

# Dutastéride pour éviter un cancer de la prostate ?

**Analyse :** J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

**Référence :** Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.

## Question clinique

Quel est l'effet du dutastéride versus placebo dans le développement d'un cancer de la prostate chez des hommes de plus de 50 ans considérés comme à risque de présenter un cancer de prostate mais avec biopsie négative ?

## Contexte

Selon des données de 2008 au R.-U.<sup>1</sup>, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme (1 homme / 9) mais seul 1 homme sur 26 en mourra. Les inhibiteurs des 5 alpha-réductases (finastéride, dutastéride) ont comme indication le traitement des symptômes modérés à sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate dont ils diminuent le volume de par leur effet anti-androgénique. Chez des hommes régulièrement suivis en dépistage du cancer de la prostate (PSA, toucher rectal) le finastéride s'est montré efficace pour réduire l'incidence de ce cancer mais avec augmentation du risque de cancer de haut grade<sup>2</sup>. Le dutastéride, inhibiteur des 2 types de 5 alpha-réductases alors que le finastéride n'en inhibe qu'un seul, a-t-il des propriétés similaires ?

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 8231 hommes de 50-75 ans randomisés, 6729 avec protocole complet permettant une analyse ; âge moyen de 62,8 ans, IMC moyen de 27, 91% de race blanche ; **score IPSS** moyen de 8,7 (modéré) ; volume prostatique moyen de 45,7 ml, antécédents familiaux de cancer prostatique chez 13%
- critères d'inclusion : sujets à risque élevé de développer un cancer de la prostate (âge de 50 à 75 ans, PSA élevé (2,5 à 10,0 ng/ml entre 50 et 60 ans, 3,0 à 10,0 si > 60 ans) et ayant subi une biopsie prostatique avec résultat négatif dans les 6 mois précédents
- critères d'exclusion : plus d'une séance de biopsies prostatiques, volume prostatique > 80 ml, néoplasie prostatique de tout grade, anamnèse de chirurgie prostatique, score IPSS ≥25 (ou 20 si traitement par alpha-bloquant ; = sévère).

### Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles, multicentrique et internationale
- intervention : dutastéride 0,5 mg/j (n=4 105) versus placebo (n=4 126)
- suivi : dosage du PSA et score IPSS tous les 6 mois ; échographie prostatique à l'inclusion, à 2 et à 4 ans ; biopsie prostatique (10 échantillons) à 2 et à 4 ans
- durée d'étude : 4 ans
- analyses en intention de traiter pour la sécurité et en ITT modifiée (de 3 façons) pour l'efficacité.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : détection d'un cancer prostatique aux biopsies, à 2 et à 4 ans
- critères de jugement secondaires : score de Gleason, volume tumoral, % de prélèvements par biopsie positifs pour un cancer, % d'infiltration cancéreuse pour chaque prélèvement, présence d'un cancer intra épithélial de haut grade ou prolifération acinaire atypique ; critères relatifs à l'hyperplasie bénigne de la prostate : IPSS, volume prostatique, patients sous alpha-bloquants, en rétention urinaire, avec infection urinaire aiguë, avec chirurgie prostatique.

### Résultats

- résultats complets analysés pour 3 305 sous dutastéride et 3 424 sous placebo (voir tableau)
- une analyse en sous-groupes ne montre aucune différence significative.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à une diminution de l'incidence des cancers prostatiques détectés à la biopsie et à une amélioration des symptômes liés à une hyperplasie prostatique bénigne au terme de 4 ans de traitement par dutastéride.

**Financement de l'étude :** firme GlaxoSmithKline

**Conflits d'intérêt des auteurs :** 4 auteurs sont employés par/ possèdent des actions de GSK ; les autres déclarent avoir reçu des honoraires de différentes firmes dont CSK, à titres divers.

Tableau. Résultats du groupe dutastéride versus placebo, en %, pour le critère primaire et les effets indésirables, avec RAR, RRR (IC à 95%) et/ou valeur p. Pour les critères secondaires : voir site web.

	Dutastéride	Placebo	
<b>Critère de jugement primaire</b>			
Cancers dépistés à la biopsie	19,9% (659/3 305)	25,1% (858/3 424)	RAR : 5,1%
Au moins une biopsie sur les 4 ans			RRR : 22,8% ; IC à 95% : 15,2-29,8% ; p<0,001
Gleason 8-10 (années 3-4)	0,5% (12/2 447)	<0,1% (1/2 343)	p=0,003
<b>Effets indésirables</b>			
Cynécomastie	1,9%	1%	p=0,002
Diminution de libido	3,3%	1,6%	p<0,001
Dysfonction érectile	9%	5,7%	p<0,001
Insuffisance cardiaque	0,7% (30)	0,4% (16)	p=0,03

### Considérations sur la méthodologie

Le niveau d'exigence présent lors de la conception et la réalisation de cette étude REDUCE est satisfaisant. La présentation de l'article amène toutefois quelques confusions : différentes analyses, pour l'efficacité, en intention de traiter modifiées selon des critères différents (biopsie initiale négative confirmée, au moins 1 dose de médicament, au moins 1 biopsie positive, biopsie en fin d'étude) avec des résultats quelquefois (légèrement) différents sur le même graphique, résultats présents dans la discussion et dans l'abstract non présentés dans la partie résultat, calcul de RRR sans précision/disponibilité des pourcentages de base servant aux calculs, absence de calcul de NST et de précision sur le recrutement des patients. Le problème majeur reste la pertinence clinique limitée du critère primaire : biopsie (faite systématiquement) devenant positive. La population étudiée est une population à risque, sélectionnée sur base de l'âge et d'un PSA élevé, ayant bénéficié d'une biopsie au préalable. Il n'y a pas de précision sur les motifs de cette biopsie. Il s'agit donc bien d'une population à risque élevé, comme le témoigne le taux élevé de cancers dépistés avec ce protocole (24%). Les biopsies prostatiques initiales sont vérifiées de manière centrale pour leur négativité ; un même contrôle central est effectué pour les nouvelles biopsies.

### Interprétation des résultats

Les 2 groupes sont identiques pour les caractéristiques initiales sauf pour le traitement par alpha-bloquant : 18,9% dans le groupe dutastéride, versus 12,7% sous placebo ( $p < 0,001$ ). L'efficacité du dutastéride en termes de réduction du volume prostatique en cas d'HBP est connue. Sa capacité de diminuer la survenue d'un cancer prostatique chez des hommes à risque élevé est nouvelle. L'effet montré est celui de la réduction de survenue d'un cancer sous dutastéride dans des biopsies systématiquement réalisées à 2 et 4 ans. Pour un patient sous dutastéride, cela signifie que la probabilité d'avoir une biopsie positive est 22,8% moins importante que sous placebo. Il est nécessaire de traiter 20 patients de l'étude pendant 4 ans pour éviter un cancer prostatique (NST calculé par nos soins) ; autrement dit, sur 1000 patients traités pendant 4 ans, on observe une réduction de 50 cancers dépistés (RAR), mais par contre une augmentation de 5 cancers de haut grade. Une amélioration significative des critères d'évaluation en lien avec l'hypertrophie prostatique est observée sous dutastéride, corrélée à une diminution moyenne du volume prostatique de 17,5% versus taille initiale. Plusieurs éléments confondants sont avancés pour expliquer l'incidence plus élevée de cancers de haut grade sous traitement : sensibilité élevée des biopsies sur une prostate plus petite, faux-positifs histologiques, sensibilité accrue du PSA. Le protocole de suivi par biopsies à 2 et 4 ans permet la transposition des résultats uniquement à des patients dans la pratique clinique identifiés comme à risque élevé et soumis à un suivi rapproché.

### Mise en perspective des résultats

Le Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), réalisé avec le finastéride<sup>2</sup> dans une population d'hommes sélectionnée (ceux suivant un dépistage régulier par PSA et TR), montrait la réduction de 15 cas de cancers et l'augmentation de 3 cancers de haut grade sur une population de 1 000 patients au terme des 7 ans de traitement. Une méta-analyse récente<sup>3</sup>, reprenant les 2 études PCPT et REDUCE ne permet pas de répondre à des questions importantes pour la pratique clinique : à quel âge instaurer le traitement ? Quelle est sa durée optimale ? Mais surtout quelle

est l'efficacité en termes de mortalité globale, de mortalité liée au cancer ? En effet, pour ces cancers détectés lors d'une biopsie systématique, se posent les mêmes questions que celles soulevées par un dépistage du cancer de la prostate.

### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de ces médicaments sont d'ordre sexuel (libido diminuée, dysfonction érectile), semblent limités dans le temps mais sont à prendre en considération pour une évaluation de la qualité de vie versus effet non connu sur la mortalité. L'incidence globale d'effets indésirables cardiovasculaires plus importante sous dutastéride dans l'étude REDUCE doit inciter à la prudence, même si la significativité n'est pas atteinte. L'incidence plus élevée de cancer de haut grade après une utilisation prolongée d'un inhibiteur des 5 alpha-réductases doit amener à reconsidérer l'utilisation chronique de ces molécules, dans ses autres indications. Un des effets « indésirables » des inhibiteurs des 5 alpha-réductases est la perturbation des repères habituels de taux de PSA pour l'indication d'une biopsie : ces médicaments diminuent le volume prostatique et donc le taux de PSA. Sous inhibiteur des 5 alpha-réductases, quels sont les taux de PSA indiquant la réalisation d'une biopsie ?

### Conclusion de Minerva

Chez des patients à risque élevé de cancer prostatique, un traitement par dutastéride pendant 4 ans réduit l'incidence de cancer prostatique détecté lors de biopsies systématiques mais avec augmentation des cancers prostatiques de haut grade. Des constatations semblables avaient été faites avec le finastéride.

### Pour la pratique

Un guide de pratique récent<sup>4</sup> n'aborde pas l'intérêt des inhibiteurs des 5 alpha-réductases dans la prévention du cancer de la prostate. Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration<sup>3</sup> souligne à ce propos un moindre risque de diagnostic de cancer chez des hommes à risque, avec des effets indésirables et sans connaissance de l'effet sur la mortalité. Sur base de ces données, des experts<sup>5</sup> n'en recommandent pas l'utilisation sauf chez des patients à haut risque et bien informés. La FDA vient de refuser cette extension d'indication pour le dutastéride (comme pour le finastéride)<sup>6</sup>.

### Références

1. Cancer Research UK. Prostate cancer - UK incidence statistics. URL: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerandresearch/> (consulté le 24 février 2011).
2. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
3. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, et al. 5- $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2010;106:1444-51.
4. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, Updated April 2010.
5. Rosenberg MT, Froehner M, Albala D, Miner MM. Biology and natural history of prostate cancer and the role of chemoprevention. *Int J Clin Pract* 2010;64:1746-53.
6. Mansell P. US FDA rebuffs GSK on Avodart for risk reduction. *SCRIP* Feb 4th 2011, p. 17.