

# Hypertrophie bénigne de prostate : quel est le rôle des anticholinergiques ?

Les anticholinergiques ont une autorisation de mise sur le marché dans l'hyperactivité vésicale, dans les deux sexes. Mais chez l'homme, l'hyperactivité vésicale peut être la conséquence d'une obstruction sous-vésicale par hyperplasie bénigne de la prostate. C'est pourquoi, l'utilisation des anticholinergiques chez l'homme doit être réalisée avec une attention particulière.

**Pr Aurélien Descazeaud, urologue, service de chirurgie urologie, CHU de Limoges ; responsable du Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association Française d'Urologie (AFU).**

*Déclaration d'intérêt : pas de lien d'intérêt avec l'article.*

## Mots-clés :

Hypertrophie bénigne de la prostate, Hyperactivité vésicale, Anticholinergiques, Troubles mictionnels

## ► Troubles mictionnels de l'homme : étiologie et terminologie

Le diagnostic d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) clinique n'est pas univoque, car il se compose d'une intrication d'hypertrophie prostatique, d'obstruction sous-vésicale (OSV) d'origine prostatique et de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) (1). Les patients ne consultent pas pour une HBP, mais pour des "SBAU possiblement en rapport avec une HBP". Les SBAU de l'homme sont d'étiologies multiples, l'HBP étant l'une d'entre elles. Les SBAU peuvent concerner les phases de remplissage, mictionnelle et post-mictionnelle. Les SBAU de la phase de remplissage sont les plus gênants. Le syndrome d'hyperactivité vésicale (HV) est défini selon l'*International Continence Society* (ICS) par des urgenteries, avec ou sans incontinence par urgenterie, en général associées à une pollakiurie et une nycturie (2). L'HV peut être idiopathique, d'origine neurologique, être secondaire à une pathologie vésicale ou à une OSV, notamment par HBP. Le vieillissement vésical est aussi évoqué comme cause possible d'HV (1). Un patient masculin peut donc avoir une HV associée à une HBP, dont elle est la cause.

## ► HBP et anticholinergiques : quelles préconisations ?

La littérature, et les recommandations qui en découlent, s'accordent sur une utilisation possible des anticholinergiques chez l'homme en cas d'hyperactivité vésicale (HV) isolée. En présence d'une HV associée à une obstruction sous-vésicale (OSV) par hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), les anticholinergiques (ACh) sont préconisés en association aux  $\alpha$ -bloquants, et de préférence après avoir constaté une persistance des symptômes de la phase de remplissage malgré une monothérapie par  $\alpha$ -bloquant. La rétention d'urine est la principale contre-indication des ACh.

## ► Les AMM des anticholinergiques en détail

Les ACh sont des parasympatholytiques qui agissent en compétition avec l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques.

Ils ont un effet de diminution de la contractilité musculaire, notamment au niveau de la vessie. Leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) sont européennes. L'indication urologique inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est la suivante : "Traitement de l'incontinence par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'HV". Une seule contre-indication y est spécifiée : la rétention urinaire. On peut donc faire une double constatation : cette AMM s'applique aux femmes comme aux hommes, et l'HBP n'en est pas une contre-indication. Il existe un certain flou quant à la notion même de rétention urinaire, qui peut être aiguë ou chronique.

## ► Que dit la littérature ?

Concernant l'utilisation des ACh dans l'HV, telle que définie dans les AMM, la littérature disponible est de niveau de preuve IA, c'est-à-dire maximale (3). Néanmoins, les études d'obtention d'AMM ont été réalisées sur des populations mixtes à forte prédominance féminine. On ne peut donc pas s'en contenter pour prendre en charge un patient ayant possiblement une HV secondaire à une OSV par HBP. Il est donc utile d'analyser plus en détail les études chez l'homme, qui portent sur l'utilisation des ACh en monothérapie ou en association à des  $\alpha$ -bloquants, en traitement d'emblée ou en échec de monothérapie par  $\alpha$ -bloquant, chez des patients ayant ou non une OSV avérée. Les études évaluant les ACh en monothérapie (4) montrent une efficacité supérieure au placebo sur la fréquence mictionnelle et les urgenteries. En revanche, l'effet sur la nycturie ne semble pas supérieur au placebo. Les études évaluant la bithérapie ACh combiné à un  $\alpha$ -bloquant mettent en évidence une efficacité supérieure de l'association par rapport à chacune des monothérapies sur les urgenteries et la fréquence mictionnelle diurne. En revanche, l'association ne semble pas plus efficace que la monothérapie par  $\alpha$ -bloquant sur la nycturie et l'amélioration du score symptomatique IPSS.

La tolérance des ACh chez les patients ayant une HBP clinique a été analysée dans une revue systématique portant sur cinq études randomisées et quinze études observationnelles (5).

Il n'y a pas été observé que les ACh majoraient le risque de rétention aiguë d'urine, ni diminuaient le débit maximum, et seule une majoration moyenne du résidu post-mictionnelle de 11 ml a été constatée. Dans une autre revue systématique, les auteurs ont conclu que le taux moyen de rétention aiguë d'urine était de 3 %, le pic de fréquence étant atteint le 1<sup>er</sup> mois (6).

Les effets urodynamiques de l'association ACh et  $\alpha$ -bloquant en présence d'une OSV en lien avec une HBP ont été spécifiquement analysés dans une étude comparant une prise associée de tamsulosine + solifénacine à un placebo (7). Cent quatre vingt patients ont été randomisés. Les critères d'inclusion étaient les suivants : un score IPSS  $\geq$  8, une OSV définie par un débit urinaire maximum  $<$  12 ml/s, et un index d'OSV sur mesures pression-débit  $>$  20. Les résultats ont montré une amélioration du débit maximum urinaire dans le groupe traité par rapport au placebo, une diminution de la pression détrusorienne au débit maximum par rapport au placebo, et une faible majoration du résidu post-mictionnel. La conclusion était donc que la bithérapie ACh +  $\alpha$ -bloquant n'aggravait pas l'OSV.

Quant aux facteurs prédictifs de succès du traitement ACh chez l'homme, ils ont été analysés sur une série de 192 patients (8). Tous ont été traités d'emblée par ACh, avaient un score symptomatique IPSS  $>$  7, un volume prostatique  $>$  20 ml, un résidu post-mictionnel  $<$  250 ml, un rapport du sous-score IPSS vidange/remplissage  $<$  1. Quatre facteurs prédictifs de succès du traitement sur l'IPSS total ont été identifiés : un volume prostatique faible, un sous-score IPSS de remplissage élevé, un débit maximum élevé, et un résidu post-mictionnel faible.

D'après les données de la littérature, on retiendra que les ACh améliorent les urgences et la pollakiurie. Associés aux  $\alpha$ -bloquants, ils n'aggravent pas l'OSV. Néanmoins, l'amélioration de la nycturie et de l'IPSS total sous ACh est douteuse. Des questions restent cependant en suspens concernant l'utilisation des ACh dans l'HBP : quel en est l'intérêt sur les symptômes de la phase de remplissage persistants post-réséction de prostate ? Peut-on les utiliser de façon intermittente ? Quelle en est l'observance à long terme ? Faut-il utiliser un ACh plutôt qu'un autre ?

### ► EAU, AFU... les sociétés savantes globalement unanimes

Selon les recommandations de l'*European association of urology* (EAU) (4), les ACh peuvent être utilisés en cas de SBAU modérés à sévères lorsque les symptômes de la phase de remplissage

sont majoritaires. La combinaison d'un ACh et d'un  $\alpha$ -bloquant peut être utilisée en cas de SBAU modérés à sévères gênants, si la correction des symptômes de remplissage est insuffisante malgré une monothérapie de l'un ou l'autre. Enfin, la combinaison des 2 peut être prescrite avec précaution en cas d'OSV.

Côté Français, dans les recommandations du comité des troubles mictionnels de l'homme de l'AFU (1), il est stipulé que les ACh sont efficaces sur les SBAU de la phase de remplissage, mais n'ont pas à l'heure actuelle d'indication dans l'HBP en monothérapie (Grade C). L'association d'un ACh et d'un  $\alpha$ -bloquant peut être proposée à des patients déjà traités par  $\alpha$ -bloquants ayant des SBAU de la phase de remplissage persistants (Grade C). Le risque de rétention urinaire induite par les ACh est faible, mais il reste déconseillé de les prescrire en cas de dysurie franche (débit maximum inférieur à 10 ml/s) ou de résidu post-mictionnel significatif ( $>$  200 ml) (Grade B de recommandation). Selon les recommandations de l'*American urological association* (AUA) (9), en cas d'HV sans OSV, les ACh sont utilisables en monothérapie (après avoir vérifié le résidu post-mictionnel). En cas d'HV associée à une OSV, les ACh et les  $\alpha$ -bloquants peuvent être associés, après avoir vérifié le résidu post-mictionnel.

Quant aux recommandations anglaises du NICE (10), les ACh peuvent être utilisés chez un patient ayant une HV. Il y est aussi spécifié qu'il est possible d'ajouter un ACh à un  $\alpha$ -bloquant lorsque des symptômes de la phase de remplissage persistent malgré un  $\alpha$ -bloquant.

### ► Les ACh en pratique chez l'homme

L'évaluation initiale du patient doit être systématique et précise. Elle doit permettre de déterminer le type de SBAU et le volume prostatique. L'OSV doit être appréciée par la réalisation d'une débitmétrie et d'une mesure du résidu post-mictionnel.

Dès lors, cinq situations sont possibles :

- 1. en présence d'une HV pure sans OSV par HBP associée, l'utilisation des ACh est possible en monothérapie ;
- 2. en présence d'une HV avec OSV par HBP, les ACh en monothérapie en 1<sup>re</sup> intention ne sont pas préconisés, ils peuvent être utilisés en 2<sup>e</sup> intention en association aux  $\alpha$ -bloquants ;
- 3. en cas d'HBP symptomatique avec OSV sans HV, les ACh ne sont pas indiqués ;
- 4. en cas de nycturie isolée, les ACh ne sont pas préconisés en 1<sup>re</sup> intention. Leur utilisation en 2<sup>e</sup> intention se discute ;
- 5. chez un patient ayant une HV résiduelle ou de novo après chirurgie de l'HBP, une utilisation des ACh est possible. ■

## Bibliographie

1. Descazeaud A, Robert G, Barry Delongchamps N, et al. Bilan initial, suivi et traitement des troubles urinaires en rapport avec une hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. *Prog Urol* 2012;22:977-88.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
3. Maman K, Aballea S, Nazir J, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol* 2014;65:755-65.
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64:118-40.
5. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, et al. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007;99:85-96.
6. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:487-507.
7. Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013;63:158-65.
8. Liao CH, Kuo YC, Kuo HC. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms. *Urology* 2013;81:1030-3.
9. 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.
10. Jones C, Hill J, Chapple C. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2354.