

Bureau de dépôt :
8400 Oostende Mail
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 39 – Numéro 3 – Mars 2012

REUNION DE CONSENSUS

12 mai 2011

Traitements efficaces dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

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 (RIZIV)

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

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**TRAITEMENTS EFFICIENTS DANS
LES PATHOLOGIES BÉNIGNES
ET MALIGNES DE LA PROSTATE**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, 12 mai 2011

I. PRÉFACE

Le jeudi 12 mai 2011, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur « Les traitements efficaces dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate ».

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 25^{ème}.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

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 fera 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.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet et la **méthodologie** des réunions de consensus peuvent être consultés également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be : «Médicaments et autres ...» – «infos scientifiques» - «Réunions de consensus »)

II. 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)

III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification
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)
cc	Cubic centimeter
CPPS	Chronic pelvic pain syndrome (syndrome de douleurs pelviennes chroniques)
DDD	Defined daily dose
EAU	European Association of Urology
EPS	Expressed prostatic secretions
HBP	Hyperplasie bénigne de la prostate
IPSS	International prostate symptoms score
LUTS	Lower urinary tract symptoms (Symptômes du bas appareil urinaire)
mg	Milligramme
mL	Millilitre
MOC	Concertation multidisciplinaire
ng	Nanogramme
NIH	National institutes of health
NIH-CPSI	NIH Chronic prostatitis symptom index
OAB	Over active bladder (Hyperactivité vésicale)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PSA	Antigène prostatique spécifique
RCT	Randomized controlled trial
SNC	Système nerveux central
TIM	Techniques invasives minimales
TUMT	Transurethral microwave thermothérapie
TURP	Transurethral resection of the prostate
VB	Voiding Bladder

IV. 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.

V. 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>).

VI. DEFINITIONS ¹

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'« **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 efficiente. 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.

¹ Sources:

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

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 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 AIGÜE

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 phenotyping (UPOINT).

Ce syndrome aurait des phénotypes cliniques variables et identifiables (urinaire, psychosocial, organe spécifique, infection, neurologique et systémique, « tenderness » (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	Éviter le traitement
Caractéristiques du patient	Apte à recevoir un traitement radical ; âgé de 50–80 ans	Age >70 ans ou espérance de vie <15 years
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 C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101-6

VII. CONCLUSIONS

Pour les données de l'étude de la littérature et les données apportées par les experts, le jury renvoie le lecteur au texte long du rapport du jury (voir site web de l'INAMI).

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 ?

Les différentes techniques invasives ne sont pas comparées entre elles. Aucune question n'est posée à propos de toute une série d'autres techniques invasives minimales (TIM).

✎ 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 efficace ? 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

Voir page 12 de la version longue du rapport du jury.

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.

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

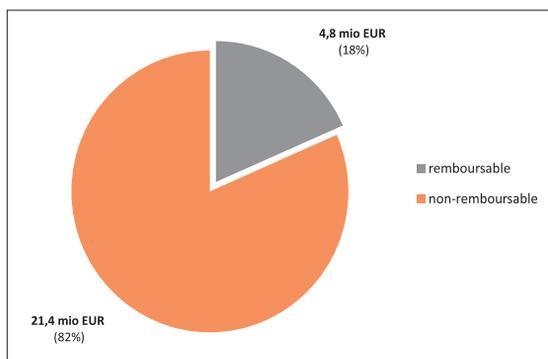
En 2009, les dépenses à charge de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités pour les médicaments remboursés se montaient à plus de 2,68 milliards d'euros. Le groupe anatomique principal du système cardio-vasculaire (ATC-1-code C), dans lequel se situent les médicaments *remboursables* dans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

Les dépenses² 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 dépenses³ pour les médicaments remboursables dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate représentaient plus de 18% des dépenses de l'IMS⁴.

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



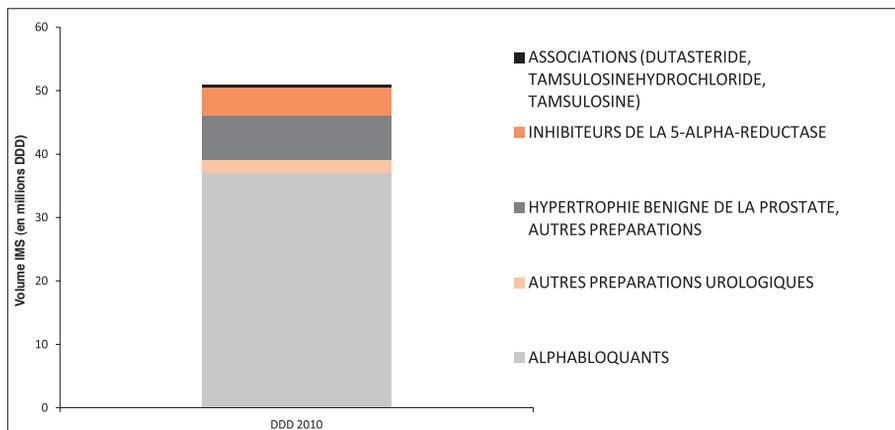
2 La consommation (en DDD) de médicaments remboursables dans la prise en charge des pathologies bénignes de la prostate se montait à 1,7% de la consommation totale dans la classe C en 2009.

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

4 Calculées sur la base du prix de vente public.

Consommation par catégorie de médicaments (données IMS 2010)

Figure 2: 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)



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

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.

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.

EPIDÉMIOLOGIE / PRÉVALENCE

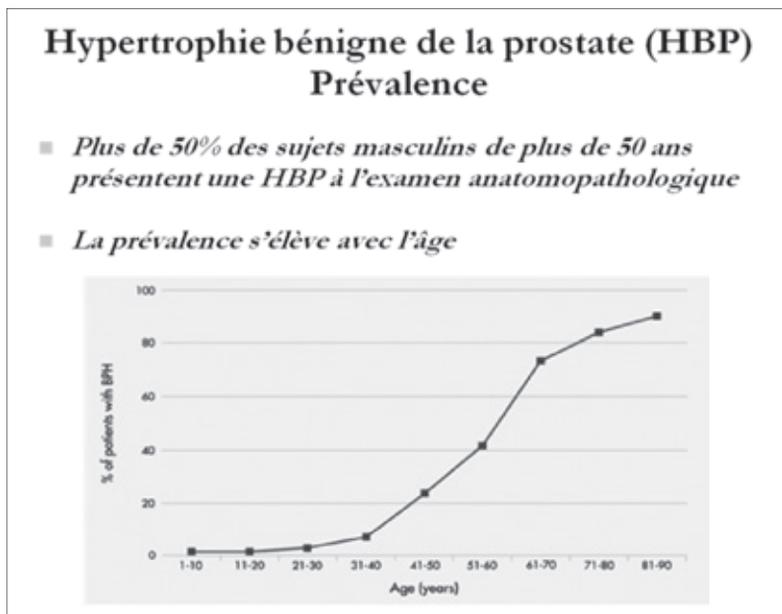
1. Prostatite aiguë et chronique

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. Le transparent de l'expert qui se trouve ci-dessous (traduction) fournisse une bonne idée de la prévalence.



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 = nr 1
- 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. En tout état de cause, un surdiagnostic est mis en évidence, avec un gain limité en termes de mortalité.

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.

1. PROSTATITE AIGUË

1.1. Quel traitement antibiotique pour une prostatite aiguë ?

Efficacité (comparative) - efficience - tolérance - effets indésirables

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. (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'ofloxacin et du triméthoprime, le jury opte pour :

1° choix

- ofloxacin 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 lévofloxacin (500 mg/jour, 21 jours), mais le jury a choisi l'ofloxacin en raison du risque prouvé de torsades de pointes avec la lévofloxacin. En outre, la lévofloxacin 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* 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 triméthoprime, 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

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 ?

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. Antibiotiques

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

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. (GRADE B)

Si, après un premier épisode avec antibiothérapie, les troubles prostatiques persistent, une réévaluation sera demandée et éventuellement un avis spécialisé.

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 triméthoprim.

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

- Ou triméthoprim 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 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 triméthoprim 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.

2.2.2. 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. 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)

2.2.4. 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)

2.2.5. 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)

2.2.6. L'allopurinol

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

2.2.7. La phytothérapie

L'étude de la littérature déclare que d'une étude intitulée 'La prulifloxacin 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 prulifloxacin 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 prulifloxacin seule. En outre, cette étude n'est pas réalisée en double aveugle.

La prulifloxacin 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

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 concernés sont repris à la page 10.

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

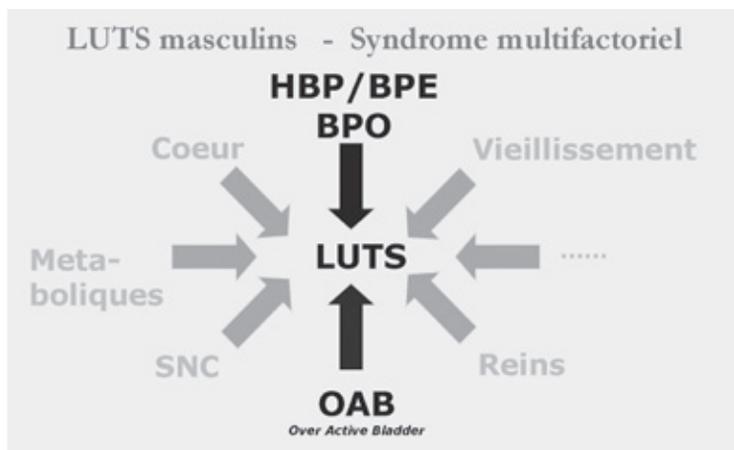
2. Les symptômes lors de la vidange : sont ressentis durant la vidange de la vessie (« *voiding* »)

- 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 :



Source : présentation Dr F. Ameye

Evaluation des LUTS via le score symptômes

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).

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.

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

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

Le jury renvoie à la version longue du rapport du jury (p. 44).

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

Les alpha-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 alpha-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

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**

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**

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 ?

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 dûs 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 ?

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 anticoagulants 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 efficace ? Comment et dans quelles conditions ?

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 ?

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 ?

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).

VIII. 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.