

---

## Traitement des symptômes fonctionnels de l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP/LUTS)



Dr Régis BABEY  
Clinical Research Scientist

---

## Objectif de la présentation

---

Quels sont les traitements à disposition pour mon patient?

---

## Situation actuelle

---

- 1) De plus en plus de patients souffrent de HBP, dans notre société vieillissante.
  - 2) Patients avec l'HBP
  - 3) Difficulté de trouver le bon traitement pour le patient
- 

## Présentation

---

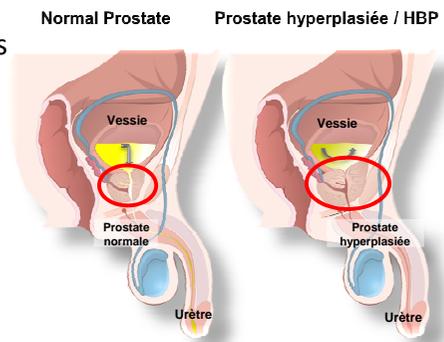
- 1) Qu'est-ce que l'hyperplasie de la prostate?  
/ Qui sont les patients?
  - 2) Options actuelles de traitement médical
  - 3) Mécanismes d'action, avantages et inconvénients
  - 4) Conclusion
-

## Messages importants

- 1) Qui est le patient souffrant de l'HBP?
- 2) Quels sont les traitements à disposition pour le patient.

## L'hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP)

- ◆ Diagnostic histologique
- ◆ Prolifération anormale des cellules épithéliales et stromales
- ◆ L'HBP peut être associée à des symptômes du bas appareil urinaire (LUTS)
- ◆ Évolue avec l'âge



Adapté de [https://www.healthbase.com/hb/images/cm/procedures/urology/enlarged\\_prostate\\_benign\\_prostatic\\_hyperplasia\\_BPH.jpg](https://www.healthbase.com/hb/images/cm/procedures/urology/enlarged_prostate_benign_prostatic_hyperplasia_BPH.jpg)

1. AUA BPH Guidelines 2010. [www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap\\_1\\_GuidelineManagementof\(BPH\).pdf](http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap_1_GuidelineManagementof(BPH).pdf)
2. Fowke et al. Race and socioeconomic status are independently associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008;180(5):2091-6.

## HBP

Qu'est-ce que l'hyperplasie de la prostate?  
Qui sont les patients?

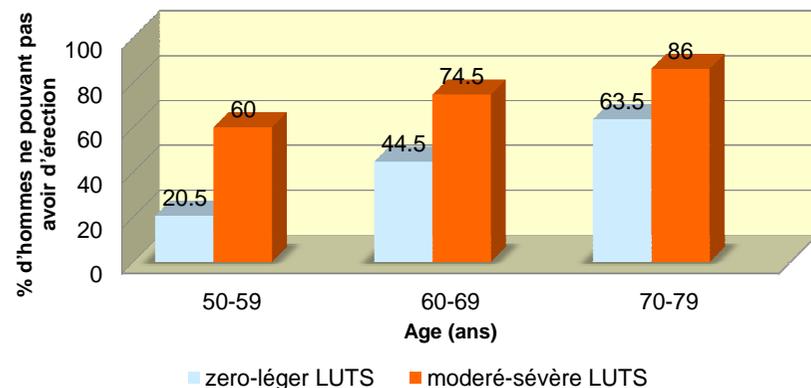
## LUTS: le point de vue du patient

SYMPTOMES IRRITATIFS	SYMPTOMES OBSTRUCTIFS
Urgenturie	Jet hésitant
Fréquence	Faiblesse du jet
Nycturie	Miction par poussée
Incontinence	Jet haché
	Jet en arrosoir
	Gouttes terminales
POSTMICTURITION SYMPTOMS	
Sensation de vidange vésicale incomplète	
Gouttes retardataires	

Abrams et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61(1):37-49.

## LUTS et DE: Etude MSAM-7 (n=12 815)

Les problèmes érectiles étaient significativement plus fréquents chez les hommes présentant des LUTS et étaient fortement corrélés à la sévérité des symptômes urinaires, **indépendamment** de l'âge ou d'autres comorbidités



Rosen et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) *Eur Urol* 2003;44(6):637-49.

## HBP/LUTS et DE : mêmes facteurs de risque



Facteur de risque	HBP/LUTS	Dysfonction érectile
Âge	+	+
Diabète, syndrome métabolique, obésité, sédentarité	+	+
Cardiopathie athéroscléreuse Hypertension artérielle	+	+
États inflammatoire	+	+

Andersson KE et al. Andersson et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011;30(3):292-301. *Neurourol Urodyn* (2011); 30(3):292-301.  
Wespes E. et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction [EAU 2009]. <http://www.uroweb.org/guidelines>; 978-90-79754-83-0

## BPH/LUTS Options actuelles de traitement

## HBP : PRISE EN CHARGE – Surveillance ( Watchful Waiting)

- Pour les patients
  - Sans gêne importante ou acceptable pour le patient
  - Avec une qualité de vie non altérée
  - Sans complication et avec un risque faible de complications
- Justifié car :
  - Fluctuation des symptômes avec possibilité de longues périodes asymptomatiques
  - Risque de complication très faible quand suivi correct
- Suivi régulier du patient
- Conseils hygiéno-diététiques
  - Réduire la quantité de boisson (en particulier le soir)
  - Réduire la consommation d'alcool, de caféine
  - Réviser la liste de médicaments pouvant avoir des impacts (ex. diurétiques)
  - Avoir une activité physique régulière

Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)

## Traitements pharmacologiques des LUTS selon l'EAU chez l'homme

### ➤ Antagonistes des $\alpha_1$ adrénorécepteurs ( $\alpha_1$ bloquants)

### ➤ Inhibiteurs de la 5 $\alpha$ réductase (5-ARIs)

### ➤ Traitements associés ( $\alpha_1$ bloquants + ISAR)

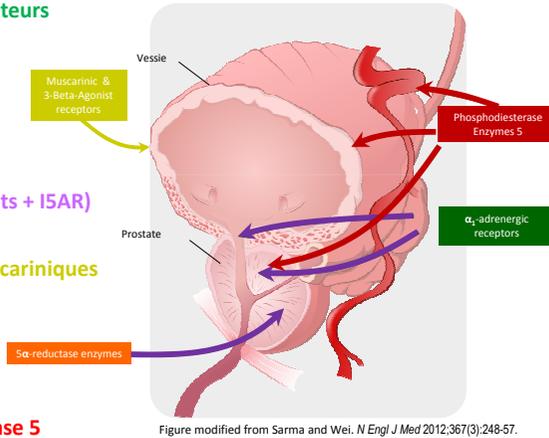
### ➤ Antagonistes des récepteurs muscariniques

### ➤ Beta-adrenergic agonist

### ➤ Phytothérapie

### ➤ (Desmopressin)

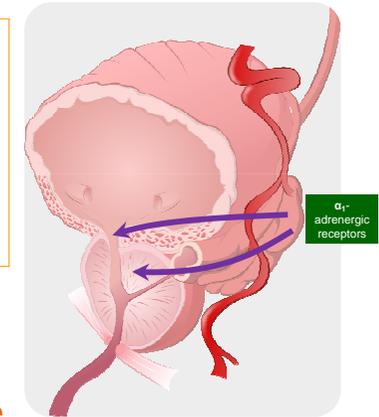
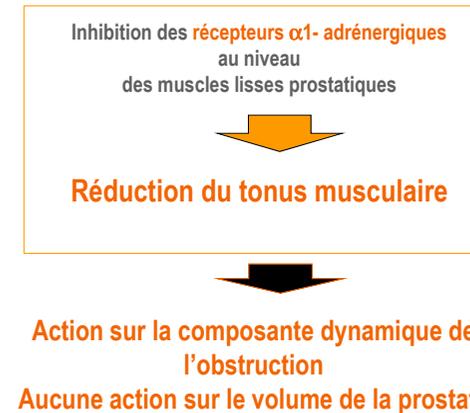
### ➤ Inhibiteurs de la Phosphodiesterase 5 (iPDE5)



EAU Guidelines on the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. 2012.  
Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)

## HBP : PRISE EN CHARGE – Les alpha-bloquants

### • Mode d'action



Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)

## HBP : PRISE EN CHARGE – Les alpha-bloquants

- **Amélioration de la symptomatologie urinaire**
  - Rapidité d'action (premier effets de quelques heures à plusieurs jours)
  - Augmentation du débit urinaire (20-25%)
  - Maintien de l'efficacité pendant au moins 4 ans
- **Une efficacité similaire pour tous les  $\alpha$ -bloquants:**
  - Tamsulosine (Pradif®)
  - Alfuzosine (Xatral®)
  - Térazosine (Hytrin BPH®)
- **Effets indésirables fréquents (dépendant de leur urosélectivité)**
  - **Tamsulosine:** vertiges, troubles de l'éjaculation (y compris rétrograde & anéjaculation)
  - **Alfuzosine:** étourdissement, céphalées, vertiges, malaise, hypotension, nausées, diarrhées, dyspepsies, sécheresse buccale.
  - **Térazosine:** vertiges, obnubilation, céphalées, somnolence, paresthésies, trouble visuels, amblyopie, hypotension, rhinite, dyspnée, sinusite, nausées, impuissance, asthénie, œdème périphérique.

Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)  
[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), accessed on 12-Sep-2016

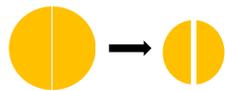
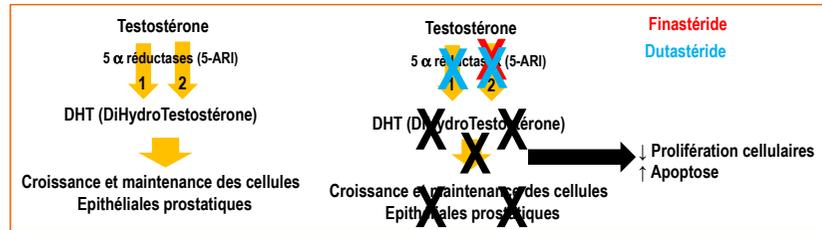
## HBP : PRISE EN CHARGE – Les alpha-bloquants

- **L'association européenne d'urologie les recommande pour le traitement**
  - des symptômes modérés à sévères
- **Souvent utilisés en traitement de première ligne**

Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)  
[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), accessed on 12-Sep-2016

## HBP : PRISE EN CHARGE – Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ réductase (5-ARI)

- Mode d'action:
  - Les inhibiteurs de la 5 alpha réductase agissent en inhibant la transformation de la testostérone en DiHydroTestostérone (DHT) dont dépend le développement des cellules prostatiques
  - Deux inhibiteurs: dutastéride et finastéride



**Action sur la composante statique de l'obstruction en diminuant le volume de la prostate.**

Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)

## HBP : PRISE EN CHARGE – Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ réductase (5-ARI)

- Amélioration de la symptomatologie urinaire et diminution du volume de la prostate
  - Amélioration des symptômes urinaires
  - Augmentation du débit urinaire
  - Diminution du volume de la prostate (de 18 à 28 %)
  - Diminution du PSA ( $\searrow$  de ~50 %)
- Une efficacité similaire pour les deux molécules
  - le dutastéride (Avodart®)
  - le finastéride (Propécia® et génériques)
- Utilisation sur le long terme (plusieurs années)
  - Délai d'action de 6 à 12 mois de traitement
  - $\searrow$  risque de rétention aigüe d'urine
  - $\searrow$  risque d'intervention chirurgicale

Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)

## HBP : PRISE EN CHARGE – Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ réductase (5-ARI)

- Effets indésirables fréquent (essentiellement d'ordre sexuel)
  - **Finastéride:**  $\searrow$  de la libido, trouble de l'érection
  - **Dutastéride:**  $\searrow$  de la libido, trouble de l'érection, trouble de l'éjaculation, gynécosmatie, sensibilité douloureuse des seins.

Autres effets indésirables, moins fréquents: éjaculation rétrograde et diminution du volume de l'éjaculat.
- L'association européenne d'urologie les recommande pour le traitement
  - des symptômes modérés à sévères
  - avec une large prostate (> 40ml)
  - ou un PSA élevé (risque de progression de l'HBP)

Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)  
www.swissmedicinfo.ch, accessed on 12-Sep-2016

## HBP : PRISE EN CHARGE – L'association $\alpha$ -bloquant + 5-ARI

- Intérêt de la bithérapie: 2 modes d'action complémentaires
  - Augmentation de l'**apoptose** prostatique
  - Diminution de la prolifération
  - **Diminution du volume** de la prostate
  - Délai d'action **long**
- **Relaxation de la musculature lisse** du col vésical et prostatique
- Délai d'action **rapide**

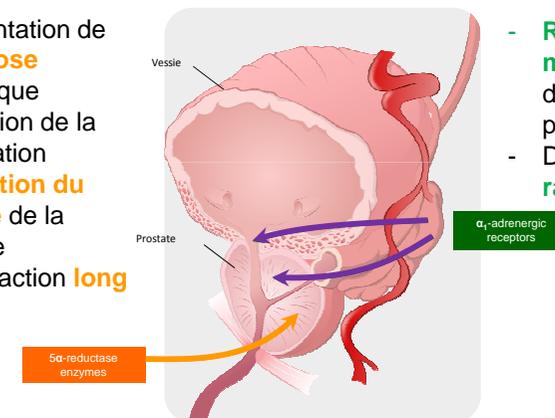
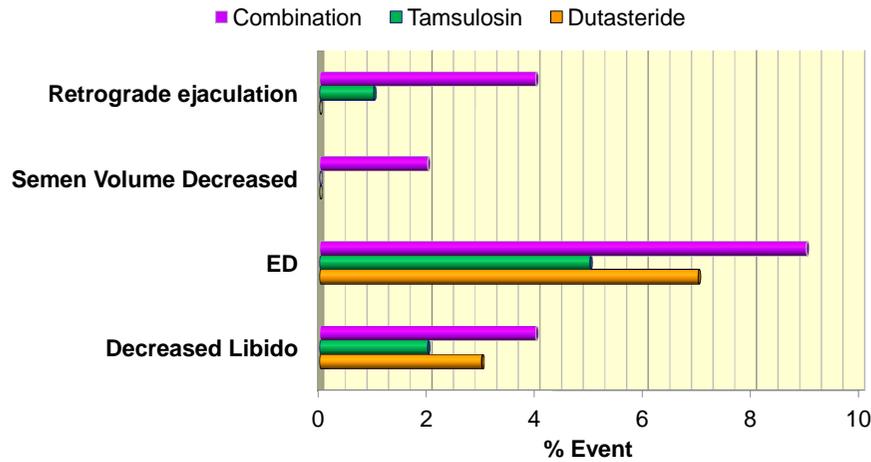


Figure modified from Sarma and Wei. *N Engl J Med* 2012;367(3):248-57.

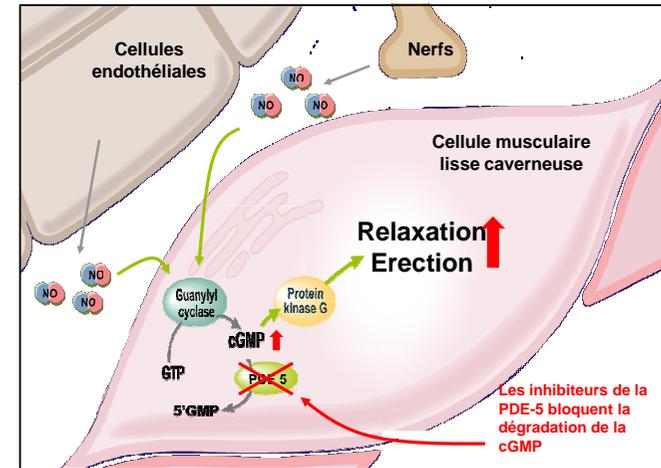
EAU Guidelines on the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. 2012.  
Gravas S. et al. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2015, EAU website (<https://uroweb.org>) (accessed on 25-May-2016)

# Retentissement des traitements médicaux actuels sur la fonction sexuelle: Etude CombAT



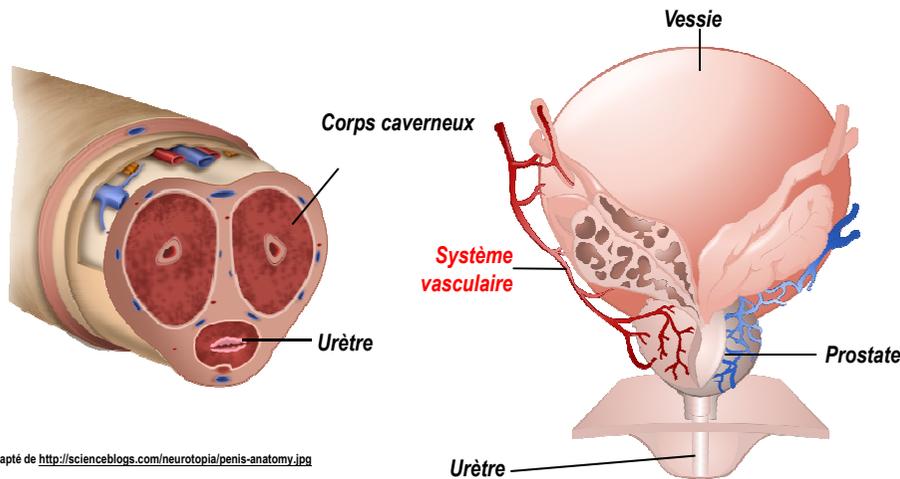
Mirone et al. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. *Int J Clin Pract* 2011;65(9):1005-13.  
 Roehrborn et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study *Eur Urol* 2010;57(1):123-31.

# Inhibition des PDE5 : mécanismes d'action



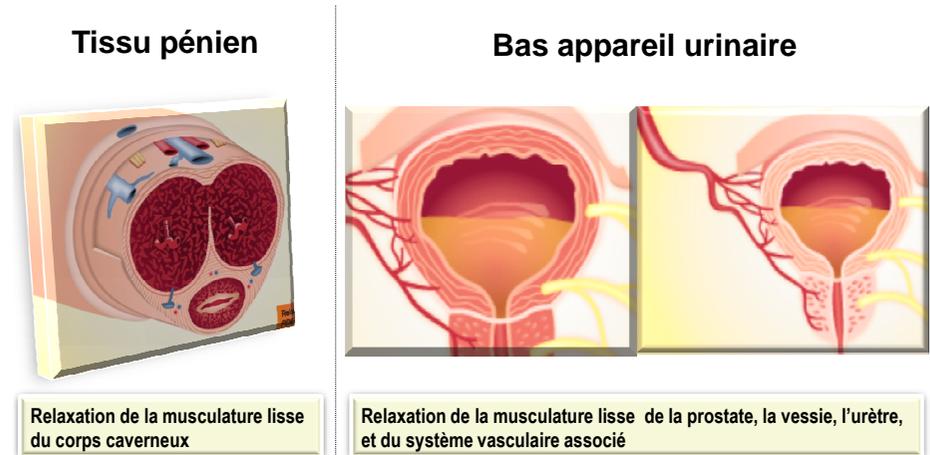
Andersson et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *NeuroUrol Urodyn* 2011;30(3):292-301.

# Emplacement des PDE5 dans le tissu pénien et le bas appareil urinaire



Adapté de <http://scienceblogs.com/neurotopia/penis-anatomy.jpg>

# Mécanisme d'action potentiel des iPDE5



Relaxation de la musculature lisse du corps caverneux

Relaxation de la musculature lisse de la prostate, la vessie, l'urètre, et du système vasculaire associé

Giuliano et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):506-16.

## Contre-indications relatives aux iPDE5

1) **Dérivés nitrés** ou médicaments libérant du monoxyde d'azote (par ex. la molsidomine) (*risque d'hypotension sévère*)

Avertir les patients de la contre-indications absolue des «poppers» (nitrite d'amyle)



2) **Chez les hommes atteints d'une maladie cardiovasculaire à qui une activité sexuelle est déconseillée**

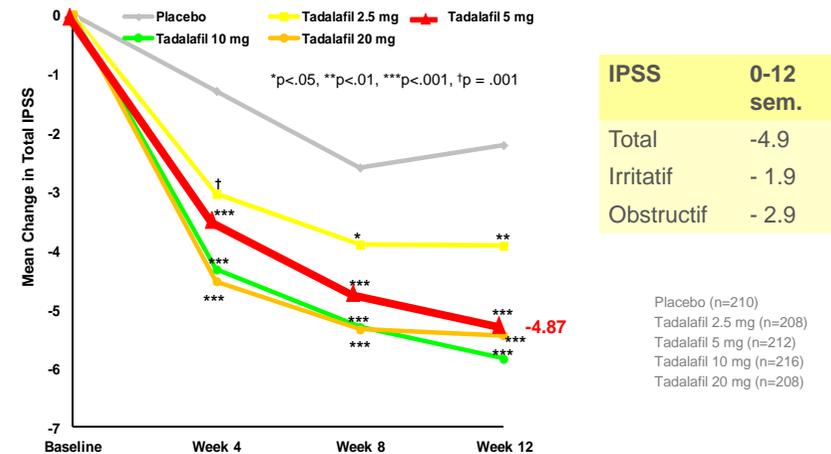
(p.ex. les patients souffrant d'affections cardio-vasculaires sévères, telles qu'un angor instable ou une insuffisance cardiaque sévère [NYHA ≥ II])

3) **Hypersensibilité** connue à la substance active ou à l'un des composants

4) **Insuffisance hépatique sévère** (classe C de Child-Pugh) [*que pour cialis*]

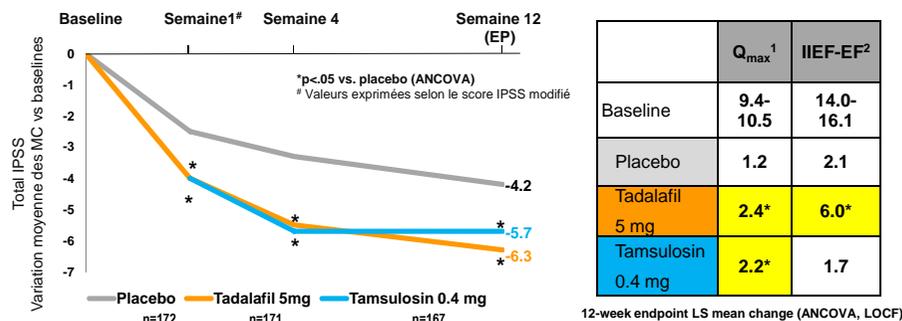
www.swissmedicinfo.ch, accessed on 12-Sep-2016

## Etude de recherche de dose et extension d'essai de 12 mois: Résultats IPSS



1. Roehrborn et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180(4):1228-34.

## Tadalafil vs. Placebo et Tamsulosin vs. Placebo Essai contrôlé par traitement actif : Résultats



1. Oelke et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012;61(5):917-25.  
2. Giuliano et al. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a randomized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med* 2013;10(3):857-865

## Tadalafil vs. Placebo et Tamsulosin vs. Placebo Essai contrôlé par traitement actif : Conclusions

- ◆ Tadalafil et Tamsulosine **améliorent** significativement le score **IPSS**.
- ◆ Tadalafil et Tamsulosine **augmentent** significativement le débit urinaire maximal (**Q<sub>max</sub>**)
- ◆ **Seul le tadalafil** a amélioré la **qualité de vie et la satisfaction quant au traitement** contre les symptômes du bas appareil urinaire liés à l'HBP
- ◆ **Seul le tadalafil** a amélioré **dysfonction érectile**

Oelke et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012;61(5):917-25.

## Extension d'essai de 12 mois: Effets indésirables

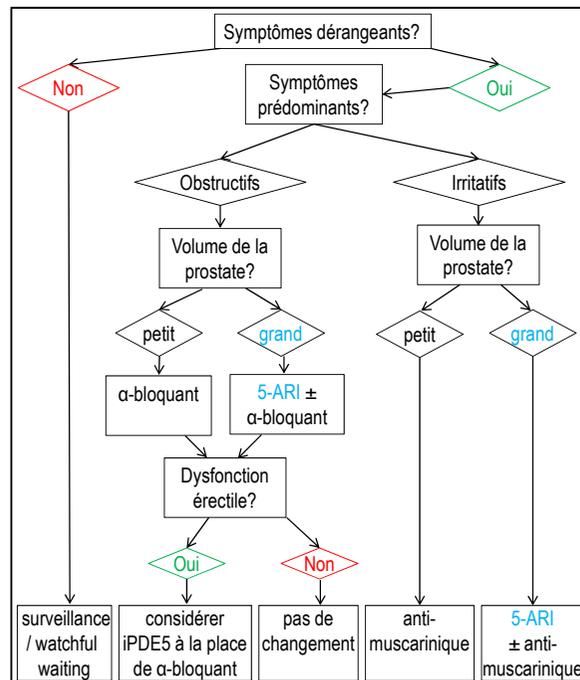
Traitement lors de la phase contrôlée contre placebo	Placebo (N = 92) n (%)	Tad 5 mg (N = 83) n (%)
Sujets rapportant ≥1 TEAE (effet indésirable lié au traitement)	50 (54.3)	47 (56.6)
<b>TEAE chez ≥ 2 % des sujets, tous les groupes de traitement</b>		
Dyspepsie	4 (4.3)	4 (4.8)
RGO (reflux gastro-oesophagien pathologique)	2 (2.2)	2 (2.4)
Douleurs dorsales	4 (4.3)	2 (2.4)
Céphalées	3 (3.3)	0 (0.0)
Sinusite	0 (0.0)	2 (2.4)
Hypertension	0 (0.0)	3 (3.6)
Toux	1 (1.1)	1 (1.2)
Sujets présentant ≥1 EIG	5 (5.4)	6 (7.2)
Sujets sortis de l'étude en raison d'un EI	6 (6.5)	4 (4.8)

Au total, 128 sujets ont abandonné l'étude durant l'extension de l'essai, le raison principale étant la décision personnelle du sujet (n = 59; 13,8 %) et EI (n = 22; 5,1%). Aucun effet cliniquement indésirable n'a été observé dans les valeurs de laboratoire, les signes vitaux orthostatiques, le PSA ou le PVR

Donatucci et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011;107(7):1110-6.

## CONCLUSION

Algorithme simple proposé dans la publication:  
*Medical Therapy for BPH: a Review, 2015\**



\*Van Asseldonk B.; Barkin J., Eiterman DS; Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J. Urol.* 2015; 22 (Suppl 1):7-17

## Conclusions

- 1) Qui est le patient souffrant de l'HBP.
- 2) Quels sont les traitements à disposition pour le patient.

## Cialis® (Tadalafil)

I: Traitement de la dysfonction érectile. Traitement des symptômes fonctionnels de l'hyperplasie bénigne de la prostate **Po/ME: DE:** La dose recommandée de Cialis® est de 10 mg. Cialis® peut être pris entre 30 minutes et 36 heures avant toute activité sexuelle. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les patients chez qui Cialis® 10 mg ne produit pas d'effet adéquat peuvent essayer 20 mg. La dose maximum est de 20 mg par jour. Chez les patients qui prévoient un usage fréquent de Cialis (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour, avec des doses plus faibles de Cialis peut être considérée comme adéquate, la décision dépendant du choix du patient et de l'avis du médecin. Chez ces patients, la posologie recommandée est de 2.5 mg, une fois par jour, approximativement au même moment de la journée. En cas d'effet insuffisant la dose peut être augmentée à 5 mg une fois par jour au maximum. **HBP:** La dose recommandée est de 5 mg une fois par jour, approximativement au même moment de la journée. Chez les patients expérimentant des effets indésirables intolérables, une réduction de la dose à 2.5 mg peut être considérée. La prise journalière ne doit pas excéder une dose de 5 mg par jour. Les patients, souffrant de dysfonction érectile plus hyperplasie bénigne de la prostate, traités avec 5 mg tadalafil par jour, ne doivent en aucun cas prendre tadalafil à la demande en supplément. **CI:** La prise concomitante de nitrates et autres donateurs de NO (comme p.ex. amyle nitrite) et la prise concomitante de molsidomine; patients atteints de maladie cardiaque grave pour qui l'activité sexuelle est déconseillée; hypotension (tension artérielle < 90/50mmHg) ; infarctus du myocarde récent (au cours des 90 derniers jours) ou accident vasculaire cérébral (au cours des 6 derniers mois); angor instable; insuffisance hépatique grave, hypersensibilité au tadalafil ou à un de ses excipients. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'administration quotidienne du tadalafil n'est pas recommandée. L'administration quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Pr/MG:** Evaluation d'une dysfonction érectile tenant compte de la situation cardiaque. Utilisation avec précaution chez les patients atteints d'affections susceptibles de les prédisposer au priapisme ou chez des patients présentant une déformation anatomique du pénis. L'association avec d'autres traitements de la dysfonction érectile et avec les alpha-bloquants n'est pas conseillée. **IA:** Prudence en cas de prise concomitante d'érythromycine, de clarithromycine, d'itraconazole et de jus de pamplemousse. En cas de prise concomitante, pas d'effet cliniquement significatif sur les modifications de la pression artérielle provoquées par la tamsulosine; potentialisation de l'effet antihypertenseur de la doxazosine. **EI:** Céphalées, dyspepsie, bouffées vasomotrices, myalgies, douleurs dorsales, douleurs aux extrémités, congestion nasale, NOIAN. **Propriétés/Effets:** Inhibiteur sélectif de la phosphodiésterase. **P:** Comprimés filmés de 2.5 mg: 28 comprimés ; comprimés filmés de 5 mg: 28 comprimés ; comprimés filmés de 10 mg: 4 comprimés; comprimés filmés de 20 mg: 4, 8 et 12 comprimés. Liste B. Pour de plus amples informations, consulter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). En Suisse, l'attestation de l'autorisation pour Cialis® a été délivrée au nom d'Eli Lilly (Suisse) S.A. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V05-2013 AIPS