

**Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate, suivies par la Fiche de transparence de juillet 2008.**

## **Hypertrophie bénigne de la prostate**

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

### **Critères d'évaluation du traitement utilisés dans les études**

Dans un article d'opinion récent, on remet en question l'impact clinique des médicaments qui sont recommandés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La plupart des médicaments ont été évalués en utilisant le questionnaire « *International Prostate Symptom Score* » (IPSS). Une étude menée il y a 20 ans avait constaté qu'une diminution de 3 points sur cette échelle équivalait à ce que le patient ressentait comme une amélioration "légère", qui est considérée depuis dans la littérature comme un effet cliniquement significatif.

Les auteurs de l'article d'opinion ont passé en revue 28 études contrôlées par placebo portant sur des médicaments contre l'hypertrophie bénigne de la prostate et ont constaté que dans 4 études seulement, on avait observé une différence de 3 points ou plus par rapport au placebo.

Etant donné que la très grande majorité des RCT publiées rapportent les scores moyens de tout le bras d'étude, il y aura sûrement des participants qui ressentent un plus grand bénéfice avec les médicaments actifs. En revanche, un grand nombre de patients ne ressentent aucun bénéfice.

Les auteurs concluent que pour la plupart des médicaments étudiés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, on n'a pas pu démontrer de différence cliniquement significative par rapport au placebo et que l'on peut tout au plus constater une amélioration moins que « légère »<sup>1</sup>.

### **Traitement médicamenteux**

Le numéro des *Folia Pharmacotherapeutica* d'octobre 2014 aborde la nouvelle association de **solifénacine** à 6 mg (un anticholinergique) et de **tamsulosine** à 0,4 mg (un  $\alpha_1$ -bloquant) (Vesomni®) proposée dans le traitement des symptômes irritatifs et obstructifs liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate en cas de réponse insuffisante à un  $\alpha_1$ -bloquant en monothérapie. Il ressort d'une étude randomisée contrôlée de courte durée (12 semaines) que l'association "solifénacine + tamsulosine" n'était pas plus efficace sur l'ensemble des symptômes de prostatisme que la tamsulosine seule; l'association aboutissait toutefois à une légère amélioration clinique des symptômes irritatifs (pollakiurie, nycturie, miction impérieuse, incontinence d'urgence). Les contre-indications, les effets indésirables et les interactions sont ceux des différents composants, entre autres des effets indésirables anticholinergiques. En tenant compte de ces données et du fait qu'une telle association fixe ne permet pas d'adapter la posologie, le CBIP estime que cette association fixe a une place limitée<sup>2</sup>.

Le NICE a publié un avis concernant l'utilisation des **inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** en cas de symptômes des voies urinaires inférieures (LUTS) : le NICE déconseille le traitement par inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 chez les hommes ne présentant que des symptômes LUTS. En effet, le niveau de preuve concernant l'efficacité de ces médicaments a été évalué comme faible à très faible<sup>3</sup>.

### **Références**

1. Blanker MH, Deventer KR, Bijl D. Measuring symptomatic relief in men with lower urinary tract symptoms. *BMJ* 2014;349:g6664. DOI: 10.1136/bmj.g6664.
2. CBIP. Informations récentes septembre 2014. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;76-7.
3. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: assessment and management. NICE clinical guideline 97 2015.

## L'hypertrophie bénigne de la prostate

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Un article de synthèse concernant les symptômes des voies urinaires inférieures ou *LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)* confirme le message de la Fiche de transparence <sup>1</sup>. Le terme *LUTS* désigne les troubles de la fonction vésicale dont l'une des causes possibles est l'hypertrophie de la prostate. Une prise en charge conservatrice consistant à donner des conseils généraux, un entraînement de la vessie et à évaluer les médicaments aggravant les LUTS, permet de contrôler suffisamment les symptômes chez une partie des patients. Lorsqu'un traitement médicamenteux est indiqué, les  $\alpha$ -bloquants constituent généralement le premier choix en présence de *LUTS* causés par une hypertrophie bénigne de la prostate. Tous les  $\alpha$ -bloquants ont une même efficacité. Les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase peuvent avoir une place chez les hommes atteints d'HBP et présentant des facteurs de risque de progression de la maladie (symptômes graves, volume prostatique > 40 ml, PSA > 1,4 ng/ml).

Une synthèse méthodique a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements combinés utilisés en cas de *LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)*<sup>2</sup>. Un traitement combiné associant un  $\alpha$ -bloquant et un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase s'avère plus efficace, à partir de 6 à 12 mois seulement, en termes de contrôle symptomatique, qu'une monothérapie avec un  $\alpha$ -bloquant. La plupart des études ayant évalué un traitement combiné associant un anticholinergique à un  $\alpha$ -bloquant n'ont pas pu démontrer de différence par rapport à l' $\alpha$ -bloquant en monothérapie, la différence observée dans les autres études était très limitée.

- a. Synthèse méthodique qui incluait des RCT ayant comparé l'association de 2 médicaments utilisés en cas de *LUTS* à une monothérapie. Six RCT incluses concernaient l'association d'un  $\alpha$ -bloquant avec un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase. Dans 3 RCT, avec une période de suivi de 6 à 12 mois, on n'a pas pu démontrer de différence entre l'association et la monothérapie par  $\alpha$ -bloquant. Seules 2 RCT, avec une période de suivi de 48 à 72 mois, ont pu démontrer une différence au niveau des scores symptomatiques (-0,8 et -2,5 sur une échelle de 0 à 35, une différence de 4 points étant significative d'un point de vue clinique). Les auteurs ont inclus 8 RCT portant sur l'association d'un  $\alpha$ -bloquant avec un anticholinergique, d'une durée de 2 à 4 mois. Dans 5 RCT, aucune différence n'a été démontrée ; dans 3 RCT, on a observé une différence au niveau des scores symptomatiques qui ne dépassait pas 1,7 points.

Le profil d'efficacité et d'innocuité de l'association d'un  $\alpha$ -bloquant avec un anticholinergique a également été évalué dans une méta-analyse récente <sup>3, 4</sup>. Les auteurs ont trouvé 7 RCT dans lesquelles l'association était comparée à un  $\alpha$ -bloquant en monothérapie. Les études concernaient différents types et différentes doses d' $\alpha$ -bloquants et d'anticholinergiques. L'association, comparée à l' $\alpha$ -bloquant en monothérapie, n'aboutissait pas à une amélioration cliniquement significative sur une partie du score IPSS qui évalue les difficultés de retenir l'urine: 0,7 points de différence sur une échelle de 0 à

15. Le nombre de mictions diminuait de 0,69 mictions par jour. L'association entraîne un risque plus élevé de rétention en comparaison avec l' $\alpha$ -bloquant en monothérapie.

- a. Méta-analyse ayant pu regrouper les données de 7 RCT contrôlées par placebo portant au total sur 3.629 patients. Les anticholinergiques étudiés étaient la toltérodine ER (4 mg), l'oxybutynine ER (10 mg), la solifénacine (2,5-5 mg) et la fésotérodine (4-8 mg). La plupart des RCT ont étudié la tamsulosine. En comparaison avec l' $\alpha$ -bloquant en monothérapie, les scores obtenus par le traitement combiné sur l'IPSS-storage (partie de l'IPSS, échelle de 0 à 15 points) étaient significativement meilleurs d'un point de vue statistique: -0,73 (IC à 95 % -1,09 à -0,37), mais l'impact clinique reste incertain. Le traitement combiné est également associé à un nombre statistiquement significativement moins grand de mictions/24 heures: -0,69 (IC à 95 % -0,97 à -0,41), ici aussi, on peut douter de l'impact clinique. Le NNH pour provoquer avec le traitement combiné 1 cas supplémentaire de rétention aiguë s'élevait à 101 (IC à 95 % 60 – 267) (OR 3,05, IC à 95 % 1,54 – 6,02).

D'après une analyse post-hoc de l'étude REDUCE, le dutastéride diminue de manière significative la progression clinique chez les hommes asymptomatiques atteints d'HBP<sup>5</sup>. La progression clinique consistait en une augmentation d'au moins 4 points sur l'*International Prostate Symptom Score* (IPSS), une rétention urinaire aiguë, une infection des voies urinaires ou une intervention chirurgicale. Dans un sous-groupe d'hommes asymptomatiques présentant un volume prostatique > 40 mL et un score IPPS < 8, la progression clinique de l'HBP étaient significativement moins grande avec le dutastéride qu'avec le placebo<sup>a</sup>. Les cas de diminution de la libido, de dysfonction érectile et de gynécomastie étaient significativement plus fréquents suite à l'utilisation de dutastéride, en comparaison avec le placebo. L'étude REDUCE a été menée afin d'évaluer le dutastéride dans la prévention du cancer de la prostate chez les hommes à risque élevé de cancer de la prostate. Les analyses post-hoc doivent être interprétées avec la prudence requise.

- a. Chez 1.617 hommes asymptomatiques présentant un volume prostatique > 40 mL et un score IPPS < 8, le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour a été comparé à un placebo. Pendant 4 ans, la progression clinique de l'HBP a été surveillée à l'aide d'un critère d'évaluation composé : augmentation du score IPPS  $\geq$  4 points, rétention urinaire aiguë, infection des voies urinaires ou chirurgie de la prostate. Parmi les 464 (29 %) hommes présentant une progression clinique de l'HBP, 297 (36 %) étaient inclus dans le groupe placebo et 167 (21 %) dans le groupe traité par dutastéride ( $p < 0,001$ ). Le NNT était de 7 sur 4 ans de traitement. On a observé une rétention urinaire aiguë chez 63 patients dans le groupe placebo, contre 13 dans le groupe traité par dutastéride ( $p < 0,001$ ). Respectivement 39 et 7 patients ont subi une chirurgie de la prostate ( $p < 0,001$ ). Les cas de diminution de libido, de dysfonction érectile et de gynécomastie étaient significativement plus fréquents avec le dutastéride, en comparaison avec le placebo.

Chez les hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP, des injections de toxine botulinique de type A dans la prostate ne sont pas plus efficaces que le placebo<sup>6</sup>.

- a. RCT ayant randomisé 315 hommes présentant des symptômes modérés à sévères liés à l'HBP entre un traitement par injections de toxine botulinique de type A dans la

prostate ou un placebo. Après 12 semaines, on n'a pas observé de différences entre les deux groupes. La réponse placebo était importante: chez 60 % des patients, on a observé une amélioration de plus de 4 points sur une échelle de 0 à 35.

### Effets indésirables

Des inquiétudes avaient surgi quant à l'innocuité à long terme des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase, mais dans une étude de cohorte observationnelle prospective, l'utilisation d'inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase n'était pas associée à un risque accru de cancers de la prostate de haut grade <sup>7</sup>. Le nombre de cancers de la prostate de haut grade étant trop limité dans cette étude, les auteurs estiment que ce risque ne peut pas être définitivement exclu. Le nombre total de cancers de la prostate était moins élevé dans le groupe des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase.

- a. Étude de cohorte observationnelle prospective ayant suivi 38.058 hommes pendant 14 ans. On a enregistré l'incidence du cancer de la prostate suivant l'évolution de la maladie et l'usage d'inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase. Pendant 448.803 années-personnes, 3.681 cancers de la prostate ont été enregistrés, dont 456 de haut grade. L'usage d'inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase n'aboutissait pas à un risque accru de cancers de la prostate de haut grade (HR 0,97, IC à 95 % 0,64 -1,46). Le risque d'un cancer de la prostate, quel que soit le type, était moins élevé avec les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase (HR 0,77, IC à 95 % 0,65-0,91).

Lareb, le centre de pharmacovigilance néerlandais, a reçu notifications de sécheresse de la bouche liée à l'usage de divers  $\alpha$ -bloquants: tamsulosine (6 notifications), doxazosine (2), silodosine (1) et térasozine (1) <sup>8</sup>.

### Références

1. Rees J, Bultitude M, Challacombe B. The management of lower urinary tract symptoms in men. *BMJ* 2014;348:g3861. DOI: 10.1136/bmj.g3861.
2. Lim LS, Sperling B. Review: Adding alpha1-blockers to 5alpha-reductase inhibitors improves lower urinary tract symptoms in men. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc2, Mar 18. Comment on: Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013;64:228-43., DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02002.
3. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
4. Brett AS.  $\alpha$ -blockers vs.  $\alpha$ -blockers plus anticholinergics for benign prostatic hyperplasia *Journal Watch* 2014, January 16. Comment on: Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
5. Rédaction Minerva. HBP : progression ralentie sous dutastéride ? *Minerva en ligne* 2013;15/12/2013. Comment on: Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in

- asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:f2109. DOI: 10.1136/bmj.f2109.
6. McVary KT, Roehrborn CG, Chartier-Kastler E, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of OnabotulinumtoxinA 200 U to Treat Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2014, Feb 7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.004.
  7. Preston MA, Wilson KM, Markt SC, et al. 5alpha-reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:1301-7, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1600.
  8. Lareb. Tamsulosine en droge mond. *Gebu* 2013;47:94.

## Hypertrophie bénigne de la prostate

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2013

L'indication du tadalafil 5 mg (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 utilisé dans les troubles de l'érection) a été élargie au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Dans un article du *Drugs and Therapeutics Bulletin*, on conclut que le tadalafil n'a pas de place dans le traitement de l'HBP<sup>a</sup>. L'effet clinique limité et le coût élevé constituent les principaux arguments. Le tadalafil a été comparé à un placebo dans 4 RCT. La différence par rapport au placebo sur l'IPSS (un questionnaire validé évaluant les symptômes, scores allant de 0 à 35) s'élevait à 2,6 points maximum. Aucune étude n'a été publiée qui ait comparé directement le tadalafil à un  $\alpha$ -bloquant ou un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase.

- a. Article de synthèse traitant de 4 RCT contrôlées par placebo et d'une étude de suivi ouverte<sup>1</sup>. Des hommes âgés de plus de 45 ans atteints d'HBP ont été traités pendant 12 semaines avec du tadalafil à 5 mg ou un placebo. Les différences par rapport au placebo sont statistiquement significatives et varient entre 1,9 à 2,6 sur une échelle de 0 à 35 (IPSS), mais l'impact clinique en est limité. Les effets indésirables les plus fréquents sont dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, mal de dos et céphalées. Dans 1 étude, l'un des groupes était également traité avec de la tamsulosine, et les résultats suggèrent une équivalence<sup>2</sup>. Cette étude n'ayant pas été menée dans l'objectif de déterminer une différence par rapport à la tamsulosine, il n'est pas possible de se prononcer à ce sujet.

Après 18 ans de suivi de l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), qui avait comparé le finastéride administré à titre préventif avec un placebo chez des hommes sans symptômes mais ayant un risque élevé de développer un cancer de la prostate (voir les Folia d'octobre 2012), on n'a pas constaté de différence en termes de mortalité. On a calculé un taux de survie à 10 ans de 79 % dans les deux groupes<sup>4,5</sup>. Ceci confirme que le finastéride n'a pas de place dans la prévention du cancer de la prostate.

- a. Au début de l'étude, 18.880 patients ont été randomisés entre un traitement par finastéride et un placebo. Après 7 ans, on a constaté un cancer de la prostate chez 10,5 % dans le groupe traité par finastéride et chez 14,9 % dans le groupe placebo (RR 0,70; IC 95 % 0,65 à 0,76,  $p < 0.001$ ). A la fin de l'étude, les patients atteints du cancer de la prostate ont fait l'objet d'un suivi pendant une période totale de 18 ans à compter du début de l'étude. Le rapport de hasards concernant la mortalité dans le groupe finastéride était de 0,93 (IC à 95 % 0,78 à 1,12,  $p = 0.45$ ). On a calculé un taux de survie à 10 ans de 79 % dans les deux groupes. On n'a pas observé de différence statistiquement significative en termes de mortalité entre le finastéride et le placebo chez les patients atteints de tumeurs de bas grade et les patients atteints de tumeurs de haut grade.

Une étude cas-témoins menée chez des patients présentant des symptômes d'HBP ayant été traités pendant 4 ans avec un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase, révèle une réduction du risque de cancer de la prostate de bas grade et aucune augmentation du risque de cancer de la prostate de haut grade, ce qui contredit les conclusions d'études antérieures selon lesquelles les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase augmenteraient le risque de tumeurs de haut grade<sup>a</sup>.

- a. Dans cette étude cas-témoins, 26.735 cas ont été appariés à 133.671 témoins<sup>6</sup>. Dans chaque groupe, 5 % étaient traités par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase en raison d'HBP. Une analyse multivariée révèle une réduction du risque de cancer de la prostate après un traitement de 4 ans avec un inhibiteur de la 5-alpha-réductase (RC 0,89; IC à 95 % 0,84 à 0,94). Cette réduction ne concerne que les tumeurs de score de Gleason 2-6 (RC 0,88, IC à 95 % 0,80 à 0,96) et de score de Gleason 7 (RC 0,85; IC à 95 % 0,77 à 0,94). On n'a pas constaté d'effet sur les tumeurs de haut grade (score de Gleason 8-10).

Lareb, le centre de pharmacovigilance des Pays-Bas, a reçu, jusqu'en janvier 2012, neuf rapports de cas de dépression liés à la tamsulosine, un  $\alpha_1$ -bloquant<sup>7</sup>. Chez 8 de ces patients, les symptômes de dépression disparaissaient à l'arrêt de la tamsulosine, ce qui augmente la probabilité d'un lien causal.

## Références

1. Anonymous. Tadalafil for benign prostatic hyperplasia. DTB 2013;51:93-6
2. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled trial. Eur Urol 2012;61:917-25
3. 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. Epub 2003 Jun 24
4. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010;362:1192-202
5. Thompson IL, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. N Engl J Med 2013;369;7:603-10
6. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelsson A, et al. Use of 5- $\alpha$ -reductase-inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study. BMJ 2013; Jun 18;346:f3406. doi: 10.1136/bmj.f3406
7. Anonymous. Tamsulosine en depressieve klachten. Gebu 2012;46:82

## Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ?

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2012

Le **tadalafil** 5 mg, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 pour le traitement des troubles de l'érection, a été autorisé par la FDA et l'EMA dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Deux études randomisées ont pu démontrer une amélioration statistiquement significative du score I-PSS (*International Prostate Symptom Score*, un questionnaire validé), en comparaison avec un placebo. La différence par rapport au placebo était de 2,6 points sur une échelle de 0-35, une différence minimale de 4 points étant considérée comme ayant un impact clinique<sup>a</sup>. Ces études ne donnent pas d'informations sur les associations éventuelles avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, tels que les  $\alpha$ -bloquants ou les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase.

- a. 2 RCT, incluant respectivement 1.058 et 281 hommes atteints d'une HBP, ont comparé le tadalafil (5 à 20 mg) avec un placebo. Le critère d'évaluation primaire était la différence au niveau du score I-PSS (0-35) après 12 semaines. Pour la dose de 5 mg, la différence par rapport au placebo était de 2,6 points ( $p < 0,001$ ). On n'a pas observé de différences au niveau des paramètres urodynamiques (débit maximal, résidu post-mictionnel). Les effets indésirables les plus fréquents étaient une augmentation de l'érection (5,1 %), une dyspepsie (4,3 %) et des douleurs dorsales (3,6 %). On n'a pas constaté d'effet indésirable sévère ni de priapisme<sup>1-3</sup>. Seule la dose de 5 mg est enregistrée pour la prise en charge de l'HBP.

Chez les patients en surveillance active d'un cancer de la prostate de bas grade, on a vérifié si le **dutastéride** pouvait ralentir la progression de la maladie. 302 hommes chez lesquels un cancer de la prostate de bas grade avait récemment été diagnostiqué, ont été traités pendant 3 ans avec 0,5 mg de dutastéride ou un placebo. Le critère d'évaluation primaire combiné, progression pathologique évaluée par des biopsies de la prostate ou progression thérapeutique, a été atteint après 3 ans chez 38 % dans le groupe traité au dutastéride, contre 48 % dans le groupe placebo<sup>a</sup>. Cette étude ne permet pas de se prononcer au sujet de l'effet du dutastéride sur le développement de tumeurs de haut grade ayant une signification clinique.

- a. Dans une RCT incluant 302 hommes chez lesquels on avait récemment ( $< 14$  mois) diagnostiqué un cancer de la prostate de bas grade (T1c-T2a, score Gleason  $\leq 6$ , PSA  $\leq 11$  ng/ml) et dont l'espérance de vie était supérieure à 5 ans, on a comparé un traitement par 0,5 mg de dutastéride avec un placebo. Le critère d'évaluation primaire combiné "délai de progression pathologique (biopsies de la prostate) ou progression thérapeutique (instauration d'un traitement tel que prostatectomie, radiothérapie ou traitement hormonal)" a été atteint après 3 ans chez 38 % des patients traités au dutastéride contre 48 % dans le groupe placebo (HR 0,62; IC à 95 % 0,43 à 0,89;  $p = 0,009$ ). Dans le groupe placebo, après 3 ans, 51 patients présentaient une progression pathologique et 19 une progression thérapeutique,

contre 43 et 11 patients dans le groupe traité au dutastéride. Cette étude n'avait pas suffisamment de puissance statistique pour une évaluation spécifique de la progression pathologique<sup>4</sup>.

La **silodosine**, l'un des quatre  $\alpha$ -bloquants pour l'HBP commercialisés en Belgique, est aussi efficace que les autres  $\alpha$ -bloquants mais entraîne plus fréquemment une éjaculation rétrograde et des troubles de l'éjaculation<sup>a</sup>.

- a. Dans 3 RCT en double aveugle contrôlées par placebo, incluant au total 1.900 patients, la silodosine s'avérait légèrement plus efficace que le placebo en termes de contrôle des symptômes, et aussi efficace que la tamsulosine. La silodosine était plus fréquemment associée à une éjaculation rétrograde que la tamsulosine (14 % contre 2 %). Il ressort de données de pharmacovigilance provenant de l'Espagne que la plupart des cas d'éjaculation rétrograde ou de troubles de l'érection provoqués par des  $\alpha$ -bloquants sont rapportés avec la silodosine (52,6 % contre 11,7 % pour tous les autres  $\alpha_1$ -bloquants)<sup>5</sup>.

En cas de prise en charge non médicamenteuse de l'HBP, il importe de vérifier si le patient prend des médicaments agissant sur les voies urinaires. Les antihistaminiques, les sympathicomimétiques, les anticholinergiques, les diurétiques et en particulier les bronchodilatateurs et les antidépresseurs sont susceptibles de perturber la vidange de la vessie<sup>a</sup>. L'article ne spécifie pas quels sont les bronchodilatateurs mis en cause.

- a. Une étude d'observation dans laquelle 84.170 patients ont été suivis pendant 1 an grâce à des questionnaires, et dont on a suivi les prescriptions médicales. D'après l'analyse, 10 % des troubles de la fonction vésicale seraient d'origine médicamenteuse. Le risque est le plus grand avec les bronchodilatateurs (OR 1,22 (IC à 95 % 1,15 à 1,29)) et les antidépresseurs (OR 1,39 (IC à 95% 1,32 à 1,47))<sup>6</sup>.

## Références

1. Sarma AV, Wei JT. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. N Engl J Med 2012; 367: 248-257.
2. Roehrborn C, McVary K, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. J Urol 2008;180:1228-34.
3. McVary K, Roehrborn C, Kaminetsky J, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2007;177:1401-7.
4. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;379:1103-11.
5. Rédaction Prescrire. Silodosine (Silodyx<sup>o</sup>, Urorec<sup>o</sup>): 6e alpha-1 bloquant en urologie, sans plus d'intérêt. Revue Prescrire 2011; 31:255.

6. Wuerstle MC, Van Den Eeden SK, Poon TK, et al. Contribution of common medications to lower urinary tract symptoms in men. *Arch Intern Med* 2011;171: 1680-1.

## Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate

(Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2011)

### Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Aussi bien le **finastéride** que le **dutastéride** ont été étudiés dans la prévention du cancer de la prostate. Il ressort d'études randomisées contrôlées par placebo que le finastéride (5 mg par jour pendant 7 ans) et le dutastéride (0,5 mg par jour pendant 4 ans) diminuent le risque du cancer de la prostate de respectivement 25% et 23%<sup>a</sup>. Cette réduction du risque s'explique principalement par une diminution du nombre de tumeurs de bas grade (score Gleason 6 ou moins). Le nombre de tumeurs de haut grade (score Gleason 8-10) avait toutefois augmenté de 1,1% avec le placebo jusqu'à 1,8% avec le finastéride, et de 0,5% avec le placebo jusqu'à 1% avec le dutastéride. Sur base de ces données, la FDA a décidé de compléter les RCP de ces deux médicaments en y mentionnant une mise en garde contre le risque accru de tumeurs de haut grade. L'élargissement de l'indication vers la prévention du cancer de la prostate avait préalablement déjà été refusé.

- a. L'étude PCPT<sup>1</sup> incluant 18.882 patients et l'étude REDUCE<sup>2</sup> incluant 8.231 patients ont examiné respectivement le finastéride et le dutastéride dans la prévention du cancer de la prostate. Les patients inclus présentaient un risque accru de cancer de la prostate (âge, taux de PSA accru). Le finastéride diminuait après 7 ans le risque de cancer de la prostate de 24,8% (IC à 95% 18,6 à 30,6), le dutastéride après 4 ans de 22,8% (IC à 95% 15,2 à 29,8). Le finastéride entraînait une augmentation du pourcentage de tumeurs de haut grade (score Gleason 8-10) de 1,1% avec le placebo jusqu'à 1,8% (RR=1,70 (IC à 95% 1,23 à 2,34, p=0,001). Le dutastéride entraînait une augmentation de 0,5% jusqu'à 1% (RR=2,0; p=0,0196)<sup>1,2</sup>.

Une synthèse récente de *Cochrane* concernant le finastéride confirme le message de la Fiche de transparence. Le finastéride est susceptible d'améliorer de façon très limitée les scores symptomatiques chez les hommes présentant une hypertrophie de la prostate (supérieure à 40 ml) après au moins 6 mois de traitement: 1 à 2,2 points d'amélioration sur une échelle de 0-35, en comparaison avec le placebo, la différence ayant un impact clinique à partir de 4 points<sup>3</sup>.

Une mise à jour précédente de la Fiche de transparence mentionnait des études ayant comparé le **Serenoa repens** avec un placebo sans trouver d'effet; des critiques ont toutefois été émises concernant la faible dose utilisée. Une étude contrôlée par placebo a étudié, sur une liste de scores symptomatiques validée (AUASI, 0-35), l'effet de l'augmentation de la dose de Serenoa repens de 320 mg à 640 mg après 24 semaines et jusqu'à 960 mg après 48 semaines. Après 72 semaines, la différence entre le Serenoa repens et le placebo était de 0,79 points, une différence non significative<sup>a</sup>. C'est pourquoi, dans une mise à jour récente de *Clinical Evidence*, l'évaluation du Serenoa repens a été modifiée: 'probablement bénéfique' devient 'probablement non bénéfique'<sup>5</sup>.

- a. Etude en double aveugle contrôlée par placebo incluant 369 hommes présentant un débit urinaire maximal d'au moins 4 ml/s et un score AUASI entre 8 et 24. Avec le Serenoa repens à 960 mg, le score diminuait après 72 semaines de 14,42 à 12,22 (-2,20 points, IC à 95% -3,04 à -0,36); avec le placebo, il diminuait de 14,69 à 11,70 (-2,99 points, IC à 95% -

3,81 à -2,17). On n'a pas non plus démontré de différences en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires tels que la nycturie, le débit urinaire maximal, le résidu postmictionnel<sup>4</sup>.

Dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate, il n'y a pas de place pour la **dihydrotestostérone** administrée par voie transdermique, telle qu'elle est parfois utilisée aux Etats-Unis. La dihydrotestostérone par voie transdermique (70 mg), non disponible en Belgique en tant que médicament enregistré, ne diminue pas le volume prostatique, en comparaison avec le placebo. Par contre, les investigateurs ont constaté des effets indésirables tels que des taux de PSA accrus, de la polycythémie et des valeurs diminuées à la densitométrie osseuse<sup>6</sup>.

## Références

1. 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.
2. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; for the REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
3. Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub3
4. Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms. *JAMA* 2011;306:1344-51.
5. McNicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2011 [cited September 19]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
6. Idan A et al. Long term effects of dihydrotestosteron treatment on prostate growth in healthy, middle-aged men without prostate disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:621-32.

# Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2010

## Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

### *Association d'un alpha-bloquant à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase*

Chez les hommes présentant une hypertrophie de la prostate ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ ), **l'association de tamsulosine et de dutastéride** est associée après 4 ans de traitement à une diminution du risque de rétention aiguë ou des interventions chirurgicales suite à l'HBP, comparé à la tamsulosine seule: dans cette étude, 13 patients devaient être traités avec l'association pendant 4 ans pour prévenir un cas supplémentaire de rétention aiguë ou de chirurgie, comparé à la tamsulosine seule. On n'a pas pu démontrer de différence significative en comparaison au dutastéride seul. L'association aboutit par ailleurs à une amélioration statistiquement significative des symptômes par rapport à la monothérapie avec chacun de ces médicaments; la différence est cependant faible et n'a probablement pas d'impact clinique. Le dutastéride était plus fréquemment associé à un dysfonctionnement érectile, une éjaculation rétrograde et une diminution de la libido<sup>a</sup>.

- a. Résultats sur une période de 4 ans issus de l'étude CombAT (association Avodart et tamsulosine). La RCT incluait 4.844 hommes  $\geq 50$  ans présentant des symptômes au moins modérément sévères selon l'IPSS ( $\geq 12$ ) et ayant une hypertrophie de la prostate ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ , PSA 1,5 - 10 ng/ml), qui ont été randomisés entre l'association de dutastéride et de tamsulosine et chacun de ces traitements en monothérapie. Dans le bras traité par l'association, 4,2% des patients présentaient après 4 ans une rétention ou le besoin d'une intervention chirurgicale contre 11,9% dans le groupe 'tamsulosine' et 5,2% dans le groupe 'dutastéride'. Dans le bras traité par l'association, le score IPSS diminuait (échelle de 0 - 35) après 4 ans de 6,3, une différence minime par rapport à la tamsulosine (3,8) et au dutastéride (5,3)<sup>1</sup>.

### *Ajout d'un anticholinergique*

Une étude récente confirme la place limitée de l'ajout d'un **anticholinergique** au traitement chez des hommes présentant des symptômes d'une vessie hyperactive malgré un traitement avec un alpha-bloquant. Après 12 semaines, le traitement avec la toltérodine en libération prolongée est associé à une amélioration minimale et sans grand impact clinique au niveau des symptômes d'hyperactivité vésicale (par exemple miction nocturne impérieuse: 1 miction de moins toutes les 5 nuits). Les auteurs concluent que l'association n'aboutit pas à davantage de rétentions aiguës, mais excluent néanmoins les patients présentant un risque accru de rétention aiguë (résidu post-mictionnel  $\geq 200 \text{ ml}$ , antécédents de rétention,...)<sup>a</sup>. Une étude de cohorte rétrospective révèle par contre que le risque de rétention aiguë est surtout accru durant le premier mois du traitement aux anticholinergiques en cas de vessie hyperactive et que la prudence reste de mise<sup>b</sup>.

- a. RCT en double aveugle incluant 652 hommes qui présentaient des symptômes au moins modérément sévères d'hyperactivité vésicale selon le *Patient Perception of Bladder Condition*, et avaient reçu un alpha-bloquant pendant au moins un mois. Après 12 semaines de traitement par l'association (alpha-bloquant + toldérodine ER 4 mg), on n'a pas constaté de différence statistiquement significative par rapport à l'association 'alpha-bloquant + placebo' en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, à savoir

l'amélioration sur l'échelle PPBC. Sur les critères d'évaluation secondaires, les différences suivantes ont été observées: score IPSS storage: -0,5 (échelle de 15); épisodes impérieux sur 24 h: -1,1; mictions sur 24 h: -0,6; mictions diurnes: -0,5; impériosités diurnes: -0,8<sup>2</sup>.

- b. Etude *Nested case control* (issue d'une cohorte rétrospective), 1.844 patients en première ligne, âgés de 20 à 84 ans, incidence de la rétention aiguë: 1 sur 1000 années-patients. Le risque relatif était le plus grand pendant les 30 premiers jours du traitement: RR = 8,3 (IC à 95% de 4,8 à 14,2), le risque étant encore plus élevé chez les patients présentant des affections urogénitales: RR = 14,2 (IC à 95% de 6,8 à 29,6). Après 30 jours, le RR diminue jusqu'à 2,0 (IC à 95% de 1,2 à 3,1)<sup>3</sup>.

## Références

1. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4 year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57:123-31.
2. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolderodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009;56:534-43.
3. Martin-Merino E, Garcia-Rodriguez LA, Masso-Gonzalez EL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol* 2009; 182: 1442-8.

# Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate: mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2009

## Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Une mise à jour de la revue Cochrane sur l'efficacité de l'extrait de *Serenoa repens* n'a révélé, après inclusion de nouvelles études randomisées contrôlées, aucune efficacité du *Serenoa repens*, par rapport au placebo, sur les scores des symptômes urinaires et les paramètres urodynamiques. La fréquence de la nycturie a toutefois légèrement diminué (- 0,8 fois par nuit) mais ceci n'est probablement pas cliniquement significatif<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse de 14 RCT; durée des études 4-60 semaines (19 semaines en moyenne); patients présentant des symptômes modérément sévères; *Serenoa repens* 320 mg/j en monothérapie versus placebo. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le score des symptômes urinaires (2 RCT) et le débit mictionnel maximal (10 RCT). En ce qui concerne la fréquence de nycturie, l'extrait de *Serenoa repens* s'avère un peu plus efficace que le placebo (9 RCT: -0,78 fois par nuit; IC à 95% -1,34 à -0,22), mais cette différence n'est plus significative lorsque seules les études de meilleure qualité sont prises en compte (-0,31 visites nocturnes; IC à 95% -0,70 à 0,08)<sup>1</sup>.

Il ressort d'études antérieures que l'association de médicaments n'apporte pas de bénéfice cliniquement pertinent. Dans une étude de courte durée chez des hommes présentant des troubles urinaires du bas appareil, parfois accompagnés d'incontinence d'urgence, **l'association d'oxybutinine et de tamsulosine** induit une légère amélioration du score des symptômes (1,7 points sur une échelle de 0-35), par rapport à une monothérapie avec la tamsulosine. On peut douter de l'impact clinique de cette différence<sup>a</sup>.

- a. RCT en double aveugle portant sur 420 patients ayant des troubles urinaires modérés à sévères du bas appareil (I-PSS  $\geq$  13). Les symptômes consistaient surtout en une miction fréquente et impérieuse, avec dans certains cas une incontinence d'urgence (appelée "storage LUTS"). On n'a pas rapporté si les patients présentaient une augmentation du volume prostatique. L'association de l'alpha-bloquant tamsulosine à l'anticholinergique oxybutinine a été comparée à la tamsulosine seule. Après 12 semaines, l'amélioration des symptômes, mesurée sur l'échelle IPSS, était statistiquement significativement plus importante dans le groupe traité par la thérapie combinée (6,9 contre 5,2 points d'amélioration sur une échelle de 0 à 35; p=0,006). On n'a pas observé de différence au niveau de la fréquence des effets indésirables<sup>2,3</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables ?

Les inhibiteurs de la réductase 5- $\alpha$  inhibent la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, qui est plus puissante. On ne disposait pas de données concernant l'impact éventuel d'un traitement prolongé avec ces médicaments sur la qualité osseuse. Il ressort d'études épidémiologiques récentes qu'un traitement par **finastéride** pendant 10 ans n'entraîne pas une incidence accrue des fractures de la hanche<sup>4</sup>.

## Références

1. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub2.
2. Schwenk TL. Oxybutinin and tamsulosin for men with lower urinary tract symptoms. Journal Watch General Medicine October 7, 2008. Comment on: MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Pro 2008;83:1002-10.
3. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Pro 2008;83:1002-10.
4. Jacobsen SJ, Cheetham TC, Haque R, et al. Association between 5- $\alpha$  reductase inhibition and risk of hip fracture. JAMA 2008;300:1660-4.

# Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate: mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

## Existe-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Une étude récente à grande échelle confirme le message de la Fiche de transparence: la plus-value de **l'association de plusieurs médicaments** n'est pas clairement prouvée. L'association de dutastéride et de tamsulosine entraîne une légère diminution des symptômes par rapport à une monothérapie avec chacun de ces médicaments, mais on peut douter de la signification clinique de cette différence<sup>a</sup>. Cela vaut également pour l'association de doxazosine et de finastéride versus monothérapie: dans le groupe traité par l'association, on observait 0,2 épisodes de nycturie de moins par nuit par rapport au groupe traité par monothérapie, une différence négligeable sur le plan clinique<sup>b</sup>.

- a. Analyse intérimaire après 2 ans d'une RCT en double aveugle d'une durée totale de 4 ans. 4.844 patients présentant des troubles de LUTS (symptômes des voies urinaires inférieures) modérés à sévères (I-PSS  $\geq$  12) et une augmentation du volume de la prostate ( $\geq$  30 cc) ont été randomisés entre une association de tamsulosine et de dutastéride, et l'un des deux traitements en monothérapie. Après 2 ans, l'amélioration des symptômes, mesurée par le score IPSS, était significativement plus importante dans le groupe traité par l'association: score final de 6,2 pour l'association contre 4,9 pour le dutastéride et 4,3 pour la tamsulosine<sup>1,2</sup>.
- b. Analyse complémentaire de l'étude MTOPS (N Engl J Med 2003). 3.047 patients ont été suivis pendant 4,5 ans. Traitement par association de doxazosine et de finastéride versus chacun de ces deux médicaments en monothérapie. Après 1 et 4 ans, le groupe traité par la doxazosine et le groupe traité par l'association présentaient 0,2 épisodes de nycturie de moins par nuit par rapport au placebo (SS). Le finastéride en monothérapie ne s'avérait pas plus efficace que le placebo<sup>3,4</sup>.

## Existe-t-il de nouvelles données concernant le traitement invasif?

Même après des méta-analyses récentes, le rapport entre l'efficacité des techniques plus récentes et moins invasives et celle d'une résection transurétrale de la prostate (RTUP) n'est pas clair. Les études disponibles sont de petite taille et de courte durée. Des traitements au laser et par vaporisation semblent tout aussi efficaces qu'une RTUP, mais entraînent moins de complications<sup>a</sup>. La thérapie par micro-ondes offre un bénéfice statistiquement significatif, mais peu pertinent du point de vue clinique, comparé à une RTUP<sup>b</sup>. Dans un rapport récent, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé conclut qu'une RTUP reste actuellement le traitement standard<sup>8</sup>.

- a. Méta-analyse de 45 RCT portant au total sur 3.970 patients. Des technologies plus récentes (principalement différents types de laser et vaporisation; pas de micro-ondes ni de fréquence radio) ont été comparées à une RTUP. Aucune différence n'a été retrouvée après 12 mois en ce qui concerne l'amélioration du contrôle des symptômes et des paramètres urodynamiques. Les techniques plus récentes sont toutefois associées à un plus faible besoin en transfusion sanguine (4,8% vs. 0,7%) et une plus courte durée d'hospitalisation. Les études sont de qualité moyenne à faible et le nombre de patients est restreint<sup>5,6</sup>.

- b. Méta-analyse de 6 RCT comparant une thérapie par micro-ondes à une RTUP. Un bénéfice faible mais statistiquement significatif a été retrouvé avec la thérapie par micro-ondes sur le score IPSS (DMP = -1,36 (IC à 95%: -2,25 à -0,46) et les paramètres urodynamiques. Un traitement par micro-ondes entraînerait moins de complications<sup>7</sup>.

## Références

1. Brett AS. Combined drug therapy for BPH. *Journal Watch General Medicine* February 7, 2008. Comment on: Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179:616-21.
2. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179:616-21.
3. Brett AS. Does BPH treatment reduce nocturia? *Journal Watch General Medicine* November 8, 2007. Comment on: Johnson TM et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;178:2045-50.
4. Johnson TM et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;178:2045-50.
5. Lourenco T, Pickard R, Vale L, et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;337:36-9.
6. Elliott SP. Endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate. *BMJ* 2008;337:4-5.
7. Hoffman RM, Monga M, Elliot SP, MacDonald R, Wilt TJ. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004135. DOI: 10.1002/14651858.CD004135.pub2.
8. Obyn C, Mambourg F. Evaluation de certains nouveaux traitements du cancer de la prostate et de l'hypertrophie bénigne de la prostate: Ultrasons focalisés de haute densité (HIFU) pour le cancer de la prostate. Vaporisation photosélective de la prostate (PVP) et holmium laser pour l'hypertrophie bénigne de la prostate. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2008. KCE reports 89B (D/2008/10.273/62)

# Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Juillet 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de juillet 2005 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2007 à janvier 2008. **Ce qui a été repris des mises à jour est indiqué en couleur.**

## Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions .....	2
1. Définition et épidémiologie.....	3
2. Evolution naturelle – objectif du traitement .....	3
3. Critères d'évaluation utilisés dans les études.....	4
4. Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate .....	5
4.1. Mesures générales.....	5
4.2. Efficacité des traitements médicamenteux .....	6
4.3. Traitement invasif .....	13
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinents.....	16
6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.....	17
Références .....	19

### Messages essentiels

- Les symptômes que présentent les patients atteints d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sont très variables. Des symptômes d'HBP ne justifient pas systématiquement une recherche active d'un cancer de la prostate.
- La nécessité de traiter l'HBP doit être évaluée en fonction des plaintes du patient.
- Les médicaments n'ont qu'un effet limité sur les symptômes.
- Un effet bénéfique sur les symptômes semble mieux documenté pour les  $\alpha_1$  bloquants. Les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase semblent moins efficaces sur les symptômes. L'efficacité de l'extrait du Serenoa repens semble comparable à celle des autres traitements médicamenteux, bien qu'aucun effet n'ait pu être démontré en cas de plaintes plus sévères.
- La chirurgie a un effet nettement plus important sur les symptômes. La place exacte des techniques moins invasives n'est pas établie.

*Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)*

## Résumé et conclusions

Des plaintes liées à une hypertrophie bénigne de la prostate sont fréquentes. La manière dont le patient supporte cette affection est très variable. Dans la littérature, la terminologie «hypertrophie bénigne de la prostate» est de plus en plus souvent remplacée par «TUBA» (Troubles Urinaires du Bas Appareil), étant donné que les troubles ne concernent pas seulement la prostate. Le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate doit être considéré comme un traitement de confort. Les complications telles une rétention urinaire aiguë sont rares et la prévention de celles-ci ne doit dès lors pas être considérée comme un objectif principal du traitement.

Il n'y a pas de lien entre les symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate et l'incidence du cancer de la prostate; la recherche systématique d'un carcinome de la prostate en présence de tels symptômes ne se justifie donc pas.

L'évolution des symptômes liés à l'hypertrophie de la prostate est imprévisible. Un suivi attentif d'une durée de cinq ans a montré que la majorité des patients avec des troubles modérément sévères ne présentent pas d'aggravation des troubles. Étant donné l'imprévisibilité de l'évolution spontanée et l'importance de l'effet placebo, le résultat d'un traitement, quel qu'il soit, est difficile à évaluer.

La mesure du volume prostatique et de paramètres urodynamiques, comme le débit urinaire maximal, est peu significative, étant donné que ces résultats ne sont pratiquement pas en relation avec les symptômes. Des questionnaires sont utilisés dans le but d'objectiver au mieux les symptômes, mais la corrélation entre les questionnaires et la qualité de vie est plutôt faible. Ces questionnaires sont cependant utilisés dans presque toutes les études.

Des mesures générales comme éviter les boissons contenant de la caféine, boire moins le soir ou uriner en deux temps peuvent être utiles. Bien qu'il n'existe que de rares études à ce sujet, ces mesures valent la peine d'être envisagées.

Toutes les études portant sur des médicaments ont inclus exclusivement des hommes présentant des troubles légers à modérément sévères d'HBP.

- Les  $\alpha_1$ -bloquants n'ont qu'un effet limité sur les scores et les paramètres urodynamiques; le bénéfice apparaît dans le mois et persiste pendant plusieurs années. L'hypotension orthostatique représente un effet indésirable important, surtout chez les personnes âgées. Tous les  $\alpha_1$ -bloquants ont la même efficacité sur le plan symptomatique.
- Les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase ont un effet très limité sur les symptômes. Ils peuvent diminuer le risque de certaines complications (rares) pouvant survenir chez des patients dont la prostate est fortement hypertrophiée. Il faut attendre 6 mois avant de pouvoir évaluer leur effet. Il convient de tenir compte des effets indésirables antiandrogéniques possibles.
- Les  $\alpha_1$ -bloquants sont un peu plus efficaces que l'inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase finastéride en ce qui concerne l'amélioration des symptômes. Les deux classes de médicaments n'ont pas été comparées entre elles en ce qui concerne la prévention des complications.
- En phytothérapie, l'extrait de *Serenoa repens* a été le plus étudié. Sa place dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate reste incertaine.
- L'association de plusieurs médicaments n'apporte pas de plus-value prouvée.

L'efficacité d'un traitement intermittent n'a pas été étudiée, bien qu'il soit utilisé en pratique.

Une intervention chirurgicale doit être envisagée chez certains patients, p.ex. ceux présentant des symptômes sévères ou des complications. La résection transurétrale de la prostate reste le traitement de référence. Une nette amélioration des symptômes est observée chez environ 75% des patients; chez 25% des patients il n'y a pas d'amélioration voire même une aggravation. Le risque chirurgical et les effets indésirables à (moyen et) long terme sont limités. Environ 10% des patients signalent toutefois des problèmes d'impuissance ou d'incontinence. Plusieurs techniques ambulatoires moins invasives semblent prometteuses (certainement pour les patients très âgés ou malades). Leur place exacte n'est toutefois pas encore claire.

En conclusion, on peut dire que la place des médicaments dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate est limitée. Les traitements invasifs donnent des résultats nettement plus convaincants. D'autre part, étant donné l'évolution variable des symptômes, une expectation vigilante est acceptable.

## 1. Définition et épidémiologie

Dans la littérature, on utilise indifféremment les termes «hyperplasie prostatique bénigne» et «hypertrophie de la prostate» pour le même tableau<sup>29</sup>. L'*hypertrophie bénigne de la prostate* (HBP) est un concept histologique, entraînant parfois des symptômes au niveau du bas appareil urinaire: miction fréquente, impérieuse et incomplète, faiblesse du jet, dysurie et nycturie<sup>1,29</sup>. Il ressort des examens anatomo-pathologiques que l'hypertrophie de la prostate se développe à partir de la trentaine. L'origine de cette hyperplasie est inconnue et est probablement un signe normal de vieillissement. A l'âge de 80 ans, 90% des hommes présentent une hypertrophie de la prostate.

L'hyperplasie prostatique n'en-traîne pas toujours un gonflement de la prostate palpable au toucher rectal; le volume prostatique ne correspond pas à la présence et à la sévérité des symptômes. Etant donné qu'il ne semble pas y avoir de relation claire entre les symptômes mictionnels, le volume prostatique et le degré d'obstruction, on utilise actuellement le terme «Troubles Urinaires du Bas Appareil (TUBA)» dans la littérature internationale. Toutefois, puisque ce terme est fort large et concerne à la fois les hommes et les femmes, indépendamment de leur âge, nous garderons le terme HBP dans cette Fiche de transparence. Il s'agit donc du tableau clinique d'une miction plus difficile chez les hommes âgés de plus de 50 ans<sup>29</sup>.

Les symptômes de l'HBP sont généralement classés comme *irritatifs* (fréquence plus élevée des mictions, nycturie, irritations, miction impérieuse ou incontinence d'urgence) ou *obstructifs* (miction retardée, faiblesse du jet, goutte à goutte postmictionnel, sensation de miction incomplète et rétention urinaire)<sup>14</sup>.

Selon la définition utilisée, la prévalence de l'HBP est évaluée à 10 à 30% chez les hommes âgés de 70 à 75 ans<sup>1</sup>. Des études épidémiologiques ont montré que seul un petit pourcentage des hommes souffrant d'HBP consulte un médecin. A côté de la gêne ressentie, c'est souvent la peur d'un carcinome de la prostate qui constitue le motif de la consultation<sup>29</sup>.

## 2. Evolution naturelle – objectif du traitement

Les études montrent que les hommes atteints d'HBP peuvent s'attendre à une lente progression des symptômes. Les symptômes peuvent cependant aussi diminuer sans traitement. Chez des hommes présentant des symptômes modérément sévères et suivis pendant 5 ans, ceux-ci se sont améliorés chez 40%, sont restés identiques chez 45% et ne se sont aggravés que chez 15% des participants<sup>14</sup>. Il n'est pas possible de prédire l'évolution individuelle à long terme<sup>15</sup>.

De plus, d'autres facteurs peuvent aussi jouer un rôle dans la symptomatologie. Il s'agit des infections urinaires, AVC, atrophie cérébrale ou angoisse, insuffisance cardiaque, diminution de la capacité à concentrer les urines pendant la nuit, due au vieillissement, prise de médicaments<sup>15</sup>.

Une obstruction de longue durée de l'évacuation de la vessie due à l'hypertrophie de la prostate peut entraîner une diminution du volume fonctionnel de la vessie, avec épaissement de la paroi et accentuation des réflexes (ce qui entraîne une hyperactivité du detrusor). La manière dont les modifications physiopathologiques donnent lieu à des symptômes n'est pas encore bien connue<sup>15</sup>.

Outre les infections urinaires, une miction plus difficile peut également être compliquée par une rétention urinaire aiguë ou chronique et une incontinence vésicale. L'apparition d'hydronéphrose, une autre conséquence possible de l'HPB, peut entraîner des troubles de la fonction rénale<sup>29</sup> (dans moins de 2% des cas)<sup>30</sup>.

L'incidence de la rétention urinaire aiguë est de 1 à 2% par an chez les hommes souffrant d'HBP<sup>1</sup>. Le risque augmente avec l'âge, la diminution du débit urinaire, la gravité des symptômes et le volume de la prostate<sup>15</sup>. A l'âge de 80 ans, 1 homme sur 4 environ aura suivi un traitement pour améliorer les symptômes d'HBP<sup>32</sup>.

Une recherche systématique d'un carcinome de la prostate ne se justifie pas chez les hommes présentant des troubles mictionnels étant donné la très faible relation entre les symptômes mictionnels et un carcinome de la prostate<sup>29,30</sup>. Dans le cadre d'une intervention chirurgicale programmée, une recherche d'un cancer prostatique est cependant souhaitable.

L'**objectif du traitement** est surtout d'améliorer le confort du patient, et ensuite seulement de prévenir les complications, et ce avec le moins possible d'effets indésirables.

### 3. Critères d'évaluation utilisés dans les études

- Qualité de vie: celle-ci est le plus souvent mesurée indirectement au moyen de questionnaires spécifiques validés avec scores des symptômes: I-PSS (International Prostate Symptom Score), AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), score symptomatique de Boyarsky. Il existe une faible corrélation entre la gêne subjective et les scores.
- Critères d'évaluation intermédiaires: débit urinaire maximal, volume prostatique, miction incomplète.
- Incidence de complications: rétention urinaire aiguë et infections urinaires.
- Recours à une résection transurétrale de la prostate.

#### Qualité de vie et score des symptômes

Des questionnaires spécifiques sont utilisés pour objectiver non seulement la gravité des symptômes, mais aussi leur influence sur la qualité de vie, et donc sur la gêne subjective<sup>29</sup>.

- I-PSS: un questionnaire validé comportant 7 items cotés de 0 à 5 points avec un score total variant de 0 à 35<sup>29</sup>. Sur base de l'I-PSS, les patients peuvent être répartis en 3 groupes: les patients présentant des symptômes légers, n'interférant pas dans la vie quotidienne (I-PSS 0 à 7), les patients présentant des symptômes modérément sévères (I-PSS 8 à 19) et les patients présentant des symptômes sévères (I-PSS 20 à 35)<sup>9</sup>. Les questions sont combinées à une question sur le degré de gêne (Bother Score ou BS: 0 à 6)<sup>29</sup>.
- Boyarsky Symptom Score: 9 questions sur la sévérité des symptômes; 0 = pas de symptômes; sévérité maximale = 27.
- AUA-SI: 7 questions sur la sévérité des symptômes, léger= 0 à 7; modérément sévère= 8 à 19; sévère= 20 à 35.

La plupart des questionnaires peuvent être complétés par le patient lui-même et ont été largement testés quant à leur validité et leur fiabilité. L'I-PSS a été accepté par l'OMS<sup>33</sup> et constitue l'échelle d'évaluation la plus utilisée dans la pratique<sup>29</sup>.

L'I-PSS est surtout utile dans l'évaluation des modifications de la gravité des symptômes avant et après une intervention<sup>15</sup>. Le score I-PSS concernant l'obstruction est utile pour prédire l'évolution de la maladie<sup>33</sup>. La quantification des symptômes peut aider le médecin et le patient dans la décision du futur traitement<sup>33</sup> mais il est recommandé de ne pas se baser uniquement sur ceux-ci dans le choix du traitement<sup>30</sup>.

L'I-PSS présente certaines limites: chez un même patient, le score varie à court terme et le score I-PSS ne convient pas pour un diagnostic d'un organe spécifique<sup>29,30</sup>. Un autre désavantage important de l'I-PSS et des autres échelles est la relation souvent faible entre le score d'une part, et les symptômes subjectifs et la qualité de vie d'autre part. Même des hommes avec un score relativement élevé peuvent n'être que peu gênés d'un point de vue subjectif<sup>14</sup>: les hommes ne rapportant aucune gêne avaient au départ un score AUA-SI moyen de 12,4 points. Les patients présentant un score semblable sont souvent recrutés dans les études. Les hommes rapportant une gêne importante obtenaient des scores moyens de 23,6 points<sup>25</sup>. Lors du suivi, l'amélioration subjective et le score des symptômes ont été comparés. Une amélioration modérée pour certains patients ou légère pour d'autres, correspondait à une diminution de 4,5 points sur l'échelle AUA-SI; une absence d'amélioration ou une amélioration légère correspondait à une diminution de 2 points. Une «amélioration sensible» correspondait à une diminution de 8,8 points<sup>25</sup>. Dans les études, une amélioration limitée à 4 points est souvent déjà définie comme une amélioration «cliniquement significative».

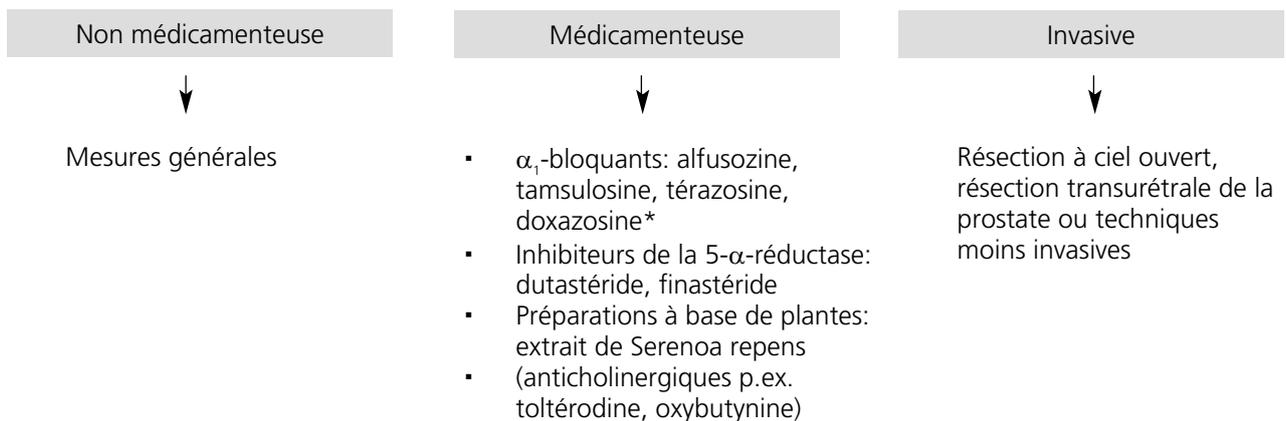
#### Critères d'évaluation intermédiaires: volume prostatique, débit urinaire maximal, miction incomplète

Les critères d'évaluation comme le débit urinaire maximal et le volume prostatique, utilisés dans beaucoup d'études, ne correspondent pas aux scores symptomatiques. C'est pourquoi ceux-ci ne sont pas des critères significatifs, tant de la nécessité d'un traitement que de l'amélioration des symptômes<sup>14</sup>. Néanmoins, la détermination du débit urinaire maximal peut être utile pour suivre l'évolution du patient ainsi que pour pouvoir comparer les résultats des différentes études<sup>31</sup>.

En ce qui concerne l'amélioration du débit urinaire maximal, il faut tenir compte du fait qu'une amélioration subjective n'est en général remarquée par le patient que lorsque le débit urinaire augmente de plus de 5 ml/sec<sup>16</sup>.

Il a été prouvé que la «différence critique» entre deux mesures du débit urinaire maximal est de 4,1 ml/sec environ, ce qui signifie que la probabilité que cette différence soit due au hasard est de moins de 20% et que la probabilité qu'une augmentation du débit urinaire maximal de 1,5 ml/sec soit due au hasard s'élève à environ 70%<sup>16</sup>.

## 4. Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate



\* pas commercialisé en Belgique

### 4.1. Mesures générales

Chez les hommes présentant des symptômes légers d'une hypertrophie bénigne de la prostate, un suivi attentif est souvent suffisant. Des conseils comme éviter les boissons contenant de la caféine, boire moins le soir ou uriner en deux temps peuvent être utiles. Bien qu'il n'existe que de rares études à ce sujet, ces mesures pourraient être envisagées.

Chez les hommes présentant des symptômes légers d'une hypertrophie bénigne de la prostate, l'Association Européenne d'Urologie conseille un suivi attentif; ceci signifie qu'aucune intervention médicale n'a lieu, sauf en cas d'aggravation des symptômes<sup>9,15</sup>.

Des données anecdotiques suggèrent que les symptômes peuvent être améliorés par des techniques d'autosuggestion, ce qui a été confirmé dans une étude randomisée. Eviter les boissons contenant de la caféine, boire moins le soir, uriner en deux temps (par exemple d'abord debout, ensuite assis), ne pas prendre de diurétique au coucher, entraîner la vessie et diverses techniques pour détourner l'attention de la vessie et du besoin d'uriner, sont des techniques à envisager<sup>9,15</sup>. Dans cette étude, l'autogestion s'est fait en informant et en donnant des conseils concernant le style de vie, comment solutionner le problème et fixer des objectifs. Comparée au traitement standard (médication ou réorientation en cas de troubles aggravés), l'autogestion associée au traitement standard a provoqué moins d'échecs de traitement et une amélioration des troubles<sup>a</sup>.

- a. RCT ouverte portant sur 140 patients présentant des "Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)" non compliqués. Le traitement standard a été comparé à l'association du traitement standard et de l'autogestion. Le *traitement standard* a débuté avec une attitude vigilante et expectative. Si nécessaire, le traitement s'élargissait vers la médication et la chirurgie. Le groupe randomisé à l'autogestion a participé à des séances de groupe. Le critère d'évaluation primaire était l'échec du traitement : une augmentation de  $\geq 3$  points sur le International Prostate Symptom Score (IPSS), l'utilisation de médicaments pour traiter les troubles urinaires, une rétention urinaire aiguë ou une intervention chirurgicale. En mesurant les critères d'évaluation après 12 mois, l'échec du traitement était apparu chez 79% des patients ayant reçu le traitement standard, et chez 31% des patients qui ont en plus appliqué l'autogestion, la différence est significative. Après 12 mois, l'IPSS était de 15,4 dans le groupe au traitement standard et de 10,2 dans le groupe au traitement en association, une différence significative. Les auteurs de l'étude concluent que ces résultats positifs doivent être corroborés par une RCT de plus grande taille<sup>39</sup>.

## 4.2. Efficacité des traitements médicamenteux

### ◆ EFFICACITE DES MEDICAMENTS PAR RAPPORT AU PLACEBO

En général, un traitement médicamenteux n'est que recommandé lorsque les techniques d'autosuggestion ont échoué et que les symptômes persistent et constituent une gêne pour le patient<sup>15</sup>. Les études discutées ici sur le traitement médicamenteux ont inclus uniquement des hommes avec des symptômes légers à modérément sévères<sup>16</sup>. L'administration d'un placebo peut entraîner une diminution prononcée et prolongée des symptômes<sup>21</sup>. Un traitement chirurgical doit être envisagé chez les hommes présentant des symptômes sévères.

Les  $\alpha_1$ -bloquants n'ont qu'un effet limité sur les symptômes et le traitement n'a pas d'influence sur les complications. Les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase ont un effet très limité sur les symptômes. Ils peuvent cependant limiter certaines complications (rares) survenant chez des patients avec une hypertrophie prononcée de la prostate. La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'hypertrophie de la prostate reste incertaine. La place des anticholinergiques dans le traitement de l'HBP est également incertaine.

Il faut toujours tenir compte des effets indésirables possibles dans le choix du traitement.

### Réponse placebo

Les résultats des études non contrôlées doivent être interprétés avec prudence<sup>20</sup>. L'administration d'un placebo peut en effet entraîner une diminution prononcée et prolongée des symptômes<sup>21</sup>. Le traitement par placebo apporte une amélioration chez 40% des patients présentant des symptômes légers à modérément sévères<sup>9</sup>.

- a. Analyse séparée du groupe placebo d'une importante RCT; 303 patients présentant des symptômes modérément sévères d'HBP; traitement par placebo pendant 25 mois.

La plus grande efficacité sous placebo a été observée au cours des premières semaines du traitement: amélioration du score de Boyarsky (échelle 0 à 27) de 2,9 points par rapport à la valeur initiale et augmentation du débit urinaire maximal de 1,4 ml/sec par rapport à la valeur initiale. Après 25 mois, le score des symptômes dans le groupe placebo était supérieur de 2,3 points par rapport au score initial et le débit urinaire maximal avait augmenté de 1 ml/sec (valeurs statistiquement significatives par rapport aux mesures initiales). Au total, 81% des patients ont rapporté des effets indésirables avec le placebo. Des troubles de l'éjaculation sont survenus chez 2% et de l'impuissance chez 6% des patients<sup>21</sup>.

### Alpha<sub>1</sub>-bloquants versus placebo

L'action des  $\alpha_1$ -bloquants repose probablement sur une diminution du tonus des muscles lisses au niveau du col de la vessie et de la prostate; ils n'ont pas d'effet sur le volume prostatique<sup>9</sup>.

En Belgique, les  $\alpha_1$ -bloquants enregistrés pour le traitement de l'HBP sont les suivants: alfuzosine, tamsulosine et térazosine. La doxazosine a également été largement étudiée, mais elle n'est pas disponible en Belgique (juillet 2008). Dans des études contrôlées par placebo, les différents  $\alpha_1$ -bloquants ont montré une amélioration statistiquement significative sur les différentes échelles symptomatiques, correspondant à une amélioration clinique «légère à modérée» (alfuzosine<sup>a</sup>, doxazosine<sup>b</sup>, tamsulosine<sup>c</sup>, térazosine<sup>d</sup>). L'amélioration symptomatique observée avec les différents  $\alpha_1$ -bloquants est légèrement supérieure à celle observée avec le placebo. Certains auteurs s'interrogent sur une pertinence suffisante de l'amélioration trouvée<sup>16</sup>.

Le traitement par  $\alpha_1$ -bloquants entraîne également une amélioration du débit urinaire maximal (doxazosine<sup>b</sup>, tamsulosine<sup>c</sup>, térazosine<sup>d</sup>), dont la signification clinique peut être mise en doute<sup>16</sup> (voir également «Critères d'évaluation»). Des études sur les  $\alpha_1$ -bloquants d'une durée de plus de 4 ans montrent un effet symptomatique permanent sans influence nette sur les complications (doxazosine<sup>e</sup>).

Plusieurs études étayaient également l'efficacité des  $\alpha_1$ -bloquants en cas de rétention aiguë: dans ce cas, la sonde urinaire pouvait être retirée plus rapidement (alfuzosine<sup>f</sup>).

Un  $\alpha_1$ -bloquant peut être administré à des hommes présentant des symptômes modérément sévères, chez lesquels les mesures générales n'apportent pas d'amélioration. Etant donné que la réponse thérapeutique survient généralement rapidement après l'initiation de l' $\alpha_1$ -bloquant, l'efficacité et l'innocuité du traitement peuvent dès lors être évaluées 2 à 4 semaines après le début du traitement<sup>9</sup>.

Des études sur la durée optimale d'un traitement par  $\alpha_1$ -bloquants, n'ont pas été retrouvées. Le NHG-Standaard conseille d'arrêter les  $\alpha_1$ -bloquants après 3 à 6 mois et de réévaluer le traitement.

Les effets indésirables les plus importants et également les plus préoccupants chez les personnes âgées sont l'hypotension orthostatique et les vertiges; d'autres effets indésirables sont la fatigue et la sédation. Etant donné le risque de syncope, l'idéal est de prendre la première dose au coucher. Il est recommandé de commencer le traitement par de faibles doses et d'augmenter celles-ci progressivement. Il existe également des préparations à libération prolongée, avec lesquelles les taux plasmatiques sont plus constants. De telles préparations sont disponibles en Belgique pour la tamsulosine et l'alfuzosine. L'efficacité et les effets indésirables des préparations à libération normale et les préparations à libération prolongée sont comparables<sup>11</sup>.

Les  $\alpha_1$ -bloquants sont contre-indiqués chez les patients avec des antécédents d'hypotension orthostatique et de syncope au cours de la miction<sup>9</sup>. Il faut conseiller au patient de s'allonger en cas d'apparition de vertiges, de fatigue ou de sudation. L'effet sur la fonction sexuelle est minime.

Jusqu'à 15% des patients présentent des effets indésirables modérés, tels céphalées, vertiges, hypotension posturale et rarement syncopes (<1%)<sup>33</sup>. L'incidence des effets indésirables augmente avec la dose<sup>2</sup>.

Un traitement par la tamsulosine peut provoquer un « Floppy Iris Syndrome », pouvant rendre techniquement plus difficile une intervention chirurgicale de cataracte et entraîner un plus grand risque de complications. Ce phénomène n'a pas été signalé avec d'autres  $\alpha_1$ -bloquants sélectifs<sup>40</sup>.

- a. Par rapport au placebo, l'alfuzosine SR 10 ou 15 mg/jour améliore le score des symptômes<sup>1</sup>. RCT; 536 patients; durée de 3 mois; alfuzosine versus placebo; amélioration I-PSS de 3,6 par rapport à la valeur initiale dans le groupe sous 10 mg ( $p=0,001$  versus placebo), de 3,4 points sous 15 mg ( $p=0,004$  versus placebo) et de 1,6 points sous placebo<sup>1</sup>.
- b. Le traitement par la doxazosine entraîne une amélioration des symptômes sur l'échelle I-PSS et du débit urinaire maximal<sup>1</sup>.
  - RCT; 795 patients; doxazosine SR 4 à 8 mg/jour versus doxazosine en forme normale 1 à 8 mg/jour versus placebo; traitement de 13 semaines; une réduction de 30% au moins est atteinte au niveau du score I-PSS chez 75% des hommes traités par doxazosine en forme normale, chez 74% des hommes traités par la forme SR et chez 54% du groupe placebo. Les deux formes de doxazosine sont supérieures au placebo en ce qui concerne l'amélioration du débit urinaire maximal. Il n'y a pas de différence entre les deux formes galéniques de doxazosine en ce qui concerne le score des symptômes ou les paramètres urodynamiques<sup>1</sup>.
  - RCT; 1.095 patients; durée de 52 semaines; étude à 4 bras, comparant entre autres de la doxazosine jusqu'à 8 mg/jour maximum à un placebo. L'amélioration moyenne de l'I-PSS après 1 an par rapport à la valeur initiale s'élève à 8,4 points dans le groupe traité par doxazosine versus 1,6 points dans le groupe placebo ( $p<0,001$ ). Le débit urinaire maximal s'améliore avec 3,6 ml/sec dans le groupe de traitement et 1,3 ml/sec dans le groupe placebo ( $p<0,001$ )<sup>1</sup>.
  - RCT; 3.047 patients; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres de la doxazosine 4 à 8 mg/jour à un placebo. Par rapport au placebo, un traitement par doxazosine entraîne une amélioration cliniquement significative (plus de 4 points sur le score AUA-SI) du score des symptômes ( $p<0,001$ )<sup>34</sup>.
- c. Par rapport à un traitement par placebo, le traitement par tamsulosine entraîne une amélioration des symptômes urinaires et des paramètres urodynamiques<sup>2</sup>. Méta-analyse de 6 RCTs contrôlées par placebo; 2.758 patients avec HBP modérément sévère; tamsulosine 0,4 ou 0,8 mg/jour versus placebo; durée maximale de 13 semaines; amélioration du score Boyarski par rapport au placebo de 1,1 à 1,6 points selon la dose; amélioration du score AUA-SI de 2,1 à 3,1 points selon la dose; différence moyenne pour le débit urinaire maximal comparé au placebo: 1 ml/sec<sup>2</sup>.
- d. Par rapport à un traitement par placebo, la térazosine améliore les troubles urinaires et les paramètres urodynamiques<sup>3</sup>. Méta-analyse de 10 RCTs contrôlées par placebo; 4.549 patients avec HBP modérément sévère; térazosine 2 à 10 mg/jour versus placebo; durée de 4 à 52 semaines avec 7 études de 26 semaines au minimum; le score de Boyarski s'est amélioré de 37% dans le groupe traité par térazosine versus 15% dans le groupe placebo; dans les deux études les plus importantes (68% de toutes les études incluses) et les plus longues (52 semaines), l'amélioration au niveau du score AUA-SI par rapport au placebo était de 3,9 et 3,5 points ( $p<0,001$  pour les deux études). L'amélioration du débit urinaire maximal s'élevait à 2,2 ml/sec (22%) pour la térazosine et à 1,1 ml/sec (11%) pour le placebo (statistiquement significatif)<sup>3</sup>.
- e. Un traitement par doxazosine n'a pas d'effet sur la prévention des complications. RCT; 3.047 hommes; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres de la doxazosine 4 à 8 mg/jour à un placebo; critère d'évaluation primaire: progression clinique générale (critère composite associant une aggravation d'au moins 4 points du score AUA-SI par rapport à la valeur initiale), rétention urinaire aiguë, incontinence urinaire, insuffisance rénale ou infections urinaires récurrentes). Le taux de survenue du critère d'évaluation primaire a significativement diminué avec la doxazosine par rapport au placebo: 11% versus 17%; réduction du risque= 39%,  $p<0,001$ <sup>34</sup>; NNT pour 4,5 ans =17 (IC à 95% de 11 à 39)<sup>10</sup>. Le risque de rétention urinaire aiguë et le recours à un traitement invasif n'ont pas diminué suite au traitement par la doxazosine<sup>34</sup>.
- f. Alfuzosine SR 2 x 5 mg/jour pendant 48 heures entraîne une augmentation significative du nombre de patients pouvant uriner après retrait de la sonde urinaire placée en raison d'une rétention urinaire aiguë<sup>1</sup>. Le bénéfice du traitement est probablement limité aux hommes âgés de plus de 65 ans.
  - RCT; 81 patients; vidange spontanée de la vessie endéans les 24 heures chez 55% des patients sous doxazosine versus 29% sous placebo; OR= 2,95 (IC à 95% de 1,08 à 8,21)<sup>1</sup>.
  - RCT; 360 hommes présentant un premier épisode de rétention urinaire aiguë; âge moyen 69 ans; alfuzosine 10 mg/jour versus placebo pendant 3 jours; vidange spontanée de la vessie survenue dans les 24 heures chez 62% des hommes traités par alfuzosine versus 48% dans le groupe placebo (NNT=7). L'effet positif a été constaté uniquement chez les hommes de plus de 65 ans (56% versus 36%; NNT=5); il n'y a pas de différence entre les deux groupes chez les patients plus jeunes (73% versus 76%)<sup>22</sup>.

## Inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase versus placebo

Les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase inhibent la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone dont les effets androgènes sont plus marqués, ce qui entraîne une diminution du volume prostatique<sup>9</sup>. Dans cette classe, le finastéride et le dutastéride sont actuellement disponibles en Belgique (juillet 2008).

Par rapport au placebo, un traitement par un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase améliore le score des symptômes<sup>a</sup> dans la plupart des études et diminue le nombre de complications<sup>b</sup> (rétention urinaire aiguë ou recours à la chirurgie). L'amélioration symptomatique constatée n'est cependant que de 1 à 4 points (sur une échelle de 0 à 35)<sup>a</sup>. Cette différence est à peine cliniquement pertinente et uniquement statistiquement significative par le nombre élevé de patients inclus dans ces études<sup>16</sup>. Ceci vaut également pour l'amélioration du débit urinaire maximal (de l'ordre de 1 à 2 ml/sec). Cette amélioration du débit urinaire maximal sous l'influence des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase est de pertinence clinique faible et correspond à la variation journalière normale<sup>16</sup>.

Dans les études d'une durée de plus de 4 ans, les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase ont entraîné une diminution du taux de rétentions urinaires aiguës et de résections transurétrales de la prostate<sup>b</sup>.

Un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase peut être envisagé chez des patients avec un volume prostatique supérieur à 40 ml<sup>3</sup>, et chez les patients chez lesquels un  $\alpha_1$ -bloquant n'est pas efficace ou est mal supporté.

Etant donné que l'effet des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase ne se manifeste parfois qu'après plusieurs mois, il faut attendre au moins 6 mois avant de conclure à l'efficacité du médicament<sup>9</sup>.

Après l'arrêt du finastéride, le volume prostatique augmente à nouveau en quelques mois. En principe, le traitement devrait donc être poursuivi à vie<sup>16</sup>.

Les effets indésirables des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase sont: vertiges (5%), impuissance (4%), diminution de la libido (3%), troubles de l'éjaculation (4%), gynécomastie et éruption cutanée<sup>9,29</sup>. Des réactions d'hypersensibilité et des douleurs testiculaires ont également été rapportées. Le finastéride et le dutastéride entraînent une diminution de 50% des taux plasmatiques de l'antigène prostatique spécifique (PSA)<sup>9</sup>.

Le finastéride et le dutastéride sont tératogènes. Etant donné leur présence dans le sperme, il convient d'utiliser un préservatif lors de relations sexuelles avec une femme enceinte ou pouvant l'être. Une femme enceinte ne peut pas manipuler des comprimés à base de finastéride ou de dutastéride<sup>9</sup>.

- a. Un effet symptomatique limité a été documenté avec les différents produits.

### *Finastéride*

- Synthèse méthodique; 12 RCTs; 11.338 patients; finastéride 5 mg/jour est la dose la plus étudiée; critères d'évaluation: score Boyarski ou AUASI-SI; la durée des études varie entre 3 et 24 mois; 10 des 12 études constatent que le finastéride est significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne les scores symptomatiques; 1 étude ne montre pas de différence entre le finastéride 1 à 10 mg et le placebo; la douzième étude ne donne pas de test statistique<sup>1</sup>. Dans les 2 études les plus importantes, l'amélioration dans le score des symptômes est de 6 à 7% plus élevée dans le groupe traité que dans le groupe placebo<sup>1</sup>.
  - RCT; 2.902 patients; durée de 24 mois; amélioration de 1,9 points du score Boyarski (0 à 27).
  - RCT; 2.112 patients; durée de 12 mois; amélioration de 2,1 points de l'AUA-SI (0 à 35)<sup>1</sup>.
- RCT; 3.040 patients présentant des symptômes modérément sévères et une augmentation importante du volume prostatique; finastéride 5 mg/jour versus placebo pendant 4 ans. Par rapport au placebo, le finastéride améliore de 1,6 points le score obtenu sur une échelle des symptômes de 0 à 34 (IC à 95% de 0,7 à 2,5)<sup>17</sup>.
- RCT; 3.047 hommes; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres le finastéride 5 mg/jour à un placebo. Par rapport au placebo, le traitement par finastéride entraîne une amélioration cliniquement significative du score des symptômes (plus de 4 points sur le score AUA-SI) (p<0,001)<sup>34</sup>.

### *Dutastéride*

Analyse regroupant les résultats de 3 RCTs; 4.325 patients présentant des symptômes modérément sévères à sévères; durée de l'étude 24 mois; dutastéride 0,5 mg versus placebo; critères d'inclusion: AUA-SI minimum 12 points, débit urinaire maximal 15 ml/sec ou moins, volume prostatique 30 ml ou plus<sup>27</sup>. Le traitement par dutastéride entraîne une amélioration de 4,5 points sur l'échelle AUA-SI par rapport à 2,3 dans le groupe placebo (p<0,001). La différence entre les 2 groupes en ce qui concerne l'amélioration du score des symptômes n'est significative qu'après 6 mois de traitement. L'augmentation du débit urinaire maximal est respectivement de 2,2 et 0,6 ml/sec (p<0,001)<sup>1</sup>. L'efficacité a surtout été démontrée chez les patients avec un volume prostatique supérieur à 40 ml<sup>18</sup>.

- b. Efficacité des différents produits en ce qui concerne la rétention aiguë, le débit urinaire et le recours à une résection transurétrale de la prostate

### *Finastéride*

- RCT; 492 patients; pas de différence entre finastéride 5 mg/jour et placebo pour le score I-PSS et le débit urinaire maximal après 1 an de traitement<sup>1</sup>.
- RCT; 3.040 patients présentant des troubles modérément sévères à sévères et une augmentation importante du volume prostatique; finastéride 5 mg/jour versus placebo pendant 4 ans<sup>17</sup>. Un traitement par finastéride entraîne un taux plus faible de rétention urinaire aiguë (3% versus 7%; NNT pour 4 ans= 26 avec IC à 95%

de 22 à 38) et de résections transurétrales de la prostate (4% versus 8%; NNT pour 4 ans= 24 avec IC à 95% de 19 à 37)<sup>1</sup>. Un traitement par finastéride entraîne également une diminution du volume prostatique et une amélioration du débit urinaire maximal (toutes deux statistiquement significatives)<sup>17</sup>.

- RCT; 3.047 hommes; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant le bras finastéride 5 mg/jour à un placebo; critère d'évaluation primaire: progression clinique générale (critère composite associant une aggravation d'au moins 4 points du score AUA-SI par rapport à la valeur initiale), rétention urinaire aiguë, incontinence urinaire, insuffisance rénale ou infections urinaires récurrentes). Le taux de survenue du critère d'évaluation primaire a significativement diminué avec le finastéride par rapport au placebo: 12% versus 17%; réduction du risque= 34%, p= 0,002; NNT sur 4,5 ans= 18 (IC à 95% de 11 à 45). Le risque de rétention urinaire aiguë et le recours à un traitement invasif ont diminué à la suite du traitement par finastéride (réduction du risque respectivement 68% et 64%, tous deux p<0,001)<sup>8</sup>.

#### *Dutastéride*

Analyse regroupant les résultats de 3 RCTs; 4.325 patients présentant des symptômes modérément sévères à sévères; durée de 24 mois; dutastéride 0,5 mg/jour versus placebo; critères d'inclusion: AUA-SI minimum 12 points, débit urinaire maximal 15 ml/sec ou moins, volume prostatique 30 ml ou plus<sup>27</sup>. Critères d'évaluation forts: rétention aiguë 1,8 sous dutastéride versus 4,2% sous placebo (réduction du risque= 0,43; IC à 95% de 0,29 à 0,62) (NNT/an= 83<sup>23</sup>) et nécessité de chirurgie 2,2% versus 4,1% (réduction du risque= 0,52; IC à 95% de 0,37 à 0,74) (NNT/an= 105<sup>23</sup>).

- c. Il ressort d'une revue de la littérature non systématique de 6 RCTs (2.600 patients traités par finastéride) que l'efficacité (en ce qui concerne les symptômes et le débit urinaire maximal) du finastéride versus placebo n'est prouvée que chez les hommes avec un volume prostatique supérieur à 40 ml<sup>15,26</sup>.

### **Médicaments à base de plantes versus placebo**

Plusieurs médicaments à base de plantes sont efficaces dans l'hyperplasie bénigne de la prostate. La majorité des études a analysé l'efficacité de l'extrait de *Serenoa repens* (également appelé palmier nain ou *Serenoa serrulata* ou *Sabal serrulata*)<sup>29</sup>. L'extrait de *Serenoa repens* est le seul extrait à base de plantes enregistré comme médicament en Belgique pour l'indication HBP.

Par rapport au placebo, l'extrait de *Serenoa repens* améliore le score des symptômes urinaires, les symptômes et les paramètres urodynamiques<sup>3</sup>. Les données des métaanalyses doivent être interprétées avec prudence, étant donné la courte durée des études et les différences de protocole. Les études n'utilisent pas toujours les mêmes préparations. Selon le processus de fabrication, la composition des extraits à base de plantes n'est pas toujours standardisée, ce qui rend difficile leur comparaison<sup>29</sup>.

Dans une étude plus récente, un traitement par *Serenoa repens* pendant un an ne semble pas avoir d'influence sur les plaintes, ni sur les paramètres objectifs de l'hypertrophie bénigne de la prostate<sup>b</sup>. Cette étude est de longue durée et les patients présentent des plaintes plus sévères que dans la plupart des études antérieures.

Dans les études, l'incidence des effets indésirables de l'extrait de *Serenoa repens* (impuissance et symptômes gastro-intestinaux) était comparable au placebo<sup>15</sup>.

- a. Méta-analyse de 21 études; 3.139 patients; durée de 4 à 48 semaines. Dans 1 RCT, l'extrait de *Serenoa repens* a entraîné, par rapport au placebo, une amélioration des symptômes urinaires de 1,4 points (sur un score total de 19) (IC à 95% de 0,30 à 2,52). Le risque relatif de l'amélioration des troubles rapporté par le patient (sur base de 6 RCTs) était de 1,76 (IC à 95% de 1,21 à 2,54). Dans le groupe traité par l'extrait à base de plantes, le débit urinaire maximal (sur base de 9 RCTs) s'améliore de 1,86 ml/sec (IC à 95% de 0,60 à 3,12)<sup>15</sup>. Il ressort de 10 études que, dans le groupe d'intervention, pour la nycturie, la différence moyenne diminue de 0,76 fois par soirée (IC à 95% de 0,32 à 1,22)<sup>4</sup>.
- b. RCT en double aveugle portant sur 225 hommes avec des plaintes modérément sévères à sévères d'hypertrophie de la prostate. Un traitement par *Serenoa repens* 2 x 160 mg/j pendant un an a été comparé à un placebo. Il n'y a aucune différence significative entre ces groupes de traitement en ce qui concerne l'AUA-SI (American Urological Association Symptom Index) et le débit urinaire maximal. On ne trouve pas non plus de différence quant à la taille de la prostate, la qualité de vie ou la fréquence des effets indésirables<sup>41</sup>.

Les autres médicaments à base de plantes, étudiés dans le cadre du traitement de l'HBP sont: l'extrait du *Prunus africana* (*Pygeum africanum*)<sup>5</sup>, l'extrait de germes de seigle (*Secale cereale*)<sup>6</sup> et les  $\beta$ -sitostérols<sup>7</sup>. Un effet bénéfique sur les symptômes et les paramètres urodynamiques a été constaté pour ces médicaments. En Belgique, aucune de ces préparations n'est actuellement enregistrée comme médicament. Aucune donnée n'est disponible pour les différentes préparations phytothérapeutiques en ce qui concerne leur efficacité et leur innocuité à long terme ainsi que la prévention des complications de l'HBP.

### **Anticholinergiques**

Les anticholinergiques comme la toltérodine et l'oxybutynine, et les ATC (antidépresseurs tricycliques) avec des propriétés anticholinergiques, comme l'imipramine, la nortriptyline et l'amitriptyline, sont occasionnellement utilisés en cas de troubles irritatifs sévères et de peu de symptômes obstructifs. Ces médicaments ne peuvent

être utilisés qu'après un examen urodynamique confirmant qu'il s'agit d'une instabilité de la vessie et qu'une obstruction significative est exclue<sup>20</sup>.

Nous n'avons pas trouvé d'études contrôlées dans nos sources. Il faut tenir compte du risque de rétention urinaire et d'aggravation des problèmes de rétention chronique<sup>9</sup>. Les effets indésirables sont: sécheresse de la bouche, vertiges et constipation. Les anticholinergiques sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une obstruction importante des voies urinaires basses ou une rétention urinaire<sup>9</sup> ainsi qu'en présence d'un glaucome<sup>20</sup>.

#### ◇ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Tous les  $\alpha_1$ -bloquants ont la même efficacité. Aucune différence d'efficacité n'a non plus été retrouvée entre les deux inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase. Les  $\alpha_1$ -bloquants sont plus efficaces que le finastéride en ce qui concerne l'amélioration des symptômes. Les deux classes de médicaments n'ont pas été comparées entre elles en ce qui concerne la prévention des complications. L'efficacité de l'extrait de *Serenoa repens* est comparable à celle des  $\alpha_1$ -bloquants et du finastéride.

#### $\alpha_1$ -bloquants entre eux

Des études comparatives ont été retrouvées sur les  $\alpha_1$ -bloquants entre eux (tamsulosine versus autres  $\alpha_1$ -bloquants<sup>a</sup>, térazosine versus autres  $\alpha_1$ -bloquants<sup>b</sup>, alfuzosine versus prazosine<sup>c</sup>). Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre les  $\alpha_1$ -bloquants en ce qui concerne l'amélioration des scores symptomatiques et l'augmentation du débit urinaire maximal. Ceci est confirmé par des données provenant de comparaisons indirectes<sup>d</sup>. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les préparations standards et les préparations à libération prolongée à base d'alfuzosine<sup>e</sup> ou de doxazosine<sup>f</sup>.

##### a. *Tamsulosine versus autres $\alpha_1$ -bloquants*

- Tamsulosine 0,2 mg/ jour versus térazosine 2 à 5 mg/jour; 4 RCTs; pas de différence en ce qui concerne les scores I-PSS et le débit urinaire maximal<sup>1,2</sup>.
- Tamsulosine 0,4 mg/jour versus alfuzosine 2,5 mg/jour; 1 RCT; pas de différence en ce qui concerne le score symptomatique de Boyarsky et le débit urinaire maximal<sup>1,2</sup>.
- Tamsulosine 0,2 mg/jour versus prazosine 2 mg/jour; 1 RCT; pas de différence en ce qui concerne l'I-PSS et l'augmentation du débit urinaire maximal<sup>1,2</sup>.

##### b. *Térazosine versus autres $\alpha_1$ -bloquants*

- Térazosine 2 à 5 mg/jour versus tamsulosine 0,2 mg/jour; 4 RCT; pas de différence en ce qui concerne les scores I-PSS et le débit urinaire maximal<sup>3</sup>.
- Térazosine 5 mg/jour versus doxazosine 4 mg/jour; 1 RCT; pas de différence en ce qui concerne le score symptomatique de Boyarsky<sup>3</sup>.
- Térazosine 2 mg/jour versus prazosine 2 mg/jour; 1 RCT; pas de différence en ce qui concerne l'I-PSS<sup>3</sup>.

##### c. Il ressort d'une RCT qu'il n'y a pas de différence entre un traitement de 21 jours par alfuzosine versus prazosine en ce qui concerne le score de Boyarsky<sup>1</sup>.

##### d. Méta-analyse de 25 RCTs, dont 21 contrôlées par placebo; comparaison indirecte sur base des données provenant des études contrôlées par placebo et des données de la comparaison directe; les produits étudiés sont: alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine; n=6.840 hommes avec TUBA suggérant une HBP; durée de 1 mois à 1 an; pas de différence entre ces produits en ce qui concerne l'amélioration du score des symptômes et le débit urinaire maximal<sup>15</sup>.

##### e. RCT en double-aveugle; 447 hommes; alfuzosine SR 10 mg/jour versus alfuzosine 3 x 2,5 mg/jour versus placebo; les deux formes d'alfuzosine sont supérieures au placebo en ce qui concerne les scores I-PSS, le débit urinaire et le résidu postmictionnel; pas de différence d'efficacité entre les deux formes<sup>11</sup>.

##### f. Méta-analyse de 2 RCTs; doxazosine SR versus préparation à libération normale; pas de différence en ce qui concerne les scores I-PSS<sup>1</sup>.

#### Inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase entre eux

Une différence d'efficacité n'a pas été constatée entre le finastéride et le dutastéride sur les symptômes et les paramètres urodynamiques<sup>a</sup>.

- a. RCT en double aveugle; 1.630 patients; durée d'un an; dutastéride 0,5 mg/jour versus finastéride 5 mg/jour; pas de différence entre les groupes en ce qui concerne l'amélioration de l'AUA-SI et l'amélioration du débit urinaire maximal<sup>12</sup>.

## Alpha<sub>1</sub>-bloquants versus inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase

Quelques RCTs ont montré que les  $\alpha_1$ -bloquants améliorent plus le score des symptômes que le finastéride<sup>a</sup>. A plus long terme, cette différence disparaît<sup>b</sup>. Le dutastéride n'a pas été comparé avec les  $\alpha_1$ -bloquants. Les études disponibles ne donnent pas d'information en ce qui concerne les critères d'évaluation forts comme la pré-vention de la rétention urinaire aiguë ou de la chirurgie. Le volume prostatique des patients inclus dans les études, pourrait avoir une influence sur les résultats, étant donné la mauvaise réponse à un traitement par finastéride chez les hommes ayant une petite prostate<sup>30</sup>.

- a.
  - Térazosine 5 à 10 mg/jour versus finastéride 5 mg/jour RCT; 1.229 patients; durée d'un an; amélioration du score AUA-SI de 6,1 points pour la térazosine versus 3,2 points pour le finastéride;  $p < 0,0011,3$ ; l'amélioration du débit urinaire maximal était supérieure dans le groupe traité par térazosine ( $p < 0,01$ )<sup>3</sup>.
  - Alfuzosine 10 mg/jour versus finastéride 5 mg/jour
  - RCT; 1.051 patients; durée de 6 mois; l'amélioration de l'I-PSS est supérieure dans le groupe traité par alfuzosine (pas de valeur p rapporté)<sup>1</sup>.
  - Doxazosine 1 à 8 mg/jour versus finastéride 5 mg/jour
  - RCT; 1.095 patients; durée d'un an; l'amélioration du score I-PSS et le débit urinaire maximal sont supérieurs dans le groupe traité par doxazosine<sup>1</sup>.
  - Tamsulosine 0,2 mg/jour versus finastéride 5 mg/jour
  - RCT; 205 patients; lors de la mesure à 4 semaines, la tamsulosine est significativement meilleure que le finastéride en ce qui concerne l'I-PSS et le débit urinaire maximal. Lors de la mesure à 24 semaines, la différence n'est plus significative<sup>1</sup>.
- b. RCT; 3.047 hommes; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres le finastéride 5 mg/jour à la doxazosine 4 à 8 mg/jour; critère d'évaluation primaire: progression clinique générale (critère composite associant une aggravation d'au moins 4 points du score AUA-SI par rapport à la valeur initiale), rétention urinaire aiguë, insuffisance rénale ou infections urinaires récurrentes ou incontinence). En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, il n'y a pas de différence entre le finastéride: RRR (réduction relative du risque)= 39%) et la doxazosine: RRR=34%. En ce qui concerne l'amélioration du score des symptômes, il n'y a pas de différence non plus entre les deux groupes (RRR= 30% pour le finastéride versus RRR= 45% pour la doxazosine). Aucun résultat n'est donné séparément pour les différentes complications<sup>34</sup>.

## Phytothérapie versus $\alpha_1$ -bloquants

En ce qui concerne le score des symptômes et le débit urinaire maximal, l'extrait de Serenoa repens a une efficacité comparable à celle d'un traitement par un  $\alpha_1$ -bloquant, la tamsulosine<sup>a</sup>.

- a. RCT en double-aveugle; 704 patients avec HBP symptomatique (I-PSS  $\geq 10$ ); tamsulosine 0,4 mg/jour versus Serenoa repens 320 mg/jour pendant 1 an. Après un an, l'I-PSS avait diminué de 4,4 points dans les deux groupes et aucune différence n'a été observée, que ce soit en ce qui concerne les symptômes irritatifs ou les symptômes obstructifs. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'augmentation du débit urinaire maximal<sup>1,4</sup>.

## Phytothérapie versus inhibiteurs de la 5- $\alpha$ réductase

En ce qui concerne les scores symptomatiques et le débit urinaire maximal, le Serenoa repens a une efficacité comparable à celle du finastéride<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse de 2 RCTs; 1.440 patients; Serenoa repens versus finastéride; pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'amélioration de l'I-PSS ou l'amélioration du débit urinaire maximal<sup>4</sup>. L'extrait de Serenoa repens entraîne moins de problèmes d'impuissance que le finastéride (1,1% versus 4,9%; pas de test statistique)<sup>15</sup>.

### Note

L'analyse des résultats des études comparatives avec une phytothérapie pourrait faire croire une équivalence d'efficacité clinique entre les  $\alpha_1$ -bloquants et les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase. Cette conclusion n'est cependant pas correcte. Deux produits (p.ex.:  $\alpha_1$ -bloquants et inhibiteurs de la 5- $\alpha$  réductase) avec efficacité non significativement différente par rapport à une troisième molécule (p.ex.: la phytothérapie), peuvent cependant être d'efficacité significativement différente, l'un par rapport à l'autre, p. ex. quand cette troisième molécule a une efficacité située entre celle des deux premiers produits. Les résultats peuvent fortement dépendre de la taille et du protocole des études.

Les données d'études comparatives selon lesquelles la phytothérapie est aussi efficace que les  $\alpha_1$ -bloquants (qui sont un peu plus efficaces que le placebo) paraissent contradictoires aux données selon lesquelles une année de traitement par serenoa repens n'est pas plus bénéfique qu'un placebo. Ceci confirme que l'effet de n'importe quel traitement médicamenteux est très minime en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, une affection à évolution très fluctuante et pour laquelle un effet placebo a été clairement constaté.

Il n'est pas prouvé que l'association de différents médicaments apporte un intérêt supplémentaire.

### Associations de médicaments versus placebo

L'association de doxazosine et de finastéride est plus efficace que le placebo<sup>a</sup>.

- a. RCT; 3.047 hommes; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres l'association de finastéride 5 mg/jour et de doxazosine 4 à 8 mg/jour à un placebo; critère d'évaluation primaire: progression clinique générale (critère composite associant une aggravation d'au moins 4 points du score AUA-SI par rapport à la valeur initiale), rétention urinaire aiguë, incontinence, insuffisance rénale ou infections urinaires récurrentes)<sup>34</sup>. Le taux de survenue du critère d'évaluation primaire a significativement diminué avec l'association de traitements par rapport au placebo: 6% versus 17%; RRR= 64% (IC à 95% de 51 à 74); NNT sur 4,5 ans= 9 (IC à 95% de 7 à 13)<sup>8</sup>. Les risques de rétention aiguë et le recours à un traitement invasif diminuent de façon significative par l'association des traitements (p<0.001)<sup>34</sup>.

### Association d'un $\alpha_1$ -bloquant et de finastéride versus un $\alpha_1$ -bloquant seul

Est-il judicieux d'ajouter le finastéride à un traitement par  $\alpha_1$ -bloquants? Les résultats disponibles sont contradictoires. Dans les études d'une durée maximale d'un an, aucune plus-value n'a pu être trouvée pour l'association des traitements en ce qui concerne le score des symptômes et les paramètres urodynamiques<sup>a,b</sup>. Dans un suivi plus long, l'association de traitements diminue le score des symptômes et le risque de complications plus que la monothérapie<sup>c</sup>. On peut cependant se demander, quelle est la signification clinique de la faible différence en ce qui concerne le score des symptômes entre la doxazosine et l'association<sup>24</sup>.

- a. *L'association de la térazosine et de finastéride n'est pas plus efficace que la térazosine seule* RCT; 1.229 patients; durée d'un an; pas de différence significative dans les AUA-SI<sup>1,3</sup> (amélioration de 3,5 points pour la térazosine et de 3,6 points pour l'association<sup>19</sup>); de même, les améliorations du débit urinaire maximal ne diffèrent pas de manière significative<sup>3</sup> (+1,3 ml/sec pour la térazosine et + 1,8 ml/sec pour l'association)<sup>14</sup>.
- b. *L'association de l'alfuzosine et de finastéride n'est pas plus efficace que l'alfuzosine seule* RCT; 1.051 patients; durée de 6 mois; alfuzosine SR 2 x 5 mg/jour plus finastéride 5 mg/jour versus alfuzosine seule; l'amélioration du score I-PSS ne diffère pas entre les deux groupes<sup>1</sup>.
- c. *L'association de doxazosine et de finastéride est plus efficace que la doxazosine seule* RCT; 3.047 hommes; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres l'association de finastéride 5 mg/jour et doxazosine 4 à 8 mg/jour à la doxazosine seule; critère d'évaluation primaire: progression clinique générale (critère composite associant une aggravation d'au moins 4 points du score AUA-SI par rapport à la valeur initiale), rétention urinaire aiguë, incontinence, insuffisance rénale ou infections urinaires récurrentes). L'association est supérieure en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire que la doxazosine seule: 6% versus 11%; RRR= 45% (IC à 95% de 23 à 60); NNT sur 4,5 ans= 20 (IC à 95% de 13 à 46)<sup>8</sup>. En ce qui concerne le score des symptômes, l'association des traitements est meilleure, mais la différence ne s'élève qu'à 0,8 points sur une échelle de 0 à 35 points<sup>34</sup>. Des résultats séparés n'ont pas été donnés pour la rétention urinaire.

### Association d' $\alpha_1$ -bloquants et de finastéride versus finastéride seul

Est-il judicieux d'ajouter un  $\alpha_1$ -bloquant à un traitement par finastéride? L'association d'un  $\alpha_1$ -bloquant et de finastéride est plus efficace qu'une monothérapie avec le finastéride en ce qui concerne les symptômes et les paramètres urodynamiques<sup>a,b,c</sup>. Le recours à une chirurgie et le risque de rétention urinaire aiguë ne sont cependant pas plus faibles avec l'association qu'avec le finastéride seul<sup>f</sup>.

- a. RCT; 1.051 patients; durée de 6 mois; alfuzosine SR 2 x 5 mg/jour plus finastéride 5 mg/jour versus finastéride seul. Par rapport au traitement par finastéride seul, l'association entraîne une amélioration plus importante de l'I-PSS et du débit urinaire maximal<sup>1</sup>.
- b. RCT; 1.095 patients; durée d'un an; par rapport au traitement par finastéride seul, l'association des deux produits entraîne une amélioration supérieure du score I-PSS et du débit urinaire maximal<sup>1</sup>.
- c. RCT; 3.047 patients; durée médiane de 4,5 ans; étude à 4 bras, comparant entre autres l'association de finastéride 5 mg/jour et de doxazosine 4 à 8 mg/jour au finastéride seul; critère d'évaluation primaire: progression clinique générale (critère composite associant une aggravation d'au moins 4 points du score AUA-SI par rapport à la valeur initiale), rétention urinaire aiguë, incontinence, insuffisance rénale ou infections urinaires récurrentes). Les résultats des critères primaires sont meilleurs pour l'association que pour le finastéride seul: 6% versus 12%; RRR= 46% (IC à 95% de 25 à 61); NNT sur 4,5 ans= 19 (IC à 95% de 13 à 40)<sup>8</sup>. L'association est un peu plus efficace en ce qui concerne le score des symptômes: amélioration de 7 points pour l'association par rapport à 5 points (sur une échelle de 0 à 35) pour le finastéride seul<sup>34</sup>. La fréquence d'un recours à un traitement invasif et le risque de rétention urinaire aiguë ne sont pas inférieurs pour l'association que pour le finastéride seul<sup>24</sup>.

## Association de la tamsulosine et de l'extrait de *Serenoa repens* versus tamsulosine seule

L'association de la tamsulosine et de l'extrait de *Serenoa repens* n'est pas plus efficace que la tamsulosine seule<sup>a</sup>.

- a. RCT; 352 patients; durée d'un an; association de tamsulosine 0,4 mg/jour plus *Serenoa repens* 2 x 160 mg/jour versus tamsulosine seule; le groupe traité par l'association atteint une amélioration de 6 points pour l'I-PSS; le traitement par tamsulosine seule entraîne une amélioration de 5,2 points. La différence n'est pas statistiquement significative. De même, il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le débit urinaire maximal et la qualité de vie<sup>1</sup>.

### 4.3. Traitement invasif

La résection transurétrale de la prostate (TURP) reste le traitement de référence chez les patients présentant des symptômes sévères ou des complications. L'amélioration symptomatique est très nette mais chez 25% des patients, il n'y a pas d'amélioration voire même une aggravation. Les avantages et les inconvénients d'un traitement chirurgical doivent être évalués pour chaque patient en particulier. Le risque chirurgical et les effets indésirables à (moyen ou) long terme sont limités.

L'incontinence permanente et l'impuissance font partie des risques du traitement chirurgical. Diverses techniques moins invasives entraînent probablement moins de risques que la TURP, mais leurs effets à long terme ne sont souvent pas encore bien connus.

Indications pour une référence à l'urologue: souhait du patient en raison des plaintes ou de complications de l'HBP<sup>29</sup>. L'indication la plus courante d'un traitement invasif est une miction difficile et gênante, malgré le traitement médicamenteux<sup>29</sup>. Lorsqu'un traitement chirurgical est indiqué, la résection transurétrale de la prostate (TURP) reste le traitement de référence. Ce traitement est le plus efficace, l'expérience est la plus longue et des données sont disponibles quant à son effet sur les symptômes, les paramètres urodynamiques et les complications, même à plus long terme<sup>29</sup>. Une amélioration est observée après l'intervention dans environ 75% des cas, dans 15 à 20% la situation n'a pas changé et une aggravation est observée dans 5 à 10% des cas<sup>29</sup>. Certains symptômes comme la miction fréquente, la miction impérieuse, l'incontinence d'urgence font penser à une hyperactivité du détrusor et sont associés à de mauvais résultats après résection transurétrale de la prostate<sup>33</sup>.

L'avantage du traitement chirurgical est la forte diminution des symptômes. En contre-partie, il existe un risque de complications temporaires ou définitives. Dans la littérature, le taux de décès faisant suite à une telle intervention varie de 0,5 à 3%, avec une augmentation liée à l'âge<sup>29</sup>. Une incontinence permanente est rapportée dans 0,7 à 14% des cas<sup>30</sup>. Dans la littérature, le taux d'impuissance permanente varie de 2 à 40%<sup>30</sup>. Une éjaculation rétrograde est fréquente. Une sténose de l'urètre survient dans 0,5 à 10% des cas<sup>30</sup>. En fonction du type d'opération, une nouvelle intervention est nécessaire dans un délai de 8 ans dans 10 à 20% des cas TURP et dans 4 à 10% des cas résection transurétrale de la prostate à ciel ouvert<sup>29</sup>.

Les complications temporaires sont la rétention aiguë, la cathétérisme intermittent, les infections urinaires et l'incontinence. Ces problèmes touchent environ 40% des patients. Une nouvelle intervention peut s'avérer nécessaire<sup>29</sup>.

#### ◆ TURP VERSUS RESECTION TRANSURETRALE DE LA PROSTATE A CIEL OUVERT

Il n'existe pas de RCT comparant la TURP à la résection transurétrale de la prostate à ciel ouvert<sup>33</sup>.

Les indications de ces techniques respectives sont différentes: la TURP est réservée pour le traitement des prostatites de petit volume; une résection transurétrale de la prostate à ciel ouvert est préférée lorsque le volume prostatique est plus important.

#### ◆ TURP VERSUS SUIVI ATTENTIF

Des études randomisées ont montré que la diminution des scores symptomatiques par la TURP était supérieure à celle d'un suivi attentif; la TURP n'augmente pas le risque de dysfonction érectile et d'incontinence<sup>a,b,c</sup>.

- a. RCT; 556 patients présentant des symptômes modérément sévères d'HBP; suivi de 5 ans; une amélioration du score des symptômes est plus fréquente pour la TURP par rapport au groupe sans traitement: 90% versus 39%; p<0,001. Après 5 ans, le pourcentage d'échec du traitement (définition: voir plus bas) est de 10% dans le groupe TURP par rapport à 21% dans le groupe sans traitement (NNT pour 5 ans=9; IC à 95% de 7 à 17). Après 5 ans, 36% des patients sans traitement doivent recourir à la chirurgie. L'échec du traitement se définit comme un critère combiné associant décès, rétention urinaire aiguë, résidu postmictionnel important, doublement du taux de créatinine sérique, lithiases vésicales, incontinence permanente ou un score

symptomatique élevé. La TURP a un intérêt principalement dans la prévention d'une rétention urinaire aiguë, du développement d'un résidu postmictionnel important (>350 ml) et de la survenue des symptômes sévères<sup>1</sup>. L'étude montre que les patients uniquement suivis de manière attentive au départ et ayant ensuite subi une TURP, montraient une moindre amélioration des paramètres urodynamiques que ceux d'emblée randomisés pour la TURP. Il n'y avait toutefois pas de différence en ce qui concerne les symptômes ou le nombre de complications sévères<sup>33</sup>.

Les hommes randomisés pour une résection transurétrale de la prostate n'ont pas montré une incidence accrue de dysfonction érectile ou d'incontinence par rapport aux hommes randomisés pour le suivi attentif<sup>1</sup>.

- b. RCT; 223 hommes; durée de suivi de 7,5 mois; par rapport à un suivi attentif, l'étude a montré une amélioration significativement plus prononcée de l'I-PSS pour la TURP (différence de 10,4 points; IC à 95% de 8,5 à 12,3)<sup>1</sup>.
- c. RCT; 340 hommes; durée de suivi de 7,5 mois; la TURP a entraîné moins de dysfonctions érectiles (OR= 0,37; IC à 95% de 0,19 à 0,74), de douleur et de gêne lors de l'éjaculation (OR=0,06; IC à 95% de 0,007 à 0,49) et a entraîné plus de dysfonctions éjaculatoires (OR=3,27; IC à 95% de 1,69 à 6,35) qu'un traitement conservateur<sup>1</sup>.

#### ◆ TURP VERSUS TRAITEMENTS MOINS INVASIFS

D'autres traitements moins invasifs que la TURP sont disponibles<sup>29</sup>. La rapidité des modifications techniques et le manque de RCT avec suivi adéquat rendent toutefois difficile la comparaison entre la TURP et ces techniques plus récentes. Les études ne sont pas, par définition, réalisées en double-aveugle, sont souvent de petite taille et ont souvent une courte durée de suivi<sup>1</sup>.

#### **Incision transurétrale de la prostate (TUIP)**

La TUIP entraîne une amélioration des symptômes et du débit urinaire maximal semblable à celle de la TURP. Cet effet n'a toutefois été constaté que chez des patients avec une prostate de faible volume (< 30 à 40 ml) et après une période de suivi maximal d'un an. L'intervention entraîne nettement moins de complications que la TURP. Quant à la TUIP, une valeur seuil n'a pas encore été déterminée de manière univoque<sup>29</sup>.

#### **Résection de la prostate au laser**

Chez 70% des patients, on assiste à une amélioration des symptômes et du débit urinaire maximal. Les résultats sont légèrement inférieurs aux résultats obtenus par la TURP, mais il y a moins de complications et la durée d'hospitalisation est plus courte. Actuellement, nous ne disposons pas de données suffisantes pour déterminer la place précise de ce type de traitement<sup>13,29</sup>.

#### **Thermothérapie transurétrale par micro-ondes de la prostate (TMTU)**

On assiste à une amélioration des troubles et du débit urinaire maximal chez 67 à 80% des patients<sup>29</sup>. Le traitement par TMTU semble plus efficace qu'un placebo<sup>30</sup>, mais moins efficace que la TURP<sup>1</sup>. L'indication exacte et les résultats à long terme ne sont pas connus. Le traitement n'est pas exempt d'effets indésirables, particulièrement sur le plan sexuel. Des études à long terme sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place de cette intervention dans la pratique clinique<sup>13,30</sup>.

#### **Ablation transurétrale de la prostate par aiguille (TUNA)**

La TUNA peut être effectuée en ambulatoire. Après 1 an, la TUNA est inférieure à la TURP en ce qui concerne le score des symptômes, mais la TUNA entraîne moins d'effets indésirables. Les effets à long terme de ce traitement n'ont pas encore été suffisamment évalués<sup>1</sup>. Actuellement, cette intervention doit encore être considérée comme expérimentale<sup>13,30</sup>.

#### **Electrovaporisation transurétrale de la prostate (TUVP)**

Ce traitement est aussi efficace que la TURP en ce qui concerne le score des symptômes et il n'y a pas de différence en ce qui concerne les effets indésirables<sup>1</sup>.

#### **Ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI)**

Le traitement par ultrasons focalisés doit encore être considéré comme expérimental<sup>13</sup>.

#### **Autres traitements moins invasifs**

- Dilatation transurétrale par ballonnet de la prostate (TUBD). La plupart des patients doivent être réopérés endéans les deux ans. Ce traitement n'est plus recommandé<sup>28</sup>.
- Stent: aucune étude n'a été retrouvée.

#### ◇ TRAITEMENT INVASIF VERSUS PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

Des études contrôlées, comparant l'efficacité des inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase ou l'extrait de *Serenoa repens* à celle d'un traitement invasif, n'ont pas été retrouvées.

#### **TMTU versus $\alpha_1$ -bloquant**

Il existe des preuves limitées que les  $\alpha_1$ -bloquants sont moins efficaces que la TMTU (Thermothérapie transurétrale par micro-ondes de la prostate) quant à l'amélioration des symptômes sur une durée de 18 mois. La térazosine entraîne une amélioration rapide des symptômes, mais après 6 mois, les résultats de la TMTU sont meilleurs<sup>29</sup>.

#### **TURP versus $\alpha_1$ -bloquant I**

Il n'y a pas de RCT disponible comparant l'efficacité des  $\alpha_1$ -bloquants à un traitement chirurgical<sup>1</sup>. Les études disponibles, comparant des  $\alpha_1$ -bloquants à la TURP, ne sont pas randomisées et sont rétrospectives. Les hommes ayant subi une TURP étaient plus âgés et présentaient plus de symptômes. Dans toutes les études, sauf une, la TURP montre un meilleur effet sur le score des symptômes et la satisfaction des patients était également plus importante dans ce groupe. Toutefois, les hommes ayant subi une TURP présentent plus de troubles sur le plan sexuel après l'opération<sup>29</sup>.

## 5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinents

**Les effets indésirables** et **les contre-indications** cliniquement pertinents sont repris dans cette Fiche de transparence dans la comparaison des médicaments par rapport au placebo (p. 6) ou entre eux (p. 10).

Pour des listes plus exhaustives des effets indésirables et des contre-indications, nous renvoyons aux notices scientifiques<sup>38</sup> et à des sources spécialisées (Répertoire Commenté des Médicaments<sup>35</sup>, Farmacotherapeutisch Kompas<sup>36</sup> et British National Formulary<sup>37</sup>).

**Interactions cliniquement pertinentes** pour les différentes classes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'HBP:

### 1. *Alpha<sub>1</sub>-bloquants*

Effet hypotenseur majoré lors de l'association avec des antihypertenseurs, des nitrates, des anxiolytiques et hypnotiques, des neuroleptiques, la lévodopa, les inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO), l'alcool et les médicaments utilisés pour traiter l'impuissance (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5).

### 2. *Inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase*

Augmentation des concentrations plasmatiques du dutastéride (par ralentissement du métabolisme) en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple ritonavir, itraconazole, kétoconazole).

Aucune interaction cliniquement pertinente avec le finastéride n'a été identifiée.

### 3. *Extrait de *Serenoa repens**

Aucune interaction cliniquement pertinente avec l'extrait de *Serenoa repens* n'a été identifiée.

## 6. Comparaison des prix des médicaments dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

Produit / dose journalière <sup>1</sup>	Nom déposé / conditionnement <sup>2</sup> / dosage	Prix public et prix pour le patient pour 1 jour de traitement d'entretien <sup>3</sup>
<b>ALPHA-BLOCCQUANTS</b>		
alfuzosine 10 mg	Alfuzosine Sandoz	60 compr. (lib. prolongée) à 10 mg
	Merck-Alfuzosine	30 compr. (lib. prolongée) à 10 mg
	Xatral	30 compr. Uno (lib. prolongée) à 10 mg
	Ranomax	100 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Tamsulosine Sandoz	90 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Tamsulosine Teva	90 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Doc Tamsulosine	90 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Tamsulosine EG	90 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Merck-Tamsulosine	90 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Tamsulosine HCl Yamanouchi	90 caps. (lib. prolongée) à 0,4 mg
tamsulosine 0,4 mg	Omic	90 compr. Ocas (lib. prolongée) à 0,4 mg
	Terazosine Sandoz	98 compr. (séc.) à 5 mg
térazosine 5 mg		

	Terazosine-Ratiopharm	56 compr. à 5 mg	
	Terazosabb	81 compr. à 5 mg	
	Terazosine EG	56 compr. à 5 mg	
	Merck-Terazosine	50 compr. à 5 mg	
	Hytrin	28 compr. à 5 mg	

#### INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-REDUCTASE

dutastéride	0,5 mg	30 caps. à 0,5 mg	
finastéride	5 mg	100 compr. à 5 mg	
	Finasteride Sandoz	100 compr. à 5 mg	
	Doc Finasteride	98 compr. à 5 mg	
	Proscar	28 compr. à 5 mg	

#### GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN

Serenoa repens-extrait	320 mg	30 caps. à 320 mg	
Prosta Urgenin		30 caps. à 320 mg	



1. Dose journalière pour le traitement d'entretien, telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2008. Dans le tableau sont seulement repris les produits ayant une forme d'administration adaptée à la dose journalière.
2. Seulement les plus grands conditionnements
3. Source des prix: site web CBIP([www.cbip.be](http://www.cbip.be): prix juillet 2008)

## REFERENCES

1. Clinical evidence. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. *Clin Evid* 2004;12:1231-50.
2. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.
3. Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD003851. DOI: 10.1002/14651858.CD003851.
4. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.
5. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD001044. DOI: 10.1002/14651858.CD001044.
6. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. Art. No.: CD001042. DOI: 10.1002/14651858.CD001042.
7. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001043. DOI: 10.1002/14651858.CD001043.
8. Hoffman R. Doxazosin plus finasteride reduced clinical progression of benign prostatic hyperplasia more than either drug used alone. *ACP Journal Club* 2004;141:20. Comment on: McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
9. Anonymous. Hypertrophie bénigne de la prostate. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30: 100-3.
10. Chevalier P. Doxazosine et finastéride pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate. *MinervaF* 2004;3:90-3.
11. Anonymous. Alfuzosine. *La Revue Prescrire* 2001;21:112.
12. Anonymous. Dutasteride (Avodart) en urologie: pas mieux que la finastéride. *La Revue Prescrire* 2004;24:485-8.
13. Anonymous. Hypertrophie bénigne de la prostate (suite). Ne pas précipiter les interventions thérapeutiques. *La Revue Prescrire* 2004;24:532-5.
14. Anonymous. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Therapeutics Letter* may/june 1997;19a-b. <http://www.ti.ubc.ca/PDF/19.PDF>
15. Anonymous. Managing lower urinary tract symptoms in men. *Drug Ther Bull* 2003;41:18-21.
16. Anonymous. De plaats van farmacotherapie bij benigne prostaathyperplasie. *Geneesmiddelenbulletin* 1995;29:57-62.
17. Anonymous. Behandeling van benigne prostaathyperplasie met finasteride (Proscar®). *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:109.
18. Anonymous. Prikbord. Nieuwe geneesmiddelen: dutasteride. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38: 25-6.
19. Anonymous. Een  $\alpha_1$ -blokker en/of finasteride bij benigne prostaathyperplasie? *Geneesmiddelenbulletin* 1996;30:122.
20. Stricker PD. Drug treatment of benign prostatic hypertrophy. *Aust Prescr* 1995;18:30-2.
21. Anonymous. Zum Placeboeffekt bei Prostataadenom. *Arzneitelegamm* 1998;5:51.
22. Anonymous. Alfuzosin (Uroxatral Uno Retard u.a.) bei Akutem Harnverhalt. *Arznei-telegramm* 2004;35:71.
23. Anonymous. Dutasterid (Avodart®) bei benignen Prostatahyperplasie. *Arznei-telegramm* 2003;34:43.
24. Anonymous. Benigne Prostatahyperplasie: Alphablokker plus Finasterid (Proscar®) besser als Einzelwirkstoffe? *Arznei-telegramm* 2004;35:13-4.
25. Anonymous. How men rate symptom score changes. *Bandolier* 1995. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/Prostate/change.html>
26. Anonymous. Prostate volume predicts BPH outcome with finasteride. *Bandolier* 1997. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band46/b46-4.html>
27. Anonymous. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *CCOHTA* may 2003 n°43. <http://www.ccohta.ca/>
28. Anonymous. Pre-assessment. Treatments for benign prostatic hypertrophy. *CCOHTA* no. 17 february 2003 <http://www.ccohta.ca/>
29. Wolters RI, Spigt MG, Van Reedt Dortland PF et al. NHG-Standaard Bemoelijkte mictie bij oudere mannen. *Huisarts Wet* 2004;47:571-86.
30. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Mars 2003. <http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametragetage.nsf/HomePage?ReadForm>
31. American Urological Association. Guideline on the management of prostatic hyperplasia. 2003. <http://www.auanet.org/guidelines/bph.cfm>
32. Wilt TJ. Treatment options for benign prostatic hyperplasia. *BMJ* 2002;324:1047-8.
33. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003;361:1359-67.
34. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
35. Répertoire Commenté des Médicaments 2005. Centre Belge de l'Information Pharmacothérapeutique. <http://www.cbip.be>
36. Farmacotherapeutisch Kompas 2005. College voor Zorgverzekeraars. Nederland. <http://www.cvzkompassen.nl/fk/>
37. British National Formulary 2005. <http://www.bnf.org/bnf/>
38. AVGI Compendium 2004.

39. Brown CT, Yap T, Cromwell DA et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:25-8.
40. Lareb. Selectieve  $\alpha_1$ -blokkers en het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS). *Geneesmiddelenbulletin* 2006;40:105-6.
41. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES et al. Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354:557-66.