

Dysfonction érectile et hyperplasie bénigne de la prostate : deux pathologies fréquentes de l'homme âgé



L. Ferretti

Erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia: Two frequent pathologies of the aging male

^aService d'urologie, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

^bService d'urologie, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

L. Ferretti^a
G. Robert^a
A. De La Taille^b

RÉSUMÉ

Introduction. – L'hyperplasie bénigne de prostate (HBP) et la dysfonction érectile (DE) sont deux affections fréquemment rencontrées chez l'homme de plus de 50 ans.

Matériels et méthodes. – Une revue systématique de la littérature a été pratiquée sur Pubmed entre 1998 et 2012 utilisant les mots clés *erectile dysfunction*, *benign prostatic hyperplasia* et/ou *low urinary tract symptoms*.

Résultats. – Dix-huit articles d'intérêts ont été sélectionnés, dont dix études cliniques, quatre articles de science fondamentale, trois articles de pharmacologie et un article de revue. Il s'agit d'études rétrospectives dont le niveau de preuve est principalement 2b. Un lien statistique indépendant est retrouvé dans la plupart des études cliniques, et des hypothèses physiopathologiques communes comme l'athérosclérose, l'hyperactivité autonome sont avancées par les études fondamentales.

Conclusion. – Il existe un lien statistique indépendant entre HBP et DE. L'utilisation d'iPDE-5 présente un intérêt aux regards des mécanismes physiopathologiques communs mis en évidence.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

SUMMARY

Introduction. – *Benign prostatic hyperplasia (BPH) and erectile dysfunction (ED) are frequently observed in the aging male.*

Materials and methods. – *A systematic review of the literature was performed on Pubmed including the keywords "erectile dysfunction", "benign prostatic hyperplasia" and/or "low urinary tract symptoms".*

Results. – *Eighteen manuscripts were selected, including 10 retrospective clinical studies, four of basic science, three of pharmacology and a review article. A significant relationship was found in most of the studies, and physiopathological hypothesis as atherosclerosis and autonomic hyperactivity were enlighten.*

Conclusion. – *A statistical independent relationship exists between BPH and ED. The use of PDE-5i could be interesting regarding the common pathological process involved.*

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Mots clés

Dysfonction érectile
Hypertrophie bénigne de la prostate
Symptômes du bas appareil urinaire

Keywords

*Erectile dysfunction
Benign Prostatic Hyperplasia
Low urinary tract symptoms*

Auteur correspondant.

L. Ferretti,
Service d'urologie, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France.
Adresse e-mail : ludovic.ferretti@gmail.com



INTRODUCTION

Plusieurs études observationnelles de qualité ont étudié les liens épidémiologiques et physiopathologiques entre les symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liées à une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et la dysfonction érectile (DE) [1–4].

Ces deux pathologies atteignent l'homme vieillissant et sont toutes deux présentes à des degrés divers chez plus de 50 % des hommes de plus de 50 ans [1,5].

Nous proposons ici un aperçu de quelques études épidémiologiques qui ont permis d'établir ce lien entre SBAU, HBP et DE.

MSAM-7

L'étude observationnelle internationale « Multinational Survey of the Aging Male-7 » (MSAM-7) a étudié une population d'hommes âgés de 50 à 80 ans dans six pays européens (dont la France) et aux États-Unis [2]. Après exclusion des patients ne répondant pas aux critères de l'étude, 34 800 patients ont été retenus. Des auto-questionnaires ont été envoyés aux participants. Ils comprenaient une analyse des comorbidités, de l'âge, de l'IPSS, de l'IIEF-5, du Danish Prostate Score Symptôme (DANPSS, qui regroupe des items concernant la DE et les SBAU) ainsi que de la qualité de vie. Un taux de réponse de 36 % a permis l'analyse statistique de questionnaires provenant de 12 815 patients. La prévalence des SBAU y était de 90 %, tandis que 19 % des hommes avaient consulté pour ce motif et

11 % étaient traités médicalement pour des symptômes urinaires. Une activité sexuelle était retrouvée chez 83 % des patients, dont 71 % avaient eu un rapport sexuel dans les quatre derniers mois, tandis que le nombre de rapports moyen était de 5,9 par mois. Le taux d'érection satisfaisante était de 48,7 %, alors que 10 % des hommes souffraient d'une absence complète d'érection. Des chiffres globalement similaires étaient retrouvés concernant la fonction éjaculatoire, les troubles de l'éjaculation étant plus fréquemment observés chez les patients présentant des SBAU sévères. (Tableau I).

L'analyse statistique multivariée a permis d'établir que le lien statistique mis en évidence entre les SBAU et la DE était indépendant des autres facteurs de risque (analyse de covariance par rapport à l'âge, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, pathologie cardiovasculaires, tabagisme,...). De même, la sévérité des TUBA était associée à une incidence et à une sévérité plus importante de la DE (Fig. 1).

Cette étude comportait néanmoins un biais évident, fréquemment observé dans les études comportant des auto-questionnaires : le taux de réponse des hommes concernés par ces symptômes est probablement supérieur à celui du reste de la population se sentant moins concerné par l'étude.

ÉTUDE AMÉRICAINE DU BPH REGISTRY

Une importante étude prospective multicentrique a permis d'analyser l'incidence des SBAU et de la DE chez

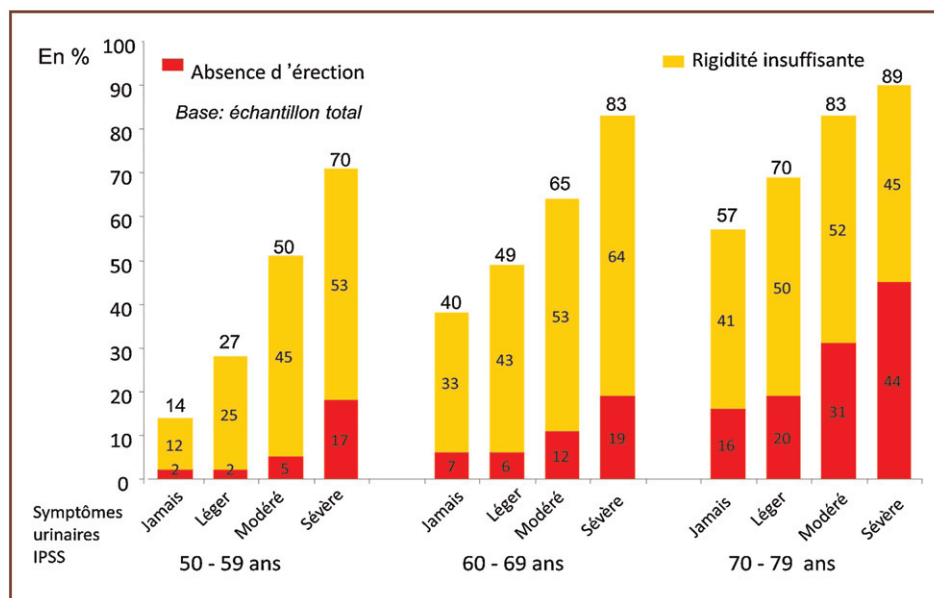


Figure 1. MSAM-7 L'incidence de la dysfonction érectile augmente avec le score IPSS. D'après Rosen et al. [2].

Tableau I. Tableau récapitulatif des principales études cliniques portées sur le lien entre dysfonction érectile (DE), dysfonction éjaculatoire (DEj) et symptômes du bas appareil urinaire (SBAU).

Auteur	Niveau de	Étude	Population	Évaluation	Prévalence	Lien statistique
Rosen [2] Eur Urol 2003	2b	MSAM-7 (Europe/ USA)	12 815 patients (50 à 80 ans)	IPSS DAN IIEF-5	DE : 49 % DEj : 45 % SBAU : 90 %	DE et DEj : âge et sévérité des SBAU DE-SBAU OR : 7,67 DEj-SBAU OR : 6,25
Rosen [6] Urology 2005	2b	BPH registry (USA)	5 042 patients age moyen 65 ans	IPSS IIEF-5	DE : 71 % DE sévère : 25 %	IPSS, HTA, diabète, ethnie afro-américaine sont des FDR indépendant de DE tous : $p < 0,05$
Mc Vary [7] Curr.Med.R.O. 2008	2b	US claims (USA)	81 659 patients présentant une DE	IPSS	SBAU t = 0 : 1,6 % SBAU à 2 ans : 7,6 %	Étude observationnelle
Wein et al. [8] BJU 2009	2b	EPI-LUTS (USA, UK, Sweden)	11 834 patients âge moyen 56,1 ans	IPSS IIEF MSH SF-12	DE modérée/ sévére 26° % DEj : 7 %	Étude observationnelle
Morant et al. [9] J Sex Med 2009	2a	HIN (UK)	11 327 patients	Questionnaire d' evaluation mictionnel	DE (2000) : 1,7 % DE (2007) : 4,9 %	DE : associée au SBAU ED-SBAU irritatif : OR : 3,0 ED-SBAU obstructifs : OR : 2,6

6924 patients. Cette dernière avait également pour objectif d'étudier les effets des traitements médicaux reçus par le patient [6].

Vingt-cinq pourcents des patients présentaient une DE sévère. La sévérité des TUBA et leur retentissement sur la qualité de vie était également corrélée à une incidence plus importante de la DE (Tableau I).

Concernant les effets des traitements, cette étude a retrouvé un meilleur taux de fonction érectile et éjaculatoire chez les patients traités par alpha-bloquant non sélectifs (alfuzosine, doxazosine, terazosine) que par les alpha-bloquants α_{1a} -sélectifs (tamsulosine) ou par les inhibiteurs de la 5-alpha réductase.

La plus importante en terme de nombre de patients ($n = 81\,659$) a étudié l'incidence des SBAU au sein d'une population de patients consultant pour DE. Une HPB y était initialement diagnostiquée chez 1,5 % des patients, mais ce chiffre augmentait jusqu'à 7,6 % après deux ans de suivi [7].

L'étude Epi-LUTS a également porté sur 11 834 patients et mis en évidence un lien entre la sévérité de l'HBP et l'incidence de la DE [8], tout comme l'étude anglaise de Morant et al. avec 11 327 patients [9], l'étude égyptienne de El Sakka avec 1464 patients [10] ou brésilienne de Reggio and al avec 1267 patients [11] (Tableau I).

AUTRES ÉTUDES

De nombreuses autres études de niveau de preuve 2a ou 2b permettent d'étayer le lien statistique entre TUBA et DE.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le lien physiopathologique entre SBAU et DE reste incomplètement élucidé et quatre principales hypothèses ont été proposées : la réduction du taux de NO lié à



à la voie du GMP cyclique, les altérations du cycle RhoA/Rho kinase, l'hyperactivité autonome et l'athérosclérose pelvienne [5].

La voie du NO calcium dépendante est bien connue dans les cellules musculaires lisses caveuses. Elle est également impliquée dans la régulation antiproliférative musculaire lisse au niveau du muscle vésical, prostatique et urétral. Une diminution de l'activité de la NO synthase, comme dans le cas d'une hypertension artérielle ou d'un syndrome métabolique, est donc potentiellement à l'origine d'une densification des fibres musculaire lisse vésicales ou prostatiques. Cette hypothèse physiopathologique sous-tend l'utilisation possible des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) dans le traitement de l'HBP [12–15].

Le tonus du muscle lisse est également sous la dépendance de la voie RhoA/Rho kinase : une surexpression de RhoA pourrait ainsi être à l'origine d'une diminution de la relaxation du muscle lisse, conduisant à l'apparition d'une DE et de SBAU. Il a été montré chez le rat hypertendu que l'inhibition de Rho kinase limitait l'hyperactivité vésicale, et améliorait la fonction érectile. Le traitement de ces mêmes rats par le vardenafil permettait un renversement de la dégradation des paramètres urodynamiques, prévenait l'activation de RhoA et diminuait l'activité Rho kinase [16,17].

L'hyperactivité autonome (HA) est secondaire à un déséquilibre des tonus sympathiques et parasympathiques

dont on sait qu'ils sont impliqués dans la régulation des phases de remplissage et de vidange vésicale et dans l'initiation et le maintien de l'érection. L'hyperactivité sympathique pourrait donc jouer un rôle clef dans l'apparition des SBAU et de la DE. Des modèles animaux de rats hyperlipidémiques ou nourris par un régime riche en graisse ont spontanément développé une augmentation du volume de la prostate, une hyperactivité vésicale et une DE. Au niveau tissulaire, ces symptômes s'accompagnaient d'une augmentation de la densité des fibres α 1 réversible après traitement par pioglitazone, une drogue sensibilisant les effets de l'insuline [5].

De plus, les rats hypertensifs avaient une forte concentration de fibres α 1 au niveau du col vésical, de la prostate, et du pénis et leur fonction érectile était améliorée par la correction de l'hypertension artérielle.

L'athérosclérose pelvienne est un état pathologique qui concentre chez le même individu l'ensemble des mécanismes physiopathologiques décrits ci dessus. Les études cliniques et précliniques ont montré que l'hypoxie vésicale était corrélée à une dégradation des tissus vésicaux et péniens, suite à l'induction de processus fibrotique et à une diminution du NO. L'intérêt du traitement des facteurs de risques cardiovasculaires serait donc en première ligne pour le traitement des SBAU tout comme pour celui de la DE [5,18]. (Fig. 2).

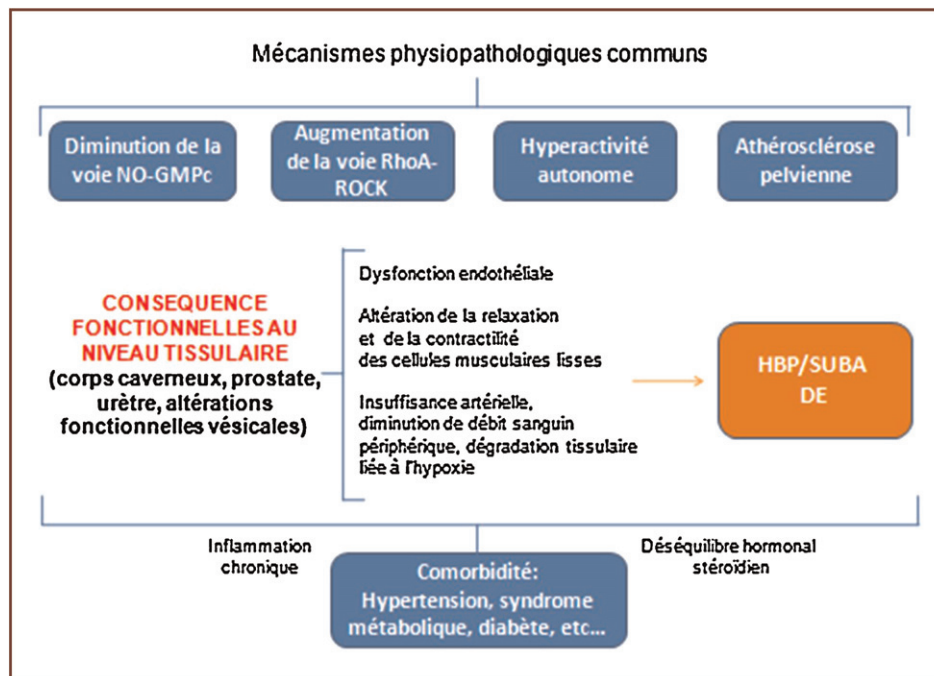


Figure 2. Hypothèses physiopathologiques reliant DE et HBP. D'après Gacci et al. [5].



CONCLUSION

Des données épidémiologiques multiples viennent confirmer l'existence d'un lien entre la DE et les SBAU chez les patients de plus de 50 ans. Certains mécanismes physiopathologiques permettent d'expliquer la co-existence de ces pathologies et ouvrent la voie à de nouvelles approches thérapeutiques prenant en compte la santé « globale » de l'individu.

Déclaration d'intérêts

Activité de conseil et interventions rémunérées. Pour le Dr Ludovic Ferretti : RAS. Pour le Dr Gregoire Robert : Pierre Fabre médicament, Allergan, Astellas, Zambon, Bouchara-Recordati, AMS, EDAP. Pour le professeur Alexandre De La Taille : Allergan, Astellas, Bouchara-Recordati, Lilly, Pierre Fabre médicament, Zambon, Coloplast.

RÉFÉRENCES

- [1] McVary KT. Interrelation of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:527–36.
- [2] Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637–49.
- [3] Peters TJ. The Relationship between LUTS and sexual function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:S2–6.
- [4] Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D, et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin Epidemiol* 1998;51:677–85.
- [5] Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011;60:809–25.
- [6] Rosen RC, Wei JT, Althof SE, Seftel AD, Miner M, Perelman MA. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *Urology* 2009;73:562–6.
- [7] McVary K, Foley KA, Long SR, Sander S, Curtice TG, Shah H. Identifying patients with benign prostatic hyperplasia through a diagnosis of, or treatment for, erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2008;24:775–84.
- [8] Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A, Sexton CC, Kopp ZS, Aiyer LP. The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: EpiLUTS. *BJU Int* 2009;103(Suppl. 3):33–41.
- [9] Morant S, Bloomfield G, Vats V, Chapple C. Increased sexual dysfunction in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms. *J Sex Med* 2009;6:1103–10.
- [10] El-Sakka AI. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2007;4:1691–700.
- [11] Reggio E, de Bessa Jr J, Junqueira RG, Timm Jr O, Sette MJ, Sansana V, et al. Correlation between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men presenting for prostate cancer screening. *Int J Impot Res* 2007;19:492–5.
- [12] Morelli A, Filippi S, Sandner P, Fibbi B, Chavalmane AK, Silvestrini E, et al. Vardenafil modulates bladder contractility through cGMP-mediated inhibition of RhoA/Rho kinase signaling pathway in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2009;6:1594–608.
- [13] Uckert S, Stief CG. Treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms by phosphodiesterase inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 2011;307–22.
- [14] Uckert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:197–204.
- [15] Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011;30:292–301.
- [16] Rajasekaran M, Wilkes N, Kuntz SM. EA: Rho-kinase inhibition suppresses bladder hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. *Neurourol Urodyn* 2005;24:295–300.
- [17] Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R1124–30.
- [18] Shenfeld OZ, Meir KS, Yutkin V, Gofrit ON, Landau EH, Pode D. Do atherosclerosis and chronic bladder ischemia really play a role in detrusor dysfunction of old age? *Urology* 2005;65:181–4.