



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2009**

**FACULTE DE PHARMACIE**

**L'hypertrophie bénigne de la prostate et son  
traitement médicamenteux**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 avril 2009

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Joséphine POIRIER**  
née le 26 février 1986 à Epinal (88)

**Membres du Jury**

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur de Physiologie, Orthopédie et Maintien à  
domicile  
Faculté de NANCY 1

Juges : M. Benoît FEUILLU, Praticien hospitalier – C.H.U. de Brabois  
M. Bernard HIRTZ, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1  
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**  
Chantal FINANCE  
**Vice-Doyen**  
Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**  
Pierre LABRUDE  
**Responsable de la Commission de la Recherche**  
Jean-Claude BLOCK  
**Directeur des Etudes**  
Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**  
Janine SCHWARTZBROD  
**Responsable de la Communication**  
Francine KEDZIEREWICZ  
**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**  
Laurent DIEZ

|  |  |
|--|--|
| <b>Responsable de la filière Officine :</b>  | Gérald CATAU   |
| <b>Responsables de la filière Industrie :</b>  | Isabelle LARTAUD<br>Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  |
| <b>Responsable du CEPH :</b><br>(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)  | Jean-Michel SIMON  |
| <b>Doyen Honoraire :</b> Claude VIGNERON   | <b>Professeur Emérite :</b> Gérard SIEST   |
| <b>Professeurs Honoriaires</b>   | <b>Maîtres de Conférences Honoriaires</b>  |
| Thérèse GIRARD<br>Michel JACQUE<br>Lucien LALLOZ<br>Pierre LECTARD<br>Vincent LOPPINET<br>Marcel MIRJOLET<br>François MORTIER<br>Maurice PIERFITTE<br>Louis SCHWARTZBROD | Marie-Claude FUZELLIER<br>Françoise HINZELIN<br>Marie-Andrée IMBS<br>Marie-Hélène LIVERTOUX<br>Jean-Louis MONAL<br>Marie-France POCHON<br>Anne ROVEL<br>Maria WELLMAN-ROUSSEAU |
|  | <b>Assistante Honoraire</b><br>Marie-Catherine BERTHE  |

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| Gilles AULAGNER .....               | Pharmacie clinique                               |
| Alain BAGREL .....                  | Biochimie  |
| Jean-Claude BLOCK .....             | Santé publique                                   |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... | Pharmacologie cardiovasculaire                   |
| Chantal FINANCE .....               | Virologie, Immunologie                           |
| Pascale FRIANT-MICHEL .....         | Mathématiques, Physique, Audioprothèse           |
| Marie-Madeleine GALTEAU.....        | Biochimie clinique                               |
| Christophe GANTZER .....            | Microbiologie environnementale                   |
| Max HENRY .....                     | Botanique, Mycologie                             |
| Jean-Yves JOUZEAU .....             | Bioanalyse du médicament                         |
| Pierre LABRUDE .....                | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile     |
| Dominique LAURAIN-MATTAR.....       | Pharmacognosie                                   |
| Isabelle LARTAUD.....               | Pharmacologie                                    |
| Pierre LEROY.....                   | Chimie physique générale                         |
| Philippe MAINCENT.....              | Pharmacie galénique                              |
| Alain MARSURA.....                  | Chimie thérapeutique                             |
| Patrick MENU.....                   | Physiologie et physiopathologie humaine          |
| Jean-Louis MERLIN.....              | Biologie cellulaire oncologique                  |
| Alain NICOLAS.....                  | Chimie analytique                                |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....  | Chimie thérapeutique                             |
| Bertrand RIHN.....                  | Biochimie, Biologie moléculaire                  |
| Janine SCHWARTZBROD .....           | Bactériologie, Parasitologie                     |
| Jean-Michel SIMON.....              | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Claude VIGNERON.....                | Hématologie, Physiologie                         |

### MAITRES DE CONFERENCES

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Monique ALBERT.....     | Bactériologie, Virologie               |
| Sandrine BANAS.....     | Parasitologie                          |
| Mariette BEAUD.....     | Biologie cellulaire                    |
| Emmanuelle BENOIT.....  | Communication et Santé                 |
| Michel BOISBRUN.....    | Chimie thérapeutique                   |
| Catherine BOITEUX.....  | Biophysique, Audioprothèse             |
| François BONNEAUX.....  | Chimie thérapeutique                   |
| Cédric BOURA.....       | Physiologie                            |
| Gérald CATAU.....       | Pharmacologie                          |
| Jean-Claude CHEVIN..... | Chimie générale et minérale            |
| Igor CLAROT.....        | Chimie analytique                      |
| Jocelyne COLLOMB.....   | Parasitologie, Organisation animale    |
| Joël COULON.....        | Biochimie                              |
| Sébastien DADE.....     | Bio-informatique                       |
| Dominique DECOLIN.....  | Chimie analytique                      |
| Béatrice DEMORE.....    | Pharmacie clinique                     |
| Joël DUCOURNEAU.....    | Biophysique, Audioprothèse, Acoustique |
| Florence DUMARCAY.....  | Chimie thérapeutique                   |
| François DUPUIS.....    | Pharmacologie                          |
| Raphaël DUVAL.....      | Microbiologie clinique                 |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Béatrice FAIVRE.....           | Hématologie                                   |
| Adel FAIZ.....                 | Biophysique-accoustique                       |
| Luc FERRARI.....               | Toxicologie                                   |
| Stéphane GIBAUD.....           | Pharmacie clinique                            |
| Françoise HINZELIN.....        | Mycologie, Botanique                          |
| Thierry HUMBERT.....           | Chimie organique                              |
| Frédéric JORAND.....           | Santé et Environnement                        |
| Francine KEDZIEREWICZ.....     | Pharmacie galénique                           |
| Alexandrine LAMBERT.....       | Informatique, Biostatistiques                 |
| Brigitte LEININGER-MULLER..... | Biochimie                                     |
| Faten MEHRI-SOUSSI.....        | Hématologie biologique                        |
| Christophe MERLIN.....         | Microbiologie environnementale et moléculaire |
| Blandine MOREAU.....           | Pharmacognosie                                |
| Maxime MOURER.....             | Pharmacochimie supramoléculaire               |
| Dominique NOTTER.....          | Biologie cellulaire                           |
| Francine PAULUS.....           | Informatique                                  |
| Christine PERDICAKIS.....      | Chimie organique                              |
| Caroline PERRIN-SARRADO.....   | Pharmacologie                                 |
| Virginie PICHON.....           | Biophysique                                   |
| Anne SAPIN.....                | Pharmacie galénique                           |
| Marie-Paule SAUDER.....        | Mycologie, Botanique                          |
| Nathalie THILLY.....           | Santé publique                                |
| Gabriel TROCKLE.....           | Pharmacologie                                 |
| Noëlle VAULTIER.....           | Biodiversité végétale et fongique             |
| Mohamed ZAIOU.....             | Biochimie et Biologie moléculaire             |
| Colette ZINUTTI.....           | Pharmacie galénique                           |

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER..... | Sémiologie |
|-------------------------|------------|

#### **PROFESSEUR AGREGE**

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Christophe COCHAUD..... | Anglais |
|-------------------------|---------|

#### **ASSISTANT**

|                  |               |
|------------------|---------------|
| Annie PAVIS..... | Bactériologie |
|------------------|---------------|

#### **SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Anne-Pascale PARRET..... | Directeur   |
| Jeannine GOLEC.....      | Responsable de la section Pharmacie-<br>Odontologie |

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## A Monsieur Pierre LABRUDE

*Professeur de Physiologie, Orthopédie et Maintien à domicile à la faculté de pharmacie de Nancy.*

Je vous remercie pour l'enseignement dont j'ai eu le privilège de bénéficier au cours de mon cursus.

Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous suis reconnaissante pour l'estime que vous avez accordée à ce travail et pour vos précieux conseils. Je vous adresse l'expression de ma plus haute considération.

## A Monsieur Benoît FEUILLU

*Urologue au C.H.U. de Brabois.*

Je vous remercie particulièrement pour vos nombreux conseils, votre rigueur, et pour m'avoir encadrée avec enthousiasme et amabilité depuis le début de ce travail.

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger cette thèse, pour votre savoir et votre disponibilité ; acceptez de trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de ma sincère estime.

## A Monsieur Bernard HIRTZ

*Pharmacien d'officine à Nancy*

Je vous remercie pour votre passion du métier de pharmacien d'officine, votre grande générosité et humanité qui m'ont été très formateur.

Vous m'avez fait le plaisir de vous intéresser à ce sujet de thèse et de vous joindre au jury.

Je vous adresse toute ma gratitude et suis honorée de votre présence.

### **A mes parents**

Mes plus profonds remerciements pour votre soutien sans faille et permanent, vos encouragements dans les moments difficiles, votre totale confiance en moi et pour les valeurs que vous m'avez inculquées.

Je vous dédie tout particulièrement cette thèse, en gage de mon amour et de ma reconnaissance.

### **A mes sœurs**

Noémie et Constance, merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études. Merci également pour les bons moments passés et à venir.

Avec tout mon amour.

### **A Michaël**

Pour ta patience souvent mise à rude épreuve.

Pour ton soutien inconditionnel.

Pour ta confiance en moi et en nous.

Pour la sérénité et la douceur de vivre que je trouve à tes côtés.

### **A mes grand-mères**

Pour votre amour, votre soutien et vos encouragements, je vous témoigne toute ma reconnaissance.

### **A toute ma famille**

Merci pour votre réconfort et votre gentillesse.

Avec toute mon affection.

### **A mes amis**

Merci pour ces bons moments passés ensemble.

Une pensée particulière à Sophie, Carole, Laetitia et Amélie. Sans vous, toutes ces années auraient paru bien longues.

Avec toute mon affection.

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION.....12

## PARTIE I : LA PROSTATE.....13

|      |                           |    |
|------|---------------------------|----|
| 1.   | Organogenèse.....         | 14 |
| 2.   | Structure .....           | 14 |
| 3.   | Anatomie .....            | 15 |
| 3.1. | Anatomie descriptive..... | 15 |
| 3.2. | Situation .....           | 15 |
| 3.3. | Anatomie zonale .....     | 17 |
| 4.   | Vascularisation .....     | 21 |
| 4.1. | Artères .....             | 21 |
| 4.2. | Veines.....               | 22 |
| 4.3. | Drainage lymphatique..... | 22 |
| 5.   | Innervation.....          | 22 |
| 6.   | Physiologie.....          | 23 |

## PARTIE II : L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE.....25

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1.       | Introduction, définition.....                                     | 26 |
| 1.1.     | Introduction aux pathologies de la prostate .....                 | 26 |
| 1.2.     | Définition de l'hypertrophie de la prostate.....                  | 26 |
| 2.       | Epidémiologie .....   | 27 |
| 3.       | Etiopathogénie .....  | 29 |
| 4.       | Anatomopathologie .....   | 30 |
| 4.1.     | Caractéristiques histologiques .....                              | 30 |
| 4.2.     | Développement de l'hypertrophie.....                              | 31 |
| 5.       | Anatomopathologie de l'obstruction de la vessie .....             | 31 |
| 6.       | Signes cliniques.....   | 32 |
| 6.1.     | Réponse de la vessie à une HBP .....                              | 32 |
| 6.2.     | Les troubles mictionnels .....                                    | 34 |
| 6.3.     | Les complications .....   | 35 |
| 6.3.1.   | Rétention aigüe d'urines.....                                     | 35 |
| 6.3.2.   | Résidu post-mictionnel.....                                       | 36 |
| 6.3.3.   | Retentissement sur le haut appareil .....                         | 36 |
| 6.3.4.   | Calcul vésical .....  | 36 |
| 6.3.5.   | Hématurie d'origine prostatique, diagnostic d'élimination.....    | 37 |
| 6.3.6.   | Infection urinaire .....  | 37 |
| 7.       | Diagnostic.....   | 37 |
| 7.1.     | Circonstances de découverte .....                                 | 37 |
| 7.2.     | Examens .....   | 38 |
| 7.2.1.   | Les examens de base lors du bilan initial .....                   | 38 |
| 7.2.1.1. | L'interrogatoire .....  | 38 |
| 7.2.1.2. | La quantification des symptômes : échelle d'évaluation IPSS ..... | 39 |
| 7.2.1.3. | L'examen physique et le toucher rectal.....                       | 41 |
| 7.2.1.4. | L'antigène spécifique prostatique (PSA) .....                     | 43 |

|  |           |
|--|-----------|
| 7.2.2. Les examens complémentaires .....   | 44        |
| 7.2.2.1. L'examen biologique .....   | 44        |
| 7.2.2.2. La débitmétrie .....  | 45        |
| 7.2.2.3. Le résidu post-mictionnel .....   | 46        |
| 7.3. Diagnostic différentiel .....   | 46        |
| 8. Stratégie thérapeutique après le bilan diagnostique .....                                 | 47        |
| <b>PARTIE III : LE TRAITEMENT MEDICAL.....</b>   | <b>48</b> |
| 1. Abstention - Surveillance .....   | 49        |
| 2. Placebo .....   | 50        |
| 3. La phytothérapie .....  | 50        |
| 3.1. Le Pygeum africanum (TADENAN®) .....  | 51        |
| 3.1.1. Efficacité clinique .....   | 51        |
| 3.1.2. Mode d'action .....   | 52        |
| 3.1.3. Présentation et posologie .....   | 52        |
| 3.1.4. Effets secondaires .....  | 52        |
| 3.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses .....                              | 53        |
| 3.1.6. Coût total journalier (CTJ) .....   | 53        |
| 3.2. Le Serenoa repens (PERMIXON®) .....   | 53        |
| 3.2.1. Structure .....   | 53        |
| 3.2.2. Efficacité clinique .....   | 54        |
| 3.2.3. Mode d'action .....   | 55        |
| 3.2.4. Présentation et posologie .....   | 55        |
| 3.2.5. Effets secondaires .....  | 55        |
| 3.2.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses .....                              | 55        |
| 3.2.7. 3.2.7. Coût total journalier (CTJ) .....  | 55        |
| 4. Les alpha 1 bloquants .....   | 56        |
| 4.1. Généralités .....   | 57        |
| 4.1.1. Justification de l'emploi des antagonistes des récepteurs $\alpha$ 1 dans l'HBP ..... | 57        |
| 4.1.2. Mode d'action .....   | 57        |
| 4.2. Les spécialités .....   | 58        |
| 4.2.1. Le chlorhydrate d'alfuzosine : XATRAL® LP 10 mg .....                                 | 59        |
| 4.2.2. Le mésylate de doxazosine : ZOXAN® LP 4 et 8 mg .....                                 | 60        |
| 4.2.3. Le chlorhydrate de tamsulosine .....  | 61        |
| 4.2.3.1. Une nouvelle galénique .....  | 64        |
| 4.3. L'efficacité clinique des $\alpha$ 1-bloquants .....                                    | 66        |
| 4.4. Contre-indications .....  | 67        |
| 4.5. Interactions .....  | 67        |
| 4.6. Effets indésirables .....   | 68        |
| 4.7. Le surdosage .....  | 68        |
| 5. Les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase .....   | 69        |
| 5.1. Propriétés communes .....   | 70        |
| 5.1.1. Présentation et posologie .....   | 70        |
| 5.1.2. Les contre-indications .....  | 70        |
| 5.1.3. Les effets indésirables et interactions médicamenteuses .....                         | 70        |
| 5.1.4. PSA et inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase .....                                   | 71        |
| 5.2. Le finastéride .....  | 71        |
| 5.2.1. Les propriétés pharmacologiques .....   | 71        |
| 5.2.1.1. Les propriétés pharmacodynamiques .....   | 71        |
| 5.2.1.2. Les propriétés pharmacocinétiques .....   | 72        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5.3. Le dutastéride .....</b>  | <b>73</b> |
| 5.3.1. Les propriétés pharmacodynamiques .....  | 73        |
| 5.3.2. Les propriétés pharmacocinétiques .....  | 73        |
| <b>6. Les associations médicamenteuses .....</b>  | <b>74</b> |
| <b>6.1. Association alphabloquants + inhibiteurs de la 5-α-réductase .....</b>                  | <b>74</b> |
| 6.1.1. Études non contrôlées.....   | 75        |
| 6.1.1.1. L'étude ALFIN .....  | 75        |
| 6.1.1.2. Comparaison de l'association tamsulosine + Serenoa repens à tamsulosine + placebo..... | 75        |
| 6.1.2. Études contrôlées.....   | 75        |
| 6.1.2.1. L'étude VA COOP.....   | 75        |
| 6.1.2.2. L'étude PREDICT .....  | 76        |
| 6.1.2.3. Les résultats de l'étude MTOPS (Medical therapy of prostatic symptoms) .               | 76        |
| <b>6.2. Association incluant un antimuscarinique .....</b>                                      | <b>77</b> |
| <b>7. Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate .....</b>                        | <b>78</b> |
| <b>8. Les conseils aux patients .....</b>   | <b>82</b> |
| <b>8.1. Consulter dès les premiers signes .....</b>   | <b>82</b> |
| <b>8.2. Ne pas s'affoler ! .....</b>  | <b>82</b> |
| <b>8.3. Prévention par l'alimentation et le mode de vie .....</b>                               | <b>82</b> |
| <b>8.4. Autres modes de prévention.....</b>   | <b>83</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>84</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>   | <b>85</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>   | <b>90</b> |

# INTRODUCTION

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une pathologie fréquente. Elle touche la moitié des hommes de 60 ans et la quasi-totalité (90%) des hommes de plus de 80 ans (Roehrborn CG, et al., 2002). L'adénome de la prostate est une tumeur bénigne, dont le retentissement se fait sur l'appareil urinaire, sans qu'il y ait de parallélisme entre le volume de la prostate et la sévérité de l'obstruction.

Après un bref rappel sur ce qu'est la prostate et son rôle, nous étudierons le polymorphisme clinique lié à l'hypertrophie prostatique, son diagnostic ainsi que son étiologie.

L'approche thérapeutique de l'HBP a évolué profondément. Auparavant, il n'existait que trois options thérapeutiques : abstention-surveillance, phytothérapie, chirurgie. Au début des années 1990, les alpha-bloquants puis les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase viennent enrichir l'arsenal thérapeutique. Les traitements médicamenteux sont alors considérés comme comportant des risques d'altérations de la vie sexuelle et ne se conçoivent qu'en monothérapie. Une étude récente de 2003, nommée MTOPS, vient modifier ces certitudes : le traitement médical n'est pas simplement symptomatique, mais peut modifier l'histoire naturelle de la maladie, par ailleurs le fait d'associer un alpha-bloquant et un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase diminue le risque de rétention aiguë d'urine et ralentit la progression de l'hypertrophie prostatique de façon plus importante que l'utilisation d'une monothérapie chez certains patients.

Le nombre de médicaments prescrits pour l'HBP a doublé entre 1998 et 2006, avec une forte progression des alpha-bloquants, une progression plus faible des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase et une stabilisation de la phytothérapie. Ainsi en 2006, sur les 4 millions de traitements médicaux, 2,5 concernaient les alpha-bloquants, 1 million la phytothérapie et 500 000 les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase.

Dans un deuxième temps, nous nous attacherons donc aux divers traitements médicaux, leurs avantages et leurs contre-indications.

## **PARTIE I : LA PROSTATE**

## **1. Organogenèse**

Dès la 7<sup>ème</sup> semaine du développement, l'épithélium glandulaire se forme à partir de nombreuses évaginations endodermiques de la muqueuse de la partie pelvienne du sinus urogénital. Vers la 10<sup>ème</sup> semaine, ces bourgeons du sinus urogénital colonisent le mésenchyme environnant. D'abord pleins, puis rapidement creux, ils formeront les glandes prostatiques. Du mésoderme dérivent le stroma et les myofibres lisses. Vers la 13<sup>ème</sup> semaine apparaît l'activité sécrétoire. Sous l'influence des androgènes foetaux, à la 16<sup>ème</sup> semaine, la prostate est bien différenciée. Après 20 semaines, les oestrogènes maternels favorisent la ramification des glandes prostatiques.

Au cours du 1<sup>er</sup> mois postnatal, l'épithélium malpighien métaplasique est remplacé par un épithélium cylindrique. (Kamina P., 2005)

D'un poids d'environ 4 à 5 grammes à la naissance, le développement prostatique reste faible jusqu'à la puberté. Une augmentation d'environ 2 grammes par an est observée à partir de la puberté, pour atteindre 15 à 20 grammes après 25 ans.

## **2. Structure**

La prostate est constituée d'une capsule, d'un riche stroma myo-élastique et de glandes.

La capsule est un tissu conjonctif dense et riche en fibres musculaires lisses. Elle entoure l'ensemble de la glande et émet des septums qui s'étendent partiellement pour dessiner des lobules mal définis.

Le stroma myo-élastique est caractérisé par la présence de faisceaux musculaires lisses entremêlés de tissu conjonctif. Il est aussi composé de vaisseaux, de lymphatiques, de nerfs et de fibroblastes.

Les glandes prostatiques, au nombre de 30 à 50, sont tubulo-alvéolaires et chacune d'elles peut être assimilée à une unité fonctionnelle ou lobule prostatique. Chaque unité comporte des acini constitués de cellules épithéliales sécrétoires hautement différenciées, responsables de la production de liquide prostatique. Elles sont disposées en trois groupes concentriques :

- un petit groupe de glandes muqueuses, s'ouvrant directement dans l'urètre ;
- un groupe de glandes sous-muqueuses, plus nombreuses, s'ouvrant dans l'urètre par des canaux courts ;
- un groupe externe de glandes prostatiques principales, encore plus nombreuses, s'ouvrant dans l'urètre par des canaux longs.

Les acini sont entourés d'une membrane basale qui les sépare du stroma.

### **3. Anatomie**

#### **3.1. Anatomie descriptive**

Chez l'adulte, elle mesure en moyenne 25 à 30 mm de hauteur, 40 mm de largeur à la base et 25 mm d'épaisseur (Rouvière H., Delmas A., 2002). Elle a un aspect lisse et homogène, et sa couleur varie en fonction de son activité, de gris blanchâtre à rose pâle, voire rouge.

De 15 à 20 grammes durant toute la période d'activité génitale intense, elle n'augmente classiquement qu'après la quarantaine sous l'influence vraisemblable du déficit androgénique lié à l'âge. L'augmentation du volume de la prostate peut provoquer un obstacle mécanique à l'évacuation des urines qui va inciter le patient à consulter. (Drake R.L. et al., 2006)

#### **3.2. Situation**

La prostate est une structure impaire annexe de l'appareil de reproduction masculin situé au niveau de la cavité pelvienne (figure 1). C'est une glande fibro-musculaire en forme de cône arrondi renversé (environ la taille d'une châtaigne). Elle est comprise dans une coque fibreuse (la capsule prostatique) et est en rapport :

- en haut avec le col de la vessie ;
- en bas avec le plancher pelvien ;
- en avant avec la symphyse pubienne par l'intermédiaire du fascia prostatique antérieur ;

- en arrière avec le rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers. On pourra donc apprécier la taille de la prostate par un toucher rectal.

La gaine hypogastrique (ou fascia hypogastrique) entoure le tout. C'est un tissu conjonctif de soutien qui se poursuit latéralement en s'épaississant avec le fascia pelvien (ou fascia pelvien latéral) recouvrant les structures musculaires latérales. Dans sa partie antérieure et antérolatérale, il fusionne avec la capsule prostatique et s'épaissit en avant, soutenant le plexus veineux de Santorini et la veine dorsale de la verge. A ce niveau il est dénommé aponévrose préprostatique (ou aponévrose de Zuckerkandl). Le fascia hypogastrique s'épaissit à la base de la prostate, entourant la portion distale des vésicules séminales et du col vésical. Il est en continuité en arrière avec l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers, espace contenant des éléments graisseux et fibro-musculaires. En bas, le fascia hypogastrique se poursuit avec les éléments de l'aponévrose périnéale profonde qui recouvre le diaphragme urogénital.

L'urètre traverse verticalement la prostate, de la base à son sommet ; on parle d'urètre prostatique. Il représente la structure-clef autour de laquelle s'arborisent les canaux de chaque région glandulaire. A la partie postérieure et inférieure de l'urètre prostatique se trouve une protubérance : le veru montanum, aussi appelé colliculus séminal, et son centre présente une petite dépression appelée utricule prostatique (considéré comme étant l'homologue de l'utérus chez la femme). De chaque côté de l'utricule prostatique s'abouchent les orifices des canaux éjaculateurs, formés par la réunion des vésicules séminales et des canaux déférents. Ainsi, la connection entre les voies urinaires et de la reproduction se fait dans la partie prostatique de l'urètre (figure 2).

L'urètre prostatique est entouré à sa limite proximale d'un sphincter lisse qui, par contraction, empêche l'éjaculation rétrograde, et à sa limite distale d'un sphincter strié qui permet d'assurer la continence. Les fibres du sphincter strié remontent jusqu'au veru montanum et leur lésion lors d'une chirurgie peut être responsable d'une incontinence urinaire. (Khoury S., 1984)

Il est à noter que le sphincter lisse est incontrôlable par la volonté alors que le sphincter strié est sous le contrôle de la volonté.

### 3.3. Anatomie zonale

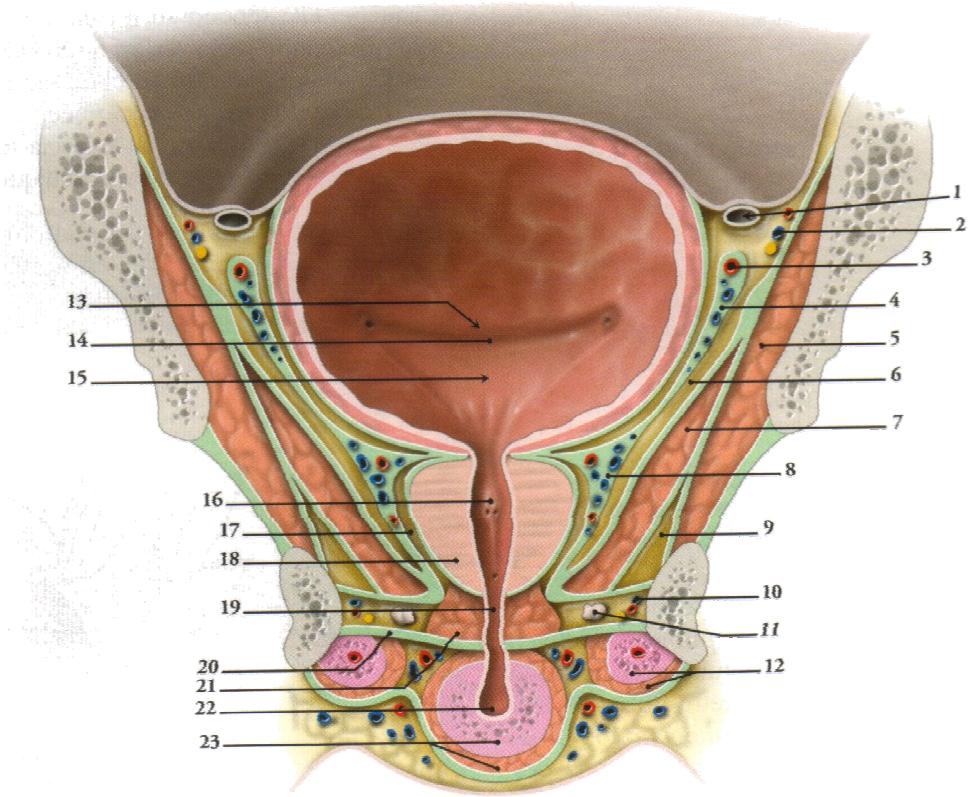
Bien qu'étant macroscopiquement homogène, la prostate comporte plusieurs zones dont la classification diffère selon les auteurs.

Aujourd'hui la référence est le modèle décrit par McNeal (McNeal JE., 1980). Il est fondé sur des caractéristiques histologiques. L'urètre est l'axe de référence anatomique divisant la glande en une portion fibromusculaire antérieure et une portion glandulaire postérieure. L'urètre prostatique fait un angle antérieur de 35° dont le sommet correspond au veru montanum. Il divise l'urètre en deux segments de longueur équivalente : un segment proximal (ou urètre sus-montanal) et un segment distal (ou urètre sous-montanal), chacun mesurant environ 15 mm de long. Il existe cinq zones anatomiques (figure 3). Deux sont fibromusculaires et trois sont glandulaires. Les trois zones glandulaires (pérophérique, centrale et de transition) occupent 70% de la prostate (Roy C., 2005).

- **la zone pérophérique** : elle occupe environ 75% du tissu glandulaire. C'est la partie postérieure et inférieure de la glande. Elle est constituée d'éléments glandulaires dont les canaux s'abouchent de chaque côté de l'urètre distal. Ces cellules ont un cytoplasme large avec de petits noyaux et il y a peu de stroma fibreux. Elle est le siège de 70% des cancers et de la plupart des prostatites ; cette zone est accessible au toucher rectal et aux ponctions biopsiques.
- **la zone centrale** : elle occupe 25% du tissu glandulaire. De forme conique à sommet inférieur, elle occupe la partie postérosupérieure de la glande. Elle entoure les canaux éjaculateurs. Elle est au contact de l'urètre sus-montanal seulement dans le segment situé au-dessus du veru montanum. Elle est constituée d'éléments glandulaires avec un stroma peu important et des noyaux plus volumineux que ceux de la zone pérophérique. Elle est le siège de 10% des cancers. Elle s'atrophie avec l'âge.
- **la zone de transition** : elle n'occupe que 5% du tissu glandulaire. Elle est composée de deux petits lobes bordant les faces postérolatérales et inférieures de l'urètre proximal au-dessus du veru montanum. Elle est le site exclusif de l'hyperplasie

prostatique bénigne (avec les éléments glandulaires du sphincter préprostatique). Elle est le siège de 20% des cancers.

- **le stroma fibromusculaire antérieur** : il occupe 30% de la prostate. Il recouvre la partie antérolatérale de la prostate. Il est constitué de fibres musculaires lisses sans élément glandulaire, épais en avant et s'amenuise vers l'apex et en latéral, formant la capsule de la prostate. Il est continué en haut avec les fibres musculaires du col vésical et en bas avec celles du sphincter strié externe de l'urètre. Son épaisseur maximale est de 0,5 à 1 cm.
- **la zone des glandes péri-urétrales** : elle donne naissance au lobe médian et se situe dans la paroi musculaire lisse de l'urètre. Elle représente moins de 1% du tissu prostatique. Elle est le point de départ exclusif de l'hypertrophie prostatique du type lobe médian.

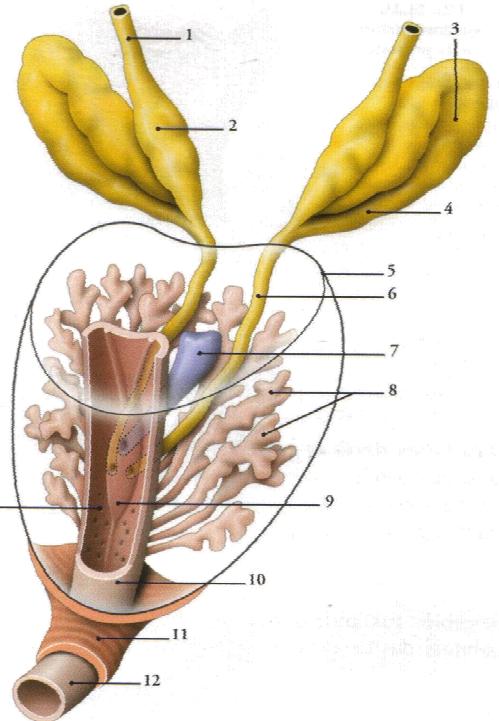


- 1. conduit déférent
- 2. artère, veine et nerf obturateurs
- 3. artère ombilicale
- 4. fascia ombilico-prévésical
- 5. muscle obturateur interne
- 6. espace latérovésical
- 7. muscle élévateur de l'anus
- 8. plexus veineux prostatique
- 9. récessus anérieur de la fosse ischio-rectale
- 10. nerf pudendal, artère et veine pudendales internes
- 11. glande bulbo-urétrale
- 12. corps caverneux et muscles ischio-caverneux

- 13. fosse rétro-trigonale
- 14. pli interurétérique
- 15. trigone vésical
- 16. collicule séminal
- 17. récessus antérieur de l'espace rétro-prostatique
- 18. prostate
- 19. partie membranacée (urètre)
- 20. membrane périurétrale
- 21. sphincter strié
- 22. partie spongieuse (urètre)
- 23. corps spongieux et muscle bulbo-spongieux

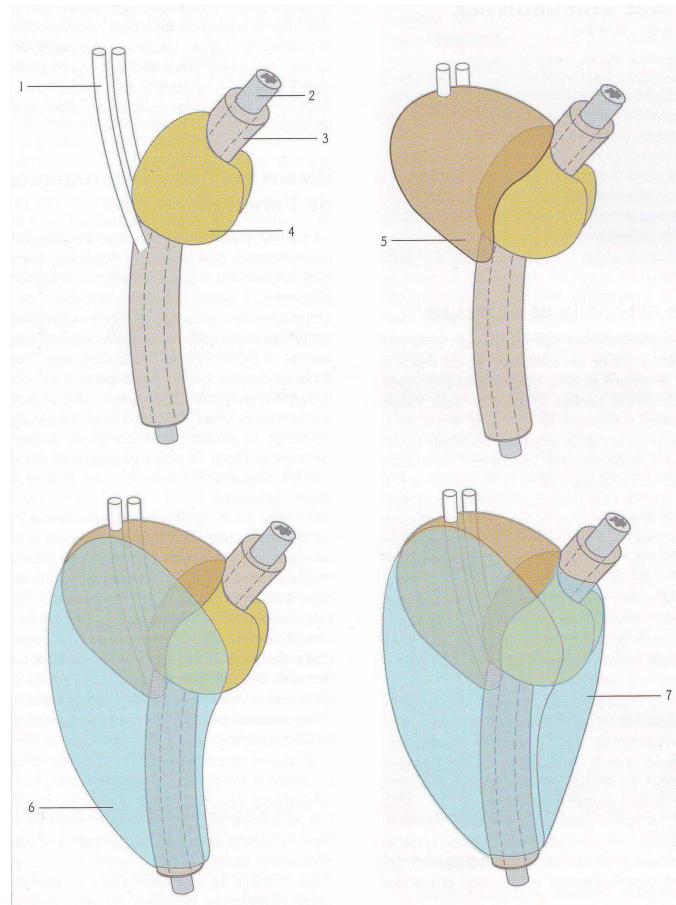
**Figure 1.** Coupe frontale du petit bassin. (Kamina P., 2005)

1. conduit déférent
2. ampoule du conduit déférent
3. glande séminale
4. conduit de la glande séminale
5. contour de la prostate
6. conduit éjaculateur
7. utricule prostatique
8. glandes prostatiques
9. colliculus séminal
10. urètre prostatique
11. sphincter strié
12. urètre spongieux
13. sinus prostatique



**Figure 2.** Glandes prostatiques et conduit déférent. (Kamina P., 2005)

1. canaux éjaculateurs
2. urètre
3. zone périurétrale
4. zone de transition
5. zone centrale
6. zone périphérique
7. stroma fibromusculaire antérieur



**Figure 3.** Anatomie zonale de la prostate selon McNeal.

(Abbou C., Dubernard JM, 2006)

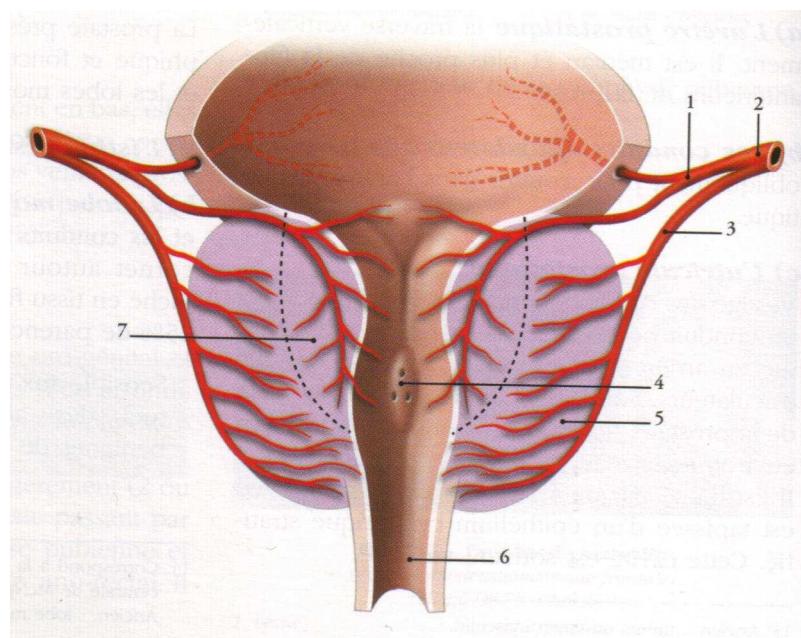
## 4. Vascularisation (Muldoon L., Resnick M.I., 1990)

### 4.1. Artères

L'artère vésicale inférieure donne habituellement :

- une ou plusieurs branches vésico-prostatiques qui pénètrent la base de la prostate, près du col vésical, pour descendre le long de l'urètre prostatique jusqu'au colliculus séminal. Elles vascularisent le col vésical, l'urètre, les conduits éjaculateurs et la portion prostatique adjacente, supra-colliculaire. Ce groupe d'artères se développe de façon importante en cas d'hypertrophie bénigne pour irriguer l'ensemble de cette néoformation. (figure 4)
- des branches prostatiques qui parcourent les faces latérale et postérieure avant de pénétrer dans la glande. Elles vascularisent la majeure partie de la prostate (portion périphérique et partie infra-colliculaire).
- l'artère honteuse interne qui participe à la vascularisation de la zone fibromusculaire.
- l'artère du conduit déférent et l'artère rectale moyenne participent accessoirement à sa vascularisation.

1. branche vésico-prostatique  
2. artère vésicale inférieure  
3. branche prostatique  
4. colliculus séminal  
5. prostate  
6. urètre spongieux  
7. territoire de la branche vésico-prostatique



**Figure 4.** Distribution artérielle de la prostate (d'après Flocks)

(Kamina P., 2005)

## 4.2. Veines

Le retour veineux prostatique se jette dans le plexus de Santorini. Il se compose de trois groupes distincts :

- un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate ;
- deux groupes latéraux, intimement en relation avec le groupe antérieur grâce à de nombreuses veines communicantes qui traversent le fascia endopelvien. Ces deux groupes latéraux ont également des ramifications avec les plexus obturateurs.

L'ensemble du réseau veineux forme une sorte de maillage autour de la prostate, se réunissant en formant les veines vésicales inférieures qui se jettent dans la veine iliaque interne.

## 4.3. Drainage lymphatique

Les lymphatiques forment un réseau périprostatique à la surface de l'organe. Ce réseau lymphatique se draine dans les lymphonœuds iliaques externes médiaux, obturateurs, sacraux et glutéaux inférieurs.

## 5. Innervation (Muldoon L., Resnick M.I., 1990)

L'innervation prostatique est double, avec à la fois un contingent sympathique (le nerf hypogastrique) et un autre parasympathique (le splanchnique pelvien) à partir des plexus pelviens. Ils cheminent dans des pédicules situés latéralement et pénètrent dans la prostate au niveau de deux zones de faiblesse :

- en haut au niveau de la base ;
- en bas au niveau de l'apex.

Le nerf sympathique stimule les récepteurs  $\alpha_1$  adrénnergiques des fibres musculaires lisses et permet ainsi l'excrétion du contenu de la glande. Le nerf parasympathique est impliqué surtout dans l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire.

Les récepteurs  $\beta$  sont nombreux au niveau de la calotte vésicale. Les récepteurs  $\alpha$  sont nombreux au niveau du col de l'urètre prostatique et de la capsule prostatique. Le détrusor

(ensemble de la musculature de la vessie) comprend une innervation parasympathique acétylcholinergique et accessoirement sympathique par des récepteurs  $\beta$ .

## **6. Physiologie** (Lardennois B., et al., 1995) :

En raison de la localisation au carrefour des voies spermatiques et urinaires, la prostate est impliquée dans la miction, la fertilité et l'éjaculation. Les sécrétions prostatiques participent à la formation du sperme et constituent 30% du volume du plasma séminal, soit 0,5 à 1 mL. Celui-ci est essentiellement composé de liquide sécrété par les vésicules séminales, les glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper) et la prostate.

Les sécrétions prostatiques se présentent sous la forme d'un liquide blanchâtre, trouble, avec un pH acide de 6,4. Elles contiennent :

- des protéines ;
- des électrolytes (Mg, Zn) ;
- du cholestérol, contenu dans des vésicules membranaires de phospholipides (Prostasomes) ;
- de l'acide citrique.

Les principales protéines sont l'antigène spécifique prostatique (PSA), la phosphatase acide prostatique, la protéine de sécrétion prostatique (spermine, qui donne son odeur au sperme) et l'albumine. L'antigène spécifique prostatique est une glycoprotéine, dont le poids moléculaire est de 34 kD. Sa fonction est de liquéfier le sperme en hydrolysant les protéines sécrétées par les vésicules séminales ; elle libère donc les spermatozoïdes du coagulum du sperme. Parmi les électrolytes sécrétés, le zinc joue un rôle important, antibactérien et dans la liquéfaction du sperme. Le pH acide du liquide prostatique est un facteur de vitalité et de mobilité des spermatozoïdes.

Le rôle physiologique de la prostate lors de la miction est probablement mineur. La zone fibromusculaire antérieure, en se relâchant, pourrait avoir une fonction de déverrouillage prostatique lors du déclenchement de la miction.

En ce qui concerne l'éjaculation, la prostate prend surtout une part active dans la première phase. Durant cette phase, la musculature lisse de la prostate, de l'épididyme, du

canal déférent et du canal éjaculateur se contracte et les différents constituants du sperme s'accumulent dans l'urètre prostatique. Ce dernier se dilate entre les sphincters lisse proximal et strié distal et forme le sinus prostatique.

Lors de la deuxième phase de l'éjaculation, le rôle de la prostate est moindre. Le sphincter lisse du col est fermé tandis que le sphincter distal s'ouvre. Le sperme est projeté à travers le méat urétral sous l'effet des contractions de l'urètre, des vésicules séminales et des muscles du périnée. Les contractions compriment la prostate qui évacue une nouvelle quantité de liquide prostatique.

Chez le patient ayant subi une adénomectomie prostatique, le sphincter lisse est détruit et le col de la vessie reste béant. Lors de l'éjaculation, le sperme prend le chemin le plus facile : il reflue dans la vessie. C'est l'éjaculation rétrograde.

## **PARTIE II : L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE**

# **1. Introduction, définition**

## **1.1. Introduction aux pathologies de la prostate**

Les pathologies de la prostate peuvent schématiquement être classées en deux groupes :

- Les pathologies entraînant des modifications anatomiques et physiologiques :
  - bénigne : l'HBP
  - maligne : le cancer de la prostate
- Les pathologies infectieuses de fréquence également importante :
  - prostatite aiguë
  - prostatite chronique

Remarque : la prostatite concerne environ 2 millions de consultations en France dont 15 000 consultations d'urgence (soit 8,5% des urgences infectieuses). Sa fréquence augmente de 20 à 60 ans.

Outre les symptômes caractéristiques de chacune de ces pathologies, les complications qu'elles peuvent entraîner sont nombreuses et variées. Elles sont de deux ordres :

- mécaniques : compression des structures de voisinage, avec retentissement néfaste sur l'appareil génito-urinaire. Un cancer de prostate peut envahir les organes de voisinage ( vessie, rectum) et produire des métastases (os, adénopathies) ;
- infectieuses : l'HBP peut se compliquer d'une cystite ou d'une prostatite. Les prostatites peuvent se compliquer de septicémie, d'abcès de la prostate.

Ces complications revêtent ainsi de nombreux aspects, dont certains peuvent mettre en jeu la survie du patient.

## **1.2. Définition de l'hypertrophie de la prostate**

L'HBP désigne une augmentation harmonieuse du volume global de cet organe ayant des conséquences au niveau du bas appareil urinaire. La prostate croît régulièrement avec l'âge de façon physiologique, sous l'influence des androgènes, de sorte qu'il est difficile de

définir une limite claire entre une prostate « normale » et une HBP. Communément on la définira par un poids supérieur à 20 g (>20cc).

La dénomination ancienne mais couramment utilisée d'adénome prostatique ne rend pas compte des modifications histologiques de la prostate. En effet, l'adénome correspond de manière générale, à tout développement cellulaire anormal d'origine glandulaire (on parle aussi de tumeur bénigne).

Deux termes anatomopathologiques ont une signification plus précise et plus proche de la réalité histologique de cette pathologie : adénofibrome, ou mieux encore, adénomyofibrome. Ce dernier terme a l'avantage de rappeler les deux composantes cellulaires des nodules qui caractérisent l'HBP : les cellules glandulaires (adéno) et les cellules fibromusculaires lisses (fibromyome). (Abbou CC., et al., 1996)

Par ailleurs, un adénome se développe aux dépens d'une région précise d'un organe, alors que l'hypertrophie concerne l'ensemble d'un organe.

De ces deux appellations, le terme d'HBP est celui qui correspond le mieux à la pathologie. C'est le terme, aujourd'hui, utilisé par la communauté urologique internationale.

L'HBP expose à une conséquence principale : l'obstruction de la base de la vessie et de l'urètre. Cette obstruction est à l'origine de l'ensemble des signes cliniques nommés troubles urinaires du bas appareil urinaire, ou TUBAs ; ils sont de deux ordres :

- signes obstructifs liés à l'obstruction urétrale ;
- signes irritatifs liés à la souffrance vésicale consécutive à l'obstruction.

Il peut s'y associer des complications plus ou moins importantes.

## **2. Epidémiologie**

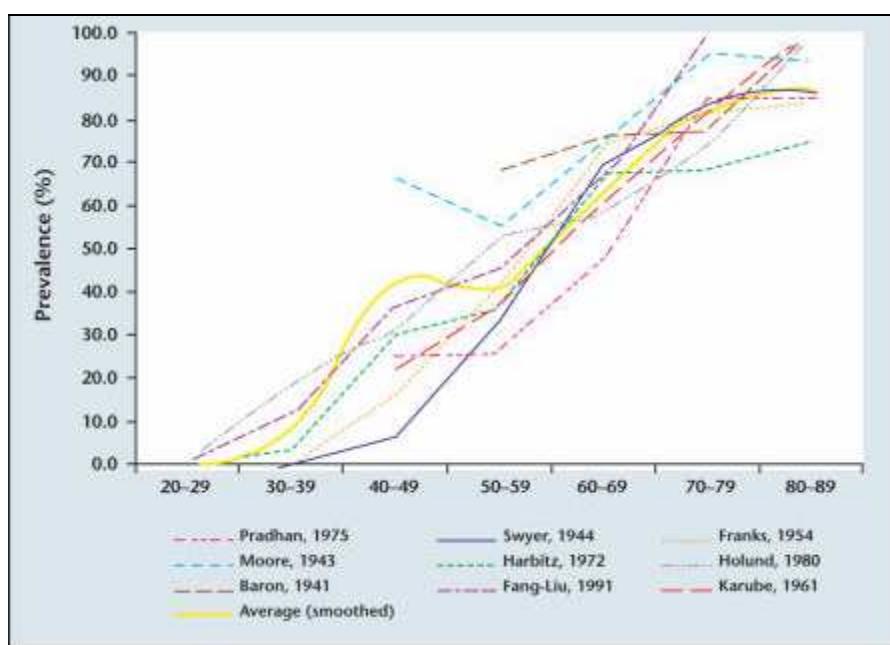
L'HBP est la plus fréquente des maladies tumorales bénignes affectant l'homme de plus de 60 ans. Sa fréquence augmente progressivement avec l'âge : avant 50 ans, son incidence est très faible. A partir de 50 ans, âge qui correspond à la deuxième poussée de croissance prostatique, la fréquence de l'HBP augmente (Vesely S, et al., 2003 ; Temml C, et al., 2003).

Ainsi le pourcentage d'hommes atteints par cette affection (figure 5) est estimé à :

- 50% à 60 ans ;
- 90% à 80 ans.

Entre ces deux âges, l'âge moyen de détection est de 65 ans, ce qui signifie qu'un certain nombre de sujets atteints ne sont pas dépistés et diagnostiqués.

Ces chiffres correspondent à la fréquence de l'HBP anatomique et non à la fréquence de l'expression clinique de la maladie (il n'existe pas de corrélation entre le volume de la prostate et les symptômes cliniques ressentis par le patient).



**Figure 5.** Prévalence de l'HBP en fonction de l'âge. (Roehrborn CG, et al., 2002)

La prévalence clinique est bien plus faible : les seules données récentes concernant la population française proviennent d'une étude internationale (Sagnier PP, et al., 1996) qui a comparé des enquêtes française, américaine, écossaise et japonaise. La partie française de l'étude était une enquête transversale nationale portant sur un échantillon de 2 011 hommes âgés de 50 à 84 ans. Les tirages au sort ont été organisés pour que l'échantillon soit représentatif de la population nationale en âges et catégories socio-professionnelles. La proportion d'hommes présentant des TUBAs avec un score I-PSS au moins égal à 8, c'est-à-dire présentant des symptômes moyens ou sévères, était respectivement de 8 %, 15 % et 27 % dans les sixième, septième et huitième décennies.

Cette étude met en évidence l'absence de parallélisme entre la grande fréquence de l'hypertrophie prostatique anatomique et la fréquence plus faible de TUBAs significatifs (ANAES, 2003).

### **3. Etiopathogénie**

L'étiologie de l'HBP est multifactorielle, mais elle est aussi peu connue. Un âge avancé et la présence d'obstacles fonctionnels sont les deux facteurs les plus souvent présents pour le développement d'HBP. (Boyle P et Napalkov P, 1995).

La prostate est fortement dépendante des androgènes pour sa croissance et pour son intégrité fonctionnelle et structurale. (Lee C, et al., 1995).

Cependant d'autres facteurs biochimiques ont aussi montré leur rôle majeur dans la progression de la maladie.

Plusieurs hypothèses ont été avancées :

- hypothèse hormonale : certains travaux ont montré une augmentation avec l'âge des concentrations de dihydrotestostérone (D.H.T.) accumulés dans la prostate. Par ailleurs, chez les hommes castrés et chez les hommes ayant un déficit génétique en 5α réductase (enzyme transformant la testostérone en D.H.T.), il n'y a jamais d'HBP.

Les oestrogènes auraient un rôle d'initiateur ou de cofacteur de la pathologie.

(Carson C et Rittmaster R, 2003 ; Yokota T, et al., 2004)

- hypothèse des facteurs de croissance et apoptose : le rôle des facteurs de croissance dans le développement de l'HBP apparaît très complexe : un équilibre s'installe entre les facteurs de croissance sécrétés par le stroma ou l'épithélium prostatique (EGF : Epidermal Growth Factor, KGF : Keratinocyte Growth Factor, b-FGF : basic Fibroblast Growth Factor, IGFs : Insulin Growth Factors) et ceux qui ont une action inhibitrice sur cette prolifération épithéliale ou stromale. (TGF $\beta$  : Tumour Growth Factor beta). (Kakehi Y, et al., 2004 ; Aksoy Y, et al., 2004 ; Hisataki T, et al., 2004 ; Berger AP, et al., 2003 ; Pollan MC, et al., 2003 ; Boget S, et al., 2001)

- hypothèse des cellules souches à l'origine des cellules amplificatrices. (Bhatt RI, et al., 2003)

Il est très probable que le développement de l'HBP résulte d'une intrication de ces différents phénomènes (bien que l'imprégnation androgénique semble majoritaire pour favoriser la croissance du volume de la prostate).

Certains modes de vie semblent avoir une influence sur le développement d'une HBP : une étude suisse sur des hommes âgés de 65 à 80 ans a mis en évidence un effet positif de la consommation d'alcool (consommation supérieure à deux verres par jour) et de tabac (consommateurs actuels,  $\geq 20$  cigarettes par jour versus ancien fumeur ou non fumeur). Ces facteurs semblent diminuer la nécessité de chirurgie. Inversement la consommation de café semble l'augmenter, et ce, d'autant plus qu'elle est importante (Gass R., 2002). D'autres facteurs semblent favorisants comme la race (blanche), l'environnement, l'alimentation, les habitudes sexuelles, mais ce ne sont que des hypothèses. Aucune influence de l'indice de masse corporelle ou de la catégorie socio-professionnelle n'a été mise en évidence.

## **4. Anatomopathologie**

### **4.1. Caractéristiques histologiques**

L'HBP est une prolifération cellulaire mixte. Deux types de nodules se développent parallèlement et coexistent :

- les uns sont constitués d'épithélium glandulaire ;
- les autres de tissu fibromusculaire lisse.

Cette distinction est importante car la composante glandulaire sera plus sensible à un traitement « hormonal » type inhibiteur de la  $5\alpha$  réductase, alors que la composante fibromusculaire sera elle, sensible à un traitement par alpha-bloquant.

Dans certains cas, ce sont les éléments glandulaires qui prédominent, dans d'autres cas, ce sont les éléments fibromusculaires qui sont les plus abondants. Si le contingent fibreux est au premier plan, le volume de la glande reste modeste mais sa symptomatologie est bruyante ; si le contingent glandulaire est au premier plan, la tumeur peut prendre un volume considérable

avant de devenir gênante. Le développement ultérieur de l'HBP se fait plus par la croissance de ces nodules que par l'apparition de nodules nouveaux.

Ces deux types de nodules ont la même conséquence : l'obstruction sous-vésicale.

#### **4.2. Développement de l'hypertrophie**

Si on se réfère à la classification anatomique de Mc Neal, schématiquement l'HBP se développe aux dépens de la zone de transition et celles des glandes péri-urétrales, c'est-à-dire dans la partie antéro-supérieure de la prostate, située autour de l'urètre, depuis le col vésical jusqu'au colliculus séminal.

Au départ se constituent un ou plusieurs nodules qui se multiplient et s'étendent de proche en proche aux tissus prostatiques voisins, jusqu'à envahir au maximum la totalité de la zone de transition. La portion inférieure de la prostate sera par la suite plus refoulée qu'envahie.

Il est important de noter :

- que cette extension proliférative, bien que pouvant être importante, ne franchit jamais une barrière naturelle : la capsule externe ;
- que cette prolifération bénigne reste harmonieuse et respecte globalement l'architecture générale de la prostate, à l'exception du sillon médian.

Ces deux caractéristiques différencient l'HBP des tumeurs malignes qui détruisent l'architecture prostatique et peuvent, quand elles sont évoluées, franchir la capsule externe et envahir les structures voisines.

### **5. Anatomopathologie de l'obstruction de la vessie**

La présence des nodules hyperplasiques développés aux dépens de la zone transitionnelle, déforme l'urètre prostatique et le col vésical. Mais la physiopathologie des TUBAs n'est que très partiellement liée à l'hypertrophie prostatique. La tension des muscles lisses intra- et péri-prostatiques est médiée par le système nerveux autonome (innervation adrénalique) par le biais des récepteurs  $\alpha 1$  adrénergiques qui contrôlent la contraction des fibres musculaires lisses.

L'HBP se caractérise par :

- une augmentation de la densité des récepteurs  $\alpha 1$  par fibre musculaire lisse ; (D'Addessi A, et al., 2002)
- une augmentation de l'excitabilité de ces récepteurs  $\alpha 1$ .

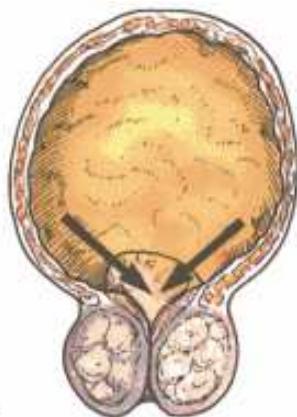
L'influence des récepteurs  $\beta 2$  (musculorelaxants) du dôme vésical diminue au profit des récepteurs  $\alpha 1$  (musculocontractants). Il est à noter que 47% de la pression urétrale est due au tonus  $\alpha 1$  adrénnergique. (Furuya S. et al., 1982)

## **6. Signes cliniques**

### **6.1. Réponse de la vessie à une HBP**

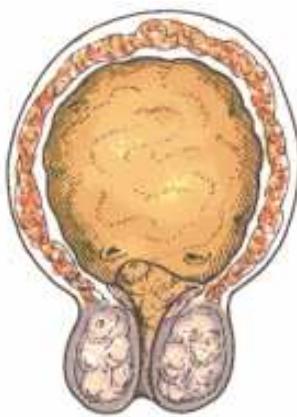
Initialement, l'hypertrophie de la glande se déroule silencieusement et la capacité du muscle détrusor permet de compenser l'augmentation des résistances au flux urinaire.

Dans ses efforts à surmonter l'obstacle que représente l'augmentation des pressions intravésicales et pour forcer l'évacuation de l'urine, la musculature vésicale se contracte violemment à chaque miction. Elle finit par subir une hypertrophie compensatrice qui lui donne un aspect trabéculé (vessie de lutte). Puis la paroi peut s'amincir et il peut y avoir formation de diverticules : perte du pouvoir contractile (figure 6).



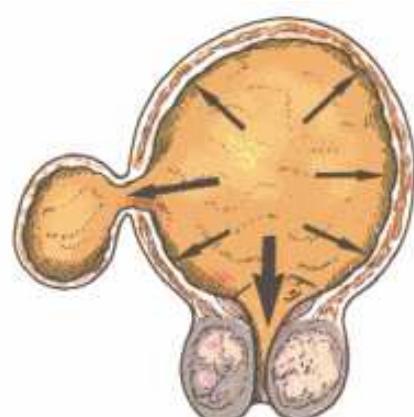
### ① L'obstruction

L'HPB provoque étirement, tortuosité et compression de l'urètre postérieur et soulève le col de la vessie. Il fait ainsi *obstruction* à l'écoulement de l'urine.



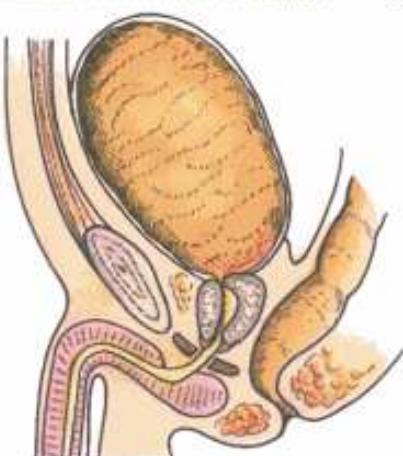
### ② L'hypertrophie

L'obstruction oblige dans un premier temps la vessie à s'*hypertrophier* pour lutter contre l'obstacle, des trabéculations vésicales apparaissent



### ③ Les diverticules

L'hyperpression intravésicale peut forcer la musculature vésicale et provoque une hernie de la muqueuse pour former un ou des *diverticules* de la vessie.



### ④ la décompensation

Si l'obstacle n'est pas levé une *décompensation* survient et la vessie se *dilate* et sa paroi s'amincit. L'évacuation de la vessie devient incomplète et un *résidu* persiste après miction

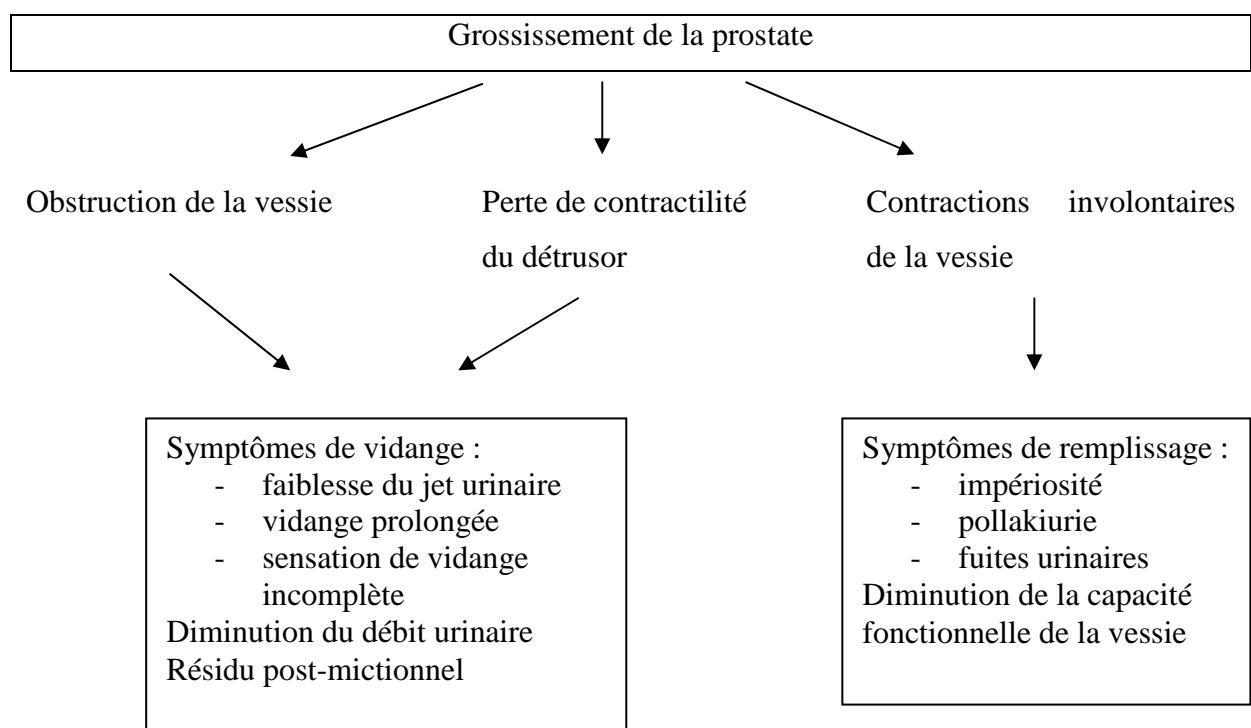
**Figure 6.** Réponse de la vessie à une HBP.

(Mostofi FK, 1991)

## 6.2. Les troubles mictionnels (Mottet N, 1990)

Les symptômes de l'HBP sont classés en deux catégories (figure 7) (Hicks RJ, Cook JB, 1995) :

- symptômes obstructifs (de vidange) : signes prostatiques ;
- symptômes irritatifs (de remplissage) : signes vésicaux, considérés par les patients comme les plus gênants.



**Figure 7.** Symptômes cliniques de l'HBP.

### 6.2.1. Signes obstructifs ou prostatiques

Dysurie : cette dysurie, ou difficulté d'uriner, s'exprime par une diminution du calibre et de la force du jet urinaire. Il en existe deux types : d'attente et de poussée. Elle est mesurée de façon objective par une débitmétrie. Un débit normal du jet est supérieur à 15 mL/s.

L'évolution naturelle des signes et symptômes de l'HBP est très variable dans le temps, des épisodes d'amélioration pouvant alterner avec des épisodes d'aggravation.

### ***6.2.2. Signes d'irritation vésicale***

Ils témoignent de l'irritation de la vessie, qui lutte pour s'opposer à l'obstacle urétral. Ce sont les signes qui gênent le plus le patient et l'amènent à consulter :

- La pollakiurie (mictions plus nombreuses) : cette pollakiurie fait suite à la diminution de la capacité fonctionnelle de la vessie par hypertrophie de la paroi vésicale au détriment de la capacité totale et bombement de la prostate dans la vessie. Les mictions sont fréquentes et peu abondantes, diurnes mais essentiellement nocturnes, imposant des levers et perturbant ainsi le sommeil. Ce sont ces mictions plus nombreuses qui attirent l'attention du malade.
- Les mictions impérieuses (envies irrépressibles d'uriner) : la prostate se développe vers le haut, dans la région du col vésical, riche en terminaisons nerveuses du système nerveux autonome. Ces terminaisons nerveuses sont stimulées par la prostate hypertrophiée, si bien que le col vésical peut s'ouvrir sans que la vessie soit remplie.
- Des fuites par impéritosité
- Une pesanteur pelvienne

## ***6.3. Les complications (ANAES, 2003)***

Les complications de l'HBP sont la rétention vésicale complète, complication aiguë qui nécessite un traitement urgent, et les complications chroniques, en partie liées à la rétention vésicale chronique.

### ***6.3.1. Rétention aigue d'urines***

La rétention vésicale complète ou rétention aiguë d'urine se définit par l'impossibilité totale d'uriner malgré la réplétion vésicale. Elle traduit un obstacle sous-vésical complet. Son diagnostic est généralement facile sur la constatation clinique d'un globe vésical. Le drainage vésical s'impose en urgence. L'incidence annuelle de rétention aiguë d'urine dans les populations de patients présentant une HBP symptomatique a été évaluée entre 0,4 et 6 %

(National Health & Medical Research Council. Clinical, 2000).

L'âge et la sévérité des symptômes apparaissent comme des facteurs augmentant le risque de rétention aiguë d'urine.

#### ***6.3.2. Résidu post-mictionnel***

D'évolution progressive, la rétention vésicale aboutit à la distension vésicale qui se manifeste par des fuites urinaires. Le patient présente un globe vésical palpable et n'urine plus que par regorgement : comme un siphon qui évacue son trop-plein, la vessie se vide lorsqu'elle déborde. La rétention chronique est réversible si traitée à temps.

#### ***6.3.3. Retentissement sur le haut appareil***

L'obstruction sous-vésicale entraînant une stase vésicale chronique peut entraîner un retentissement sur le haut appareil par l'augmentation de la pression intravésicale. Le retentissement peut se manifester par la dilatation bilatérale des voies excrétrices supérieures, par une augmentation de la créatininémie ou par l'association des deux. La dilatation du haut appareil peut provoquer un arrêt temporaire du fonctionnement des reins, qui à leur tour, ne sécrètent plus d'urine. Le risque est donc l'insuffisance rénale aiguë obstructive. Cette insuffisance rénale est réversible dès la levée de l'obstacle. Cependant, s'il n'y a toujours pas mise en place d'un traitement à ce stade, la mise au repos des reins et la fonte progressive des néphrons, liée à une hyperpression urinaire permanente, aboutit à l'insuffisance rénale chronique.

#### ***6.3.4. Calcul vésical***

La formation des calculs vésicaux (lithiase vésicale) est attribuée soit à la stase urinaire, soit aux infections urinaires récidivantes (donnant une lithiase phospho-ammoniaco-magnésienne). (Agencia de Evaluacion de Technologias Sanitaries., 1996).

### **6.3.5. Hématurie d'origine prostatique, diagnostic d'élimination**

L'hématurie microscopique est plus fréquente que l'hématurie macroscopique. La physiopathologie en est mal connue, mais elle est généralement attribuée à la dilatation et à la fragilisation des veines sous-muqueuses de la région cervico-prostatique. La constatation d'une hématurie macroscopique impose la recherche d'une autre cause associée.

### **6.3.6. Infection urinaire**

- Cystite

Elle est attribuée à la stase urinaire, mais il n'a pas été démontré de relation entre le volume du résidu postmictionnel et le risque d'infection. La fréquence des infections urinaires récidivantes chez les patients porteurs d'une HBP symptomatique a été estimée entre 12 et 25%. Elle peut se traduire cliniquement par des cystites récidivantes (majoration de la pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles, apyrexie), mais également par des bactériuries asymptomatiques.

- Prostatite

Tableau de prostatite aiguë : fièvre souvent importante, majoration de la pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles. La palpation de la prostate au toucher rectal est douloureuse. L'incidence de cette complication chez les patients porteurs d'une HBP symptomatique n'a pas été évaluée.

## **7. Diagnostic** (ANAES, 2003)

### **7.1. Circonstances de découverte**

L'évolution initiale est longtemps masquée. Plusieurs facteurs entraînent le patient à retarder le plus possible le moment de sa consultation :

- dans 75% des cas, les symptômes urinaires initiaux sont ressentis comme normaux par le patient ;

- bien souvent ils sont associés à une pathologie typique du troisième âge, et les patients acceptent mal d'être catalogués comme « vieillards » ;
- les problèmes urinaires sont tabous, voire honteux et associés à tort à la sexualité ;
- le toucher rectal est un examen appréhendé, car il peut révéler un éventuel cancer ;
- derrière cela se cache souvent la peur consciente ou non, exprimée ou non d'un cancer.

Ainsi, le patient laisse souvent évoluer les choses jusqu'à ce que les symptômes et la gêne ressentis dépassent le seuil « tolérable ». Ce seuil est éminemment variable avec les sujets, d'où l'intérêt de prendre en compte la qualité de vie des patients dans ses différentes dimensions.

Les circonstances amenant à consulter sont de trois ordres :

- une gêne fonctionnelle de plus en plus invalidante : par exemple le patient se lève trop souvent la nuit, a la sensation de « pousser » de plus en plus fort pour évacuer de moins en moins d'urine, etc. ;
- l'apparition d'éléments nouveaux : symptômes inquiétants en eux-mêmes (hématurie, fatigue anormale...) ou signes de complications de la maladie (fièvre, incontinence apparente, rétention aiguë d'urine...) ;
- la pression de l'entourage, témoin objectif de l'ampleur du problème.

## 7.2. Examens

### 7.2.1. Les examens de base lors du bilan initial

#### 7.2.1.1. *L'interrogatoire*

L'évaluation clinique de l'HBP débute par l'anamnèse du malade de façon à préciser l'importance de la gêne fonctionnelle. L'interrogatoire se compose de différents types de questions.

Certaines, issues de grilles réalisées par différents organismes, quantifient le score des symptômes prostatiques ainsi que le score de l'impact des symptômes sur la qualité de vie. Elles permettent d'évaluer l'importance des signes fonctionnels urinaires (cf. 7.2.1.2).

D'autres cherchent à dépister les prises médicamenteuses qui seraient susceptibles d'interférer avec la dysurie : les sympathomimétiques, les antidépresseurs et tous les médicaments anticholinergiques paralysant la musculature de la vessie, gênant ainsi la contraction et diminuant l'évacuation des urines.

L'interrogatoire se poursuit par la recherche d'antécédents susceptibles d'entraîner des symptômes urinaires. On recherche des antécédents d'infection urétrale, un diabète, une maladie neurologique (AHCPR, 1994). En fait, il s'agit plus de la recherche de diagnostics différentiels ou associés.

Enfin, certaines questions recherchent les signes fonctionnels évocateurs de complications de l'HBP. On recherche la notion d'hématurie, d'infection urinaire (en particulier de prostatite).

#### *7.2.1.2. La quantification des symptômes : échelle d'évaluation IPSS*

##### **• Le score symptomatique**

Le score international des symptômes de prostatisme (IPSS, « International Prostate Symptom Score ») a été recommandé par le Comité international de consensus, sous l'égide de l'OMS, pour être l'échelle officielle mondiale dans l'évaluation initiale et dans le suivi de la sévérité des TUBAs, avec ou sans traitement.

Ce score n'est pas spécifique de la prostate : ce n'est qu'un indicateur de sévérité et en aucun cas un instrument diagnostique. Il a été conçu de manière à permettre l'auto-évaluation par le patient lui-même. Il est également largement utilisé dans les études.

Ce test consiste en sept questions concernant les symptômes urinaires. Pour chaque réponse à ces questions, un certain nombre de points est assigné : de 0 (absence de symptômes) à 5 (symptômes très sévères). Le score total est donc compris entre 0 (asymptomatique) à 35 (très symptomatique). (ANNEXE 1)

Des scores importants pour les questions concernant la fréquence, l'urgence et le caractère nocturne suggèrent des symptômes irritatifs (de remplissage), tandis que des scores importants aux questions portant sur la vidange incomplète, l'intermittence, la faiblesse du jet ou l'effort sont en faveur de symptômes principalement obstructifs (de vidange).

Si les symptômes irritatifs se manifestent en l'absence des symptômes obstructifs, il y a lieu de suspecter un cancer de la vessie ou une autre pathologie vésicale.

En outre, il existe d'autres échelles d'évaluation des symptômes, comme le score de Boyarsky (1976). Celui-ci est uniquement utilisé dans les études. Il évalue la sévérité de la pollakiurie nocturne et diurne, la difficulté à démarrer la miction, l'interruption involontaire du jet, l'existence de fuites postmictionnelles, l'impériosité mictionnelle, la diminution de taille et de force du flux mictionnel, la dysurie et la sensation de vidange vésicale incomplète (ANNEXE 2). Chacune des neuf questions est cotée de 0 à 3, avec un score total de 0 à 27. Ce score a été considéré comme imparfait en raison de la différence de valeur sémiologique des différents paramètres explorés, et aussi de leur hétérogénéité (en particulier mélange de questions portant sur la fréquence des évènements et de questions portant sur leur sévérité).

#### • **Evaluation de la qualité de vie (QdV)**

L'évaluation de la qualité de vie, notamment l'impact des symptômes sur la vie du patient, est appréciée à l'aide d'une seule question, qui permet d'aboutir au score qualité de vie, ou QdV (ANNEXE 1). Si la réponse à cette simple question ne résume pas totalement l'impact global des symptômes urinaires sur la qualité de vie du patient, elle peut servir de point de départ à l'entretien entre médecin et malade.

Le Comité international de consensus recommande fortement au médecin d'utiliser ces questionnaires lors de la première consultation, mais également lors du suivi, afin d'apprécier la réponse au traitement et l'évolution de la maladie.

Remarque : Certains praticiens, particulièrement lors d'études, utilisent d'autres outils comme un questionnaire de QDVLS (Qualité De Vie Liée à La Santé), spécifique de la prostate. Ce type de questionnaire spécifique comporte une vingtaine de questions sous forme d'échelles visuelles analogiques de 10 cm. Le score minimum (très mauvaise QDVLS) et le score maximum (très bonne QDVLS) sont respectivement 0 et 10. Le score global est calculé en additionnant les 20 scores. Il se décompose en :

- une dimension physique/fonctionnelle : arrêt pour uriner, qualité du sommeil, appétit, désir sexuel, miction impérieuse, érection ;
- une dimension sociale : activités sociales, activités avec la famille, passe-temps et loisirs, adaptations aux situations nouvelles, satisfaction de la sexualité, contacts avec les autres ;
- une dimension mentale : mémoire, fatigue physique, concentration, énergie, vitalité, humeur, anxiété ;

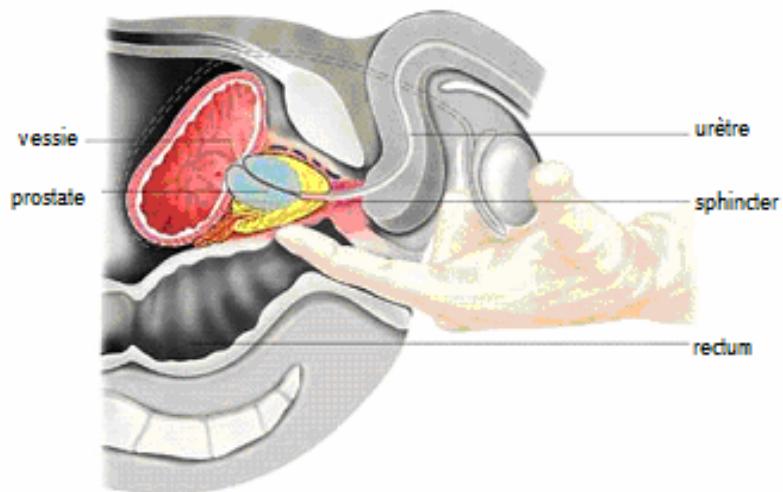
- une dimension générale : amour de la vie, satisfaction de la vie actuelle.

#### 7.2.1.3. *L'examen physique et le toucher rectal*

Un examen clinique orienté devra particulièrement prendre en compte :

- la région sus-pubienne pour éliminer un globe vésical ;
- le tonus sphinctérien ;
- les réflexes bulbo-caverneux ;
- les fonctions sensitivo-motrices des membres inférieurs ;
- une éventuelle maladie neurologique ;
- le toucher rectal.

Le toucher rectal reste la clé de voûte de l'examen clinique (figure 8). Il permet au médecin d'apprécier la taille et la consistance de la prostate.



**Figure 8.** Le toucher rectal (Kamina P., 2005)

#### *Que rechercher ?*

Le toucher rectal va apporter plusieurs types d'information :

- en avant, la prostate : la prostate normale a une consistance souple, régulière et bilobée. On perçoit un sillon médian séparant les lobes latéraux.

En cas de prostatite, la prostate est douloureuse, voire molle en cas d'abcès (situation très rare).

En cas d'hyperplasie bénigne de la prostate, cette dernière peut être augmentée de volume, perdre son sillon médian mais elle conserve un aspect régulier et homogène et une consistance élastique ainsi que des bords bien délimités. Il n'y a pas de douleur à la pression.

La plupart des cancers se développent dans la zone périphérique postérieure de la prostate et peuvent donc être accessibles au toucher rectal. En cas de cancer de la prostate, il peut être noté un nodule intra-prostatique, un nodule débordant la prostate ou au maximum un aspect figé du pelvis en cas d'envahissement extra-prostatique. Dans ces cas, la prostate est irrégulière et pierreuse. Attention, un toucher rectal normal n'élimine pas un cancer.

- en arrière et latéralement, le rectum : il faut systématiquement noter une éventuelle lésion de la paroi rectale ;
- l'anus : le tonus musculaire est à rechercher, en particulier chez les patients atteints de maladie neurologique ;
- les selles : recherche d'un fécalome, d'un méléna ou d'une rectorragie (hémorroïdes ou lésion rectale ?) ;
- le cul de sac de Douglass : en cas de douleur pelvienne et abdominale, la douleur à la palpation du cul de sac de Douglass correspond à une inflammation péritonéale (péritonite).

Les avantages du toucher rectal :

- absence de préparation nécessaire ;
- rapidité et reproductibilité de l'examen ;
- innocuité : examen non sanglant ;
- rendement diagnostique élevé ;
- Coût nul.

Ses inconvénients et ses limites :

- précision assez faible : ne quantifie pas vraiment l'HBP ;
- dans les cas limites (HBP peu évoluée) : existence de faux négatifs ;
- pas de trace objective comme pour les radios par exemple ;
- comparaison aléatoire d'un examen à l'autre, d'un praticien à l'autre ;
- faible sensibilité pour la détection du cancer de prostate.

#### 7.2.1.4. *L'antigène spécifique prostatique (PSA)*

- **La concentration sérique de PSA**

Le PSA, est un marqueur tissulaire prostatique produit chez l'homme par l'épithélium prostatique. Son rôle est celui d'une enzyme participant directement à la liquéfaction du sperme après l'éjaculation.

Le PSA est un marqueur très sensible mais peu spécifique, puisqu'il est aussi bien produit par un épithélium normal que par un épithélium pathologique. Il ne complète donc ni le diagnostic, ni le pronostic de l'HBP. Cependant, HBP et cancer de la prostate pouvant coexister, la recherche de la concentration sérique du PSA est effectuée afin de détecter un cancer de prostate associé. Son dosage reste donc intéressant chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à dix ans et chez qui le diagnostic de cancer de la prostate entraînerait un changement de la prise en charge thérapeutique.

La concentration de PSA est grossièrement proportionnelle au volume de l'HBP, lui-même corrélé à l'âge.

Actuellement, l'Association Française d'Urologie retient une valeur seuil de PSA total à 4 ng/ml (méthode immuno-enzymatique). Lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml, il faut un avis spécialisé (urologue).

Quelques études ont révélé des taux de détection du cancer de la prostate allant jusqu'à 20% lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/ml. Chez les hommes à risque (antécédents familiaux) et chez les hommes jeunes, la valeur seuil du PSA total pour indiquer des biopsies prostatiques peut donc être abaissée à 2,5 ng/ml, surtout si la cinétique du PSA est suspecte. Il faut prendre en compte la prise éventuelle d'inhibiteurs de la 5α-réductase (finastéride, dutastéride) qui abaissent d'environ 50% la valeur du PSA à partir du 6<sup>ème</sup> mois de traitement. (Coulange C, 2006)

La concentration peut être augmentée en cas de :

- cancer de la prostate ;
- pathologies bénignes : HBP, prostatites ;
- manipulations prostatiques : échographie endorectale, biopsie de la prostate ;

L'examen par toucher rectal ne semble pas avoir de conséquence sur le dosage du PSA.

- **Le PSA libre**

Le rapport PSA libre / PSA total est intéressant lorsque le PSA total se trouve entre 4 et 10 ng/ml. Le dosage du PSA libre (circulant dans le sang, non lié à des inhibiteurs des protéases) n'est pas recommandé en première intention. Il est utile chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives, lorsque le PSA total reste élevé. Il permet d'indiquer l'indication de nouvelles biopsies de prostate lorsqu'il est bas. Le rapport PSA libre / PSA total est suspect lorsqu'il est inférieur à 10%.

### **7.2.2. *Les examens complémentaires***

Si les éléments apportés par les examens de base sont évocateurs d'une HBP, d'autres examens peuvent être demandés, mais ils sont considérés comme optionnels.

#### **7.2.2.1. *L'examen biologique***

- **Analyse bactériologique des urines**

Il est proposé de vérifier la stérilité des urines par bandelette urinaire. En cas de signe évocateur d'infection urinaire, il est recommandé de pratiquer un examen cytobactériologique des urines (ECBU).

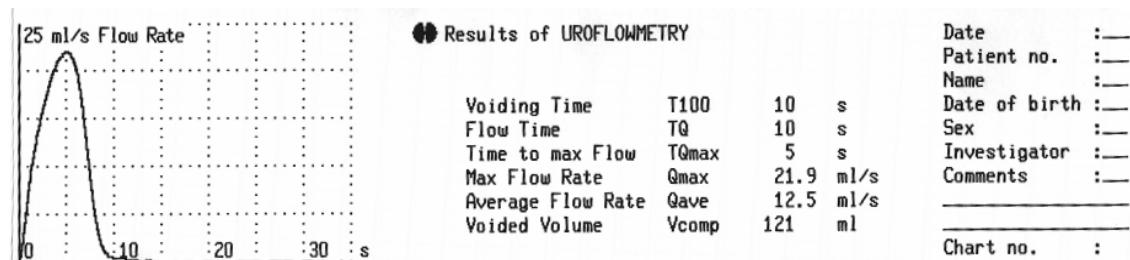
- **Dosage de la créatininémie**

La raison théorique de ce dosage est la recherche d'une insuffisance rénale consécutive à l'HBP. L'élévation de la créatininémie en permet le dépistage par approximation.

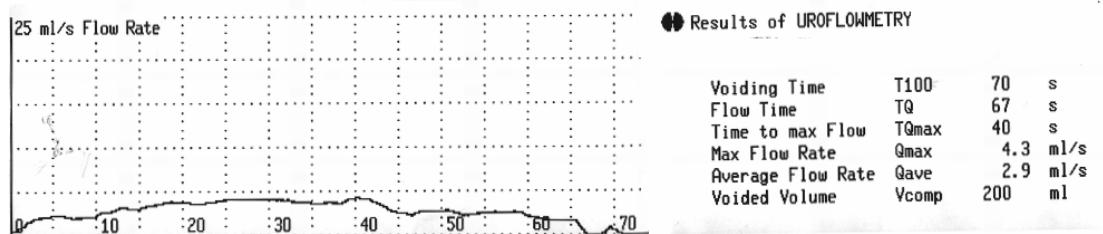
La mesure de la créatininémie n'est pas proposée à titre systématique. Elle n'est recommandée que chez les patients présentant des facteurs de risque l'insuffisance rénale, celle-ci n'étant confirmée que sur le calcul de la clearance de la créatinine.

### 7.2.2.2. La débitmétrie

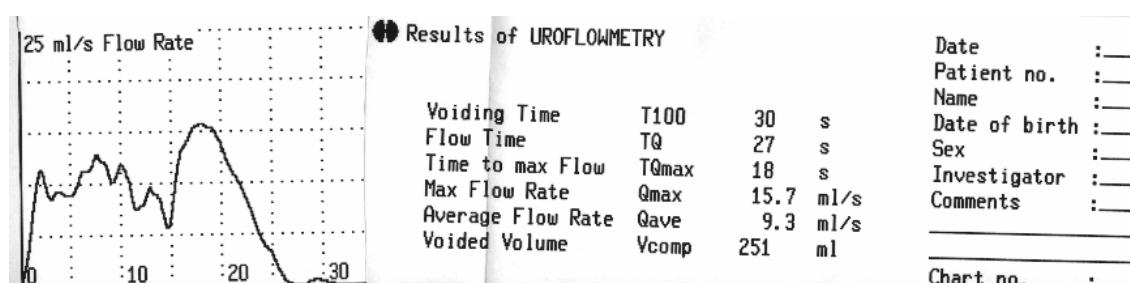
Cet examen n'a pas un intérêt anatomique direct mais permet d'évaluer le fonctionnement dynamique du système urinaire. Il permet de quantifier la gène fonctionnelle (et donc l'obstruction sous-vésicale) des patients qui est subjective et souvent mal exprimée. Le résultat est fourni par une courbe exprimant le débit urinaire en fonction du temps. Le débit maximal urinaire ( $Q_{max}$ ) est défini comme étant la quantité maximale d'urine éliminée en 1 seconde. Le débit urinaire est lié au volume mictionnel, il est recommandé d'obtenir les résultats sur des mictions de volume supérieur à 150 mL. La valeur normale du  $Q_{max}$  est  $> 15$  mL/s.



Débitmétrie chez un homme jeune : courbe normale



Débitmétrie chez un homme âgé : courbe révélatrice d'une dysurie



Débitmétrie chez un patient dysurique : miction par poussées abdominales

**Figure 9.** Débitmétrie chez un patient jeune, âgé et souffrant de dysurie.

(Jensen KM, 1995)

La technique est simple : pendant que le malade, vessie pleine, urine dans un verre gradué, un appareil mesure électroniquement le volume d'urine émise en fonction du temps (figure 9).

On mesure ainsi :

- Le débit urinaire maximum ( $Q_{\max}$ ) en mL/s,
- Le débit urinaire moyen en mL/s,
- Le volume d'une miction en mL,
- Le temps d'une miction normale, c'est-à-dire lorsque le patient urine à l'occasion d'un besoin moyennement récent, sans avoir retenu ce besoin trop longtemps.

Un bilan urodynamique n'est pas recommandé systématiquement dans le bilan initial de l'HBP. Cet examen peut être utile en cas de comorbidité, notamment neurologique, et pour préciser les indications thérapeutiques en milieu spécialisé.

#### *7.2.2.3. Le résidu post-mictionnel*

Cette mesure est préférentiellement réalisée par une échographie sus-pubienne non invasive, ce qui permet également d'obtenir des renseignement sur la capacité vésicale, l'état de la paroi vésicale, la présence éventuelle d'une lithiase de la vessie, d'un diverticule ou d'un lobe médian.

### **7.3. Diagnostic différentiel (moniteur des pharmacies, 2002)**

Les causes de troubles mictionnels à éliminer sont :

- un cancer de la prostate à un stade évolué, car adénome et cancer peuvent coexister ;
- une anomalie du col vésical : hypertonie, sclérose (avec obstruction cervicoprostatique) chez les sujets jeunes, sclérose post-opératoire ;
- une tumeur de la vessie ;
- une infection : cystite, prostatite, abcès de la prostate ;
- une sténose de l'urètre ou du méat urétral ;
- une valve de l'urètre (malformation congénitale chez le nouveau-né et l'enfant mâle) ;
- un corps étranger ;
- des anomalies fonctionnelles : rétention d'origine médicamenteuse (alphastimulants, en particulier gouttes nasales en hiver), anomalie du muscle vésical (neurologique,

- musculaire), instabilité du muscle vésical, trouble psychogène (chez les hommes anxieux ou stressés de 30 à 45 ans) ;
- des troubles neurologiques.

## **8. Stratégie thérapeutique après le bilan diagnostique**

Si les résultats du bilan initial sont compatibles avec le diagnostic d'HBP isolée, et si aucune autre pathologie pouvant expliquer les symptômes n'a été découverte, et enfin s'il n'existe pas d'indication impérative à la chirurgie, l'importance de la gêne doit être évaluée pour établir la stratégie thérapeutique :

- si la gêne n'est pas significative et qu'il n'existe pas de complications, il n'est pas recommandé de pousser plus loin les investigations. Il faut suivre le patient régulièrement. Cette recommandation repose sur le fait que l'HBP à expression symptomatique minimale a peu de risque de conduire à des complications significatives à court terme.
- si le patient est gêné par les symptômes, les examens complémentaires recommandés seront pratiqués (débitmétrie, résidu post-mictionnel) et éventuellement d'autres examens optionnels (étude débit/pression...) seront discutés si besoin afin de mieux clarifier le diagnostic.

Pour les patients souffrant de symptômes en relation avec l'HBP, le médecin va expliquer les risques et les bénéfices ainsi que les coûts de chaque traitement alternatif proposé (traitement médical, traitement invasif non chirurgical ou traitement chirurgical). Toutefois, le malade peut choisir de ne pas être traité et de rester sous simple surveillance tant qu'il n'y a pas une indication impérative à la chirurgie.

Le Comité de consensus n'est pas actuellement à même de définir un seuil spécifique de débit maximum qui indiquerait, sans équivoque, la nécessité d'investigations complémentaires ou de traitement. C'est au médecin de décider s'il existe une présomption suffisante d'obstruction vésicale qui nécessite un traitement.

**PARTIE III : LE TRAITEMENT  
MEDICAL**

Le traitement de l'HBP doit être considéré comme un traitement de confort. Le but principal de la prise en charge est d'améliorer la qualité de vie du patient.

Le médecin a plusieurs choix thérapeutiques fonction de la gène du patient : simple surveillance, utilisation d'un traitement médicamenteux, thérapie minimale invasive ou recours à la chirurgie. Nous ne traiterons ici que le traitement médical.

En France, trois classes pharmacologiques ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'HBP : la phytothérapie, les inhibiteurs de la 5α-réductase et les alpha-bloquants.

## **1. Abstention - Surveillance**

Une étude récente a montré que 80% des patients connaissent une stabilité de leurs troubles urinaires. 20% seulement des patients risquent de s'aggraver sans traitement sur 5 ans. Une rétention aiguë d'urine ne survenant que dans 5% des cas (Madersbacher S., et al., 2007). L'ensemble des textes de recommandations étudiés sont convergents et considèrent que l'abstention thérapeutique avec surveillance est une attitude valable vis-à-vis des patients présentant des TUBAs consécutifs à une HBP non compliquée en cas de gène légère. Il n'existe pas de seuil quantitatif consensuel pour considérer la gène symptomatique comme légère. Dans la plupart des études récentes, la gène est considérée comme légère quand le score I-PSS est inférieur à 8.

Si le médecin choisit l'abstention thérapeutique pour son patient, ce dernier devra être suivi annuellement par un bilan comparable au bilan initial (surveillance clinique, débitmétrie, résidu post-mictionnel, PSA). Cette stratégie permettra au médecin de détecter tout changement survenu depuis l'année précédente notamment si les symptômes ont progressé ou sont devenus trop gênants et impliquent la mise en place d'un traitement.

## **2. Placebo**

L’administration d’un placebo peut entraîner une diminution prononcée et prolongée des symptômes. Ainsi, il est à noter l’importance de l’effet placebo qui atteint 30 à 50 % sur au moins un symptôme avec un indice de satisfaction de 40 % à 6 mois chez des patients présentant des symptômes légers à modérément sévères.

Une analyse porte sur 303 patients présentant des symptômes modérément sévères d’HBP et traités par placebo pendant 25 mois. La plus grande efficacité sous placebo a été observée au cours des premières semaines du traitement : amélioration du score de Boyarsky de 2,9 points par rapport à la valeur initiale et augmentation du débit urinaire maximal de 1,4 ml/sec par rapport à la valeur initiale. Après 25 mois, le score des symptômes dans le groupe placebo était supérieur de 2,3 points par rapport au score initial et le débit urinaire maximal avait augmenté de 1 ml/sec (valeurs statistiquement significatives par rapport aux mesures initiales). Au total, 81% des patients ont rapporté des effets indésirables avec le placebo. Des troubles de l’éjaculation sont survenus chez 2% et de l’impuissance chez 6% des patients (Anonyme, 1998).

Tout comme les patients qui ont choisis la surveillance, ceux recevant un traitement médicamenteux seront suivis au moins une fois par an lorsque l’équilibre thérapeutique est obtenu. Ceci permet d’évaluer le succès ou l’échec du traitement ainsi que ses effets secondaires potentiels, et de discuter un éventuel changement de thérapeutique.

## **3. La phytothérapie**

Absents des traditions anglo-saxonnes, les traitements de phytothérapie sont pourtant, depuis de nombreuses années, largement répandus en France, comme tous les pays latins et germaniques.

Seuls deux composés phytothérapeutiques sont commercialisés en France : l’extrait d’écorce de prunier africain (*Pygeum africanum*, TADENAN<sup>®</sup>) et l’extrait du fruit de palmier nain de Floride (*Serenoa repens*, PERMIXON<sup>®</sup>)

### 3.1. Le Pygeum africanum (TADENAN®)

L'extrait de *Pygeum africanum* (genre *Prunus africana*, prunier d'Afrique) fait partie aujourd'hui des médicaments nés de la pharmacopée traditionnelle africaine. Il est issu d'un arbre mesurant en moyenne 30 mètres de haut pour un mètre de diamètre, et poussant en général entre 1000 et 2500 m d'altitude dans les zones soumises à de fortes précipitations. On le trouve dans les forêts des montagnes de l'Afrique centrale (Cameroun, Angola, Zaïre, Madagascar) et de l'Afrique orientale (Soudan, Ethiopie, Kenya).



**Figure 10.** Ecorce de *Pygeum africanum*.

#### 3.1.1. Efficacité clinique

Depuis la fin des années 1970, de nombreux essais cliniques ont porté sur le pygeum. Une synthèse publiée en 2002 s'est penchée sur 18 études à double insu, regroupant au total 1 562 sujets atteints d'HBP. Dans l'ensemble, les résultats démontrent que le pygeum est plus efficace qu'un placebo pour soulager les symptômes de cette affection. Cependant, les auteurs de cette synthèse soulignent que la plupart des études analysées sont de faible envergure et de courte durée (quatre mois maximum). (Wilt TJ et al., 2002 ; Ishani A et al., 2000)

L'étude à double aveugle contre placebo la mieux contrôlée a été menée auprès de 263 sujets et publiée en 1990. Les résultats ont démontré une amélioration de la miction chez 65 % des sujets traités, comparativement à 31 % dans le groupe placebo (Barlet A, et al., 1990).

Les résultats d'un essai mené en 1998 auprès de 85 sujets ayant pris un extrait de pygeum (Tadenan®) durant deux mois indiquent que les effets bénéfiques ont persisté durant un mois après la cessation du traitement (Breza J et al., 1998).

Le TADENAN® est encore un des produits les plus prescrits en France pour le traitement de l'HBP.

### *3.1.2. Mode d'action*

Contrairement à plusieurs médicaments utilisés pour le traitement de l'HBP, l'extrait d'écorce de pygeum ne semble pas agir sur la production hormonale, ce qui n'exclut pas un effet sur les récepteurs hormonaux (Schleich S, et al., 2006). Des essais sur les animaux indiquent que la plante exercerait une action anti-inflammatoire et inhiberait le développement des tissus responsables de l'hyperplasie prostatique (Szolnoki E, et al., 2001 ; Yablonsky F, et al., 1997).

Le pygeum est souvent combiné à d'autres plantes, notamment le palmier nain, l'ortie et les graines de citrouille. À noter que selon les méta analyses, le palmier nain seul est plus efficace que le pygeum seul pour traiter l'HBP.

### *3.1.3. Présentation et posologie*

Boîte de 30 ou 60 comprimés, dosés à 50 mg.

La posologie recommandée est de une capsule à 50 mg, matin et soir, soit une dose journalière de 100 mg, à prendre de préférence avant les repas.

En général, traitement de six semaines, pouvant être prolongé à 8 semaines, et pouvant être renouvelé si nécessaire. (Dictionnaire Vidal, 2008)

### *3.1.4. Effets secondaires*

Les effets qui peuvent être rencontrés sont rares et concernent des troubles digestifs comme des nausées, constipation ou diarrhée.

En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaires). (Dictionnaire Vidal, 2008)

### 3.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'innocuité de l'extrait de prunier d'Afrique au cours de la grossesse et son passage dans le lait maternel ne sont pas connus, c'est pourquoi son utilisation est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante. Quoiqu'il en soit, l'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

Aucune interaction médicamenteuse connue.

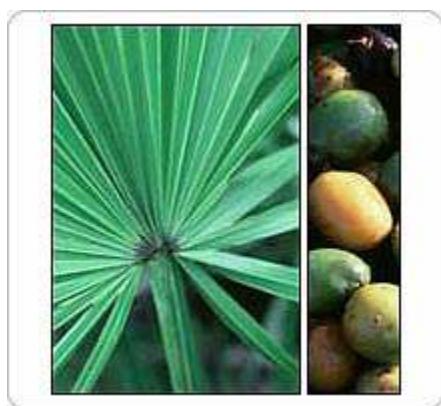
### 3.1.6. Coût total journalier (CTJ)

CTJ = 1,07 € (boîte de 30 comprimés)

CTJ = 1,05 € (boîte de 60 comprimés)

## 3.2. Le *Serenoa repens* (PERMIXON<sup>®</sup>)

Le *Serenoa repens* (palmier nain de Floride) est une plante médicinale traditionnelle indo-américaine, utilisée dans la pharmacopée occidentale depuis la fin du siècle dernier. Ses fruits (ou drupes) ainsi que leurs extraits sont actuellement utilisés dans le traitement de l'HBP et sont commercialisés sous le nom de PERMIXON<sup>®</sup>.



**Figure 11.** Feuilles et fruits de *Serenoa repens*.

### 3.2.1. Structure

Permixon<sup>®</sup> est un extrait n-hexanique lipido stérolique obtenu à partir de la poudre végétale issue du broyage de drupes de *Serenoa repens*. Il s'agit d'un mélange complexe de composants multiples :

- acides gras libres et leurs esters (97%) ;
- phytostérols en faible quantité :  $\beta$ -sitostérol, campestérol, stigmastérol, cyclo-arténol ;
- alcools aliphatiques : C<sub>26</sub>, C<sub>28</sub>, C<sub>30</sub> ;
- dérivés de composés polyterpéniques.

### 3.2.2. Efficacité clinique

La méta-analyse des 18 essais disponibles montre une réduction des scores symptomatiques de 28%, une augmentation du débit urinaire maximal de 24% et une probabilité d'amélioration symptomatique de 74% par rapport au placebo. Les différences sont statistiquement significatives. Cependant ces résultats sont à interpréter avec précaution, car plusieurs études contre placebo ont utilisé *Serenoa repens* à des dosages différents ou en combinaison avec d'autres extraits végétaux. La durée des études était comprise entre 4 et 48 semaines, cependant les résultats à long terme sont trop peu nombreux pour permettre de tirer des conclusions (Wilt TJ, et al., 1998 ; Wilt TJ, et al. 2000 ; Wilt TJ, et al. 2001).

Au cours de quatre essais comparatifs, l'extrait normalisé s'est également révélé aussi efficace que certains médicaments de synthèse sous ordonnance (finastéride, chlorhydrate de tamsulosine, par exemple), sans en avoir les effets indésirables sur la fonction sexuelle.

Par exemple, l'étude comparative à double insu PERMAL, publiée en 2002, menée durant un an auprès de 542 sujets atteints d'HBP, a démontré que les effets bénéfiques d'un extrait de palmier nain et du chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg par jour), étaient équivalents, tout en entraînant moins de troubles de l'éjaculation (Debruyne F, et al., 2002). Au cours de cet essai, même les sujets souffrant d'un stade plus grave d'HBP (124 patients) ont bénéficié d'un effet similaire et même légèrement supérieur du palmier nain par rapport au médicament classique. Cependant l'absence de bras placebo limite le jugement sur l'efficacité des 2 produits.

La Commission E et l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissent l'usage du palmier nain pour traiter les troubles urinaires qui accompagnent l'HBP légère à modérée (phases I et II).

### ***3.2.3. Mode d'action***

Bien qu'on ne connaisse pas précisément le mécanisme d'action du palmier nain, on pense généralement que, tout comme les médicaments classiques, la plante inhiberait la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, substance qui interviendrait dans le développement de l'HBP (Marks LS, et al., 2001). Elle aurait aussi un effet anti-inflammatoire et normaliserait le rapport oestrogène-testostérone.

### ***3.2.4. Présentation et posologie***

Boite de 60 ou 180 comprimés, dosés à 160 mg.

La posologie recommandée est de un comprimé matin et soir, au cours du repas. (Dictionnaire Vidal, 2008)

### ***3.2.5. Effets secondaires***

La prise du médicament à jeun peut parfois occasionner des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, brûlures d'estomac, douleurs épigastriques ainsi que rarement des réactions allergiques et un prurit. Exceptionnellement, des gynécomasties ont pu être observées, réversibles à l'arrêt du traitement. (Dictionnaire Vidal, 2008)

### ***3.2.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses***

Contre-indication : hypersensibilité à l'un des constituants.

Pas d'interaction médicamenteuse connue.

### ***3.2.7. 3.2.7. Coût total journalier (CTJ)***

CTJ = 1,16 € (boîte de 60 comprimés)

CTJ = 1 € (boîte de 180 comprimés)

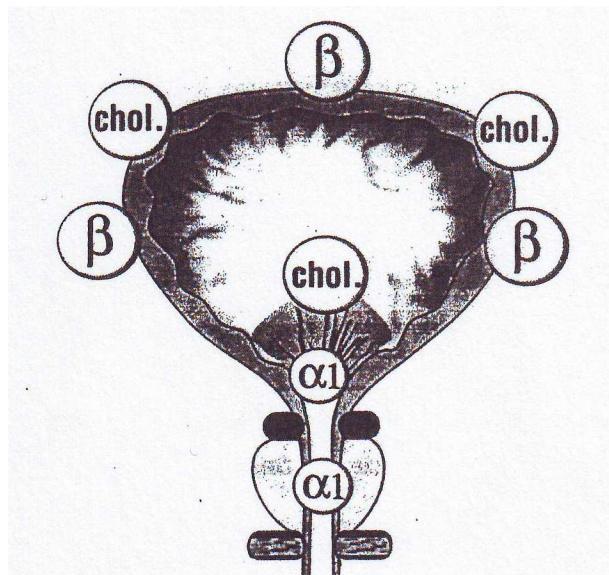
## 4. Les alpha 1 bloquants

Comme il a été dit plus haut, la distribution des récepteurs assurant l'innervation sphinctérienne est schématiquement la suivante (figure 12) :

Le détrusor est principalement innervé par le système cholinergique (parasympathique) par l'intermédiaire de récepteurs cholinergiques, responsable de la contraction permictionnelle et, à un degré moindre, par le système adrénnergique (sympathique) grâce à des récepteurs  $\beta$ .

Le sphincter lisse est innervé par le système sympathique, en majorité des récepteurs  $\alpha 1$ , tout comme l'urètre prostatique.

Une stimulation adrénnergique entraîne une contraction du sphincter vésical (effet  $\alpha$ ) et un relâchement de la musculature vésicale (effet  $\beta$ ), ce qui tend à s'opposer à la miction. A l'inverse, l'innervation cholinergique, dense (environ une terminaison nerveuse par cellule musculaire), assure la contraction vésicale et permet la miction.



**Figure 12.** Répartition des récepteurs de la vessie (Anonyme, 2000).

Les alpha-bloquants semblent prendre une place de choix dans le traitement pharmacologique de cette pathologie.

## 4.1. Généralités

### 4.1.1. Justification de l'emploi des antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ dans l'HBP

La découverte du rôle des récepteurs  $\alpha 1$  aux niveaux vésical et prostatique a mené à la mise au point de molécules alpha-bloquantes à visée urologique. En effet les deux récepteurs  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  ont bien été identifiés dans la prostate humaine mais les propriétés contractiles dépendent principalement des récepteurs  $\alpha 1$ .

Plusieurs antagonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ont été évalués dans le traitement de l'HBP symptomatique. Les résultats de la plupart des études contrôlées en double aveugle contre placebo ont montré que les antagonistes des récepteurs  $\alpha 1$  entraînent une amélioration statistiquement significative des débits urinaires maximal et moyen et une réduction des pressions mictionnelles maximales.

L'utilisation des alpha1-bloquants se justifie donc par le fait qu'ils permettent l'ouverture du col vésical par relâchement du sphincter lisse et celle de l'urètre prostatique par relâchement du muscle lisse de la prostate (action principale et prédominante). Ainsi l'évacuation vésicale est facilitée et le débit urinaire augmenté.

La biologie moléculaire a permis d'identifier plusieurs sous-types de récepteurs  $\alpha 1$ , qui pourraient permettre une approche plus ciblée du tissu prostatique.

Il s'avère que la prostate renferme majoritairement ( $>70\%$  des récepteurs  $\alpha 1$ ) des récepteurs de type  $\alpha 1_A$ , alors que le sous-type  $\alpha 1_B$  est prépondérant au niveau des vaisseaux et que le sous-type  $\alpha 1_D$  est rencontré dans le cortex cérébral et l'aorte.

### 4.1.2. Mode d'action

Ces antagonistes s'opposent à l'effet de la noradrénaline au niveau des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques dans le col vésical, l'urètre, le stroma et la capsule :

- ils inhibent la stimulation sympathomimétique ;
- ils protègent les récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques vis-à-vis de cette stimulation ;
- ils réduisent ainsi l'obstruction sous-vésicale.

Cette action, combinée à un éventuel effet direct sur la vessie, permet l'amélioration du débit urinaire et l'atténuation des symptômes de l'HBP. Cependant, les  $\alpha_1$ -bloquants n'ont aucune action sur le volume de la prostate.

#### 4.2. Les spécialités

Les antagonistes des récepteurs  $\alpha$  utilisés pour traiter l'HBP peuvent être classés en quatre catégories (Tableau I).

**Tableau I.** Les spécialités alpha1-bloquantes.

| <b><math>\alpha_1</math>-bloquants</b>   |                  |                                |
|--|------------------|--------------------------------|
| Non sélectifs                            | phénoxybenzamine |                                |
| $\alpha_1$ -sélectifs                    | alfuzosine       | XATRAL<br>URION                |
|  | prazosine        | MINIPRESS                      |
|  | Indoramine       | VIDORA                         |
| $\alpha_1$ -sélectifs à action prolongée | térazosine       | HYTRINE<br>DYSALFA             |
|  | alfuzosine       | XATRAL                         |
|  | doxazosine       | ZOXAN                          |
| $\alpha_1_A$ -sélectifs                  | tamsulosine      | JOSIR / OMIX<br>MECIR / OMEXEL |

La commercialisation de la phénoxybenzamine a rapidement été arrêtée due aux effets secondaires liés au blocage des récepteurs  $\alpha_2$ .

L'indoramine, par ses effets indésirables centraux liés au franchissement de la barrière hémato-méningée mais aussi par ses propriétés alpha-bloquantes post-synaptiques sélectives, antihistaminiques, antisérotoninergiques et antidopaminergiques faibles n'a pas d'indication dans le traitement de l'HBP. Elle est réservée au traitement de fond des migraines communes et ophtalmiques.

La prazosine présente des problèmes de tolérance et son utilisation est limitée. Elle est très efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle, son utilisation dans l'HBP reste limité à certaines manifestations fonctionnelles notamment la pollakiurie en rapport avec un résidu postmictionnel et la dysurie.

La térazosine n'est plus prescrite.

Actuellement on ne prescrit plus que la l'alfuzosine (sous forme LP, du à une facilité de prise et des effets indésirables réduits), la doxazosine et la tamsulosine.

#### ***4.2.1. Le chlorhydrate d'alfuzosine : XATRAL® LP 10 mg***

- **Posologie et mode d'administration :**

Xatral® LP est administré à raison d'un comprimé à 10 mg en une seule prise après le repas du soir.

- **Propriétés pharmacologiques :**

- ◆ Propriétés pharmacodynamiques :

L'alfuzosine est un antagoniste sélectif des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques post-synaptiques au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre. L'alfuzosine offre une bonne efficacité et sécurité dans le traitement de l'HBP ainsi qu'un bon rapport bénéfice/risque. L'inconvénient principal de cette molécule semble être son absence de spécificité pour les récepteurs  $\alpha$  de la prostate, à l'origine des effets indésirables les plus gênants, à savoir vertiges, céphalées, hypotension orthostatique.

- ◆ Propriétés pharmacocinétique :

- L'absorption :

Après la prise de 10 mg d'alfuzosine, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 9 heures.

- La distribution :

La fixation du chlorhydrate d'alfuzosine aux protéines plasmatiques est environ de 90 %.

➤ La biotransformation :

L'alfuzosine subit une importante métabolisation par le foie, avec excrétion dans les urines d'environ 11 % du produit inchangé.

➤ L'élimination :

La demi-vie d'élimination est de 9,1 heures.

La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fecès (75 à 90 %).

• **Posologies particulières :**

Chez les personnes âgées, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

Chez l'insuffisant rénal, la valeur moyenne de Cmax est modérément augmentée sans modification de la demi-vie, comparativement aux personnes ayant une fonction rénale normale. Donc, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

#### ***4.2.2. Le mésylate de doxazosine : ZOXAN® LP 4 et 8 mg***

• **Posologie et mode d'administration :**

Zoxan LP® est administré à raison d'une seule prise et peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Le traitement doit toujours débuter par un comprimé à 4 mg et augmenter à 8 mg en fonction de la réponse du patient ; les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés, ni divisés, avec une quantité suffisante de liquide car le principe actif est contenu dans une matrice inerte et non absorbable, conçue pour contrôler sa libération pendant une période prolongée ;

• **Propriétés pharmacologiques :**

◆ Propriétés pharmacodynamiques :

La doxazosine est un antagoniste sélectif des récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate et de la vessie, elle diminue le tonus des fibres musculaires lisses de la prostate et du bas appareil urinaire. Son affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques du tissu prostatique est 100 fois supérieure à celle observée pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques.

- ◆ Propriétés pharmacocinétiques :

- L'absorption :

Après administration orale à la dose thérapeutique, Zoxan LP<sup>®</sup> est bien absorbé et atteint progressivement le pic de concentration plasmatique au bout de 8 à 9 heures. La biodisponibilité relative à l'état d'équilibre de Zoxan LP<sup>®</sup> est de 59 %.

- La distribution :

La liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques est environ de 98 %.

- La biotransformation :

Au niveau du foie, la doxazosine est complètement métabolisée par O-déméthylation et hydroxylation, mais moins de 5 % est excrété sous forme inchangée.

- L'élimination :

L'élimination est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale de 22 heures, ce qui autorise une administration quotidienne.

- **Posologies particulières :**

Chez le sujet âgé, aucun ajustement de posologie n'est recommandé.

Chez l'insuffisant rénal, la pharmacocinétique de la doxazosine n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, et comme il n'a pas été montré que la doxazosine aggrave une insuffisance rénale existante, la posologie habituelle peut être utilisée chez ces patients.

Chez les insuffisants hépatiques, la doxazosine doit être administrée avec précaution aux patients ayant une insuffisance hépato-cellulaire. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### **4.2.3. Le chlorhydrate de tamsulosine**

Commercialisé sous le nom de Josir<sup>®</sup> et Omix<sup>®</sup> L.P (gélules de microgranules à libération prolongée) et plus récemment sous le nom de Mecir<sup>®</sup> et Omexel<sup>®</sup> (forme OCAS<sup>®</sup>).

- **Posologie et mode d'administration :**

Une gélule par jour, à heure fixe, de préférence après le repas du soir.

La gélule doit être avalée avec un verre d'eau sans être croquée ni mâchée.

- **Propriétés pharmacologiques :**

- ◆ Propriétés pharmacodynamiques :

La tamsulosine est actuellement le seul antagoniste spécifique des récepteurs  $\alpha 1_A$  et  $\alpha 1_D$ . Le sous-type de récepteur responsable de la régulation de la pression artérielle et/ou des événements indésirables lors du traitement par des non sélectifs demeure encore inconnu. Toutefois, une étude suggère que le sous-type  $\alpha 1_B$  intervienne dans la contraction des fibres musculaires lisses des artères de gros calibre chez l'homme (par exemple, l'artère iliaque interne). (Hatano A, et al., 1994)

Cette affinité pour les récepteurs  $\alpha 1_A$ -adrénergiques entraîne :

- moins d'effet sur la pression artérielle, donc moins d'effets secondaires liés à la vasodilatation ;
- un meilleur rapport efficacité/sécurité (conséquence de la diminution des effets indésirables) ;

Des études pharmacologiques démontrent que la tamsulosine est 12 fois plus sélective pour les récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques présents dans la prostate humaine que pour ceux présents dans l'aorte humaine (tableau II). (Schulman CC, et al., 1996)

**Tableau II.** Blocage des récepteurs  $\alpha 1$  adrénergiques prostatiques et aortiques. (Schulman CC, et al., 1996)

|             | Ki<br>(prostate) | Ki<br>(aorte) | Sélectivité vis-à-vis des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques prostatiques.<br>affinité prostate / affinité aorte. |
|-------------|------------------|---------------|---|
| Tamsulosine | 0,04             | 0,47          | 11,8  |

Remarque : Plus le Ki est faible, plus l'affinité est élevée puisque affinité = 1/Ki

Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre. La tamsulosine augmente le débit urinaire (Chapple CR, et al., 1996) et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.

- ◆ Propriétés pharmacocinétiques :

Une gélule contient 0,4 mg de tamsulosine qui assure une libération progressive et prolongée

du principe actif, cette propriété permet de maintenir à l'équilibre des taux plasmatiques efficaces pendant tout le nycthémère, ce qui autorise une prise unique.

➤ L'absorption :

La biodisponibilité est presque de 100% : la tamsulosine est rapidement et totalement absorbée au niveau du tractus intestinal.

Cette biodisponibilité est diminuée au moment des repas, mais peut être rendue uniforme par la prise régulière à la fin du dîner.

➤ La distribution :

Le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution.

➤ La biotransformation

La molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie ; l'effet de premier passage hépatique est faible. Les métabolites obtenus ne sont pas plus actifs ou plus toxiques que la molécule initiale.

➤ L'élimination :

Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines. La demi-vie d'élimination s'établit entre 10 et 13 heures.

• **Posologies particulières :**

Chez un insuffisant rénal, on a une augmentation modérée des taux sanguins de tamsulosine sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie. En revanche, la prudence s'impose chez les insuffisants rénaux sévères.

Chez les sujets âgés et chez les insuffisants hépatiques, il existe une augmentation modérée des taux sanguins de tamsulosine qui ne justifie pas l'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose lors de traitements chez ce type de sujets.

Chez les sujets hypertendus, la prudence s'impose si un traitement par médicaments antihypertenseurs (antagonistes de calcium) est entrepris. Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs.

#### 4.2.3.1. *Une nouvelle galénique*

Deux médicaments sont sortis sur le marché avec une galénique innovante : le système OCAS® (Oral Controlled Absorption System) :

- Omexel® LP 0,4 mg disponible depuis le 1<sup>er</sup> juin 2006 ;
- Mecir® LP 0,4 mg ;

Ce système optimise la libération de la tamsulosine.

**Objectif** : permettre une libération la plus constante possible de la tamsulosine tout au long du tractus digestif.

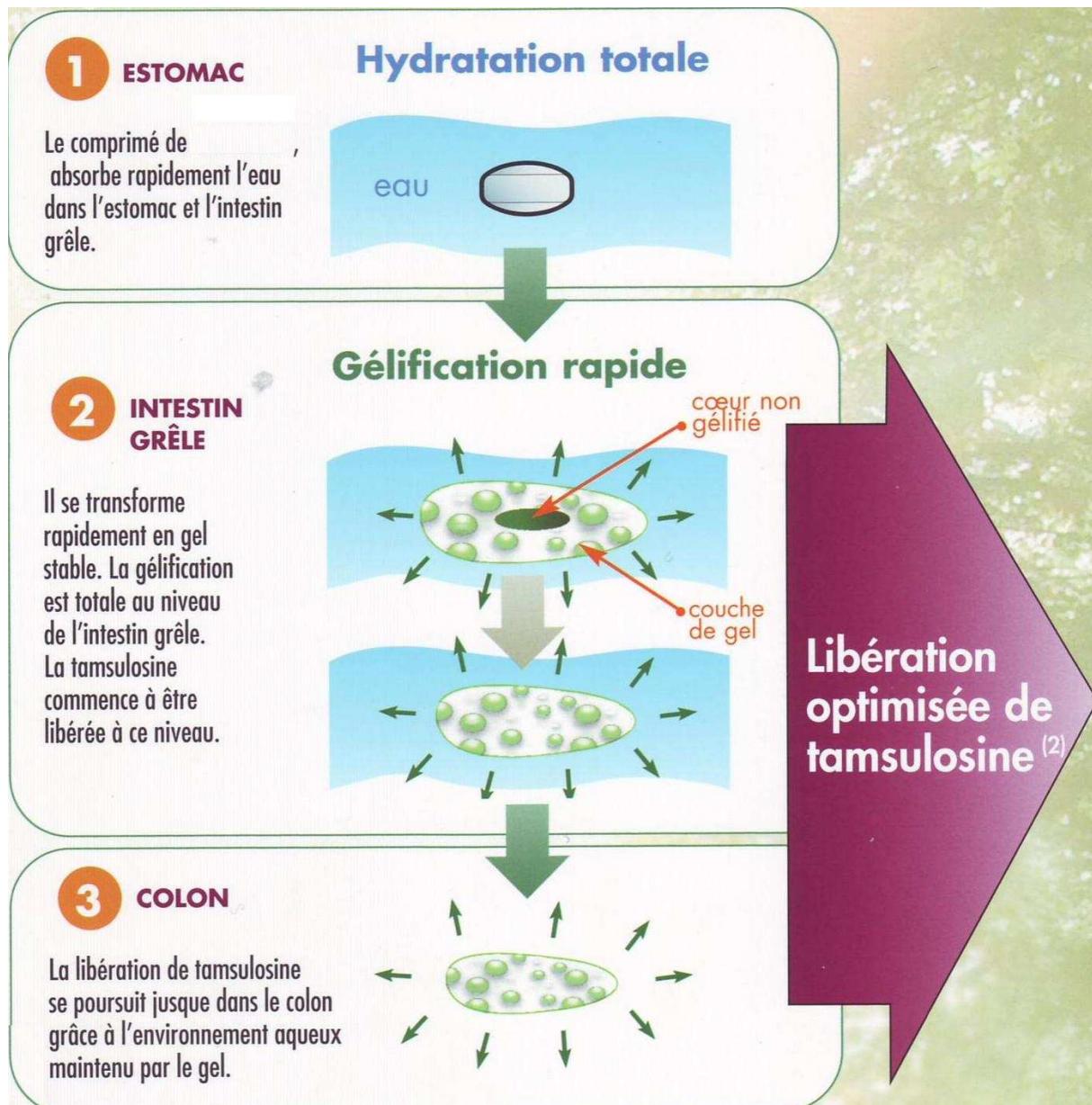
**Principe** : il est basé sur une hydratation rapide et totale du comprimé dès l'intestin grêle. Le comprimé ainsi transformé en gel stable, permet au principe actif d'être absorbé tout au long du tractus digestif quelle que soit sa teneur en eau y compris au niveau de la zone colique. (figure 13)

**Moyen** : pour ce faire, le système OCAS s'appuie sur un nouvel agent gélifiant le PEO, oxyde de polyéthylène, associé à un potentialisateur de gélification.

**Propriétés pharmacocinétiques** : les concentrations plasmatiques sont plus uniformes que celles de la tamsulosine conventionnelle sans pic initial ni fluctuation significative sur tout le nycthémère. De plus, les propriétés pharmacocinétiques du système OCAS ne sont pas affectées par la prise de nourriture.

**Posologie** : ainsi, cette galénique innovante permet la prise d'un comprimé à 0,4 mg par jour, indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec un verre d'eau sans être croqué ni mâché afin de ne pas interférer avec la libération prolongée du principe actif.



**Figure 13 :** Principe de gélification du système OCAS® (Fix JA, et al., 2000)

### 4.3. L'efficacité clinique des $\alpha$ 1-bloquants

- **Efficacité sur les symptômes :**

- ◆ Délai d'action

La symptomatologie est améliorée par les  $\alpha$ 1-bloquants de manière significative dès la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement.

- ◆ Efficacité sur les symptômes irritatifs et obstructifs

Le score I-PSS et la gêne ressentie par le patient s'améliorent de manière significative.

- ◆ Efficacité sur chaque symptôme :

L'étude symptôme par symptôme fait état d'une amélioration significative de l'attente du jet, de la pollakiurie nocturne, de l'impériosité mictionnelle, de la diminution de la force du jet et de la pollakiurie diurne.

- Efficacité sur les paramètres urodynamiques :

- ◆ Augmentation du débit urinaire :

En pratique, un débit urinaire maximum supérieur à 15 ml/s est considéré comme normal. Lorsqu'il est inférieur à 10 ml/s, l'obstruction est très probable. Entre 10 et 15 ml/s, elle est possible.

Avec les  $\alpha$ 1-bloquants, le débit urinaire maximum est amélioré de façon significative dès la 2<sup>ème</sup> semaine. L'augmentation du débit urinaire est d'autant plus nette que celui-ci est initialement bas.

- ◆ Amélioration des autres paramètres :

- La pression maximale du détrusor est diminuée ;
    - Il en est de même pour la pression urétrale ;
    - Le résidu post-mictionnel est significativement diminué par rapport à l'état initial.

Donc, ces effets conduisent à une amélioration des symptômes irritatifs et obstructifs.

#### 4.4. Contre-indications

**Tableau II.** Contre-indications des alpha-bloquants.

| CONTRE-INDICATIONS                   | HYPERSENSIBILITÉ A CE PRODUIT | HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE | INSUFFISANCE HÉPATIQUE SEVERE | INSUFFISANCE RÉNALE SEVERE | OCCLUSION INTESTINALE | CYSTITE  |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------|
| ZOXAN LP 8 mg                        | <b>X</b>                      | <b>X</b>                  |                               |                            | <b>X</b>              | <b>X</b> |
| XATRAL LP 10 mg                      | <b>X</b>                      | <b>X</b>                  | <b>X</b>                      | <b>X</b>                   | <b>X</b>              |          |
| JOSIR, OMIX, MECIR, OMEXEL LP 0,4 mg | <b>X</b>                      | <b>X</b>                  | <b>X</b>                      |                            |                       |          |

#### 4.5. Interactions

Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne sera poursuivi mais, en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par les  $\alpha$ 1-bloquants devra être interrompu.

Chez l'insuffisant rénal chronique : l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie des  $\alpha$ 1-bloquants chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, il convient de prendre plus particulièrement en compte la survenue d'hypotension orthostatique.

#### Associations déconseillées :

- autres alpha-bloquants ;
- antagonistes calciques : félodipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine, bépridil, diltiazem, vérapamil. On aura une majoration de l'effet antihypertenseur et un risque d'hypotension orthostatique sévère. On doit effectuer une surveillance clinique par la recherche d'une hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament alpha-bloquant.

#### Associations à prendre en compte :

- anesthésie générale (instabilité tensionnelle).
- cimétidine (TAGAMET<sup>®</sup>): augmentation des taux plasmatiques de tamsulosine, cependant ces taux se maintiennent dans les limites thérapeutiques donc une adaptation posologique n'est pas nécessaire.

(Dictionnaire Vidal, 2008)

#### 4.6. Effets indésirables

- troubles digestifs (nausées, gastralgies, diarrhée) ;
- hypotension orthostatique (étourdissements, sensations vertigineuses, malaises) ;
- céphalées, asthénie ;
- éjaculation rétrograde ;
- plus rarement : bouche sèche, congestion nasale, tachycardie, douleurs thoraciques, somnolence, prurit.

Ce sont leurs propriétés pharmacocinétiques ce qui va influencer leur tolérance. Donc, à degré de sélectivité comparable, un  $\alpha$ -bloquant dont la demi-vie serait allongée et dont l'action serait plus progressive, devrait entraîner moins d'effets secondaires liés à la vasodilatation périphérique (vertiges, hypotension orthostatique).

Ces phénomènes, en général transitoires, devraient paramétriser la poursuite du traitement.

Il a été montré dans une récente étude que la tamsulosine entraîne des effets indésirables d'ordre sexuels, alors que l'alfuzosine et la doxazosine amène à une meilleure fonction éjaculatoire.

#### 4.7. Le surdosage

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.

En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, ou l'utilisation de charbon activé.

Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte tenu de la liaison pratiquement totale des  $\alpha$ -bloquants aux protéines plasmatiques.

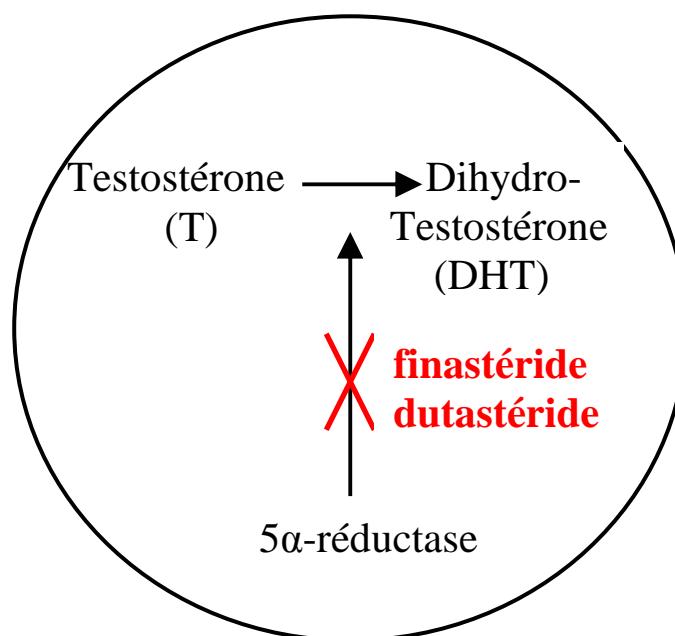
## 5. Les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase

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 $\alpha$ -réductase, présents dans de nombreux organes, notamment le foie et les organes génitaux (figure 14). (N.B : les sujets ayant un déficit congénital en 5 $\alpha$ -réductase ont un niveau très bas de DHT, une petite prostate et ne développent pas d'HBP.)

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 $\alpha$ -réductase sont augmentés par rapport à la prostate normale (Iehle C, et al., 1999).

Deux inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase sont disponibles :

- le finastéride qui bloque le type 2 ; il est prescrit pour traiter l'HBP (et la calvitie masculine) ;
- le dutastéride qui bloque les types 1 et 2 et provoque une baisse plus marquée du taux sérique de la DHT que le finastéride. (Hagerty J, et al., 2004)

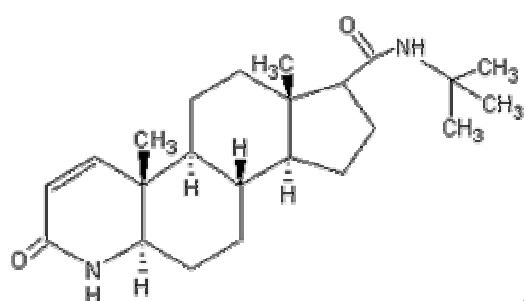


**Figure 14 :** Mécanisme d'action du finastéride sur une cellule glandulaire de la prostate

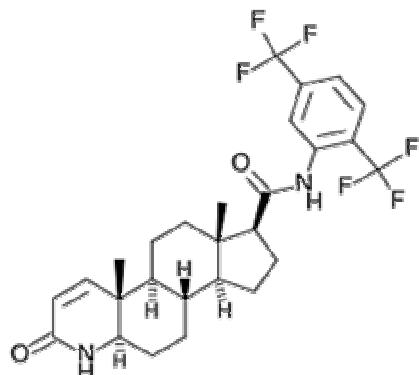
## 5.1. Propriétés communes

### 5.1.1. Présentation et posologie

Le finastéride et le dutastéride sont des 4-aza-stéroïdes.



Finastéride



Dutastéride

La posologie quotidienne est d'un comprimé à 5 mg. Même si une amélioration peu être constatée en quelques semaines un traitement d'au moins 6 mois peut être nécessaire pour obtenir pleinement une réponse spécifique.

### 5.1.2. Les contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants
- chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (effets endocriniens entraînant des anomalies des organes génitaux externes chez le fœtus). Les inhibiteurs de la 5α-réductase ne sont pas indiqués chez la femme, ni chez l'enfant.

### 5.1.3. Les effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernant la fonction sexuelle :

- impuissance
- diminution de la libido
- trouble de l'éjaculation (Erdemir F, et al., 2008)

Mais aussi :

- gynécomasties
- sensibilité mammaire douloureuse chez l'homme
- réaction d'hypersensibilité
- douleurs musculaires

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).

#### *5.1.4. PSA et inhibiteur de la 5α-réductase*

On sait que la sécrétion du PSA, en partie sous le contrôle androgénique, est le reflet de l'activité cellulaire au niveau de la prostate, et que le taux sérique de PSA varie en fonction du volume de la prostate. Par conséquent, les inhibiteurs de la 5α-réductase entraînent une diminution du PSA estimée à environ 50 % de la valeur initiale mesurée avant le traitement, après 6 mois de traitement. Cette modification attendue témoigne de l'activité et non de l'efficacité des inhibiteurs de la 5α-réductase sur la réduction du volume de la prostate. Pour interpréter le taux sérique de PSA il faut donc multiplier le taux sérique par environ deux et le comparer à la limite supérieure de la normale chez un sujet témoin (même âge, même volume prostatique) ayant une HBP non traitée.

Donc la modification du PSA sous finastéride est un marqueur de l'activité mais pas de son efficacité.

### **5.2. Le finastéride**

#### *5.2.1. Les propriétés pharmacologiques*

##### *5.2.1.1. Les propriétés pharmacodynamiques*

Le finastéride (Chibro-Proscar<sup>®</sup>) fait chuter la DHT intra-prostatique et circulante. La réduction significative de la DHT circulante apparaît dans les 24 heures suivant la prise orale du finastéride. Le finastéride n'a pas d'affinité pour les récepteurs androgéniques.

L'activité du finastéride a permis de démontrer au cours des études cliniques :

- une diminution du volume prostatique ;
- une amélioration du débit urinaire ;
- une amélioration du score IPSS.

Le finastéride est plutôt actif sur des prostates de plus de 40g. (Roehrborn CG, et al., 1999)

#### *5.2.1.2. Les propriétés pharmacocinétiques*

Chez l'homme, après administration orale d'une dose de finastéride, 39 % de la dose est excrétée dans les urines (très faible proportion de finastéride inchangée) tandis que 57 % de la dose totale est excrétée dans les fèces.

Deux métabolites du finastéride ont été identifiés. Ils ne possèdent qu'une petite fraction de l'activité inhibitrice sur la 5 $\alpha$ -réductase.

La biodisponibilité orale du finastéride est d'environ 80 % ; elle n'est pas modifiée par une prise alimentaire.

Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes en 2 heures après administration orale et l'absorption est complète après 6 à 8 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 6 heures.

Le pourcentage d'élimination du finastéride est discrètement diminué chez le sujet âgé. La demi-vie, d'environ 6 heures entre 18 et 60 ans, s'allonge jusqu'à 8 heures après 70 ans. Ceci n'a pas de conséquences cliniques : une réduction de posologie n'est pas justifiée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique avec une clairance à la créatinine comprise entre 9 et 55 ml/min, la disponibilité d'une dose unique de finastéride n'a pas été différente de celle des volontaires sains. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 % (tout comme ceux ayant une insuffisance rénale). En conséquence, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Dans l'insuffisance hépatique, on ne dispose d'aucune information.

### **5.3. Le dutastéride**

Par rapport au finastéride, le dutastéride est un inhibiteur compétitif et spécifique des deux iso-enzymes (types 1 et 2) de la 5 $\alpha$ -réductase. (Roehrborn CG, et al., 2002)

#### ***5.3.1. Les propriétés pharmacodynamiques***

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 deux 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 intra-prostatique conduit à l'atrophie du tissu épithéial et glandulaire.

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. Néanmoins, le dutastéride est actif sur toutes prostates quelles que soient leur volume.

#### ***5.3.2. Les propriétés pharmacocinétiques***

La biodisponibilité du dutastéride est d'environ 60 % et diminue de 10 % avec la prise de nourriture. La liaison aux protéines plasmatiques est de plus de 99 %.

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 alpha-bloquants : alfuzosine (Xatral<sup>®</sup>), tamsulosine (Omix<sup>®</sup>).

## **6. Les associations médicamenteuses**

L'idée d'associer entre elles les différentes familles de traitements de l'HBP n'est pas un concept nouveau. Néanmoins, jusqu'en 2003, aucune donnée scientifique n'avait permis d'affirmer l'intérêt de telles associations.

Avec la parution de l'étude MTOPS, l'association alpha-bloquants + inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase a été validée. Une autre association est envisagée mais encore en étude : alpha-bloquants + antimuscariniques, pour traiter les troubles urinaires de type irritatifs.

Du fait d'imprécisions sur leur mécanisme d'action, la place des extraits de plantes dans les associations n'a pas été étudiée.

Malgré des avantages théoriques, il existe peu d'études contrôlées sur les associations. en dehors de possibles mais modestes intérêts économiques, les principaux écueils à leur réalisation sont, d'une part, la nécessité de grands effectifs pour dégager des différences significatives et, d'autre part, des difficultés concernant les schémas d'études oscillant entre essais d'équivalence ou de supériorité.

### **6.1. Association alphabloquants + inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase**

L'association alpha-bloquants + inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase a été la plus étudiée et a pour logique des mécanismes d'action différents des molécules utilisées : l'amélioration du débit urinaire par la myorelaxation immédiate induite par les alpha-bloquants couplée à la réduction progressive de l'hypertrophie de la zone transitionnelle de la prostate, sous l'action hormonale des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase.

Les données actuellement disponibles concernent à la fois des essais avec ou sans groupe contrôle.

### ***6.1.1. Études non contrôlées***

#### ***6.1.1.1. L'étude ALFIN***

C'est un essai thérapeutique à trois bras qui a comparé l'alfuzosine (5mg deux fois par jour) au finastéride et à l'association de ces deux médicaments. Les résultats après suivi de 6 mois de 1051 patients montrent que, si tous les traitements sont actifs, l'association et l'alpha-bloquant sont plus efficaces que le finastéride seul. En revanche, il n'apparaît pas de différence significative entre l'alfuzosine et l'association alfuzosine et finastéride. (Debruyne FM, et al., 1998)

#### ***6.1.1.2. Comparaison de l'association tamsulosine + Serenoa repens à tamsulosine + placebo***

Après un suivi d'un an, il n'existe pas de différence entre les deux bras thérapeutiques dans lesquels ont été inclus 452 patients. Ce résultat montre donc l'absence de bénéfice de l'adjonction de cette phytothérapie à un alpha-bloquant (Glemain P, et al., 2002). La limite de cette étude est méthodologique car il n'y a pas de groupe Serenoa repens + placebo permettant de conclure définitivement.

### ***6.1.2. Études contrôlées***

#### ***6.1.2.1. L'étude VA COOP***

Plus ancienne mais contrôlée, elle a inclus 1229 patients dans quatre bras thérapeutiques (placebo, térazosine, finastéride et association térazosine et finastéride). L'analyse à un an de suivi montre que l'association ne fait pas mieux que la térazosine seule, le finastéride seul étant moins efficace que cette dernière, mais plus efficace que le placebo. La critique principale faite à cette étude est la faible hypertrophie prostatique chez les sujets inclus (40 grammes) ne permettant pas au finastéride d'optimiser son efficacité (Lepor H, et al., 1996).

#### *6.1.2.2. L'étude PREDICT*

Plus de 1000 patients ont été randomisés en double aveugle dans l'un des quatre bras suivants : doxazosine, finastéride, association doxazosine-finastéride et placebo. À un an de suivi, doxazosine seule et l'association sont équivalentes et supérieures au finastéride seul, lui-même étant plus efficace que le placebo sur l'amélioration des symptômes, mais aussi du débit maximal. L'analyse en fonction du volume prostatique à l'inclusion ne permet pas de dégager un intérêt à l'association du finastéride par rapport à l'alpha-bloquant seul. (Kirby RS, et al., 2003)

Ainsi, jusqu'en 2003, les études disponibles ne montrent aucun intérêt à adjoindre une autre classe thérapeutique aux alpha-bloquants dans le traitement des TUBAs liés à l'HBP.

#### *6.1.2.3. Les résultats de l'étude MTOPS (Medical therapy of prostatic symptoms)*

Ils remettent en cause ces constats répétés. Cette étude (McConnell JD, et al., 2003) randomisée contre placebo a inclus 3047 patients dans quatre bras thérapeutiques : doxazosine, finastéride, association doxazosine-finastéride et placebo. Le but principal de l'étude était de savoir si les différents traitements évalués étaient capables de ralentir l'évolution de l'HBP sur les critères d'évaluation suivants : survenue d'une rétention aiguë d'urine, d'une insuffisance rénale liée à l'HBP, d'infections urinaires récidivantes, d'incontinence, ou d'une augmentation de plus de quatre points du score AUA-SI confirmé à 2-4 semaines d'intervalle.

La population étudiée correspond à la population habituelle de patients ayant une HBP symptomatique, avec un volume prostatique à l'inclusion de plus de 40 grammes pour 31% des patients, limite classiquement retenue comme volume à partir duquel le finastéride a un effet supérieur au placebo. Le score AUA-SI moyen à l'inclusion est de 17 (12-21). Les résultats à 5 ans sont différents de tous ceux actuellement publiés puisque l'étude montre que l'association permet de réduire de façon plus efficace le risque de progression de l'HBP que la monothérapie, quelle qu'elle soit (Annexe 3\_Figure 1).

Ces résultats ne sont pas en opposition avec ceux de l'étude PREDICT, puisqu'à un an les résultats sont les mêmes, l'association ne faisant pas mieux que l'alpha-bloquant seul.

Sur 5 ans, l'aggravation des symptômes (augmentation de l'AUA-SI de plus de quatre points) représente 78 % des cas de progression. L'étude de l'aggravation des symptômes montre la même tendance, l'association permettant de réduire le risque d'aggravation des symptômes de façon supérieure aux monothérapies (Annexe 3\_Figure 2).

En chiffres bruts, l'amélioration globale de la sévérité des symptômes en fonction des traitements se répartit comme suit : la réduction du score AUA-SI est de sept points pour l'association, de cinq pour le finastéride, de six pour le doxazosine et de quatre pour le placebo (Annexe 3\_Figure 3).

De façon similaire, l'association doxazosine + finastéride offre une plus grande amélioration du débit urinaire maximal (Annexe 3\_Figure 4).

Le risque global de rétention aiguë d'urine sur 5 ans, donné par le groupe placebo, est faible puisqu'il concerne moins de 3 % des patients. Le risque de cette complication est réduit par le traitement médical, de façon maximale par l'association (Annexe 3\_Figure 5).

Au total, l'association de l'alpha-bloquant à l'inhibiteur de la 5α-réductase produit la plus forte amélioration sur les symptômes et des paramètres de jugement de l'évolution de l'HBP par rapport aux monothérapies (McVary, 2007). Cependant, ce bénéfice s'associe à un coût thérapeutique multiplié par deux et à un risque d'effets secondaires supérieur.

En effet, l'association finastéride + doxazosine entraîne plus d'effets indésirables que les monothérapies et le placebo, en particulier vasoactifs et sexuels (Tableau 1).

L'utilisation en pratique quotidienne de ces résultats est encore difficile à définir, le profil des patients « répondeurs » pour lesquels les traitements combinés seront les plus intéressants n'étant pas encore clairement défini. Mais, d'ores et déjà, il semble que le bénéfice des associations concernera probablement les patients ayant un volume de prostate supérieur à 40 grammes et/ou ayant un PSA supérieur ou égal à 1,6 ng/ml.

Le bénéfice d'une association dutastéride + tamsulosine a été de nouveau récemment confirmé par l'étude SMART-1 (Barkin J, et al., 2003).

## 6.2. Association incluant un antimuscarinique

Le recours à une association incluant un antimuscarinique est une stratégie pour laquelle il existait naturellement une réticence, du fait d'un risque potentiel de rétention urinaire induit par un effet inhibiteur de la contraction vésicale, chez des patients déjà

dysuriques par leur HBP. Cependant, en 2002, une étude contrôlée a montré que la toltérodine en monothérapie chez des patients obstructifs avec hyperactivité vésicale du détrusor n'induisait pas plus de risques de rétention par rapport au groupe placebo. En 2005, Kaplan rapportait une étude chez 43 patients sur 6 mois chez qui un traitement par alpha-bloquant était un échec, l'utilisation de la toltérodine (Roehrborn CG, et al., 2005). Aucun d'entre eux n'avait présenté de rétention urinaire. Ces auteurs suggèrent que les anticholinergiques amélioreraient la compliance vésicale et donc de ce fait les volumes mictionnels, la débitmétrie et le résidu postmictionnel.

Aussi, il est imaginable, et cela est déjà fait en pratique de façon empirique, d'associer un antimuscarinique à un traitement d'HBP classique dès lors qu'il existe des troubles urinaires de type irritatif et si la personne ne présente pas de résidu.

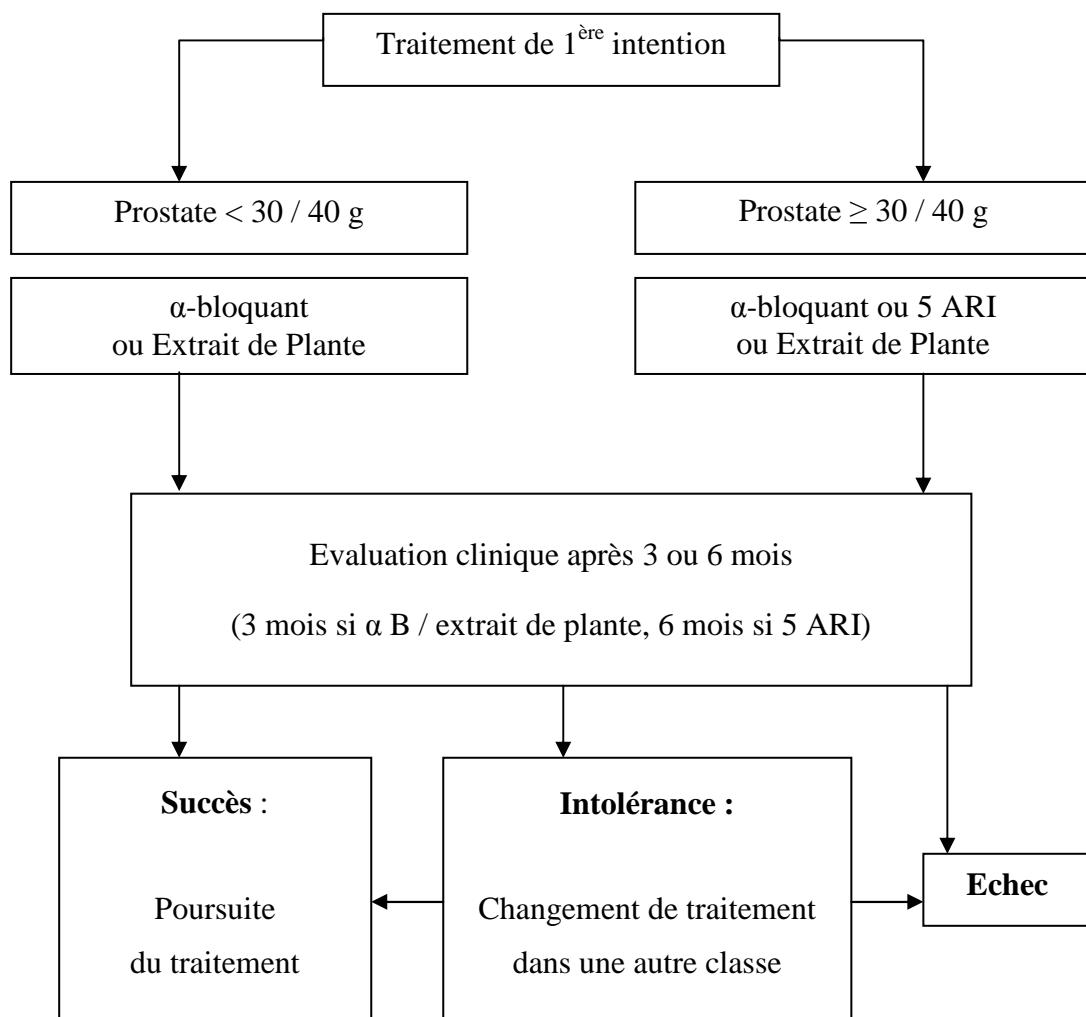
## **7. Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate** (Desgrandchamps F, et al., 2007)

Tous les traitements médicaux disponibles (alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5α-réductase et extraits de plante) sont efficaces pour réduire les symptômes et améliorer le débit urinaire. Il y a trop de discordances sur les niveaux relatifs d'efficacités d'un traitement à l'autre en fonction des études cliniques considérées pour penser qu'un type de médicament particulier et un seul doit être donné en première intention en référence à tout patient ayant une HBP symptomatique. Il n'y a donc pas un traitement meilleur que d'autres pour tous les patients mais plusieurs traitements sont efficaces, chaque patient devant recevoir celui qui lui convient le mieux.

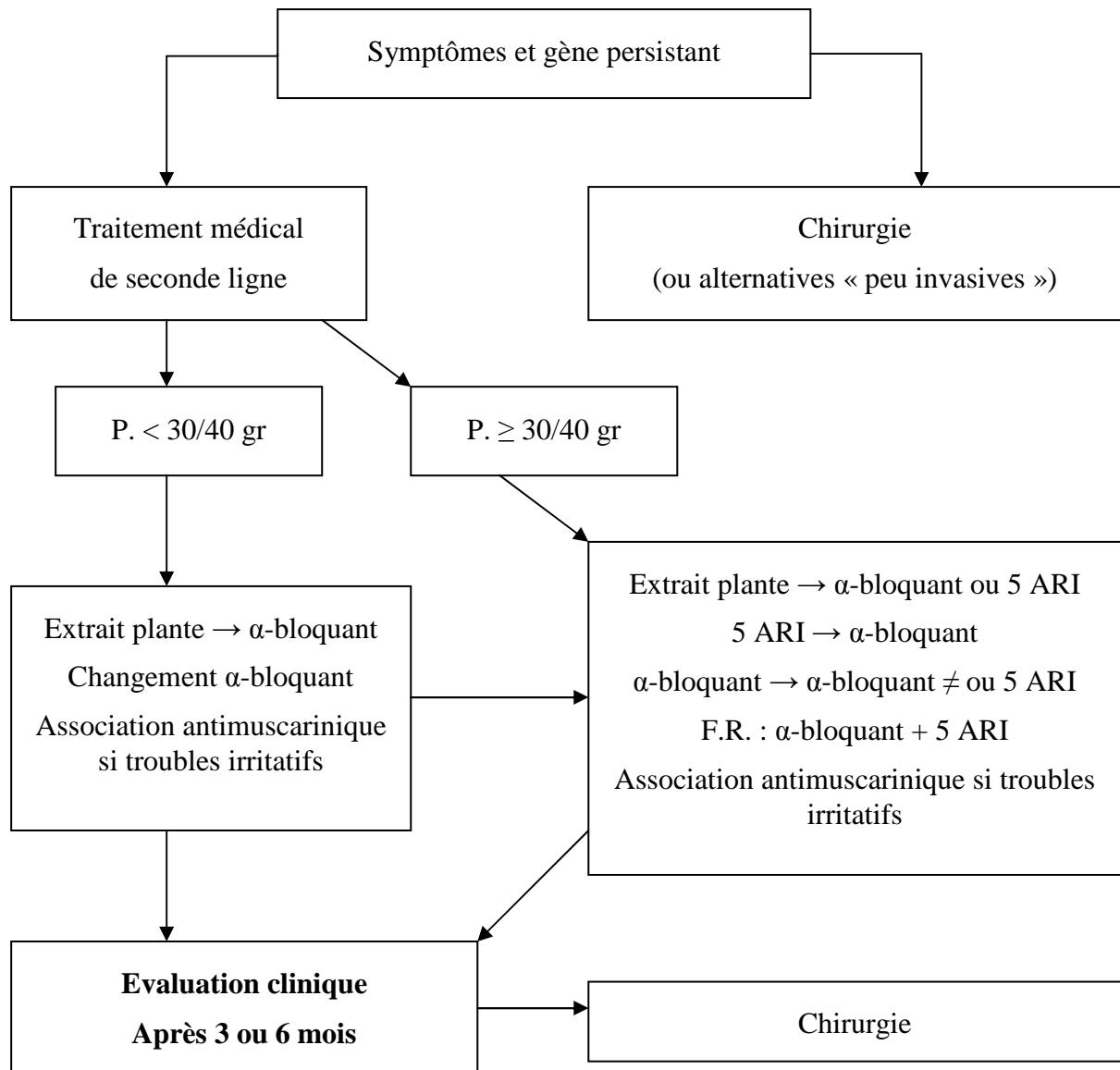
En cas d'échec d'un traitement de première intention ou d'intolérance à ce traitement il faut en changer mais sans forcément changer de classe thérapeutique. Par exemple l'inefficacité relative d'un alpha-bloquant chez un patient particulier peut être corrigé par un alpha-bloquant différent prescrit chez ce même patient.

Si les associations de traitements se conçoivent bien en cas d'échec d'une monothérapie initiale, leur place comme traitement de première intention reste un sujet controversé.

Pour la durée de traitement il n'existe pas d'accord professionnel, mais on peut proposer qu'un patient qui a des facteurs de risque évolutifs d'aggravation (patient âgé, symptômes sévères, volume prostatique et taux de PSA élevés, résidu post-mictionnel important et non-réponse au traitement médical) puisse recevoir un traitement au long cours. Pour les autres patients, des fenêtres thérapeutiques peuvent être proposées.



**Algorithme 1.** Algorithme de traitement médical de première intention en cas d'HBP non compliquée



**Algorithme 2.** Algorithme de traitement en cas d'échec du traitement médical de première intention.

## **8. Les conseils aux patients**

### **8.1. Consulter dès les premiers signes**

Les troubles liés à la prostate sont considérés comme une fatalité due au vieillissement. « Minimes » au départ, il s'agit de les repérer avant qu'elles ne s'aggravent. Une consultation s'avère nécessaire lorsque le patient vient régulièrement chercher des protections absorbantes ou qu'il se plaint de nombreux levers nocturnes pour uriner et d'une difficulté à retenir l'envie d'uriner.

### **8.2. Ne pas s'affoler !**

Il faut rassurer les patients. Il n'y a pas de lien entre un adénome de la prostate et un cancer de la prostate, ni aucun risque de dégénérescence de l'adénome vers un cancer. Toutefois, ces deux pathologies peuvent être associées. Le toucher rectal est donc complété par le dosage du PSA pour détecter un cancer de prostate associé.

### **8.3. Prévention par l'alimentation et le mode de vie**

Limiter ou éliminer :

- les boissons et l'eau en soirée afin d'éviter les levers nocturnes pour uriner ;
- le café et l'alcool, qui augmentent la production d'urine et irritent la vessie ;
- les épices et autres condiments, à cause de leur effet irritant ;
- les graisses saturées, qui stimulent la production de testostérone ;
- les aliments raffinés et particulièrement ceux riches en sucres rapides ;
- le stress puisque les hormones produites donnent envie d'uriner plus fréquemment ;
- les températures froides, qui entraînent une rétention urinaire et peuvent augmenter l'urgence d'uriner ;
- Ne pas retenir volontairement et de manière prolongée les urines entre deux mictions.

Augmenter ou préférer :

- l'eau prise en grande quantité, qui permet de nettoyer et drainer la vessie ;

- les fruits et les légumes frais, riches en fibres et en antioxydants : ils luttent contre la constipation et les radicaux libres ;
- les acides gras mono et polyinsaturés (retrouvés entre autres dans l'huile d'olive et l'huile d'onagre) sont bons pour la santé des cellules ;
- les aliments à base de soja : les isoflavones qu'ils contiennent pourraient contribuer à une bonne santé de la prostate ;
- la marche et des activités physiques régulières et légères permettent au patient de transpirer et diminuent ainsi la diurèse ;
- la pratique sexuelle a été citée comme bénéfique, toutefois sans aucune confirmation scientifique.

#### **8.4. Autres modes de prévention**

**Faire attention aux médicaments anticholinergiques.** Il est important de ne pas prescrire ou, s'ils sont déjà administrés, d'arrêter la prescription des médicaments augmentant la stase vésicale, le plus souvent par action anticholinergique (para-sympatholytique) :

- les neuroleptiques de la classe des phénothiazines : NOZINAN<sup>®</sup>, LARGACTIL<sup>®</sup>, TERCIAN<sup>®</sup>, PIPORTIL<sup>®</sup>, ...
- certains antiémétiques phénothiaziniques : VOGALENE<sup>®</sup>, ...
- certains antihistaminiques phénothiaziniques,
- les antidépresseurs tricycliques : ANAFRANIL<sup>®</sup>, TOFRANIL<sup>®</sup>, ATHYMIL<sup>®</sup>, SURMONTIL<sup>®</sup>, ...
- certains antiparkinsoniens anticholinergiques : ARTANE<sup>®</sup>, AKINETON<sup>®</sup>, ...
- l'atropine et ses dérivés,
- les anticholinergiques purs : DITROPAN<sup>®</sup>, CERIS<sup>®</sup>, VESICARE<sup>®</sup>.

Ces substances représentent un réel danger pour le patient et sont donc contre-indiquées dans l'HBP car ils entraînent un risque de globe vésical par paralysie de la vessie. En cas de nécessité, il faudra trouver des traitements de remplacement dépourvus de tels effets.

# CONCLUSION

Compte tenu du vieillissement de la population française, l’HBP qui touche un grand nombre d’hommes au-delà de 50 ans, est aujourd’hui un enjeu majeur de santé publique. En cas de symptômes, la gêne pour le patient et le risque de complications justifie le traitement de l’HBP. Il incombe ici au pharmacien d’officine de jouer pleinement son rôle d’information. Ainsi, le patient se doit d’être avisé des facteurs favorisant la rétention aiguë d’urine, comme les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques.

La décision d’un traitement médical pouvant agir favorablement sur les symptômes représente un acquis appréciable en début d’évolution de la maladie, améliorant la qualité de vie du patient. Le traitement chirurgical quant à lui reste une référence dans le traitement de l’HBP, mais ne s’adresse qu’aux échecs ou intolérances au traitement médical et aux complications évolutives de l’HBP.

La phytothérapie et le placebo ont une action significative sur l’HBP et des effets secondaires similaires (Dedhia RC, McVary KT, 2008). Les alpha-bloquants se caractérisent par leur rapidité d’action, leur efficacité sur le long terme sans limite de volume de l’HBP (Rosen R, et al., 2009). Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$  réductase ont une action réductrice sur le volume de la prostate mais un délai d’action retardé et ont des effets secondaires sur la fonction érectile (Erdemir F et al., 2008). Des études complémentaires sont nécessaires sur des prostates volumineuses.

Les associations de traitements ont désormais une place dans le traitement médical de l’HBP : association alpha-bloquant et inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase (finastéride + doxazosine) augmente l’efficacité du traitement de façon modérée par rapport à une monothérapie mais aussi les effets secondaires (Mc Vary, 2007) et majore le coût du traitement.

Plus récemment, l’association alpha-bloquant et anticholinergique est utilisé en cas de symptômes irritatifs prédominants, mais cette association reste encore en évaluation.

Ces associations se conçoivent néanmoins en cas d’échec d’une monothérapie.

ANNEXE 1 : Score international symptomatique de la prostate (I-PSS) et d'évaluation de la qualité de vie. (ANAES, 2003)

| SCORE INTERNATIONAL SYMPTOMATIQUE DE LA PROSTATE (I-PSS)   |  |                      |                      |                      |                      |                  |                      |                      |
|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|----------------------|
|  | Jamais                                     | Environ 1 fois sur 5 | Environ 1 fois sur 3 | Environ 1 fois sur 2 | Environ 2 fois sur 3 | Presque toujours |                      |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?   | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?  | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption du jet d'urine, c'est-à-dire démarrage du jet, puis arrêt, puis redémarrage ?                             | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, après en avoir ressenti le besoin, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre envie d'uriner ?  | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?  | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?  | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
|  | Jamais                                     | 1 fois               | 2 fois               | 3 fois               | 4 fois               | 5 fois           |                      |                      |
| Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin) ? | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | <input type="text"/> |                      |
| I-PSS score S :    0 – 7    = léger<br>8 – 19    = modéré<br>20 – 35    = sévère   | Score I-PSS TOTAL S = <input type="text"/> |                      |                      |                      |                      |                  | <input type="text"/> |                      |
| EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE LIEE AUX SYMPTOMES URINAIRES   |  |                      |                      |                      |                      |                  |                      |                      |
|  | Très satisfait                             | Satisfait            | Plutôt satisfait     | Partagé              | Plutôt ennuyé        | Ennuyé           | Très ennuyé          |                      |
| Vous venez d'expliquer comment vous urinez. Si vous deviez vivre le restant de votre vie de cette manière, diriez-vous que vous en seriez :  | 0  | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                | 6                    | <input type="text"/> |
| Évaluation de la qualité de vie L = <input type="text"/>   |  |                      |                      |                      |                      |                  |                      | <input type="text"/> |

ANNEXE 2 : Score de Boyarsky  
(ANAES, 2003)

A. Pollakiurie nocturne

- 0 Absence de symptômes ;
- 1 Le sujet se réveille 1 fois chaque nuit pour uriner ;
- 2 Le sujet se réveille 2 à 3 fois chaque nuit pour uriner ;
- 3 Le sujet se réveille au moins 4 fois chaque nuit pour uriner.

B. Pollakiurie diurne

- 0 Le sujet urine 1 à 4 fois par jour ;
- 1 Le sujet urine 5 à 7 fois par jour ;
- 2 Le sujet urine 8 à 12 fois par jour ;
- 3 Le sujet urine au moins 12 fois par jour.

C. Retard de miction

- 0 Retard mictionnel occasionnel (survient dans 20 % au plus des tentatives de miction des sujets) ;
- 1 Retard mictionnel modéré (survient dans 20 % à 50 % des tentatives de miction des sujets) ;
- 2 Retard mictionnel fréquent (survient dans plus de 50 % des cas, mais pas toujours, et peut durer jusqu'à une minute) ;
- 3 Les symptômes sont toujours présents et durent au moins une minute.

D. Intermittence

- 0 Intermittence occasionnelle (survient dans 20 % au plus des tentatives de miction des sujets) ;
- 1 Intermittence modérée (survient dans 20 % à 50 % des tentatives de miction des sujets) ;
- 2 Intermittence fréquente (survient dans plus de 50 % des cas, mais pas toujours, et peut durer jusqu'à une minute) ;
- 3 Les symptômes sont toujours présents et durent au moins une minute.

E. Fuites postmictionnelles

- 0 Fuites postmictionnelles occasionnelles (survient dans 20 % au plus des tentatives de miction des sujets) ;
- 1 Fuites postmictionnelles modérées (survient dans 20 % à 50 % des tentatives de miction des sujets) ;
- 2 Fuites postmictionnelles fréquentes (survient dans plus de 50 % des cas, mais pas toujours, et peut durer jusqu'à une minute) ;
- 3 Les symptômes sont toujours présents et durent au moins une minute.

F. Impéritiosité mictionnelle

- 0 Absence de symptômes ;
- 1 Difficultés occasionnelles à retenir la miction ;
- 2 Difficultés fréquentes (plus de 50 % des fois) à retenir la miction ;
- 3 Toujours difficile de retenir la miction et fuites d'urine occasionnelles.

G. Altérations des dimensions et de la puissance du jet d'urine

- 0 Absence de symptômes ;
- 1 Trajectoire altérée ;
- 2 Dimension et puissance limitées la plupart du temps ;
- 3 Le sujet fait beaucoup d'efforts pour uriner et le jet est interrompu.

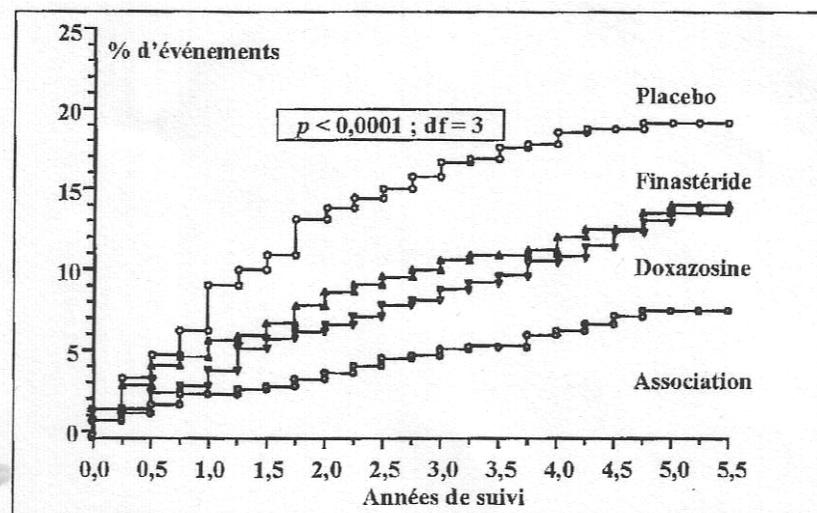
H. Dysurie

- 0 Absence de symptômes ;
- 1 Sensation de brûlure occasionnelle pendant la miction ;
- 2 Sensation de brûlure fréquente (plus de 50 % des fois) pendant la miction ;
- 3 Sensation de brûlure fréquente et douloureuse pendant la miction ;

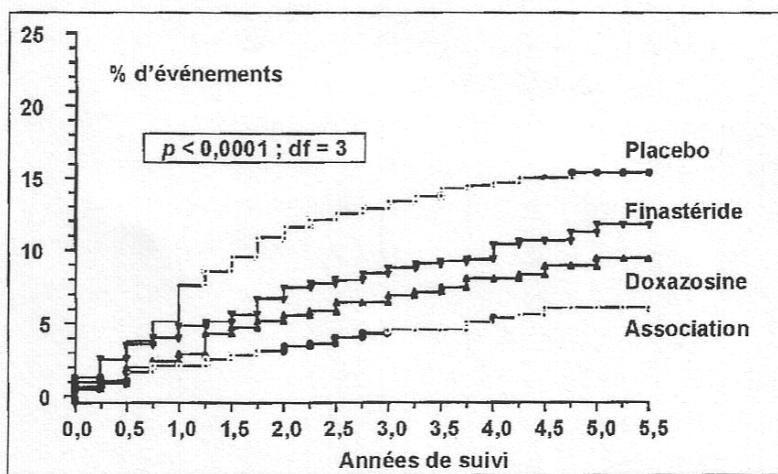
I. Sensation de vidange incomplète

- 0 Absence de symptômes ;
- 1 Sensation occasionnelle de vidange incomplète de la vessie après la miction ;
- 2 Sensation fréquente (plus de 50 % des fois) de vidange incomplète ;
- 3 Besoin d'uriner impérieux et permanent et aucun apaisement après la miction.

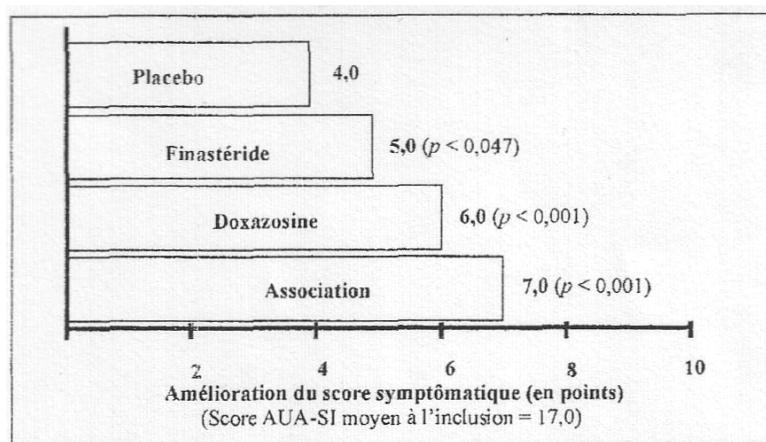
ANNEXE 3  
(McConnell JD, et al., 2003)



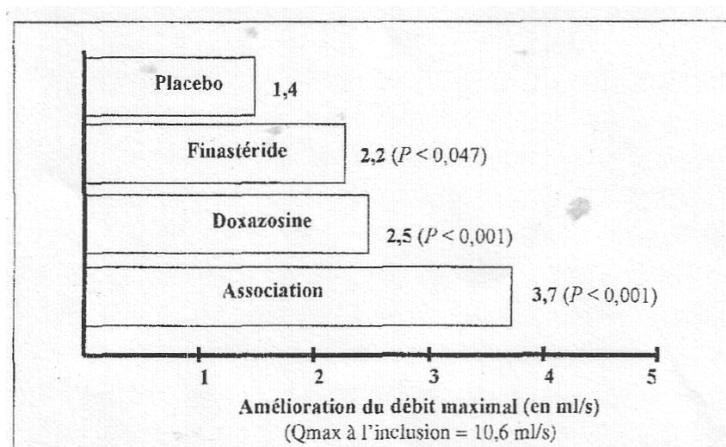
**Figure 1.** Incidence cumulée de la progression de l'HBP.



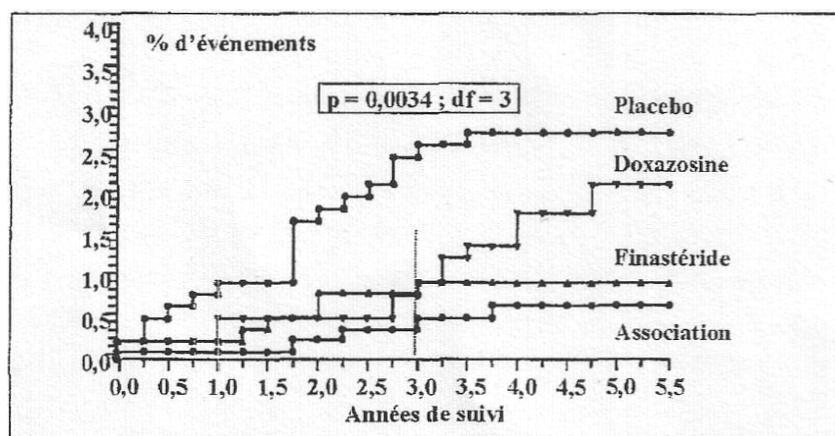
**Figure 2.** Comparaison des incidences cumulées de l'augmentation de AUA-SI > 4 points.



**Figure 3.** Comparaison de l'évolution du score AUA-SI à 4 ans.



**Figure 4.** Comparaison de l'évolution du débit maximal selon le groupe de traitement.



**Figure 5.** Comparaison des incidences cumulées de rétention aiguë d'urine.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abbou C, Dubernard JM, *Chirurgie de la prostate*, Editions Masson, 2006, 3-6
2. Abbou CC, Salomon L, Chopin D, Ravery V, Haillot O, *Approche actuelle de la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate*, Ann Urol, 1996, 30, 294-310
3. Agencia de Evaluacion de Technologias Sanitaries, *Cirugia de la hipertrofia benigna de prostata. Estandares de uso apropiado*. Madrid: AETS Instituto de Salud Carlos III, 1996
4. Agency for Health Care Policy and Research, *Benign prostatic hyperplasia : diagnosis and treatment*. Rockville (MD) : AHCPR, 1994
5. Aksoy Y, Aksoy H, Bakan E, Atmaca AF, Akcay F, *Serum insulin-like growth factor-I and insülin-like binding protein-3 in localized, metastasized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*, Urol Int, 2004, 72, 62-65
6. ANAES. Recommandations et références médicales. *Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate*. Mars 2003, 1-104
7. Anonyme, *Zum Placebo effekt bei Prostata-adenom*. Arzneitelegramm, 1998, 5-51
8. Anonyme, *L'hypertrophie bénigne de la prostate*. Laboratoire Abbot. Oppm service, 2000
9. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, Van Vierssen Trip 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-a-reductase inhibitor dutasteride*, Eur Urol, 2003, 44, 461-6
10. Barlet A, Albrecht J, et al. *Efficacy of Pygeum africanum extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia : evaluation of objective and*

*subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study.* Wien Klin Wochenschr, 1990, 102, 667-73

11. Berger AP, Kofler K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, Klocker H, *Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia*, Prostate, 2003, 57, 57-65
12. Bhatt RI, Brown MD, Hart CA, Gilmore P, Ramani VA, George NJ, Clarke NW, *Novel method for the isolation and characterisation of the putative prostatic stem cell*, Cytometry, 2003, 54A, 89-99
13. Boget S, Leriche A, Revol A, *Basic fibroblast growth factor and keratinocyte growth factor over-expression in benign prostatic hyperplasia*, Farmaco, 2001, 56, 467-469
14. Boyle P, Napalkov P, *The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension*, Scand J Urol Nephrol Suppl, 1995, 168, 7-12
15. Breza J, Dzurny O, et al. *Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe*. Curr Med Res Opin, 1998, 14, 127-39
16. Carson C, Rittmaster R, *The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia*, Urology, 2003, 61, 2-7
17. Chapple CR, Windaele JJ, Nording J, Boeminghaus F, Abrams P, Ypma A.F.G.V.M., *Tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha 1_A$ -adrenoreceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BHP)*, Eur Urol, 1996, 29, 155-167
18. Coulange C, *Du bon usage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) : recommandations de l'Association Française d'Urologie*, e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2006, 5, 19-21

19. D'Addesi A, Martire M, Cannizzaro C, Porreca A, Menchinelli P, Alcini A, Alcini E, *Benign prostatic hyperplasia : correlations between receptor density and biding affinity of alpha(1)-adrenoreceptors and several clinical parameters*, Urol Int, 2002, 68, 246-250
20. Debruyne FM, Jardin A, Colloïd D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavalier MC, Mc Carty C, Geffriaud-Ricouard C, *Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. European ALFIN study group. Eur Urol, 1998, 34, 169-75
21. Dedhia RC, McVary KT, *Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*, J Urol, 2008, 179, 2119-25
22. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Calis da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC et al.; groupe d'étude PERMAL. *Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia : a 1-year randomized international study*. French Prog Urol, 2002, 12, 384-92
23. Desgrandchamps F, De la Taille A, Azouzi R, Fourmarier M, Haillot O, Lukacs B, Saussine C, *Prise en charge médicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée*, Presse Med, 2007, 36, 475-80
24. Dictionnaire Vidal. 84e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2008, 2632 et 325 p.
25. Drake RL, Vogl W, Mitchell A, *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier Masson SAS, 2006, 417-428
26. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom W, *5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction : the connection*, J Sex Med, 2008, 5, 2917-24
27. Fix JA, et al., *Controlled release delivery system*. In controlled drug delivery : designing technologies for the future by park kinam, American Chemical Society, 2000, 2, 14-24

28. Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirasawa A, Tsujimoto G, *Use of recombinant  $\alpha 1$ -adrenoreceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy*, Eur J Pharmacol, 1995, 288, 201-207
29. Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y, *Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy*, J Urol, 1982, 128, 836-839
30. Gass R, *Benign prostatic hyperplasia : the opposite effects of alcohol and coffee intake*, BJU International, 2002, 90, 649-654
31. Glemain P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G, Groupe de l'essai OCOS, *Tamsulosin with or without Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia : the OCOS trial*, Prog Urol, 2002, 12, 395-403
32. 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, 88, 343
33. Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, Kmeyama T, Koizumi T, Takeda M, *Pharmacological evidence of distinct  $\alpha 1$ -adrenoreceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery*, Br J Pharmacol, 1994, 113, 723-728
34. Hicks RJ, Cook JB, *Managing patients with benign prostatic hyperplasia*, Am Fam Physician, 1995, 52, 135-146
35. Hisataki T, Itoh N, Suzuki K, Takahashi A, Masumori N, Tohse N, Ohmori Y, Yamada S, Tsukamoto T, *Modulation of phenotype of human prostatic stromal cells by transforming growth factor- $\beta$ s*, Prostate, 2004, 58, 174-182
36. Iehle 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

37. Ishani A, MacDonald R, et al., *Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis*, Am J Med, 2000, 109, 654-64
38. Jensen KM, *Uroflowmetry in elderly men*, World J Urol, 1995, 13, 21-33
39. Kakehi Y, Segawa T, Wu XX, Kulkarni P, Dhir R, Getzenberg RH, *Down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1/prostate derived factor in benign prostatic hyperplasia*, Prostate, 2004, 59, 351-356
40. Kamina P. *Précis d'anatomie clinique*. Tome IV. Editions Maloine, 2005, 197-205
41. Khoury S. *Mises au point. Hypertrophie bénigne de la prostate*. Edition française des Laboratoires Debat, 1984, 191
42. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al., *Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia : the Prospective European Doxazosin and combination Therapy (PREDICT) trial*, Urology, 2003, 61, 119-26
43. Lardennois B, Tran KY, Lebrun G, *Anatomie physiologique de la glande prostatique*. In : Traitement moderne des maladies de la prostate. Sauramps médical, 1995, 39-62
44. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT, *Etiology of benign prostatic hyperplasia*, Urol Clin North Am, 1995, 22, 237-246
45. Le moniteur des pharmacies, *L'adénome de la prostate*, cahier II du n°2469, éd groupe liaison SA, 14 décembre 2002, p.9
46. Lepor H, Gup DI, Baumann M, Shapiro E, *Laboratory assessment of terazosin and alpha 1-blockade in prostatic hyperplasia*, Urol, 1988, 32, 21-26
47. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al., *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia*. Veterans Affairs

Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group, N Engl J Med, 1996, 22, 533-9

48. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G, *The Long-Term Outcome of Medical Therapy for BPH*, Eur Urol, 2007, 51, 1522-33

49. Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, Luz Macairan M, Cruz Santos PB, Tyler VE, *Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens*, Urology, 2001, 57, 999-1005

50. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, 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

51. McNael JE, *Anatomy of the prostate : An historical survey of divergent views*, Prostate, 1980, 1, 3-13

52. McVary KT, *A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia*, Clin Ther, 2007, 29, 387-98

53. Mostofi FK, *Anatomie pathologique*. In : L'hypertrophie bénigne de la prostate. Ed 1991, 19-22

54. Mottet N, *Adé nome de la prostate*, Impact-Internat, 1990, 103-118

55. Muldoon L, Resnick M.I., *Anatomie normale de la prostate. Echographie prostatique*, Editions Pradel, 1990, 33-39

56. National Health & Medical Research Council. Clinical practice guidelines, *The management of uncomplicated lower urinary tract symptoms in men*. Canberra : NHMRC, 2000

57. Pollan MC, Benghuzzi HA, Tucci M, *Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens*, Biomed Sci Instrum, 2003, 39, 329-334
58. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T 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
59. 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
60. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT, Kusek JW, Nyberg LM : *The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH : results from the MTOPS study*. J Urol, 2005
61. Roehrborn CG, McConnell JD, *Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ , editors. Campbell's Urology. 8th ed, 2002, 1297–1336
62. Rosen R, Wei J, Althof S, Seftel A, Miner M, Perelman M, *Association of Sexual Dysfunction With Lower Urinary Tract Symptoms of BPH and BPH Medical Therapies: Results From the BPH Registry*, Urology, 2009, 73, 562-6
63. Rouvière H, Delmas A, *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Tome 2. 15<sup>ème</sup> éd. Masson, 2002, 625
64. Roy C, *Imagerie de la prostate : principes, applications et perspectives*. Editions Masson, 2005, 2-6

65. Sagnier PP, Girman CJ, Garraway M, Kumamoto Y, Lieber MM, Richard F et al. *International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries*, Eur Urol, 1996, 29, 15-20
66. Schleich S, Papaioannou M, et al., *Extracts from Pygeum africanum and other ethnobotanical species with antiandrogenic activity*, Planta Med, 2006, 72, 807-13
67. Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock T.M.T.W, Vaage S, Speakman MJ, *Tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha 1_A$ -adrenoreceptor antagonist. Analysis of a multinational, multicentre, open-label study assessing the long-term efficacy and safety in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BHP)*, Eur Urol, 1996, 29, 145-154
68. Szolnoki E, Reichart E, et al., *The effect of Pygeum africanum on fibroblast growth factor (FGF) and transforming growth factor beta (TGF beta 1/LAP) expression in animal model*, Acta Microbiol Immunol Hung, 2001, 48, 1-9
69. Temml C, Brössner C, Schatzl G, Ponholzer A, Knoepp L, Madersbacher S, *The Natural History of Lower Urinary Tract Symptoms over five years*, European Urology, 2003, 43, 374-380
70. Vesely S, Knutson T, Damber Je Dicuio M, Dahlstrand C, *Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms*, Scand J Urol Nephrol, 2003, 37, 322-328
71. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia*. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software
72. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R, *Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia*, Public Health Nutr, 2000, 3, 459-72
73. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C, *Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia : a systematic review*. JAMA, 1998, 280, 1604-9

74. Wilt T, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Mulrow C, Lau J, *Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
75. Yablonsky F, Nicolas V, et al., *Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts*, J Urol, 1997, 157, 2381-7
76. Yokota T, Honda K, Tsuruya Y, Nomiya M, Yamaguchi O, Gotanda K, Constantinou CE, *Functional and anatomical effects of hormonally induced experimental prostate growth : a urodynamic model of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the beagle*, Prostate, 2004, 58, 156-163

N° d'identification : 3236

**TITRE**

**L'hypertrophie bénigne de la prostate et son traitement médicamenteux**

**Thèse soutenue le 22 avril 2009**

**Par Joséphine POIRIER**

**RESUME :**

L'hypertrophie bénigne de la prostate est une pathologie fréquente. Elle touche la moitié des hommes de 60 ans et la quasi-totalité (90%) des hommes de plus de 80 ans. L'adénome de la prostate est une tumeur bénigne, dont le retentissement se fait sur l'appareil urinaire, sans qu'il existe de parallélisme entre l'importance des lésions anatomiques et les signes fonctionnels.

En cas de symptômes, le risque de complications justifie l'intérêt du traitement de cette pathologie. Il incombe ici au pharmacien d'officine de jouer pleinement son rôle d'information.

Le médecin aura plusieurs options : l'abstinence-surveillance, les alpha-bloquants, les inhibiteurs de la 5α-réductase, la phytothérapie, et depuis l'étude MTOPS de 2003 il a été prouvé que l'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5α-réductase diminue le risque de rétention aiguë d'urine et ralentit la progression de l'hypertrophie prostatique de façon plus importante que l'utilisation d'une monothérapie chez certains patients.

Nous nous attacherons donc aux divers traitements médicaux, leurs avantages et leurs contre-indications.

**MOTS CLES :** HYPERTROPHIE – PROSTATE – ALPHABLOQUANT –  
PHYTOTHERAPIE – TRAITEMENT

| <b>Directeur de thèse</b> | <b>Intitulé du laboratoire</b> | <b>Nature</b>  |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| <b>B. FEUILLU</b>         | <b>Urologie</b>                | <b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/><br><b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/><br><b>Thème</b> <b>3</b> |

**Thèmes**      1 – Sciences fondamentales  
                  3 – Médicament  
                  5 - Biologie      2 – Hygiène/Environnement  
                  4 – Alimentation – Nutrition  
                  6 – Pratique professionnelle