

L'ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS DE L'ADÉNOME PROSTATIQUE AU COURS DES 10 DERNIÈRES ANNÉES

TRIFFAUX F (1), WALTREGNY D (1), NECHIFOR V (1)

RÉSUMÉ : L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une pathologie extrêmement fréquente, favorisée par le vieillissement et dont les manifestations cliniques peuvent être très variées. Un traitement n'est nécessaire que lorsque le patient se plaint de symptômes secondaires à l'HBP ou souffre de ses complications. Ces 10 dernières années, les traitements de l'adénome prostatique ont évolué de manière importante. De nouvelles molécules ainsi que de nouvelles associations (de molécules connues ayant déjà prouvé leur efficacité) se sont ajoutées au traitement médical. Le traitement chirurgical, quant à lui, a été significativement marqué par le développement des techniques mini-invasives, aux indications plus larges et aux meilleurs résultats. Parmi ces techniques, la plus développée et étudiée, est la technique d'énucléation endoscopique de la prostate à l'aide du laser Holmium (HoLEP). Le développement des lasers à usage médical ainsi que la recherche de nouvelles techniques chirurgicales mini-invasives ouvrent la voie à une prochaine décennie riche en innovations thérapeutiques pour la prise en charge chirurgicale des adénomes prostatiques.

MOTS-CLÉS : *Hyperplasie bénigne de la prostate - HBP - HoLEP - Enucléation endoscopique de la prostate - Chirurgie prostatique*

WHAT THE LAST 10 YEARS HAVE BROUGHT IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

SUMMARY : Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a very frequent condition, most of the times related to age, and with initial manifestations and long term development that may vary widely. Treatment is necessary only if the patient is symptomatic or if he has complications related to the BPH. During the last 10 years, the various BPH treatment means have evolved significantly. Regarding medical treatment, new drugs have been introduced and new combinations of drugs have shown their efficacy in BPH treatment. The surgical treatment of BPH has seen the development of minimally invasive surgical techniques, with broader indications and better results compared to classical surgical techniques. Among these techniques, the better studied and developed is the endoscopic Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP). The continuous development of medical lasers and minimally invasive surgical techniques for the treatment of BPH will, in our opinion, lead the way towards a rich and innovative future decade with regard to the surgical treatment of BPH.

KEYWORDS : *Benign prostatic hyperplasia - BPH - HoLEP - Laser endoscopic enucleation of the prostate - Prostatic surgery*

INTRODUCTION

L'adénome prostatique, aussi appelé hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), est une entité histologique correspondant à une hyperplasie stromale (fibromusculaire) et épithéliale (glandulaire) de la zone de transition et périurétrale de la prostate.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine du développement et de la progression de la maladie sont multifactoriels et imparfaitement élucidés, mais sont intimement liés au vieillissement (1). Différentes études autopsiques estiment une prévalence histologique de l'HBP aux alentours de 20 % chez les hommes d'une quarantaine d'années, de 50 à 60 % pour les hommes d'une soixantaine d'années, et même, de 80 à 90 % chez les hommes de plus de 70 ans (2).

Les conséquences cliniques de l'HBP se révèlent par des troubles de la vidange vésicale liées à l'obstruction sous-vésicale provoquée

par l'hypertrophie des lobes prostatiques, et par un syndrome d'hyperactivité vésicale réactionnelle. Ces manifestations, isolées ou associées, sont regroupées sous la terminologie de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU). L'HBP peut être responsable d'une altération de la qualité de vie et, même, être à l'origine de complications potentiellement graves. Cependant, il n'existe pas de parallélisme entre le volume de l'adénome et la gravité des SBAU. La mise au point de l'HBP associe le recueil d'informations anamnestiques mictionnelles à l'évaluation échographique et urodynamique du patient.

Les différentes alternatives thérapeutiques dépendent de l'importance des SBAU, de l'apparition de complications, et du souhait du patient (3). Une surveillance simple (associée ou non à des mesures hygiéno-diététiques) est généralement recommandée lorsque l'HBP est non compliquée et associée à des SBAU minimes ou modérés, sans altération de la qualité de vie (3). Un traitement médical peut être prescrit lorsque l'HBP est non compliquée, mais associée à des SBAU modérés à sévères, sans altération majeure de la qualité de vie. Dans cette situation, l'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie des patients (3).

(1) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

Le seul traitement curatif de l'HBP reste, à ce jour, la chirurgie à visée désobstructive. Les indications du traitement chirurgical sont l'HBP compliquée - rétention urinaire aiguë (RUA), calcul ou diverticule vésical, insuffisance rénale chronique obstructive -, les SBAU modérés ou sévères résistant au traitement médical, ou le souhait du patient d'une solution radicale en accord avec le médecin (3).

TRAITEMENT MÉDICAL

1) ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ALPHA-ADRÉNERGIQUES DE TYPE 1

L'utilisation des antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques de type 1 (alpha-bloquants) trouve son origine dans la mise en évidence, durant les années 80, d'une activité alpha-adrénergique au niveau des fibres fibromusculaires de l'adénome prostatique responsable d'une compression urétrale (4, 5). Cette constatation a permis le développement et la mise sur le marché, dans les années 90, d'antagonistes spécifiques des récepteurs alpha-adrénergiques de type 1, comme la tamsulosine (6). Cette classe pharmacologique reste, à ce jour, toujours la plus largement prescrite dans le traitement médicamenteux de l'HBP (7).

Tous les alpha-bloquants actuellement disponibles ont, aux doses appropriées, une efficacité similaire (4). La seule innovation dans cette classe pharmacologique date d'il y a plus de 10 ans. Il s'agit du développement, puis de la mise sur le marché, d'un nouvel alpha-bloquant plus sélectif des récepteurs α -1A, la silodosine. Cette propriété confère à cette molécule un risque moindre d'effets secondaires cardiovasculaires (hypotension orthostatique et vertige) (8).

2) INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-RÉDUCTASE

Le finastéride fut le premier inhibiteur de la 5-alpha-réductase introduit sur le marché en 1992 (9). Les inhibiteurs de 5-alpha-réductase induisent une apoptose des cellules épithéliales prostatiques provoquant une réduction du volume prostatique de 18 à 28 % ainsi qu'une réduction des taux circulants de PSA de plus ou moins 50 % et ce, dans les 6 à 12 mois suivant l'instauration du traitement (10). Aucune évolution n'est à noter dans cette classe médicamenteuse dont les différentes molécules sont maintenant libres de brevet.

3) INHIBITEURS DE PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5

Les inhibiteurs de phosphodiestérase de type 5 (IPDE5) n'ont pas fini de surprendre. Le sildénafil fut le premier IPDE5 développé initialement comme traitement de l'hypertension pulmonaire et des maladies coronariennes sévères au milieu des années 90 (11). La constatation d'un effet secondaire inattendu, améliorant de façon significative l'érection des patients soumis à cette molécule, a mené au développement et la mise sur le marché, en 1998, du sildénafil comme traitement révolutionnaire de la dysfonction érectile (11). Depuis cette époque, différents IPDE5 ont été commercialisés, dont le tadalafil. Cette molécule, initialement autorisée sur le marché européen en 2002 comme traitement de la dysfonction érectile, bénéficie également, depuis 2017, sous sa forme 5 mg en prise quotidienne, d'une licence dans le traitement des SBAU (12). Cette nouvelle indication a pu être obtenue grâce à des études réalisées début des années 2010 montrant une amélioration des SBAU lors de la prise journalière de tadalafil 5 mg (13). Le mécanisme d'action sous-tendant cet effet reste, cependant, imparfaitement compris (4).

4) ANTICHOLOLINERGIQUES URO-SPÉCIFIQUES

Les anticholinergiques uro-spécifiques (antagonistes des récepteurs M2 et M3) forment une classe médicamenteuse ancienne dont l'oxybutynine fut la première molécule autorisée sur le marché américain en 1975 (14). L'inhibition des récepteurs muscariniques présents au niveau du muscle détrusor provoque une diminution de la contraction vésicale. Cette classe thérapeutique a été, initialement, étudiée et testée chez la femme pour le traitement des phénomènes d'hyperactivité vésicale puisqu'il était admis, alors, que le symptôme d'hyperactivité vésicale secondaire à l'HBP devait être traité par une médication à visée prostatique (15). Ce paradigme a bien évolué dans le courant des années 2000. L'utilisation d'anticholinergiques est maintenant admise comme thérapeutique médicamenteuse seule ou en association dans le traitement des SBAU modérés à sévères (16). L'Association Européenne d'Urologie (EAU) préconise, cependant, une utilisation prudente de ces molécules dans le traitement de l'HBP puisque, par leur mécanisme d'action, elles provoquent une diminution de la force de contraction vésicale pouvant entraîner l'augmentation de résidus post-mictionnels ainsi que des phénomènes de RUA (4).

5) AGONISTE BÉTA-3-ADRÉNERGIQUE

Le seul agoniste bêta-3-adrénergique disponible sur le marché européen depuis 2012 est le mirabegron (17). Les récepteurs adrénnergiques-bêta-3 sont les récepteurs adrénnergiques les plus exprimés au niveau des cellules musculaires lisses du détrusor et leur stimulation est sensée induire une relaxation détrusoriennne (18). L'utilisation de cette thérapeutique comme traitement de l'HBP s'inscrit dans la logique des anticholinergiques, mais le manque de données disponibles actuellement ne permet pas l'obtention de recommandations fortes concernant son utilisation par l'EAU (4).

6) ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Des associations médicamenteuses combinant un antagoniste des récepteurs alpha-adrénnergiques de type 1 avec un inhibiteur de 5-alpha-réductase ou un anticholinergique sont possibles. Ces associations permettent d'obtenir les avantages des différentes classes médicamenteuses précédemment discutées, mais provoquent également une majoration des effets secondaires retrouvés dans les différentes monothérapies (4).

Récemment, certains auteurs ont montré les bénéfices de l'association d'inhibiteurs de phosphodiésterase de type 5 et d'inhibiteurs de 5-alpha-réductase (19).

7) PHYTOTHÉRAPIE

La phytothérapie reste une thérapeutique accessible aux patients. Les principes actifs les plus sont retrouvés sont les phytostérols, bêta-sitostérol, acides gras et lectines. L'effet *in vivo* ainsi que le mécanisme d'action de ces molécules restent incertains (4).

8) NOUVELLES APPROCHES

Des recherches expérimentales explorent actuellement de potentielles nouvelles approches médicales du traitement de l'HBP en travaillant notamment sur les cannabinoïdes, les bloqueurs de TRPV1 («Transient Receptor Potential Vanilloid type 1»), les inhibiteurs de Rho-kinases, les antagonistes des récepteurs purinergiques, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et les antagonistes des récepteurs de l'endothélène (20).

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical est, depuis le XIX^{ème} siècle, le seul traitement curatif de l'adénome prostatique compliqué. En 1894, Eugene Fuller a décrit la première adénomectomie suprapubienne par laparotomie (21). Cette procédure consistait en une énucléation de l'adénome prostatique après réalisation d'une cystotomie par un abord transpéritonéal. L'adénomectomie par voie haute a connu une nouvelle évolution, en 1945, lorsque Terence Millin a proposé la réalisation de l'adénomectomie par voie rétro-pubienne. Cet abord par laparotomie pré-péritonéale permet la réalisation d'une capsulotomie prostatique autorisant l'énucléation de l'adénome prostatique (22). Ces techniques restent encore pratiquées et validées comme traitement de choix des prostates de gros volume (> 80 ml) (4, 23). L'utilisation des techniques laparoscopiques et robot-assistées, comme variantes techniques de l'adénomectomie rétro-pubienne, ont été récemment décrites (24, 25). Ces techniques restent, actuellement, expérimentales et sous investigations par les sociétés scientifiques en ce qui concerne leur niveau de recommandation (4).

Dès 1926, M. Stern puis J. McCarthy ont développé la résection endoscopique trans-urétrale de l'adénome prostatique (TURP) (26). Cette nouvelle approche révolutionne, alors, la prise en charge de cette pathologie. Diverses améliorations techniques (apport de la fibre optiques, générateurs mono- et bipolaires, caméra numérique, etc.) ont contribué à l'avènement de la TURP telle que nous l'utilisons comme «gold standard» depuis plusieurs décennies (4, 27).

TRAITEMENT PAR LASER

Au début des années 1990, le développement de la technologie laser et des fibres optiques a permis d'envisager de nouveaux traitements endo-urologiques de l'adénome prostatique. Initialement surtout employées pour le traitement des lithiasés urinaires, ces techniques se retrouvent rapidement utilisées pour d'autres indications endoscopiques (28). En 1995, Gillling et coll. publient les résultats d'une série de 132 patients chez qui ils ont réalisé, avec peu de complications, une ablation du tissu adénomateux à l'aide du laser Holmium, HoLEP (29). L'HoLEP (Holmium Laser Enucleation of the Prostate) est la technique chirurgicale d'énucléation du tissu adénomateux prostatique qui est, aujourd'hui, la plus étudiée. La technologie

du laser Holmium, de par sa longueur d'onde de 2.140 nm, permet une haute absorption de son énergie par l'eau. Cette caractéristique provoque, au niveau prostatique, un échauffement tissulaire jusqu'à 100°C provoquant, selon le réglage, une section/vaporisation du tissu et une excellente hémostase, tout en contrôlant la diffusion de l'énergie à maximum 4 mm (29). Différentes technologies de laser se sont développées au cours des dernières années (Greenlight, Diode, Thulium), chacune ayant des caractéristiques propres apportant des avantages et des inconvénients (30).

Cette procédure, qui a pu également démontrer son efficacité dans des indications inaccessibles ou à risque pour les techniques classiques (patients sous traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, patients porteurs de multiples comorbidités ou aux antécédents de chirurgie pré-péritonéale, etc.), se hisse progressivement au titre de «gold standard». Ces 10 dernières années ont été marquées par l'utilisation, en pratique courante, de la chirurgie au laser pour traiter l'adénome prostatique. Ces techniques ont montré, dans de multiples études, leur efficacité supérieure pour des prostatas de tout volume, avec des complications et des durées d'hospitalisation moindres. Les guidelines de l'EAU et de l'American Urology Association (AUA) recommandent, maintenant, ce type de chirurgie comme alternative à la TURP et à l'adénomectomie chirurgicale, avec un niveau de preuve équivalent (4, 23).

AUTRES TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES MINI-INVASIVES

D'autres techniques endoscopiques mini-invasives ont été mises au point, sans pour autant démontrer une efficacité et une sécurité suffisantes par rapport aux approches reconnues comme «gold standard». Parmi ces techniques, on peut citer les stents prostatiques (résorbables ou non) et les injections intra-prostatiques de toxine botulique (contre-indiquées chez les patients présentant des SBAU liés à l'HBP) (4).

L'Urolift®, une technique chirurgicale endoscopique mini-invasive récemment développée (permettant l'implant d'ancres comprimant les tissus prostatiques au niveau des lobes latéraux), semble avoir trouvé une indication limitée (adénome de petit volume, sans lobe médian, chez des patients souhaitant conserver une éjaculation antégrade), mais avec un niveau de preuve important (4). D'autres procédures comme

l'aquablation, la radiofréquence (et d'autres) sont actuellement en cours de développement et nécessiteront encore de nombreuses adaptations et essais cliniques avant de trouver une place face aux techniques utilisant le laser ou les techniques considérées comme classiques (4). L'embolisation des artères prostatiques doit être considérée comme une approche expérimentale (sous investigation pour être introduite, éventuellement plus tard, dans les guidelines de l'EAU), dont le rapport bénéfice/risque semble inférieur aux techniques déjà recommandées par l'EAU (4).

CONCLUSION

L'HBP est une entité histologique extrêmement fréquente dont l'apparition et le développement sont liés à l'âge. Un traitement n'est nécessaire que lorsque le patient se plaint de symptômes secondaires à l'HBP ou souffre de ses complications.

Un traitement médicamenteux peut être proposé lorsque l'HBP est modérée et non compliquée. Cette option thérapeutique n'a plus évolué de manière significative depuis plus d'une vingtaine d'années.

Par contre, le traitement chirurgical, réservé pour les cas sévères et compliqués, connaît, quant à lui, d'importantes innovations. Les dernières années ont été marquées par le développement de traitements endoscopiques peu invasifs permettant le traitement d'adénomes de toutes tailles, tout en réduisant les risques hémorragiques et les durées d'hospitalisation.

BIBLIOGRAPHIE

- Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008;20:S11-8.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9.
- Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, et al. Association française d'urologie. Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) Disponible : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/bilan-initial-suivi-et-traitement-des-troubles-mictionnels-en-rapport-avec>. Dernière consultation le 17 mars 2020.
- Gravas S, Cornu JN, Drake M, et al. EAU Guidelines 2018. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Disponible : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>. Dernière consultation le 17 mars 2020.
- Furuya, S, Kumamoto Y, Yokoyama, E, et al. Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1982;28:836-9.

6. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective α1c-adrenoceptor antagonist : a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *BJU Int* 1995;**76**:325-36.
7. Cornu JN, Cussenot O, Haab F, et al. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 2010;**58**:450-6.
8. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia : results of a phase III randomized, placebo controlled, double blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;**98**:1019-24.
9. Abu-Izza, Li V, Parr G. Lifestyle and over-the-counter drugs. In: Burger A, Abraham DJ editors. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. Autocoids, diagnostics, and drugs from new biology. 6th ed. Hoboken:John Wiley & Sons. 2013;**4**:421-82.
10. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007;**29**:17-25.
11. Campbell SF. Science, art and drug discovery : a personal perspective. *Clin Sci* 2000;**99**:255-60.
12. European Medicines Agency. Tadalafil Lilly. Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tadalafil-lilly#product-information-section>. Dernière consultation le 17 mars 2020.
13. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013;**82**:667-73.
14. Food and Drug administration. Disponible : <https://www.fda.gov>. Dernière consultation le 17 mars 2020.
15. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;**49**:651-8.
16. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;**174**:2273-5.
17. European Medicines Agency. Betmiga EPAR. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga>. Dernière consultation le 17 mars 2020.
18. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;**63**:296-305.
19. Casabe A, Roehrborn CG, DaPozzo LF, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014;**191**:727-33.
20. Füllhase C, Soler R, Gratzke C. New strategies in treating male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2014;**24**:29-35.
21. Talab SS, Tabatabaei S. Modern open prostatectomy. In : Chughtai B, Te A, Kaplan S. editors. *Treatment of benign prostatic hyperplasia: modern alternative to transurethral resection of the prostate*. 1st ed. New York:Springer Science+Business Media;2015.
22. Millin T. The surgery of prostatic obstructions. *Ir J Med Sci* 1947;**257**:185-9.
23. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;**185**:1793-803.
24. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, et al. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study. *J Urol* 2006;**175**:1691-4.
25. Matei DV, Brescia A, Mazzoleni F, et al. Robot-assisted simple prostatectomy (RASP): does it make sense? *BJU Int* 2012;**110**:972-9.
26. Nesbit RM. A history of transurethral prostatectomy. *Rev Mex Urol* 1975;**35**:249-62.
27. Sarkisian AM, Bernie AM, Lee R. Principles of electrocautery-based techniques. In : Chughtai B, Te A, Kaplan S. editors. *Treatment of benign prostatic hyperplasia: modern alternative to transurethral resection of the prostate*. 1st ed. New York:Springer Science+Business Media;2015.
28. Sayer J, Johnson DE, Price RE, et al. Ureteral lithotripsy with the holmium:YAG laser. *J Clin Laser Med Surg* 1993;**11**:61-5.
29. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, et al. Combination holmium and Nd : YAG laser ablation of the prostate : initial clinical experience. *J Endourol* 1995;**9**:151-3.
30. Rieken M, Bachmann A. Basic principles of laser-based techniques. Chughtai B, Te A, Kaplan S. editors. *Treatment of benign prostatic hyperplasia: modern alternative to transurethral resection of the prostate*. 1st ed. New York:Springer Science+Business Media;2015.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr F. Triffaux, Service d'Urologie, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.

Email : ftriffaux@chuliege.be