

Les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Novel therapeutics strategies in benign hypertrophy of prostate management

Th. Roumeguère

Service d'Urologie, Hôpital Erasme

RESUME

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une maladie progressive qui peut affecter tous les hommes à différents degrés, entraînant un retentissement certain sur la qualité de vie.

Les deux types de drogues communément utilisées pour le traitement de l'HBP symptomatique sont les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et les alpha-bloquants.

Ils ont une durée d'action relativement longue, permettant de prévenir la survenue de complications comme la rétention urinaire aiguë ou le recours à la chirurgie prostatique.

Le risque de progression et de développement de complications urinaires peut nécessiter une association de ces deux agents thérapeutiques afin d'obtenir une amélioration plus rapide et durable de la symptomatologie.

Les résultats de différentes études sont rapportés qui mettent en évidence l'intérêt de cette combinaison thérapeutique et soulignent l'apport d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase chez les patients présentant un volume prostatique important et un PSA élevé.

Compte tenu du risque de mauvaise observance et d'effets indésirables au long cours, après un traitement combiné pendant six mois par tamsulosine et dutastéride, l'arrêt de l'alpha-bloquant ne compromet pas les résultats obtenus.

Enfin, plusieurs études observationnelles ont attiré l'attention sur l'action potentiellement préventive des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sur le développement du cancer de la prostate par leur action anti-dihydrotestostérone. L'étude PCPT a confirmé une réduction de la prévalence du cancer de prostate chez un groupe de patients traités par finastéride (comparé à un groupe placebo).

Actuellement, le rôle préventif du dutastéride fait l'objet d'une étude (REDUCE) dont les résultats sont nécessaires pour mieux définir le rôle de l'inhibition de la 5-alpha-réductase dans la prévention du cancer de prostate.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 407-11

ABSTRACT

The benign hypertrophy of prostate (BPH) is a progressive disease which can assign all the men to various degrees, involving an unquestionable repercussion on the quality of life.

The two types of drugs commonly used for the treatment of the symptomatic BPH are the inhibitors of 5-alpha-reductase and the alpha-blockers. They last one relatively long action, making it possible to prevent occurred of complications like the acute urinary retention or the prostatic recourse to the surgery. A risk of progression and development of urinary complications can require an association of these two therapeutic agents in order to obtain a faster and durable improvement of symptomatology.

The results of various studies are reported which highlight the interest of this therapeutic combination and underline the contribution of an inhibitor of 5-alpha-reductase among patients presenting a significant prostatic volume and a high PSA. Taking into account the risk of bad compliance and side effects with the long course, after a treatment combined for six months by tamsulosine and dutasteride, the stop of the alpha-blocker allows a maintenance of the situation obtained. Lastly, several clinical studies made it possible to draw the attention to the potentially preventive action of the inhibitors of 5-alpha-reductase in the development of the prostate cancer by its action to the DHT. These observational studies left the place to the PCPT study which made it possible to confirm a reduction in the prevalence of the cancer of prostate in a group of patients treated by finasteride compared with a placebo group. Currently, the preventive potential role of the dutasteride is also the subject of a study (REDUCE). These results are necessary in order to better define the interest and the role of the inhibition of 5-alpha-reductase in a strategic attitude of prostate cancer prevention.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 407-11

Key words : BPH, inhibitors of 5-alpha-reductase, alpha-blockers therapeutic combination, prevention

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une maladie progressive qui peut affecter les hommes à différents degrés en fonction de leur âge¹. L'absence de prise en charge thérapeutique peut conduire à des complications sérieuses telles que la rétention urinaire aiguë et le recours à la chirurgie prostatique. Par ailleurs, le traitement de l'HBP, bien que basé sur les critères de l'*evidence based medicine* afin de prévenir les complications, doit également être adapté à l'individu, à ses choix et à ses attentes. La gêne représentée par les symptômes rapportés et leur impact sur la qualité de vie sont souvent les raisons principales de consultation². L'amélioration de cet inconfort reste un des buts importants à atteindre et un critère d'appréciation et de réussite du traitement.

Les α -bloquants et les inhibiteurs de la 5 α -réductase ont prouvé leur efficacité dans le traitement médicamenteux des troubles prostatiques. Ces 2 agents thérapeutiques agissent en synergie pour améliorer rapidement les symptômes rapportés par les patients, diminuer le volume de la prostate et éviter le recours à la chirurgie en prévenant la progression de la maladie.

LES INHIBITEURS DE LA 5 α -REDUCTASE

Ils agissent sur la composante statique de l'HBP en réduisant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), qui influence la croissance de la prostate, et induit une réduction du volume prostatique. Le finastéride est l'inhibiteur de la 5 α -réductase le plus ancien (inhibition du sous-type 2 de la 5 α -réductase), mais plus récemment, le dutastéride a été lancé en Belgique avec la particularité d'inhiber les sous-types 1 et 2 de la 5 α -réductase entraînant une baisse plus importante des taux de DHT sanguin et prostatique^{3,4}. Ces 2 produits induisent une augmentation du débit urinaire maximal (Q max) après 1 mois environ et améliorent le score international symptomatique de prostate (IPSS) après 4 à 6 mois d'autant que le volume prostatique est ≥ 40 ml^{5,6}. Ils réduisent l'incidence de survenue d'une rétention urinaire aiguë et le recours à la chirurgie prostatique^{7,8}.

LES α -BLOQUANTS

On dispose en Belgique de 3 α -bloquants : la terazosine, la tamsulosine et l'alfuzosine.

Ils agissent sur la composante dynamique de l'HBP en diminuant le tonus sympathique des fibres musculaires lisses de la vessie, de la prostate et de l'urètre.

La noradrénaline, principal neurotransmetteur du système nerveux sympathique stimule les récepteurs α_1 des cellules musculaires lisses de la vessie, de la prostate et de l'urètre provoquant une contraction de ces fibres et une augmentation de la résistance urétrale.

Les α_1 -bloquants neutralisent cet effet⁹. Comparés au placebo, les α -bloquants améliorent rapidement le Q max de 10 à 15 % et l'IPSS de 15 à

20 % dans un délai de 1 mois après l'instauration du traitement si le volume prostatique n'est pas trop important (< 40 ml)^{10,11}. Un des problèmes rencontré dans les études est le taux relativement important de patients qui interrompent le traitement après quelques mois, rendant plus difficile l'appréciation d'un traitement au long cours.

L'importance des symptômes présentés par certains patients et le retentissement sur leur qualité de vie nécessitent une amélioration plus rapide de la symptomatologie. D'où l'intérêt d'une association thérapeutique avec un α -bloquant et un inhibiteur de la 5 α -réductase d'autant plus que l'HBP est à risque de progression. En effet, les α -bloquants agissent rapidement sur les symptômes mais non sur l'évolution naturelle de la maladie, contrairement aux inhibiteurs de la 5 α -réductase. Les patients à risque de progression et de complications urinaires sont repris dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Facteurs de risque de progression de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Age > 70 ans
Sévérité des symptômes
Q max < 12 ml/s
Volume prostatique > 31 ml
Lobe médian intra vésical
IPSS > 17
PSA > 1,5 ng/ml
Association de ces différents facteurs

ETUDE MTOPS

L'étude MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*)¹² a porté pendant 6 ans sur plus de 3.000 patients présentant une HBP symptomatique. Elle a évalué l'efficacité de l'association d'un inhibiteur de la 5 α -réductase (finastéride) et d'un α -bloquant (doxazosine, non commercialisée en Belgique), comparée à un placebo et aux 2 produits pris chacun séparément afin de limiter la progression de l'HBP. Les principaux résultats sont repris dans le Tableau 2.

La réduction du risque de progression de l'HBP était de 67 % dans le groupe recevant l'association, 39 % avec l' α -bloquant et 34 % avec le finastéride (différence non significative).

La doxazosine retardait la survenue d'une complication comme la rétention urinaire et/ou le recours à la chirurgie alors que l'inhibiteur de la 5 α -réductase diminuait l'incidence de ces complications évolutives de l'HBP.

Il est intéressant de noter que l'évolution du volume prostatique était directement liée au taux initial de PSA, soit une augmentation de 3 ml/an si le PSA était > 3 , soit de 1 ml/an si le PSA était $< 0,8$ ng/ml. La réduction du risque de rétention urinaire et du recours à la chirurgie retrouvés dans le bras finastéride et dans le bras association a pris d'autant plus de signification que le volume prostatique et le PSA étaient élevés,

Tableau 2 : Résultats principaux de l'étude MTOPS (médiane évolutive).

	Placebo	Finastéride	Doxazosine	Association
Volume prostatique	+18 %	-16 %*	+18 %	-13 %*
Q max (ml/s)	+1,4	+2,2 *	+2,5*	+3,7*
IPSS	-4	-5*	-6	-7*

*Différence significative.

justifiant en cela l'indication thérapeutique.

L'augmentation de l'IPSS dans les bras placebo et α -bloquant était également dépendante du volume prostatique et du PSA en début d'étude. Les réductions de l'IPSS étaient les plus importantes dans le groupe doxazosine lorsque le PSA était < 1,5 ng/ml, alors que la tendance était inversée pour des PSA plus élevés, suggérant le rôle principal des inhibiteurs de la 5 α -réductase chez les patients présentant une grosse prostate et un PSA élevé. Actuellement en cours, l'étude COMBAT randomisée, en double aveugle, évalue l'association dutastéride et tamsulosine comparée à 2 autres groupes ne recevant chacun qu'un seul des produits.

Un traitement combiné au long cours peut être intéressant chez certains patients sélectionnés, fort symptomatiques, afin de maintenir la diminution du risque de progression de l'HBP. Se pose alors la question de l'observance des patients et des effets secondaires responsables d'arrêt du traitement.

Il est donc important de poser la question de l'intérêt du traitement combiné pendant une courte période et d'observer le maintien de l'amélioration des symptômes avec une monothérapie avec un inhibiteur de la 5 α -réductase.

ETUDE SMART-1

L'étude SMART-1 (*Symptoms Management after Reducing Therapy*)¹³ est une étude européenne menée chez 327 hommes qui a étudié l'association randomisée, en simple aveugle, pendant 6 mois d'un α -bloquant (tamsulosine) et d'un inhibiteur de la 5 α -réductase (dutastéride) et comparé ensuite l'évolution randomisée en double aveugle entre 50 % des patients continuant de recevoir la combinaison et 50 % recevant le dutastéride et un placebo pendant 3 mois. Les différents objectifs de cette étude étaient d'objectiver et de comparer les éventuels changements dans la symptomatologie urinaire rapportés par les patients après interruption ou non de la tamsulosine et l'évaluation de l'IPSS.

Les résultats sont rapportés sur la Figure 1.

Six semaines après avoir arrêté la tamsulosine, 77 % des patients (n = 147) se déclaraient améliorés ou stabilisés comparés à 91 % (n = 154) dans le groupe ayant continué le traitement associé. Cette satisfaction se maintenait chez 93 % des patients du groupe sans

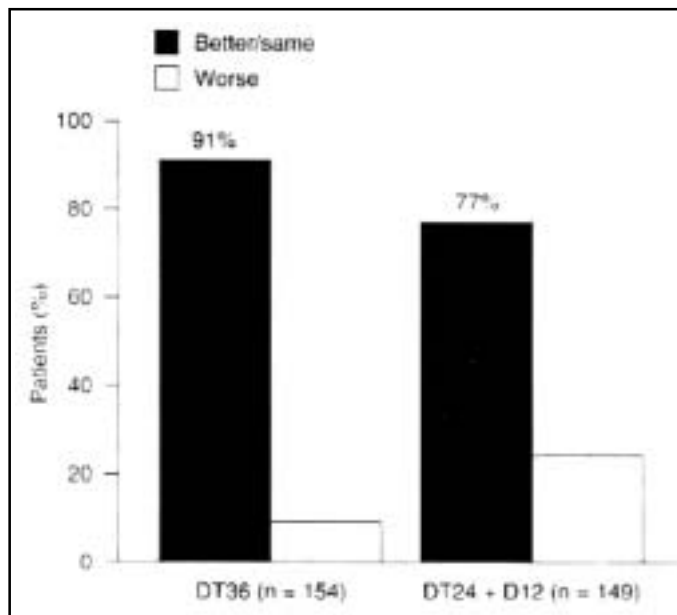


Figure 1 : Evaluation de la satisfaction des patients entre les bras traitement associé et monothérapie (après arrêt de la tamsulosine). Reproduction après acceptation (Barkin J. et al¹³).

tamsulosine 12 semaines après son arrêt. Peu de patients avec au départ des symptômes sévères (IPSS > 20) rapportaient une amélioration, suggérant la nécessité de maintenir une combinaison thérapeutique au-delà de 24 semaines.

L'évolution de l'IPSS est rapportée sur la Figure 2.

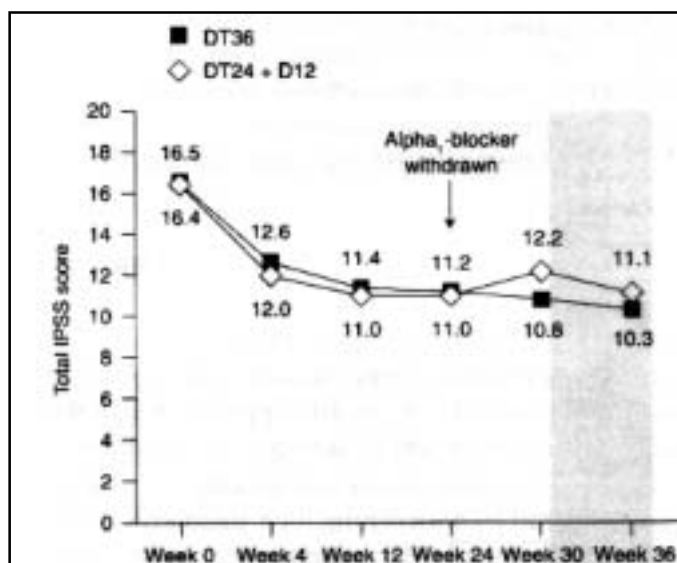


Figure 2 : Evolution de l'IPSS en fonction du traitement associé et de la monothérapie (après arrêt de la tamsulosine). Reproduction après acceptation (Barkin J. et al¹³).

Le score IPSS s'améliore rapidement pour tous les patients avant la 12^{ème} semaine (réduction de plus de 5 points de l'IPSS) puis reste stable et comparable entre les 2 groupes.

Peu d'effets secondaires et peu de différences ont été enregistrés entre les 2 groupes.

ROLE PARTICULIER DE LA 5 α -REDUCTASE

Plusieurs études cliniques ont permis d'attirer l'attention sur l'hypothèse d'une action préventive des inhibiteurs de la 5 α -réductase dans le développement du cancer de la prostate par son action sur la DHT¹⁴. Malheureusement, l'objectif principal de ces études n'était pas de mettre en évidence leur rôle dans la prévention du cancer de la prostate. Pendant les 4 années de l'étude PLESS (étude randomisée, en double aveugle, qui a comparé un groupe sous finastéride à un groupe de patients sous placebo), l'incidence du cancer de la prostate a été de 5,1 % dans le groupe placebo contre 4,7 % dans le groupe sous finastéride⁵. Dans l'étude MTOPS par exemple, un cancer de prostate a été mis en évidence chez 8,3 % des patients sous placebo, 7,4 % chez ceux recevant de la doxazosine, 5,3 % des patients dans le groupe finastéride et 7,9 % des patients recevant la combinaison des 2 traitements¹². L'hypothèse que les inhibiteurs de la 5 α -réductase pourraient avoir une influence sur la prévention du cancer de la prostate a été étudiée dans l'étude " *Prostate Cancer Prevention Trial* " (PCPT) qui a englobé près de 19.000 patients de plus de 55 ans avec un toucher rectal normal et un PSA < 3 ng/ml randomisés pendant 7 ans pour recevoir soit un placebo, soit du finastéride¹⁵. Une réduction de la prévalence du cancer de prostate a été retrouvée dans le groupe finastéride (18,4 %) comparée au groupe placebo (24,4 %), soit une réduction absolue du risque de 6 % mais avec des cancers plus agressifs.

Le rôle potentiel du dutastéride dans la prévention du cancer de la prostate fait actuellement l'objet d'une étude " *Reduction with Dutasteride of Cancer Events Trial* " (REDUCE). Les résultats de cette étude sont nécessaires pour estimer l'intérêt de l'inhibition de la 5 α -réductase dans la prévention du cancer de prostate.

CONCLUSIONS

Les inhibiteurs de la 5 α -réductase entraînent une diminution des taux de DHT dans le sang et la prostate. Ils réduisent le risque de rétention d'urine et de recours à la chirurgie, en diminuant le volume prostatique. L'inhibition des 2 sous-types de la 5 α -réductase par le dutastéride permet une plus grande rapidité d'action. L'étude MTOPS a démontré la persistance de l'action du finastéride chez les patients à risque de progression. Chez des patients sélectionnés à risque de progression, il apparaît nécessaire de prescrire un traitement associant un inhibiteur de 5 α -réductase et un α -bloquant. Le dutastéride peut être associé à la tamsulosine pendant une courte période afin d'entraîner une amélioration rapide des symptômes. Cette amélioration se maintient après l'arrêt de l' α -bloquant

chez 77 % des patients (étude SMART-1) si les symptômes sont peu sévères au départ. Enfin, les données cliniques obtenues avec les inhibiteurs de la 5 α -réductase suggèrent que la suppression de la DHT pourrait réduire le risque de cancer prostatique.

Une réalité malheureuse demeure : elle concerne le coût élevé, dans le traitement de l'HBP, de l'association de 2 molécules non remboursées...

BIBLIOGRAPHIE

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL : The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 ; 132 : 474-9
2. Rosen R, Altwein J, Boyle P *et al* : Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction : the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003 ; 44 : 637-49
3. Roehrborn CG, Andriole G, Schalken JA, Wilson T, Clark RV : Dutasteride, a novel 5-alpha-reductase inhibitor, reduces serum DHT to a greater extent *versus* finasteride and achieves finasteride's maximal reduction in a larger proportion of patients. *Eur Urol* 2003 ; 2 (Suppl) : 161
4. Vanden Bossche M, Sternon J : Dutasteride (Avodart®) : un nouvel inhibiteur de la 5 α -réductase pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : 103-6
5. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D *et al* : Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate : results of a four-year, randomized trial comparing finasteride *versus* placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999 ; 54 : 662-9
6. O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K : Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int* 2003 ; 92 : 262-6
7. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P *et al* : The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 557-63
8. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G : 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
9. Chapple CR : Selective α 1-adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia : rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1996 ; 29 : 129-44
10. Djavan B, Marberger M : A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999 ; 36 : 1-13
11. Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TMTW, Vaage S, Speakman MJ : Tamsulosin: 3-years long-term efficacy and safety in patients with LUTS suggestive of benign prostatic obstruction : analysis of a European multinational, multicenter, open-label study. *Eur Urol* 1999 ; 36 : 609-20
12. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM *et al* : The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2387-98
13. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB : Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 ; 44 : 461-6

14. Coltman CA, Thompson IM, Feigl P : Prostate cancer prevention trial update. Eur Urol 1999 ; 35 : 544-7
15. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM *et al* : The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 215-24

Correspondance et tirés à part :

Th. ROUMEGUERE
Hôpital Erasme
Service d'Urologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 6 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 4 juillet 2005.