

Inhibiteurs de la 5 α réductase et cancer de la prostate

Mots clés :
Inhibiteurs
de la 5-
alpha ré-
ductase ;
Tumeurs de
la prostate
[5-alpha
Reductase
Inhibitors ;
Prostatic
Neoplasms]

Le finastéride et le dutastéride, inhibiteurs de la 5 α réductase (i5 α R), sont utilisés dans le traitement de l'hypertrophie prostatique. Ils réduisent le volume prostatique et améliorent les symptômes dans 25% des cas (*Bibliomed* 449). L'étude *PCPT* montrait en 2003 que le finastéride était associé à une réduction du nombre de cancers prostatiques incidents¹ (*Bibliomed* 314). L'étude *REDUCE* conclut de même avec le dutastéride en 2010². La possibilité d'une chimioprévention du cancer de la prostate a été largement débattue à partir de ces données³⁻⁵. Cependant, si cet effet est vraisemblable pour les cancers de faible grade (Gleason <6), considérés comme à faible risque, il ne concerne pas les cancers à haut risque (Gleason >8). L'étude *REDEEM*, en 2012, analyse l'effet du dutastéride chez des patients atteints de cancer de la prostate localisé⁶. Que peut-on en conclure aujourd'hui ?

Trois essais randomisés

PCPT a suivi 7 ans 18 882 hommes (plus de 55 ans, TR et PSA normaux) répartis en deux groupes, finastéride vs placebo. Un cancer de la prostate a été détecté chez 1950 patients, 18,6% du groupe finastéride et 24,6% avec placebo, soit une incidence réduite de 24,8% dans le groupe finastéride ; mais 37% des 757 cancers à haut risque (Gleason 7 à 10) étaient dans le groupe finastéride vs 22% dans le groupe placebo¹.

REDUCE a suivi 4 ans 6729 hommes dont les PSA étaient entre 2,5 et 10 et les biopsies négatives à l'inclusion. Durant les 4 ans, 659 biopsies ont été positives sous dutastéride, vs 858 sous placebo (réduction 22,8%), dont 220 vs 233 avec Gleason 7 à 10. Mais dans les années 3 et 4 en sont apparus 12 cancers de Gleason 8 à 10 sous dutastéride vs 1 sous placebo².

REDEEM a suivi 3 ans 302 patients (48 à 82 ans) atteints d'un cancer localisé (Gleason 5 à 6) répartis en deux groupes dutastéride vs placebo, suivis par biopsie à 18 mois et 3 ans. A 3 ans la progression du cancer était moindre avec dutastéride qu'avec placebo : 54 (38%) vs 70 (48%) (0,69 ; 0,43-0,89 ; p=0,009)⁶.

Deux remarques importantes sur ces essais

L'essai sur le finastéride (financement public) faisait état des risques et bénéfices du traitement ; les 2 essais sur le dutastéride (financés par GSK) ne signalaient que les bénéfices... Par ailleurs, leur durée (3 à 4 ans) était insuffisante puisque les cancers à haut risque ne semblent généralement apparaître qu'après au moins ce délai^{1,2}.

Que conclure pour notre pratique ?

En prévention du cancer de la prostate, le rapport bénéfice/risque des i5 α R est défavorable : il ne faut pas prendre le risque d'augmenter le nombre de cancers à haut risque.

Il en est de même en complément de la surveillance active des cancers localisés à bas risque : il ne faut pas davantage prendre ce risque.

Que faire alors devant les cancers à bas risque ? Dans la récente étude *PIVOT*, le taux de mortalité par cancer de la prostate chez les 396 patients à bas risque était inférieur à 3% après 12 ans ; en cas de prostatectomie radicale, il n'y avait pas de bénéfice significatif pour la chirurgie, où la mortalité totale était même (non significativement) augmentée⁵. L'éditorialiste concluait : « nous devons non seulement éviter de traiter mais aussi de diagnostiquer ces cancers à bas risque », et donc trouver un moyen plus sélectif pour déceler les cancers à haut risque⁵...

Peut-on utiliser ces médicaments en prévention ?

Les deux essais dans ce domaine (*PCPT* et *REDUCE*) montrent une réduction globale de 23 à 25% de l'incidence des cancers à bas risque (Gleason \leq 6), mais aussi une augmentation de celle des cancers à haut risque (Gleason \geq 7). Prenant en compte également la baisse relative avec les i5 α R du taux de PSA et du volume prostatique, la FDA a conclu à leur profil bénéfice/risque défavorable en prévention du cancer de la prostate chez l'homme sain⁴. Leurs effets sur la morbidité et mortalité par cancer de la prostate n'ont pas été évalués.

Ces médicaments sont-ils utiles pour les patients atteints de cancer de la prostate à bas risque ?

Le choix thérapeutique préférentiel devant un cancer à bas risque a fait l'objet de très nombreuses études. L'essai *REDEEM* a comparé intervention locale et surveillance active⁶. L'usage du dutastéride a réduit le nombre de traitement radicaux chez ces patients (RR 0,69 ; 0,43-0,89), mais l'essai a d'importantes limites : sa durée (3 ans) est insuffisante pour conclure ; l'abaissement du PSA avec le dutastéride influe sur les décisions⁵ ; surtout, une réévaluation indépendante des données de l'étude a montré que le dutastéride augmentait le risque de cancer à haut risque (Gleason 8 à 10). Ces données confirment que le dutastéride n'a pas d'effet sur les cancers à haut risque, voire a un effet adverse, et ne doit pas être recommandé dans la surveillance active⁴.

Références

- 1- Thompson IM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *NEJM*. 2003;349:215-24.
- 2- Andriole GI et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *NEJM*. 2010;363:1192-1202.
- 3- Walsh PC. Chemoprevention of prostate cancer. *NEJM*. 2010;363:1237-8.
- 4- Theoret MR et al. The risks and benefits of 5 alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *NEJM*. 2011;365(2):97-9.
- 5- Parker C. What (if anything) to do about low-risk prostate cancer. *Lancet*. 2012;379:1078-80.
- 6- Fleshner NE et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1103-11.