

# Effet du dutastéride sur la diminution de la DHT plasmatique en relais d'un traitement par finastéride chez des patients atteints d'une Hypertrophie Bénigne de Prostate

Henry BOTTO (1), Olivier LAN (2), Jean-Eudes POULAIN (1), Andrea COMENDUCCI (3)

(1) Service d'Urologie, Hôpital Foch, Suresnes, France, (2) Service d'Urologie, Polyclinique Synergia, Carpentras, France, (3) Département de Recherche clinique et Développement, GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France

## RESUME

**Introduction :** La dihydrotestostérone (DHT) est une hormone stéroïde dérivée de la testostérone, sous l'action de deux isoenzymes distinctes (type 1 et 2) de la 5-alpha-réductase. Le dutastéride est un inhibiteur sélectif spécifique des deux isoenzymes alors que le finastéride est un inhibiteur sélectif du type 2 de la 5-alpha-réductase. L'hypothèse de travail a été que la double inhibition de la 5-alpha-réductase induite par la prise de dutastéride durant 6 semaines devait conduire à une diminution supplémentaire du taux de DHT plasmatique par rapport à celui d'un groupe parallèle de patients poursuivant le traitement par finastéride durant la même période.

**Matériels et Méthodes :** Dans cette étude prospective, bicentrique, en double aveugle, 21 patients traités préalablement par finastéride pour une hypertrophie bénigne de prostate (HBP) et ce pendant au moins 6 mois ont été randomisés pour recevoir soit dutastéride 0,5 mg, soit finastéride 5 mg quotidiennement, pendant 6 semaines alors que tous ces patients étaient traités depuis au moins 6 mois par finastéride 5 mg.

**Résultats :** La variation relative du taux plasmatique de DHT dans le groupe dutastéride a été de 67,3% (écart-type  $\pm$  16,16 %) et de 30,3%  $\pm$  59,8% dans le groupe finastéride. La diminution de DHT était numériquement plus importante et plus constante dans le groupe dutastéride que dans le groupe finastéride à 6 semaines ; une telle tendance avait déjà été observée après deux semaines de traitement par dutastéride. Néanmoins, ces différences n'atteignent pas la significativité statistique. Les deux produits ont été bien tolérés et le seul événement indésirable lié au traitement (douleurs épigastriques) a été rapporté dans le groupe finastéride.

**Conclusions :** L'hypothèse initiale n'a donc pas été vérifiée de façon statistique. Il est difficile de conclure si ceci est le reflet d'un manque d'observance de la part des patients sous finastéride au long cours pour HBP ou bien d'une variabilité de la réponse chez des patients observant bien la prise du traitement.

**Mots clés :** Hypertrophie bénigne de prostate (HBP), dihydrotestostérone (DHT), inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase (5-ARI), finastéride, dutastéride.

La prévalence de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) augmente avec chaque décade de la vie : 50% dans la tranche 50-60 ans pour atteindre 79% des septuagénaires [2]. Le principal facteur androgénique de la croissance prostatique, la dihydrotestostérone (DHT) est produite à partir de la testostérone sous l'effet des 2 isoenzymes [7] de la 5-alpha-réductase (types 1 et 2). La DHT est essentielle pour le maintien de l'eutrophie des organes génitaux externes, rôle qui fut décrit lorsqu'un déficit de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 a été trouvé en association avec un pseudohermaphrodisme masculin [6, 13]. Ces nouveaux-nés présentaient un défaut de masculinisation des organes génitaux et une prostate rudimentaire et, plus tardivement, ils n'ont développé ni cancer, ni HBP.

Ces observations ont conduit au développement d'un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase pour la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Biologiquement, il s'est agit d'abord d'un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase de type 2 (finastéride en 1993) puis secondairement du dutastéride (en 2003), double inhibiteur des iso-enzymes de la 5- $\alpha$ -réductase (types 1 et 2) [4].

Le dutastéride a démontré en clinique une baisse de plus de 90% de la DHT plasmatique chez 85% des patients traités pendant douze mois [11] et en revanche le finastéride a mis en évidence une diminution plus faible (70%) [10].

L'hypothèse de travail de cette étude randomisée a été que chez des patients traités par 5 mg de finastéride pendant 6 mois avant leur randomisation, le taux de DHT devait rester stable lors d'un traitement de 6 semaines supplémentaires par finastéride (à la même dose). Il était supposé parallèlement qu'en raison d'une plus profonde diminution de la DHT plasmatique induite par le dutastéride, les patients qui seraient traités dans le bras dutastéride après randomisation devraient montrer une baisse supplémentaire du taux de DHT.

Manuscrit reçu : août 2005, accepté : octobre 2005

Adresse pour correspondance : Pr. H. Botto, Service d'Urologie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes.

e-mail : h.botto@hopital-foch.org

Ref : BOTTO H., LAN O., POULAIN J.E., COMENDUCCI A. Prog. Urol., 2005, 15, 1090-1095

Tableau I. Caractéristiques des patients à l'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude								
Valeurs moyennes ± écart-type	Age (années)	Durée de la maladie (années)	Temps depuis la 1ère prise de finastéride (années)	Estimation du volume prostatique mesuré par toucher rectal				Score IPSS à l'inclusion
				< 30 cc	30-39 cc	40-49 cc	≥ 50 cc	
<b>Dutastéride 0.5 mg</b> n=9	70,00 ± 8,34 Min 57,0 Max 82,0	5,3 ± 3,3 Min 3,0 Max 13,0	3,8 ± 2,7 Min 1,0 Max 8,2	22%	0%	11%	67%	12,8 ± 6,6 Min 3 Max 24
<b>Finastéride 5 mg</b> n=11	67,36 ± 6,42 Min 57,0 Max 79,0	7,0 ± 4,1 Min 2,0 Max 11,0	3,5 ± 3,9 Min 0,5 Max 11,2	28%	36%	0%	36%	13,1 ± 5,3 Min 6 Max 24
<b>Total</b> n=20	68,55 ± 7,27 Min 57,0 Max 82,0	6,3 ± 3,7 Min 2,0 Max 13,0	3,6 ± 3,3 Min 0,5 Max 11,2	25%	20%	5%	50%	13,0 ± 5,7 Min 3 Max 24

Tableau II. Résultats du critère de jugement principal.

Légendes :

D = Dutastéride, F = Finastéride, IC = Intervalle de Confiance, LOCF = Last Observation Carried Forward (dernière évaluation disponible).

Variation relative par rapport à la valeur initiale					
Valeurs moyennes ± écart-type	Valeur initiale	Semaine 2	Semaine 6	Semaine 6 LOCF	p (Semaine 6 LOCF)
<b>Dutastéride 0.5 mg</b> n=9	339 pg/ml ± 329	-59.2% ± 42,4	-61,8% ± 13,5	-67,3% ± 16,1	Ratio D/F des moyennes géométriques ajustées: 0,68 IC 95%=[0,42; 1,10] p=0,113
<b>Finastéride 5 mg</b> n=11	259 pg/ml ± 272	-17.6% ± 53,9	-26,7% ± 64,7	-30,3% ± 59,8	

## PATIENTS ET METHODES

### Méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée menée en groupes parallèles, double aveugle, double placebo, chez des patients ayant reçu du finastéride 5 mg, au moins pendant six mois avant la randomisation et qui soit, poursuivaient ce traitement, soit recevaient à la place de ce traitement 0,5 mg de dutastéride par jour. L'objectif principal de cette étude était de quantifier la variation relative des taux sériques de DHT après 6 semaines de traitement entre les 2 groupes ainsi que la tolérance à court terme des deux médicaments. Plusieurs objectifs secondaires ont été retenus par ailleurs dans le but d'évaluer :

- l'évolution des taux de DHT dans les 2 groupes entre l'inclusion et la 2ème semaine,
- l'évolution des taux de testostérone libre et totale entre l'inclusion et la 2ème et la 6ème semaine
- l'évolution des taux de LH (Luteinizing Hormone) de SHBG (Sex Binding Globulin Hormone), de PSA (Prostate Specific Antigen) entre l'inclusion et la 6ème semaine

- l'amélioration clinique appréciée par le patient et par le médecin (questionnaires spécifiques).

Les critères de sécurité d'emploi ont été évalués par le relevé et le suivi des effets indésirables.

Ce protocole d'étude a été approuvé le 25 avril 2002 par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de l'Hôpital Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt).

### Population

Vingt patients devaient être inclus par deux centres français. Afin d'être éligibles, leur âge devait être supérieure ou égale à 50 ans et ils devaient présenter une HBP symptomatique après interrogatoire et examen clinique, et avoir été traités préalablement par finastéride 5 mg/j pendant au moins 6 mois.

### Statistiques

Les analyses statistiques ont été conduites à l'aide du logiciel SAS version 8.2 (SAS Institut – Cary, NC).

**Tableau III. Variations relatives par rapport à la valeur initiale.**

Légendes : PSA = Prostate Specific Antigen, LH = Luteinizing Hormone, SHBG = Sex Hormone Binding Globulin, LOCF = Last Observation Carried Forward (dernière évaluation disponible), IC = Intervalle de Confiance.

Variations relatives par rapport à la valeur initiale										
Valeurs moyennes ± écart-type	Testostérone Totale		Testostérone Libre		PSA		LH		SHBG	
	Dutastéride 0.5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0.5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0.5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0.5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0.5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11
<b>Valeur initiale</b>	5,3 ng/ml ± 1,6	4,9 ng/ml ± 2,0	13,2 pg/ml ± 3,8	10,8 pg/ml ± 2,8	3,6 ng/ml ± 2,8	2,3 ng/ml ± 1,9	4,0 mUI/ml ± 1,1	4,9 mUI/ml ± 2,0	41,0 nmol/L ± 10,6	43,0 nmol/L ± 10,5
<b>Semaine 2</b>	-2,8% ± 19,5	-3,8% ± 20,8	-8,7% ± 17,3	6,3% ± 18,9	1,7% ± 44,1	-12,6% ± 24,4	4,4% ± 14,5	-4,0% ± 23,5	-3,6% ± 6,6	-0,5% ± 8,6
<b>Semaine 6</b>	-10,0% ± 25,1	14,3% ± 34,1	-3,2% ± 2,5	18,3% ± 32,6	-8,2% ± 26,1	-8,5% ± 27,1	17,5% ± 54,6	1,5% ± 27,8	-1,4% ± 12,6	-1,8% ± 18,3
<b>Semaine 6 LOCF</b>	-8,9% ± 23,8	11,4% ± 33,8	-3,8% ± 23,9	14,9% ± 32,9	-8,0% ± 24,5	-6,6% ± 24,7	15,8% ± 51,3	-0,8% ± 26,7	-1,9% ± 11,9	-2,0% ± 16,5
<b>p (Semaine 6 LOCF)</b>	Différence sur les variations relatives moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale: -17,0 IC 95% [-41,9; 7,9] p=0,168		Différence sur les variations relatives moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale: -6,3 IC 95% [-31,2; 18,7] p=0,603		Médiane de la variation relative		Différence sur les variations relatives moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale: 9,3 IC 95% [-27,9; 46,5] p=0,606		Différence sur les variations relatives moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale: -1,1 IC 95% [-14,0; 11,8] p=0,860	
					0,372	2,881				
					p=0,820					

**Tableau IV. Résultats du critère de jugement principal.**

Légende :

D = Dutastéride, F = Finastéride, IC = Intervalle de Confiance, LOCF = Last Observation Carried Forward (dernière évaluation disponible).

Variation relative par rapport à la valeur initiale				
Valeurs médianes	Valeur initiale	Semaine 2	Semaine 6	Semaine 6 LOCF
<b>Dutastéride 0.5 mg n=9</b>	260 pg/ml	60 pg/ml (-62,5%)	60 pg/ml (-62,5%)	50 pg/ml (69,2%)
<b>Finastéride 5 mg n=11</b>	160 pg/ml	120 pg/ml (-18,7%)	100 pg/ml (42,1%)	60 pg/ml (42,1%)

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en Intention de Traitement (ITT). Cette population comprend tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du produit étudié et pour lesquels au moins un critère d'efficacité a été disponible. En raison du faible nombre de patients inclus, l'étude en Per Protocol (PP) n'a pas été retenue pour l'analyse des critères d'efficacité, les déviations mineures et majeures ont été seulement décrites.

Les variations relatives des critères d'efficacité et des données de biochimie (DHT, testostérone libre et totale, PSA, LH, SHBG) à la 6<sup>e</sup> semaine LOCF (Last Observation Carried Forward = dernière évaluation disponible) ont été évaluées par une analyse de cova-

riance basée sur un Modèle Linéaire Généralisé (MLG) et ont pris en compte comme facteur, l'effet thérapeutique, et comme co-variable, la valeur initiale. Si pour satisfaire aux hypothèses de normalité une transformation logarithmique s'avérait nécessaire, les analyses devaient être conduites en utilisant une analyse de covariance basée sur un MLG sur la variable log-transformée :

$$\text{Log}(\text{DHT}_{\text{sem6LOCF}}/\text{DHT}_{\text{sem0}}) = \text{log}(\text{DHT}_{\text{sem0}}) + \text{traitement.}$$

Afin d'estimer les moyennes ajustées, la différence entre les traitements (basée sur les LSMEANS) et un intervalle de confiance de 95% a été calculée.

**Tableau V. Résultats des critères de jugement secondaires.**

Légendes : PSA = Prostate Specific Antigen, LH = Luteinizing Hormone, SHBG = Sex Hormone Binding Globulin, LOCF = Last Observation Carried Forward (dernière évaluation disponible), IC = Intervalle de Confiance.

Valeurs médianes	Variations relatives par rapport à la valeur initiale									
	Testostérone Totale		Testostérone Libre		PSA		LH		SHBG	
	Dutastéride 0,5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0,5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0,5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0,5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11	Dutastéride 0,5 mg n=9	Finastéride 5 mg n=11
<b>Valeur initiale</b>	4,8 ng/ml	5,1 ng/ml	12,0 pg/ml	10,0 pg/ml	2,8 ng/ml	2,2 ng/ml	4,4 mUI/ml	4,4 mUI/ml	41,3 nmol/L	41,7 nmol/L
<b>Semaine 2</b>	0%	-10,9%	-11,8%	9,1%	-5,9%	-10,8%	5,3%	-13,0%	-4,8%	-1,1%
<b>Semaine 6</b>	-20,7%	3,8%	-7,1%	14,5%	3,1%	2,9%	15,7%	-4,7%	-4,7%	-7,7%
<b>Semaine 6 LOCF</b>	-20,0%	4,4%	-8,3%	9,1%	0,4%	2,9%	2,1%	-4,7%	-6,3%	-7,4%

D'après des études antérieures [7, 8], il a été supposé que les patients n'ayant pas pris d'inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, devaient présenter un taux sérique moyen de DHT de 400 pg/ml. Une fois traités par finastéride 5 mg par jour, une baisse du DHT sérique de 70% [7, 9, 10, 11], soit un taux moyen de 120 pg/ml, était attendue. Après leur randomisation, il a été supposé que la concentration sérique de DHT ne devait pas changer dans le groupe finastéride après les six semaines de traitement supplémentaire alors qu'il devait y avoir une diminution additionnelle de 60% de la valeur moyenne de DHT du groupe dutastéride (par rapport au dosage avant randomisation) après la même période de traitement.

#### Prélèvements de DHT sérique

Ces prélèvements ont été centrifugés et refroidis sur place puis recueillis afin d'être analysés dans un laboratoire centralisé. Les dosages de DHT sérique ont été réalisés en utilisant la même technique pour tous les échantillons sanguins, c'est-à-dire à l'aide d'un test validé radio-immunologique suivi d'une extraction et d'une purification par chromatographie. Pour la sensibilité de cette technique, le seuil de détection était de 15 pg/ml et le seuil de quantification de 40 pg/ml. Concernant sa précision, les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement inférieurs à 4,1 et à 9,1%.

## RESULTATS

Sur les 21 patients inclus, 20 (95%) ont complété la période de 6 semaines de traitement. Les deux groupes étaient comparables entre eux tant du point de vue démographique que sur les données de l'examen clinique. L'âge moyen était de 68,6 ans  $\pm$  7,3 (70,0 ans dans le groupe dutastéride et 67,4 ans dans le groupe finastéride) et la sévérité des symptômes de l'HBP, définie par la valeur moyenne du score IPSS (Tableau I), a été jugée modérée; aucune différence statistiquement significative n'a pu être détectée entre les deux groupes. Enfin, la durée des troubles mictionnels en rapport avec l'HBP était en moyenne de 6 ans et la durée moyenne depuis la première prise de finastéride de 3,5 ans. Aucune différence significative n'existait entre les deux groupes.

#### Critère d'évaluation principal

Les valeurs initiales moyennes de la DHT sérique étaient de 339 pg/ml dans le groupe dutastéride et de 259 pg/ml dans le groupe finastéride ( $p=0,113$ ). Après un traitement de 6 semaines, la variation relative des taux sériques de DHT était numériquement plus importante dans le groupe dutastéride ( $n=9$ ) et plus homogène ( $-67,3\% \pm 16,1\%$ ) que dans le groupe finastéride ( $n=11$ ) ( $-30,3\% \pm 59,8\%$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement (rapport dutastéride/finastéride des moyennes géométriques ajustées = 0,684). (Tableau II pour les valeurs moyennes, Tableau IV pour les valeurs médianes)

#### Critères d'évaluation secondaires

Après 2 semaines de traitement, la variation relative du taux sérique de DHT avait diminué en moyenne de  $59,2\% \pm 42,4\%$  dans le groupe dutastéride ( $n=9$ ) et de  $17,6\% \pm 53,9\%$  dans le groupe finastéride ( $n=11$ ) (Tableau II).

Les valeurs initiales moyennes des taux sériques de testostérone libre et totale (TL et TT respectivement) étaient comparables pour les deux groupes (Tableau III). A la suite des six semaines de traitement, la variation relative moyenne de TT montrait une diminution de  $8,9\% \pm 23,8\%$  dans le groupe dutastéride et une augmentation de  $11,4\% \pm 33,8\%$  dans le groupe finastéride; aucune différence statistiquement significative ( $p=0,168$ ) n'a pu être observée entre les deux groupes. La variation relative de la TL indiquait une diminution moyenne de  $3,8\% \pm 23,9\%$  dans le groupe dutastéride et une augmentation de  $14,9\% \pm 32,9\%$  dans le groupe finastéride sans qu'aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,603$ ) n'ait été observée (Tableau III).

Les valeurs initiales des taux de PSA, LH, et SHBG pour les deux groupes étaient également comparables. A la suite de la période de six semaines, les valeurs moyennes de tous ces paramètres ont diminué dans les deux groupes et à nouveau aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée (Tableau III pour les valeurs moyennes, Tableau V pour les valeurs médianes).

Les paramètres de tolérance ont indiqué que les deux traitements ont été bien tolérés.

Aucun événement indésirable grave n'a été relevé et sur les 5 événements indésirables déclarés, seul un (douleurs épigastriques) a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement. Ce patient randomisé dans le groupe finastéride a été sorti de l'étude après deux jours et n'a pas été pris en compte pour l'analyse d'efficacité.

Les autres événements indésirables ont été d'intensité faible ou modérée et ont tous été résolus avant la fin de l'étude, le plus fréquent étant représenté par les céphalées (20%).

## DISCUSSION

Les résultats de cette étude vont dans le sens de l'hypothèse initiale, c'est à dire d'une diminution des taux de DHT sous dutastéride après un traitement initial de 6 mois par finastéride. La variation relative attendue du taux de DHT était de 60%, alors que celle observée a atteint la valeur de 67,3%. Les taux de base de DHT après au moins 6 mois de traitement par finastéride (avant l'entrée dans l'étude), et la baisse des taux de DHT constatée après poursuite du traitement par finastéride pendant six semaines supplémentaires ont été, en revanche, en désaccord avec les suppositions initiales. Les valeurs de référence attendues devaient être d'environ 120 pg/ml pour chaque groupe de traitement mais, au contraire, les valeurs observées ont été presque trois fois plus grandes (339 pg/ml) dans le groupe dutastéride et deux fois plus grandes (259 pg/ml) dans le groupe finastéride. Ceci pourrait s'expliquer à la fois par la variabilité des taux de DHT chez les patients traités par finastéride et par le faible nombre de patients.

Deux études antérieures utilisant un traitement par finastéride au long terme [8, 12], ont montré que la variation relative moyenne de DHT était de 75% après 6 ans de traitement dans l'une et de 85% après 7 ans de traitement dans l'autre étude, avec dans les deux cas un taux sérique moyen stable de la première année jusqu'à la fin de l'étude.

Quoi qu'il en soit, ces résultats représentent une valeur moyenne et ne reflètent pas en conséquence la variabilité individuelle des taux sériques de DHT, ni sa stabilité à long terme. Dans l'étude pré-citée [12], les plus hauts écarts-types étaient observés lors de la 6ème et de la 7ème année de traitement mais dans une autre étude après un traitement de 6 mois par finastéride, seuls 49% des patients ont atteint ou dépassé le seuil de 70% de variation relative du taux de DHT. Les 51% restants ont eu une diminution moins importante, surtout si on la compare à celles observées chez les patients traités par dutastéride, où la baisse observée était en moyenne de 90% chez 85% des patients traités [10, 1].

Comme cela est décrit dans l'article de MARKS et al [9], le manque de contrôle de l'observance du traitement avant l'entrée dans l'étude a pu contribuer à créer un taux de DHT subitement haut au moment du relevé des valeurs initiales, donnant donc potentiellement des diminutions des taux de DHT plus importantes et non attendues. En raison de sa courte demi-vie (6-8 heures), quelques jours seulement sans prise de finastéride peuvent conduire à une augmentation significative des taux de DHT.

Bien qu'aucune différence significative n'ait été notée entre les groupes de traitement et entre les mesures de références à l'entrée dans l'étude, un large écart de valeurs a été observé dans les deux groupes de traitement.

De plus, il a été noté que les patients traités par finastéride ont développé des réponses très variables en variation relative de DHT sérique après randomisation.

Il y a de très importants écarts-types pour la variation relative à chaque évaluation dans le groupe finastéride. Cet effet n'a pas été noté dans le groupe dutastéride et cela confirme une réponse plus homogène et une variabilité plus faible des taux de DHT dans le groupe dutastéride par rapport à ce qui a été observé dans le groupe finastéride.

En ce qui concerne les critères secondaires, la diminution du taux de DHT après 2 semaines de traitement a été plus marquée dans le groupe dutastéride que dans le groupe finastéride ; 88% versus 58%. Enfin et de manière inattendue, pour 4 patients, les taux de DHT sériques se sont révélés inférieurs au seuil de quantification de la technique (40 pg/ml, chacun des patients étant alors classé comme inférieur à 40 pg/ml sans définir la valeur exacte). Trois de ces patients étaient dans le groupe dutastéride et le dernier dans le groupe finastéride.

## CONCLUSION

Le dutastéride a montré une efficacité plus grande en matière de réduction du taux sérique de DHT après 6 semaines de traitement par rapport aux résultats observés chez les patients ayant poursuivi le finastéride (67% contre 30%). La diminution a lieu de manière plus homogène (écart-type, 16% versus 60%) et elle était déjà observée après 2 semaines de traitement.

Rétrospectivement, l'étude a montré un manque de puissance pour détecter une différence significative entre les groupes. L'hypothèse de départ à savoir qu'un nadir stable des taux sériques de DHT ait été atteint par les patients traités avec finastéride pendant au moins 6 mois était fautive. La variabilité du taux de DHT, associée à la variabilité de la réponse des patients au finastéride, et le petit nombre de patients inclus expliquent l'absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Les deux composés ont montré un bon profil de tolérance.

## REFERENCES

1. BARTSCH G., RITTMASER R.S., KLOCKER H. : Dihydrotestosterone and the concept of 5 $\alpha$ -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 2000 ; 37 : 367-380.
2. BERRY S.J., COFFEY D.S., WALSH P.C., EWING L.L. : The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urol.*, 1984 ; 132 : 474-479.
3. CLARK R.V., HERMANN D.J., CUNNINGHAM G.R., WILSON T.H., MORRILL B.B., HOBBS S. : Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004 ; 89 : 2179-2184.
4. FOLEY C., BOTT S., SHERGILL S., KIRBY R. : An update on the use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Drugs of today* 2004 ; 40 : 213-223.
5. GORMLEY G.J., STONER E., BRUSKEWITZ R.C., IMPERATO-MCGINLEY J., WALSH P., MCCONNELL J., ANDRIOLE G., GELLER J., BRACKEN B., TENOVER J., VAUGHAN E., PAPPAS F., TAYLOR A., BINKOWITZ B., JENNIFER N.G. for the finasteride study group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N. Eng. J. Med.*, 1992 ; 327 : 1185-1191.
6. IMPERATO-MCGINLEY J., GUERRERO L., GAUTIER T., PETERSON R.E. : Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man : an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*, 1974 ; 186 : 1213-1215.
7. JENKINS E.P., ANDERSSON S., IMPERATO-MCGINLEY J., WILSON J.D., RUSSEL D.W. : Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 $\alpha$ -reductase. *J. Clinical Investigation*, 1982 ; 89 : 292-300.

8. LOWE F.C., McCONNELL J.D., HUDSON P.B., ROMAS N.A., BOAKE R., LIEBER M., ELHILALI M., GELLER J., IMPERATO-McGINLEY J., ANDRIOLE G., BRUSKEWITZ R.C., WALSH P., BARTSCH G., NACEY G.N., SHAH S., PAPPAS F., KO A., COOK T., STONER E. and the finasteride study group : Long term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2003 ; 61 : 791-796.
9. MARKS L.S., ROEHRBORN C.G., RITTMASER R.S. : Duration of DHT suppression following discontinuation of dutasteride : implications for missed doses. (Abstract AUA 2004).
10. McCONNELL J.D., WILSON J.D., GEORGE F.W., GELLER J., PAPPAS F., STONER E. : Finasteride, an inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992 ; 74 : 505-508.
11. ROEHRBORN C.G., BOYLE P., NICKEL J.C., HOEFNER K., ANDRIOLE G. : Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- $\alpha$ -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002; 60.
12. VAUGHAN D., IMPERATO-McGINLEY J., McCONNELL J.D., MATSUMOTO A.M., BRACKEN B., ROY J., SULLIVAN M., PAPPAS F., COOK T., DAURIO C., MEEHAN A., STONER E., WALDSTREICHER J. : Long term (7 to 8 year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 ; 60 : 1040-1044.
13. WALSH P.C., MADDEN J.D., HARROD M.J., GOLDSTEIN J.L., MACDONALD P.C., WILSON J.D. : Familial incomplete male hermaphroditism, type 2 decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N. Eng. J. Med.*, 1974 ; 291 : 944-949.

---

#### SUMMARY

#### **Effect of dutasteride on reduction of plasma DHT following finasteride therapy in patients with benign prostatic hyperplasia.**

**Introduction:** Dihydrotestosterone (DHT) is a steroid hormone derived

from testosterone, by the action of two distinct isoenzymes (type 1 and 2) of 5- $\alpha$ -reductase. Dutasteride is a specific selective inhibitor of the two isoenzymes, while finasteride is a selective inhibitor of type 2 - $\alpha$ -reductase. The working hypothesis is that the double 5- $\alpha$ -reductase inhibition induced by dutasteride therapy for 6 weeks should induce a supplementary reduction of plasma DHT levels compared to a parallel patient group continuing finasteride therapy over the same period.

**Materials and Methods:** In this prospective, two-centre, double-blind study, 21 patients previously treated by finasteride 5 mg for benign prostatic hyperplasia (BPH) for at least 6 months were randomized to receive either dutasteride 0.5 mg, or finasteride 5 mg daily for 6 weeks.

**Results:** The mean relative variation of plasma DHT was 67.3%  $\pm$  16.16% in the dutasteride group and 30.3%  $\pm$  59.8% in the finasteride group. The reduction of DHT was numerically greater and more constant in the dutasteride group than in the finasteride group at 6 weeks; such a tendency was already observed after two weeks of treatment with dutasteride. Nevertheless, these differences were not statistically significant. Both medications were well tolerated and the only treatment-related adverse event (epigastric pain) was reported in the finasteride group.

**Conclusions:** The working hypothesis was therefore not statistically confirmed. It is difficult to conclude whether this reflects poor patient compliance with long-term finasteride for BPH or variability of response in patients with good compliance with treatment.

**Key-Words:** benign prostatic hyperplasia (BPH), dihydrotestosterone (DHT), 5- $\alpha$ -reductase inhibitor (5-ARI), finasteride, dutasteride.