

Cure de relaxation ou d'amaigrissement pour votre prostate

Jean Simard

M. G. Anvy se présente à votre cabinet. À peine a-t-il donné son nom à votre secrétaire qu'il cherche désespérément les toilettes. Comme une majorité d'hommes dans la soixantaine, il se plaint d'une gêne urinaire et son prostatisme l'incommode. Vous connaissez les différents médicaments à visée prostatique, mais quelle classe de médicaments serait le plus appropriée pour aider votre patient ?

L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE de la prostate, comme tout le monde le sait, est un problème très prévalent chez les hommes, qui se manifeste lorsque le volume de la prostate dépasse 30 cm³ et qui peut produire des symptômes urinaires¹.

Les symptômes urinaires peuvent toucher le stockage (symptômes irritatifs) ou la vidange de l'urine (symptômes obstructifs). Certains apparaissent également après la miction, soit l'écoulement postmictionnel ou la vidange incomplète de la vessie².

Étant donné que jusqu'à 90 % des hommes âgés présentent au moins un léger symptôme urinaire¹, il semble opportun d'effectuer une mise à jour des traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate à notre disposition.

Quelle est la différence entre un alphabloquant et un inhibiteur de la 5 alphaséductase ?

Alphabloquants

Les alphabloquants inhibent certains récepteurs adrénergiques alpha du bas appareil urinaire. Les premiers qui ont été utilisés dans le traitement des symptômes urinaires n'étaient pas sélectifs et leur dose n'était pas optimale. En outre, ils avaient un profil d'effets indésirables plus importants (hypotension). La térazosine

Le Dr Jean Simard, urologue, exerce à la Cité de la Santé de Laval et au Centre hospitalier de Saint-Eustache.

Encadré 1

Pourquoi faut-il utiliser des alphabloquants ?^{1,4,5,7,8}

- ⊗ Les alphabloquants procurent une atténuation rapide des symptômes et un accroissement du débit urinaire, mais ne réduisent pas le volume de la prostate.
- ⊗ Le risque d'échec est plus élevé lorsque le volume de la prostate est important.
- ⊗ Les alphabloquants ne réduisent pas le risque global à long terme de rétention urinaire ou d'intervention chirurgicale.
- ⊗ Les alphabloquants constituent un choix de traitement acceptable à long terme pour des patients ayant des symptômes urinaires modérés ou importants et un faible volume prostatique.

(Hytrin) et la doxazosine (Cardura), qui font partie de cette catégorie, ne sont plus prescrites d'emblée. Toutefois, certains patients y répondent très bien, car ils les prennent toujours. Ils n'ont donc pas à changer de traitement^{1,3,4}

Les alphabloquants employés de nos jours, soit la tamsulosine (Flomax) et l'alfuzosine (Xatral), sont dits urosélectifs et ciblent les récepteurs alpha 1, les plus nombreux dans la prostate et le col de la vessie. Ils sont sûrs et généralement bien tolérés par les patients. Leur

Tableau 1

Effets indésirables les plus fréquents des alphabloquants^{1,4,5}

⊗ Hypotension posturale.....	5 %
⊗ Étourdissements.....	5 % – 15 %
⊗ Congestion nasale.....	5 %
⊗ Céphalées.....	5 % – 10 %
⊗ Asthénie.....	5 % – 10 %
⊗ Éjaculation anormale : Tamsulosine (Flomax).....	3 % – 10 %

usage dans le traitement des symptômes urinaires se justifie par le fait que le tonus accru des muscles lisses de la prostate et du col de la vessie est responsable en partie de l'obstruction associée à l'hypertrophie bénigne de la prostate, qui finit par entraîner des changements physiologiques dans la vessie et des symptômes subséquents. Les alphabloquants n'influent pas sur le volume prostatique⁴ (*encadré 1*).

Le recours à un alphabloquant diminuerait les symptômes urinaires de 30 % à 40 % selon l'échelle International Prostate Symptom Score et augmenterait le débit urinaire de 16 % à 25 %^{1,3}.

Il est également possible que l'efficacité de ces agents repose sur la relaxation des muscles lisses de la vessie et sur le blocage de récepteurs du système nerveux central⁴. Les effets indésirables les plus fréquents sont indiqués dans le *tableau I*^{1,4,5}.

Fait à noter, il faut aviser les patients du risque d'hypotension orthostatique accru lié à l'association d'un alphabloquant et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5. Par contre, l'usage concomitant de ces deux types de médicaments n'est pas contre-indiqué⁶.

Inhibiteurs de la 5 alphaséductase

L'inhibition de la 5 alphaséductase entraîne une diminution importante des concentrations de dihydrotestostérone intraprostatique et une réduction subséquente du volume de la prostate^{9,10}. Les deux

Encadré 2

Pourquoi faut-il utiliser des inhibiteurs de la 5 alphaséductase ?¹¹

- ⊗ Réduction des symptômes de 30 % et des répercussions de l'hypertrophie bénigne de la prostate
- ⊗ Réduction du volume de la prostate (20 % – 30 %)
- ⊗ Augmentation du débit urinaire (1 ml/sec – 2 ml/sec)
- ⊗ Réduction du risque de rétention urinaire et d'intervention chirurgicale (50 %)

inhibiteurs de la 5 alphaséductase offerts sur le marché sont le dutastéride (Avodart) et le finastéride (Proscar) (*encadré 2*)¹¹.

De nombreuses études robustes, exhaustives et contrôlées ont confirmé les effets significatifs du dutastéride et du finastéride par rapport au placebo chez les hommes atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate^{11,12}.

En effet, on observe une diminution de 30 % des symptômes initiaux et une amélioration du débit urinaire de 1 ml/s à 2 ml/s. On note également une réduction du volume de la prostate de 20 % à 30 % ainsi qu'une réduction du risque de rétention urinaire de près de 50 %. Les inhibiteurs de la 5 alphaséductase influent donc sur l'évolution de la maladie^{11,12}.

Cependant, les bienfaits des inhibiteurs de la 5 alphaséductase ne se font généralement sentir qu'après de trois à six mois de traitement. Par contre, ils continuent de s'accumuler plus de quatre ans après le début du traitement. Quant aux principaux effets indésirables, ils sont énumérés dans le *tableau II*¹¹.

Rappel : L'utilisation d'un inhibiteur de la 5 alphaséductase aura pour effet d'abaisser le taux d'APS de moitié en six mois¹³, d'où l'importance de doser l'APS avant le traitement et de multiplier par deux le résultat des analyses effectuées pendant le traitement pour connaître la vraie valeur de l'APS. Si vous n'obtenez pas une baisse de 50 % après six mois, une orientation en urologie s'impose.

Les alphabloquants procurent un soulagement plus rapide des symptômes.

Repère

Tableau II**Effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de la 5 alpharéductase¹¹**

Les effets indésirables sont peu fréquents (1 % – 10 %), légers, leur intensité diminue en cours de traitement et sont réversibles après l'abandon de ce dernier.

- ⊕ Baisse de la libido
- ⊕ Troubles érectiles
- ⊕ Réduction du volume de l'éjaculat

Dois-je utiliser un alphabloquant ou un inhibiteur de la 5 alpharéductase ?

À court terme, les alphabloquants procurent un soulagement plus rapide des symptômes. Le risque de retraitement est surtout fonction du volume de la prostate, de l'intensité des symptômes et de la durée du traitement.

En cas de traitement prolongé et de volume important de la prostate, les inhibiteurs de la 5 alpharéductase sont équivalents ou meilleurs que les alphabloquants.

Les inhibiteurs de la 5 alpharéductase empêchent la maladie d'évoluer, ce qui n'est pas le cas des alphabloquants.

Match nul – Unissez vos forces !

Le traitement d'association offre la possibilité de maîtriser rapidement les symptômes et d'assurer aussi le succès à long terme.

En effet, deux études importantes ont confirmé la supériorité du traitement d'association sur les monothérapies, soit l'étude MTOPS⁷ (3047 hommes répartis au hasard dans un groupe recevant de la doxazosine (Cardura), du finastéride (Proscar), le traitement d'association ou le placebo, suivis en moyenne pendant 4,5 ans) et l'étude CombAT¹⁴ (comparaison du dutastéride (Avodart), de la tamsulosine (Flomax) ou

Tableau III**Pourquoi associer un alphabloquant à un inhibiteur de la 5 alpharéductase ?^{5,12}**

Deux études costaudes MTOPS⁵ et CombAT¹²
Résultats :

- ⊕ L'association d'un alphabloquant à un inhibiteur de la 5 alpharéductase :
 - ⊕ atténue les symptômes de l'hypertrophie bénigne ;
 - ⊕ diminue le risque de rétention urinaire ;
 - ⊕ diminue le risque d'intervention chirurgicale prostatique.
- ⊕ Lorsqu'on compare ces médicaments pris en association ou en monothérapie :
 - ⊕ les inhibiteurs de la 5 alpharéductase réduisent le risque d'évolution de la maladie ;
 - ⊕ les alphabloquants n'influent pas sur l'évolution de la maladie.

du traitement d'association pour un suivi de plus de quatre ans. Cette étude est toujours en cours (*tableau III*).

L'étude MTOPS a révélé la supériorité du traitement d'association en ce qui a trait aux principaux paramètres définissant l'évolution clinique : augmentation de quatre points ou plus sur l'échelle des symptômes de l'American Urological Association, rétention urinaire aiguë ou nécessité d'une intervention chirurgicale⁷.

Les résultats de l'étude CombAT, plus récente, ont confirmé le net avantage d'un traitement d'une association alphabloquant et inhibiteur de la 5 alpharéductase en ce qui a trait à l'amélioration des symptômes ainsi qu'à la diminution du risque d'évolution de la maladie, ce qui réduit par le fait même le taux de rétention urinaire et d'intervention chirurgicale.

Traitement d'association : résumé

La capacité des inhibiteurs de la 5 alpharéductase de supprimer la dihydrotestostérone et de réduire le

Seuls les inhibiteurs de la 5 alpharéductase préviennent l'évolution de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Repère

volume prostatique constitue le fondement de la pharmacothérapie à long terme chez les hommes atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate. Seuls ces agents ont la capacité de prévenir l'évolution des symptômes et l'apparition des complications. L'ajout d'un alphabloquant à un inhibiteur de la 5 alpharéductase amène un soulagement plus rapide des symptômes chez les patients appropriés.

Les effets indésirables du traitement d'association sont semblables à ceux de la monothérapie, sauf pour les troubles de l'éjaculation où il peut se produire un effet additif.

L'alphabloquant peut être arrêté après un certain temps (six mois) chez la majorité des patients, sauf chez ceux présentant le plus de symptômes et dont le volume de la prostate est important, qui doivent donc continuer le traitement par association¹⁴.

Quelles autres molécules peuvent atténuer les symptômes ?

Utilité des anticholinergiques

L'hyperactivité vésicale est souvent associée à une hypertrophie bénigne de la prostate. En effet, l'obstruction du col vésical entraîne des modifications de la vessie provoquant des mictions fréquentes et non maîtrisées. C'est ce qu'on appelle le « prostatisme irritatif ».

Les hommes présentant une obstruction du col vésical continuent à souffrir d'hyperactivité vésicale dans une proportion de 40 %, même une fois l'obstruction corrigée. Une hyperactivité du détrusor et des symptômes d'hyperactivité vésicale peuvent accompagner une obstruction du col vésical. L'association d'un anticholinergique à un alphabloquant peut leur être bénéfique, à condition d'assurer un suivi serré pour éviter que les patients présentent une rétention urinaire.

Bien que les antimuscariniques ne soient pas officiellement indiqués dans le traitement de l'obstruction du col vésical, les recherches actuelles tendent à montrer qu'ils sont efficaces et relativement sûrs chez certains patients souffrant de symptômes obstructifs et d'hyperactivité vésicale.

À cet égard, l'étude de Chapple et coll.¹⁵ a révélé une amélioration de la qualité de vie lorsqu'un anticholinergique a été ajouté à un alphabloquant quand l'hyperactivité vésicale est importante (au moins une miction impérieuse et huit mictions par jour).

A PRÈS UN AN DE TRAITEMENT par un alphabloquant, les symptômes de M. Anvy sont réapparus et son taux d'APS est de 1,5 ng/ml. Vous lui expliquez alors les avantages et les inconvénients d'ajouter un inhibiteur de la 5 alpharéductase à son traitement initial, ce qu'il accepte. Six mois plus tard, ses symptômes se sont nettement atténués, son taux d'APS est rendu à 0,7 ng/ml et l'alphabloquant a pu être cessé. Vous avez devant vous un M. Anvy rajeuni de dix ans. ☞

Date de réception : le 21 décembre 2010

Date d'acceptation : le 18 février 2011

Le D^r Jean Simard a été conférencier pour Glaxo en 2009-2010 et pour Astellas en 2010.

Bibliographie

1. Kirby R, Lepor H. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. Dans : Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et coll., rédacteurs. *Campbell's Urology*. 9^e éd. Philadelphie : Saunders ; 2007. p. 2766-802.
2. Abrams O, Cardozo L, Fall M et coll. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003 ; 61 (1) : 37-49.
3. Lepor H. Alphablockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2007 ; 9 (4) : 181-90.
4. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU Int* 2005 ; 95 (4) : 29-36.
5. Patel AK, Chapple CR. Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care. *BMJ* 2006 ; 333 (7567) : 535-9.
6. Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on α -blocker interactions. *Am J Cardiol* 2005 ; 96 : 42M-46M.
7. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et coll. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clin-

L'hyperactivité vésicale est souvent associée à une hypertrophie bénigne de la prostate. L'association d'un anticholinergique et d'un alphabloquant peut être bénéfique chez les patients atteints.

Repère

- ical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 ; 349 (25) : 2387-98.
8. de la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C et coll. Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2002 ; 167 (4) : 1734-9.
 9. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hypertplasia. *Eur Urol* 2000 ; 37 (4) : 367-80.
 10. Steers WD. 5-a activity in the prostate. *Urology* 2001 ; 58 (suppl. 6A) : 17-24.
 11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et coll. 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 (3) : 434-41.
 12. Leam SJ, Scott LJ. Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders. *Drugs* 2008 ; 68 (4) : 463-85.
 13. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et coll. 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 (4) : 662-9.
 14. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et coll. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms

Prostate's relaxation or slimming treatment. Basis of long-term therapy for benign prostatic hyperplasia rests on 5 alpha-reductase inhibitors' capacity to reduce prostate volume. These are the only drugs that will prevent progression of symptoms and emergence of complications. Addition of an alpha-blocker will bring relief more rapidly, and an anticholinergic will help control associated over-active bladder.

- in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 ; 179 (2) : 616-21.
15. Chapple CR, Herschorn S, Abrams P et coll. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an α -blocker: effect of baseline prostate-specific antigen concentration. *BJU Int* 2010 ; 106 (9) : 1332-8.