
Traitement médical de l'hypertrophie bénigne de la prostate et alternatives instrumentales

F DESGRANDCHAMPS

Service d'Urologie
Hôpital Saint-Louis,
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Correspondance :
e-mail : francois.desgrandchamps@sls.ap-hop-paris.fr

Résumé

La prise en charge médicale de l'HBP est l'objet de profonds changements actuellement. Classiquement le traitement médical, représenté par trois familles, les extraits de plantes, les alphabloquants et les inhibiteurs de la 5^e alphaséductase, était considéré comme uniquement symptomatique, comportant des risques d'altérations de la vie sexuelle et ne se concevait qu'en monothérapie. De nombreuses études cliniques récentes viennent modifier ces certitudes : le traitement médical loin d'être simplement symptomatique peut modifier l'histoire naturelle de la maladie, en réduisant notamment le risque de rétention aiguë, le traitement médical peut améliorer la vie sexuelle et enfin combiner deux traitements semble être supérieur à une monothérapie. Parallèlement la place des techniques instrumentales initialement proposées en alternatives au traitement chirurgical classique tend à être mieux définie. Les résultats avec un long recul de deux de ces techniques, la thermothérapie par micro-ondes ou par radiofréquences ont permis de confirmer leur efficacité mais les placent plutôt en alternative au traitement médical.

Mots clés : Hypertrophie bénigne de la prostate / traitement médical / TUNA.

Introduction

Les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sont regroupés en symptômes obstructifs et symptômes irritatifs. Les symptômes obstructifs, attente du jet, poussée abdominale, jet faible et mictions en plusieurs fois sont liés à l'obstacle représenté par la prostate elle-même, à la fois par son volume, et par son tonus musculaire ; les symptômes irritatifs, pollakiurie diurne et nocturne, et impériosités mictionnelles sont principalement liés à des anomalies du détrusor, et, à un moindre degré, au système nerveux central.

Il existe donc plusieurs cibles thérapeutiques pour un traitement médical.

L'obstruction prostatique peut être traitée, soit par des alpha bloquants pour leur action périphérique myorelaxante sur les fibres musculaires lisses de la prostate et du col vésical, soit par les inhibiteurs de la 5^e alpha séductase pour leur effet réducteur sur le volume de la glande. Les troubles irritatifs, qui impliquent le détrusor, peuvent

Abstract

Medical treatment of benign prostatic hyperplasia and instrumental alternatives

Clinical symptoms related to benign prostatic hyperplasia (BPH) combine obstructive and irritative symptoms. Obstructive symptoms, associating at different levels hesitancy, straining, weak flow and interrupted voiding, are related to the outflow obstruction due to the prostate itself through its mass and its tonus, while irritative symptoms, mainly diurnal and nocturnal frequency and urgency, are mostly due to detrusor abnormality, and to some extent to central nervous system disturbance.

Prostatic outflow obstruction may be treated by alphablockers which reduce prostatic and bladder neck muscle tone, or by 5^e alphaséductase inhibitors which reduce glandular volume. Irritative symptoms may be treated by anti-muscarinic agents and at a lower degree by alphablockers. Plant extracts, which mechanism of action remains unclear, namely *Serenoa repens* and *pygeum africanum*, are widely used in France.

The place of instrumental alternatives remains to be determined but these instrumental treatments can now be regarded as possible alternatives to long life medical treatment rather than alternatives to a standard surgical treatment.

Key words : Benign prostatic hyperplasia / medical therapy / TUNA (transurethral needle ablation)

être traités par les anti-muscariniques et, à moindre degré, par les alpha bloquants.

En parallèle, les extraits de plantes, en particulier le *Serenoa Repens* et le *Pygeum Africanum*, sont utilisés de longue date en France, bien que leur mode d'action précis ne soit pas encore totalement élucidé.

Les raisons de traiter

1- Améliorer les symptômes

Les trois classes thérapeutiques disponibles actuellement, alphabloquants, inhibiteurs de la 5^e alpha séductase (5ARI) et extraits de plante sont efficaces pour réduire les symptômes (1) (2) (3) (4). Il n'est pas toujours facile de déterminer la classe thérapeutique à utiliser en première intention. Le volume de la prostate peut être

un indicateur, les 5ARI n'ayant pas une efficacité supérieure à celle d'un placebo pour les prostates de petit volume (moins de 40 g) (5). De toutes façon, quel que soit le traitement choisi en première intention, c'est l'évolution qui va indiquer sa poursuite ou sa modification. L'évaluation ne doit pas être trop précoce car il faut attendre environ trois mois pour que les 5ARI atteignent une efficacité supérieure à celle du placebo (6).

A côté de l'efficacité, le risque d'effets secondaires doit être pris en compte. Globalement les traitements médicaux de l'HBP sont bien tolérés (1). Il s'agit d'effets de classe, mais à l'intérieur de chaque classe thérapeutique il y a des différences entre les molécules et des susceptibilités individuelles.

Les alphabloquants exposent surtout à des effets vaso-actifs. Vertiges et hypotension orthostatiques en sont l'expression la plus classique. En fonction de leur mode d'évaluation et en fonction des études, ces effets secondaires sont notés dans 10 à 15% des cas pour les vertiges et dans moins de 10% des cas pour l'hypotension orthostatique symptomatique. Le risque de syncope n'est pas supérieur au placebo. Certains alphabloquants peuvent entraîner une éjaculation rétrograde (1). Ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les inhibiteurs de la 5 alpha réductase exposent surtout à des risques de modifications des paramètres de la vie sexuelle : baisse de libido, réduction du volume de l'éjaculat et impuissance. Là encore ces effets secondaires surviennent dans moins de 10% des cas, surtout pendant la phase d'initiation du traitement, et sont réversibles (1).

Les extraits de plante n'ont pas d'effet secondaire particulier (2) (3) (4).

Des données récentes ont montré que loin d'altérer la sexualité, le traitement médical pouvait l'améliorer. Ces données ont été obtenues essentiellement avec les alphabloquants. Une étude avec l'alfuzosine a montré qu'en parallèle de l'amélioration des symptômes urinaires, différents aspects de la vie sexuelle : qualité de l'érection, volume de l'éjaculation et douleurs lors de l'éjaculation peuvent être améliorés par le traitement médical (7). De même, une autre étude avec la doxazosine a montré une amélioration d'un score global d'érection (IIEF) (8). Cette amélioration des paramètres de la vie sexuelle n'est peut-être pas un effet direct des molécules, mais plutôt le reflet de la réduction de la gêne urinaire. Ainsi lors de l'évaluation de la sexualité après chirurgie de l'HBP il avait été montré qu'environ un tiers des patients n'ayant aucune vie sexuelle avant l'intervention en déclaraient une 1 an après l'intervention (9).

2- Prévenir le risque de complications

L'HBP est une maladie bénigne. Sans traitement il n'y a que 20% des patients qui sont exposés à un risque d'aggravation dans les cinq ans (10). Cette aggravation est surtout une accentuation de la sévérité des symptômes. Le risque de complication réelle est beaucoup plus rare, incluant la survenue d'une infection, d'une rétention

aigue d'urine ou la nécessité d'une intervention chirurgicale (figure 1).

Les facteurs de risque d'aggravation associent l'âge, la sévérité des symptômes, le volume de la prostate corrélé au taux de PSA, le débit maximum urinaire et le volume du résidu mictionnel. Schématiquement, le risque augmente pour un âge supérieur à 62 ans, des symptômes mesurés par l'échelle IPSS > 17, un volume de prostate > 31 grammes, corrélé à un taux de PSA > 1.6 ng/ml, un débit maximal < 10.6 ml/sec, et un résidu post-mictionnel > 39 ml (10). Il faut souligner que ces valeurs seuils sont statistiques et ne peuvent être appliquées directement à l'échelle individuelle en raison de grands écarts types pour toutes ces variables. Il est donc difficile de déterminer avec précision le pronostic de l'HBP pour un patient particulier à un moment donné. L'évolution sous traitement peut être une notion à intégrer dans l'évaluation du pronostic. Il semble en effet que lorsque l'évolution sous traitement est favorable, amélioration des symptômes, le risque de complication soit faible, alors qu'il s'élève lorsque le traitement institué n'apporte aucune amélioration. Cette donnée souligne l'importance de l'évaluation des patients en court de traitement et fait passer au second plan la décision du traitement de première intention. Quel que soit le traitement prescrit initialement il faut évaluer son efficacité et savoir en changer si le résultat obtenu n'est pas suffisant.

Comment traiter : les associations de médicaments

Jusque récemment, il n'était pas recommandé d'associer les médicaments entre eux. Les choses ont changé à la lumière de plusieurs études. En comparant les monothérapies par inhibiteur de la 5 alpha réductase (finastéride), ou par alphabloquant (doxazosine) à un placebo ou à l'association de ces deux traitements il a été montré que l'association permettait à cinq ans une amélioration discrète mais significative du score symptôme (diminution du score symptôme respectivement de 7 points pour l'association, 6 pour l'alphabloquant, 5 pour le finastéride et 4 pour le placebo, par rapport à l'inclusion ou le score médian était de 17) et une réduction modérée (moins de 10%) mais statistiquement significative du risque d'aggravation sous traitement (10) (figure 2). Chacune des monothérapies réduit par ailleurs le risque d'aggravation par rapport au placebo. Un des facteurs limitants de l'utilisation systématique d'un traitement combinant inhibiteur de la 5 alpha réductase et alphabloquant est, outre son poids économique, le risque d'effets indésirables, la combinaison des deux traitements exposant à un risque supérieur d'effets secondaires vaso-actifs et sexuels.

Une autre modalité de traitement combiné est une association temporaire de 5ARI et d'alphabloquant. Cette possibilité a été étudiée récemment, l'inhibiteur de la 5 alphareductase étant conservé en monothérapie après 6 mois de traitement combiné (11). Cette approche semble surtout indiquée chez des patients modérément symptomatiques qui ne perçoivent pas l'interruption de l'alpha-

bloquant, les patients ayant des symptômes plus sévères percevant cette interruption.

Une autre association envisageable pour traiter les patients ayant une HBP est une association incluant un anti-muscarinique. Cette stratégie était jusqu'à présent considérée comme dangereuse en raison d'un risque potentiel de rétention urinaire induit par l'effet inhibiteur de la contraction vésicale dû à l'anti-muscarinique. Ce dogme doit être reconsidéré, une étude contrôlée ayant montré qu'un anti-muscarinique, la toltrérodine, associée à un alphabloquant chez des patients obstructifs avec hyperactivité vésicale du détrusor améliorait l'efficacité d'un traitement par alphabloquant seul, sans risque majeur de rétention (12). Il est désormais envisageable d'associer un anti-muscarinique à un traitement d'HBP classique dès lors qu'il existe des troubles urinaires de type irritatif.

Les alternatives instrumentales

De nombreuses alternatives instrumentales au traitement chirurgical ont été proposées au cours du temps. Peu ont confirmé leur efficacité au long cours. Parmi celles-ci il faut citer le traitement par radiofréquences (système TUNA, transurethral needle ablation). Le principe du TUNA est basé sur les capacités de modification de l'innervation prostatique et les possibilités de nécrose tissulaire induite par les radiofréquences. Techniquement les aiguilles de radiofréquence sont introduites dans le parenchyme prostatique sous contrôle de la vue sous anesthésie locale, le traitement durant en moyenne 30 minutes. Les résultats de deux études comparatives prospectives comparant TUNA et résection endoscopique de la prostate ont montré que sur le plan symptomatique il n'y avait pas de différence entre ces deux techniques. Cependant l'effet désobstruant de la résection évalué par l'amélioration du débit maximal est supérieur. Les effets secondaires du TUNA comportent un risque de rétention temporaire (13 à 41% des patients), et de troubles mictionnels irritatifs (13) (14).

Une récente analyse des résultats au long court de cette technique a montré qu'à 5 ans 75% des patients traités par TUNA ne nécessitaient aucun traitement complémentaire (15). On peut donc se demander si actuellement cette technique alternative n'est pas plutôt une alternative au traitement médical qu'une alternative à un traitement chirurgical. Cette question fait l'objet d'une étude prospective comparative actuellement en cours aux États-Unis.

Conclusion

D'abondantes données récentes de la littérature ont profondément modifié notre conception du traitement médical de l'HBP. Le traitement médical n'est désormais plus seulement symptomatique puisqu'il permet de réduire le risque d'aggravation de la maladie et l'association de plusieurs traitements peut être bénéfique dans certaines circonstances.

Références

1. AUA practice guidelines committee : AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003; 170:530-547. Complete report available at : <https://shop.auanet.org/timmsnet/products/>

guidelines/bph_management.cfm

2. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. 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 (5):497-507
3. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2004; 93 (6):751-6
4. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD001044
5. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med. 1998;338(9):557-63
6. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C; ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003 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 Oct;46(4):488-94
7. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, Alcaraz A, Vallancien G; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. BJU Int. 2005;95(4):603-8
8. De Rose AF, Carmignani G, Corbu C, Giglio M, Traverso P, Naselli A, Belgrano E, Catuogno C, Fontana D, Maver A, Mirone V, Muzzonigro G, Di Trapani D, Bonini F. Observational multicentric trial performed with doxazosin: evaluation of sexual effects on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia. Urol Int. 2002;68(2):95-8
9. Fourcade RO, Lanson Y, Teillac P: Les résultats du traitement chirurgical de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Pro Urol 1993 ;5 :823-915
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2003; 349(25):2387-98
11. 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(4):461-6
12. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU Int. 2004;94(6):817-20
13. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. J Urol. 2004 ;171(6 Pt 1):2336-40
14. Rosario DJ, Woo H, Potts KL, Cutinha PE, Hastie KJ, Chapple CR. Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. Br J Urol. 1997 ;80(4):579-86
15. Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. Eur Urol. 2003 ;44(1):89-93

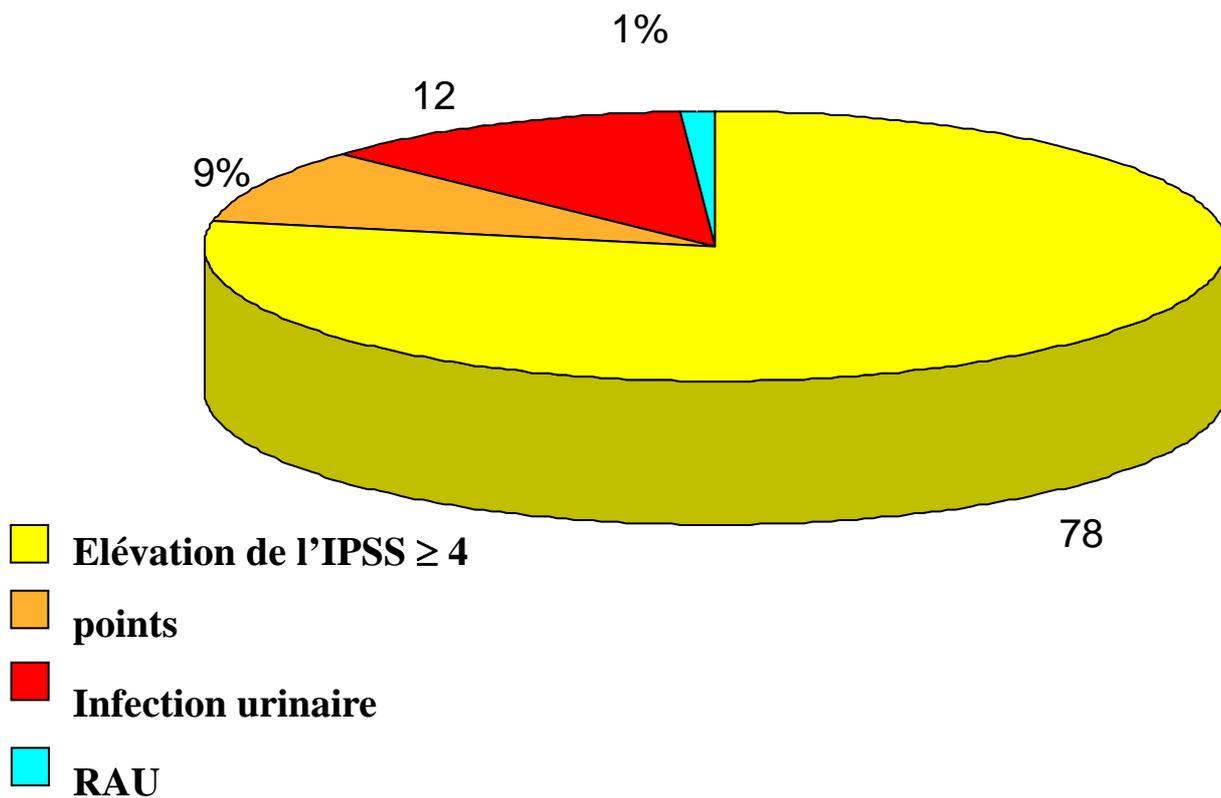


Figure 1 : Risque d'aggravation de l'HBP : répartition des différents risques (d'après 10)

Figure 2 : Risque d'aggravation de l'HBP en fonction des traitements

