

Réunion de consensus

12 mai 2011

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Traitements efficaces dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC

Comité d'organisation

Président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : F. LORGE, W. OOSTERLINCK

Représentants du groupe bibliographique : D. AVONTS, D. BOUDRY, J. VANDENHOVEN

Membres CEM : F. NIESTEN, F. SUMKAY, G. VERPOOTEN

INAMI : A. DE SWAEF

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl

Experts (orateurs)

F. AMEYE, W. OOSTERLINCK, T. ROUMEGUÈRE, M. VANDEN BOSSCHE

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

12 mai 2011

Traitements efficaces dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" :

<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> .

Composition du jury

Représentants des médecins

Wim Janssens (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Sofie Merckx (médecin généraliste)
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
Paul Van Belle (médecin généraliste) Vice-président
Hendrik Vandeursen (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

Ann Ceuppens
Chris Van haecht

Représentant des pharmaciens

Daniel Duh

Représentants des paramédicaux

Luk Dieleman
Jacques Gilsoul

Représentants du public

Erik Briers (organisation de patients)
Alain Servaes (organisation de patients)

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)
André De Swaef (INAMI)

Introduction

Le jeudi 12 mai 2011, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur les traitements efficaces dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate.

La présente réunion de consensus est la 25^{ème} de la série.

Dans sa préface, le président du comité organisateur explique le choix du sujet et des questions posées de la façon suivante :

L'hypertrophie bénigne de la prostate est une affection fréquente dont l'épidémiologie va vous être détaillée. L'intérêt relatif de différentes classes médicamenteuses (alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5 alpha-réductase), de médicaments à base de plantes, d'associations médicamenteuses et leur place par rapport à des traitements invasifs vont vous être exposés.

Le sujet de la prostatite aiguë avait déjà été abordé lors d'une précédente réunion de consensus en octobre 2001. L'absence d'études permettant des conclusions sur des niveaux de preuve solides avait été soulignée. Cette réunion referra le point sur la question en traitant également de la prostatite chronique bactérienne.

Le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme (25% des cancers de l'homme en 2007) selon des sources britanniques récentes (Cancer statistics registrations 2010) mais avec une mortalité basse par rapport à l'incidence. Le registre belge pour le cancer indiquait également (en 2008) qu'il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme (27% des cancers), avec 8.810 cas par an. Les controverses quant à son dépistage et à son traitement restent nombreuses.

Les réunions de consensus sont élaborées en ciblant les prescripteurs de la première ligne de soins. Le sujet de ce jour sera donc limité aux aspects qui concernent directement les décisions médicales prises au niveau de la première ligne. Les traitements du cancer de la prostate ne seront donc pas directement abordés.

Les données chiffrées des remboursements de médicaments issues de Pharmanet, les présentations de la recherche dans la littérature, les exposés d'experts, les débats publics, le travail et le rapport du jury concerneront tous les aspects de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de la prostatite aiguë ou chronique. Pour ce qui concerne le cancer de la prostate, ne seront abordés (en fonction des limites précisées ci-dessus) que les aspects épidémiologiques, de dépistage, de prévention, de diagnostic précoce et de surveillance active.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 12 mai 2011. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. Prostatite aiguë

- 1.1. Quel traitement antibiotique pour une prostatite aiguë ?
Efficacité (comparative) - efficacité - tolérance - effets indésirables
- 1.2. Quels autres traitements qu'un antibiotique pour une prostatite aiguë ?
Efficacité (comparative) - efficacité - tolérance - effets indésirables

2. Prostatite chronique bactérienne

- 2.1. La prostatite chronique bactérienne est-elle une entité bien définissable ?
- 2.2. Quel traitement pour une prostatite chronique bactérienne ?
Efficacité (comparative) - efficacité - tolérance - effets indésirables

3. Hypertrophie bénigne de la prostate

- 3.1. Quelle est la place des alpha-bloquants dans le traitement de l'HBP ?
Efficacité (comparative) – efficacité - tolérance - effets indésirables
- 3.2. Quelle est la place des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase dans le traitement de l'HBP ?
Efficacité (comparative) – efficacité - tolérance - effets indésirables
- 3.3. Quelle est la place de l'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de l'alpha-réductase dans le traitement de l'HBP ?
Efficacité (comparative) – efficacité - tolérance - effets indésirables
- 3.4. Quelle est la place des extraits de plantes dans le traitement de l'HBP ?
Efficacité (comparative) – efficacité - tolérance - effets indésirables
- 3.5. Quelle est la place des traitements non médicamenteux versus médicaments dans le traitement de l'HBP ?
Efficacité (comparative) – efficacité - tolérance - effets indésirables
- 3.6. Quelles sont les indications impératives et les contre-indications d'une intervention chirurgicale ?

4. Cancer de la prostate

- 4.1. Un dépistage du cancer de la prostate est-il efficace ? Comment et dans quelles conditions ?
- 4.2. Existe-t-il des mesures préventives efficaces pour le cancer de la prostate ?
- 4.3. Dans quels cas (critères précis) une attitude de surveillance active peut-elle être justifiée pour un cancer de la prostate ?

4. Liste des abréviations utilisées

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification
AUA	American Urological Association
AVC	Accident vasculaire cérébral
BMJ	British Medical Journal
BOO	Bladder outlet obstruction (obstruction sous vésicale)
BPE	Benign prostatic enlargement (hypertrophie bénigne de la prostate)
BPO	Benign prostatic obstruction (obstruction bénigne de la prostate)
PCB	Prostatite chronique bactérienne
cc	Cubic centimeter
CPPS	Chronic pelvic pain syndrome (syndrome de douleurs pelviennes chroniques)
CT	Computed tomography
DDD	Defined daily dose
DHT	Dihydrotestostérone
EAU	European Association of Urology
EBM	Evidence based medicine
EPS	Expressed prostatic secretions
ESWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramme
HBP	Hyperplasie bénigne de la prostate
IPSS	International prostate symptoms score
IVP	Pyélographie intraveineuse
L	Litre
LUTS	Lower urinary tract symptoms (Symptômes du bas appareil urinaire)
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmHg	Millimètre de mercure
MOC	Concertation multidisciplinaire
ng	Nanogramme
NIH	National institutes of health
NIH-CPSI	NIH Chronic prostatitis symptom index
NNT	Number needed to treat
OAB	Over active bladder (Hyperactivité vésicale)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PSA	Antigène prostatique spécifique
PSAD	Densité du PSA
QdV	Qualité de vie
RCT	Randomized controlled trial
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPM	Résidu post-mictionnel
RRR	Réduction du risque relatif
SNC	Système nerveux central
syndrome TUR	Transurethral resection syndrome
TIM	Techniques invasives minimales
TRUS	Transrectal ultrasound scan
TUIP	Transurethral incision of the prostate
TUMT	Transurethral microwave thermothérapie
TUNA	Transurethral needle ablation
TURP	Transurethral resection of the prostate
TUVP	Transurethral vaporization of the prostate
UTI	Urinary tract infection
VB	Voiding Bladder

5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

6. Définitions²

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle /Efficience

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'

² Sources:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale. Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficace. Faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Dépistage (OMS)

L'application systématique d'un test de dépistage dans une population asymptomatique. Le but du dépistage est d'identifier des personnes présentant des anomalies permettant de soupçonner un cancer ou un pré-cancer spécifique et de les référer rapidement pour un diagnostic et un traitement. Les programmes de dépistage sont particulièrement efficaces pour les types de cancer fréquents dotés d'un test de dépistage qui soit rentable, payable, acceptable et accessible pour la majeure partie de la population à risque.

Dépistage (Minerva)

Le mot « dépistage » vient du terme anglais 'screening' qui signifie 'filtrage, criblage, passage au crible'. Dans un dépistage, à l'initiative des chercheurs et avec l'aide de moyens simples, on effectue un test sur un groupe de population. Le but de ce dépistage étant de passer au crible un groupe comprenant le plus de personnes possible qui possèdent le déterminant à dépister.

Dépistage opportuniste

L'initiative d'un dépistage opportuniste dans la pratique généraliste est prise par le soignant individuel ou le patient. Lorsque l'occasion s'en présente au cabinet du médecin, un examen de dépistage est proposé individuellement au patient. En général, aucune structure externe n'intervient pour promouvoir la qualité et le suivi épidémiologique.

Dépistage organisé ou systématique

Un groupe spécifique est incité à se soumettre à un examen de dépistage. Ce groupe-cible reçoit périodiquement un courrier ou est contacté, par exemple, via l'établissement scolaire ou l'employeur. La qualité des tests effectués fait l'objet d'un suivi sous une entité codée. La plus-value d'une bonne organisation réside dans l'augmentation de la participation et de la qualité des tests. Grâce à un suivi épidémiologique, cet effet peut être évalué de manière approfondie.

Dépistage sélectif (versus dépistage général)

Les patients sont dépistés sur la base de facteurs de risque préalablement définis. Lorsque l'on dispose de critères de dépistage valides, il est possible de dépister un petit groupe de patients avec une prévalence élevée. Ce qui réduit la charge de travail, augmente le rendement du dépistage et réduit le nombre de faux-positifs.

Prostatite aiguë

La prostatite aiguë est une infection sévère bien définie avec de la fièvre, une douleur locale et des symptômes généraux. Un certain degré de rétention urinaire est quasi toujours associé à la prostatite aiguë.

Prostatite chronique (bactérienne)

D'un point de vue épidémiologique, la prostatite chronique bactérienne ne représente que 3 à 10% des prostatites chroniques, la prostatite inflammatoire 5 à 12%, la non inflammatoire 70 à 80% et l'asymptomatique 2 à 10%.

La prostatite chronique non inflammatoire qui est prépondérante est d'ailleurs considérée maintenant comme un syndrome douloureux probablement non prostatique. Il doit être analysé selon la théorie du phentyping (UPOINT).

Ce syndrome aurait des phénotypes cliniques variables et identifiables (**u**rinaire, **p**sychosocial, **o**rgane spécifique, **i**nfection, **n**eurologique et systémique, « **t**enderness » (tendreté) des muscles) (UPOINT). Une anomalie génétique ou anatomique potentialiserait un événement déclencheur initial (infection, traumatisme) et des mécanismes neurologiques (allodynie, hyperalgésie, sensibilisation centrale) permettraient le maintien ou la progression en syndrome chronique. Chaque patient CPPS (Chronic pelvic pain syndrome - syndrome de douleurs pelviennes chroniques) a un phénotype clinique unique et chaque domaine phénotypique est associé à des thérapies efficaces potentielles.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Sur la base des informations scientifiques récentes, une terminologie moderne a été élaborée qui se fonde sur une meilleure compréhension des dysfonctionnements spécifiques des voies urinaires basses. Cette terminologie constitue dès lors la base optimale d'un diagnostic rationnel et d'un traitement adéquat.

On propose les termes suivants :

- HBP (hyperplasie bénigne de la prostate): décrit le tableau histopathologique typique de la prostate.
- BPE (« benign prostatic enlargement » - hypertrophie bénigne de la prostate): désigne une dilatation de la prostate suite à un processus bénin, le plus souvent consécutif à une HBP. Cette expression est également utilisée comme une description lors d'un toucher rectal, lorsqu'aucune malignité clinique n'est constatée.
- BPO (« benign prostatic obstruction » - obstruction bénigne de la prostate): renvoie à une forme d'obstruction au niveau du col de la vessie, le plus souvent provoquée par une BPE consécutive à une HBP.
- BOO (« bladder outlet obstruction » - obstruction sous vésicale): décrit toute forme d'obstruction à hauteur du col de la vessie, telle que mesurée par examen urodynamique. Il existe dès lors d'autres causes à la BOO que la BPE.
- LUTS (« Lower Urinary Tract Symptoms » - Symptômes du bas appareil urinaire): il s'agit de l'expression générale pour décrire les troubles de remplissage et de vidange.
- LUTS/BPO: terme général proposé par l'OMS pour décrire les troubles de remplissage et de vidange chez l'homme vieillissant lorsque l'on soupçonne que ces symptômes sont la conséquence d'une pathologie obstructive de la prostate.

Temporisation (“Watchful waiting”) (National Cancer Institute)

Consiste à assurer une surveillance de l'état d'un patient sans lui administrer de traitement sauf si des symptômes apparaissent ou se modifient. On a recours à la temporisation dans les états qui progressent lentement, sont difficiles à diagnostiquer ou peuvent s'améliorer sans traitement. La temporisation est également de mise lorsque les risques du traitement sont supérieurs aux bénéfices potentiels. Durant la temporisation, les patients peuvent devoir se soumettre à certains tests et examens. La temporisation est parfois utilisée dans le cancer de la prostate. C'est une sorte de traitement abstentionniste.

Surveillance active (“Active surveillance”) versus Temporisation (“Watchful waiting”) (étude de la littérature)

Les termes ‘surveillance active’ et ‘temporisation’ sont souvent utilisés l'un pour l'autre, alors que l'on vise ici deux modes de prise en charge différents.

Le terme ‘**temporisation**’ a été introduit à l'époque où le diagnostic du cancer de la prostate était posé sur la base de troubles urinaires obstructifs ou d'un nodule palpable au toucher rectal.

On estime que le dépistage par PSA est capable de découvrir un cancer en moyenne 9 ans avant qu'il devienne cliniquement évident sans dépistage. En conséquence, les patients chez qui une tumeur est découverte à un stade précoce grâce au dépistage par PSA ont un meilleur pronostic, même sans traitement, que les patients des anciennes études de temporisation.

La plupart de ces tumeurs n'aboutiront pas au décès du patient et un traitement radical de tous ces patients résulterait dans une large mesure en un surtraitement.

Pour ces raisons, le concept de '**surveillance active**' a été développé. La surveillance active est une stratégie d'intention curative. Le patient est ici surveillé de près et en cas de progression, on instaure un traitement curatif.

Les principales différences entre la surveillance active et la temporisation sont résumées ci-dessous.

	Surveillance active	Temporisation
Objectif principal	Personnaliser le traitement	Eviter le traitement
Caractéristiques du patient	Apte à recevoir un traitement radical ; âgé de 50–80 ans	Age >70 ans ou espérance de vie <15 ans
Caractéristiques de la tumeur	T1-T2, Gleason ≤7, PSA initial <15	N'importe quel stade T, Gleason ≤7, n'importe quel PSA
Monitoring	Fréquents dosages du PSA, biopsies répétées	Le dosage du PSA n'est pas important, pas de biopsies répétées
Indications pour un traitement	Délai de doublement du PSA court, Upgrading de la biopsie	Progression symptomatique
Timing du traitement	Précoce	Retardé
Intention du traitement	Curative	Palliative

Source: Parker 2004

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 12 mai 2011, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

Observations liminaires du jury

1. Objections à propos du titre de la réunion de consensus

Tout d'abord, le jury souhaite faire remarquer qu'il n'y a pas de convergence entre le titre de la présente réunion de consensus « **Traitements efficaces dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate** » et les questions posées. Le titre donne l'impression d'avoir une couverture beaucoup plus vaste que les questions posées.

- A propos du traitement non médicamenteux des LUTS/HBP, on ne pose que les questions suivantes :

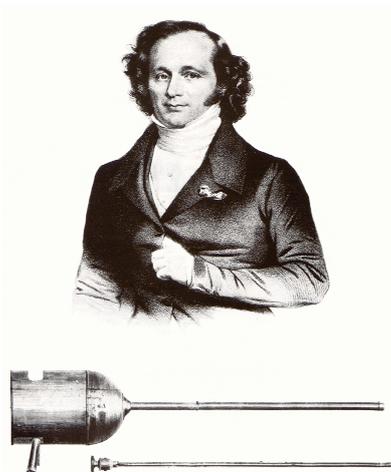
Quelle est la place des traitements non médicamenteux par rapport aux traitements médicamenteux de l'HBP ?

Quelles sont les indications pressantes et les contre-indications d'une intervention chirurgicale ?

Aucune question n'est posée à propos de toute une série d'autres techniques invasives minimales (TIM). En revanche, l'expert les mentionne et déclare que ces TIM utilisent différentes sources physiques (laser, ultrasons, micro-ondes,...) pour obtenir le même effet désobstruant, comme la TURP, tout en visant à limiter la morbidité périopératoire (saignements, syndrome TUR,...). Pour l'heure, ces TIM n'ont pas encore apporté la preuve de leur supériorité par rapport à la TURP qui reste le traitement de référence par excellence, à l'aune duquel sont testés tous les nouveaux traitements chirurgicaux ou toutes les nouvelles techniques invasives minimales.

L'expert reprend ces techniques dans le transparent suivant (traduction):

Méthodes



Stents intraprostatiques

TUNA (ablation par aiguille)

TUMT (micro-ondes)

LASER

TUVP (vaporisation)

TUIP (incision)

TURP (résection)

(1826: Pierre Salomon Ségalas d'Etchepare)

Source: présentation Prof. Antony Verbaeys

- S'agissant du traitement des pathologies malignes de la prostate, les questions posées se limitent à :

Le dépistage du cancer de la prostate est-il efficient ? Comment et dans quelles conditions ?

Existe-t-il des mesures préventives efficaces pour le cancer de la prostate ?

Dans quels cas (critères précis) une attitude de surveillance active peut-elle être justifiée pour un cancer de la prostate ?

Contrairement à ce que laisse entendre le titre de la réunion de consensus, aucune question n'est en fait posée à propos du « véritable » traitement du cancer de la prostate.

2. Le jury se rallie aux « Considérations critiques du comité de lecture et du groupe littérature » qu'il considère comme claires

Hypertrophie bénigne de la prostate

- Le groupe de recherche s'est limité aux produits déterminés par le comité organisateur. Des médicaments qui ne sont pas enregistrés pour le traitement de l'HBP (les anticholinergiques, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) n'ont pas été repris dans cette recherche dans la littérature.
- L'interprétation du niveau de preuve, attribué à l'aide de la méthode GRADE, doit se faire dans son cadre méthodologique. Si un médicament montre un 'niveau de preuve' plus élevé, cela ne signifie pas nécessairement qu'il est plus efficace que les autres. Le nombre d'études pour une certaine comparaison ne constitue par ex. pas un critère dans l'évaluation GRADE. Une seule étude de bonne qualité peut mener à un label 'high quality of evidence', alors que pour d'autres comparaisons, plusieurs études disponibles peuvent mener à un label 'moderate quality of evidence' si plusieurs de ces études présentent une méthodologie limitée.
- Les études, surtout celles portant sur les produits plus anciens, sont souvent de courte durée.
- La plupart des études sont sponsorisées et parfois même réalisées par des chercheurs travaillant pour la firme productrice.
- Les critères de jugement rapportés ont des limites. Tant les scores de symptômes que les paramètres urodynamiques montrent des fluctuations spontanées importantes dans le temps. Les études donnent souvent peu d'information sur l'efficacité en ce qui concerne les plaintes qui sont gênantes pour le patient comme la nycturie. Les critères de jugement forts comme la survenue de rétention et la nécessité d'une intervention chirurgicale sont rarement rapportés.
- La pertinence clinique des différents résultats en matière d'efficacité n'est pas claire. L'HBP est une affection à évolution fluctuante, une amélioration temporaire peut aussi apparaître sans traitement. La réponse placebo élevée dans ces études n'est donc pas étonnante.
- Il n'y a pas suffisamment de données sur la sécurité à long terme. Des données sur les interactions médicamenteuses font également défaut; elles ont pourtant leur importance en cas de prise prolongée de médicaments, souvent par des patients âgés polymédiqués.
- Des études de qualité comparant les traitements médicamenteux et les interventions invasives manquent grandement.

Prostatite bactérienne

- Il n'y a pas d'études contrôlées au sujet de la prostatite aiguë.
- Le peu d'études disponibles au sujet de la prostatite bactérienne chronique sont de petite taille et de courte durée. De plus, ces études sont hétérogènes en ce qui concerne les critères d'inclusion et les critères diagnostiques.

Prévention du cancer de la prostate

- Les études disponibles montrent que le finastéride et le dutastéride peuvent prévenir l'apparition du cancer de la prostate, du moins au niveau purement histologique. On ne peut néanmoins pas conclure quelle place on peut attribuer à ces produits dans la pratique clinique.

- Les interventions préventives qui sont souvent recommandées et appliquées, comme une alimentation riche en soja, une consommation régulière de vin rouge, d'autres régimes alimentaires ou l'activité physique n'ont aucunement fait l'objet d'études randomisées. Le lycopène et le thé vert ont été évalués de façon très limitée.

La prise en charge du cancer de la prostate: suivi actif vs traitement immédiat

- Bien que la surveillance active et la temporisation soient des approches bien distinctes, ces deux termes sont souvent confondus.
- Il y a un manque total d'études randomisées sur la place de la surveillance active. Quelques études sont en cours, mais les résultats ne sont pas encore connus.
- A défaut de RCT, les auteurs des GPC ont formulé leurs recommandations sur base des données observationnelles.

3. De surcroît, le jury souhaite faire remarquer ce qui suit :

- S'agissant du traitement de l'HBP, la référence par excellence généralement acceptée, à savoir la TURP, n'est pas ou pratiquement pas évoquée.
- Dans l'étude de la littérature, la TURP dans l'HBP n'est pas mentionnée et aucune comparaison n'est dès lors effectuée entre cette référence par excellence et les autres traitements.
- S'agissant du dépistage du cancer de la prostate, à propos duquel la question suivante est posée « Le dépistage du cancer de la prostate est-il efficient ? Comment et dans quelles conditions ? », seul un avis d'expert est fourni, tandis qu'aucune donnée de la littérature n'était disponible.
- Pratiquement aucune question n'est posée à propos des aspects économiques.
- Et dans le cas où la question est malgré tout posée (dans le cadre du dépistage) (Le dépistage du cancer de la prostate est-il efficient ? Comment et dans quelles conditions ?) on ne retrouve pas de données.

Chiffres relatifs aux médicaments délivrés dans le secteur ambulatoire

Dans l'HBP, on peut avoir recours aux antagonistes sélectifs des récepteurs α_1 . Ces molécules entraînent un relâchement des tissus musculaires lisses du col de la vessie et de l'urètre, ce qui peut améliorer le débit/flux urinaire sortant. Appartiennent à ce groupe non seulement les moyens médicamenteux spécifiques de l'HBP à savoir l'alfuzosine (Xatral®), la tamsulosine (Omic®) et la térazosine (Hytrin®), mais aussi les antagonistes sélectifs des récepteurs α_1 qui existent depuis plus longtemps déjà et qui au départ, étaient uniquement utilisés en tant que vasodilatateurs en cas d'hypertension artérielle, par exemple la prazosine.

Les autres médicaments qui sont utilisés dans l'HBP sont les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, à savoir le finastéride (Proscar®) et le dutastéride (Avodart®). Ces anti-androgènes induisent une réduction de volume de la prostate en inhibant la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone.

Aucune spécialité pharmaceutique indiquée uniquement dans les pathologies bénignes de la prostate n'est remboursée. Le principe actif térazosine (Hytrin® et génériques) est indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et les pathologies bénignes de la prostate.

La spécialité n'est cependant remboursée que si elle est utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, avec confirmation du médecin traitant. Elle est inscrite au chapitre IV de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables.

Etant donné qu'il est impossible de faire une distinction au niveau des indications, il n'y a pas de données disponibles dans le traitement du carcinome/cancer de la prostate.

Le **Tableau 1** fournit un aperçu des médicaments retenus :

Pricipe actif	code ATC	Spécialité pharmaceutique	Remboursable?
DAPOXETINE	G04BX14	LESPEDEZA	NON
ALFUZOSINE	G04CA01	ALFUZOSINE MYLAN	NON
		ALFUZOSINE SANDOZ	NON
		XATRAL 5 RETARD	NON
		XATRAL UNO	NON
TAMSULOSINE	G04CA02	DOCTAMSULOSINE	NON
		MERCK TAMSULOSINE	NON
		OMIC	NON
		OMIC IMPEXCO	NON
		OMIC OCAS	NON
		OMIC OCAS IMPEXCO	NON
		RANOMAX	NON
		TAMSULOSINE EG	NON
		TAMSULOSINE	NON
		TAMSULOSINE MYLAN	NON
		TAMSULOSINE RATIOPH	NON
		TAMSULOSINE SANDOZ	NON
TAMSULOSINE TEVA	NON		
TERAZOSINE	G04CA03	HYTRIN AKTUAPHARMA	OUI
		HYTRIN	OUI
		MERCK TERAZOSINE	OUI
		TERAZOSABB	OUI
		TERAZOSINE EG	OUI
		TERAZOSINE RATIOPH	OUI
		TERAZOSINE SANDOZ	OUI
URO-HYTRIN STARTERPACK	OUI		
FINASTERIDE	G04CB01	DOCFINASTERIDE	NON
		FINASTERIDE EG	NON
		FINASTERIDE MYLAN	NON
		FINASTERIDE RANBAXY	NON
		FINASTERIDE SANDOZ	NON
		FINASTERIDE TEVA	NON
DUTASTERIDE	G04CB02	PROSCAR	NON
		AVODART	NON
PYGEUM AFRICANUM	G04CX01	AVODART PI PHARMA	NON
PHYTOTHERAPEUTICUM	G04BX70	PROSTATONIN	NON
		PROSTALANE	NON
		URGENIN	NON
		PROSTA URGENIN	NON
ASSOCIATION (DUTASTERIDE, TAMSULOSINEHYDROCHLORIDE, TAMSULOSINE)	G05CA52	PROSTASERENE	NON
		COMBODART	NON

1. Données relatives à la consommation et aux dépenses pour les médicaments utilisés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate

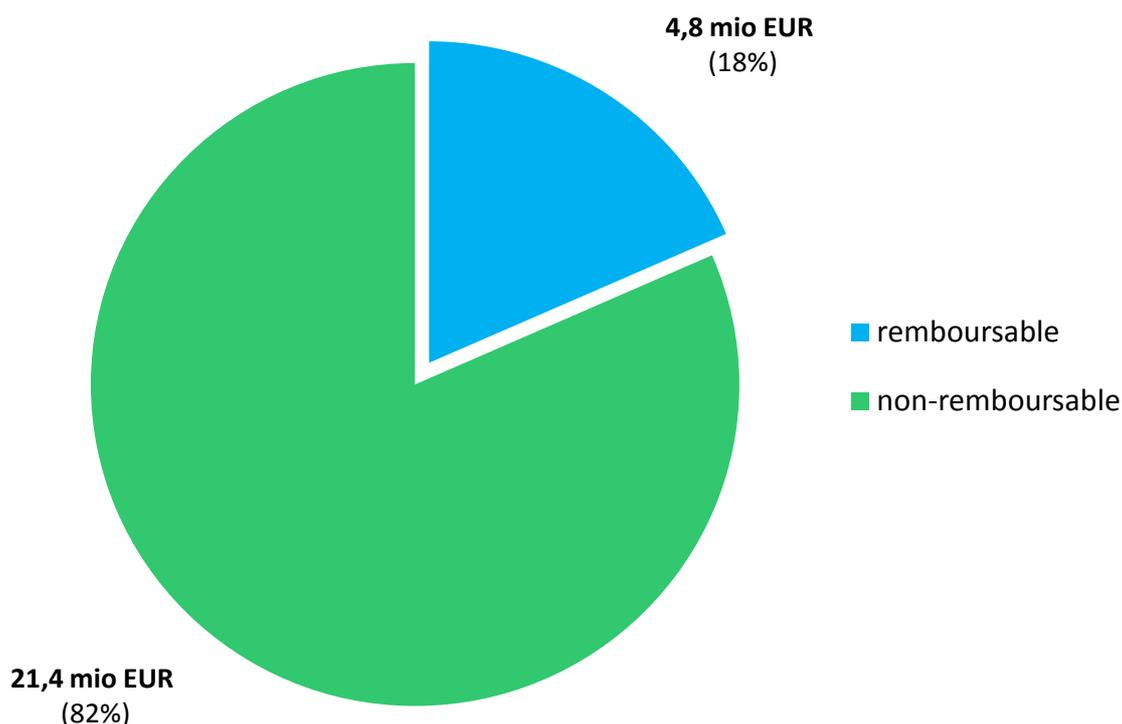
En 2009, les dépenses à charge de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités pour les médicaments remboursés se montaient à plus de 2,68 milliards d'euros. Le groupe anatomique principal du système cardio-vasculaire (ATC-1-code C), dans lequel se situent les médicaments *remboursables* dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate, représente dans ces dépenses une part de 24,2%.

Les dépenses ^[1] en médicaments dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate ne représentaient qu'une petite partie de la classe C, à savoir 0,6% correspondant à 3,64 millions d'euros.

D'une recherche comparative avec la banque de données de l'IMS, il est apparu qu'en 2009, des quelques 928.000 conditionnements vendus de médicaments remboursés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate, environ 16% étaient remboursables.

Les dépenses ^[2] pour les médicaments remboursables dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate représentaient plus de 18% des dépenses de l'IMS^[3].

Figure 1 : Comparaison entre les parts des spécialités pharmaceutiques remboursables et non remboursables pour les médicaments agréés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate en 2009, calculées sur la base du prix de vente public



^[1] La consommation (en DDD) de médicaments remboursables dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate se montait à 1,7% de la consommation totale dans la classe C en 2009.

^[2] Données brutes dans ce cas, autrement dit, la somme des dépenses de l'assurance obligatoire et des contributions personnelles acquittées par les ayants-droits

^[3] Calculées sur la base du prix de vente public.

Evolution des données Pharmanet en 1997-2010

Figure 2 : Evolution des dépenses et de la consommation au cours de la période 1997 - 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate (données Pharmanet)

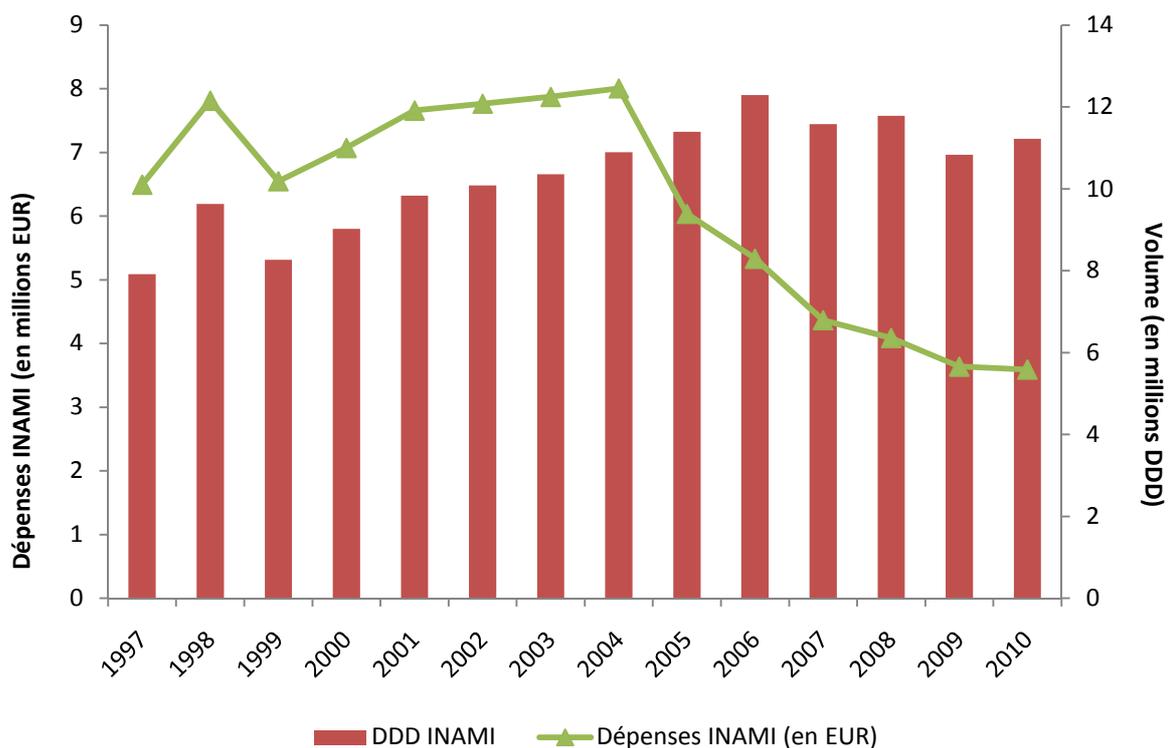


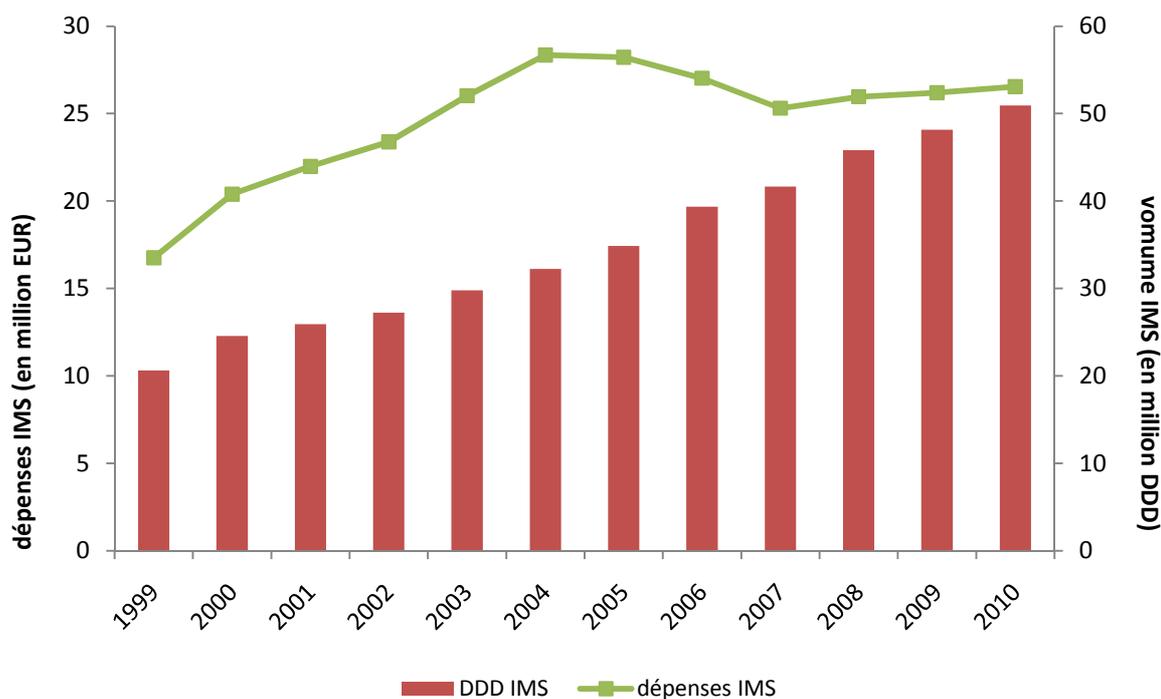
Tableau 2 : Evolution des dépenses et de la consommation (en DDD) au cours de la période 1997 - 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate (données Pharmanet)

Année	DDD INAMI	Dépenses INAMI (en EUR)
1997	7.917.110	6.494.559
1998	9.632.027	7.814.787
1999	8.267.882	6.547.364
2000	9.024.852	7.071.918
2001	9.834.903	7.659.403
2002	10.082.735	7.765.631
2003	10.358.294	7.873.242
2004	10.896.235	8.006.783
2005	11.393.080	6.036.575
2006	12.288.580	5.332.462
2007	11.578.923	4.366.848
2008	11.780.997	4.087.105
2009	10.826.854	3.638.417
2010	11.221.097	3.591.233

Evolution des données de l'IMS pour la période 1999-2010

Dans la figure 3, nous observons que le nombre de DDD délivrées de médicaments utilisés dans le traitement des pathologies bénignes de la prostate pour la période 1999 – 2010^[4] a augmenté chaque année d'environ 20,6 millions de DDD pour atteindre 50,9 millions de DDD, ce qui représente une augmentation annuelle moyenne de 8,6%. Les dépenses accusent une évolution croissante jusqu'en 2004, après quoi elles diminuent à nouveau et stagnent à environ 26 à 27 millions d'euros.

Figure 3 : Evolution des dépenses et de la consommation au cours de la période 1999- 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate (données IMS)



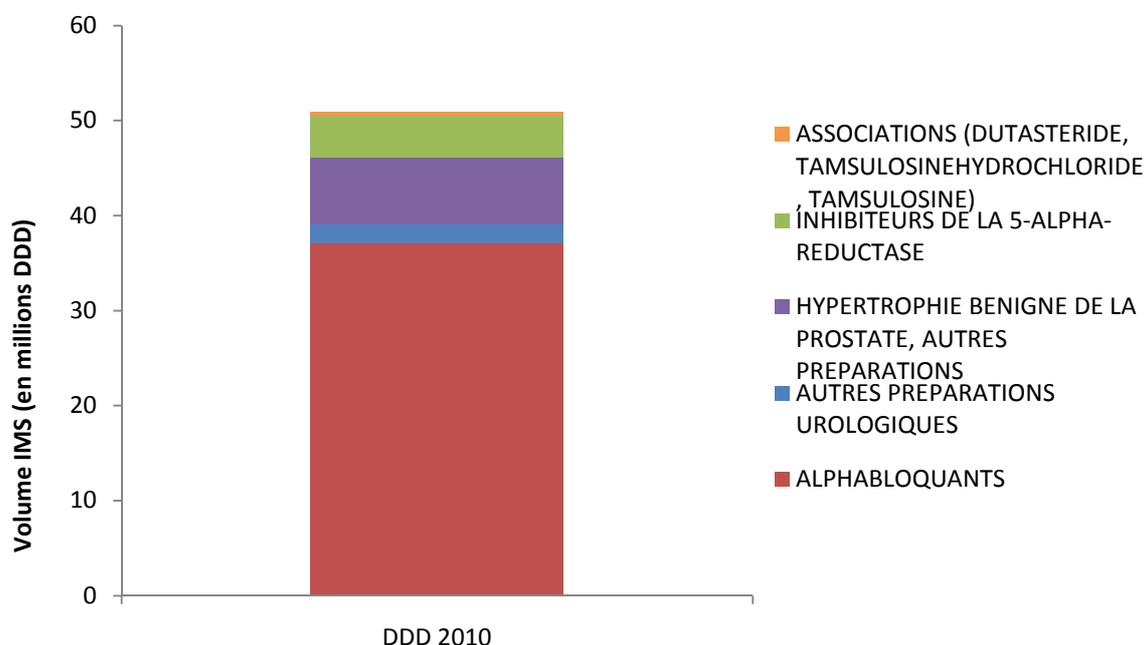
^[4] A partir du premier janvier 2008, les petits risques pour les indépendants (environ 8% de la population) ont été repris dans l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités. Une intégration qui a induit une augmentation (estimée) des dépenses de 5,4% par rapport à 2007.

Tableau 3 : Evolution des dépenses et de la consommation (en DDD) au cours de la période 1999 - 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate (données IMS).

Année	DDD IMS	Dépenses IMS (en EUR)
1999	20.609.638	16.754.846
2000	24.577.078	20.393.712
2001	25.915.219	21.979.733
2002	27.241.560	23.381.526
2003	29.791.395	26.020.823
2004	32.237.534	28.350.222
2005	34.864.406	28.222.056
2006	39.356.041	27.022.396
2007	41.644.569	25.307.077
2008	45.823.482	25.965.061
2009	48.158.715	26.199.472
2010	50.932.470	26.539.471

Consommation par catégorie de médicaments (données IMS 2010)

Figure 4 : Consommation (en millions de DDD) par catégorie de médicaments utilisés dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate en 2010 (données IMS)

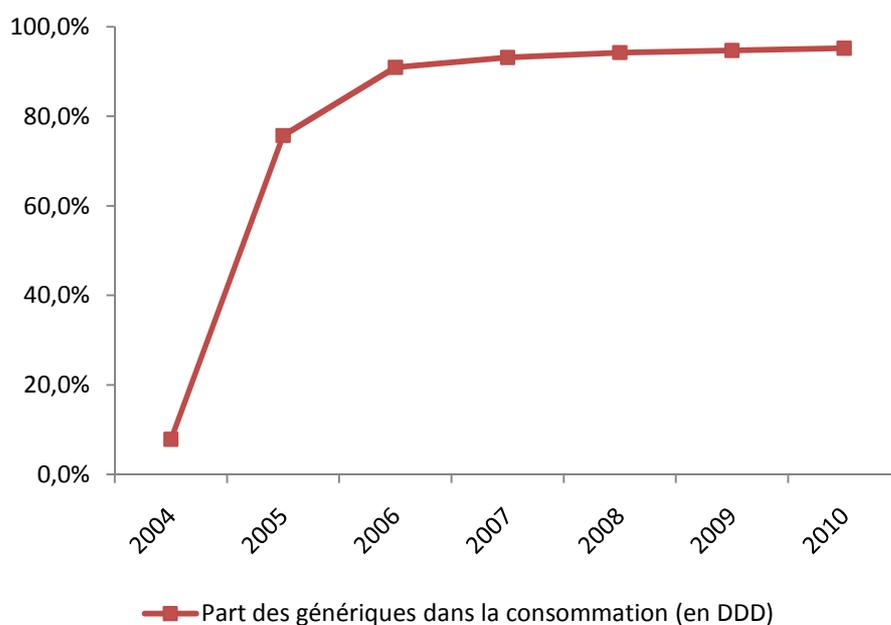


Evolution de la part des génériques au cours de la période 1997-2010 (Données Pharmanet)

La première variante générique de la térazosine a été mise sur le marché le 1/8/2004.

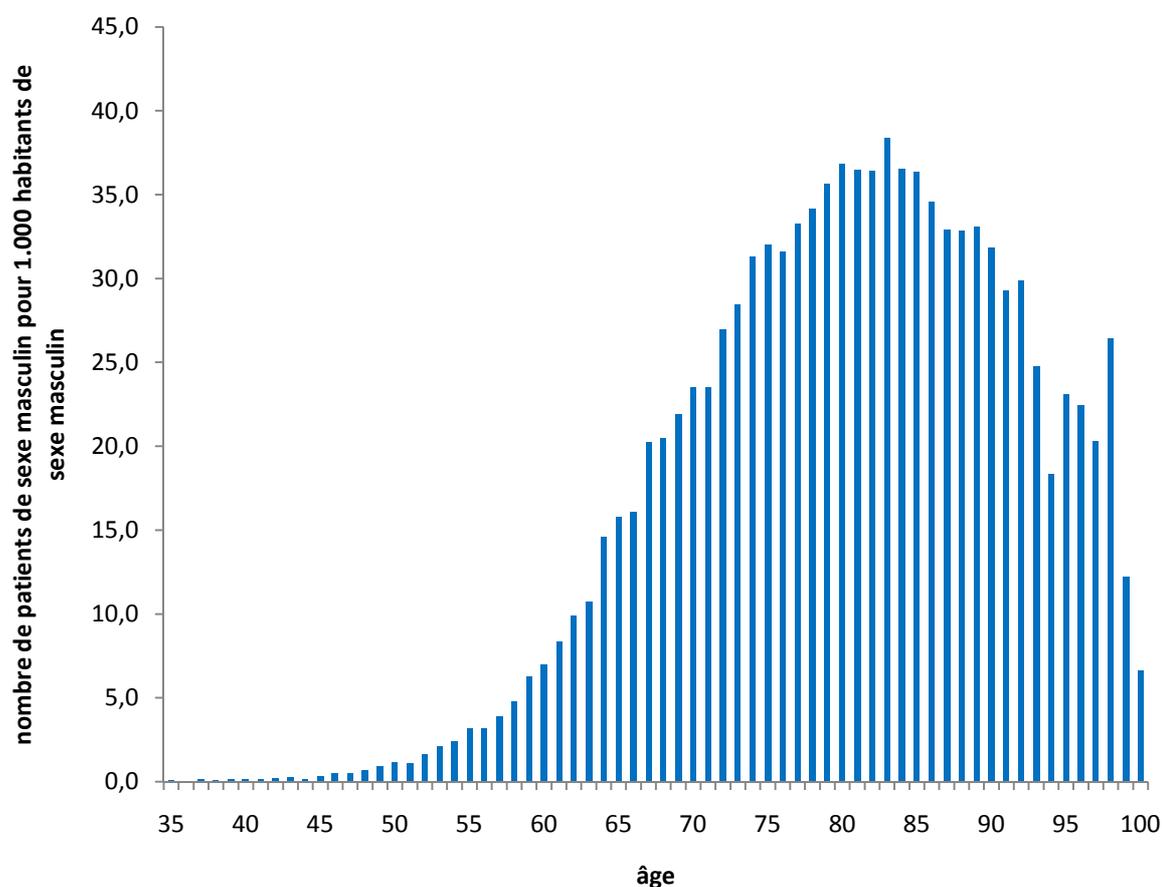
Très rapidement, ces médicaments génériques ont représenté la plus grande partie de la consommation; ainsi, les médicaments génériques représentaient environ 95% de la consommation (en DDD) en 2009–2010.

Figure 5 : Evolution de la part de la consommation de spécialités génériques remboursables utilisées dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate en 2004–2010 (Données Pharmanet)



2. Données relatives au nombre de patients prenant de la térazosine remboursable

Figure 6 : Nombre de patients de sexe masculin prenant de la térazosine pour 1000 habitants de sexe masculin, en 2009



Des données Pharmanet, il ressort que, dans le courant de l'année 2009, 28.631 patients de sexe masculin se sont vus délivrer au moins un conditionnement de térazosine dans une pharmacie ouverte au public. Ce nombre représente plus de 0,9% de la population de sexe masculin de plus de 35 ans en 2009.

La figure 6 ci-dessus montre une ventilation de ces patients par âge.

Cette ventilation se présente sous la forme d'une courbe en cloche qui démarre vers l'âge de 40 ans et dont le sommet est atteint vers l'âge de 80 ans. Vers cet âge, pratiquement un sujet masculin sur 25 prend de la térazosine.

1. Prostatite aiguë et chronique

Aucune donnée n'a été extraite de la littérature ni fournie par l'expert.

2. Hypertrophie bénigne de la prostate

Au cours de ces 20 dernières années, les connaissances à propos des LUTS/BPO ont énormément progressé. Néanmoins, le cours naturel de cette maladie n'a pas encore été totalement mis à jour. En raison de l'absence d'une définition généralement acceptée et épidémiologiquement utilisable, le cours naturel est souvent décrit de manière distincte pour les différents paramètres cliniques (symptômes, gêne, qualité de vie), les paramètres physiopathologiques (Qmax, résidus), les paramètres anatomiques (volume prostatique total et de la zone de transition) et les paramètres biochimiques. Par ailleurs, on s'intéresse également beaucoup à l'analyse des facteurs prédictifs pour la progression, notamment l'apparition d'une rétention aiguë ou la nécessité de recourir à une thérapie chirurgicale ou invasive. L'identification des facteurs prédictifs est importante car de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours de développement qui se concentrent sur la prévention ou le ralentissement de cette progression.

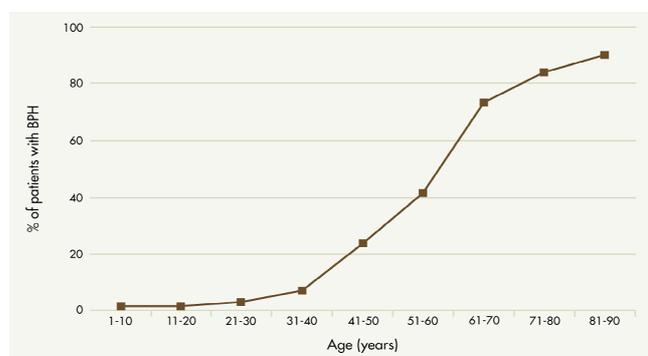
Les informations disponibles à propos du cours naturel des LUTS/BPO émanent de trois sources :

- Etudes de population longitudinales
- Groupes-témoins d'études randomisées contrôlées contre placebo de diverses modalités de traitement
- Cohortes de sujets masculins dans un contexte de temporisation

Les transparents de l'expert qui se trouvent ci-dessous (traduction) fournissent une bonne idée de la prévalence et du cours naturel.

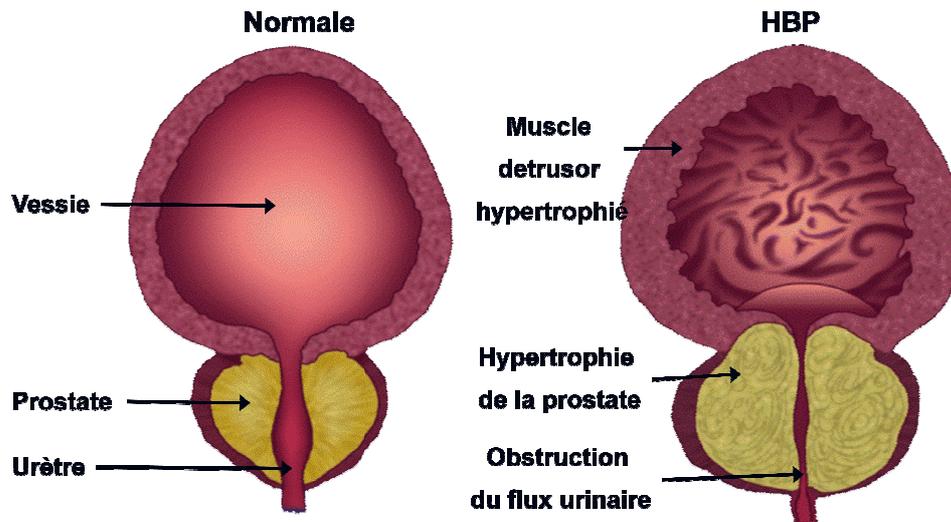
Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) Prévalence

- ***Plus de 50% des sujets masculins de plus de 50 ans présentent une HBP à l'examen anatomopathologique***
- ***La prévalence s'élève avec l'âge***



Source: présentation Dr F. Ameye

HBP – Cours naturel



Source: présentation Dr F. Ameye

3. Carcinome de la prostate

Incidence

Avec quelque 8.810 cas en 2008 (Registre belge du cancer, 2008) le cancer de la prostate est la tumeur la plus fréquente chez l'homme en Belgique. Il représente 27% de toutes les tumeurs. En termes socio-économiques, il constitue dès lors une tumeur très importante. Cette tumeur est extrêmement rare chez les moins de 40 ans. A partir de 50 ans, son incidence augmente progressivement avec le temps. Pourtant, avec 1.410 cas, elle ne constitue que la troisième cause la plus importante de mortalité due au cancer (9,3%). Entre 1999 et 2004, le nombre de cas de cancer de la prostate a affiché une hausse constante. Par la suite, l'incidence a légèrement baissé. Aucune explication patente n'a été trouvée à cette évolution.

Le transparent suivant (traduction) de l'expert fournit un aperçu clair :

Enregistrement belge du cancer 2008: incidence du cancer de la prostate

- N=8.810
- 27 % des tumeurs chez les hommes = nr1
- Rarement avant 50 ans, ensuite croissant, l'âge étant le principal facteur pronostic
- Incidence croissante depuis 1970 avec forte augmentation depuis PSA de 1995 à 2004
- =même résultat en Europe de l'ouest et en Amérique du Nord

Source : présentation du Prof. Dr W. Oosterlinck

Mortalité

Entre 1999 et 2008, on observe une diminution légère (4%) mais néanmoins significative ($p=0,00$) de la mortalité en Flandre et dans la Région bruxelloise. Pour la Wallonie, l'enregistrement est encore trop récent pour permettre un tel constat. Le risque actualisé de décéder d'un cancer de la prostate n'est donc que de 16%. Avec ce pourcentage, notre pays suit la tendance de la plupart des pays occidentaux où de nombreux tests PSA sont effectués : forte augmentation du nombre de cas et légère baisse de la mortalité due au cancer de la prostate. L'augmentation du nombre de cas s'explique pour une part importante par la découverte de tumeurs cliniquement non significatives grâce au test PSA. Ces tumeurs n'entraîneront toutefois que rarement le décès du patient. En Flandre, entre 1999 et 2008, on observe une augmentation considérable du nombre de cancers de la prostate à un stade précoce et une diminution des cas à un stade avancé. L'évolution de ce graphique devrait dès lors nous inciter à conclure que c'est le diagnostic précoce du cancer de la prostate qui a induit cette diminution de la mortalité. Or, on observe une évolution similaire dans les pays et régions où le dépistage est peu utilisé (Lu-Yao 2002), même si la baisse est plus accentuée dans les régions où l'on pratique davantage le dépistage (Collin 2008). En tout état de cause, un surdiagnostic est mis en évidence, avec un gain limité en termes de mortalité (Welch 2010).

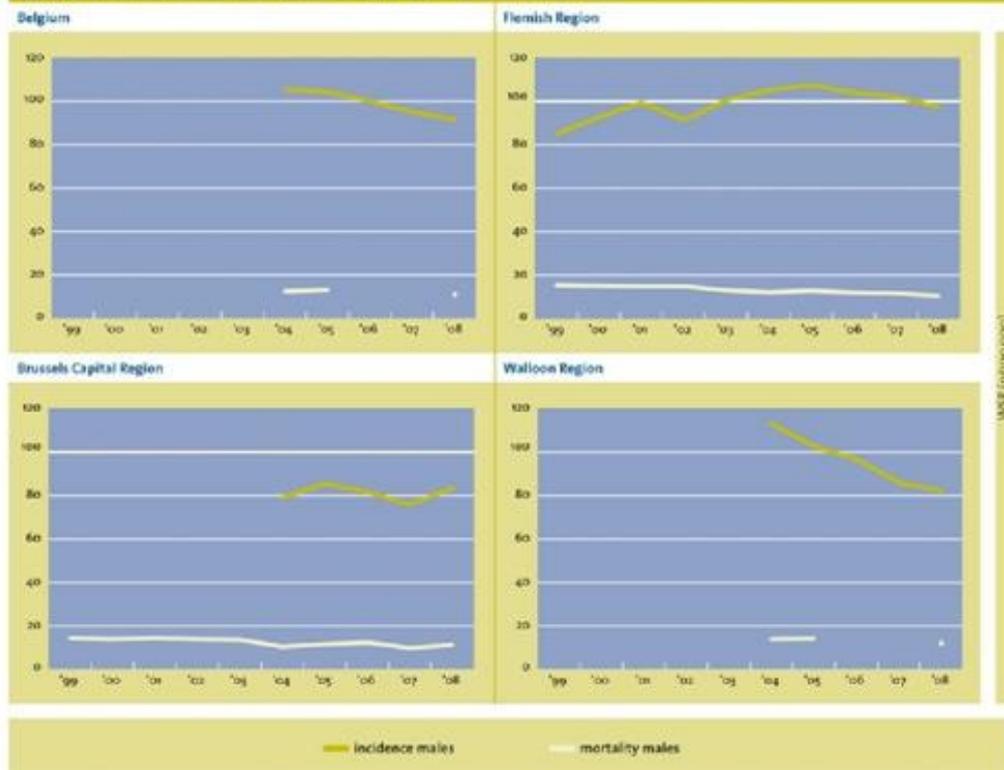
Biopsies de la prostate et interventions curatives

Chaque année, environ 17.000 biopsies de la prostate sont pratiquées (données de l'INAMI), dont environ la moitié révèle dès lors une tumeur. Le ratio biopsies/nombre de cancers de la prostate montre qu'un nombre très important de cas est découvert via un test PSA et que le dépistage opportuniste est largement répandu en Belgique, et ce en dépit des conseils des associations scientifiques de médecins généralistes de ne pas dépister. En conséquence, il faudra tenir compte de cette réalité dans les recommandations.

Le nombre de procédures radicales a atteint un sommet en 2006 avec 3.551 interventions et a diminué par la suite jusqu'à 3.200 en 2008 (données de l'INAMI). L'apparition des robots n'a par conséquent pas entraîné une hausse des interventions mais un glissement des interventions ouvertes vers le traitement endoscopique. En outre, s'ajoute à cela le fait que la brachythérapie pour le cancer de la prostate de grade faible et localisé a également été pratiquée 860 fois en Belgique en 2008. A propos de la radiothérapie à vocation curative, l'expert ne dispose pas de données de l'INAMI.

Le nombre élevé de traitements curatifs permet de soupçonner que la surveillance active n'est pas suffisamment proposée.

Figure 78 Prostate cancer: incidence and mortality by region, 1999-2008



- Between 1999 and 2005, an increase (3.5%) is observed in incidence rates in the Flemish Region. After 2005, the incidence rate decreases (3.2%).
- Between 1999 and 2008, mortality rate in the Flemish Region decreases (EAPC = 4.0% [p = 0.00]).
- A similar decrease is observed in the Brussels Capital Region (EAPC = -3.6% [p = 0.00]).
- In the Walloon Region, the incidence rate shows a significant drop. The reason is most likely the inclusion of prevalent cases, a known problem in cancer registration in the first years of complete coverage^{60f}.

Figure 8o Prostate cancer incidence by stage, Flemish Region 1999-2008



- Stage I tumours are rare, since every prostate cancer that is pathologically staged, is minimum a stage II tumour due to TNM classification rules⁽⁴¹⁾.
- Until 2004, a rapid increase (8.2%) is observed in stage II tumours. After 2004 a plateau is reached.
- A significant decrease is observed in stage III (EAPC = -2.3% [p = 0.02]) and stage IV (EAPC = -6.0% [p = 0.00]) tumours.

1. Prostatite aiguë

1.1. Quel traitement antibiotique pour une prostatite aiguë ? Efficacité (comparative) - efficience - tolérance - effets indésirables

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Nous n'avons pas trouvé d'études correspondant aux critères d'inclusion.

En conséquence, sur la base de la littérature, nous ne pouvons pas apporter de réponse à cette question.

Les guidelines existants formulent les recommandations suivantes :

BASHH	<p>Traitement de la prostatite aiguë :</p> <p>La prostatite aiguë étant une maladie grave et sévère, un traitement empirique doit être instauré immédiatement après avoir fait les prélèvements pour les cultures de sang et d'urine.</p> <p>Un traitement parentéral ou oral doit être choisi en fonction de l'état clinique du patient. En cas de détérioration ou d'absence de réponse au traitement oral, une hospitalisation d'urgence et un traitement parentéral doivent être organisés.</p> <p>Le traitement antibiotique doit être poursuivi ou modifié en fonction des résultats en termes de sensibilité.</p> <p>Chez les patients nécessitant un traitement parentéral, il convient d'utiliser des antibiotiques couvrant les organismes potentiels.</p> <p>Une dose élevée de céphalosporine à large spectre (par exemple, cefuroxime, cefotaxime ou ceftriaxone) associée à de la gentamicine doit être administrée (niveau de preuve IV, grade de recommandation C)</p> <p>Lorsque l'amélioration clinique est obtenue, on peut passer à un traitement oral en fonction des sensibilités.</p> <p>Chez les patients relevant d'un traitement oral, on peut recourir aux quinolones: Ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour pendant 28 jours (IV, C) ou ofloxacine 200 mg deux fois par jour pendant 28 jours (IV, C)</p> <p>Pour les patients intolérants ou allergiques aux quinolones, une option de rechange consiste à administrer: Triméthoprim 200 mg deux fois par jour pendant 28 jours (IV, C).</p>
BAPCOC	<p>Traitement de la prostatite bactérienne aiguë :</p> <p>Les antibiotiques sont recommandés. (Niveau III, grade B). En cas de maladie sexuellement transmissible, le/la partenaire doit également être traité(e). La résistance des gonocoques aux quinolones est en augmentation en Belgique.</p> <p>Premier choix (niveau IV, grade C):</p> <ul style="list-style-type: none">- ofloxacine 400 mg par jour, en 1 ou 2 prises, 21 jours- la lévofloxacine 500 mg par jour, 21 jours <p>Alternatives (niveau IV, grade C):</p> <ul style="list-style-type: none">- amoxicilline & clavulanate 1,5 g par jour, en 3 prises, 21 jours- co-trimoxazol (uniquement bactéries sensibles, non actif contre Chlamydia spp.) 1600/320 mg par jour, en 2 prises, 21 jours
EUROPEAN ASSOCIATION OU UROLOGY	<p>Traitement de la prostatite bactérienne aiguë:</p> <p>Les antibiotiques sont des médicaments de survie dans la prostatite bactérienne aiguë. L'administration parentérale de doses élevées d'un antibiotique bactéricide est d'ordinaire nécessaire, avec une pénicilline à large spectre, une céphalosporine de troisième génération ou une fluoroquinolone.</p> <p>Tous ces agents peuvent être associés à un aminoglycoside durant le traitement initial.</p> <p>Le traitement est requis jusqu'à ce que l'on observe une défervescence et une normalisation des paramètres infectieux (LE: 3, GR: B). Après la défervescence et la normalisation des paramètres infectieux, on peut passer au traitement oral qui se poursuivra pendant au total environ 2 à 4 semaines. Dans les cas moins graves, une fluoroquinolone peut être administrée oralement pendant 10 jours (LE: 3, GR: B).</p>

1.1.2. Avis de l'expert

La prostatite aiguë est une infection sévère bien définie avec de la fièvre, une douleur locale et des symptômes généraux. Son traitement est bien établi dans les guidelines de l'EAU (Grabe 2010).

Des antibiotiques bactéricides seront administrés à haute dose par voie parentérale :

- Pénicilline à large spectre
- Céphalosporine de 3^{ème} génération
- Fluoroquinolone

Au début, le traitement peut être combiné avec un aminoglycoside.

Dès la défervescence et la normalisation des paramètres infectieux, on passe au traitement oral qui est poursuivi pendant 2 à 4 semaines.

Dans les cas les moins sévères, une fluoroquinolone orale peut être prescrite pendant 10 jours.

1.1.3. Conclusion du jury

S'agissant de la question « *Quel traitement antibiotique pour une prostatite aiguë ?* », il convient dans un premier temps de faire la distinction entre les formes sévères et les formes moins graves. Dans les formes sévères ou en cas de non-réponse au traitement per os (dans les 48 à 72 heures, selon l'expert), une hospitalisation pour une administration parentérale doit être envisagée. Les antibiotiques sont absolument indispensables et doivent idéalement être administrés juste après les prélèvements de sang et d'urine qui seront mis en culture. (BASHH) (GRADE B, forte recommandation)

Les trois recommandations proposant une fluoroquinolone en premier choix et tant la recommandation BASHH que la recommandation BAPCOC préconisant de l'ofloxacine et du triméthoprime, le jury opte pour :

1^o choix

- ofloxacine 400 mg par jour, en 1 ou 2 prises, pendant 21 jours (forte recommandation)
- triméthoprime 200 mg 2 fois par jour, pendant 21 jours (en préparation magistrale) (forte recommandation)

Observations à propos de ce choix:

On peut aussi donner de la lévofloxacine (500 mg/jour, 21 jours), mais le jury a choisi l'ofloxacine en raison du risque prouvé de torsades de pointes (CBIP) avec la lévofloxacine. En outre, la lévofloxacine est nettement plus onéreuse pour le patient et la collectivité.

L'inconvénient du triméthoprime est qu'il n'est pas commercialisé en Belgique et qu'il doit être préparé magistralement. Pour éviter un délai de livraison élevé, il est dès lors préférable de se concerter avec le pharmacien local. Le jury propose de commercialiser à nouveau le produit.

Le co-trimoxazole (1600/320: 2 fois par jour, 21 jours) est quant à lui certes commercialisé mais le sulfamide est responsable d'un 'nombre plus élevé d'effets secondaires' (essentiellement des allergies – expert).

La ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour pendant 21 jours) peut être administrée mais serait moins efficace contre le *Chlamydia* spp.

La norfloxacine possède une pénétration insuffisante dans le tissu prostatique et est déconseillée dans cette indication (expert).

S'agissant de la durée du traitement, le jury se rallie à la recommandation BAPCOC et opte pour un minimum de 21 jours en fonction de l'évolution clinique.

Bien entendu, le cas échéant, le choix de l'antibiotique devra être adapté au germe mis en culture et aux résultats de l'antibiogramme.

Dans les formes graves, une hospitalisation et un traitement parentéral sont nécessaires. Le jury s'associe à l'avis de l'expert qui opte pour les recommandations de l'EAU.

En raison de la carence en études cliniques, le jury ne peut se prononcer ni à propos de l'efficacité (comparative) ni de l'efficience. Pour ce qui est de la tolérance et des effets secondaires, le jury renvoie – s'agissant des fluoroquinolones – à l'étude de la littérature qui mentionne le CBIP :

Le *Répertoire commenté des médicaments* (CBIP 2010) mentionne, parmi les principaux effets indésirables des quinolones : troubles gastro-intestinaux, manifestations allergiques, arthralgies, tendinite et rupture de ligament (surtout chez les sujets âgés qui prennent simultanément des corticostéroïdes), photosensibilisation et phénomènes centraux, rarement une toxicité hématologique et une hépatotoxicité.

Un allongement de l'intervalle QT avec un risque de « torsades de pointes » est décrit avec la lévofloxacine et la moxifloxacine, et ne peut pas être exclu pour les autres quinolones.

A propos des effets indésirables du triméthoprim, on ne trouve rien ni dans l'étude de la littérature ni dans le texte de l'expert.

1.2. Quels autres traitements qu'un antibiotique pour une prostatite aiguë ? Efficacité (comparative) - efficience - tolérance - effets indésirables

1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Nous n'avons pas trouvé d'études répondant aux critères d'inclusion. Sur la base de la littérature, il n'est dès lors pas possible d'apporter une réponse à cette question.

1.2.2. Avis de l'expert

Un certain degré de rétention urinaire est quasi toujours associé à la prostatite aiguë. Il peut être amendé par la prise d'un alpha-bloquant si les mictions persistent ou doit nécessiter un drainage vésical par cathéter suspubien, le sondage vésical pouvant favoriser une septicémie ou une abcédation.

1.2.3. Conclusion du jury

Le jury aboutit à la conclusion selon laquelle, outre les antibiotiques, aucun traitement complémentaire n'est en principe nécessaire.

En cas de rétention urinaire importante, on peut, comme le suggère l'expert, y associer un alpha-bloquant. Il n'existe cependant aucune preuve à ce propos. (Faible recommandation)

L'efficacité (comparative) et l'efficience n'ont pas été mises en évidence. En ce qui concerne la tolérance et les effets indésirables, le jury renvoie aux réponses à la question 3.

En cas de rétention urinaire exigeant le placement d'une sonde, il faut, selon l'expert, opter pour un cathéter suspubien, le sondage vésical pouvant favoriser une septicémie ou une abcédation. Le jury se rallie à ce point de vue. (Forte recommandation)

2. Prostatite chronique bactérienne

2.1. La prostatite chronique bactérienne est-elle une entité bien définissable ?

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Les rares études portant sur la prostatite chronique bactérienne (PCB) sont de faible envergure et de courte durée. En outre, elles présentent une hétérogénéité pour ce qui concerne les critères d'inclusion et de diagnostic.

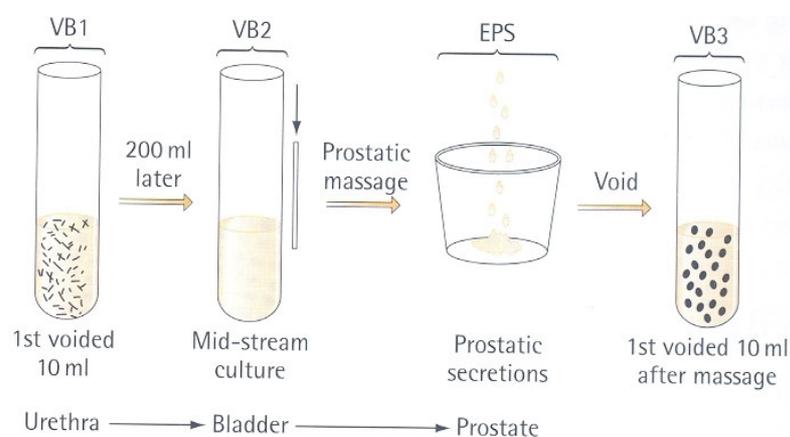
Résumé: critères diagnostiques utilisés dans les RCT retenus

Loméfloxaciné versus ciprofloxacine dans le traitement de la PCB. (Naber 2002)	Antécédents d'au moins 2 épisodes de prostatite et/ou d'Urinary Tract Infection (UTI) au cours des deux dernières années avec présence de signes ou de symptômes, et avec confirmation bactériologique (test d'épreuve des quatre verres)
Lévofloxacine versus ciprofloxacine dans le traitement de la PCB. (Bundrick 2003)	Antécédent de prostatite chronique bactérienne (un épisode précédent d'au moins 4 semaines ou 2 épisodes ou plus d'une durée quelconque au cours des 12 mois précédents), signes et symptômes actuels de prostatite, preuve de laboratoire d'une prostatite (Meares Stamey).
Alpha-bloquants dans le traitement de la prostatite chronique en association avec des antibiotiques. (Barbaliás 1998)	Pas de définition claire
Serenoa repens associé à Urtica dioica et à des extraits de curcuma et de quercétine permettent d'améliorer l'efficacité de la prulifloxacine chez les patients souffrant de prostatite bactérienne: résultats d'une étude prospective randomisée. (Cai 2009)	Symptômes associés à une prostatite chronique bactérienne (PCB) pendant au minimum 3 mois (selon la guideline européenne) et test d'épreuve des quatre verres Meares Stamey positif.
Sécurité et efficacité de la lévofloxacine 750 mg pendant 2 semaines ou 3 semaines par comparaison avec la lévofloxacine 500 mg pendant 4 semaines dans le traitement de la prostatite chronique bactérienne. (Paglia 2010)	Signes et symptômes cliniques d'une prostatite et antécédents établis de PCB, pas de diagnostic microbiologique requis.

2.1.2. Avis de l'expert

Les prostatites chroniques sont différenciées en 4 types et sont reprises dans la classification du NIH (National Institutes of Health) basée sur le test de Meares et Stamey (Meares 1968, Nyberg 1999).

Tableau 4 : Test de Meares et Stamey



VB: Voiding Bladder, EPS: Expressed Prostatic Secretions

Tableau 5 : Classification du NIH

Catégorie	Bactéries (sperme/EPS/VB3)	Leucocytes (sperme/EPS/VB3)
I Prostatite aiguë	+	+
II Prostatite chronique bactérienne	+	+
III A CPPS inflammatoire	-	+
III B CPPS non inflammatoire	-	-
IV Prostatite inflammatoire asymptomatique	-	+

VB: Voiding Bladder, EPS: Expressed Prostatic Secretions, CPPS: Chronic Pelvic Pain Syndrome

D'un point de vue épidémiologique, la prostatite chronique bactérienne (cat. II) ne représente que 3 à 10% des prostatites chroniques, la prostatite inflammatoire 5 à 12%, la non inflammatoire 70 à 80% et l'asymptomatique 2 à 10% (Collins 1998).

La prostatite chronique non inflammatoire (cat. III B) qui est prépondérante est d'ailleurs considérée maintenant comme un syndrome douloureux probablement non prostatique. Il doit être analysé selon la théorie du phenotyping (UPOINT) (Nickel 2010).

Ce syndrome aurait des phénotypes cliniques variables et identifiables (**u**rinaires, **p**sychosocial, **o**rgane spécifique, **i**nfection, **n**eurologique et systémique, « **t**enderness » (tendreté) des muscles) (UPOINT).

Une anomalie génétique ou anatomique potentialiserait un évènement déclencheur initial (infection, traumatisme) et des mécanismes neurologiques (allodynie, hyperalgésie, sensibilisation centrale) permettraient le maintien ou la progression en syndrome chronique.

Chaque patient CPPS a un phénotype clinique unique et chaque domaine phénotypique est associé à des thérapies potentiellement efficaces.

2.1.3. Conclusion du jury

Le jury aboutit à la conclusion selon laquelle, compte tenu de l'hétérogénéité des critères diagnostiques utilisés dans les RCT retenus, la prostatite chronique bactérienne ne constitue pas une entité bien définissable.

Selon la classification du NIH, apportée par l'expert, les bactéries (et les leucocytes) doivent être trouvés dans le sperme et dans l'EPS et/ou la portion VB3 (après un massage de la prostate) dans le test de Meares et Stamey.

D'un point de vue épidémiologique, la prostatite chronique bactérienne (cat. II) ne représente que 3 à 10% des prostatites chroniques, la prostatite inflammatoire 5 à 12%, la non inflammatoire 70 à 80% et l'asymptomatique 2 à 10%, affirme l'expert.

2.2. Quel traitement pour une prostatite chronique bactérienne ? Efficacité (comparative) - efficience - tolérance - effets indésirables

2.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

2.2.1.1. Antibiotiques entre eux

2.2.1.1.1. Loméfloxacine versus ciprofloxacine (Naber 2002)

Dans cette étude, la loméfloxacin 400 mg/jour s'est montrée aussi efficace que 500 mg de ciprofloxacine 2 fois/jour pendant 4 semaines dans le traitement de la prostatite bactérienne chronique ; ceci aussi bien en termes d'éradication du germe causal que d'efficacité clinique (guérison ou amélioration).

(GRADE B)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (CBIP 2010) mentionne comme principaux effets indésirables des quinolones: troubles gastro-intestinaux, manifestations allergiques, arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées et en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes), photosensibilisation et troubles du système nerveux central (surtout vertiges, agitation et rarement convulsions), toxicité hématologique et hépatite (rare).

Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit avec la lévofloxacine et la moxifloxacine, et ne peut être exclu pour les autres quinolones.

2.2.1.1.2. Lévofloxacine versus ciprofloxacine (Bundrick 2003)

La lévofloxacine 500 mg/jour s'est montrée aussi efficace que 500 mg de ciprofloxacine 2 fois/jour pendant 4 semaines et ceci aussi bien en termes d'éradication du germe que d'efficacité clinique.

(GRADE B)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (CBIP 2010) mentionne comme principaux effets indésirables des quinolones: troubles gastro-intestinaux, manifestations allergiques, arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées et en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes), photosensibilisation et troubles du système nerveux central (surtout vertiges, agitation et rarement convulsions), toxicité hématologique et hépatite (rare).

Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit avec la lévofloxacine et la moxifloxacine, et ne peut être exclu pour les autres quinolones

2.2.1.2. Lévofloxacine: comparaison durée de traitement et doses (Paglia 2010)

Cette étude montre qu'à court terme, un traitement de 750 mg/jour de lévofloxacine pendant 2 semaines est aussi efficace qu'un traitement de 500 mg/jour pendant 4 semaines. 750 mg pendant 3 semaines n'est pas moins efficace. L'efficacité a été évaluée après 6 mois par le chercheur sur la base de l'efficacité clinique. Toutefois, après 3 mois le traitement de 2 semaines et le traitement de 3 semaines se sont avérés moins efficaces.

Dans le groupe ayant reçu 750 mg pendant 2 semaines, on a également constaté un nombre plus élevé d'abandons.

(GRADE C)

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (CBIP 2010) mentionne comme principaux effets indésirables de la lévofloxacine: troubles gastro-intestinaux, manifestations allergiques, arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées et en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes), photosensibilisation et troubles du système nerveux central (surtout vertiges, agitation et rarement convulsions), aggravation aiguë d'une myasthénie grave, toxicité hématologique et hépatite (rare).

Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit avec la lévofloxacine.

2.2.1.3. Ciprofloxacine seule versus association avec un alpha-bloquant (Barbalias 1998)

La qualité de cette étude est très faible. Cette étude a montré que comparativement à la ciprofloxacine donnée en monothérapie, l'association d'un alpha₁-bloquant et de ciprofloxacine pourrait être plus efficace sur le contrôle des symptômes et les cultures de sécrétions prostatiques. (GRADE C, very low)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

2.2.1.4. Prulifloxacine seule versus association avec phytothérapie (Cai 2009)

L'association d'une combinaison d'extraits végétaux (*Serenoa Repens*, *Urtica dioica*, curcumin et quercétine) et d'un traitement de prulifloxacine serait plus efficace au niveau du contrôle des symptômes (évaluation faite par des chercheurs et mesurée sur la base de listes de score (IPSS et NIH-CPSI après 1 et 6 mois) comparativement à de la prulifloxacine donnée seule. (GRADE C)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

Les guides de pratique existants fournissent les recommandations suivantes:

BASHH	Traitement de la prostatite chronique bactérienne: Le traitement antibiotique doit être choisi en fonction des cultures bactériennes et des sensibilités. Les fluoroquinolones sont devenues la norme de soins dans la PCB (Ib, A). Les recommandations relatives aux autres antibiotiques se fondent sur des études de faible envergure ainsi que sur des avis d'experts. Chez les patients souffrant de PCB, le traitement de première intention consiste en une quinolone comme la ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour pendant 28 jours (Ib, A) <i>Ou</i> lévofloxacine 500 mg une fois par jour pendant 28 jours (Ib, A) <i>Ou</i> ofloxacine 200 mg deux fois par jour pendant 28 jours (III, B) <i>Ou</i> norfloxacine 400 mg deux fois par jour pendant 28 jours (III, B) Chez les patients intolérants ou allergiques aux quinolones, une autre option réside en : Les preuves sont de qualité médiocre pour ces antibiotiques de rechange. Minocycline 100 mg deux fois par jour pendant 28 jours (III, B) (Dans la pratique, la plupart des experts auraient recours à la doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 28 jours en raison de la toxicité accrue de la minocycline.) <i>ou</i> triméthoprime 200 mg deux fois par jour pendant 28 jours (IV, B)
-------	--

	Alpha-bloquants: il existe peu de preuves montrant que l'association d'alpha-bloquants aux antibiotiques peut améliorer les symptômes de la prostatite chronique bactérienne ainsi que le taux de récurrence, mais l'étude était difficile à analyser.
BAPCOC	Traitement de la prostatite chronique : Le rôle potentiel des antibiotiques dans le traitement de la prostatite chronique cliniquement suspectée est controversé. Par contre, un antibiotique est recommandé dans une prostatite chronique documentée biologiquement.
EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY	Traitement de la prostatite chronique bactérienne: Dans la prostatite chronique bactérienne, une fluoroquinolone ou du triméthoprime doivent être administrés oralement pendant deux semaines après le diagnostic initial. Le patient doit alors être réévalué et les antibiotiques ne seront maintenus que si les cultures pré-traitement sont positives et/ou que le patient a rapporté des effets positifs du traitement. Une période de traitement totale de 4-6 semaines est recommandée (LE: 3, GR: B).

S'agissant des indications et de la posologie pour les antibiotiques, l'étude de la littérature conclut :

	indication selon la notice	dosage selon la notice	dosage selon CBIP
ciprofloxacine	prostatite (aiguë et chronique)	500 mg 2x/jour À 750 mg 2x/jour, 4-6 sem. (chronique)	250 à 500 mg par jour en 2 prises
levofloxacine	Prostatite chronique bactérienne	500 mg une fois par jour, 28 jours	250 à 500 mg par jour en 1 prise
moxifloxacine	-	-	-
norfloxacine	Prostatite chronique	400 mg 2x/jour, 28 jours	800 mg par jour en 2 prises (pas un premier choix)
ofloxacine	Infections des voies urinaires hautes et basses	400 mg/jour	400 à 800 mg par jour en 1 à 2 prises

L'étude de la littérature résume la prise en charge de la prostatite chronique de la manière suivante :

Prise en charge clinique du syndrome de prostatite chronique.

- Objectivation du diagnostic via microbiologie.
- **Pas de signes d'inflammation:**
 - Culture négative, pas de leucocytes.
 - Pas de preuves en faveur des antibiotiques.
- **Signe d'une inflammation :**
 - Culture négative, **mais élévation du nombre de leucocytes**
 - Preuves peu claires en faveur des antibiotiques.
- **Signes d'inflammation bactérienne :**
 - **Culture positive**, + élévation du nombre de leucocytes ?
 - Preuves en faveur d'une cure d'antibiotiques.



2.2.2. Avis de l'expert

Traitement multimodal découlant du phénotype UPOINT

Après des décennies de traitements uniques, l'approche phénotypique du patient permet de déterminer des stratégies thérapeutiques en fonction de la classification dans les 6 domaines UPOINT (Shoskes 2010).

U : Urinaire	alpha-bloquants, antimuscariniques
P : Psychosocial	conseil psychiatrique, psychologique, thérapie comportementale, antidépresseurs, anxiolytiques
O : Organo-spécifique	alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5 alpha-réductase, Quercétine, extrait de pollen Cernilton
I : Infection	antibiotiques
N : Neurologique/systemique	neuromodulateurs, antidépresseurs tricycliques, Gabapentine, Pregabaline
T : Douleur à la pression des muscles squelettiques	relaxants musculaires, physiothérapie pelvienne, ESWL, exercices

Le tableau ci-dessous donne une idée de la fréquence de survenue des différents domaines

Phénotyping

➤ U : urinaire	52%
➤ P : psychosocial	34%
➤ O : organo-spécifique	61%
➤ I : infection	16%
➤ N : neurologique/systemique	37%
➤ T : douleur à la pression des muscles	53%

Dans la prostatite chronique bactérienne, les bactéries suivantes ont été démontrées (Grabe 2010) :

- Escherichia Coli
- Klebsiella
- Proteus Mirabilis
- Enterococcus Faecalis
- Pseudomonas Aeruginosa

Les pathogènes controversés sont :

- Staphylocoques
- Streptocoques
- Corynebacterium
- Chlamydia
- Ureaplasma
- Mycoplasma

Soit l'infection prostatique est prouvée par les cultures, soit elle est fortement suspectée en cas de CPPS. Un traitement oral de 2 semaines par fluoroquinolones est recommandé avec une alternative pour le triméthoprime.

Une nouvelle évaluation est réalisée après 2 semaines et le traitement est poursuivi si les cultures prétraitement étaient positives ou si le traitement de 2 semaines est efficace. La durée totale du traitement serait de 4 à 6 semaines.

Si des pathogènes intracellulaires sont détectés ou suspectés (chlamydia, ureaplasma, mycoplasma), des tétracyclines ou macrolides ou ofloxacin sont proposés.

Pourquoi donner des antibiotiques (un essai de 2 semaines) aussi dans la prostatite abactérienne inflammatoire ? (Pavone-Macaluso 2007)

- Présence de facteurs antibactériens dans le liquide séminal et le sperme.
- Blocage possible des canaux prostatiques par l'œdème inflammatoire, la fibrose et les calculs.
- Positivité de produits bactériens.
- Isolement des bactéries dans des spécimens biopsiques.
- Le fait qu'empiriquement des patients de catégorie III répondent au traitement.

2.2.2.1. Choix de l'antibiotique

La pénétration des antibiotiques dans la prostate et les sécrétions prostatiques sont limitées. La pharmacocinétique des antibiotiques à ce niveau dépend du degré d'ionisation, de la liaison aux protéines et de la solubilité lipidique. La sensibilité in vitro joue donc un rôle mineur par rapport à la pharmacocinétique. Le triméthoprime possède la pharmacocinétique la plus favorable suivi par les quinolones, les macrolides et les tétracyclines. Les bêta-lactames et les aminoglycosides ont une pénétration prostatique faible.

Le triméthoprime est le premier choix pour son excellente pénétration dans les fluides prostatiques. Dans la combinaison triméthoprime-sulphonamide (co-trimoxazole), le composé sulfamidé a peu d'activité mais peut causer des réactions indésirables, notamment allergiques. Il est surtout utilisé car le triméthoprime seul est peu commercialisé en Europe. Le traitement par fluoroquinolones reste le traitement standard. La norfloxacin a une pénétration limitée et ne doit plus être prescrite dans cette indication. L'ofloxacin a une activité contre le chlamydia. La ciprofloxacine et la lévofloxacine ont de bonnes propriétés pharmacocinétiques et un large spectre d'activité. Des études ont montré la similitude de résultats entre la lévofloxacine et ciprofloxacine (70% de réponse) (Bjerklund Johansen 1998, Bundrick 2003). Les taux de réponse sont plus bas chez les patients prétraités. En cas de suspicion de chlamydia et/ou d'ureaplasma, l'ofloxacin a la meilleure activité. Parmi les macrolides, la clarithromycine et l'azithromycine ont une bonne activité contre ces microorganismes. L'azithromycine est recommandée par ailleurs en simple dose dans l'urétrite aiguë à chlamydia et un traitement au long cours avec cet antibiotique est proposé pour le CPPS avec chlamydia associé (Smelov 2004, Pavone-Macaluso 2007).

Injections intraprostatiques

Plusieurs auteurs ont essayé les injections intraprostatiques de mélanges d'antibiotiques et de corticoïdes avec des résultats variables. Aucune étude bien conduite n'en a prouvé l'efficacité. L'absence de distribution uniforme de la drogue et le côté invasif et douloureux du traitement ont été critiqués (Jimenez-Cruz 1988).

2.2.2.2. Avantages et désavantages des classes antibiotiques (Grabe 2010)

AVANTAGES	DESAVANTAGES	RECOMMANDATION
<p>Fluoroquinolones</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bonne pharmacocinétique ▪ Bonne pénétration prostatique ▪ Oral = parentéral ▪ Bonne activité contre les pathogènes atypiques et <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ▪ Bon profil de sécurité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interactions avec autres drogues ▪ Phototoxicité ▪ Effets secondaires sur le système nerveux central 	<p>Recommandé</p>
<p>Triméthoprime</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bonne pénétration prostatique ▪ Formes orales et parentérales : ? Belgique ▪ Bon marché ▪ Actif contre la plupart des germes pathogènes 	<p>Pas actif contre</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pseudomonas</i> ▪ Quelques entérocoques ▪ Quelques entérobactéries 	<p>A considérer</p>
<p>Tetracyclines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bon marché ▪ Oral / parentéral ▪ Bonne activité contre <i>Chlamydia</i> et <i>Mycoplasma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas actif contre <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ▪ Pas fiable contre <ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylocoques Coagulases</i> - <i>E. Coli</i> - Entérobactéries - Entérocoques 	<p>A considérer dans des indications spéciales</p>
<p>Macrolides</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Actif contre gram + ▪ Actif contre <i>Chlamydia</i> ▪ Bonne pénétration dans prostate ▪ Peu toxique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas fiable contre gram – ▪ Peu de données 	<p>A considérer dans des indications spéciales</p>

2.2.2.3. Autres traitements

2.2.2.3.1. Alpha-bloquants pour le CPPS

La base théorique à leur utilisation repose sur le fait que l'alpha-bloquant agit en supprimant le reflux uréthro-prostatique et l'hypertonie secondaire à l'augmentation de la stimulation adrénergique augmentée (Barbalias 2000). Les débits urinaires sont souvent diminués surtout en association avec une hypertrophie bénigne de la prostate. De nombreuses études souvent contradictoires ont été menées avec la terazosine, l'alfuzosine, la doxazosine et la tamsulosine, certaines montrant une diminution des symptômes urinaires et de la douleur pelvienne surtout si le score NIH-CPSI était augmenté dans le domaine urinaire et de la douleur. Les scores NIH-CPSI ou l'IPSS étaient diminués quand le traitement durait au moins trois mois et les patients non traités préalablement étaient les meilleurs réponders. Une étude récente placebo contrôlée avec l'alfuzosine ne montrait pas d'effet bénéfique (Nickel 2008). Une méta-analyse a conclu à l'insuffisance de données pour considérer les alpha-bloquants comme efficaces (Mishra 2007). Les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) proposent un essai d'au moins trois à six mois avant d'évaluer l'efficacité du traitement (Fall 2009).

2.2.2.3.2. Association alpha-bloquant et antibiotique

Une étude à la méthodologie fort critiquée (randomisation peu claire, pas de groupe contrôle) a montré la supériorité de l'association alpha-bloquant et antibiotique par rapport aux antibiotiques seuls (Barbalias 1998).

2.2.2.3.3. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens procurent une amélioration de la symptomatologie douloureuse au moins transitoirement pour beaucoup de patients. La durée de traitement ne devrait pas dépasser quatre semaines vu les effets secondaires potentiels. Une étude prospective placebo contrôlée a montré un effet bénéfique statistiquement significatif pour le rofecoxib (actuellement retiré du marché pour effets secondaires). Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés (Fall 2009).

2.2.2.3.4. Inhibiteurs de la 5 alpha-réductase

Le finastéride a été étudié avec comme base théorique son effet sur le volume prostatique et son action inhibitrice de l'angiogenèse qui, en privant les cellules prostatiques de dihydrotestostérone, peut diminuer la densité des vaisseaux prostatiques et donc diminuer l'inflammation et l'inconfort. Les études même placebo contrôlées n'ont montré qu'une tendance à l'amélioration des symptômes. Il n'y a pas d'expérience publiée avec le dutastéride (Leskinen 1999, Nickel 2004).

2.2.2.3.5. Allopurinol

Le reflux d'urine dans les canaux prostatiques pourrait provoquer de l'inflammation par accumulation de purines dans les sécrétions prostatiques et la formation de cristaux. Malgré des résultats positifs modérés pour ce type de traitement, il n'est pas recommandé dans les guidelines (Fall 2009, Kirby 1982, Persson 1996a, Persson 1996b).

2.2.2.3.6. Phytothérapie

Il pourrait y avoir un bénéfice par l'effet anti-inflammatoire souvent décrit comme mode d'action de ces substances. Sont aussi évoqués des effets potentiels anti-androgènes, antioxydants, inhibiteurs spécifiques de cytokines comme l'Interleukin-8 (Pavone-Macaluso 2007). Le quercétine, bioflavonoïde antioxydant et inhibiteur de monoxyde d'azote a montré une diminution des scores symptômes versus placebo (67% versus 20%) (Shoskes 1999). Le serenoa repens a été considéré comme moins efficace que le finastéride, déjà non convaincant (Kaplan 2004). Le Cernilton (cernitine pollen extract) dont

le mécanisme d'action est spéculatif, pourrait agir par une inhibition de la prolifération stromale avec une accentuation de l'apoptose ainsi qu'une action anti-inflammatoire. Récemment, une étude placebo contrôlée bien conduite a montré qu'un traitement de douze semaines améliore significativement les symptômes versus placebo surtout en termes de douleur (Wagenlehner 2009).

2.2.3. Conclusion du jury

2.2.3.1. Antibiotiques

Le jury se rallie à la recommandation de l'EAU, qui déclare que :

Dans la prostatite chronique bactérienne, une fluoroquinolone ou du triméthoprimé doivent être administrés oralement pendant deux semaines après le diagnostic initial. Le patient doit alors être réévalué et les antibiotiques ne seront maintenus que si les cultures pré-traitement sont positives et/ou que le patient a rapporté des effets positifs du traitement. Une période de traitement totale de 4–6 semaines est recommandée. (GRADE B)

Si, après un premier épisode avec antibiothérapie, les troubles prostatiques persistent, une réévaluation sera demandée et éventuellement un avis spécialisé (Voir l'introduction, point 2.2.2. Différents types).

A propos du choix de l'antibiotique, le jury se rallie également à l'avis de l'expert ainsi qu'aux recommandations existantes. En premier choix, l'EAU propose une fluoroquinolone ou le triméthoprimé.

Sur la base des données présentées, le jury opte pour (faible recommandation) :

- Ou triméthoprimé 200 mg
- Ou ciprofloxacine 500 mg
- Ou ofloxacine 200 mg

deux fois par jour pendant 2 semaines, à prolonger jusqu'à 4–6 semaines en cas de culture positive ou de résultat clinique.

Le jury ne retient pas la lévofloxacine parce qu'il existe un risque de torsades de pointes (CBIP) et que ce produit est de surcroît nettement plus onéreux pour le patient et la communauté.

Selon l'avis de l'expert, la norfloxacine ne pénètre pas suffisamment dans le tissu prostatique.

Un inconvénient du triméthoprimé est qu'il n'est pas commercialisé en Belgique et qu'il doit être préparé magistralement. Le jury plaide en faveur de sa remise sur le marché.

Bien entendu, le cas échéant, le choix de l'antibiotique devra être adapté au germe mis en culture et aux résultats de l'antibiogramme.

2.2.3.2. Les alpha-bloquants dans le CPPS

Sur la base des recherches, aucune conclusion n'est possible et le jury ne peut dès lors pas recommander le recours systématique à un alpha-bloquant dans le CPPS. (Faible recommandation)

2.2.3.3. Association d'un alpha-bloquant et d'un antibiotique

L'étude de la littérature ainsi que l'expert mentionnent une étude comparative 'La ciprofloxacine seule versus l'association avec un alpha-bloquant'. Cette étude de très mauvaise qualité montre que l'association d'un alpha₁-bloquant avec la ciprofloxacine est peut-être plus efficace au niveau de la maîtrise des symptômes et des cultures des sécrétions prostatiques, par rapport à la ciprofloxacine seule.

Sur la base de ces éléments, le jury ne peut pas préconiser le recours systématique à un alpha-bloquant. (GRADE C, faible recommandation)

2.2.3.4. AINS

Le jury ne peut pas recommander le recours aux AINS. D'une part, parce qu'il n'existe pas d'études à leur propos et, d'autre part, en raison des effets indésirables connus et à ne pas sous-estimer de ces produits. (Forte recommandation)

2.2.3.5. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le jury arrive une fois de plus à la même conclusion. Il n'existe pas de preuves convaincantes pour recommander ces médicaments. (Faible recommandation)

2.2.3.6. L'allopurinol

Le jury se rallie aux recommandations existantes et ne recommande pas l'allopurinol dans cette indication. (Faible recommandation)

2.2.3.7. La phytothérapie

L'étude de la littérature déclare que d'une étude intitulée 'La prulifloxacine seule versus une association avec la phytothérapie' (GRADE C), il ressort que l'association d'une combinaison d'extraits végétaux (Serenoa Repens, Urtica dioica, curcumin et quercétine) à un traitement par prulifloxacine serait plus efficace au niveau de la maîtrise des symptômes (appréciation du chercheur et mesure sur la base des listes de scores (IPSS et NIH-CPSI après 1 et 6 mois)) par comparaison avec la prulifloxacine seule. En outre, cette étude n'est pas réalisée en double aveugle.

La prulifloxacine n'est pas disponible en Belgique. Quant à savoir si ces données sont également valables pour une association avec d'autres quinolones, cela n'est donc pas établi.

Sur la base de ces éléments, le jury ne peut donc pas préconiser l'utilisation de cette phytothérapie. (GRADE C, forte recommandation)

A propos d'autres phytothérapies, il n'existe pas de données.

3. Hypertrophie bénigne de la prostate

Définitions et terminologie (Abrams 2002, Corica 1999, Rhodes 1999, McConnell 2003, McDonnell 1998, Andersen 1997)

Sur la base des informations scientifiques récentes, une nouvelle terminologie a été définie, qui se fonde sur une meilleure compréhension des dysfonctionnements spécifiques des voies urinaires basses. Cette terminologie constitue dès lors le fondement optimal pour un diagnostic rationnel et un traitement adéquat.

Les termes suivants sont ainsi proposés :

- HBP (hyperplasie bénigne de la prostate): décrit le tableau histopathologique typique de la prostate.
- BPE (hypertrophie bénigne de la prostate): désigne un accroissement de volume de la prostate consécutif à un processus bénin, le plus souvent des suites d'une HBP. Ce terme est également utilisé comme descriptif d'un examen rectal lorsqu'aucune malignité n'est constatée cliniquement.
- BPO (obstruction bénigne de la prostate): forme d'obstruction à hauteur du col de la vessie, le plus souvent provoquée par une BPE consécutive à une HBP.
- BOO (bladder outlet obstruction): décrit toute forme d'obstruction au niveau du col de la vessie, mesurée par un examen urodynamique. Il existe par conséquent d'autres causes à la BOO que la BPE.
- LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms): il s'agit de l'expression générique pour décrire les troubles de remplissage et de vidange de la vessie.
- LUTS/BPO: ce terme générique est proposé par l'OMS pour décrire les troubles de remplissage et de vidange de la vessie chez le sujet masculin vieillissant lorsque l'on soupçonne que ces symptômes sont consécutifs à la pathologie obstructive de la prostate.

Les troubles LUTS sont subdivisés en trois groupes :

1. Les symptômes lors du remplissage : sont ressentis durant le remplissage de la vessie (« *storage* »)

- Impression de remplissage anormale
- Fréquence anormale de mictions (pendant la journée)
- Nycturie
- Impériosité anormale (urgency)
- Incontinence urinaire (stress, urge ou mixte)
- Enurésie
- Incontinence continue

2. Les symptômes lors de la vidange : sont ressentis durant la vidange de la vessie (« *voiding* »)

- Faiblesse du jet
- Jet en arrosoir
- Jet hésitant (intermittence)
- Difficulté à l'initiation de la miction (hésitation)
- Miction par poussée
- Gouttes terminales

3. Les symptômes après la miction

- Sensation de vidange vésicale incomplète
- Gouttes retardataires

Tous les troubles LUTS ne sont pas provoqués par une HBP. Un diagnostic différentiel doit dès lors toujours être posé face à des LUTS :

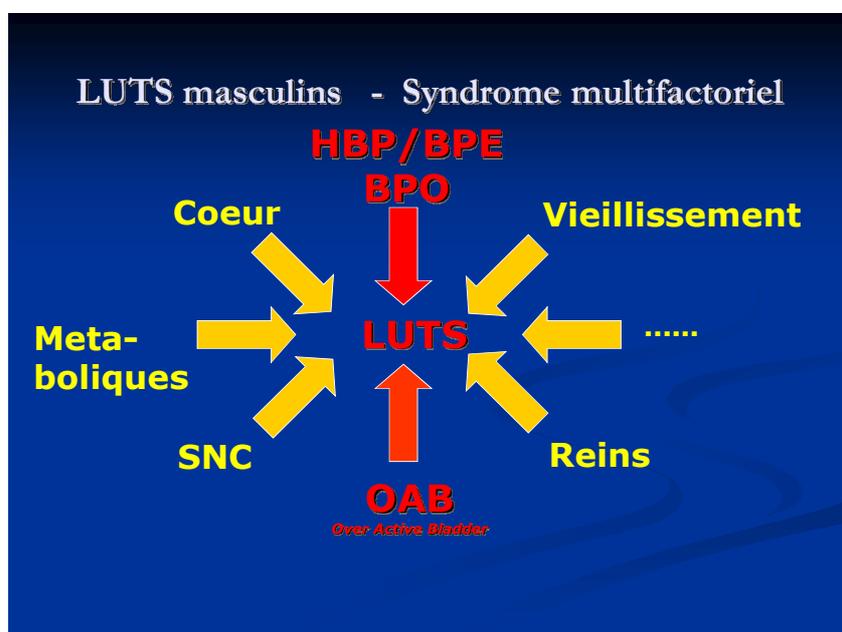
En cas de **symptômes lors du remplissage**:

- HBP

- Stricture de l'urèthre
- Sclérose du col de la vessie
- Sténose du méat
- Atonie détroisurienne
 - Intrinsèque
 - Médicamenteuse

En cas de **symptômes lors de la vidange** :

- HBP
- Hyperactivité vésicale (OAB)
 - Primaire
 - Secondaire: HBP, neurogène
- Infections
- Tumeurs vésicales
- Polyurie (nocturne)
 - diabétique/ cardiaque/néphro
 - Hormonale
 - Apnées du sommeil
 - Syndrome de polyurie nocturne



SNC : Système nerveux central
 Source : présentation Dr F. Ameye

Les symptômes LUTS/BPO forment essentiellement une affection symptomatique qui se caractérise par des troubles du bas appareil urinaire (LUTS) ayant un impact négatif sur la qualité de vie (QdV).

La pathologie LUTS/BPO est progressive, en dépit du fait que le patient puisse ressentir des améliorations (temporaires) intermittentes spontanées.

Les facteurs de risque primaires pour la progression sont : l'âge, le volume de la prostate (> 40 cc) et le taux de PSA (>1,4 ng/ml).

Les facteurs de risque secondaires pour la progression sont : la sévérité des symptômes (modérés/sévères) et la diminution du débit urinaire (<12 ml/seconde).

L'objectif du traitement de la pathologie LUTS/BPO doit viser la restauration de la qualité de vie du patient via une maîtrise des symptômes et une inhibition de l'évolution naturelle.

Les symptômes LUTS survenant chez le sujet masculin (plus âgé) sont le plus souvent, mais pas exclusivement, provoqués par une HBP/BPO !

Evaluation des LUTS via le score symptômes (Corica 1999, Rhodes 1999, McConnell 2003)

Ces symptômes LUTS peuvent, dans la pratique clinique, faire l'objet d'une enquête systématique dans le cadre de l'anamnèse et nous permettre de dépeindre un tableau global des troubles, de leur impact sur la qualité de vie et, enfin, d'élaborer un diagnostic différentiel. Les scores symptômes validés, dans lesquels certains aspects de ces troubles LUTS sont abordés davantage in extenso, avec une estimation des différents stades de sévérité, constituent un auxiliaire pratique aux fins d'une évaluation plus objective de la symptomatologie. En outre, ces scores sont des instruments utiles pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans le temps. Ces scores symptômes sont devenus une norme dans les études cliniques internationales.

A l'heure actuelle, c'est le score IPSS qui est le plus utilisé. Ce questionnaire comprend sept questions relatives à la sensation de vidange vésicale incomplète, à la fréquence des mictions, aux mictions hachées, aux mictions impérieuses, à la faiblesse du jet, à l'hésitation et à la nycturie. Chaque élément reçoit une cote sur une échelle qui va de 0 (jamais présent) à 5 (toujours présent).

Over the past month, how often have you...	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	YOUR SCORE
1. ...had a sensation of not emptying your bladder completely after you finish urinating?	0	1	2	3	4	5	
2. ...had to urinate again less than two hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
3. ...stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
4. ...found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
5. ...had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
6. ...had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5	
7. Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	None	Once	Twice	3 times	4 times	5 times or more	
TOTAL							
8. QUALITY OF LIFE DUE TO URINARY SYMPTOMS							
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition the way it is now, how would you feel about that?							
Delighted	Pleased	Mostly satisfied	Mixed - about equally satisfied & dissatisfied	Mostly dissatisfied	Unhappy	Terrible	
0	1	2	3	4	5	6	

Source: présentation Dr F. Ameye

Le score symptômes peut par conséquent varier entre 0 et 35. Ce score permet de définir clairement la sévérité de la pathologie.

- <7: peu de problèmes
- 8–19: problèmes légers (8–12) à modérés (> 12)
- > 20: symptomatologie sévère

Remarque du jury :

L'IPSS est utile pour évaluer la sévérité des symptômes avant de procéder à des examens ultérieurs et, le cas échéant, d'entamer un traitement. Le score est notamment tributaire de la variation au niveau du comportement précédent en termes de prises liquidiennes. Il convient de tenir compte de la variabilité entre les individus. Pour ces raisons, dans la pratique clinique, ce score peut constituer un instrument trompeur pour évaluer l'effet d'un médicament. De l'avis du jury, l'évaluation de l'effet d'un médicament dans la pratique clinique doit de préférence se fonder sur l'appréciation subjective du patient (est-ce que cela aide ou pas ?) en association ou pas avec l'IPSS. Il convient aussi de tenir compte de l'effet placebo important lors de l'instauration du traitement médicamenteux et de l'effet nocebo lors de son arrêt.

Diagnostic

Pour ce qui concerne le diagnostic, les différents guides de pratique ne sont pas entièrement concordants

	EAU	AUA
Medical history	Recommended	Recommended
Symptom score	Recommended	Recommended
Physical examination (incl. DRE)	Recommended	Recommended
Prostate specific antigen (PSA)	Recommended	Recommended (in select patients)
Creatinine measurement	Recommended	Not recommended
Urinalysis	Recommended	Recommended
Flow rates	Recommended	Optional
Post-void residual volume	Recommended	Optional
Pressure flow studies	Optional	* See below
Imaging of the upper urinary tract	Optional	No guidance
Imaging of the prostate	Optional	No guidance
Voiding charts (diaries)	Optional	In select patients

EAU BPH guidelines. Madersbacher S et al. Eur Urol 2004; 46: 547-554
AUA Practice Guidelines Committee. J Urol 2003; 170: 530-547

Source: présentation Dr F. Ameye

et l'expert apporte les éléments suivants :

1. Anamnèse

L'anamnèse traditionnelle consiste à s'enquérir de la symptomatologie actuelle, des antécédents et de la consommation de médicaments.

Sur la base des antécédents, on tente d'exclure d'autres affections des voies urinaires basses qui peuvent également induire des symptômes LUTS. Les pathologies bénignes et malignes de la vessie (cystite bactérienne, lithiase vésicale, tumeurs vésicales), un problème au niveau de l'urètre, des pathologies du système nerveux central (accident vasculaire cérébral (AVC), Parkinson) et de la moelle épinière, de même que des affections métaboliques, peuvent faire l'objet de questions spécifiques.

La prise de médicaments n'est pas seulement importante aux fins de la mise au point, mais aussi pour le démarrage du traitement, par exemple, en raison d'une action inhibitrice des anticholinergiques sur la fonction vésicale.

Les scores symptômes, comme l'IPSS évoqué précédemment, peuvent constituer des auxiliaires utiles aux fins d'une objectivation des troubles et sont de bons instruments pour suivre l'efficacité d'un traitement.

2. Catalogues mictionnels

Des listes reprenant l'heure et les quantités des mictions pendant 24 heures, et ce pendant quelques jours, fournissent également une objectivation des troubles existants et nous permettent de détecter un problème de polyurie globale et/ou nocturne.

3. Examen clinique

Outre l'examen clinique général, l'examen abdominal avec exclusion d'une rétention vésicale chronique de même que l'examen des organes génitaux externes, l'examen rectal reste encore et toujours la référence par excellence dans la plupart des guides de pratique (McVary 2011, Madersbacher 2004). Pourtant, la fiabilité de cet examen est minime, tant pour la présence d'un cancer de la prostate que pour l'estimation du volume de la prostate.

4. Echographie

L'échographie transabdominale nous permet de procéder à une évaluation des voies urinaires hautes et basses, avec une mesure de la quantité résiduelle post-mictionnelle ou chronique et une exclusion d'une hydronéphrose.

L'échographie transrectale de la prostate (TRUS) nous permet d'évaluer aussi bien le volume de la prostate que la zone de transition, soit l'endroit où se développe l'adénome obstructif de la prostate. La fiabilité est d'environ 80%, mais est fortement tributaire de l'opérateur. Cette estimation du volume est importante pour le suivi de l'augmentation volumique au fil du temps, de même qu'aux fins d'une éventuelle planification d'une approche endoscopique ou d'une chirurgie ouverte. La TRUS nous permet parfois de détecter des tumeurs malignes, mais sa spécificité et sa sensibilité sont plutôt faibles.

5. Analyse de sang et d'urine

La *créatinine sérique* n'est désormais plus préconisée lors de l'évaluation primaire des LUTS/BPO, sauf si elle reflète un résidu chronique ou une hydronéphrose (McVary 2011).

Bien qu'il n'existe pas encore de consensus à ce propos, il n'est probablement pas justifié d'effectuer un *dosage du PSA* chez tous les sujets masculins présentant des troubles LUTS/BPO potentiels. L'examen est certainement utile en cas de suspicion d'un carcinome de la prostate sous-jacent sur la base de l'examen clinique ou échographique ou, en bonne logique, également lorsque l'on estime que la présence éventuelle d'un carcinome de la prostate influencerait le choix du traitement. Dans les autres cas, le patient doit être informé des avantages et des inconvénients du dosage du PSA.

Un *examen microscopique de l'urine* est toujours recommandé en cas de suspicion d'une HBP, en raison de l'association fréquente avec de l'urine infectée, une pyurie ou une bactériurie importante. Les tumeurs vésicales papillaires ou le carcinome plan in situ, qui simulent parfois les LUTS, provoquent souvent une hématurie microscopique.

Un *examen cytologique de l'urine* doit être envisagé en cas d'épisodes d'hématurie macroscopique, d'échographie vésicale suspecte associée à une hématurie microscopique ou en présence de troubles LUTS essentiellement irritatifs, sans signe manifeste d'obstruction.

6. Examens urodynamiques

L'*uroflowmétrie* est un examen non invasif qui mesure la quantité (en ml) d'urine émise par unité de temps (seconde). Cet examen fournit un certain nombre de paramètres permettant d'évaluer la miction : volume uriné, durée totale de la miction, débit maximal (Q_{max}), débit moyen et temps écoulé entre le début de la miction et l'atteinte de la valeur maximale. Dans la pratique, ce sont surtout le Q_{max} et le volume que l'on utilise pour le diagnostic, l'évaluation et le suivi du traitement. La relation entre le Q_{max} et la BOO n'est toutefois pas fixe et dans diverses études, on n'a trouvé aucune relation entre la Q_{max} initiale et le résultat subjectif du traitement. De surcroît, cette Q_{max} est tributaire du volume uriné et des facteurs environnementaux, tout en se caractérisant par une variation importante entre les patients. Cet examen est considéré comme standard dans le guide de pratique de l'EAU (Madersbacher 2004) et comme facultatif dans le guide de pratique de l'AUA.

La *cystomanométrie de remplissage* et les *études du débit urinaire* sont des examens plus sophistiqués que l'on ne doit envisager que dans les cas les plus complexes où les examens de base n'aboutissent pas à un diagnostic sûr, par exemple, chez un patient présentant des plaintes prononcées et dont la Qmax est malgré tout bonne, ou lorsqu'il existe une suspicion de problème neurologique sous-jacent.

Autres examens

Aux fins du diagnostic des LUTS/BPO, la *cystoscopie* est désormais un examen obsolète. Il existe un consensus international selon lequel il n'existe pas de justification pour le recours en routine à cet examen dans l'évaluation des LUTS/BPO. Cet examen n'étant justifié qu'en cas de suspicion de tumeur vésicale ou de carcinome in situ sous-jacent sur la base d'examen antérieurs anormaux (hématurie, cytologie et/ou échographie suspecte).

Les *examens radiologiques* du type pyélographie intraveineuse (IVP), cystographie et CT ou résonance magnétique nucléaire (RMN) des voies urinaires hautes et basses ne sont pas recommandés dans le cadre de la mise au point initiale.

3.1. Quelle est la place des alpha-bloquants dans le traitement de l'HBP ? Efficacité - sécurité - effets indésirables

LUTS/BPO: options thérapeutiques
 α_1 -bloquants: mécanisme d'action

Réduction de la tension dans les muscles lisses de la prostate, de l'urètre et du col de la vessie (traitement de la composante dynamique de l'obstruction vésico-urétrale)

Noradrénaline stimulation des α_{1A} -récepteurs
Contraction des fibres musculaires
Obstruction de l'urètre

Le α_1 -bloquant se fixe sur les récepteurs α_{1A} et bloque l'effet de la noradrénaline
Ouverture de l'urètre

■ α_{1A} -récepteurs
■ noradrénaline
■ α_1 -bloquant

Source : présentation Dr F. Ameye

Mécanisme d'action

Une stimulation des alpha-récepteurs par la noradrénaline induit une contraction des fibres musculaires et, partant, une obstruction de l'urètre. Les alpha-bloquants se fixent sur les alpha-récepteurs et bloquent ainsi l'effet de la noradrénaline, faisant que l'urètre s'ouvre à nouveau.

Deux groupes d'alpha-récepteurs ont été identifiés : les α_1 - et les α_2 -récepteurs. Les α_1 -récepteurs ont été trouvés principalement au niveau du col de la vessie, de la prostate, du système nerveux et des vaisseaux sanguins. On décrit des sous-types de récepteurs dans lesquels les α_{1A} -récepteurs se rencontrent surtout dans le stroma de la prostate tandis que les α_{1D} -récepteurs se trouvent essentiellement dans les vaisseaux sanguins.

La térazosine, l'alfuzosine, la doxazosine, la tamsulosine et la silodosine sont des alpha-bloquants qui sont utilisés dans le traitement des LUTS/BPO. Tous affichent une sélectivité pour les alpha₁-récepteurs. La tamsulosine et la silodosine affichent une sous-sélectivité pour les alpha_{1A}-récepteurs.

3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1. Guides de pratique

- **NICE** (www.nice.org.uk 2010)

Proposer un alpha-bloquant (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine ou térazosine) aux sujets masculins souffrant de LUTS modérés à sévères.

Alpha-bloquant versus placebo:

La qualité des preuves pour l'IPSS et le Qmax était MODEREE pour l'alpha-bloquant versus placebo.

Alpha-bloquant versus inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

La qualité des preuves pour l'IPSS et le Qmax était MODEREE A ELEVEE pour l'alpha-bloquant versus les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase.

Alpha-bloquants versus PDE5-I ou versus anticholinergiques

La qualité des preuves pour ces comparaisons était généralement comprise entre FAIBLE ET TRES FAIBLE. Dans ces comparaisons, le nombre de preuves était très minime par rapport aux comparaisons entre les alpha-bloquants contre placebo ou inhibiteurs de la 5-alpha-réductase.

- **DUODECIM** (Helsinki 2008)

Les alpha₁-bloquants atténuent les symptômes, augmentent le débit urinaire maximal et réduisent nettement plus le volume d'urine résiduelle que le placebo. [A]

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION** (www.cua.org 2010)

Les alpha-bloquants constituent une excellente option thérapeutique en première ligne pour les sujets présentant des troubles symptomatiques qui souhaitent un traitement. (Niveau de preuve 1, Recommandation de grade A)

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY** (www.uroweb.org 2010)

Alpha-bloquants doivent être proposés aux sujets présentant des LUTS modérés à sévères (Niveau de preuve 1a, Recommandation de grade A)

3.1.1.2. Etudes

3.1.1.2.1. Alfuzosine versus placebo (Agrawal 2009, Buzelin 1997b, Carbin 1991, Hansen 1994, Jardin 1991, Martorana 1997, McNeill 2005, Nordling 2005, Resnick 2007, Roehrborn 2001, Roehrborn 2003, Roehrborn 2006, Rosen 2007, Schulman 1994, Van Kerrebroeck 2000)

Comparativement au placebo, l'alfuzosine 7,5–10 mg/jour est plus efficace au niveau de l'amélioration des scores symptomatiques. Selon l'échelle utilisée, la différence avec le placebo va de 1 à 2 points (échelle de 0–27 (Boyarski) ou 0–35 (IPSS)). Une différence a aussi été observée sur le plan des paramètres urodynamiques, notamment au niveau du débit maximal et du résidu post-mictionnel.

2 études ont pu démontrer une différence minimale mais néanmoins statistiquement significative au niveau de la nycturie: 0,3 point sur une échelle de 0–5 (sous-échelle d'IPSS) et 10% de patients en plus ont noté une amélioration d'un moins 1 point sur une échelle de 0–5.

L'alfuzosine ne fait toutefois diminuer, ni le nombre des rétentions aiguës d'urines, ni celui des chirurgies pour HBP.

(GRADE B)

L'alfuzosine a entraîné une légère baisse de la tension artérielle (1 à 4mmHg).

3.1.1.2.2. Doxazosine versus placebo (Andersen 2000, Chapple 1994, Christensen 1993, Fawzy 1995, Gillenwater 1995, Kirby 2003, McConnel 2003, Roehrborn 2005, Wilt 2006)

La doxazosine est plus efficace que le placebo lorsqu'elle est mesurée sur la base de scores symptomatiques subjectifs. Dans 2 études (sur 2) un pourcentage plus élevé de patients a indiqué une amélioration clinique pertinente (73 – 66% versus 53 – 43%) au niveau du score symptomatique. Les scores symptomatiques aussi bien obstructifs qu'irritatifs se sont améliorés. La doxazosine n'a eu un effet significatif sur la nycturie que dans une étude (sur 4) et dans 2 études (sur 2) elle a eu un effet léger mais significatif (-1,5 – -1,3 versus 0,3 – 0,7) sur la fréquence mictionnelle pendant la journée. L'utilisation de doxazosine a nettement amélioré la satisfaction et la qualité de vie.

L'utilisation de doxazosine a nettement amélioré le débit maximal (4,0 – 2,6 versus 2,2 – 0,8) et le débit moyen.
(GRADE B)

Dans les cinq études qui ont enregistré la tension artérielle, on a noté une diminution de la tension artérielle par rapport aux valeurs de base après utilisation de doxazosine.

3.1.1.2.3. Silodosine versus placebo (Kawabe 2006, Marks 2009, Chapple 2010)

En ce qui concerne le soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques (2,3 à 2,9 points sur une échelle de 0–35 et 0,3 points sur une échelle de 0–6) la silodosine s'est montrée plus efficace que le placebo. Une amélioration du débit maximal a également pu être constatée: 0,8 à 1,1 ml/seconde de mieux que le placebo.
(GRADE B)

Comparativement au placebo, la silodosine a entraîné plus de troubles de l'éjaculation (14,2 à 22,3% des patients).

3.1.1.2.4. Tamsulosine versus placebo (Wilt 2002, Nordling 2005, Chapple 2005, Djavan 2005, Mohanty 2003, Kaplan 2006)

La tamsulosine 0,4–0,8 mg/jour est plus efficace que le placebo sur les scores symptomatiques (2,5 à 3,5 points sur une échelle 0–35), la qualité de vie et les paramètres urodynamiques. Quelques études seulement ont rapporté des données sur l'incidence de la nycturie et elles n'ont pas trouvé de différence significative à ce niveau.
(GRADE B)

Une petite étude a étudié l'effet de la tamsulosine chez des hommes qui, après une rétention aiguë d'urines entraient en ligne de compte pour une étude sans cathéter. Le traitement de tamsulosine pendant six mois maximum ne s'est pas montré efficace sur le principal critère d'évaluation composite qui regroupait 3 paramètres urodynamiques. L'efficacité n'a été constatée que sur la base d'un critère d'évaluation moins strict déterminé ultérieurement.
(GRADE C)

L'incidence totale des effets indésirables n'a pas montré de différence significative entre la tamsulosine et le placebo. Dans les 2 plus grandes études réalisées, une augmentation de l'incidence des troubles de l'éjaculation a été constatée dans le groupe tamsulosine.

3.1.1.2.5. Térazosine (2 to 20 mg) versus placebo (Agrawal 2001, Brawer 1993, Debruyne 1996, Di Silverio 1992, Elhilali 1996, Fabricius 1990, Lepor 1992, Lepor 1996, Lloyd 1992, Roehrborn 1996, Soloway 1992)

Mesurée sur la base des scores symptomatiques subjectifs, la térazosine est plus efficace que le placebo. Les scores symptomatiques aussi bien obstructifs qu'irritatifs se sont améliorés. L'utilisation de térazosine a nettement amélioré la qualité de vie (sur la base de 2 études).

L'utilisation de térazosine a nettement amélioré le débit maximal et le débit moyen.

(GRADE B)

Dans deux études, la térazosine a entraîné une diminution du nombre des infections des voies urinaires.

3.1.1.2.6. Alpha-bloquants entre eux

3.1.1.2.6.1. Alfuzosine versus tamsulosine (*Agrawal 2009, Buzelin 1997a, Lapitan 2005, Nordling 2005*)

L'alfuzosine 7,5–10 mg/jour semble aussi efficace que la tamsulosine 0,2–0,4 mg/jour, aussi bien au niveau des scores symptomatiques qu'au niveau des paramètres urodynamiques.

(GRADE C)

L'incidence des effets indésirables est comparable, à l'exception d'une incidence plus élevée de l'impuissance et des troubles de l'éjaculation sous tamsulosine et une baisse plus importante de la tension artérielle sous alfuzosine.

3.1.1.2.6.2. Alfuzosine versus prazosine (*Buzelin 1993*)

Cette étude de qualité limitée au niveau de sa taille et de sa durée n'a pas démontré de différence en termes d'efficacité entre l'alfuzosine 7,5 mg/jour et la prazosine 4 mg/jour.

(GRADE C)

On ne dispose pas de données sur les effets indésirables.

3.1.1.2.6.3. Doxazosine versus alfuzosine (*De Reijke 2004*)

En ce qui concerne la comparaison entre la doxazosine et l'alfuzosine on ne dispose que d'une seule étude. Il ressort de cette étude que la doxazosine a été plus efficace que l'alfuzosine sur la base des scores symptomatiques et ceci surtout au niveau des caractéristiques liées à l'irritation (qui comprennent entre autres la nycturie).

La doxazosine a significativement amélioré le résidu post-mictionnel (RPM). En ce qui concerne le débit maximal, la doxazosine a été aussi efficace que l'alfuzosine.

(GRADE B)

Aucune différence n'a été trouvée entre la doxazosine et l'alfuzosine en ce qui concerne les effets indésirables.

3.1.1.2.6.4. Doxazosine versus tamsulosine (*Pompeo 2006, Rahardio 2006, Zhaoying 2007*)

En ce qui concerne la comparaison entre la doxazosine et la tamsulosine, 1 étude a trouvé un score symptomatique significativement supérieur pour la tamsulosine. La différence entre la tamsulosine et la doxazosine est toutefois très faible et ne revêt sans doute qu'une faible pertinence clinique. Les autres études ne montrent pas de différence significative en termes d'efficacité au niveau des scores symptomatiques.

En ce qui concerne les paramètres urodynamiques, une étude a enregistré un débit maximal significativement plus élevé après un traitement de tamsulosine. En ce qui concerne les autres paramètres urodynamiques et dans les autres études, aucune différence significative n'a été trouvée.

L'effet d'un traitement de tamsulosine est du même ordre de grandeur que celui d'un traitement de doxazosine. Sur la base de ces études, on ne peut pas conclure que la tamsulosine ou la doxazosine serait plus efficace l'une que l'autre.

(GRADE B)

Aucune différence n'a été trouvée entre la doxazosine et la tamsulosine en termes d'incidence des effets indésirables. Une étude a observé une tension artérielle significativement inférieure sous doxa-

zosine et un pourcentage de patients rapportant des étourdissements liés à cette plus faible tension artérielle plus élevé.

3.1.1.2.6.5. Doxazosine versus térazosine (Kaplan 1995)

En ce qui concerne la comparaison entre la doxazosine et la térazosine on ne dispose que d'une seule étude. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée au niveau des scores symptomatiques ou du débit maximal. Les autres paramètres n'ont pas été rapportés.
(GRADE C)

Aucune différence n'a été trouvée entre la doxazosine et la térazosine en ce qui concerne les effets indésirables.

3.1.1.2.6.6. Naftopidil versus tamsulosine (Garimella 2009, Masumori 2009)

Aucun argument convaincant n'a été trouvé pour étayer une différence d'efficacité entre le naftopidil 50 mg/jour et la tamsulosine 0,2 mg/jour. En ce qui concerne les paramètres urodynamiques, aucune différence significative n'a été trouvée. Dans une étude de qualité méthodologique limitée, le naftopidil s'est montré inférieur à la tamsulosine au niveau du score IPSS; les autres études n'ont trouvé aucune différence significative. Dans une petite étude, le naftopidil s'est montré supérieur au niveau de la nycturie.
(GRADE C)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre le naftopidil et la tamsulosine au niveau de l'incidence totale des effets indésirables.

3.1.1.2.6.7. Silodosine versus tamsulosine (Kawabe 2006, Miyakita 2010, Chapple 2010)

La silodosine 4–8 mg/jour s'est avérée aussi efficace que la tamsulosine 0,2–0,4 mg/jour sur le plan du soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques. Aucune différence n'a non plus pu être démontrée en ce qui concerne les paramètres urodynamiques. Une seule étude de faible qualité ayant inclus un nombre limité de patients a démontré un soulagement des symptômes plus important pour la silodosine 8 mg que pour la tamsulosine 0,2 mg. Cette étude montre aussi une plus grande diminution (-0,1 sur une échelle de 0–5) de la nycturie. Les deux autres études n'ont pas rapporté cette même observation.
(GRADE C)

La silodosine pourrait entraîner un peu plus d'effets indésirables que la tamsulosine avec une incidence clairement plus élevée des troubles de l'éjaculation (14–22%).

3.1.1.2.6.8. Térazosine versus alfuzosine (Fourcade 2000)

En ce qui concerne la comparaison entre la térazosine et l'alfuzosine on ne dispose que d'une seule étude. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée au niveau des scores symptomatiques. Les autres paramètres n'ont pas été rapportés.
(GRADE C)

Aucune différence n'a été trouvée entre la térazosine et l'alfuzosine en ce qui concerne les effets indésirables.

3.1.1.2.6.9. Térazosine versus tamsulosine (Lee 1997, Na 1998, Okada 2000, Tsujii, 2000)

En ce qui concerne la comparaison entre la térazosine et la tamsulosine, 1 étude a trouvé un score symptomatique significativement supérieur pour la tamsulosine. Les autres études n'ont montré aucune différence significative en termes d'efficacité en ce qui concerne les scores symptomatiques, la nycturie et la qualité de vie.

En ce qui concerne les paramètres urodynamiques, aucune différence significative n'a été trouvée entre la térazosine et la tamsulosine au niveau du débit maximal. Les autres paramètres urodynamiques n'ont pas été rapportés.

Sur la base de ces études, on ne peut pas conclure que la tamsulosine ou la térazosine serait plus efficace l'une que l'autre.

(GRADE C (very low))

Une étude a trouvé une différence significative entre la térazosine et la tamsulosine en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables. Pour la tamsulosine les effets indésirables sont principalement les céphalées et les étourdissements et pour la térazosine les céphalées, les étourdissements, la dyspepsie, la constipation et la sécheresse de la bouche. Deux études ont également constaté une tension artérielle nettement plus basse dans le groupe térazosine.

3.1.1.2.7. Alpha-bloquants: comparaison des doses et différentes formes galéniques

3.1.1.2.7.1. Doxazosine: différentes doses (Gillenwater 1995)

En ce qui concerne le score symptomatique, basé sur la gêne pour le patient, un effet statistiquement significatif n'a été trouvé qu'à partir de 4 mg de doxazosine. La pertinence clinique de cette amélioration pour le patient ne peut qu'être mise en doute. Sur la base des paramètres urodynamiques, un effet statistiquement significatif a été trouvé au niveau du débit maximal à partir de 4 mg de doxazosine. Si on tient compte du paramètre plus pertinent sur le plan clinique d'une amélioration de 3 ml/seconde au niveau du débit maximum, cet effet significatif n'est observé qu'à partir de 8 mg de doxazosine. Étant donné qu'aucune nouvelle amélioration n'a été observée avec 12 mg de doxazosine, on peut conclure que la dose de 8 mg de doxazosine est la dose efficace maximum avec une nette amélioration déjà à partir de 4 mg de doxazosine.

(GRADE C)

Les effets indésirables les plus fréquents dans cette étude ont été les étourdissements, les céphalées et l'hypotension. L'incidence des effets indésirables n'a pas semblé dose-dépendante.

3.1.1.2.7.2. Naftopidil 25 mg versus 75 mg (Garimella 2009)

Une étude de courte durée a montré que naftopidil 25 mg/jour est aussi efficace que naftopidil 75 mg/jour sur le score IPSS, la qualité de vie et la nycturie. Le naftopidil à dose élevée s'est montré un peu plus efficace sur le débit urinaire maximal.

(GRADE B)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre le naftopidil à faible dose et à dose élevée au niveau de l'incidence totale des effets indésirables.

3.1.1.2.7.3. Tamsulosine 0,4 mg versus 0,8 mg (Chapple 2005)

Une grande étude de courte durée n'a pas montré de différence significative en termes d'efficacité entre la tamsulosine 0,4 et 0,8 mg/jour en ce qui concerne le score IPSS et la qualité de vie. La nycturie et les paramètres urodynamiques n'ont pas été rapportés.

(GRADE B)

L'incidence totale des effets indésirables semble comparable mais les résultats n'ont pas été testés statistiquement. Les étourdissements ont été aussi fréquents dans les deux groupes.

3.1.1.2.7.4. Doxazosine à libération prolongée versus doxazosine forme standard (Andersen 2000)

La doxazosine à libération prolongée (GITS) est aussi efficace que la doxazosine standard (STA) en ce qui concerne le score symptomatique (nycturie comprise) et les paramètres urodynamiques. Moins d'étapes seraient nécessaires au niveau de la titration de la doxazosine GITS que de la titration de doxazosine standard.

(GRADE A)

Aucune différence n'est été trouvée au niveau du type d'effets indésirables entre les traitements de doxazosine GITS et STA mais la fréquence de ces effets indésirables a été inférieure avec le traite-

ment de doxazosine GITS. En d'autres termes, le traitement de doxazosine GITS semble mieux toléré.

3.1.1.3. Principaux effets secondaires

Les effets indésirables les plus importants et également les plus préoccupants des α_1 -bloquants 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.

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

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 α_1 -bloquants sélectifs.

3.1.2. Avis de l'expert

Les α -bloquants constituent le traitement de prédilection en première ligne pour les troubles LUTS/BPO. Ces produits entraînent une amélioration rapide (dans les six semaines) des symptômes de 20 à 50% et du débit urinaire maximal de 20 à 30%. Si aucune amélioration des symptômes n'intervient après 8 à 12 semaines, il est préférable d'arrêter le traitement.

Les α -bloquants peuvent aussi être utilisés de manière intermittente chez les patients présentant des troubles fluctuants.

Ces molécules n'ont aucun effet sur le volume de la prostate ou le risque de rétention.

Toutes les préparations sont disponibles pour une administration quotidienne unique.

Pour prévenir les effets indésirables, la doxazosine et la térazosine doivent de préférence être titrées jusqu'à ce que l'on atteigne une relation optimale entre l'efficacité et la tolérance. L'alfuzosine, la tamsulosine et la silodosine ne nécessitent pas de titrage et peuvent en toute sécurité être associées à d'autres médicaments cardio-vasculaires.

Avec les α -bloquants, l'effet placebo est élevé.

3.1.3. Conclusion du jury

Les α -bloquants apportent un gain limité sur les listes de scores et les paramètres urodynamiques, gain qui n'est pas toujours cliniquement pertinent et qui n'a aucun impact sur le volume de la prostate. Ce gain apparaît rapidement, d'ordinaire dans le mois (effet dynamique). L'effet régresse progressivement avec un effet encore limité après un an.

Les α -bloquants constituent le premier choix en cas de troubles modérés à sévères chez les patients désireux de se faire soigner et qui ne ressentent aucune amélioration avec le traitement conservateur qui consiste en : des explications, des apaisements (par exemple, le fait de savoir qu'il ne s'agit pas d'un cancer) et une adaptation du mode de vie (restriction des apports en liquides, évitement de l'alcool et de la caféine, rééducation de la vessie) (GRADE B, forte recommandation).

Si le patient ne ressent aucune amélioration subjective après un mois, il faut envisager d'interrompre le traitement pour le réinstaurer éventuellement en cas de troubles (GRADE C, faible recommandation). L'arrêt doit toujours être envisagé après un an de traitement (GRADE C, forte recommandation).

Les alpha-bloquants disponibles en Belgique (alfuzosine, tamsulosine, térazosine et silodosine) se valent tous. C'est pourquoi il convient d'être attentif au coût journalier, que l'on peut, par exemple, retrouver sur le site www.CBIP.be (GRADE C, forte recommandation).

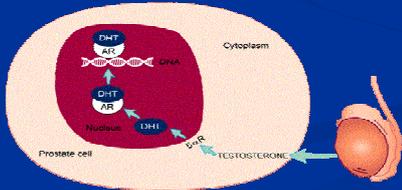
Les effets indésirables des alpha-bloquants sont l'hypertension orthostatique et les vertiges (surtout chez les sujets âgés et en association avec des antihypertenseurs). Sans arguments émanant de la littérature et sur avis de l'expert, il est préférable de titrer la térazosine jusqu'à atteindre un rapport optimal entre efficacité et tolérance, surtout en cas de comorbidité cardiovasculaire. (GRADE C, faible recommandation).

3.2. Quelle est la place des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase dans le traitement de l'HBP ?

Efficacité - sécurité - effets indésirables

LUTS/BPO: options thérapeutiques
inhibiteurs de la 5 α -réductase: mécanisme d'action

- *Inhibition de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) via la 5 alpha réductase au niveau de la prostate*
 - Type 1 et type 2
 - Finastéride et dutastéride (5 ARI)
- *induisent une diminution de volume de la prostate : 20 à 30% (traitement du composant statique de l'obstruction vésico-urétrale)*



Source: présentation Dr F. Ameye

Mécanisme d'action

A l'intérieur de la prostate, la testostérone circulante subit une métabolisation en dihydrotestostérone active (DHT), l'androgène qui est essentiellement responsable de la croissance hyperplasique de la prostate. L'enzyme responsable de cette métabolisation est la 5-alpha-réductase dont il existe deux iso-enzymes, le type 1 et le type 2. Le type 1 est présent en abondance dans le foie et la peau, mais se retrouve aussi dans une moindre mesure dans la prostate. Le type 1 est également l'enzyme dominante dans les glandes sébacées. Quant au type 2, il constitue l'iso-enzyme dominante dans la prostate et n'est présent qu'en quantités minimales dans le foie et la peau. L'activité de la 5-alpha-réductase et la métabolisation en DHT peuvent être bloquées par les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase. Il s'agit de 4-azastéroïdes qui entreprennent une inhibition compétitive avec la 5-alpha-réductase.

A l'heure actuelle, on trouve deux inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sur le marché : le finastéride et le dutastéride. Le finastéride inhibe de manière sélective l'iso-enzyme de type 2, tandis que le dutastéride inhibe aussi bien le type 1 que le type 2. Un traitement continu réduit la concentration de DHT sérique de 70% avec le finastéride et de 95% avec le dutastéride. La concentration prostatique en DHT diminue d'environ 85 à 90% avec les deux produits.

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase induisent une apoptose des cellules prostatiques et réduisent donc à moyen terme le volume de la prostate de 15–25%. Par ailleurs, ils entraînent aussi une réduction de la composante statique de l'obstruction à hauteur du col vésical, qui va de pair avec un effet bénéfique sur les paramètres cliniques tels que les symptômes et la Qmax. Le taux de PSA baisse de 50% après 6 à 12 mois de traitement.

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.1.1. Guides de pratique

- **NICE** (www.nice.org.uk 2010)

Proposer un inhibiteur de la 5-alpha-réductase aux sujets souffrant de LUTS dont le volume de la prostate est estimé supérieur à 30 g ou dont le taux de PSA est supérieur à 1,4 ng/ml, et qui sont considérés à risque élevé de progression (par exemple, les sujets plus âgés).

Pas de niveau de preuve ni de grade de recommandation

- **DUODECIM (Helsinki 2008)**

Les symptômes sont soulagés, le débit urinaire est augmenté et l'obstruction est réduite. [A] L'effet est optimal chez les patients dont la prostate a un volume important. [A]

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION** (www.cua.org 2010)

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, le dutastéride et le finastéride, sont des traitements adéquats et efficaces chez les patients souffrant de LUTS associés à une augmentation démontrable de la prostate. Plusieurs études ont démontré qu'outre une amélioration des symptômes, l'histoire naturelle ou l'HBP peuvent être modifiées via une réduction du risque de rétention urinaire aiguë (RUA) et de la nécessité de recourir à une intervention chirurgicale. (Niveau de preuve 1, Recommandation de grade A).

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY** (www.uroweb.org 2010)

Il faut proposer des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase aux sujets souffrant de LUTS modérés à sévères et présentant une prostate hypertrophiée. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent prévenir la progression de la maladie pour ce qui concerne la rétention urinaire aiguë et la nécessité d'une chirurgie (Niveau de preuve 1b, Recommandation de grade A)

3.2.1.2. Etudes

3.2.1.2.1. Dutastéride versus placebo (Roehrborn 2002, Tsukamoto 2009)

Dutastéride 0,5mg est plus efficace que le placebo en termes de soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques (1,6 à 2,2 points de mieux que le placebo sur une échelle de 0–35). Les paramètres urodynamiques, et notamment le Qmax, ont également été meilleurs sous dutastéride (1,5 – 1,6 ml/seconde). Dutastéride fait également baisser le risque de rétention urinaire aiguë (RRR 57%, NNT 43 pendant 2 ans) et de chirurgie (RRR 48%, NNT 52 pendant 2 ans).

Les hommes ayant une petite prostate (<30 cm³ et PSA < 1,5 ng/ml) ont été exclus des études. Les résultats d'efficacité ne s'appliquent donc qu'à cette sous-population des patients HBP. La nycturie n'a pas été rapportée séparément.

(GRADE B)

Dans 3 des 4 études, l'impuissance, la baisse de la libido, la gynécomastie et les troubles de l'éjaculation ont été plus fréquents.

3.2.1.2.2. Finastéride versus placebo (Agrawal 2001, Abrams 1999, Andersen 1995, Beisland 1992, Byrnes 1995, Gormley 1992, Finasteride Study Group 1993, Kirby 2003, Lepor 1996, Marberger 1998, Marks 1997, McConnel 1998, McConnel 2003, Nickel 1996, Polat 1997, Tammela 1993, Tenover 1997, Yu 1995)

Le finastéride 5 mg est plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques (0,6 à 3,6 points de mieux que le placebo sur une échelle 0–35). Au niveau des paramètres urodynamiques, le finastéride enregistre aussi de meilleurs résultats (0,5 à 1,8 ml/seconde). Une étude a étudié séparément la nycturie mais n'a pas pu montrer de différence avec le placebo.

En ce qui concerne les critères d'évaluation plus importants de rétention et de besoin de chirurgie, les résultats sont moins évidents. Sur les 7 études réalisées qui ont démontré une réduction au niveau de ces deux critères d'évaluation, 3 seulement ont démontré une réduction statistiquement significative du risque. Ces 3 études sont toutefois les études ayant inclus le plus grand nombre de patients et aussi les plus longues. Il s'agit notamment des études PLESS et MTOPS.

L'étude PLESS a montré, au niveau de la rétention, une réduction du risque absolu de 4 % (7% placebo versus 3% finastéride). Ces résultats correspondent à un NNT de 25 pendant 4 ans. En ce qui concerne le risque de chirurgie, les chercheurs ont constaté une réduction du risque absolu de 5%, ce qui correspond à un NNT de 20 pendant 4 ans. En ce qui concerne l'étude MTOPS, les résultats sont moins convaincants : pour la rétention, cette étude est arrivée à une réduction du risque absolu de 1,7%, soit un NNT de 59 pendant 4 ans. Pour les critères d'évaluation " chirurgie" était arrivé à 3,2% avec un NNT de 31 pendant 4 ans. Ces résultats ne s'appliquent qu'aux hommes ayant une hypertrophie de la prostate documentée (>30 ml).
(GRADE B)

3.2.1.2.3. Finastéride 5 mg versus 1 mg (Gormley 1992, Finasteride Study Group 1993)

En ce qui concerne la comparaison entre 1 et 5 mg de finastéride, les études ne font mention d'aucun test statistique. De ce fait, il est impossible de se prononcer sur cette comparaison. Le finastéride 5 mg a montré une différence statistiquement significative en termes d'efficacité par rapport au placebo mais cette différence n'a pas pu être démontrée pour le finastéride 1 mg. En ce qui concerne les paramètres urodynamiques, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre le finastéride 1 et 5 mg, et ceci plus précisément au niveau de l'amélioration du débit maximal. La dose enregistrée est 5 mg/jour.
(GRADE B)

3.2.1.2.4. Comparaison entre les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et les alpha-bloquants

3.2.1.2.4.1. Finastéride versus alfuzosine (Debruyne 1998)

Comparativement au finastéride 5 mg/jour, l'alfuzosine 10 mg/jour est plus efficace au niveau du soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques. Sur une échelle de 0–35, après 6 mois, l'alfuzosine réalise un score de 1,1 point supérieur. En ce qui concerne le débit maximal, aucune différence n'a pu être constatée.
(GRADE B)

Comparativement à l'alfuzosine, le finastéride provoque plus de troubles de l'éjaculation et de problèmes d'impuissance.

3.2.1.2.4.2. Finastéride versus doxazosine (Kirby 2003, McConnel 2003)

Comparativement au finastéride 5 mg/jour, la doxazosine 8 mg s'est montrée plus efficace au niveau de l'amélioration des symptômes. Cette amélioration a été mesurée sur la base des scores symptomatiques et des paramètres urodynamiques. Au niveau de critères d'évaluation forts, tels que le risque de rétention et le besoin d'une chirurgie, on ne dispose d'aucun test statistique permettant la

comparaison. Le finastéride réduit cependant l'incidence de ces critères d'évaluation de manière statistiquement significative par rapport au placebo, ce qui n'est pas le cas de la doxazosine. (GRADE B)

On ne dispose d'aucun test statistique permettant la comparaison au niveau des effets indésirables.

3.2.1.2.4.3. Finastéride versus tamsulosine (Lee 2002, Rigatti 2003)

Le finastéride 5 mg/jour s'est montré aussi efficace que la tamsulosine 0,2 et 0,4 mg/jour. Ceci, aussi bien au niveau du soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques (échelle 0–35 (IPSS) et échelle 0–6 (QoL)), qu'au niveau des paramètres urodynamiques, et plus précisément le débit maximal. Une étude a toutefois comparé le finastéride à la tamsulosine 0,2 mg, la dose habituelle dans les pays asiatiques alors que cette dose n'est que la moitié de la dose recommandée en Europe. (GRADE C)

Les 2 études n'ont pas pu montrer de différence significative au niveau des effets indésirables.

3.2.1.2.4.4. Finastéride versus térazosine (Agrawal 2001, Lepor 1996)

La térazosine 10 mg/jour pourrait être plus efficace que le finastéride 5 mg/jour au niveau du soulagement des symptômes mesuré sur la base des scores symptomatiques et au niveau des paramètres urodynamiques. Les 2 études donnent des résultats contradictoires mais les résultats de la plus grande étude (1.229 versus 140 patients) et aussi l'étude la plus qualitative sont les plus importants. La nycturie n'a été analysée dans aucune de ces deux études. (GRADE C)

La térazosine provoque plus d'étourdissements tandis que le finastéride provoque plus de problèmes d'impuissance et de baisse de la libido.

3.2.1.3. Principaux effets secondaires (Meyler's side effects of drugs 2006, Martindale, CBIP, Farmacotherapeutisch Kompas)

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.

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) dont il faut tenir compte lors du dépistage du cancer de la prostate.

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.

Le groupe littérature signale également que récemment, quelques cas de cancer du sein ont été rapportés avec le finastéride. Pour cette raison, nous attirons l'attention sur la probabilité d'un risque accru de cancer du sein.

3.2.2. Avis de l'expert

Un traitement avec des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ne doit être envisagé que chez les patients souffrant de LUTS/BPO et présentant une hypertrophie manifeste de la prostate. En raison de leur mécanisme d'action lent, ces inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ne conviennent que pour des traitements à long terme (> 1an). Leur effet sur le taux de PSA sérique doit être pris en considération dans le dépistage du cancer de la prostate, de sorte qu'après six mois, un facteur de correction x2 doit être appliqué. En raison de leur action sur la vascularisation de la prostate, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent peut-être réduire les pertes de sang périopératoires.

3.2.3. Conclusion du jury

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ont un effet limité sur les listes de scores et les paramètres urodynamiques chez les patients présentant une hypertrophie de la prostate (minimum 30 ml). Cet effet n'est toutefois pas toujours cliniquement pertinent. Le bénéfice n'apparaît qu'après 6 mois (effet structurel). En conséquence, ces médicaments sont conseillés pour un traitement au long cours (plus d'un an) et après l'échec de la stratégie conservatrice qui consiste en : des explications, des apaisements (par exemple, le fait de savoir qu'il ne s'agit pas d'un cancer) et une adaptation du mode de vie (GRADE B, forte recommandation). Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase réduisent le risque de rétention urinaire et de la nécessité de recourir à des interventions chirurgicales. Le jury conclut que, compte tenu de l'effet limité de ces médicaments, le traitement chirurgical reste la norme de référence en cas d'obstruction objectivée (forte recommandation). Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent être envisagés dans le cas des patients chez qui l'opération doit être évitée. (GRADE C, faible recommandation)

Les principaux effets indésirables des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont leurs effets anti-androgènes (impuissance, perte de libido, troubles de l'éjaculation, gynécomastie). Le cancer du sein est signalé comme effet indésirable potentiel rare. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase étant tératogènes, il convient de prendre des précautions supplémentaires par rapport aux femmes enceintes ou désireuses d'avoir un enfant. (GRADE C, forte recommandation)

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase induisent une baisse artificielle du PSA, dont il faut tenir compte dans le dosage du PSA (GRADE B, forte recommandation).

3.3. Quelle est la place de l'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de l'alpha-réductase dans le traitement de l'HBP ? Efficacité (comparative) - efficience - tolérance - effets indésirables

3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.1.1. Guides de pratique

- NICE (www.nice.org.uk 2010)

Envisager de proposer l'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase aux sujets masculins souffrant de LUTS invalidants modérés à sévères et dont le volume de la prostate est estimé supérieur à 30 g ou dont le taux de PSA dépasse 1,4 ng/ml.

Pas de niveau de preuve ou de grade de recommandation

- DUODECIM (Helsinki 2008)

L'association d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase et d'un alpha₁-bloquant soulage les symptômes plus efficacement que chaque molécule séparément. [A]

La taille de la prostate et le taux sérique total de PSA déterminent le choix du traitement [A]. Si la prostate n'est pas fortement dilatée à la palpation ou à l'examen par ultrasons (<30 mL) et que le taux de PSA est <1,5 microgramme/L, le premier choix est un alpha₁-bloquant (par exemple, tamsulosine ou alfuzosine). Si la prostate est fortement dilatée ou que le taux de PSA est >1,5 microgramme/L, on peut recourir soit à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase (finastéride, dutastéride) [A] ou à un alpha₁-bloquant.

- CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION (www.cua.org 2010)

L'association d'un bloquant du récepteur alpha-adrénergique et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase constitue une stratégie thérapeutique adéquate et efficace chez les patients souffrant de LUTS associés à une dilatation de la prostate. Le traitement combiné induit une amélioration significative du score symptômes et du débit urinaire maximal par rapport à l'une des options de monothérapie quelle qu'elle soit. Le traitement médical combiné peut retarder efficacement la progression symptomatique

de la maladie, tandis que le traitement combiné et/ou une monothérapie avec une 5-alpha-réductase va de pair avec un risque moindre de rétention urinaire et/ou de chirurgie de la prostate. (Niveau de preuve 1, Recommandation de grade A)

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY** (www.uroweb.org 2010)

Le traitement combiné associant un alpha-bloquant à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase doit être proposé aux sujets souffrant de LUTS modérés à sévères et présentant une dilatation de la prostate ainsi qu'une Qmax réduite (autrement dit les hommes susceptibles de développer une progression de la pathologie). Le traitement combiné n'est pas recommandé à court terme (< 1 an). (Niveau de preuve 1b, Recommandation de grade A)

3.3.1.2. Etudes

3.3.1.2.1. Alpha-bloquant seul versus association avec un inhibiteur de la 5-alpha-réductase

3.3.1.2.1.1. *Alfuzosine versus alfuzosine plus finastéride* (Debruyne 1998)

Après six mois, l'adjonction de finastéride 5 mg/jour au traitement d'alfuzosine 10 mg/jour comparée à un traitement d'alfuzosine 10 mg/jour en monothérapie n'apporte pas de plus-value, ni en termes de contrôle des symptômes (IPSS 0–35) ni au niveau des paramètres urodynamiques. (GRADE B)

Cette association mène par contre à une augmentation des troubles de l'éjaculation et de l'impuissance comparativement à l'alfuzosine donnée en monothérapie.

3.3.1.2.1.2. *Doxazosine versus doxazosine plus finastéride* (Kirby 2003, McConnel 2003)

Comparativement au finastéride 5 mg/jour en monothérapie, l'association de doxazosine 8 mg/jour et de finastéride 5 mg/jour s'est montrée plus efficace au niveau de l'amélioration des symptômes. Cette amélioration a été mesurée sur la base des scores symptomatiques et des paramètres urodynamiques. Au niveau de critères d'évaluation plus importants, tels que le risque de rétention et le besoin d'une chirurgie, on ne dispose d'aucun test statistique permettant la comparaison. (GRADE B)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

3.3.1.2.1.3. *Tamsulosine versus tamsulosine plus dutastéride* (Barkin 2009, Montorsi 2010, Roehrborn 2008, Roehrborn 2010) *CombAT study*

Sur le plan des critères d'évaluation forts et notamment la rétention aiguë d'urines et la chirurgie pour HBP, la combinaison tamsulosine + dutastéride s'est montrée significativement supérieure à la tamsulosine en monothérapie.

En ce qui concerne les scores symptomatiques, la qualité de vie et la satisfaction des patients, la combinaison dutastéride + tamsulosine semble induire une nette amélioration comparativement à la tamsulosine en monothérapie. Après 4 ans, 67% des patients ont eu une amélioration de 25% au niveau du score symptomatique (seuil de pertinence clinique) comparativement à une amélioration de 52% des patients du groupe dutastéride en monothérapie. Cette différence était statistiquement significative.

Après deux ans et quatre ans, le traitement combiné avait nettement amélioré le débit maximum. Le % de patients ayant noté une amélioration du débit maximal de plus de 3 ml/seconde (valeur considérée pertinente sur le plan clinique) ne montre toutefois pas de différence significative entre le traitement combiné et le traitement en monothérapie. (GRADE A)

L'incidence des effets indésirables liés à la prise du médicament a été significativement plus élevée dans le traitement combiné que dans le traitement de tamsulosine en monothérapie.

Après 4 ans, le traitement combiné a provoqué 0,9% de cas d'insuffisance cardiaque, comparativement à 0,6% avec le traitement de dutastéride en monothérapie (différence non-significative).

3.3.1.2.2. Inhibiteur de la 5-alpha-réductase seul versus association avec un alpha-bloquant

3.3.1.2.2.1. Dutastéride versus dutastéride plus tamsulosine (Barkin 2009, Montorsi 2010, Roehrborn 2008, Roehrborn 2010) *CombAT study*

Sur le plan des critères d'évaluation forts et notamment la rétention aiguë d'urine et la chirurgie pour HBP, aucune différence significative n'a été trouvée entre la combinaison dutastéride + tamsulosine versus dutastéride en monothérapie.

En ce qui concerne les scores symptomatiques, la qualité de vie et la satisfaction des patients, la combinaison dutastéride + tamsulosine semble induire une nette amélioration comparativement au dutastéride en monothérapie. Les différences sont néanmoins très faibles. Après 4 ans, 67% des patients ont eu une amélioration de 25% au niveau du score symptomatique (critère clinique pertinent) comparativement à 61% des patients du groupe dutastéride en monothérapie. Cette différence a été statistiquement significative.

Après deux ans, le traitement combiné a nettement amélioré le débit maximal mais après quatre ans, la différence entre le traitement combiné et le traitement en monothérapie n'était plus significative. Les différences sont une fois de plus très faibles et peu pertinentes sur le plan clinique. Le % de patients ayant noté une amélioration du débit maximal de plus de 3 ml/seconde (valeur considérée pertinente sur le plan clinique) ne montre toujours pas de différence significative entre le traitement combiné et le traitement en monothérapie. On n'a pas non plus trouvé de différence entre le traitement combiné et le traitement en monothérapie au niveau du RPM (résidu post-mictionnel). (GRADE A)

L'incidence des effets indésirables liés à la prise du médicament a été significativement plus élevée dans le traitement combiné que dans le traitement de dutastéride en monothérapie.

Après 4 ans, le traitement combiné a provoqué 0,9% des cas d'insuffisance cardiaque, comparativement à 0,2% avec le traitement de dutastéride en monothérapie.

3.3.1.2.2.2. Finastéride versus finastéride plus alfuzosine (Debruyne 1998)

Comparativement au finastéride 5 mg/jour en monothérapie, l'association d'alfuzosine 10 mg/jour et de finastéride 5 mg/jour s'est montrée plus efficace au niveau des scores symptomatiques. Aucune différence significative n'a été trouvée pour les paramètres urodynamiques. (GRADE B)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

3.3.1.2.2.3. Finastéride versus finastéride plus doxazosine (Kirby 2003, McConnel 2003)

Comparativement au finastéride 5 mg/jour en monothérapie, l'association de doxazosine 8 mg/jour et de finastéride 5 mg/jour s'est montrée plus efficace au niveau de l'amélioration des symptômes. Cette amélioration a été mesurée sur la base des scores symptomatiques et des paramètres urodynamiques.

Au niveau de critères d'évaluation forts, tels que le risque de rétention et le besoin d'une chirurgie, on ne dispose d'aucun test statistique permettant la comparaison. (GRADE B)

Effets indésirables : aucun test statistique n'a été rapporté.

3.3.2. Avis de l'expert

Efficience clinique

Diverses études ont évalué l'efficience de cette association par rapport à un alpha-bloquant, des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ou un placebo. Les premières études considéraient l'amélioration du score IPSS après 6 à 12 mois comme événement-cible primaire. Ces études ont montré que l'alpha-bloquant était supérieur au finastéride pour ce qui concerne la réduction des symptômes, mais que le traitement combiné n'était pas supérieure à l'alpha-bloquant seul. Dans les études avec un bras placebo, l'alpha-bloquant était plus efficace que le placebo, alors que le finastéride ne l'était pas. Les données de l'étude MTOPS (doxazosine avec finastéride) après un an ont mis en évidence les mêmes constats.

Tout récemment, les données des essais suivants ont toutefois été rapportées : données de suivi sur 4 ans de l'essai MTOPS et les données de suivi sur 2 et 4 ans de l'essai CombAT (association de dutastéride et de tamsulosine). Ce dernier essai a enrôlé des sujets masculins plus âgés avec des prostatites hypertrophiées et des valeurs de PSA plus élevées, deux paramètres qui constituent un risque intrinsèque plus élevé de progression de la pathologie dans cette population. Contrairement aux données antérieures après 6 à 12 mois, ces données à long terme montrent que l'association est supérieure à toute monothérapie s'agissant de l'amélioration des symptômes et de la Qmax ; elle est par ailleurs supérieure à l'alpha-bloquant en termes d'inhibition de la progression de la pathologie, et ce à partir d'environ 8 à 9 mois de traitement (essai CombAT). Les différences entre les essais MTOPS et CombAT reposent sur les différents critères d'inclusion et d'exclusion et non pas sur les différents produits. Les deux inhibiteurs de la 5-alpha-réductase réduisent dans la même mesure le volume de la prostate.

Dans l'étude MTOPS versus CombAT, les réductions suivantes ont été obtenues : risque de progression de la pathologie 66 versus 44%, progression symptomatique 64 versus 41%, rétention aiguë 81% versus 68%, incontinence urinaire 65% versus 26% et chirurgie associée à une BPO 67% versus 71%.

Quelques études se sont intéressées à l'effet de l'arrêt de l'alpha-bloquant après 3 à 9 mois et du maintien des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase. L'amélioration des symptômes obtenue après le traitement combiné est conservée, à l'exception des patients présentant des symptômes de départ sévères (IPSS>20).

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase en monothérapie limitent le risque de rétention aiguë et de chirurgie, même si l'effet préventif est plus accentué avec le traitement combiné. L'essai MTOPS a laissé entendre qu'un alpha-bloquant ne peut réduire que le risque de progression des symptômes.

Effets indésirables et sécurité d'emploi

Dans les deux essais, les effets indésirables associés aux médicaments étaient davantage présents avec le traitement combiné qu'avec la monothérapie. Ces effets indésirables étaient les effets indésirables de classe connus.

Considérations pratiques

Le traitement combiné a induit une amélioration plus importante des symptômes et de la Qmax, de même qu'une réduction significative du risque de progression de la pathologie, mais il s'accompagne davantage d'effets indésirables que les monothérapies. Ce traitement combiné doit être utilisé dans des groupes de patients spécifiques présentant des LUTS modérés à sévères, avec un risque élevé de progression (grosse prostate, taux élevé de PSA, âge plus avancé,...). Ce traitement ne doit être instauré que si au départ, on envisageait un traitement au long cours. On peut envisager d'arrêter l'alpha-bloquant après six mois chez les patients présentant des troubles LUTS modérés.

Recommandations de l'EAU

L'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase doit être proposée aux patients souffrant de LUTS modérés à sévères, présentant une dilatation de la prostate et une Qmax réduite (à savoir les sujets susceptibles de développer une progression de la maladie). Le traitement combiné n'est pas recommandé pour une thérapie à court terme (<1 an). (1b A)

3.3.3. Conclusion du jury

Remarque préalable : le jury insiste sur le fait que le facteur d'obstruction est déterminant dans l'interprétation des troubles.

1. A court terme (1 an), l'association alpha-bloquant / inhibiteur de la 5-alpha-réductase n'est pas plus efficace qu'un alpha-bloquant. (GRADE A, forte recommandation)
2. A long terme (2–4 ans), l'association alpha-bloquant / inhibiteur de la 5-alpha-réductase est plus efficace qu'un alpha-bloquant chez les patients souffrant de troubles LUTS/BPO modérés à sévères et présentant une dilatation de la prostate (>30 ml). (GRADE A, faible recommandation)
3. A long terme (2–4 ans), l'association alpha-bloquant / inhibiteur de la 5-alpha-réductase n'est pas plus efficace qu'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase au niveau de la prévention de la rétention urinaire et de la chirurgie. Par ailleurs, elle induit une amélioration cliniquement non-significative des symptômes chez les patients souffrant de troubles LUTS/BPO modérés à sévères et présentant une dilatation de la prostate (>30 ml). Compte tenu de l'effet limité de ce médicament, le jury parvient à la conclusion selon laquelle la chirurgie constitue la norme de référence par excellence en cas d'obstruction objectivée et après une bonne explication dispensée au patient (forte recommandation). Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase associés à des alpha-bloquants peuvent être envisagés chez les patients où une intervention chirurgicale doit être évitée (faible recommandation). Après une année, il convient d'envisager d'arrêter l'alpha-bloquant. (GRADE A, forte recommandation)
4. Dans les deux essais, des effets indésirables associés aux médicaments étaient davantage présents avec le traitement combiné qu'avec la monothérapie. Ces effets indésirables étaient les effets indésirables de classe connus. (GRADE B)

3.4. Quelle est la place des extraits de plantes dans le traitement de l'HBP ? Efficacité (comparative) – efficience - tolérance - effets indésirables

3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.1.1. Guides de pratique

- **NICE**

Ne pas proposer de phytothérapie pour traiter les LUTS chez le sujet masculin.
Pas de niveau de preuve ou de grade de recommandation (www.nice.org.uk 2010)

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION**

Pour l'heure, les agents phytothérapeutiques et autres suppléments nutritionnels ne peuvent pas être recommandés en tant que traitement standard de l'HBP. Si les patients sont intéressés par des approches complémentaires (suppléments phytothérapeutiques ou autres) dans le cadre de LUTS secondaires à une HBP, on peut leur signaler que certains extraits de plantes telles que *Serenoa repens* (palmier de Floride ou chou palmiste nain) et *Pygeum africanum* (poirier d'Afrique) ont montré quelque efficacité dans plusieurs séries cliniques de faible envergure. (Niveau de preuve 3, niveau de recommandation B). Le chou palmiste nain a été étudié de façon plus rigoureuse, y compris dans un essai en double aveugle randomisé contrôlé et publié qui n'a pas pu mettre en évidence de différence significative par rapport au placebo s'agissant du score symptômes, du débit maximal, de la taille de la prostate, du volume d'urine résiduel, du taux de PSA ou de la qualité de vie sur une période d'un an (Niveau de preuve 2, niveau de recommandation B) (www.cua.org 2010).

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY**

Le Guidelines committee n'est pas en mesure de formuler des recommandations spécifiques à propos de la phytothérapie des LUTS masculins en raison de l'hétérogénéité des produits et des problèmes méthodologiques associés aux méta-analyses. (www.uroweb.org 2010)

3.4.1.2. Versus placebo

3.4.1.3.1. *Serenoa repens* versus placebo (Tacklind 2009)

L'extrait de *Serenoa repens* ne s'est pas avéré plus efficace que le placebo en ce qui concerne le score IPSS et les paramètres urodynamiques. Selon les patients, un effet de *Serenoa* a néanmoins été constaté sur une échelle d'amélioration non validée. En ce qui concerne la fréquence de la nycturie, l'extrait de *Serenoa repens* s'est montré un peu plus efficace que le placebo (-0,8 fois par nuit) mais la signification de cette différence disparaît lorsqu'on ne retient que les études de bonne qualité. (GRADE C)

Les études n'ont montré aucune différence entre *Serenoa repens* et le placebo au niveau de l'incidence totale des effets indésirables.

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (CBIP 2010) mentionne comme seuls effets indésirables possibles du *Serenoa* l'apparition de symptômes gastro-intestinaux.

3.4.1.3.2. *Pygeum africanum* versus placebo (Wilt 2008)

Le *Pygeum africanum* (extrait de *Prunus Africana*) pourrait être plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes et des paramètres urodynamiques. Aucun effet significatif n'a été observé sur la fréquence de la nycturie. La courte durée de l'étude et l'absence de préparations standardisées constituent d'importants manquements de ces études ; on ne dispose pas de données sur l'efficacité et la sécurité à long terme. (GRADE C (very low))

Peu de données ont été rapportées sur les effets indésirables. Les symptômes les plus couramment rapportés ont été de nature gastro-intestinale.

En Belgique il n'existe pas de préparation uniquement à base de *Pygeum africanum* enregistrée comme médicament. Il existe toutefois une association d'extraits de *Pygeum* et d'*Urtica dioica*.

3.4.1.3.3. β -sitostérol versus placebo (Wilt 1999)

Les extraits végétaux de bêta-sitostérol pourraient être plus efficaces que le placebo sur les scores symptomatiques et les paramètres urodynamiques. Leurs effets sur la nycturie n'ont pas été rapportés. La courte durée de l'étude et l'absence de préparations standardisées constituent d'importants manquements de ses études ; on ne dispose pas de données sur l'efficacité et la sécurité à long terme. (GRADE C (very low))

Ces études ont rapporté peu de données sur les effets indésirables. Les effets indésirables des stéroïdes végétaux sont peu étudiés de manière générale. On suppose qu'ils n'ont pas d'effets indésirables mais cette absence d'effets indésirables ne peut pas être établie avec certitude.

En Belgique aucune préparation à base de β -sitostérol n'est enregistrée comme médicament.

3.4.1.3.4. Secale cereale versus placebo (MacDonald 2000)

Les extraits de Secale cereale (seigle) pourraient être plus efficaces que le placebo sur les symptômes prostatiques et le volume résiduel post-mictionnel. Ils n'ont pas eu d'effet sur le débit maximal. Aucun changement du score symptomatique et de la fréquence de la nycturie n'a été rapporté. La courte durée de l'étude et l'absence de préparations standardisées constituent des manquements importants de ces études ; on ne dispose pas de données sur l'efficacité et la sécurité à long terme. (GRADE C (very low))

Les études ont rapporté peu de données sur les effets indésirables.

En Belgique aucune préparation à base de Secale cereale n'est enregistrée comme médicament.

3.4.1.3.5. Lignanes versus placebo (Zhang 2008)

Les lignanes, des phyto-œstrogènes extraits de graines de lin, ne se sont pas avérés plus efficaces que le placebo en ce qui concerne le score symptomatique et les paramètres urodynamiques. Seule la qualité de vie a pu montrer une plus-value des lignanes. (GRADE C)

Aucune donnée sur les effets indésirables n'a été rapportée.

3.4.1.3.6. Autres médicaments à base de plantes en monothérapie versus placebo

Pour les autres médicaments à base de plantes en monothérapie (lycopène, grains de citrouille, thé vert et Urtica dioica) aucune étude satisfaisant aux critères d'inclusion n'a été trouvée.

3.4.1.3.7. Associations d'extraits de plantes versus placebo

3.4.1.3.7.1. Serenoa plus Urtica versus placebo (Tacklind 2009)

L'association de Serenoa repens et d'Urtica dioica ne s'est pas avérée plus efficace que le placebo en ce qui concerne le score symptomatique et les paramètres urodynamiques. Malgré cela, une petite étude a montré que le patient avait ressenti une diminution significative de ses symptômes. (GRADE C)

Aucune donnée concernant les effets indésirables n'a été rapportée.

En Belgique, une préparation associant Serenoa repens et Urtica dioica dans le même dosage que celui étudié dans cette étude est enregistré comme médicament.

3.4.1.3.7.2. Serenoa plus phytostérols et vitamine E versus placebo (Tacklind 2009)

Dans une petite étude de durée limitée, une préparation associant Serenoa repens, des stérols végétaux et de la vitamine E s'est montrée plus efficace que le placebo au niveau du score symptomatique et des paramètres urodynamiques. Un léger effet sur la nycturie a également été observé. (GRADE C)

L'incidence d'effets indésirables légers n'a pas montré de différence significative.

Aucune préparation basée sur la même composition n'est enregistrée en tant que médicament en Belgique.

3.4.1.4. Médicaments à base de plantes entre eux

3.4.1.4.1. Secale cereale versus Pygeum africanum (MacDonald 2000)

On ne dispose d'aucun argument convaincant étayant une différence significative en termes d'efficacité entre l'extrait de Secale cereale et l'extrait de Pygeum Africana. Aucune différence significative n'est été trouvée, ni au niveau de l'IPSS, ni au niveau des paramètres urodynamiques. Les patients traités avec des extraits de Secale ont néanmoins observé une amélioration plus importante de leurs symptômes. La nycturie n'a été rapportée. La courte durée de l'étude et l'absence de préparations standardisées constituent des manquements importants de ces études.

(GRADE C (very low))

On ne dispose que de peu de données sur les effets indésirables.

3.4.1.4.2. Autres

Pour la comparaison entre d'autre extraits de plantes, aucune étude satisfaisant aux critères d'inclusion n'a été trouvée.

3.4.1.5. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase versus médicaments à base de plantes

3.4.1.5.1. Finastéride versus médicaments à base de plantes (Sokeland 2000, Carraro 1996)

Le finastéride n'a pas entraîné de plus grandes améliorations au niveau des symptômes (mesurée sur la base des IPSS) et de l'augmentation du débit maximum comparativement aux extraits végétaux (extrait de Serenoa Repens et association d'extrait de Serenoa Repens et d'Urtica Dioica). Aucune différence significative n'a non plus été constatée au niveau de la nycturie, de la progression de la HBP ou de la qualité de vie.

(GRADE C)

Une discordance est notée au niveau des effets indésirables. Une étude a constaté plus d'effets indésirables dans le groupe finastéride et l'autre étude a observé une incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe ayant reçu l'extrait végétal.

3.4.1.6. Alpha-bloquants versus médicaments à base de plantes

3.4.1.6.1. Tamsulosine versus Serenoa repens (Tacklind 2009)

L'extrait de Serenoa repens s'avère aussi efficace que la tamsulosine en ce qui concerne le score symptomatique et les paramètres urodynamiques. Etant donné que dans les études contrôlées par placebo l'efficacité de Serenoa repens n'a pas pu être prouvée, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

(GRADE C)

Il n'y a pas eu de différence entre S. repens et la tamsulosine au niveau de l'incidence totale des effets indésirables et la survenue d'effets indésirables graves. Dans le groupe traité avec la tamsulosine un nombre plus élevé de troubles de l'éjaculation ont été rapportés.

3.4.1.6.2. Tamsulosine versus Serenoa repens plus Urtica dioica (Engelmann 2006)

Chez des patients présentant des symptômes sévères de HBP, l'association de Serenoa repens et Urtica dioica est aussi efficace que la tamsulosine pour ce qui concerne les scores symptomatiques, les paramètres urodynamiques et la qualité de vie. Etant donné que dans les études contrôlées par placebo l'efficacité de Serenoa repens n'a pas pu être prouvée, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

(GRADE C)

L'incidence totale des effets indésirables est numériquement plus élevée dans le groupe traité par la tamsulosine, mais aucun test statistique n'est rapporté.

En Belgique, une préparation associant *Serenoa repens* et *Urtica dioica* dans le même dosage que celui étudié dans cette étude est enregistré comme médicament.

3.4.1.7. Alpha-bloquant seul versus association d'un alpha-bloquant avec un médicament à base de plantes

Tamsulosine versus tamsulosine plus *Serenoa repens* (Tacklind 2009)

L'adjonction de *Serenoa repens* à un traitement de tamsulosine n'apporte pas de plus-value. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le traitement de tamsulosine en monothérapie et en association avec un extrait de *Serenoa repens*, ni au niveau du score IPSS, ni au niveau des paramètres urodynamiques ou de la qualité de vie.

(GRADE B)

Peu de données ont été rapportées sur les effets indésirables. Il ressort de données limitées issues d'une petite partie de la population de l'étude que l'association de tamsulosine et de *S. repens* provoque plus souvent des effets indésirables que la tamsulosine donnée seule.

3.4.2. Avis de l'expert

Mécanismes d'action et produits disponibles

La phytothérapie implique le recours à différents extraits de plantes. Il existe toujours une controverse quant aux composants de ces extraits (phytostérols, β -sitostérol, acides gras, lectines,...) sont responsables de l'amélioration des symptômes et à leurs mécanismes d'action. Des études *in vitro* ont montré de possibles propriétés anti-inflammatoires, anti-androgènes et oestrogéniques, mais jamais elles n'ont été confirmées *in vivo*.

Les produits les plus connus sont *Cucurbita pepo*, *Hypoxis rooperi*, *Pygeum africanum*, *Secale cereale*, *Serenoa repens* et *Urtica dioica*. De multiples questions se posent à propos des aspects pharmacologiques des diverses préparations, des techniques d'extraction, de la biodisponibilité et de la fiabilité des doses. Les résultats cliniques avec un même produit peuvent varier en raison de concentrations différentes des composants actifs, s'agissant des mêmes produits ou de produits différents.

Efficiéce clinique

Ces agents phytothérapeutiques ont été évalués dans différents essais prospectifs contrôlés contre placebo. Seule une modeste amélioration des scores symptômes a pu être observée. Aucun produit n'a pu mettre en évidence une diminution statistiquement significative du volume de la prostate ou une réduction de l'obstruction sous-vésicale ou un ralentissement de la progression de la maladie. Diverses études Cochrane sur différents produits et plusieurs essais ont confirmé ce constat et n'ont mis en évidence aucune différence statistique par rapport au placebo.

Effets indésirables et sécurité d'emploi

Les effets indésirables associés à une phytothérapie sont le plus souvent légers et comparables au placebo. Des effets indésirables graves n'ont pas été provoqués par les produits étudiés. Les troubles gastro-intestinaux sont les plus rapportés, avec une dysfonction érectile chez 0,5% des patients dans un essai avec *Hypoxis rooperi*.

Considérations pratiques

Les produits phytothérapeutiques constituent un groupe hétérogène d'extraits de plantes que l'on utilise pour le traitement des troubles LUTS/BPO. La phytothérapie reste difficile à évaluer, étant donné que des concentrations différentes d'ingrédients actifs d'un même nom commercial sont retrouvées chez des producteurs différents. Les méta-analyses d'études des extraits d'une même plante ne sont donc pas correctes d'un point de vue méthodologique et les résultats de ces analyses doivent être interprétés avec prudence.

Recommandations de l'EAU

Le Guidelines committee n'est pas en mesure de formuler des recommandations spécifiques à propos de la phytothérapie des LUTS masculins en raison de l'hétérogénéité des produits et des problèmes méthodologiques associés aux méta-analyses.

3.4.3. Conclusion du jury

En raison de preuves cliniques insuffisantes, le jury conclut que les extraits de plantes ne sont pas à recommander, ni en monothérapie ni en traitement d'appoint (forte recommandation). La plupart des études montrent peu d'amélioration, voire aucune et sont de (très) mauvaise qualité (GRADE C).

Peu d'effets indésirables ont été décrits (troubles gastro-intestinaux et dysfonctions érectiles). La qualité des études est insuffisante pour pouvoir exclure des effets indésirables graves (à long terme). (GRADE C)

3.5. Quelle est la place des traitements non médicamenteux versus médicaments dans le traitement de l'HBP ?

3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.5.1.1. Guides de pratique

- NICE

Traitement conservateur:

Ne proposer un traitement médicamenteux qu'aux sujets souffrant de LUTS gênants lorsque les options de prise en charge conservatrices ont échoué ou ne sont pas adéquates.

Aucune étude identifiée. (Pas d'étude portant sur la chirurgie versus les médicaments, un RCT sur la chirurgie versus la rééducation de la vessie)

Pas de niveaux de preuve ou de niveaux de recommandation.

- DUODECIM

Traitement conservateur:

Les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) varient considérablement et le cours de la maladie chez un individu ne pouvant pas être complètement prévu, le suivi constitue une approche idoine chez les patients présentant des symptômes légers. En cas de symptômes modérés également, le suivi peut constituer l'approche initiale si les symptômes n'ont pas d'impact essentiel sur la qualité de vie et que des complications ne sont pas apparues.

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION**

Traitement conservateur:

Aux patients avec des symptômes légers (par ex., un IPSS <7), on conseillera d'associer des aménagements du mode de vie à la temporisation. Les patients présentant des symptômes légers et une gêne importante doivent subir une évaluation ultérieure.

Pas de niveaux de preuve ou de niveaux de recommandation.

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY**

Traitement conservateur:

Chez les sujets présentant des symptômes légers, la temporisation est propice.

Les sujets souffrant de LUTS doivent se voir proposer des conseils relatifs au mode de vie, avant tout traitement ou en même temps que celui-ci. (Niveau de preuve 1b, niveau de recommandation A)

3.5.1.2 Etudes

Térazosine versus TUMT (high energy transurethral microwave therapy) (Djavan 1999 en Djavan 2001)

Comparativement à la térazosine, le traitement TUMT a entraîné une amélioration nettement supérieure des scores symptomatiques et de la qualité de vie. 74,8% des patients ont noté une amélioration de plus de 50% de leur score symptomatique (critère clinique pertinent) avec le traitement TUMT contre 32,7% avec la térazosine.

Comparativement à la térazosine, le traitement TUMT a nettement amélioré le débit maximal. Après le traitement TUMT, 72,5% des patients ont noté une amélioration de leur débit maximal de plus de 4 ml/seconde (critère clinique pertinent) comparativement à 11,5% avec la térazosine.

Le traitement TUMT est plus efficace que la térazosine, et l'effet du traitement TUMT est aussi de longue durée. Dix-huit mois après le traitement TUMT, son effet était toujours aussi important qu'après six mois.

(GRADE A)

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec la térazosine sont les étourdissements, l'asthénie et les céphalées et avec le traitement TUMT, les infections des voies urinaires et la perte d'éjaculation.

Effets indésirables graves : sous traitement TUMT, 10% des patients ont eu besoin d'une cathétérisation pendant plus d'une semaine.

3.5.2. Avis de l'expert

3.5.2.1. Traitement conservateur des LUTS/BPO

3.5.2.1.1. Temporisation

De nombreux patients souffrant de LUTS/BPO présentent des troubles légers à modérés qui n'ont pas d'impact sur leur qualité de vie. Seul un petit nombre d'entre eux développent à ce stade une rétention aiguë ou d'autres complications telles que la rétention chronique, l'insuffisance rénale, les infections ou la lithiase vésicale. En outre, dans un sous-groupe, on a observé une amélioration ou une stabilisation spontanée des troubles au fil de plusieurs années. Les patients présentant des symptômes légers à modérés, sans complication ni impact sur la qualité de vie constituent les meilleurs candidats.

3.5.2.1.2. Explications, apaisement, suivi périodique et aménagements du mode de vie

Il existe des preuves de niveau 1b selon lesquelles le 'self management' a un impact bénéfique tant sur les symptômes que sur la progression de la pathologie. Les principaux déterminants sont : une explication à propos de la pathologie et de son évolution, un apaisement et une confirmation qu'un cancer de la prostate ne constitue pas la cause des symptômes et enfin, un schéma de suivi périodique.

3.5.3. Conclusion du jury

Des conseils relatifs au mode de vie sont recommandés pour les patients souffrant de LUTS avant un traitement ou en association avec celui-ci. (Forte recommandation).

Le jury est d'avis que, compte tenu de la nature bénigne de la pathologie (après un suivi de 1 à 5 ans, une amélioration symptomatique est obtenue chez 50 à 80% de tous les patients ou bien il n'y a pas de changement), les patients bien informés et présentant des symptômes (légers) sont de bons candidats pour la temporisation (forte recommandation). Bien entendu, il convient d'exclure des indications urgentes de chirurgie (voir question 3.6).

Le jury se rallie à l'avis de l'expert selon lequel le traitement chirurgical (TURP ou prostatectomie ouverte) reste la référence par excellence chez les patients qui ne répondent plus au traitement médicamenteux précédemment instauré ou sont victimes d'effets indésirables dus à ces médicaments. (Forte recommandation)

Dans une étude, le traitement par TUMT est plus efficace que le térazosine, mais en raison de l'absence de preuves de la supériorité de la TUMT par rapport à la référence par excellence, ce traitement n'est pas recommandé. (Forte recommandation).

3.6. Quelles sont les indications impératives et les contre-indications d'une intervention chirurgicale ?

3.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

C'est question n'était pas incluse dans l'étude de la littérature.

3.6.2. Avis de l'expert

L'indication la plus fréquente, bien que relative, pour l'approche chirurgicale, concerne les patients souffrant de troubles LUTS/BPO sévères qui ne répondent pas aux différents traitements médicamenteux et qui ressentent un impact sur leur qualité de vie et/ou les patients qui ne souhaitent pas ou ne tolèrent pas le traitement médicamenteux.

Les indications absolues pour la chirurgie sont :

- La rétention aiguë persistante ou récidivante
- L'hématurie macroscopique récidivante qui ne réagit pas aux inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ou aux antibiotiques
- L'insuffisance rénale (post-rénale)
- La lithiase vésicale
- Le résidu chronique : il existe une forte variabilité entre les individus, faisant que l'on n'a pas encore déterminé de manière unanime une valeur-limite supérieure (le plus souvent > 200 à 300 cc)

Contre-indications pour la chirurgie :

- Patients présentant un risque périopératoire très élevé (mauvais indice de Karnofsky, Severity Index 4)

- Patients présentant un risque très élevé de diathèse hémorragique et/ou qui sont sous anti-coagulants ou inhibiteurs plaquettaires qui ne peuvent être interrompus

Dans ce dernier groupe, la TIM peut constituer une option de rechange à la TURP classique, en raison du risque moindre d'hémorragie, de troubles de la résorption, etc.

3.6.3 Recommandations de l'EAU

La chirurgie doit être envisagée chez les sujets :

- Qui ressentent un inconfort modéré à sévère de leurs LUTS, mais dont l'état ne s'améliore pas après un traitement non chirurgical (y compris médicamenteux).
- Dont les LUTS sont gênants et qui ne désirent pas de traitement médicamenteux mais qui demandent une intervention active.
- Qui constituent une forte indication pour une chirurgie.

La prostatectomie chirurgicale (ouverte, TURP) induit une amélioration subjective et objective significative supérieure à celle obtenue par un traitement médical ou à invasivité minimale. Toutes ces procédures chirurgicales ont été évaluées dans le cadre d'essais randomisés contrôlés.

3.6.4 Conclusion du jury

Les indications absolues pour la chirurgie sont :

- La rétention aiguë persistante ou récidivante,
- L'hématurie macroscopique récidivante qui ne réagit pas aux inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ou aux antibiotiques
- L'insuffisance rénale (post-rénale)
- La lithiase vésicale
- Le résidu chronique : il existe une forte variabilité entre les individus, faisant que l'on n'a pas encore déterminé de manière unanime une valeur-limite supérieure (le plus souvent > 200 à 300 cc)

(Forte recommandation)

Contre-indications pour la chirurgie :

- Patients présentant un risque périopératoire très élevé (mauvais indice de Karnofsky, Severity Index 4)
- Patients présentant un risque très élevé de diathèse hémorragique et/ou qui sont sous anti-coagulants ou inhibiteurs plaquettaires qui ne peuvent être interrompus

(Forte recommandation)

4. Cancer de la prostate

4.1. Un dépistage du cancer de la prostate est-il efficient ? Comment et dans quelles conditions ?

4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question n'a pas été abordée dans l'étude de la littérature.

4.1.2. Que dit l'expert ?

4.1.2.1. Le dépistage du cancer de la prostate est-il utile ?

A la question de savoir si le dépistage du cancer de la prostate est utile, l'expert répond ce qui suit :

4.1.2.1.1. Dépistage de routine

En 2010, le BMJ a publié une méta-analyse d'études randomisées sur le dépistage ayant été effectuées sur la base d'un dépistage grâce au PSA, avec ou sans toucher rectal, versus aucun dépistage (Djulbegovic 2010).

De cette méta-analyse, il ressort que le dépistage entraîne une augmentation de 46% du diagnostic du cancer de la prostate. Un résultat qui est quasi exclusivement attribuable à l'augmentation du nombre de cancers de la prostate détecté à un stade précoce.

Pour autant, ce résultat n'aboutit pas à une réduction significative de la mortalité en général et de la mortalité pour cause de cancer de la prostate, en particulier.

En conséquence, la conclusion de l'expert est qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander un dépistage de routine par PSA avec ou sans toucher rectal. En conséquence, le dépistage de groupes entiers de la population tel qu'il a été pratiqué jusqu'à présent, n'est pas conseillé. (Abrahamsson 2009)

4.1.2.1.2. Dépistage opportuniste

Un patient bien informé qui, après le diagnostic, est également traité ou suivi correctement, a probablement tout avantage à bénéficier d'un diagnostic précoce. Il s'agit alors dans ce cas d'un dépistage opportuniste.

Quelles sont les données qui sous-tendent cette position ? (Schroder 2009, Andriole 2009)

En fait, seule l'étude européenne (ERSCP) (Schroder 2009) tient la route en tant que données fiables à cet égard.

- ***“Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial”*** (Andriole 2009)

L'essai “Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial” (Andriole 2009) a randomisé 76.693 sujets masculins aux fins d'un dépistage annuel avec PSA et toucher rectal versus « soins standards ». L'équipe du PLCO a décidé que la mortalité imputable au cancer de la prostate était très faible et qu'en outre, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes.

Une récente analyse des données a malgré tout montré une réduction significative de la mortalité dans le cas où l'on considère les hommes présentant une faible comorbidité ou aucune comorbidité. (Crawford 2011)

- **“European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer”(ERSPC)**

La “European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer”(ERSPC) a enrôlé 162.243 sujets masculins âgés de 55 à 69 ans. On a constaté une diminution de la mortalité spécifique au cancer de la prostate de l'ordre de 20% dans le groupe dépistage par rapport au groupe non dépisté. Un constat qui signifie qu'il fallait dépister 1.410 sujets et en traiter 48 pour sauver une vie. Un nombre à ce point élevé est inacceptable. Ils confirment le nombre élevé de surdiagnostics mais aussi de surtraitements.

Il est apparu que pratiquement la moitié des prostatectomies radicales ont été réalisées dans le cas de tumeurs non significatives qui devaient relever d'un suivi actif et n'auraient pas dû être traitées, que ce soit directement ou jamais.

Contrairement à l'étude PLCO, dans le groupe dépistage, 8% des sujets n'ont pas été testés pour le PSA et dans le groupe non dépisté, 12% seulement des sujets ont bénéficié de ce test dans le cadre de leur suivi. Quelque 86% des biopsies nécessaires ont été réalisées. Le suivi était en moyenne plus long de deux années par rapport à l'étude PLCO. Cet élément est également très important car on sait d'études antérieures que les courbes de mortalité ne commencent à s'écarter qu'après 5 à 6 ans. En ce sens, on peut considérer la publication de l'étude PLCO comme prématurée.

Si, dans l'ERSPC, on prend les sujets qui ont véritablement été dépistés, autrement dit moins les 8% de non-dépistés dans le groupe dépistage et les 12% de dépistés dans le groupe-témoin, le gain de mortalité s'élève jusqu'à 27%. Un pourcentage qui s'approche bien entendu beaucoup mieux de la situation avec le dépistage opportuniste.

Tout permet d'escompter qu'avec un suivi ultérieur, ce pourcentage augmentera encore davantage de sorte qu'on peut tabler sur un gain de mortalité d'un moins un tiers. Tout aussi importante, la réduction de l'apparition de métastases de 32,5%, et ce quelques ans avant le décès. En effet, ces métastases ont un impact important sur la qualité de vie et génèrent des coûts considérables.

Le dépistage présente dès lors sans conteste des avantages importants, à condition que le constat d'un taux de PSA accru soit suivi d'une décision correcte qui puisse également être suivie et comprise par le patient.

- **Etude suédoise**

Fin 2010, ont été publiés les résultats du volet suédois de l'ERSPC (Hugosson 2010). Avec quelque 10.000 sujets enrôlés dans les deux bras de l'étude, celle-ci constitue le volet de l'ERSPC avec la période de suivi médiane la plus longue, à savoir 14 ans.

On a constaté une réduction significative de la mortalité de l'ordre de 44% dans la population dépistée. Dans le cas des sujets ayant été réellement dépistés, le gain atteignait même 56%. Le nombre de cas de cancer de la prostate à haut risque était de 32% dans le groupe-témoin et de seulement 13% dans le groupe dépisté. Le nombre de sujets à dépister était de 293 et le nombre de patients à traiter pour sauver une vie était égal à 12.

Après le diagnostic, un nombre important de cancers de la prostate (27,6%) n'ont fait l'objet que d'un suivi actif et ne recevaient toujours aucun traitement. Ce dernier élément fait que le nombre de patients à traiter, avec tous les effets indésirables, diminue considérablement.

4.1.2.1.3. Contre le dépistage

Cependant, fin mars 2011, la presse de vulgarisation a une fois de plus publié un article qui exposait à nouveau l'inutilité du diagnostic précoce du cancer de la prostate. Le BMJ a publié un article avec les résultats de l'étude Norrköping, la plus ancienne des études de dépistage randomisées (Sandblom 2011). Cette étude a également été incluse dans le bilan ('review') susmentionné mais les résultats sont rapportés maintenant après 20 années de suivi.

Quelle est la pertinence de tels petits chiffres ? La courbe de Kaplan–Meier était plus favorable pour la survie totale et davantage encore pour la survie spécifique à un cancer de la prostate que dans le

groupe-témoin, mais ce n'était pas significatif ($p=0,065$). La mortalité associée à un cancer de la prostate dans le groupe dépistage était de 35% par rapport à 45% dans le groupe-témoin.

Une fois de plus, la survie spécifique médiane à un cancer de la prostate n'était pas significative.

Conclusion : après 20 ans de suivi, la mortalité associée à un cancer de la prostate ne présente pas de différence significative entre les deux groupes et rien n'est dit à propos de la tendance en faveur du dépistage. Par ailleurs, le débat n'évoque pas la question de savoir pourquoi leurs résultats diffèrent de ceux des autres études. Dans leur lecture, de nombreux lecteurs ne vont pas plus loin que le résumé ou ne sont pas à même de formuler un jugement critique. Cet exemple a pour but de montrer à quel point il y a lieu de prendre toutes ces informations avec des pincettes et à quel point elles peuvent parfois être tendancieuses. Les limitations de l'étude ne sont pas non plus éclaircies dans le bilan.

En résumé

Pour résumer, on peut dire que le dépistage par toucher rectal et dosage du PSA induit une baisse considérable de la mortalité consécutive à un cancer de la prostate. Il est par ailleurs responsable d'un important surdiagnostic et par conséquent de biopsies de la prostate et de diagnostic de cancers de la prostate qui souvent ne nécessitent pas de traitement immédiat.

Lorsque, dans de tels cas, le médecin propose également un suivi actif et que celui-ci est respecté par le patient, on peut très certainement parler d'acte médicalement responsable.

4.1.2.2. Chez qui dépister et comment ?

4.1.2.2.1. Groupes à risques particuliers

Il est évident que le cancer de la prostate familial (voir le chapitre 'épidémiologie et prévention') exige une attention particulière. Dès l'âge de 40 ans déjà, ces patients seront sensibilisés au risque qu'ils courent de contracter la maladie à un jeune âge et aussi d'en mourir. Les sujets de race noire se trouvent également exposés à un risque accru.

4.1.2.2.2. A partir de 50 ans jusqu'à 75 ans au maximum

Pour le reste, en fait, tous les sujets masculins ayant un mode de vie occidental sont à risque dès l'âge de 50 ans. Le diagnostic s'élève avec l'âge mais, à l'exception des tumeurs très agressives, la maladie connaît une longue évolution subclinique.

A partir de 75 ans ou en cas de comorbidité importante, le dépistage devient inutile (Albetsen 2011).

Le risque de décès associé à d'autres causes est alors un multiple de celui pour le cancer de la prostate.

L'utilisation de l'indice de comorbidité de Charlson peut être utile pour estimer ce risque. En règle générale, on reconnaît qu'une espérance de vie de 10 ans est nécessaire pour que le dépistage se justifie. Dans le cas où, à 75 ans, le taux de PSA n'est que de 3, le risque d'encore développer un cancer de la prostate cliniquement important est particulièrement bas.

4.1.2.2.3. Détermination du risque via un dosage du PSA

Les études de population longitudinales (Lilja 2007, Connolly 2008, Fang 2001) montrent qu'un taux de PSA égal à un maximum de 0,6 ng/ml à l'âge de 40 ans ou de 0,9 à l'âge de 50 ans est associé à un risque particulièrement faible de cancer de la prostate. De ce fait, pratiquement la moitié des sujets masculins se voient épargnés d'un dépistage ultérieur.

4.1.2.2.4. A quel intervalle faut-il dépister ?

Cet intervalle est en fait très mal défini. Dans les diverses études portant sur le dépistage, on a utilisé différents intervalles allant de tous les ans à tous les quatre ans. Le plus logique serait d'adapter l'intervalle de dépistage en fonction du taux de PSA. En effet, il est clairement établi que plus le taux de PSA est élevé, plus le risque de cancer de la prostate l'est également (Tang 2010, Bul 2011). Toutefois, aucun intervalle précis associé à chaque taux de PSA n'a encore été défini.

4.1.2.2.5. Valeur limite pour le PSA

A ce propos, l'incertitude règne également. La valeur limite utilisée dans la plus importante étude randomisée (ERSPC) était de 3 ng/ml. En dessous de ce taux, le décès des suites d'un cancer de la prostate est rare (Bul 2011). Cette valeur limite paraît dès lors raisonnable. Tout abaissement de cette valeur aurait des conséquences dramatiques en termes d'augmentation du surdiagnostic et des coûts.

4.1.2.2.6. Densité du PSA (PSAD)

Dans le cas de concentrations inférieures à 10, la principale raison de l'élévation du PSA est l'hypertrophie bénigne de la prostate. Plus la prostate est grosse, plus elle contient de PSA. En conséquence, la densité de PSA tient compte du volume de la prostate. Il s'agit du PSA/volume. Il existe une forte corrélation entre le PSAD et le risque de cancer de la prostate agressif. En dessous de 0,15 et dans le cas d'un PSA d'au maximum 10, il y a dès lors toutes les raisons de suivre le patient et d'encore attendre avant de pratiquer une biopsie. Le volume de la prostate est déterminé par échographie transrectale.

4.1.2.2.7. PSA libre / PSA total

Le rapport entre le PSA libre et le PSA total fournit également une meilleure mesure du taux de PSA. En dessous de 15%, le risque de cancer de la prostate est supérieur et est d'autant plus élevé que le rapport est bas. Au-dessus de 25%, le cancer de la prostate est rare.

4.1.2.2.8. Vitesse du PSA

La vitesse à laquelle le taux de PSA s'élève avec le temps est plus rapide en cas de tumeurs que dans l'HBP. L'évolution dans le temps constitue dès lors également un marqueur pour savoir quand il faut procéder à une biopsie chez les patients où l'on avait opté pour une temporisation.

4.1.2.2.9. Nomogrammes

Différents nomogrammes (Roobol 2010, Nam 2007) ont été élaborés dans le but d'améliorer les performances en soi faibles du PSA. Les nomogrammes sont utiles pour réduire le nombre de biopsies mais aussi pour intégrer une temporisation avant le diagnostic de la tumeur.

4.1.2.2.10. Place de l'échographie transrectale

La sensibilité et la spécificité de cet examen pour dépister les stades précoces d'un cancer de la prostate sont médiocres. A cet égard, l'échographie constitue dès lors un examen inadéquat. Elle permet néanmoins de déterminer le volume de la prostate et donc de calculer le PSAD, ce qui est utile.

4.1.2.2.11. Toucher rectal

En soi, le toucher rectal est subjectif et est très peu performant pour dépister les stades précoces de cancer de la prostate.

4.1.2.2.12. Biopsies de la prostate

Aux fins du dépistage précoce d'un cancer de la prostate, il faut entre 10 et 12 ponctions biopsies, en fonction du volume de la prostate. La biopsie se déroule sous anesthésie locale, par voie transrectale et guidée par échographie.

En dépit d'une prophylaxie avec des quinolones, entamée bien avant l'intervention, un petit pourcentage de patients développe des complications sévères, du type prostatite aiguë et septicémie à point de départ urinaire. Cette intervention ne doit par conséquent pas être considérée comme peu de chose sans conséquences graves.

4.1.3. Avis du jury

La conclusion du jury est qu'aucun dépistage de routine de l'ensemble de la population ne doit être organisé. Bien qu'une étude de qualité (ERCP) montre que le dépistage induit une baisse significative de la mortalité par cancer de la prostate, le jury ne voit aucun argument permettant d'admettre que ces avantages (réduction de la mortalité et des métastases) priment sur les inconvénients (examens invasifs et leurs complications potentielles, de même que la morbidité du (sur)traitement). (Forte recommandation) Bien entendu, les études en cours et futures doivent faire l'objet d'un suivi.

De surcroît, il n'y a pas de données sur les aspects économiques et de santé du dépistage auprès de grands groupes de la population.

Le dépistage via la demande d'un test de PSA à la requête du patient avec une explication des conséquences potentielles dudit dépistage est acceptable.

Il est essentiel qu'une concertation existe entre le médecin et le patient à propos du recours adéquat à la bonne méthode de diagnostic au moment opportun ainsi que de l'acceptation des conséquences des résultats du test et des options thérapeutiques en fonction des résultats, de l'âge et de l'état général. (Forte recommandation).

Le dépistage du cancer de la prostate grâce au dosage du PSA est déconseillé dans le cas où l'espérance de vie est inférieure à 10 ans et où le patient est âgé de plus de 75 ans. (Forte recommandation).

Un dépistage chez les sujets présentant un risque accru de cancer de la prostate familial est recommandé à partir de 40 ans (forte recommandation) (selon l'expert, deux parents de sexe masculin qui ont contracté un cancer avant l'âge de 55 ans ou en sont décédés avant 65 ans).

Les Afro-américains constituent également un groupe à risque, mais on ne sait pas précisément ce qu'il en est d'autres groupes ethniques à risque.

Chez ces patients à risque, un contrôle annuel du PSA est à recommander. (Forte recommandation)

S'agissant de la vitesse du PSA, une hausse de 20% sur une base annuelle doit faire l'objet d'un suivi.

4.2. Existe-t-il des mesures préventives efficaces pour le cancer de la prostate ?

4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.1.1. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

4.2.1.1.1. Dutastéride versus placebo (Andriole REDUCE 2010)

L'étude REDUCE a traité des patients présentant un risque accru du cancer de la prostate pendant 4 ans avec du dutastéride. Les patients ont été étroitement suivis et des biopsies ont été réalisées à 2 et à 4 ans.

20 patients ont dû être traités pendant 4 ans pour éviter un cancer de la prostate supplémentaire.

Dans le groupe traité activement, il y a eu significativement moins de cancers de faible grade (Gleason 5–6) que dans le groupe placebo. Dans le groupe traité avec le dutastéride, au cours des dernières années de l'étude, on a noté une incidence plus élevée des cancers mal différenciés (Gleason 8–10) que dans le groupe placebo.

1 étude sur le traitement de la HBP avec du dutastéride pendant 2 ans (ARIA/ARIB 2004) mais qui n'avait pas le cancer de la prostate comme principal critère d'évaluation montre un effet protecteur du dutastéride sur l'incidence du cancer de la prostate.

(GRADE B)

L'incidence des effets indésirables sexuels et de l'insuffisance cardiaque a été plus élevée dans le groupe dutastéride.

4.2.1.1.2. Finastéride versus placebo (Thompson PCPT 2003)

L'étude PCPT a été spécialement conçue pour étudier l'effet du finastéride sur l'incidence du cancer de la prostate. Comparativement à un placebo, un traitement de finastéride pendant 7 ans a mené à une plus faible incidence du cancer de la prostate.

Cette étude portait sur des hommes ne présentant pas de risque élevé de cancer de la prostate. 17 patients doivent être traités pendant 7 ans pour éviter un cancer de la prostate supplémentaire.

Dans le groupe traité activement, il y a eu nettement moins de cancers de bas grade (Gleason 2–6) que dans le groupe placebo. Dans le groupe traité avec le finastéride, on a noté une incidence plus élevée des cancers mal différenciés (Gleason 7–10) que dans le groupe placebo.

(GRADE A)

Dans 4 plus petites études sur des patients souffrant de HBP dans lesquelles le cancer de la prostate ne constituait pas le principal critère d'évaluation, on n'a noté aucun effet protecteur du finastéride.

L'incidence des effets indésirables sexuels a été plus élevée dans le groupe finastéride. Les plaintes relatives à la miction ont été plus fréquentes dans le groupe placebo.

4.2.1.2. Vitamines et minéraux

4.2.1.2.1. β -carotène versus placebo (Heinonen 1998, ATBC 1994, Hennekens 1996)

Dans une population de fumeurs (hommes), un traitement de bêta-carotène pendant six ans n'a pas entraîné de diminution de l'incidence du cancer de la prostate. La mortalité totale a été significativement plus élevée dans le groupe traité activement.

Dans une population de médecins en bonne santé (hommes) un traitement avec l'antioxydant bêta-carotène pendant 12 ans n'a pas entraîné de diminution de l'incidence du cancer de la prostate. Cette étude n'a pas rapporté de données relatives à la mortalité totale.

(GRADE B)

Une seule des deux études a rapporté des données relatives aux effets indésirables. L'incidence totale des effets indésirables n'a pas montré de différence entre les deux groupes. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves.

4.2.1.2.2. Sélénium versus placebo (Duffield-Lillico 2002, Lippman 2009)

Dans une étude réalisée sur une population présentant des antécédents de cancer de la peau provenant de régions pauvre en sélénium, le traitement de sélénium pendant 7 ans a mené à une plus faible incidence du cancer de la prostate comparativement au placebo (3,5 versus 6,7%).

Une grande étude a été réalisée pour étudier l'effet du sélénium dans la prévention du cancer de la prostate dans une population hétérogène composée majoritairement d'hommes en bonne santé. Cette étude a montré que le sélénium ne s'est pas avéré plus efficace en termes de prévention du cancer de la prostate qu'un placebo. L'incidence totale du cancer n'a pas non plus montré de différence. En raison de l'absence d'effet, cette étude a été arrêtée prématurément.

(GRADE B)

Seule la plus grande étude a rapporté des effets indésirables. La dermatite et l'alopécie ont été plus fréquentes dans le groupe traité avec le sélénium. En ce qui concerne les autres effets indésirables, il n'y a pas eu de différence significative.

4.2.1.2.3. Vitamine C versus placebo (Gaziano PHSII 2009)

Une grande étude réalisée sur des médecins (hommes) n'a pas montré d'effet sur l'incidence du cancer de la prostate lié à la prise de vitamine C pendant 8 ans. La mortalité totale et l'incidence totale du cancer n'a pas non plus montré de différence.

(GRADE B)

Aucunes données relatives aux effets indésirables n'ont été rapportées.

4.2.1.2.4. Vitamine E versus placebo (ATBC 1994, Gaziano PHSII 2009, Lippman SELECT 2009, Lonn 2005)

La majorité des études n'a pas montré d'effets de la vitamine E sur l'incidence du cancer de la prostate.

Dans la seule étude qui avait pour principal critère d'évaluation le cancer de la prostate, la vitamine E n'a pas montré d'effet. Une seule étude réalisée sur une population composée exclusivement de fumeurs, dans laquelle cancer de la prostate était un critère d'évaluation secondaire, a montré un effet protecteur de la vitamine E sur l'incidence du cancer de la prostate.

La sommation des résultats de ces 4 études n'a pas montré d'effets significatifs de la vitamine E sur l'incidence du cancer de la prostate.

(GRADE B)

Le traitement à long terme avec de la vitamine E n'est pas anodin et a été lié à une augmentation de l'incidence de l'AVC hémorragique et de l'insuffisance cardiaque.

4.2.1.2.5. β -carotène plus vitamine A versus placebo (Omenn CARET 1996)

Dans le cadre d'une grande étude, des patients présentant un risque accru de cancer du poumon ont été traités pendant 4 ans avec du bêta-carotène plus de la vitamine A. Ce traitement ne s'est pas avéré plus efficace que le placebo en termes de prévention du cancer de la prostate. Dans le groupe traité avec le produit actif, on a constaté une mortalité accrue.

(GRADE C)

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes au niveau des effets indésirables mineurs.

4.2.1.2.6. β -carotène plus vitamine E versus placebo (ATBC 1994)

L'association de vitamine E et de bêta-carotène n'entraîne pas de diminution de l'incidence du cancer de la prostate chez les fumeurs. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Dans la même étude, la vitamine E donnée en monothérapie a bien eu un effet protecteur en ce qui concerne le cancer de la prostate. Dans cette étude, le cancer de la prostate constituait un critère d'évaluation secondaire.

(GRADE C)

Aucunes données n'ont été rapportées en ce qui concerne les effets indésirables.

4.2.1.2.7. Sélénium plus vitamine E versus placebo (Lippman SELECT 2009)

Une grande étude a été réalisée pour étudier l'effet du sélénium associé à de la vitamine E dans la prévention du cancer de la prostate dans une population hétérogène composée majoritairement d'hommes en bonne santé. Cette étude a montré que l'association de sélénium et de vitamine E ne s'est pas avérée plus efficace en termes de prévention du cancer de la prostate qu'un placebo. L'incidence totale du cancer n'a pas non plus montré de différence. En raison de l'absence d'effet, cette étude a été arrêtée prématurément.

(GRADE B)

On n'a pas noté de différence significative entre les deux groupes en termes d'incidence du diabète, de nausées et de fatigue.

4.2.1.2.8. Vitamine C plus vitamine E versus placebo (Gaziano PHSII 2009)

Une grande étude réalisée sur des médecins (hommes) n'a pas montré d'effet sur l'incidence du cancer de la prostate lié à la prise de vitamine C associée à de la vitamine E pendant 8 ans. L'incidence totale du cancer n'a pas non plus montré de différence.

(GRADE B)

Aucunes données relatives aux effets indésirables n'ont été rapportées.

4.2.1.2.9. Association de vitamine E, beta-carotène, vitamine C, sélénium et zinc versus placebo (Meyer SUVIMAX 2005)

Un traitement avec des antioxydants et des minéraux pendant 8 ans n'a pas entraîné de baisse de l'incidence du cancer de la prostate comparativement au placebo. On n'a pas noté non plus de différence, ni au niveau de la mortalité totale, ni au niveau de l'incidence totale du cancer.

(GRADE B)

On ne dispose que de peu de données sur les effets indésirables. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

4.2.1.3. Médicaments à base de plantes

Pour les médicaments à base de plantes (e.a. le lycopène, le thé vert et le soja) aucune étude satisfaisant aux critères d'inclusion n'a été trouvée

4.2.2. Que dit l'expert ?

L'expert confirme l'inefficacité des produits décrits dans l'étude de la littérature, mais a l'avis suivant concernant :

4.2.2.1. L'alimentation

Il y a 35 ans déjà que l'on évoquait un lien entre une alimentation riche en viande de bœuf et de porc, en graisses animales en général, des apports énergétiques élevés et le cancer de la prostate (Fair 1997). De nombreuses études épidémiologiques et études de cas ont confirmé ce lien. En tout état de cause, il n'a jamais été contesté et est actuellement généralement accepté comme la principale cause de développement d'un cancer de la prostate (Fradet 1999, Kushi 2002, Schulman 2001). De même, une consommation élevée de produits laitiers a été mise au pilori.

En revanche, d'autres denrées alimentaires auraient un effet protecteur : les poissons gras, les aliments riches en acides gras oméga-3 en général, les légumes de la famille du chou, les oignons, le poireau et la tomate. L'influence des fruits en général est moins claire.

Le soja étant l'un des piliers du régime alimentaire asiatique, il est considéré comme un facteur de protection potentiellement important. Même constat à propos du thé vert, une boisson omniprésente de tous temps dans les régions où le cancer de la prostate est peu fréquent. Environ un tiers de notre population ne résorbe néanmoins pas les isoflavonoïdes protecteurs et ne tirent dès lors que peu d'avantage de leur consommation. En tout état de cause, on ne dispose pas encore de preuves pertinentes relatives à un effet protecteur de la consommation de ces aliments et de cette boisson.

4.2.2.2. Le soleil ou le régime méditerranéen

Tant dans le sud des Etats-Unis que dans le bassin méditerranéen, il est frappant de constater à quel point le cancer de la prostate est plus rare. Est-ce imputable au soleil qui accroît la synthèse de vitamine D et inhibe par conséquent la différenciation des cellules ? En tous cas, une supplémentation en vitamine D n'a apporté aucune protection. La teneur élevée en calcium des laitages déclenche une baisse de la vitamine D et peut dès lors ainsi être responsable de l'augmentation du nombre de tumeurs.

Le régime méditerranéen est plus riche en légumes, en tomates et en fruits ou bien serait-ce l'huile d'olive et le vin rouge ?

Parmi les pays riverains de la Méditerranée, la Grèce dénombre encore moins de cas de tumeurs.

Le régime alimentaire moyen des Grecs est du reste très différent de celui des Italiens et des Espagnols, avec davantage de poisson et moins de bœuf, de porc, de laitages et de graisses animales.

4.2.2.3. L'alimentation en résumé

Que doit-on conclure de tout ce qui précède ? L'alimentation joue un rôle très important même s'il subsiste davantage de questions que de certitudes (Schmid 2007). Dans notre monde de surabondance, nous devons surtout manger moins et considérer à ce propos notre poids corporel comme un paramètre. C'est surtout notre consommation de graisses animales et donc également de viande et de produits laitiers que nous devons réduire. Se pose également très certainement la question de savoir

si nous devons consommer certains aliments en plus grandes quantités. Par ailleurs, nous pouvons compenser la baisse de consommation de denrées 'délétères' par une plus grande variation au niveau des produits ayant un profil favorable. Tout en sachant que de nombreux poissons gras et de mayonnaises à base d'huile d'olive sont également nocifs en raison de leurs apports élevés en calories.

Conclusion succincte de ce qui précède : tout ce qui est bon pour notre cœur et nos vaisseaux sanguins l'est aussi pour notre prostate. Certes, ce principe a peu de consonances scientifiques, mais c'est le maximum que nous avons pu extraire d'une littérature extrêmement vaste mais dont le niveau de preuve est peu élevé.

4.2.2.4. Suppléments nutritionnels

Une alimentation variée n'entraînera que peu de carences. Comme nous l'avons dit ci-dessus, ce sont parfois les excès qui causent plus de problèmes que les carences. Par ailleurs, pour de nombreux éléments, la limite de la carence est mal définie. De même, il est fréquent que l'on ne sache pas ce que doit être la dose optimale ni dans quelle mesure cette dose plus élevée pourrait être délétère. Les interactions entre les différents facteurs sont également à peine percées à jour. Ceci n'empêche que certains oligo-éléments, vitamines et anti-oxydants peuvent jouer un rôle dans la prévention du cancer de la prostate. Nous avons trouvé des arguments forts en faveur du sélénium (Yoshizawa 1998, Nomura 2000), de la vitamine E (Heinonen 1998) et du lycopène (le pigment rouge dans la tomate) (Giovannucci 2002). C'est ce qui a induit l'arrêt de l'étude d'intervention de grande envergure SELECT qui a été suspendue en raison d'un effet protecteur et potentiellement défavorable (Lippman 2009). De même, l'utilité du lycopène est remise en question (Kristal 2011). En conséquence, le dernier mot n'a certainement pas encore été dit à propos des suppléments nutritionnels. La littérature est vaste, le plus souvent en dehors des « grosses » publications et elle indique fréquemment une activité potentiellement bénéfique qui est par ailleurs fréquemment contestée par des études de cas ou de données épidémiologiques se fondant sur des questionnaires à propos de l'alimentation.

La presse de vulgarisation a abondamment parlé de l'étude américaine qui montrait que des doses élevées de multivitamines avaient un effet nocif. Ce qui prouve que ces produits ne sont pas si inoffensifs qu'ils n'y paraissent.

En résumé, nous pouvons dire qu'il n'existe pas de preuves permettant de recommander ces produits.

4.2.2.5. Chimio-prévention avec des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Ces substances inhibent la transformation de la testostérone au niveau des cellules prostatiques en dihydrotestostérone intracellulaire active, provoquant ainsi une apoptose de la glande prostatique. Leur utilisation dans la réduction de l'hypertrophie bénigne de la prostate et du cancer de la prostate paraît dès lors logique.

Deux études à grande échelle ont été organisées pour la prévention du cancer de la prostate : l'essai "Prostate Cancer Prevention Trial" (PCPT) avec le finastéride et l'essai "REDUCE" avec le dutastéride, deux substances qui inhibent la transformation de testostérone en dihydrotestostérone à deux niveaux. Ces deux essais sont correctement reflétés dans l'étude de la littérature.

L'essai PCPT a recruté 18.882 sujets de plus de 55 ans, dont le toucher rectal était normal et le taux de PSA < 3 ng/ml. Il s'agissait donc d'un groupe présentant un risque relativement minime de développer un cancer de la prostate. Une réduction du risque de l'ordre de 25% a été observée. Mais le risque de tumeurs agressives était de 6,4% dans le groupe traité et de 5,1 % seulement dans le groupe non actif. Question : le finastéride favoriserait-il le développement du cancer de la prostate agressif et n'inhiberait-il que le seul cancer de la prostate sans importance clinique ? L'étude en question a mené à trop de discussion pour pouvoir y trouver une explication. Il y a de fortes raisons de soupçonner que c'est la méthodologie utilisée qui constituait la cause de la découverte d'un plus grand de tumeurs agressives (Sarvis 2008), mais il n'y a aucune certitude à ce propos. Par ailleurs, le finastéride n'était pas retenu pour cette indication. Il n'en reste pas moins que cette étude de grande envergure a fourni des informations scientifiques très intéressantes à propos du PSA et du cancer de la prostate.

La seconde étude avec le dutastéride un peu plus puissant a été entamée lorsque les résultats de l'essai PCPT étaient déjà connus. Cette étude ciblait une population exposée à un risque nettement plus élevé de développement d'un cancer de la prostate. A nouveau, on a constaté une diminution de 25% du nombre de cas de tumeurs de la prostate dans le groupe traité mais dans ce cas, le nombre de tumeurs agressives était équivalent. Cette étude peut néanmoins clairement prouver que ces résultats sont imputables à la méthodologie utilisée et qu'il y a aussi une réduction du nombre de tumeurs agressives dans le groupe traité. Des biopsies ont été effectuées à deux moments au cours du déroulement de l'étude. Lors de la première série de biopsies, on a découvert 25% de tumeurs en plus dans le groupe témoin. Bien entendu, ces sujets n'ont pas été soumis à une seconde biopsie mais ont quitté l'étude, de sorte que les groupes étudiés sont devenus inégaux. Enfin, cette étude constitue elle aussi une source d'informations importante à propos du cancer de la prostate.

En tout état de cause, ce débat est sans conséquence car la FDA a refusé d'approuver le dutastéride pour la prévention du cancer de la prostate. Le fabricant a décidé de ne plus entreprendre de démarches ultérieures pour obtenir cette autorisation en Europe. Se pose également la question de savoir ce que peuvent être les effets indésirables d'une utilisation de ce médicament au long cours. Après cette expérience, il semble improbable qu'il y ait encore des études avec des médicaments qui soient entreprises pour la prévention du cancer de la prostate.

4.2.3. Avis du jury

Le jury ne conseille pas l'utilisation des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, compte tenu du manque de données sur la diminution de la mortalité liée au cancer de la prostate induite par ce type de traitement et sur ses effets secondaires à long terme. De plus, le jury attire l'attention sur l'augmentation de l'incidence du nombre de cancers prostatiques mal différenciés. (Recommandation forte)

Le jury ne recommande pas, par absence d'efficacité démontrée:

- le β -carotène, le sélénium, la vitamine C et la vitamine E (recommandation forte).
- l'association de β -carotène à la vitamine A ou à la vitamine E (recommandation forte).
- l'association de sélénium ou de vitamine C à la vitamine E (recommandation forte).
- l'association de β -carotène, vitamine C, vitamine E, sélénium et zinc (recommandation forte).

Le jury rejoint les suggestions de l'expert concernant la relation entre une consommation élevée de viande de bœuf et de porc, de graisses animales, d'un excès calorique, et le cancer de la prostate. (Recommandation forte)

Vu le fait qu'aucune étude ne montre une efficacité des médicaments à base de plantes, le jury n'en recommande pas l'usage. (Recommandation forte).

4.3. Dans quels cas (critères précis) une attitude de surveillance active peut-elle être justifiée pour un cancer de la prostate ?

Terminologie

	Surveillance active	Watchful waiting (Temporisation)
Principal objectif	Individualiser le moment du traitement curatif	Protéger et préserver la qualité de vie
Caractéristiques du patient	Apte pour un traitement radical, âgé de 50 à 80 ans	Plus de 70 ans ou espérance de vie < à 15 ans
Caractéristiques de la tumeur	T1-T2, Gleason ≤ 7, PSA initial <15	Tout stade T, Gleason ≤ 7, tout PSA
Monitoring	Fréquents dosages du PSA, biopsies répétées	Dosage du PSA sans importance, pas de biopsies répétées
Indications pour l'instauration du traitement	Temps court de doublement du PSA Upgrading sur biopsie	Progression symptomatique
Timing du traitement	Précoce	Différé
Intention du traitement	Curatif	Palliative

4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Seule l'étude SPCG-4 a été incluse dans les conclusions en raison de la mauvaise qualité méthodologique et le manque de données dans l'étude VACURG.

La prostatectomie radicale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé entraîne une baisse de la mortalité liée au cancer et une réduction de la progression locale et métastatique par rapport à une stratégie de temporisation (watchful waiting). Il n'y a pas de différence significative entre les deux stratégies de traitement en termes de mortalité totale. Ce sont les résultats d'un suivi de 12 ans.

(GRADE B)

L'incidence de la dysfonction érectile et des plaintes urinaires était significativement plus élevée dans le groupe traité chirurgicalement. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le bien-être psychologique et la qualité de vie. Les données concernant les effets indésirables sont basées sur des questionnaires remplis que par une partie de la population d'étude.

N.B. Ces études datent d'avant l'époque où les patients peuvent être suivis par tests PSA réguliers.

Conclusion

Il n'a pas d'études contrôlées de bonne qualité comparant la surveillance active et le traitement curatif immédiat.

Il ressort d'études de cohorte avec un suivi maximum de 7 ans, que la surveillance active d'hommes atteints d'un cancer de la prostate à un stade précoce est associée à de faibles taux de mortalité, totale et liée au cancer.

Par conséquent on peut conclure qu'il y a sans doute une place pour le suivi actif dans la prise en charge du cancer de la prostate précoce. La place exacte du suivi actif, le type de patient qui obtiendra le plus grand bénéfice de cette approche et le protocole de suivi le plus adéquat restent encore à définir. Nous espérons que les résultats des RCT en cours nous apporteront plus de clarté à ce sujet.

Pourtant, sur base des études observationnelles et de l'opinion des experts, les différents guides de pratique ont déjà établi des recommandations sur la place éventuelle du suivi actif. Les guides de pratique ont mis des accents un peu différents, mais les grandes lignes ont été suivies par l'ensemble des groupes de guidelines.

Les éléments importants qui doivent être pris en compte dans la décision à mettre en place un suivi actif sont les suivants:

- Espérance de vie (> 5 à 10 ans, suivant la directive) et état physique général
- Cancer de la prostate localisé à faible risque
 - * Score de Gleason (< ou égal à 6 entre en ligne de compte pour la surveillance active selon la plupart des guidelines)
 - * T1-T2a
 - * PSA < 10 ng/ml
 - * <2 (ou <3 suivant le guide de pratique) biopsies positives et <50% de cancer dans chaque biopsie
 - * Le choix du patient.
 - * Le risque d'effets indésirables. En cas de chirurgie, surtout l'incontinence et l'impuissance.
 - * Pour la surveillance active, c'est surtout l'anxiété du patient qui peut influencer le choix du traitement.

4.3.2. Que dit l'expert ?

Le cancer de la prostate est le premier cancer en fréquence chez l'homme en Belgique et la troisième cause de mortalité par cancer selon le KCE (centre fédéral d'expertise des soins de santé) (KCE reports).

La détection précoce ou le dépistage permettent de découvrir un plus grand nombre de cancers à un stade précoce localisé à la prostate chez des hommes présentant une espérance de vie de plus de 10 ans. Il persiste une difficulté face à cette pathologie variée qui d'une part peut se présenter comme non agressive avec un bon pronostic ou d'autre part très indifférenciée associée à un mauvais pronostic. Face à cet éventail d'évolutions potentielles, les options thérapeutiques se sont diversifiées ces dernières années. Il existe un risque d'être amené à surtraiter des cancers prostatiques non agressifs avec des conséquences à moyen et long terme sur la qualité de vie à des coûts importants.

La surveillance active tend à faire partie aujourd'hui de l'arsenal thérapeutique pour les cancers dits indolents ou à faible potentiel évolutif (Ahyai 2008). Ce n'est pas une option de traitement en tant que telle mais une approche dynamique conservatrice pouvant conduire ou non à une thérapie radicale à visée curative en fonction de l'évolution de la pathologie. Les limitations principales rencontrées lors de la surveillance active sont liées à la compréhension, l'adhésion et la collaboration du patient mais aussi à la gestion du soignant et à son anxiété.

La surveillance active consiste en un suivi rapproché de la pathologie prostatique avec une réévaluation périodique du statut individuel afin d'intervenir en cas de progression ou de souhait exprimé par le patient. Plusieurs protocoles d'études prospectives en cours évaluent l'intérêt de la surveillance active sans que l'on puisse à ce stade recommander la surveillance active comme un standard de soins. Il existe différents critères de sélection des tumeurs « indolentes » dont les plus courants sont ceux de l'étude PRIAS (Van den Bergh 2007) :

Critères de sélection :

- Indication de traitement à visée curative
- Accord du patient de se soumettre au suivi longitudinal
- PSA < 10 ng/ml
- Densité du PSA < 0,2 ng/ml /cc (valeur du PSA rapporté au volume de la prostate)
- T1c ou T2a
- ≤ 2 biopsies positives
- Maximum de 30% d'envahissement des carottes biopsiques
- Grade de Gleason < 4

Critères de surveillance :

- PSA/ 3 à 6 mois
- TR : 6 à 12 mois
- Biopsies de contrôle entre 6 et 18 mois
- TR : < T3
- ≤ 2 biopsies positives
- Score de Gleason < 6
- Temps de doublement du PSA < 3 ans

Une consultation trimestrielle sera organisée avec mesure du PSA, examen du toucher rectal et réalisation d'une échographie endorectale afin de juger de l'absence d'évolution de la maladie localement. Une fois par an et en l'absence d'évolution clinique ou biologique, une nouvelle série de biopsies sera réalisée dès l'année suivant le diagnostic du cancer. Les critères de départ de la surveillance active reposent sur l'importance de l'envahissement néoplasique (stade T₁ ou T₂) et sur l'agressivité tumorale (degré de différenciation cellulaire mesuré grâce au score de Gleason). Si la progression de la maladie est significative, cliniquement ou biologiquement, une nouvelle série de biopsies sera réalisée plus précocement avec une adaptation de la thérapeutique en cas de progression histologique avérée de la maladie (Van den Bergh 2007).

Ces différents critères qui servent à l'évaluation de la surveillance active sont basés essentiellement sur des séries rétrospectives de prostatectomies radicales et ne permettent pas d'éliminer une sous-évaluation du score de Gleason et du stade anatomo-pathologique (Ploussard 2010, Kane 2010, Mu-farrij 2010).

1/ Une première question à se poser est de savoir si ces critères permettent d'identifier précisément les formes « indolentes » de cancers de la prostate.

Ainsi en tenant compte de ces critères classiquement définis, on retrouve 25 à 50% de score de Gleason 7, 10 à 25% de maladies extra-prostatiques pour moins de 3% d'envahissements des ganglions lymphatiques après chirurgie. Pour réduire au maximum ce risque d'erreur, il semble primordial d'adopter une approche diagnostique comprenant au moins 10 biopsies prostatiques. L'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique est à ce stade en évaluation et ne peut garantir l'absence d'extension extra-prostatique.

2/ Une seconde question est comment définir la progression?

Il n'y a pas d'uniformité dans le suivi des différents protocoles de surveillance active dans l'élaboration des critères décisionnels de traitement (Bastian 2009). Ni le PSA et sa cinétique ni le toucher rectal ne sont suffisamment précis pour prédire la progression (Adamy 2011, Ross 2010). La réalisation des biopsies reste à ce jour nécessaire pour définir le plus objectivement la progression de la maladie (Soloway 2010, Klotz 2010). La morbidité de la répétition des biopsies dans le temps est potentiellement non négligeable et reste mal évaluée. Existe-t-il notamment une influence de l'inflammation induite avec le nombre de biopsies au niveau du tissu prostatique dans la carcinogénèse? 16% à 35% des patients bénéficieront d'un traitement à visée curative à cause d'une progression de la maladie (Dall'Era 2008). Le traitement débutera en moyenne plus de 3 ans après le début de la surveillance active. 10 à 50% des patients choisiront une thérapie radicale au cours de la surveillance active sans évidence de progression de la maladie.

3/ Existe-t-il une perte de chance à différer un éventuel traitement à visée curative?

La surveillance active comme stratégie thérapeutique est confrontée à la crainte de diminuer la curabilité de la maladie en retardant le traitement. Plusieurs études rapportent que la prostatectomie radicale réalisée à distance du diagnostic, compte tenu d'une progression du PSA, du volume tumoral ou sur demande du patient, après une période de plus de 24 mois, comparée à la prostatectomie immédiate après le diagnostic posé, n'augmente pas le risque de mortalité spécifique. L'agressivité du cancer (score final de Gleason ≥ 7) est par contre significativement plus élevée (Holmström 2010).

4/ Peut-on améliorer l'identification des cancers non indolents?

L'utilisation de la cinétique du PSA et de la densité du PSA peut contribuer à aider dans la détection des cancers agressifs. Le rôle de nouveaux biomarqueurs comme le PCA3 ou le phi PSA sont actuellement évalués dans la détermination du volume et de l'agressivité des cancers prostatique (Ploussard 2011). Enfin la connaissance de la biologie moléculaire dans la carcinogénèse suggère que l'agressivité du cancer de la prostate est liée au dysfonctionnement des récepteurs aux androgènes et qu'une réponse à un traitement anti-androgénique transitoire serait en faveur d'une maladie non progressive (Cussenot 2011).

La prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate a évolué compte tenu de la découverte de tumeurs à des stades plus précoces et en tenant compte de l'augmentation de l'espérance de vie de chacun. Ainsi la surveillance active est devenue une alternative dynamique au traitement agressif d'emblée pour des tumeurs à faible potentiel évolutif. Cependant, les critères définis aujourd'hui reflètent une probabilité que la maladie est « indolente ». Il reste difficile de clairement évaluer la progression de la maladie malgré le suivi du PSA et la répétition de biopsies. Les périodes de suivi des patients sont encore trop courtes pour apporter une réponse définitive.

Le but est de déplacer le moment du traitement tout en restant dans une fenêtre de curabilité de la maladie. En attendant les conclusions des différentes études en cours, le rôle du médecin est d'informer et de conseiller au mieux les patients en leur présentant les différentes alternatives thérapeutiques disponibles en fonction des caractéristiques de leur maladie prostatique afin de les aider dans leur prise de décision.

Il reste recommandé de suivre les critères classiquement acceptés actuellement afin de mieux évaluer les modalités de cette approche thérapeutique après information éclairée des patients.

4.3.3. Avis du jury

Le jury est d'avis que la surveillance active est un système de suivi acceptable si tous les critères sont respectés et si le patient accepte le suivi longitudinal. Dans cette situation, le consentement éclairé du patient est d'autant plus important que dans les autres cas.

Un jugement définitif est cependant prématuré, compte tenu des données actuelles et du fait que les études sont encore en cours.

Les éléments importants qui doivent être pris en compte dans la décision à mettre en place pour un suivi actif sont les suivants:

- Espérance de vie (> 10 ans, suivant la directive EAU) et bon état physique général
- Cancer de la prostate localisé à faible risque
 - * Score de Gleason (≤ 6 entre en ligne de compte pour la surveillance active selon la plupart des guidelines)
 - * T1-T2a
 - * PSA < 10 ng/ml
 - * <2 (ou <3 suivant le guide de pratique) biopsies positives et <50% de cancer dans chaque biopsie
 - * Le choix du patient
 - * Le risque d'effets indésirables. En cas de chirurgie, surtout l'incontinence et l'impuissance.
 - * Pour la surveillance active, c'est surtout l'anxiété du patient qui peut influencer le choix du traitement.

Le jury est d'avis que la décision d'une surveillance active ou d'un traitement doit être prise avec concertation multidisciplinaire (MOC).

Conclusion générale

Pour terminer, le jury formule les recommandations suivantes :

- Le jury désire que le triméthoprime soit à nouveau commercialisée.
- Le jury souhaite encourager le développement d'accessoires scientifiquement validés pour le patient, notamment des brochures, un site Internet, etc.
- Dans le cadre du 'dépistage opportuniste', un consensus est nécessaire en urgence entre toutes les parties intéressées à propos des conditions de la « demande d'un test PSA ».
- A propos de la 'temporisation' et de la 'surveillance active', le groupe professionnel, en concertation avec toutes les parties intéressées, doit aboutir à un consensus et toutes les expériences en la matière doivent être regroupées.
- Le jury est d'avis que les médecins doivent également être mieux informés à propos du consensus et des recommandations.
- Le jury constate que les règles actuelles en termes de remboursement ne correspondent pas à la pratique clinique quotidienne et ne respectent pas la réglementation de l'INAMI en termes de suivi de certaines pathologies de la prostate.
- Le jury fait remarquer que durant la conférence, aucune attention n'a été accordée à des techniques telles que l'histoscan, le PCA3, la IRM endorectale.
- S'il y a une indication en faveur de la rééducation de la vessie, le jury recommande de référer de préférence les patients vers des kinésithérapeutes possédant une expérience particulière en la matière.

Bibliografie

- Abrahamsson PA, Artibani W, Chapple CR, Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *European urology*. [Editorial]. 2009 Aug;56(2):270-1.
- Abrams P, Schafer W, Tammela TLJ, et al. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. *J Urol* 1999;161:1513-7.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, e.a. The standardization of terminology of lower urinary tract function : report from the Standardisation Sub- committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-178
- Adamy A., Yee DS, Matsushita K. et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2011; 185: 477-482.
- Agrawal MS, Aron M. Prospective double-blind randomized controlled trial of terazosin, finasteride and allylestrenol in the management of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2001;17:132-40.
- Agrawal MS, Yadav A, Yadav H, et al. A prospective randomized study comparing alfuzosin and tamsulosin in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2009;25:474-8.
- Ahyai S., Heuer R., Rehberg H. et al. Prostate cancer characteristics of potential candidates for active surveillance after initial and repeated biopsy. *Eur Urol Suppl*. 2008; 7 (3): 234-234.
- Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1335-41.
- Alpha-Tocopherol, Beta Carotene cancer prevention study group (ATBC). The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:2029-35.
- American Urological Association. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. www.auanet.org
- Ameye F. Epidemiologie, diagnostiek en natuurlijke evolutie van BPH. Presentatie tijdens de consensusvergadering van 12 mei 2011
- Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, and The Scandinavian BPH Study Group. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology* 1995;46:631-7.
- Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, e.a. Finasteride significantly reduces acute retention and the need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997;49:839-845
- Andersen M, Dahlstrand C, Høye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:400-9.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, for the REDUCE study group. Effect of dutasteride on the

risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.

Barbaliás GA, Nikifordis G, Liatsikos EN. Alfa-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;159:883-7.

Barbaliás GA. Clinical and therapeutic guidelines for chronic prostatitis: from bacteriological importance to neuromuscular considerations. *Eur Urol* 2000;37:116-7.

Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Int* 2009;103:919-26.

Bastian PJ., Carter BH., Bjartell A et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: From definition to clinical implications. *Eur Urol.* 2009; 55:1321-1332.

Beisland HO, Binkowitz B, Brekkan E, et al. Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1992;22:271-7.

Belgian Antibiotic Policy Coordination. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2008. www.health.belgium.be

Belgian Antibiotic Policy Coordination. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2008. www.health.belgium.be

Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou Redorta J, Van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457-66.

Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch Fam Med* 1993;2:929-935.

Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schroder FH, Roobol MJ. Prostate Cancer Incidence and Disease-Specific Survival of Men with Initial Prostate-Specific Antigen Less Than 3.0ng/ml Who Are Participating in ERSPC Rotterdam. *European urology.* 2011 Apr;59(4):498-505.

Bundrick W, Heron SP, Ray P, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double blind multicenter study. *Urology* 2003;62:537-41.

Buzelin J.M., Fonteyne E., Kontturi M., et al.; Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia) *Br J Urol* 1997;80:597-605.

Buzelin JM, Hebert M, Blondin P et al. Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: comparative study with prazosin. *Br J Urol* 1993;72:922-7.

Buzelin JM, Roth S, and the ALGEBI Study Group. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;31:190-8.

Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, on behalf of the CUSP investigators. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community-based study. *Clin Ther* 1995;17:956-69.

Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. *Serenoa Repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrobial Agents* 2009;33:549-53.

Cancer statistics registrations. Registrations of cancer diagnosed in 2007, England. Series MB1 No. 38 The Office for National Statistics (ONS) is the executive office of the UK Statistics Authority, a non-

ministerial department which reports directly to Parliament. © Crown copyright 2010.

Canadian Urological Association. 2010 update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. www.cua.org

Carbin BE, Bauer P, et al. Efficacy of alfuzosin (a alpha 1-adrenoreceptor blocking drug) in benign hyperplasia of the prostate. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 138: 73-75, 1991.

Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1.098 patients. *Prostate* 1996;29:231-40.

CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique). Répertoire Commenté des Médicaments. <http://www.cbip.be/>

Chapple CR, Al-Shukri AH, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study; *Eur Urol Suppl* 2005;4:33-44.

Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJ et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994;74:50-6.

Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL on behalf of the European silodosin study group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

Christensen MM, Bendix HJ, Rasmussen PC, Jacobsen F, Nielsen J, Norgaard JP et al. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27:39-44.

Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV. United Kingdom National guideline for the management of prostatitis (2008). www.bashh.org

Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May;9(5):445-52.

Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP et al. How common is prostatitis ? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-1228

Connolly D, Black A, Gavin A, Keane PF, Murray LJ. Baseline prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer and prostate-specific mortality: diagnosis is dependent on the intensity of investigation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Feb;17(2):271-8.

Corica FA, Jacobsen SJ, King BF, et al. Prostatic central zone volume, lower urinary tract symptom severity and peak urinary flow rates in community-dwelling men. *J Urol* 1999;161:831-834

Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A, Andriole GL, Jr., Chen MH, Izmirlian G, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011 Feb 1;29(4):355-61.

Cussenot O., Comperat E., Bitker MO et al. From active surveillance to the concept of secondary prevention. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 568-71.

Dall'Era M., Cooperberg M., Chan J. et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008; 112(8): 1650-9.

- De Reijke TM, Klarskov P. Comparative efficacy of two α 1-adrenoreceptor antagonists doxazosin and alfuzosin in patients with lower urinary tracts symptoms from benign prostatic enlargement. *Br J Urol* 2004; 93:757-62.
- Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998;34:169-75.
- Debruyne FM, Witjes WP, Fitzpatrick J, Kirby R, Kirk D. The international terazosin trial. A multicenter study of the long-term efficacy and safety of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996; 30:369-376.
- Di Silverio F. Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: experience in Italy. *Br J Urol* 1992;70 (suppl1):22-6.
- Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:61-8.
- Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, et al. (1999). Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus α -blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161:139-43.
- Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, Remzi M, et al. (2001). Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Adult Urology* 2001;57:66-70.
- Djulgovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulgovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010;341:c4543.
- Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:630-9.
- Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J et al. A multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:335-342.
- Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, et al. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. *Drug Research* 2006;56:222-9.
- European Association of Urology. Guidelines on conservative treatment of non-neurogenic male LUTS. Update april 2010. www.uroweb.org
- European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Update april 2010. www.uroweb.org
- European Association of Urology. Guidelines on urological infections. Update april 2010. www.uroweb.org
- Fabricius PG, Weizert P, Dünzendorfer U, Hannaford JM, Maurath C. Efficacy of once-a-day terazosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Prostate suppl* 1990;3:85-93.
- Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology*. [Comparative Study Review]. 1997 Dec;50(6):840-8.
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, Williams AC. EAU guidelines on chronic pelvic pain: Update. 2009. p. 14-8.

Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Sep;58(3):411-6.

Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154:105-9.

Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:291-9.

Fourcade RO. Efficiency and tolerance of terazosin in ambulatory patients with benign prostatic hypertrophy: comparative randomized and double-blind trial versus alfuzosin. *Prog Urol* 2000;10:246-253.

Fradet Y, Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Moore L. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *European urology*. [Review]. 1999;35(5-6):388-91.

Garimella PS, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007360. DOI: 10.1002/14651858.CD007360.pub2.

Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physician's Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:52-62.

Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995;154:110-5.

Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. [Review]. 2002 Nov;227(10):852-9.

Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992;327:1185-91.

Grabe M, Bjerklund-Johansen T.E., Botto H et al. EAU Guidelines 2010 on Urological Infections. p. 71-78.

Hansen BJ, Nordling J, Mensink HJ, et al. Alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: effects on symptom scores, urinary flow rates and residual volume. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;157:169-76.

Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-6.

Henau K, Deburchgrave M, Calay F, et al. Cancer incidence in Belgium 2004-2005. *Belgian Cancer Registry* Brussels 2008.

Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.

Holmström B., Holmberg E., Egevad L. et al. Outcome of primary versus deferred radical prostatectomy in the national prostate cancer register of Sweden follow-up study. *J.Urol* 2010; 184: 1322-1327.

Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Aug;11(8):725-32.

Jardin A, Bensadoun H and the BPH-ALF Group. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991;337:1457-61.

Jimenez-Cruz JF, Boronat Tormo F, Gallego Gomez J. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol* 1988;139:967-70.

Kane CJ, Im R, Amling CL, et al. Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: Results from the SEARCH database. *Urology*. 2010; 76: 695–702.

Kaplan S, Roehrborn C, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2319-28.

Kaplan SA, Soldo KA, Olsson CA. Terazosin and doxazosin in normotensive men with symptomatic prostatism: a pilot study to determine the effect of dosing regimen on efficacy and safety. *Eur Urol* 1995;28: 223-8.

Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 171:284-8.

Kawabe K, Yoshida M, Homma Y for the silodosin clinical study group. Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BKU Int* 2006;98:1019-24.

KCE reports vol. 31 B : « Health Technology Assessment : L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. »

Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KED. Intraprostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *BJU* 1982;54:729-31.

Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, for the PREDICT Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.

Klotz L, Zhang L, Lam A et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 126-131.

Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhaus ML, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Apr;20(4):638-46.

Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med*. [Review]. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:63S-70S.

Lapitan MCM, Acepacion V, Mangubat J. A comparative study on the safety and efficacy of tamsulosin and alfuzosin in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled clinical trial. *J Int Med Res* 2005; 33: 562-73.

Lee E, Lee C. Clinical comparison of selective and non-selective α_{1A} -adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing dose. *Br J Urol* 1997;80:606-11.

Lee. Comparison of tamsulosin and finasteride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in Korean patients. *J Int Med Res* 2002;30:584-90.

Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A et al. A randomized placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148, 1467-74.

Lepor H, Williford WO, Barry MJ, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.

Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 1999;53:502-5.

Lilja H, Ulmert D, Bjork T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol*. [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Feb 1;25(4):431-6.

Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) *JAMA* 2009;301:39-51.

Lloyd SN, Beckley JF, Chilton CP, Ibrahim I, Kaisary AV, Kirk D. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicentered placebo-controlled trial. *Br J Urol* 1992;70 (suppl1): 17-21.

Lonn E. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effect of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.

Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *Bmj*. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Oct 5;325(7367):740.

MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000;85:836-41.

Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, e.a. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH) guidelines. *Eur Urol* 2004 46(5) : 547-554

Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Longterm effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998;51:677-86.

Marks LS, Gittelman MC, Hill LA et al. rapid efficacy of the highly selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009;181:2634-40.

Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, et al. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;157:2171-8.

Martorana G, Giberti C, Di Silverio Fet al. Effect of short term treatment with the alpha1-blocker alfuzosin on urodynamic pressure/flow parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;32:47-53.

Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, et al. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009;83:49-54.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.

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.

McDonnell JD, Bruskewitz R, Walsch P, e.a. The effect of finasteride on the risks of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998;338:557-563

McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG, et al. Alfuzosin 10mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005;65:83-90.

McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA Guideline for the management of Benign Prostatic Hyperplasia *J Urolog* 2011;185:1793-1803

Meyer F, Galan P, Bairati I, et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* 2005;116:182-6.

Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-bLockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. *J Urol* 2007;177:25-30.

Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, et al. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2010;17:869-75.

Mohanty NK, Nayak RL, Malhotra V, Arora RP. A double-blind placebo controlled study of tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia in an Indian population. *Ann Coll Surg H.K.* 2003;7:88-93.

Montorsi F, Henkel T, Geboers A, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-years data from the CombAT study. *Int J Clin Pract* 2010;64:1042-51.

Mufarrij P., Sankin A., Godoy G. et al. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology.* 2010; 76: 689-694.

Na YK, Guo YL, Gu FL. Clinical comparison of selective and non-selective alpha 1A-adrenoreceptor antagonists for bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin and terazosin in Chinese patients. *J Med* 1998;29:289-304.

Naber KG, the European lomefloxacin prostatitis study group. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrobial Agents* 2002;20:18-27.

Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Aug 20;25(24):3582-8.

National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. February 2008. www.nice.org.uk

National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of lower urinary tract symptoms in men. May 2010. www.nice.org.uk

Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT Study). *CMAJ* 1996;155:1251-9.

Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male pelvic pain syndrome (category IIIA chronic non bacterial prostatitis). *BJU Int* 2004;93:991-5.

Nickel JC, Krieger JN, Mc Naughton M, et al for the chronic prostatitis collaborative research network. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008;25:2663-73.

Nickel JC and Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2010;106:1252-1263

- Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF, Jr. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Sep;9(9):883-7.
- Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin and tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005;95:1006-12.
- Okada H, Kamidono S, Yoshioka A, Okuyama A, et al. A comparative study of terazosin and tamsulosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia in Japanese patients. *BJU Int* 2000;85:676-681.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
- Oosterlinck W. Epidemiologie en preventie van prostaatkanker. Presentatie tijdens de consensusvergadering van 12 mei 2011
- Paglia M, Peterson J, Fisher AC, et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500mg for 4 week in treating chronic bacterial prostatitis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1433-41.
- Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101-6
- Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: A common, but poorly understood condition-Part 1. *EAU-EBU Update series* 2007;5:1-15.
- Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: A common, but poorly understood condition. Part 2. *EAU-EBU Update Series* 2007;5:16-25.
- Persson BE, Ronquist G. Evidence for mechanistic association between non bacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996;155:958-60.
- Persson BE, Ronquist G, Ekblom M. Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: a parallel double-blind controlled study. *J Urol* 1996;155:961-4.
- Ploussard G Salomon L, Xylinas E. et al. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance. Does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol.* 2010; 183(2):539-44.
- Ploussard G Durand X., Xylinas E. et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol.* 2011; 53(3): 422-429.
- Polat A, Azbey I, et al. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia: inhibitor of 5 alpha-reductase. *Int Urol Nephrol* 1997;293:323-30.
- Pompeo ACL, Rosenblatt C, Bertero E, et al. A randomised double-blind study comparing the efficacy and tolerability of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign hyperplasia in Brasil. *Int J Clin Pract* 2006;60:1172-7.
- Rahardjo D, Soebadi DM, Sugandi S, et al. Efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride compared to doxazosin in the treatment of Indonesian patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006;13:1405-9.
- Resnick MI, Roehrborn CG. Rapid onset of action with alfuzosin 10mg once daily in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10:155-9.
- Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, e.a. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40-79 years old *J Urol* 1999;161:1174-1179

- Rigatti P, Brausi M, Scarpa RM for the MICTUS study group. A comparison of the efficacy and tolerability of tamsulosin and finasteride in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:315-23.
- Roehrborn CG for the Alfus Study Group. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58:953-9.
- Roehrborn CG for the ALTESS study group. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006, 97:734-41.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia (PIVOTAL). *Urology* 2002;60:434-41.
- Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DF, Paddy RJ. The Hytrin community assessment trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:159-68.
- Roehrborn CG, Prasjner A, Kirby R, Andersen M, Quinn S, Mallen S. A double-blind placebo controlled study evaluating the onset of action of doxazosin gastrointestinal therapeutic system in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2005;48:445-52.
- 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-years results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179: 616-21.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of the combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-years results of the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57:123-31.
- Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003;92:257-61.
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European urology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jan;57(1):79-85.
- Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2007;19: 480-5.
- Ross A., Loeb S., Landis P. et al. Prostate specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2810-2816.
- Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *Bmj*. 2011;342:d1539.
- Sarvis JA, Thompson IM. Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice. *Curr Oncol Rep*. [Review]. 2008 Nov;10(6):529-32.
- Schmid HP, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Drager BJ. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Recent Results Cancer Res*. [Review]. 2007;174:101-7.
- Schulman CC, De Sy W, et al. Belgian multicenter clinical study of alfuzosin, a selective alpha1-blocker, in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Acta Urol Belg* 1994;62:15-21.
- Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology*. [Review]. 2001 Sep;58(3):318-34.

Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Raifer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind placebo-controlled trial. *Urology* 1999;54:960-3.

Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MN. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome : a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75:1249-53.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.

Smelov V, Perkalina T, Gorelov A, Smelova N, Artemenko N, Norman L. In vitro activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against chlamydia trachomatis cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2004;46:647-50.

Sokeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU Int* 2000;86:439-42.

Soloway MS, Snyder J, Stone N, Laddu A. Terazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in the elderly: a 6 month double-blind study. *J Am Ger Soc* 1992; 40: SA11.

Soloway MS., Soloway CT, Eldefrawy A et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010; 58: 831-835.

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.

Tammela TLJ, Kontturi MJ. Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;149:342-4.

Tang P, Sun L, Uhlman MA, Polascik TJ, Freedland SJ, Moul JW. Baseline PSA as a predictor of prostate cancer-specific mortality over the past 2 decades: Duke University experience. *Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2010 Oct 15;116(20):4711-7.

Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA, on behalf of the Primary Care Investigator Study Group. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. *Clin Ther* 1997;19:243-58.

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen C, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer (PCPT). *N Engl J Med* 2003;349:215-240.

Tsuji T. Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term, open, randomized multicenter study. *Int J Urol* 2000; 7:199-205.

Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009;16:745-50.

Van den Bergh R., Roemeling S., Roobol M. et al. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2007; 52(6): 1560-3.

Van Kerrebroeck P, Jardin A, et al. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10mg once daily versus alfuzosin thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:306-13.

Wagenlehner FME, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Braehler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;56:544-51.

Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2010 May 5;102(9):605-13.

Wilt T, Ishani A. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD001044. DOI: 10.1002/14651858.CD001044. (update 2008)

Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.

Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. 5- α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2010;106:1444-51.

Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. β -sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 1999;83:976-983.

Wilt TJ, MacDonald R. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hypertrophy: an update. *Clin Interv Aging* 2006;1:389-401.

Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Aug 19;90(16):1219-24.

Yu H-J, Chiu T-Y, Lai M-K. Therapeutic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind controlled trial. *J Formos Med Assoc* 1995;94:37-41.

Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, et al. Effects of dietary flaxseed lignan extract on symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Med Food* 2008;11:207-14.

Zhaoying X, Yuanfang Z, Qiang D, et al. Doxazosin gastrointestinal therapeutic system versus tamsulosin for the treatment of benign hyperplasia: a study in Chinese patients. *Int J Urol* 2007;14:118-22.