

# Evaluation du bénéfice clinique de Permixon® et de la Tamsulosine dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sévère : analyse d'un sous-groupe de l'étude Permal

Frans DEBRUYNE (1), Peter BOYLE (2), Fernando CALAIS DA SILVA (3), Jay G. GILLENWATER (4),  
Freddie C. HAMDY (5), Paul PERRIN (6), Pierre TEILLAC (7), Remigio VELA-NAVARRETE (8),  
Jean-Pierre RAYNAUD (9), Claude SCHULMAN (10)

(1) Hôpital Universitaire Saint Radboud, Nijmegen, Pays-Bas, (2) Institut Européen d'Oncologie, Milan, Italie,  
(3) Groupe portugais d'étude des maladies génito-urinaires, Lisbonne, Portugal, (4) Centre Médical de l'Université de Virginie, Charlottesville, USA,  
(5) Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Royaume-Uni, (6) Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France, (7) Hôpital Saint-Louis, Paris, France,  
(8) Université autonome de Madrid, Espagne, (9) Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, (10) Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique

## RESUME

**Objectif :** Comparer l'efficacité de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* (Permixon®) et d'un  $\alpha$ -bloquant, la tamsulosine, dans le traitement des troubles sévères du bas appareil urinaire (TUBA : Troubles Urinaires du Bas Appareil), évocateur d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

**Méthode :** Dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle sur 12 mois, montrant l'équivalence en terme d'efficacité de Permixon 320 mg/jour et de la tamsulosine 0,4 mg/jour (étude PERMAL), 685 patients présentant une HBP avec un score international symptomatique de la prostate (I-PSS)  $\geq 10$  ont fait l'objet d'une analyse d'efficacité. Parmi ces patients, 124 qui présentaient lors de la randomisation des TUBA sévères (I-PSS  $> 19$ ) ont été retenus dans cette analyse de sous-groupe. Après une période en simple aveugle sous placebo de 4 semaines, 59 et 65 patients ont été respectivement randomisés dans les groupes tamsulosine et Permixon. Les deux sous-groupes ont été comparés quant à l'évolution, par rapport aux conditions basales, du score total I-PSS et de ses composantes irritatives et obstructives, de la qualité de vie (QdV) liée aux TUBA, du volume de la prostate (VP), du débit urinaire maximal (Qmax) et du score MSF-4 (questionnaire sur l'activité sexuelle), à différents temps de mesure sur une période de 12 mois. Tous les paramètres ont fait l'objet d'une analyse des variations entre les valeurs initiales et les valeurs finales. L'évolution dans le temps des scores I-PSS-total, I-PSS-irritatif et I-PSS-obstructif a en outre été comparée sur la base d'une analyse de variance avec mesures répétées.

**Résultats :** Après 12 mois de traitement, le score I-PSS total montrait une diminution moyenne de 7,8 points sous Permixon et de 5,8 points sous tamsulosine avec une différence inter groupes de traitement à la limite de la significativité statistique ( $p = 0,051$ ). Les symptômes irritatifs ont connu une amélioration significativement plus importante ( $p = 0,049$ ) avec Permixon, qu'avec la tamsulosine (-2,9 points versus -1,9 points). La supériorité du Permixon, dans l'amélioration des symptômes irritatifs s'est manifestée dès le 3ème mois de traitement ( $p=0,005$ ) et s'est maintenue jusqu'au 12ème mois ( $p = 0,03$ ).

**Conclusion :** Permixon, 320 mg/jour fait preuve d'une efficacité légèrement supérieure à celle de la tamsulosine 0.4 mg/jour dans le traitement des patients atteints d'HBP symptomatique sévère après 3 mois et jusqu'à 12 mois.

**Mots clés :** *Serenoa repens*, Permixon®, phytothérapie,  $\alpha$ -bloquants, tamsulosine, HBP.

## INTRODUCTION

Les troubles du bas appareil urinaire (TUBA) sont fréquemment associés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), se manifestant essentiellement chez les hommes âgés de plus de 60 ans. Les traitements médicaux, inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase,  $\alpha$ -bloquants et produits de phytothérapie, offrent une alternative de plus en plus importante à la chirurgie [1-6]. Toutefois, le profil de tolérance de ces médicaments est très variable. Les  $\alpha$ -bloquants sont fréquemment associés à des hypotensions orthostatiques et à des éjaculations rétrogrades, tandis que les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase peu-

vent engendrer des troubles de l'érection [7]. C'est pourquoi l'utilisation de produits phytothérapeutiques (extraits végétaux) dans la maîtrise des TUBA présente un intérêt croissant.

L'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* (Permixon®) est le produit de phytothérapie approuvé dans le traitement médical de

Manuscrit reçu : avril 2004, accepté : avril 2004

Adresse pour correspondance : Pr. F. Debruyne, Département d'Urologie, Academic Hospital Nijmegen, Geert Grooteplein Zuid 16, 426 Afdeling Urologie, 6500 HB Nijmegen, Pays-Bas.

e-mail : f.debruyne@uro.ucm.nl

Ref : DEBRUYNE F., BOYLE P., CALAIS DA SILVA F., GILLENWATER J.G., HAMDY F.C., PERRIN P., TEILLAC P., VELA-NAVARRETE R., RAYNAUD J.P., SCHULMAN C., Prog. Urol., 2004, 14, 326-331

Co-publication avec European Urology sous le titre "Evaluation of the Clinical Benefit of Permixon and Tamsulosin in Severe BPH Patients - PERMAL Study Subset Analysis", dans le numéro de juin 2004.

l'HBP symptomatique le plus prescrit et le plus largement étudié. L'efficacité de Permixon dans la prise en charge médicale de l'HBP a été établie dans plusieurs essais cliniques [8-11]. Une méta-analyse des essais menés avec Permixon a confirmé son efficacité par rapport au placebo [12]. De récentes études comparatives à long terme ont démontré une efficacité de Permixon 320 mg/jour équivalente à celle du finastéride 5 mg/jour sur 6 mois [13] et à celle de la tamsulosine 0,4 mg/jour sur 12 mois (étude PERMAL) [14].

La complémentarité des activités anti-androgénique, anti-proliférative et anti-inflammatoire pourrait conférer à Permixon [15-16] un avantage, par rapport aux  $\alpha$ -bloquants, dans le traitement de l'HBP symptomatique sévère dans laquelle les deux composantes "obstructives" et "irritatives" sont impliquées. De ce fait, la présente analyse a pour objectif de comparer, sur la base des données de l'étude PERMAL, l'efficacité de Permixon et de la tamsulosine chez les patients les plus sévèrement symptomatiques (Score International Symptomatique de la Prostate, I-PSS > 19).

## PATIENTS ET METHODES

### Description de l'étude PERMAL

L'étude PERMAL était une étude randomisée en double aveugle en deux groupes parallèles comparant Permixon, 320 mg/jour et la tamsulosine 0,4 mg/jour sur une durée de 12 mois.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : score I-PSS  $\geq$  10, débit urinaire maximal (Qmax) compris entre 5 et 15 ml/s avec un volume mictionnel  $\geq$  150 ml, volume prostatique  $\geq$  25 cc et un taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) < 4 ng/ml ou si celui-ci était compris entre 4 et 10 ng/ml, un rapport PSA libre/PSA total  $\geq$  15%.

Au total, 685 hommes présentant une HBP symptomatique (I-PSS  $\geq$  10) randomisés et traités, après une période sous placebo en simple aveugle de 4 semaines, (340 par Permixon et 345 par la tamsulosine), composaient la population ITT-efficacité (ITT intention de traiter) : patients pour lesquels on dispose d'au moins deux valeurs d'I-PSS validées, une en condition basale et une après traitement).

Les visites d'évaluation étaient programmées lors de la visite de sélection (J-28), lors de la visite de randomisation (J0), puis à la semaine 6 et aux 3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois. Le score I-PSS et le score de qualité de vie (QdV) [17], le Qmax [18] et le score de fonction sexuelle masculine (MSF-4, pour Male Sexual Function Score) [19] ont été évalués lors de chaque visite. En outre, les patients ont bénéficié d'une échographie transrectale destinée à mesurer le volume de la prostate [20] lors de la sélection et aux 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois.

Les événements indésirables (EI), graves (EIG) et non graves (EING), ont été rapportés pendant toute la durée de l'étude.

### Sous-population de patients analysés

Pour les besoins de la présente analyse de sous-groupes, 124 patients de la population ITT-efficacité de l'étude PERMAL présentant lors de la randomisation des TUBA sévères (I-PSS > 19) ont été retenus : 65 avaient été traités avec Permixon et 59 avec la tamsulosine selon le schéma de randomisation initial.

### Analyse statistique

Une comparaison inter-groupes des critères de jugement concernant les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales (c'est à dire au début de la phase en double aveugle) a été effectuée à l'ai-

de d'une analyse de variance dans laquelle la valeur initiale a été retenue comme covariable (ANCOVA). Toutes les comparaisons étaient bilatérales avec  $p < 0,05$  considéré comme seuil de significativité statistique.

Le score I-PSS total et les deux sous-scores I-PSS irritatif basé sur 3 items (augmentation de la fréquence mictionnelle (pollakiurie)/impériosité/nocturie) et obstructif basé sur 4 items (vidange incomplète/intermittence/faiblesse du jet/effort en début de miction) ont également été analysés dans deux sous-populations constituées en fonction du degré de sévérité du score I-PSS initial à savoir  $19 < \text{I-PSS} \leq 21$  ( $n = 63$ ) et  $\text{I-PSS} > 21$  ( $n = 61$ ). Leur évolution entre les 3<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois a ensuite été comparée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) avec mesures répétées.

Les résultats à chaque visite ont été représentés sur un graphique sous la forme de la moyenne  $\pm$  l'erreur standard sur la moyenne (ESM) avec test t pour les valeurs p.

Les événements indésirables enregistrés au sein de cette population ont été classés par système/organe, en utilisant les termes préférés définis par le dictionnaire WHO-ART. La fréquence et le pourcentage de patients pour lesquels il a été rapporté au moins un événement indésirable émergent en cours de traitement (EIET) ont été présentés pour : tous les EI, tous les EIG, tout EI dont l'imputabilité aux médicaments de l'étude n'a pu être écartée par l'investigateur et tout EI évoquant un antagonisme des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques.

## RESULTATS

### Caractéristiques de la population à baseline

Il n'est apparu aucune différence cliniquement significative entre les deux sous-groupes ( $n = 65$ /Permixon, -  $n = 59$ /tamsulosine) en ce qui concerne les caractéristiques démographiques ou cliniques au temps T0 (conditions basales) (Tableau I). Globalement, l'âge moyen (E.T.) des patients était de 65,2 (7,5) ans et le score I-PSS initial moyen de 22,7 (3,35), correspondant respectivement à 9,4 (2,3) et 13,3 (2,7) pour les composantes "irritatives" et "obstructives".

### Score I-PSS

Après 12 mois de traitement, il a été constaté une diminution moyenne du score I-PSS total plus importante dans le groupe Permixon, -7,8 (6,4) que dans le groupe tamsulosine -5,8 (6,3). Cette différence de 2 points était proche de la significativité statistique ( $p = 0,051$  ; intervalle de confiance à 95 % ajusté pour la différence entre les variations moyennes (IC) : [-4,531, 0,008]). Le pourcentage moyen de diminution du score I-PSS total était de 35,2% pour Permixon, et de 25,0% pour la tamsulosine.

Cette différence inter-groupes, quant à la diminution moyenne du score I-PSS total, s'observe également pour les sous-scores I-PSS irritatif -2,9 (3,3) et -1,9 (2,8) et obstructif -4,9 (4,3) et -3,9 (4,5) respectivement pour Permixon, et la tamsulosine. Elle atteint la significativité statistique pour le premier sous-score,  $p = 0,049$  (IC 95% ajusté : [-2,23, 0,005]) et est à la limite de la significativité pour le deuxième,  $p = 0,079$  (IC 95% ajusté : [-3,32, -0,179]) (Figure 1).

Le taux de réponse (diminution du score I-PSS  $\geq$  3) a été respectivement de 80,0% et 71,2% dans les groupes Permixon et tamsulosine. La différence en faveur de Permixon concerne essentiellement

**Tableau I : Données démographiques et autres caractéristiques initiales\* de la population**

	TAMSULOSINE N = 59	PERMIXON® N = 65	TOTAL N = 124
<b>Age (années)</b>			
moyenne (E.T.)	64.9 (7.62)	65.5 (7.45)	65.2 (7.51)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
moyenne (E.T.)	26.6 (4.71)	26.3 (3.14)	26.4 (3.95)
<b>Score I-PSS total</b>			
moyenne (E.T.)	23.2 (3.62)	22.3 (3.06)	22.7 (3.35)
<b>Score QdV</b>			
Données manquantes	1	0	1
moyenne (E.T.)	3.9 (1.09)	4.1 (1.18)	4.0 (1.14)
<b>Qmax (ml/s)</b>			
Données manquantes	4	3	7
moyenne (E.T.)	10.3 (3.87)	10.7 (4.27)	10.5 (4.07)
<b>Score MSF-4</b>			
Données manquantes	3	0	3
moyenne (E.T.)	8.0 (5.55)	8.9 (5.70)	8.5 (5.63)
<b>Volume prostatique (cc)</b>			
Données manquantes	1	0	1
moyenne (E.T.)	47.7 (19.53)	48.5 (16.89)	48.1 (18.1)

\* A J-28 pour l'âge, l'IMC et le volume prostatique ; A J0 pour les autres paramètres.

les améliorations les plus notables du score I-PSS : 41,5 % des patients traités avec Permixon, versus 25,4% de ceux ayant reçu la tamsulosine ont bénéficié d'une diminution d'au moins 9 points du score I-PSS total. Une aggravation cliniquement significative du score I-PSS (augmentation  $\geq 4$ ) a été observée chez un (1,5%) patient traité avec Permixon, et chez quatre (6,8%) patients sous tamsulosine (Figure 3).

Tous les scores et sous-scores symptomatiques présentent une amélioration similaire dans le temps.

Après 6 semaines, le score I-PSS moyen montre une diminution comparable dans les deux groupes de traitement ( $p=0,33$ ).

Une différence en faveur de Permixon est mise en évidence dès le 3 mois et jusqu'au 12ème mois de traitement pour ce qui concerne les sous-scores I-PSS irritatifs et obstructifs, la différence observée sur la composante irritative étant statistiquement significative ( $p=0,03$ , ANOVA en mesures répétées).

Les analyses complémentaires effectuées sur la base des sous-catégories de sévérité, en fonction du score I-PSS initial, révèlent que les différences inter-groupes décrites ci-dessus en faveur de Permixon, concernent principalement les patients présentant les symptômes les plus sévères (score I-PSS  $> 21$  ;  $n = 61$ ). Dans cette sous-population, la différence inter-groupes atteint 1.7 points et 1.0 point au 3ème mois de traitement pour respectivement la composante irritative et obstructive du score I-PSS et se maintient (score irritatif) ou progresse d'1,6 points (score obstructif) en faveur de Permixon après 12 mois de traitement (Figure 2)

Bien que le nombre de patients soit inférieur de moitié, la différence inter-groupes demeure statistiquement significative dans le temps pour les symptômes irritatifs ( $p = 0,045$ , ANOVA à mesures répétées).

**Tableau II : Variations moyennes (E.T.) des paramètres d'efficacité entre J0 et 12 Mois**

	TAMSULOSINE N=59	PERMIXON® N=65
<b>Score I-PSS total (Final – Initial)</b>		
moyenne (E.T.)	-5.8 (6.29)	-7.8 (6.44)
	$p = 0.0508$	
<b>Score I-PSS Irritatif (Final – Initial)</b>		
Données manquantes	1	0
moyenne (E.T.)	-1.9 (2.82)	-2.9 (3.29)
	$p = 0.0489$	
<b>Score I-PSS Obstructif (Final – Initial)</b>		
Données manquantes	1	0
moyenne (E.T.)	-3.9 (4.49)	-4.9 (4.28)
	$p = 0.0792$	
<b>Score QdV (Final – Initial)</b>		
Données manquantes	1	0
moyenne (E.T.)	-0.9 (1.40)	-1.2 (1.21)
	$p = 0.32$	
<b>Qmax (Final – Initial) (ml/s)</b>		
Données manquantes	5	3
moyenne (E.T.)	1.7 (4.61)	1.2 (4.98)
	$p = 0.7096$	
<b>Score MSF-4 (Final – Initial)</b>		
Données manquantes	3	3
moyenne (E.T.)	1.0 (4.03)	0.2 (3.68)
	$p = 0.4610$	
<b>Volume prostatique (Final – Initial) (cc)</b>		
Données manquantes	3	8
moyenne (E.T.)	-0.9 (11.48)	-2.2 (12.48)
	$p = 0.6393$	

### Autres paramètres d'efficacité

Après 12 mois (Tableau II) :

- L'amélioration de la qualité de vie apparaît plus importante, bien que non statistiquement significative, dans le groupe Permixon., avec une diminution moyenne du score QdV de 1,2 (1,2) versus 0,9 (1,4) dans le groupe tamsulosine ( $p = 0,32$ ).

- L'augmentation moyenne du Qmax est plus importante mais non statistiquement significative dans le groupe tamsulosine : 1,7 (4,61) ml/s versus 1,2 (4,98) ml/s dans le groupe Permixon, ( $p = 0,71$ ), pour des valeurs initiales respectives de 10,3 (3,87) et 10,7 (4,27).

- Le volume prostatique a diminué en moyenne de 2,2 (12,5) cc dans le groupe Permixon, et de 0,9 (11,5) cc dans le groupe tamsulosine. Compte tenu de la grande variabilité inter-individuelle, cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,64$ ).

- La fonction sexuelle est demeurée pratiquement inchangée dans les deux groupes avec une augmentation moyenne du score MSF-4 de 1,0 (4,0) avec la tamsulosine et de 0,2 (3,7) avec Permixon, ( $p = 0,46$ ).

L'analyse qualitative par item montre pour l'item "obtention d'une éjaculation" une certaine aggravation dans le groupe tamsulosine (à partir du 6ème mois) et une situation inchangée dans le groupe Permixon pendant toute la durée de l'étude. À 12 mois, on constate pour cet item une différence inter-groupes à la limite de la significativité statistique ( $p=0,087$ ).

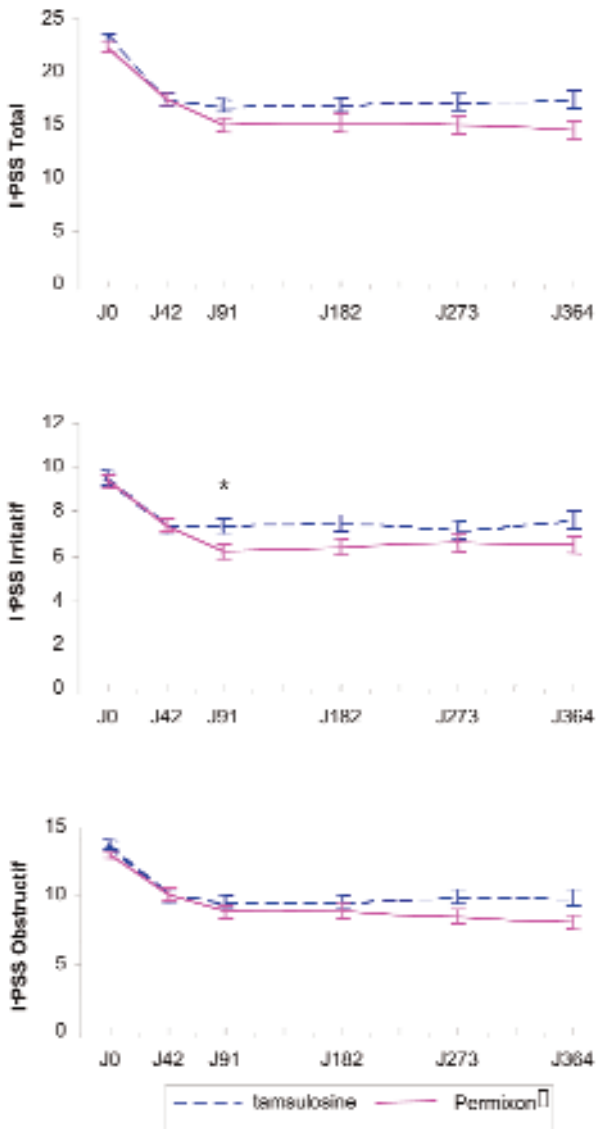


Figure 1. Profils des scores I-PSS total, I-PSS irritatif et I-PSS obstructif en fonction du temps.

**Tolérance**

Pendant les 12 mois de traitement, 12 (20,0%) patients sous tamsulosine et 16 (24,6%) patients sous Permixon ont développé des EI potentiellement imputables aux produits. Chez les patients présentant des TUBA sévères, l'incidence des EI généralement liés aux  $\alpha$ -bloquants (céphalées, hypotension) était comparable dans les deux groupes de traitement. Des troubles de l'éjaculation se sont manifestés chez un patient traité avec la tamsulosine. L'effet indésirable le plus fréquent sous Permixon étant les troubles digestifs.

Des EIG ont été rapportés chez 6 (10,0%) patients sous tamsulosine et 4 (6,2%) patients traités par Permixon. Chez 1 patient du groupe Permixon le lien entre l'EIG (fibrillation auriculaire) et le médicament de l'étude n'a pas été exclu par l'investigateur. Une rétention urinaire aiguë a été observée chez 2 (3,3%) patients sous tamsulosine et chez 1 (1,5%) patient sous Permixon, (Tableau III).

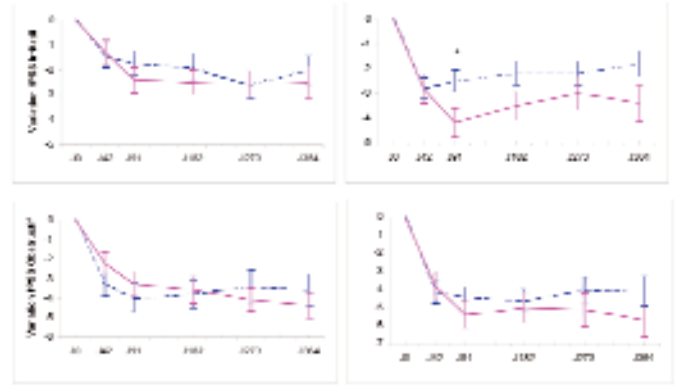


Figure 2. Profils des variations moyennes dans le temps des scores I-PSS irritatif et I-PSS obstructif en fonction de la sous-catégorie d'I-PSS en conditions basales

21  $\geq$  I-PSS total initial > 19

--- tamsulosine (n=26)

— Permixon® (n=37)

I-PSS total initial > 21

--- tamsulosine (n=33)

— Permixon® (n=28)

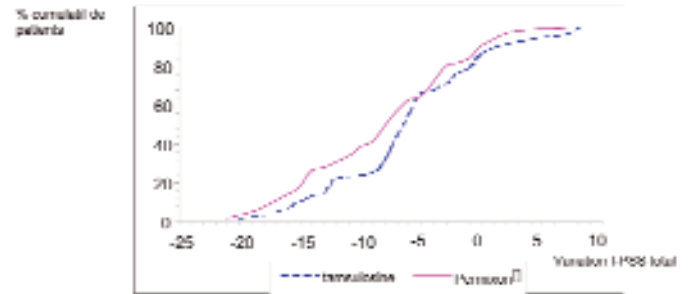


Figure 3. Pourcentage cumulé de patients en fonction du degré de variation du score I-PSS total par rapport aux valeurs initiales.

**DISCUSSION**

Cette analyse avait pour objectif de comparer l'efficacité de Permixon 320 mg/jour et de la tamsulosine 0,4 mg/jour dans le traitement de l'HBP symptomatique sévère (score I-PSS > 19) sur 12 mois.

La sous-population de patients analysée est représentative de la population générale de l'étude PERMAL [14], tant d'un point de vue des caractéristiques démographiques (âge moyen : 65,2 ans, contre 64,9 ans dans la population générale) que des variables d'efficacité autres que les scores I-PSS et QdV liée aux TUBA (respectivement altérés de 50% et 20%). Cet ensemble de données est homogène et bien équilibré entre les groupes de traitement. Étant constitué de plus de 50 patients par groupe, il permet une analyse statistique fiable.

Comparativement aux résultats obtenus dans la population générale de l'étude PERMAL, la diminution moyenne du score total I-PSS plus importante observée dans cette sous-population de patients présentant une forme sévère de la maladie (-7,8 avec Permixon® et -5,8 avec la tamsulosine versus -4,2 et -4,0, respectivement dans l'étude PERMAL) s'avère proportionnelle au score initial : plus le score initial est élevé plus la diminution est importante [21]. Toutefois, ce fait ne saurait expliquer la différence de 2 points en faveur de Permixon®, proche de la significativité statistique (p = 0,051, CI 95% ajusté : [-4,53, 0,008]), puisque la valeur moyenne initiale était

**Tableau III. Résumé des événements indésirables (E.I.)**

	TAMSULOSINE		PERMIXON®	
	n	%	n	%
Nombre de patients présentant au moins un E.I.T				
<b>EI totaux</b>	36	60.0	45	69.2
<b>EI liés au médicament</b>	12	20.0	16	24.6
<b>EI fréquemment associés aux antagonistes <math>\alpha</math>-adrénergiques</b>				
Troubles digestifs	9	15.0	17	26.2
Rhinite	5	8.3	5	7.7
Fatigue	-	-	3	4.6
Asthénie	-	-	2	3.1
Céphalées	7	11.7	6	9.2
Infection urinaire	2	3.3	1	1.5
Cystite	1	1.7	1	1.5
Hypertension	4	6.7	6	9.2
Hypotension	-	-	1	1.5
Palpitations	-	-	1	1.5
Troubles de l'éjaculation	1	1.7	-	-
<b>Rétention urinaire</b>	2	3.3	1	1.5

supérieure dans le groupe tamsulosine (23,2) à celle enregistrée dans le groupe Permixon (22,3).

Par comparaison avec les données de la littérature, l'amélioration du score I-PSS obtenue avec la tamsulosine chez les patients présentant des TUBA sévères semble limitée : l'analyse d'une sous-population des résultats d'une étude de 53 semaines 22 a mis en évidence une diminution moyenne du score I-PSS initial de 11,98 points chez 63 patients atteints d'une forme sévère de la maladie (I-PSS > 19) et recevant la tamsulosine 0,4 mg/jour [23]. Ces résultats ne sont pas comparables à ceux de la présente analyse, le plan des deux études étant différent ; par exemple, la diminution du score pendant la période sous placebo en simple aveugle n'a pas été prise en compte dans l'étude PERMAL. À 6 semaines, la diminution du score I-PSS n'était pas statistiquement différente dans les deux groupes tamsulosine et Permixon ( $p = 0,33$ ).

La différence inter-groupes sur l'évolution de l'I-PSS observée dès le 3<sup>e</sup> mois et qui se maintient jusqu'au 12<sup>e</sup> mois devient significative pour le score I-PSS irritatif : à 12 mois IC 95% ajusté : [-2,23 ; 0,005]  $p = 0,049$ .

Cette différence est plus importante dans la sous population de patients présentant une HBP plus sévère (I-PSS > 21) : à 12 mois, IC 95% ajusté est [-6,75 ; 0,35].

Des résultats inter-groupes comparables ont été observés pour les autres paramètres d'efficacité analysés, à l'exception de la qualité de l'éjaculation (item du score MSF-4) qui s'est aggravée sous tamsulosine et est restée inchangée avec Permixon. La forte incidence d'anomalies de l'éjaculation (éjaculation rétrograde ou diminution du volume de l'éjaculat, voire absence de celui-ci) observée couramment chez les patients traités avec la tamsulosine, est imputée à l'effet relaxant de l'antagonisme  $\alpha$ 1-adrénergique sur la musculature lisse prostatique et le canal déférent [24]. Cependant, dans cette analyse, il n'a été rapporté qu'un seul cas de troubles de l'éjaculation dans le groupe tamsulosine (1,7%), tandis que ce type de troubles est habituellement rapporté par 4 à 11% des patients traités avec la tamsulosine 0,4 mg par jour, y compris dans l'étude PERMAL [14, 21, 22, 25]. Les résultats d'efficacité et de tolérance obtenus dans cette analyse pour le groupe tamsulosine suggèrent que, une fois éliminé le biais induit par le niveau élevé du score I-PSS initial,

les effets de l'inhibition des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques sur le tissu prostatique sont réduits dans l'HBP symptomatique sévère. Ce phénomène s'expliquerait par une participation plus importante du mécanisme statique d'obstruction (compression mécanique de l'urètre) dans l'HBP symptomatique sévère que du mécanisme dynamique en relation avec les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques.

À l'inverse, le triple mécanisme d'action reconnu de Permixon, semble se renforcer avec la sévérité des TUBA grâce à ses propriétés anti-androgénique (par inhibition des 5 $\alpha$ -réductases de type 1 et 2), anti-proliférative (par contraction des cellules épithéliales prostatiques et suppression des concentrations tissulaires de dihydrotestostérone via un effet possible sur la structure de l'ADN [26]) et anti-inflammatoire (par inhibition des métabolites de l'acide arachidonique) [16], propriétés qui confèrent au produit la faculté de réduire à la fois les symptômes obstructifs et irritatifs.

**Etude réalisée grâce à une subvention de Pierre Fabre Médicament, Castres, France, fabricant de Permixon®.**

**Les auteurs ont bénéficié de bourses de recherche ou travaillé en qualité de consultants ou conférenciers pour Pierre Fabre Médicament et/ou d'autres sociétés fabriquant des produits utilisés dans le traitement de l'HBP.**

## REFERENCES

- HOLTGREWE H.L. : Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1998 ; 51 : 1-7.
- OESTERLING J.E. : Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. *N. Engl. J. Med.*, 1995 ; 332 : 99-109.
- BUCK A.C. : Phytotherapy for the prostate. *Br. J. Urol.*, 1996 ; 78 : 325-336.
- WILT T.J., ISHANI A., STARK G., MACDONALD R., LAU J., MULROW C. : Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998 ; 280 : 1604-1609.
- LOWE F.C., FAGELMAN E. : Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia : an update. *Urology*, 1999 ; 53 : 671-678.
- CHACON A., MONGA M. : Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Geriatr. Nephrol. Urol.*, 1999 ; 9 : 39-48.
- CLIFFORD G.M., FARMER R.D. : Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur. Urol.*, 2000 ; 38 : 2-19.
- CHAMPAULT G., PATEL J.C., BONNARD A.M. : A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa Repens* in benign prostatic hypertrophy. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1984 ; 18 : 461-462.
- TASCA A., BARULLI M., CAVAZZANA A., ZATTONI F., ARTIBANI W., PAGANO F. : Treatment of obstructive symptomatology caused by prostatic adenoma with an extract of *Serenoa repens*. Double-blind clinical study vs. placebo. *Minerva Urol. Nephrol.*, 1985 ; 37 : 87-91.
- CUKIER J., DUCASSOU J., LE GUILLOU M., ET AL. : Permixon® versus placebo : results of a multicentre study. *CR Ther. Pharmacol. Clin.*, 1985 ; 4 : 15-21.
- DESCOTES J.L., RAMBEAUD J.J., DESCHASEAUX P., FAURE G. : Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon® in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clin. Drug Invest.*, 1995 ; 9 : 291-297.
- BOYLE P., ROBERTSON C., LOWE F., ROEHRBORN C. : Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2000 ; 55 : 533-539.
- CARRARO J.C., RAYNAUD J.P., KOCH G., ET AL. : Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia : a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996 ; 29 : 231-240.
- DEBRUYNE F., KOCH G., BOYLE P., CALAIS DA SILVA F., GILLENWATER J.G., HAMDY F.C., PERRIN P., TEILLAC P., VELA-NAVARRETE R., RAYNAUD J.P. FOR THE MEMBERS OF THE PERMAL STUDY: Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an  $\alpha$ -blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia : a 1-year randomized international study. *European Urology*, 2002 ; 41 : 497-507.

15. SAW PALMETTO. Rockville, Md. : Pharmacopeial Convention, 2002.
16. GERBER G.S. : Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. *J. Urol.*, 2000 ; 163 : 1408-1412.
17. BARRY M.J., FOWLER F.J., O'LEARY MP, ET AL. : The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J. Urol.*, 1992 ; 148 : 1549-1557.
18. WITJES W.P., DE LA ROSETTE J.J., ZERBIB M., ET AL. : Computerized artifact detection and correction of uroflow curves : towards a more consistent quantitative assessment of maximum flow. *Eur. Urol.*, 1998 ; 33 : 54-63.
19. MARQUIS P., MARREL A. : Reproducibility and clinical concurrent validity of the MSF-4 : A four item male sexual function questionnaire for patients with benign prostatic hyperplasia. *Value in Health*, 2001 ; 4 : 335-343.
20. TERRIS M.K., STAMEY T.A. : Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J. Urol.*, 1991 ; 145 : 984-987.
21. DENIS L., GRIFFITHS S., KHOURY A.T.K., ET AL. : Proceedings of the 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris, July 2-5, 1997 : 439-491.
22. LEPOR H. : Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998 ; 51 : 901-906.
23. BROOKS S.K. : Effect of tamsulosin on AUA symptom score and BPH impact index as a function of symptom severity in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 1999 ; 161 Suppl. : 267.
24. DE MEY C. :  $\alpha$ -Blocker therapy for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction : what are the relevant differences in randomised controlled trials ? *Eur. Urol.*, 2000 ; 38 : 25-39.
25. SCHULMAN C.C., CORTVRIEND J., JONAS U., LOCK T.M., VAAGE S., SPEAKMAN M.J. : Tamsulosin : 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction : analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. European Tamsulosin Study Group. *Eur. Urol.*, 1999 ; 36 : 609-620.
26. VELTRI R.W., MARKS L.S., MILLER M.C. ET AL. : Saw palmetto alters nuclear measurements reflecting DNA content in men with symptomatic BPH : Evidence for a possible molecular mechanism. *Urology*, 2002 ; 60 : 617-622.

## SUMMARY

### Evaluation of the Clinical Benefit of Permixon® and Tamsulosin in Severe BPH Patients - PERMAL Study Subset Analysis.

*Objective :* To compare the efficacy of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens*, Permixon, to that of the  $\alpha$ -blocker, tamsulosin, in the treatment of severe low urinary tract symptoms (LUTS) of benign prostatic hyperplasia (BPH).

*Methods :* In a 12-month, double-blind, randomized study that showed equivalent efficacy of Permixon 320 mg/day and tamsulosin 0.4 mg/day ("PERMAL study"), 685 BPH patients with IPSS  $\geq$  10 had been analyzed for efficacy. Of these, the 124 patients with severe LUTS (IPSS > 19) at randomization were retained for this subset analysis. After a 4-week run-in period, 59 and 65 patients had been randomized to tamsulosin and Permixon groups, respectively. Both treatment groups were compared regarding the evolution from baseline of total IPSS and its irritative and obstructive subscores. LUTS-related  $Q_{pL}$ , prostate volume,  $Q_{max}$  and MSF-4 (sexual activity questionnaire) at different time points over 1 year. An analysis of variance of changes from baseline to end point was performed for all the parameters. The over-time evolutions of total, irritative and obstructive IPSS were further compared using a variance analysis for repeated measurements.

*Results :* At 12 months, total IPSS decreased by 7.8 with Permixon and 5.8 with tamsulosin ( $p = 0.051$ ); the irritative symptoms improved significantly more ( $p = 0.049$ ) with Permixon (- 2.9 versus - 1.9 with tamsulosin). The superiority of Permixon in reducing irritative symptoms appeared as soon as month 3 and was maintained up to month 12 ( $p = 0.03$ ).

*Conclusion :* Permixon 320 mg/day was shown to be slightly superior to tamsulosin 0.4 mg/day in reducing LUTS in severe BPH patients after 3 months and up to 12 months of treatment.

**Key Words :** *Serenoa repens*, Permixon, phytotherapy,  $\alpha$ -blockers, Tamsulosin, BPH.