

Le traitement médical de l'hypertrophie bénigne de la prostate

D.H. TALEB-BENDIAB,
Service d'Urologie,
CHU Tidjani Damerdji, Tlemcen

Résumé

L'hypertrophie bénigne de la prostate est la pathologie la plus fréquemment retrouvée dans le cadre du syndrome du bas appareil urinaire (SBAU) chez l'homme à partir de 50 ans. Sa prise en charge thérapeutique médicale comporte plusieurs volets : des règles hygiéno-diététiques, la phytothérapie, les alpha-bloquants et d'autres classes thérapeutiques en association.

>>> Mots-clés :

Hyperplasie prostatique, extraits de plantes, alphabloquants, inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, inhibiteurs de la PDE5.

Introduction

L'hypertrophie bénigne de la prostate est la pathologie la plus fréquemment retrouvée dans le cadre du syndrome du bas appareil urinaire (S.B.A.U) chez l'homme à partir de 50 ans. C'est la conséquence d'une hyperplasie adéno-leiomyo-fibromateuse de la zone de transition prostatique qui est androgéno-dépendante [1].

Le diagnostic clinique se fait devant des signes de syndrome obstructif et/ou irritatif [2], le score I-PSS [3], et le toucher rectal appréciera la taille de la glande et sa régularité. Les explorations sont dominées par la débitmétrie [4], l'échographie pelvienne [5] et le dosage du PSA [6].

Le traitement est varié selon la sévérité des symptômes et des complications. Le traitement médical comprend des simples règles hygiéno-diététiques aux traitements plus spécifiques.

Méthodes thérapeutiques

a. Abstention – surveillance [7] : La sévérité des symptômes n'étant pas proportionnelle au volume prostatique, certains patients restent paucisymptomatiques. Cette attitude paraît donc d'autant plus justifiée que les symptômes liés à l'HBP fluctuent avec le temps, s'aggravant parfois, mais aussi s'amendant spontanément pour

Abstract

Benign prostatic hyperplasia is the most common pathology found in lower urinary tract syndrome (SBAU) in elder men 50 years of age and over. Its medical treatment includes several aspects of hygiene and dietetic rules, herbal medicine, alpha-blockers and other therapeutic classes in combination.

>>> Key-words :

prostatic hyperplasia, plant extracts, alpha blocker, 5-alpha-reductase inhibitors, PDE5 inhibitors.

de longues périodes [8]. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive en raison des risques évolutifs.

Cette attitude est associée à des règles hygiéno-diététiques : correction d'une obésité, d'une constipation, équilibre d'un diabète, arrêt des excitants (tabacs, alcools, café), des aliments épicés, réduction des boissons le soir, rechercher la notion de prise de certains médicaments : anticholinergiques, neuroleptiques, diurétiques.

b. Traitements médicaux [9] : La phytothérapie est la classe thérapeutique la plus ancienne, dont une molécule a fait récemment l'objet d'études de qualité [10]. Les alphabloquants et les inhibiteurs de la 5a-réductase ont bénéficié d'études modernes de phase III, sur des périodes prolongées. En Algérie, ces trois classes thérapeutiques bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'HBP.

• **Phytothérapie :** Elle est représentée par deux composés : *Pygeum africanum* extrait de l'écorce d'un prunier africain et *Serenoa repens* extrait des baies d'un palmier américain dont l'État de Floride est particulièrement riche. Leur principe actif ne peut être isolé, de même que leur mode d'action reste largement inconnu, bien

que la possibilité d'activités anti-androgénique, anti-inflammatoire, voire d'inhibition des facteurs de croissance aient été suspectées.

Quoiqu'il en soit, des études ont montré que ces molécules sont supérieures au placebo et non différentes du finastéride^[11] ou de la tamsulosine^[12], avec un excellent profil de toxicité et le moindre effet secondaire.

Ils sont prescrits de première intention par certains praticiens et en cas de contre-indication des autres molécules.

• **Inhibiteurs de la 5alpha-réductase** : C'est une enzyme qui agit sur la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone. Ces médicaments sont représentés par deux molécules, le finastéride, inhibant l'isoforme de type 2 de l'enzyme^[13], tandis que le dutastéride est un inhibiteur des isoformes de type 1 et de type 2 entraînant une chute plus importante de la DHT^[14].

La découverte du rôle de la 5a-réductase est due à Imperato McGinley, observant une population de République Dominicaine chez laquelle le déficit congénital en 5a-réductase entraînait un pseudohermaphrodisme masculin avec une atrophie de la prostate persistant au-delà de la puberté sans jamais de développement d'HBP ni de cancer prostatique à l'âge adulte.

Le finastéride à la dose de 5 mg (il est utilisé à 1 mg pour traiter l'alopecie androgénique), a entraîné dans des études contrôlées à long terme contre placebo, une amélioration symptomatique significative, bien que modeste, d'un score proche de l'IPSS, ainsi qu'une amélioration débitométrique moyenne de 2 ml/s, associée à une diminution du volume prostatique d'environ 30% portant sur la composante épithéliale de l'HBP^[15].

L'effet maximal est progressif, obtenu seulement au terme de 6 mois mais ne se détériore pas à long terme^[16]. Toutefois, l'effet de ce médicament n'est appréciable que pour les patients dont le volume prostatique dépasse 30 ml^[17]. Enfin, une autre étude de longue durée a montré que le finastéride ramenait le taux de rétention aiguë à 4 ans à 3% contre 7% dans le groupe placebo^[18].

Le dutastéride est apparu plus tard sur le marché avec une meilleure efficacité biologique sur la chute de la DHT, sans que cela ne se traduise par un avantage majeur sur la réduction des symptômes cliniques ou la débitmétrie^[19]. Des études bien conduites ont permis de conclure qu'il agissait sur les prostatites de tout volume, avec le même effet retardé, et qu'il réduisait aussi le risque évolutif de l'HBP^[20], abaissant à 4 ans le risque de rétention aiguë d'urines de plus de 70%^[21].

La réduction de volume prostatique obtenue par les molécules de cette classe entraîne toujours une réduction de la valeur du PSA qui atteint 50% au sixième mois, et qui peut être plus importante en cas de traitement prolongé^[22]. Le praticien doit donc toujours s'enquérir de la prise d'inhibiteur de la 5a-réductase avant d'interpréter le résultat de ce dosage, et dans ce cas le multiplier par deux.

Les principaux effets secondaires de ces traitements à visée hormonale sont le retentissement sexuel, observé chez 10% des patients en moyenne, avec diminution de la libido, dysfonctionnement érectile et réduction du volume de l'éjaculat. Il est à noter que ces effets sont d'apparition précoce, dans les 6 premiers mois, et n'apparaissent plus guère après cette période, et qu'ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Enfin, il existe un notable effet "nocebo", le simple fait de prévenir le patient de ces possibles effets sexuels de même que la lecture de la notice du médicament suffisant à multiplier leur incidence par trois dans une étude randomisée^[23].

• **Alphabloqueurs** : La découverte par Caine et al., d'une richesse particulière en alpha-adrénorécepteurs de la zone péri-cervicale de la vessie et du tissu prostatique, a entraîné l'utilisation d'alphabloqueurs pour tenter de réduire la composante dynamique de l'obstruction due à l'HBP^[24].

Devant l'aspect ubiquitaire de ces récepteurs et leur présence dans le tissu cardiovasculaire, des tentatives de caractérisation des récepteurs spécifiques de la prostate ont permis de déterminer qu'il s'agissait de récepteurs a1^[25], et de déterminer de nombreux sous-types, a1A, a1B, a1C, a1D, a1L sur lesquels un consensus ne s'est pas encore fait jour^[26].

Après des essais sur la phénoxybenzamine le plus efficace mais cancérigène, et l'utilisation d'alphabloqueurs non sélectifs, utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, trois molécules ont été commercialisées en Algérie avec une AMM pour le traitement de l'HBP : l'alfuzosine (cp 5 et 10 mg), la doxazosine (cp 2,4 et 8 mg), la tamsulosine (0,4 mg), une plus récente commercialisée à l'étranger qui est la silodosine (8 mg)^[27].

Toutes ces molécules ont passé l'épreuve des études contrôlées avec une amélioration symptomatique de 4 à 5 points d'IPSS en moyenne, les deux tiers des patients obtenant une amélioration symptomatique d'environ 30%, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. La dose est unique, quotidienne.

Les effets secondaires cardiovasculaires touchent environ

7% des patients et sont communs à tous les alphabloqueurs anciens : céphalées, tachycardie, vertiges et hypotension orthostatique essentiellement. Des effets secondaires sexuels sous formes d'anéjaculation (entraînant parfois une dysfonction érectile secondaire), sont observés chez 5% à 10% des patients traités par tamsulosine, voire jusqu'à plus de 20% avec la silodosine [27].

Enfin, tous les alphabloqueurs ont un effet secondaire inattendu et gênant : ils provoquent, lors d'une intervention de la cataracte, le syndrome de "l'iris mou" (intra-opérative floppy iris syndrome), avec risque de déchirure iridienne lors de l'intervention. Il est donc utile de s'enquérir de l'état ophtalmologique des patients avant la prescription de telles molécules, et d'indiquer à ceux qui les prennent de le signaler lors d'une consultation ophtalmologique.

Le délai pendant lequel ils doivent être arrêtés avant intervention de la cataracte n'est pas déterminé.

• **Traitements médicaux associés** : L'association des deux classes thérapeutiques majeures, alphabloqueurs et inhibiteurs de la 5a-réductase apparaît logique, dans la mesure où la première cible la composante dynamique de l'obstruction, tandis que la seconde en cible l'aspect statique.

La première étude clinique réalisée pour valider ce concept [28], associant térazosine et finastéride durant 1 an, s'est révélée négative, ce qui a été confirmé par d'autres études toujours de courte durée associant d'autres alphabloqueurs au finastéride.

Ce n'est que 7 ans plus tard qu'a été publiée une étude associant à long terme (4 ans) doxazosine et finastéride [29] montrant une meilleure diminution et une moindre évolutivité des symptômes, ainsi qu'une réduction du risque de rétention aiguë d'urine, dans le groupe recevant le traitement combiné. Cette étude a plus récemment été confortée par une autre, associant tamsulosine et dutastéride.

L'analyse à 2 ans montre une meilleure diminution des symptômes et une amélioration du débit dans le bras recevant le traitement associé comparé à chaque monothérapie [30]. Cet effet persiste à 4 ans, et se voit complété par une diminution majeure du risque de rétention et d'intervention chirurgicale sur l'HBP [31].

Certaines spécialités pharmaceutiques associent les deux molécules dans le même comprimé.

• **Traitements visant un symptôme spécifique** : Les antimuscariniques, théoriquement contre-indiqués comme traitement de l'HBP en raison d'un risque potentiel de rétention aiguë d'urine, peuvent toutefois être

prescrits chez les patients ayant une obstruction modérée stable avec des signes irritatifs au premier plan [32]. Une étude associant solifénacine et tamsulosine est réalisée pour ce type de patients [33].

La vasopressine, qui est un inhibiteur de l'hormone antidiurétique, peut être prescrite pour diminuer une pollakiurie diurne ou nocturne gênante lorsque s'y associe un certain degré de polyurie. Elle est toutefois contre-indiquée à partir de 65 ans et la natrémie doit être surveillée en cas de prescription prolongée [34].

• **Traitements récents** : L'association des troubles miccionnels et sexuels ainsi que des arguments expérimentaux ont pu faire imaginer que les traitements de la dysfonction érectile pourraient avoir une efficacité sur les symptômes de l'HBP. Diverses études ont, en effet, montré que le tadalafil diminuait significativement le score IPSS dans des études contrôlées durant 3 mois [35]. Il avait, en revanche, été noté que l'amélioration ne portait que sur la symptomatologie fonctionnelle sans augmentation de la débitmétrie. Cela vient d'être récemment confirmé, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 n'apportent aucune amélioration urodynamique dans l'HBP [36].

Des études d'injection intra-prostatique de toxine botulinique de type A ont montré une certaine efficacité pour améliorer les symptômes de l'HBP, tant au plan fonctionnel qu'à celui de la débitmétrie, du résidu post-mictionnel et du volume prostatique [37].

Conclusion

Pendant longtemps resté asymptomatique, l'hypertrophie bénigne de la prostate peut devenir responsable de troubles du bas appareil urinaire plus ou moins sévères nécessitant en première intention un simple traitement médical en utilisant des drogues les plus simples aux drogues les plus complexes, et en cas d'aggravation ou d'apparition de complications les autres moyens thérapeutiques non médicaux des moins invasifs aux techniques sanglantes seront de mise.

Date de soumission

08 Décembre 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Imperato McGinley J, Guerrero, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5a-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudo hermaphroditism. Science 1974;186:1213-25.

2. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A. Association between nocturia and mortality in a community dwelling elderly population aged 70 and over: Results of a 3-year prospective cohort study in Japan. *J Urol* 2009; 181(suppl4):8.
3. O'Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ. Hard measures of subjective outcomes: Validating symptom indexes in urology. *J Urol* 1992;148: 1546-50.
4. Reynard JM, Peters TJ, Lim C, Abrams P. The value of multiple free flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 1996; 77:813-8.
5. Terris MK, Afzal N, Kabalin J. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate and post-void residual volume. *Urology* 1998; 52:462-6.
6. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53:581-9.
7. Wasson JH, Reda DJ, Bruskeiwitz RC, Ellinson J, Keller AM, HENDERSON WG. Comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of BPH. *N Engl J Med* 1995;332: 75-82.
8. Lee AJ, Garraway WM, Simpson RJ, Fisher W, King D. The natural history of untreated lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly men over a period of five years. *Eur Urol* 1998; 34:325-32.
9. Bastien L., Fourcade R.O., Makhoul B., Meria P., Desgrandchamps F. Hyperplasie bénigne de la prostate. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-550-A-10, 2011.
10. Descotes JL, Rambeaud JJ, Deschazeaux P, Faure G. Placebo controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in BPH. *Clin Drug Invest* 1995;9:291-7.
11. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G. Phytotherapy (Permixon®) and finasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia in an international randomized study of 1098 patients. *Prostate* 1996; 29:231-40.
12. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41:497-506.
13. Gormley GJ, Stoner E, Bruskeiwitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327:1185-91.
14. Roehrborn CG, Boyle P, Curtis Nickel J, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α reductase (Dutasteride) in men with BPH. *Urology* 2002; 60:434-41.
15. Gormley GJ, Stoner E, Bruskeiwitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327:1185-91.
16. Stoner E and the Finasteride Study Group. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43:284-94.
17. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48:398-404.
18. McConnell JD, Bruskeiwitz R, Walsh P. Effect of Finasteride on the risk of acute urinary retention or the need for surgery in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998; 338:557-63.
19. Roehrborn CG, Boyle P, Curtis Nickel J, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α reductase (Dutasteride) in men with BPH. *Urology* 2002;60:434-41.
20. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J. The effect of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with BPH and prostate enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179:616-21.
21. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57:123-31.
22. Thompson IM, Goodman PJ, Tanager CM. The influence of Finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215-24.
23. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a placebo phenomenon? *J Sex Med* 2007; 4:1708-12.
24. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *BJU Int* 1976; 48:255-63.
25. Langer SZ. History and nomenclature of α 1-adrenoreceptors. *Eur Urol* 1999; 36:51-2.
26. Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E. Alpha1adrenoreceptors subtypes in the human prostate. *J Urol* 1993; 149:640-2.
27. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Vollin W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α 1A adrenoreceptor antagonist Silodosin in men with signs and symptoms of BPH: Pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181:2634-40.
28. Lepor H, Williford WO, Barry MJ. The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335:533-8.
29. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr. GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of BPH. *N Engl J Med* 2003; 349:2387-98
30. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J. The effect of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with BPH and prostate enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179:616-21.
31. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57:123-31.
32. Martin-Merino E, Garcia-Rodriguez LA, Masso-Gonzalez AL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention. *J Urol* 2009; 182:1442-8.
33. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182:2825-33.
34. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004; 172:1021-5.
35. McVary KT, Roehrborn CG, Jarinestky JC. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 172:1401-4.
36. Dmochowski R, Roehrborn CG, Klise S, Xu L, Jarninetsky JC, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2010;183: 1092-7.
37. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, et al. Intra-prostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement: Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 2008;53(1):153-9 [38]