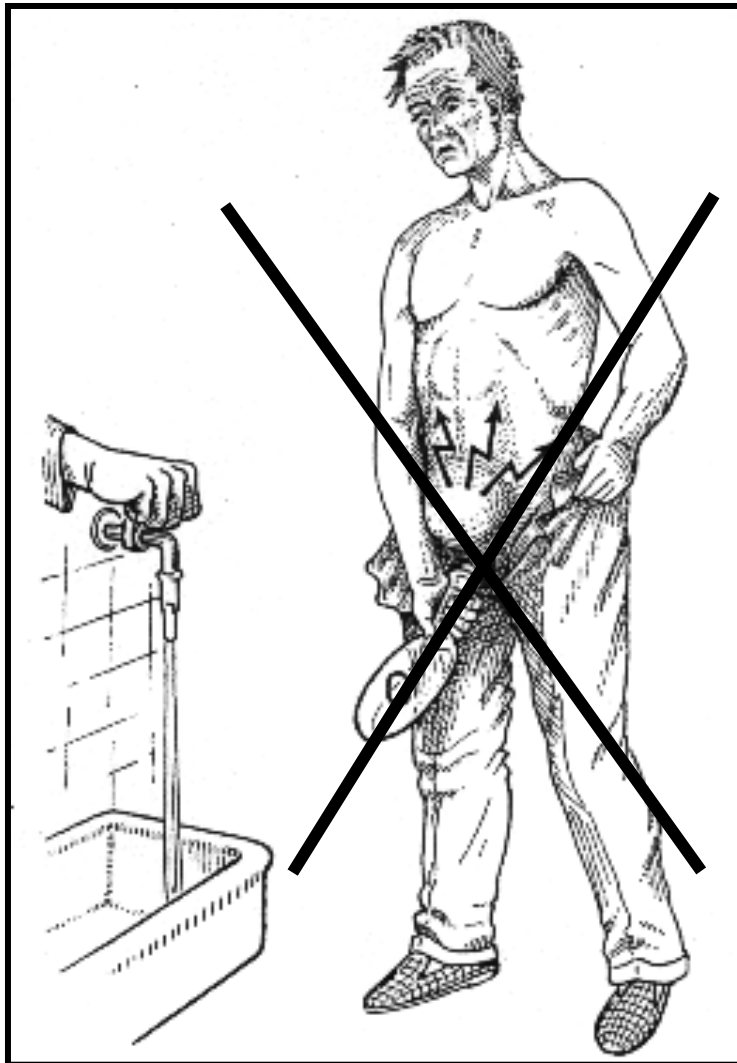
Extrais P. → α -B
Chgt. α -B
Assoc. Antimusc.

Extrais P. → α -B ou 5ARI
5ARI → α -B
 α -B → α -B ≠ ou 5 ARI
F.R.. : α -B + 5ARI
Association antimusc. si tr. Irritatifs.

**Evaluation clinique après 3 ou 6
mois**

Chirurgie (ou alternatives «
peu invasives »)

Anticholinergiques



**Les anti-
cholinergiques**

ne peuvent pas

**être prescrits en cas
d'HBP**

Anticholinergiques

- Or, ils sont utilisés !
- Revue de la littérature : 4 articles...
- Modifications des recommandations
- Attention : rechercher une autre cause d'impériosités
: T vessie, CE, calcul...
- CI : glaucome !

2 techniques chirurgicales en cours de développement pour la prostate ...



Laser vaporisation pour l'HBP

Avantages :

- sous anticoagulants
- durée de sondage et
d'hospitalisation plus court
- pas de saignement

Inconvénients :

- pas d'analyse des tissus
- temps opératoire plus long

Prostatectomie coelio assistée par robot



Maniabilité !



Vision 3D !





FIN

<http://urologie-chu-mondor.aphp.fr>