

Dutasteride (Avodart®) : un nouvel inhibiteur de la 5- α réductase pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate

Dutasteride (Avodart®) : a novel 5- α reductase inhibitor for treatment of benign prostate hypertrophy

M. Vanden Bossche¹ et J. Sternon²

¹Service d'Urologie, Hôpital Erasme, ²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

Le dutasteride (Avodart®) inhibe les deux isoenzymes de la 5- α réductase et réduit le taux de dihydrotestostérone. Il est efficace pour traiter l'hypertrophie prostatique bénigne symptomatique de plus de 30 cc.

En induisant la réduction du volume prostatique, le dutasteride améliore les symptômes (modérés à sévères) et le débit urinaire.

Il ralentit la progression de la maladie, baisse le risque de rétention urinaire aiguë et retarde le recours à la chirurgie.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 103-6

ABSTRACT

Dutasteride (Avodart®), a novel dual 5- α reductase inhibitor is effective for the treatment of benign prostate hypertrophy, of more than 30 cc because the reduction of the level of dihydrotestosterone.

By reducing prostatic volume, dutasteride improves moderate to severe symptoms and flow rate.

It allows a reduction of disease progression by reducing the rate of acute urinary retention and need for surgery.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 103-6

Key words : prostate, benign, 5- α reductase inhibitor, reducing disease progression

La prise en charge du patient présentant un adénome (ou une hypertrophie bénigne) de la prostate comprend 4 étapes¹.

- La simple observation du patient peu ou pas symptomatique, avec une prostate peu augmentée de volume, en lui faisant quelques recommandations : réduction des boissons alcoolisées, de café, des liquides le soir.
- Un traitement médical comportant :
 - soit des extraits de plante dont les effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs sont controversés ;
 - soit un alpha-bloqueur qui relâche le tonus des fibres musculaires lisses cervico-prostatiques, à risque d'hypotension orthostatique et de troubles de l'éjaculation ;
 - soit un inhibiteur de la 5-alpha réductase comme le finasteride (Proscar®) ou le dutasteride (Avodart®), réservé au traitement des adénomes de plus de 30 ou de 40 cc, capables d'obtenir une réduction du volume prostatique de 20 à 30 % grâce à la diminution du taux de dihydrotestostérone.

- En cas d'échec du traitement médical, se positionnent les méthodes mini-invasives : thermothérapie, TUNA (*transurethral needle ablation*), ultrasons focalisés, laser ; leur efficacité est moins durable que celle du traitement chirurgical, avec des risques hémorragiques réduits.
- Trois méthodes chirurgicales sont disponibles :
 - l'incision cervico-prostatique endoscopique ;
 - la résection transurétrale endoscopique, traitement de référence ;
 - l'adénomectomie par voie trans- ou pré-vésicale.

Au total, la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) se conçoit par paliers, selon la gêne fonctionnelle ou la survenue d'une complication (retentissement sur le haut appareil, rétention aiguë, infections des voies urinaires).

Le taux de croissance prostatique est plus élevé lorsque le volume prostatique dépasse 30 cc, avec comme conséquences l'aggravation des symptômes du

bas appareil urinaire et l'augmentation du risque de rétention urinaire aiguë.

Il existe une corrélation étroite entre le volume prostatique et le taux sérique du PSA (Antigène Prostatique Sérique), marqueur de la croissance prostatique².

Le développement de l'HBP dépend principalement de la dihydrotestostérone (DHT) qui résulte de la métabolisation de la testostérone par les iso-enzymes (types 1 et 2) de la 5- α réductase, présents dans de nombreux organes, notamment le foie et les organes génitaux.

Le type 1 est exprimé surtout dans l'épithélium prostatique, le type 2 est dominant dans le stroma prostatique (et dans les follicules pileux du scalp).

Dans le tissu prostatique normal, les types 1 et 2 sont exprimés pareillement dans les zones périphérique, centrale et de transition.

En cas d'HBP, les types 1 et 2 de la 5- α réductase sont augmentés par rapport à la prostate normale. En cas de cancer prostatique, le type 1 est augmenté mais non le type 2³.

Deux inhibiteurs de la 5- α réductase (5 ARI) sont disponibles :

- le finasteride qui bloque le type 2 ; il est prescrit pour traiter l'HBP (et la calvitie masculine) ;
- le dutasteride qui bloque les types 1 et 2 et provoque une baisse plus marquée du taux sérique de la DHT que le finasteride⁴.

LE DOSSIER DU DUTASTERIDE

Sa pharmacologie

Le dutasteride (Avodart®) est un 4-azastéroïde synthétique se présentant sous forme de capsules en gélatine à usage oral dosées à 0,5 mg.

Par rapport au finasteride (Proscar®), le dutasteride est un inhibiteur compétitif et spécifique des 2 iso-enzymes (types 1 et 2) de la 5- α réductase.

Après 1 et 2 semaines de prise quotidienne de 0,5 mg, les concentrations moyennes sériques de DHT sont réduites respectivement de 85 % et 90 %.

Après 2 ans de traitement, la diminution moyenne de DHT est de 94 %.

L'augmentation moyenne de testostérone sérique qui en découle est de 19 %, ce qui reste physiologique.

La réduction de la DHT sérique et intraprostatique conduit à l'atrophie du tissu épithélial et glandulaire, inversant ainsi le rapport stroma / épithélium.

La biodisponibilité du dutasteride est d'environ 60 % et diminue de 10 % avec la prise de nourriture.

La liaison aux protéines plasmatiques est de plus de 99 %.

La concentration sérique "de croisière" est obtenue après 6 mois. Onze pour-cent du dutasteride sérique se retrouve dans le sperme mais le calcul de la concentration dans une éjaculation montre une concentration 180 fois inférieure à celle qui retarde le développement fœtal *in utero*.

Le dutasteride est métabolisé dans le foie par les iso-enzymes des cytochromes P450 3A4 et 3A5. Il y a un risque d'accumulation en cas de co-prescription avec un inhibiteur du CYP450 3A4 (itraconazole, ketoconazole, verapamil, diltiazem, indinavir, rétonavir, cimétidine, érythromycine, ciprofloxacine).

L'élimination de la substance et de ses métabolites se fait essentiellement dans les selles.

Moins de 0,1 % de dutasteride est retrouvé dans les urines ; l'insuffisance rénale ne nécessite pas d'ajustement du dosage.

Aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée chez les personnes âgées.

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutasteride n'a pas été étudié mais la prudence s'impose en cas d'hépatopathie modérée, l'hépatopathie sévère représentant une contre-indication.

Il n'y a pas d'interaction avec les α -bloquants : alfuzosine (Xatral®), tamsulosine (Omic®), terazosine (Hytrin®).

Le taux de PSA diminue d'environ 50 % après 6 mois ; à partir de ce moment, la valeur du PSA doit être doublée pour dépister un cancer prostatique. Par ailleurs, le PSA libre diminuant de la même manière, le rapport PSA libre sur PSA total reste inchangé.

Les effets indésirables sont principalement d'ordre sexuel : 7 % de troubles de l'érection, 4 % de diminution de la libido, 2 % de troubles éjaculatoires et 2 % de gynécomastie⁵.

LES ETUDES

La dose quotidienne efficace⁶

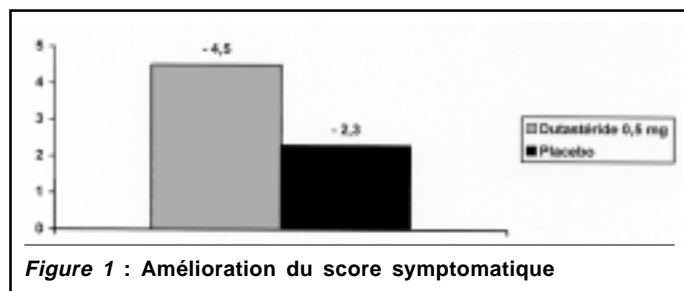
La dose de 0,5 mg de dutasteride a été choisie comme étant sûre et efficace ; elle diminue la DHT sérique de 85 % après 1 semaine, de 90 % après 2 semaines et de 95 % après 24 semaines (71 % avec le finastéride (5 mg)).

L'étude Pivot phase III⁴

Trois études randomisées, placebo-contrôlées ont été conduites pendant 2 ans (4.325 patients) avec le dutasteride.

La DHT a baissé de 90 % dans le bras dutasteride et augmenté de 9 % dans le bras placebo.

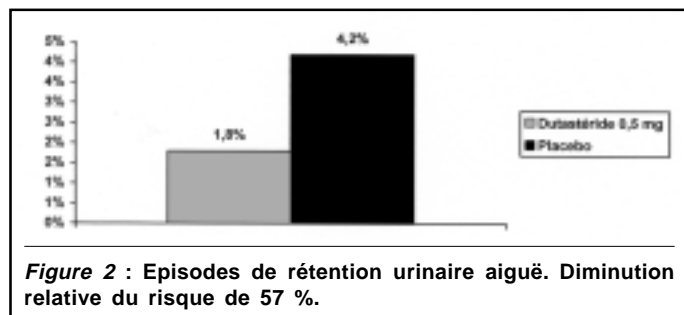
Le volume prostatique total est diminué de 25 % et le score symptomatique est abaissé de 4,5 points *versus* 2,3 points (Figure 1).



Le débit maximum est augmenté de 2,2 ml/sec dans le bras dutasteride *versus* 0,6 ml/sec pour le placebo.

Une analyse stratifiée basée sur le volume prostatique total (moins ou plus de 40 ml) et le PSA (moins ou plus de 3 ng/ml) a montré que les patients avec un volume prostatique et un PSA élevés ont un bénéfice plus important en termes du score symptomatique et du débit urinaire maximum.

Les épisodes de rétention urinaire aiguë étaient de 4,2 % dans le groupe placebo *versus* 1,8 % dans le groupe dutasteride, soit une réduction relative du risque de rétention de 57 % (Figure 2). Le recours à la chirurgie a diminué de 48 % dans le groupe dutasteride et cet effet protecteur a persisté pendant 4 ans sous traitement de même que l'amélioration de la symptomatologie et du flux urinaire ainsi que la réduction du volume prostatique et de la DHT⁷.



Le SMART trial⁸ : l'association dutasteride-tamsulosine

Cette étude montre que l'on peut prescrire le dutasteride en association avec un α -bloquant (tamsulosine) dans le but d'obtenir un soulagement rapide des symptômes chez les patients exposés au risque de progression de l'HBP.

Chez la majorité des patients, cette amélioration persiste après arrêt de l' α -1 bloquant après 8 semaines et poursuite du dutasteride en monothérapie.

Les patients présentant des symptômes sévères peuvent tirer bénéfice d'une bithérapie poursuivie pen-

dant 24 semaines.

La comparaison entre dutasteride et finasteride⁹

240 hommes ont été enrôlés dans une étude prospective, non randomisée et traités soit par dutasteride soit par finasteride.

Après 3 mois, l'amélioration symptomatique a été plus marquée dans le groupe dutasteride et, dans les 2 groupes, le meilleur résultat était obtenu lorsque les taux de PSA étaient les plus élevés.

Le bénéfice était supérieur avec le dutasteride pour un volume prostatique de 30 cc alors que la limite d'efficacité était à 40 cc pour le finasteride.

Dutasteride et détection du cancer prostatique

Une étude précédente avec le finasteride (*PCPT study*) avait démontré la diminution de l'incidence du cancer de prostate dans le bras finasteride *versus* placebo mais avec une plus grande proportion de cancers de haut grade de malignité.

Cette malignité accrue est controversée ; plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet mais n'ont pas encore pu être démontrées¹⁰.

Dans l'étude pivot " dutasteride *versus* placebo ", la fréquence de cancer de prostate était significativement plus basse dans le groupe dutasteride (15 %) ⁵.

Ceci a initié une nouvelle étude (REDUCE) pour tester l'hypothèse que le traitement par dutasteride pouvait diminuer l'incidence et la progression du cancer de prostate^{11,12}.

I. Dossier blanc du dutasteride

Efficacité attestée par :

- Réduction progressive pendant 4 ans du volume des gros adénomes prostatiques (30 cc) grâce à l'inhibition de 2 iso-enzymes de la 5- α réductase et la baisse de la DHT.
 - Amélioration de la symptomatologie et du débit urinaire.
 - A 2 ans, recours à la résection chirurgicale réduit relativement de 48 %.
 - Diminution du risque de rétention urinaire aiguë et de progression des adénomes. Résultats maintenus pendant 4 ans.
 - Franche supériorité sur finasteride (Proscar®).
- Bonne tolérance – Amélioration de la qualité de vie. Intérêt de l'association (non remboursée) Avodart® + Omic® (α -bloqueur) pour obtenir un effet symptomatique rapide. A maintenir pendant 3 à 6 mois puis poursuivre avec Avodart® en monothérapie. Administration aisée : 1 capsule/jour indépendamment des repas.

II. Dossier noir du dutasteride

Réservé aux adénomes prostatiques > 30 cc (échographie transrectale incontournable).

Efficacité différée de plusieurs semaines ou de plusieurs mois.

Effets indésirables de nature sexuelle : érection, éjaculation, libido.

Coût relativement élevé sans remboursement à ce jour (45 € pour 30 capsules).

Baisse du PSA de 50 % après 6 mois de traitement (piège en cas de cancérisation) d'où ajustement de la ligne de base du PSA en doublant la valeur du PSA.

Contre-indications : allergie, hépatopathie grave.

Interruption de la cure après 6 mois si échec.

Recommandations

1. Réduction de posologie
si hépatopathie légère à modérée ;
si co-prescription d'un inhibiteur du CYP450 3A4.
2. Préservatif en cas de grossesse : passage du dutasteride dans le sperme avec risque de tératogénicité.

III. Questions en suspens

1. Prévention du cancer prostatique.
2. Risque de survenue d'un cancer prostatique plus agressif observée avec le finasteride.

Etudes en cours

IV. Positionnement

Face à un adénome de plus de 40 cc, seul compétiteur : le finasteride (Proscar®), inhibiteur exclusif de la 5- α réductase de type 2 : action plus lente, effets indésirables sexuels plus fréquents. Au total, moins efficace et moins bien toléré que le dutasteride.

Face à un adénome > 30 cc avec un PSA > 1,5 ng/ml, 1^{er} choix, le dutasteride en respectant indications, contre-indications et recommandations.

CONCLUSION

Le dutasteride (Avodart®) est un puissant inhibiteur des 2 iso-enzymes de la 5- α réductase, bien toléré et rapidement efficace sur les symptômes de l'HBP surtout pour les prostatites de plus de 30 cc. Il diminue les risques de progression de la maladie en termes de rétention urinaire aiguë et de recours à la chirurgie.

De nouvelles pistes sont à l'étude concernant un hypothétique rôle dans la prévention du cancer prostatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fournier R : Traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Concours Med* 2005 ; 127 : 571-4
2. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M : The progression of benign prostatic hyperplasia : examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001 ; 39 : 390-9
3. Lehle C, Radvany F, Gil Diez De Medina S *et al* : Differences in steroid 5-alpha-reductase isoenzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999 ; 68 : 189-95
4. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H : Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000 ; 37 : 367-80
5. Roehrborn CG, Boyle P, Curtis Nickel J, Hoefner K, Andriole G, on behalf of the ARIA 3001, ARIA 3002, and ARIA 3003 study investigators : Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (Dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 ; 60 : 434-41
6. Clark RV *et al* : Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2179-84
7. De Bruyne F, Barking J, Van Erps P, Reis M, Tammela TLJ, Roehrborn C, on behalf of the ARIA 3001, ARIA 3002, and ARIA 3003 study investigators : Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004 ; 46 : 488-95
8. Barkin J, Guimaraes M, Jacobs G, Pushkar D, Taylor S, Van Vierssen OB, on behalf of the SMART-1 investigator group : Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 ; 44 : 461-6
9. Hagerty J, Ginsberg P, Harkaway R : A prospective, comparative study of the onset of symptomatic benefit of dutasteride *versus* finasteride in men with benign prostatic hyperplasia in everyday clinical practice. *Eur Urol* 2004 (Suppl 3) : 88 (abs 343)
10. Thompson IM, Goodman PJ *et al* : The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 211-20
11. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman CC, Slawin KM, Somerville M, Rittmaster RS : Effect of Dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 ; 64 : 537-41
12. Andriole G, Bostwick D, Brawley O *et al*, for the REDUCE study group : Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk : rationale and design of the reduction of dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004 ; 172 : 1314-7

Correspondance et tirés à part :

M. VANDEN BOSSCHE
Hôpital Erasme
Service d'Urologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 7 mars 2005 ; accepté dans sa version définitive le 25 mars 2005.