29e Congrès de l'European Association of Urology (EAU), du 11 au 15 avril 2014, Stockholm, Suède.

Des études qui pourraient modifier les pratiques

Le congrès de l'EAU a fait la part belle à l'oncologie, notamment à la prise en charge du cancer prostatique. Si leurs résultats étaient confirmés, plusieurs études pourraient prochainement changer les stratégies thérapeutiques.

Corinne Tutin, journaliste scientifique, Paris.

Déclaration d'intérêt : Pas de lien d'intérêt sur le sujet.

Cancer prostatique : des essais nombreux

Présentées par le Dr Jonas Eigar Hugosson, les données à 13 ans de l'étude européenne ERSPC, qui a débuté en 1993 et a inclus plus de 180 000 hommes de 50 à 74 ans, permettent de mieux apprécier l'intérêt du dépistage du cancer prostatique grâce au dosage du PSA. Après 13 ans de suivi, la différence en termes de risque relatif de mortalité s'est stabilisée entre les bas dépistage et l'absence de dépistage (0,79 contre 0,78 à 11 ans et 0,85 à 9 ans) [1]. Cependant, ces résultats sont obtenus au prix d'un risque d'excès diagnostique de cancer prostatique. Les auteurs estiment qu'il faut dépister 781 hommes et en traiter 27 pour éviter un décès par cette tumeur. Les données du registre suédois de Göteborg, qui a inclus 20 000 hommes concluent à un taux de mortalité de 0,81 % à 18 ans par cancer prostatique chez les hommes dépistés contre 1,23 % chez les non dépistés, *"Le dépistage étant d'autant plus efficace qu'il a débuté avant 60 ans"*, a expliqué le Dr Hugosson [2].

La surveillance active efficace, mais en cas d'observance

L'essai sur la surveillance active, qu'ont conduite des urologues suisses sur 157 patients consécutifs à l'hôpital de Baden est inquiétant [3]. Il révèle en effet, que 27 % des patients auxquels cette stratégie a été proposée, se sont "égarés dans la nature" après 13 ans de suivi. Malgré tout, le concept de surveillance active confirme sa validité chez les patients continuant de consulter régulièrement leur urologue. De fait, dans cette série, seulement 28 % des patients régulièrement suivis ont eu besoin d'un traitement et tous ont été guéris. *"La psychologie du patient doit être prise en compte pour proposer ce type d'approche"*, a estimé le Dr Lukas Hefermehl, premier auteur de cette étude. L'étude canadienne de Laurie Klotz, et al., qui a pris en compte 840 patients, a mis en évidence, après 15 à 20 ans de surveillance active, un pourcentage de métastases prostatiques de seulement 3,6 % et un taux de décès de seulement 1,7 % par cancer prostatique, la probabilité de mourir d'une autre cause que cette affection étant au bout du compte 9,7 fois plus élevée [4]. Un taux global de survie très important (97 %) a également été décrit, après surveillance active, dans un autre essai canadien mené chez 853 hommes avec un suivi de 5 ans, un seul décès par cancer prostatique étant relevé dans cette série [5].

À noter que pour, la première fois, une étude japonaise ayant inclus 555 patients a décrit une réduction du risque de récidive après prostatectomie chez les porteurs du groupe sanguin O **(Figure 1)** [6]. Malgré tout, des relations avaient déjà été rapportées entre groupes sanguins et incidence du cancer prostatique. Il sera important de déterminer si ces associations peuvent expliquer les inégalités géographiques de distribution de cette tumeur.

Nouvelles approches dans le cancer avancé et métastatique

Le travail entrepris sur une période de 14 ans, par l'équipe du Pr Peter Wiklund au Karolinska Institute de

Stockholm, à partir de 699 patients inclus dans le registre national suédois, pourrait conduire à proposer d'emblée une prostatectomie ou une radiothérapie dans le cancer prostatique avancé [7]. Cette stratégie semble, en effet, diviser par plus de deux la mortalité par cancer prostatique par comparaison à l'approche classique qui consiste à proposer au début une déprivation androgénique et à n'envisager chirurgie ou radiothérapie que dans un second temps (93 décès par cancer prostatique contre 231 chez ces patients avec un cancer métastatique, de stade T4 ou un taux de PSA supérieur à 50).

"Les résultats de l'étude PREVAIL, sur la sous-population européenne, ont constitué l'événement phare de ce congrès de l'EAU 2014", considère le Pr Alexandre de la Taille, responsable du département d'urologie à l'hôpital Henri Mondor de Créteil. Présentés par le Dr Bertrand Tombal (Université de Louvain), ils confirment (ce qui est rassurant), une efficacité comparable de l'enzalutamide (Xtandi®) chez les patients européens à l'efficacité déjà décrite chez les patients nord-américains [8]. Rappelons que cet essai, qui a inclus 1715 patients (dont 53 % d'Européens), naïfs de chimiothérapie avec un cancer prostatique métastatique, a été interrompu prématurément. En effet, ses résultats, très positifs, ont conclu, après 20 mois de prise de 160 mg/j d'enzalutamide, à une réduction globale du risque de décès de 29 % (p < 0,0001), en comparaison du placebo. Les délais de progression radiographique ont été nettement prolongés au sein de la population globale (- 81 %) comme de la sous-population européenne (respectivement 3,9 et 13,8 mois, 3,8 et 13,8 mois pour le groupe placebo). Il en a été de même pour le délai de passage à la chimiothérapie (10,8 versus 28,0 mois, 9,9 versus 26,0 mois, p < 0,01 pour toutes les comparaisons).

Ces données devraient modifier la place de ce traitement. En effet, jusqu'ici, les AMM américaine et européenne de l'enzalutamide, ne permettaient, au vu de l'étude AFFIRM, de ne le proposer qu'à des malades résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel. Les effets secondaires le plus fréquemment rencontrés, avec ce médicament ciblant les récepteurs des androgènes, sont une fatigue, des douleurs dorsales, une constipation, une hypertension artérielle. Il faudra préciser sa place par rapport à l'acétate d'abiratérone (Zytiga®). « Toutefois, les premières études réalisées suggèrent des taux de succès équivalents entre enzalutamide et acétate d'abiratérone », explique le Pr de la Taille. ■

Radium-223 dichloride et métastases osseuses : la PAL comme marqueur

Le dichlorure de radium 223 (Xofigo®) est un agent thérapeutique délivrant des particules alpha. Il dispose, au vu des résultats de l'étude ALSYMPCA, d'une AMM européenne chez les patients avec des métastases osseuses de cancer prostatique ayant résisté à la castration et, par ailleurs, indemnes de métastases viscérales. Cet essai a mis en évidence, un effet significatif de ce produit sur la survie globale (3,6 mois en moyenne en comparaison du placebo, p < 0,001), et ce que les patients aient ou non été traités par chimiothérapie et aient ou non reçu des bisphosphonates.

Une étude entreprise durant 3 ans, chez des malades ayant reçu 6 injections de ce médicament, toutes les 4 semaines, confirme que ce traitement réduit le taux de phosphatase alcaline (PAL) (- 32 % versus + 37 % dans le groupe placebo, p < 0,001), alors que son impact est modeste sur le PSA [1]. Surtout, la réduction en 12 semaines du taux de PAL sous radium 223 est apparue associée à une survie prolongée (17,8 mois contre 10,4 mois chez les patients sans diminution du taux de PAL, p < 0,0001). Ce qui pourrait permettre d'utiliser le dosage de PAL comme marqueur de réponse à Xofigo.

Référence : Heinrich D, et al. Abstract 865.

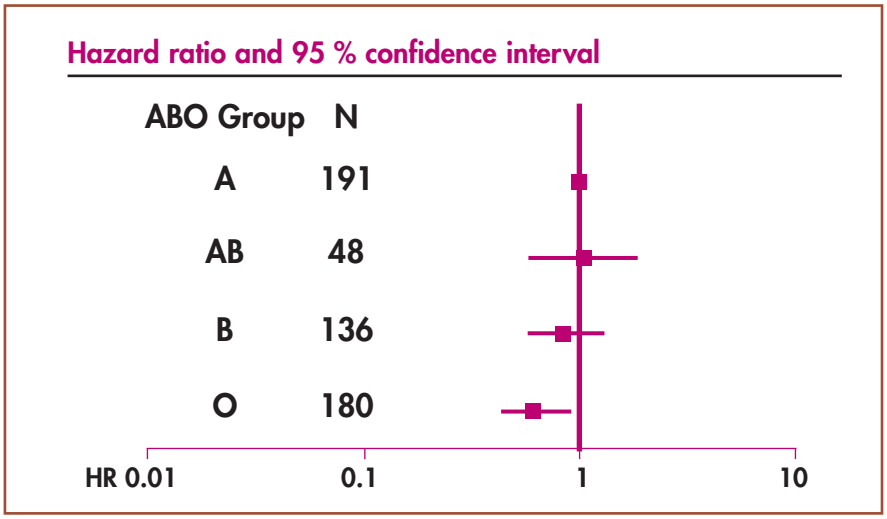

Figure 1 - Influence du groupe sanguin sur le risque de récidive du cancer de prostate

L'étude montre une réduction du risque de récidive après prostatectomie chez les porteurs du groupe sanguin O Essai de Y Ohno et al. Abstract 759 (6).

Bibliographie

1. Hugosson JE. Communication orale, 15 avril. **2.** Hugosson JE, et al. Abstract 848. **3.** Hefermehl LJ, et al. Abstract 37. **4.** Klotz L, et al. Abstract 26. **5.** Aning J.J, et al. Abstract 30. **6.** Ohno Y. Abstract 759. **7.** Sooriakumaran P, et al. Abstract 974. **8.** Tombal B. Communication orale, Late breaking news, 15 avril.

Interview

Pr Alexandre de la Taille, responsable du département d'urologie à l'hôpital Henri Mondor de Créteil.

Robot Avicenne, échographie avec fusion d'images : des innovations technologiques en chirurgie urologique

UROPRACTICE : Où en est-on actuellement en matière de chirurgie robot-assistée ?

Pr Alexandre de la Taille : L'actualité est incontestablement représentée par l'arrivée prochaine du robot Avicenne, qui a été développé en Turquie, par la société Elmed. Ce robot facilite le maniement des urétéroscopes souples, utilisés pour enlever les calculs rénaux, tout en permettant aux opérateurs de se situer plus à distance des malades, l'urétéroscope étant fixé sur le bras manipulateur du robot *(voir ci-dessus)*. Ceci réduit les risques d'irradiation des chirurgiens urologues tout en améliorant leur confort de travail. Néanmoins, ce robot va encore faire l'objet de mises au point.

Par ailleurs, le robot Da Vinci connaît une utilisation de plus en plus large en France pour la réalisation de prostatectomies radicales, de cystectomies, de néphrectomies partielles, de néphrectomies pour don de rein et de traitements de syndromes de la jonction. Plus de 80 sites urologiques en ont aujourd'hui l'expérience. Un nouveau modèle vient d'être commercialisé, dont l'ergonomie a été améliorée. Dans les prostatectomies radicales, le bénéfice de cette chirurgie robot-assistée est démontré pour le malade en termes de récupération d'une érection et de réduction du risque d'incontinence urinaire. Pour le cancer du rein, cette chirurgie permet aussi de réaliser des gestes plus complexes de dissection du parenchyme rénal et de proposer des néphrectomies partielles à des patients chez lesquels on aurait enlevé le rein, il y a encore quelques années.

UROPRACTICE : Qu'en est-il en matière d'imagerie ?

Pr Alexandre de la Taille : Il est aujourd'hui possible de coupler les images échographiques et de scanner ou d'IRM grâce à l'utilisation de logiciels réinterprétant les données. Ces échographies avec fusion d'images sont particulièrement utiles pour guider les gestes de néphrolithotomie percutanée, lorsqu'on cherche à enlever un calcul rénal ou pour cibler les biopsies prostatiques dans les zones anormales en IRM.

HBP : quel traitement en Europe en 2014 ?

Les recommandations de l'EAU continuent de considérer que la résection transurétrale monopolaire de la prostate (RTUP) constitue le traitement chirurgical standard de l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP), lorsque le volume prostatique se situe entre (30 à 50 ml) et les symptômes fonctionnels liés à l'obstruction urinaire sont modérés à sévères (1a/A) [1]. Ce geste permet, en effet, d'espérer un taux d'amélioration supérieur à ceux des traitements médicaux ou miniinvasifs (1a/A). La prostatectomie demeure le premier choix, lorsqu'un traitement par laser Holmium ne peut être employé, dans les prostates de plus de 80-100 ml réfractaires au traitement médical (1b/A).

Une enquête effectuée par e-mail auprès de 2 000 membres de l'EAU confirme, à partir de l'analyse de 637 réponses, que la RTUP (69,6 % des urologistes) et la prostatectomie à ciel ouvert (63,6 %) restent les premiers traitements proposés lorsque le traitement médical de première intention (alpha-bloquants dans 79 % des cas, puis inhibiteur de la 5 alpha-réductase dans 49 %) a échoué ou qu'existe une rétention urinaire. Le laser gagne toutefois du terrain, ses usagers mettant en avant sa sécurité d'emploi (39 %), mais regrettant son coût trop élevé (57 %) **(Tableau 1)** [2].

Pour éviter les complications de la prostatectomie, certaines équipes proposent une embolisation des artères prostatiques chez les patients avec un volume prostatique important. Cette technique a abaissé le score IPSS de 7,3 à 4,2 en un an ($p < 0,001$) dans une étude russe effectuée chez 78 hommes avec des symptômes obstructifs d'intensité modérée à sévère et un volume prostatique de 160 g en moyenne [3]. Le débit urinaire maximal atteignait 15,8 ml/mn et est resté à ce niveau durant 2 ans chez 92 % de ces malades. Des douleurs périnéales, sont survenues dans 37,5 % des cas. Cependant, elles n'ont pas requis d'analgésiques. Seulement 5 patients ont dû subir une RTUP secondaire.

Les résultats à 2 ans de l'étude de phase 4 CONDUCT, réalisée chez 742 hommes, ont analysé les effets d'une combinaison

Tableau 1 Traitement de l'HBP en Europe. Enquête réalisée par R. Sosnowski et al.

Traitement	(95 % IC)	
RTPU mono ou bipolaire	69,6 %	(65-74)
Incision transurétrale de la prostate (TUIP)	48,4 %	(42-54)
Microondes transurétrales à haute énergie (TUMP)	22,0 %	(15-29)
Radiofréquence interstitielle (TUNA)	21,5 %	(14-29)
Enucléation laser Holmium (HoLEP)	34,7 %	(28-41)
Résection laser Holmium (HoLRP)	22,5 %	(15-30)
"Green Laser"	37,8 %	(31-44)
Prostatectomie à ciel ouvert	63,6 %	(59-69)
Stents prostatiques	24,0 %	(17-32)
Injections intraprostatiques	21,0 %	(17-28)
Préférences patients	19,0 %	(12-27)

de 0,5 mg/j de dutastéride et de 0,4 mg/j de chlorhydrate de tamsulosine (Combodart®) [4]. Cette association a abaissé significativement le score IPSS (5,4 versus 3,6, p < 0,001), réduit de plus 43 % la progression de l'hyperplasie prostatique (p < 0,001) et amélioré la qualité de vie (p < 0,001) en comparaison du groupe témoin non traité. Néanmoins, les effets secondaires ont été globalement plus nombreux sous ce traitement (24 % versus 10 %), avec une augmentation de fréquence de l'éjaculation rétrograde (5 % versus 4 %) et, surtout, de la dysfonction érectile (8 % versus 0 %). ■

Bibliographie

1. Esen T. Communication orale. EAU 2014. 12 avril 2014. **2.** Sosnowski R, et al. Abstract 226. **3.** Kurbatov D, et al. Abstract 228. **4.** Roehrborn CG. Abstract LBA1. 15 avril 2014.

Éjaculation prématurée, rééducation, thérapie comportementale et dapoxétine

Plus fréquent des troubles sexuels masculins, l'éjaculation précoce n'est pas toujours facile à traiter en dépit de la mise sur le marché récente de thérapeutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication comme la dapoxétine (Priligy®).

L'étude, menée par le Dr Antonio Pastore chez 40 hommes, met en avant l'intérêt de la rééducation pelvienne chez les patients, qui ont mal répondu aux thérapeutiques comportementales, aux traitements locaux, aux ISRS [1]. Grâce à l'utilisation de techniques de rééducation pelvienne, proches de celles utilisées pour traiter l'incontinence urinaire, combinant biofeedback, électrostimulation, physiothérapie, le délai de l'éjaculation a été multiplié par quatre en 12 semaines chez ces malades (146,2 secondes contre 31,7 au début), cette amélioration étant de plus observée chez 82,5 % d'entre eux.

Ces spécialistes italiens soulignent la facilité d'utiliser ces techniques, qui permettent d'économiser les coûts de traitement. Une étude menée à l'université de Foggia, chez 30 hommes, non traités auparavant, favorise la combinaison de la dapoxétine avec une thérapie comportementale. Cette association semble, en effet, accroître l'efficacité tout en diminuant de plus de moitié le nombre de comprimés pris [2]. Après 9 mois, le score Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT) était de 14,4 sous dapoxétine et de 7,9 sous association dapoxétine et thérapie (respectivement 19,9 et 19,4 dans les deux groupes au début du traitement, p < 0,005 pour les 2 comparaisons).

L'étude ouverte PAUSE post AMM, entreprise durant 12 semaines chez 10 028 patients suivis en ville (dont 6 712 recevant des prises de 30 ou 60 mg de dapoxétine), laisse penser que ce traitement est relativement bien toléré dans la vraie vie [3]. Le nombre d'effets secondaires a été estimé à 12,0 % versus 8,9 % chez les 3 316 autres malades auxquels avaient été proposés des traitements très divers (clomipramine, traitements locaux, thérapie…). Il reste que les patients de plus de 65 ans ont malgré tout présenté davantage de réactions indésirables sous dapoxétine (21,4 %).

Les effets secondaires de ce médicament sont le plus fréquemment représentés par des nausées, céphalées et vertiges. Aucune syncope ou événement cardiovasculaire n'ont été déplorés dans cette série. *"Mais, les contre-indications à la prise de dapoxétine avaient été bien respectées"*, ont souligné les auteurs.

Une étude, chez le rat, menée par des urologues français laisse, par ailleurs, penser que la dapoxétine pourrait agir dans ce trouble sexuel en inhibant la réponse érectile au niveau du système nerveux central [4]. ■

Bibliographie

1. Pastore AL, et al. Abstract 713. **2.** Cormio L, et al. Abstract 711 **3.** Verze P, et al. Abstract 710. **4.** Palea S. et al. Abstract 497.

Pour vos patients gênés :

- par des symptômes modérés à sévères d'HBP [1]
- avec un volume prostatique ≥ 30 cc

Traitement de 2e intention
en cas d'échec du traitement avec les médicaments de phytothérapie et/ou les alpha-bloquants[2]

gsk

Avodart®

dutastéride en association avec la tamsulosine

- Traitement des symptômes modérés à sévères de l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP).
- Réduction du risque de Rétention Aiguë d'Urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP

Avodart® peut être administré seul (0,5 mg) ou en association avec l'alpha-bloquant tamsulosine (0,4 mg).

Une association thérapeutique doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque du fait d'une augmentation possible d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque) et ceci après avoir envisagé les autres alternatives, y compris les monothérapies[1].

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate. [1] RCP. [2] Avis de la Commission de la Transparence du 5 septembre 2012.

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site Internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

FR/DUT/0008/14 - 12/10/60051234/PM/003 - Avril 2014 © Laboratoire GlaxoSmithKline

AVODART® 0,5 mg. ***Dutastéride.*** **Capsule molle. COMPOSITION* :** 0,5 mg de dutastéride pour une capsule molle. **Excipients*.** **FORME PHARMACEUTIQUE :** Capsule molle. Les capsules molles de gélatine sont opaques, jaunes, de forme oblongue, marquées GX CE2. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** - Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). - Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP. **Posologie et mode d'administration* :** AVODART® peut être administré seul ou en association avec l'alpha-bloquant tamsulosine (0,4 mg). Posologie recommandée : - Adultes (incluant les patients âgés) : 1 capsule (0,5 mg) par jour, par voie orale. Les capsules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes car le contact avec le contenu de la capsule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée. Les capsules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas. Même si une amélioration rapide peut être constatée, un traitement d'au moins 6 mois peut être nécessaire pour obtenir une réponse optimale. CTJ : 0,82 €. - Insuffisance hépatique : des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du dutastéride est contre-indiquée. **Contre-indications :** - la femme, l'enfant et l'adolescent ; - les patients ayant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, au soja, aux cacahuètes ou à tout autre excipient ; - les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi * :** Une association thérapeutique doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque du fait d'une augmentation possible d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque) et ceci après avoir envisagé les autres alternatives, y compris les monothérapies. ***Insuffisance cardiaque :*** Dans deux études cliniques d'une durée de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était plus élevée chez les sujets prenant l'association AVODART® et un alpha-bloquant, principalement la tamsulosine, en comparaison aux sujets ne prenant pas l'association. Dans ces 2 études, l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été faible (≤ 1 %) et variable entre les études. ***Effets sur l'antigène spécifique de prostate (PSA) et la détection du cancer de la prostate :*** Avant de débuter un traitement par AVODART® prévoir un toucher rectal et les examens appropriés pour le dépistage du cancer de la prostate, à renouveler périodiquement par la suite. Après 6 mois de traitement, AVODART® entraîne une diminution des taux sériques moyens de PSA d'environ 50 %. Un nouveau dosage de référence du PSA doit être effectué après 6 mois de traitement chez les patients recevant AVODART®. Une surveillance régulière des valeurs de PSA est recommandée par la suite. Au cours d'un traitement par AVODART®, toute augmentation confirmée du taux de PSA par rapport à sa valeur la plus basse peut signaler la présence d'un cancer de la prostate (particulièrement un cancer de haut grade) ou être dû à une non observance du traitement par AVODART®. Chez un patient recevant AVODART®, pour interpréter une valeur de PSA, il faut effectuer une comparaison avec les valeurs antérieures de PSA. Le traitement par AVODART® n'interfère pas avec l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate une fois qu'une nouvelle valeur de base a été établie. Le taux sérique de PSA total revient à son niveau de base dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant même pendant le traitement par AVODART®. Aucun ajustement du pourcentage de PSA libre, s'il est utilisé comme outil de dépistage du cancer de la prostate, chez les hommes traités par AVODART® n'apparaît nécessaire. ***Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :*** Chez des hommes à risque accru de cancer de la prostate, les résultats d'une étude clinique (Etude REDUCE) ont montré une incidence plus élevée de cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 chez les hommes traités par le dutastéride en comparaison à ceux prenant un placebo. La relation entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas clairement établie. Les hommes traités par AVODART® doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leur risque de cancer de la prostate, incluant un test PSA. ***Capsules endommagées :*** Comme le dutastéride est absorbé au niveau cutané, les femmes, les enfants et les adolescents doivent éviter tout contact avec des capsules endommagées. En cas de contact, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon. ***Insuffisance hépatique :*** Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration du dutastéride chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. ***Cancer du sein :*** Des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des hommes traités avec du dutastéride dans le cadre des essais cliniques et après sa commercialisation. Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter immédiatement tout changement au niveau de leur tissu mammaire, comme par exemple l'apparition d'une grosseur ou la survenue d'un écoulement au niveau du mamelon. A ce jour, la relation entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'est pas clairement établie. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* :** Pas d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique mise en évidence lors de l'administration du dutastéride 0,5 mg avec la tamsulosine ou la térazosine dans une étude chez l'homme volontaire sain. L'association au long cours du dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 peut augmenter les concentrations sériques du dutastéride. Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable. Cependant, une diminution de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée en cas de survenue d'effet indésirable. Il faut noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être encore augmentée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être nécessaires pour atteindre un nouvel état d'équilibre. **Grossesse et allaitement :** AVODART® est contre-indiqué chez la femme. **Fécondité :** Le dutastéride peut modifier les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes) chez l'homme sain. La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue. **Grossesse :** ***Administration chez une femme enceinte portant un fœtus mâle :*** comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, AVODART® peut inhiber le développement des organes génitaux externes du fœtus. ***Exposition via le sperme du partenaire :*** Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha réductase, il est recommandé que le patient utilise un préservatif si sa partenaire est, ou peut être, potentiellement enceinte. En effet, de faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des sujets recevant une dose de 0,5 mg par jour d'AVODART®. On ne sait pas si un fœtus mâle est affecté lorsque sa mère est exposée au dutastéride contenu dans le sperme d'un patient traité (le risque étant plus grand pendant les 16 premières semaines de grossesse). **Allaitement :** Le passage du dutastéride dans le lait maternel n'est pas connu. **Effets indésirables* :** ***AVODART® EN MONOTHÉRAPIE :*** Environ 19 % des 2 167 patients, qui ont reçu du dutastéride dans les essais contrôlés de phase III versus placebo sur 2 ans, ont développé des effets indésirables durant la première année de traitement. La majorité des effets étaient légers à modérés et concernaient le système reproducteur. Aucune modification du profil de tolérance n'est apparue au cours de l'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires des études cliniques. *Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100) ; Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000) ; Très rare (< 1/10 000) ; Indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).* **Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques (respectivement, incidence pendant la 1ère année de traitement et pendant la 2e année de traitement) :** Affections des organes de reproduction et du sein : Impuissance* (6,0 % et 1,7 %), Modification (diminution) de la libido* (3,7 % et 0,6 %), troubles de l'éjaculation* (1,8 % et 0,5 %) et affections du sein (incluant gonflement et/ou tension mammaire) (1,3 % et 1,3 %). ** Ces évènements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces évènements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.* **Effets indésirables rapportés après commercialisation :** Affections du système immunitaire : Incidence indéterminée : réactions allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : alopécie (principalement perte des poils), hypertrichose. Affections psychiatriques : Incidence indéterminée : humeur dépressive. Affections des organes de reproduction et du sein : Incidence indéterminée : douleur et gonflement testiculaire. ***AVODART® EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE :*** L'incidence des effets indésirables liés au traitement, selon l'investigateur, pendant la première, deuxième, troisième et quatrième année de traitement dans une étude clinique étaient respectivement de : • 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, • 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie, • 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe association durant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes reproducteurs, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation. L'incidence des effets indésirables durant les quatre années de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous :

Système classe organe	Effet indésirable	Incidence pendant la période de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
	Association[a] (n) Dutastéride Tamsulosine	(n = 1 610) (n = 1 623) (n = 1 611)	(n = 1 428) (n = 1 464) (n = 1 468)	(n = 1 283) (n = 1 325) (n = 1 281)	(n = 1 200) (n = 1 200) (n = 1 112)
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses				
	Association[a] Dutastéride Tamsulosine	1,4 % 0,7 % 1,3 %	0,1 % 0,1 % 0,4 %	< 0,1 % < 0,1 % < 0,1 %	0,2 % < 0,1 % 0 %
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (terme composite[b])				
	Association[a] Dutastéride Tamsulosine	0,2 % < 0,1 % 0,1 %	0,4 % 0,1 % < 0,1 %	0,2 % < 0,1 % 0,4 %	0,2 % 0 % 0,2 %
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques, Investigations	Impuissance[c]				
	Association[a] Dutastéride Tamsulosine	6,3 % 5,1 % 3,3 %	1,8 % 1,6 % 1,0 %	0,9 % 0,6 % 0,6 %	0,4 % 0,3 % 1,1 %
	Modification (diminution) de la libido[c]				
	Association[a] Dutastéride Tamsulosine	5,3 % 3,8 % 2,5 %	0,8 % 1,0 % 0,7 %	0,2 % 0,2 % 0,2 %	0 % 0 % < 0,1 %
	Troubles de l'éjaculation[c]				
	Association[a] Dutastéride Tamsulosine	9,0 % 1,5 % 2,7 %	1,0 % 0,5 % 0,5 %	0,5 % 0,2 % 0,2 %	< 0,1 % 0,3 % 0,3 %
	Affections du sein[d]				
	Association[a] Dutastéride Tamsulosine	2,1 % 1,7 % 0,8 %	0,8 % 1,2 % 0,4 %	0,9 % 0,5 % 0,2 %	0,6 % 0,7 % 0 %

[a] Association = dutastéride 0,5 mg une fois par jour et tamsulosine 0,4 mg une fois par jour. [b] Le terme composite de l'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque aiguë, le choc cardiogénique, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, l'insuffisance ventriculaire droite, l'insuffisance ventriculaire droite aiguë, l'insuffisance ventriculaire, l'insuffisance cardiopulmonaire et la cardiomyopathie congestive. [c] Ces évènements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant monothérapie et association à la tamsulosine). Ils peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu. [d] Incluant tension mammaire et gonflement mammaire. **Autres données :** Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans l'étude REDUCE chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux sous placebo. Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la réduction du volume de la prostate ou si des facteurs liés à l'étude, ont eu un impact sur les résultats de cette étude. L'effet suivant a été rapporté dans les essais cliniques et en post commercialisation : cancer du sein chez l'homme. **Surdosage * :** Il n'existe pas d'antidote spécifique d'AVODART®, par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être administré. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES* :** Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-TESTOSTÉRONE RÉDUCTASE. Code ATC : G04CB02. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation et précautions particulières de conservation :** 4 ans ; à conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** CIP 34009361825 54 (2003). Boîte de 30 capsules molles sous plaquettes thermoformées opaques contenant chacune 10 capsules molles (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 24,60 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I.** Remb Séc Soc 30 % - Agréé coll. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Laboratoire GlaxoSmithKline. 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00. Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45. DATE D'APPROBATION/REVISION :** Novembre 2013. Version n° **AVODR1_13. *Pour une information complète sur le produit, veuillez vous reporter au dictionnaire Vidal.**