



Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Hôpital du Jura bernois SA
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 40/41
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
carole.bornand@hjbe.ch
melanie.brulhart@hjbe.ch

Commission des Médicaments

Mme Stéphanie Beley	Dr Olivier Spycher
Mme Carole Bornand	Dr Giorgio Terazzi
Dr Grégoire Gremaud	Dr Gérard Vielle
Dr Laslo Pataki	Dr Joël Wermeille
Prof. Pierre Reusser	

PIJ-MEDIC.INFO

Bulletin d'information de la Commission des Médicaments
et de la Pharmacie interjurassienne

Sommaire :

REVISION DE LA LISTE DES MEDICAMENTS

- Révision du chapitre 5 : Système rénal

La Commission des médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions.

Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.

Révision de la liste des médicaments :

Chapitre 05 : Système rénal

Le chapitre 05 de la liste des médicaments comporte quatre sous-chapitres, eux-mêmes divisés en familles thérapeutiques. Les familles thérapeutiques révisées figurent en gras dans le classement ci-dessous :

05.01 : - Diurétiques

05.02 : - Médicaments contre les affections des voies urinaires (spasmolytiques urinaires)

05.02 : - Perfusion et injectables

05.99 : - Divers (Hyperplasie bénigne de la prostate).

Chapitre 05.01 : Diurétiques

1. Introduction :

Parmi les médicaments des pathologies cardiovasculaires, les diurétiques constituent une des plus anciennes familles thérapeutiques. En raison de leur efficacité, du recul dont nous disposons et de leur prix, ils représentent un des traitements de 1^{ère} intention dans des pathologies telles que l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisance cardiaque (IC) pour ne citer qu'elles.

Comme c'est le cas pour d'autres maladies chroniques (diabète, etc.) les critères de choix d'un traitement de l'HTA et de l'IC doivent avant tout reposer sur des études randomisées de grande envergure, évaluant leur impact sur la morbi-mortalité et non pas uniquement des critères de jugement intermédiaires, tels que la tension artérielle et la fraction d'éjection systolique. Les molécules les plus anciennes, disposent ainsi souvent d'une évaluation plus large et plus solide.

Cette révision de chapitre vise 2 buts. D'une part, elle permet de faire un tri dans les diurétiques de la liste, en supprimant les produits peu utilisés ou obsolètes, ainsi qu'en introduisant des dosages/molécules faisant défaut, d'autre part, elle propose des tableaux d'équivalence permettant de comparer plus facilement les médicaments d'une même classe, utiles en particulier lorsqu'un patient entre dans une institution avec des produits ne figurant pas dans la liste. Cette revue de chapitre est également l'occasion de proposer des guidelines pour le traitement de l'hypertension artérielle.

2. Pharmacologie et familles thérapeutiques

Le chapitre 05.01 de la liste des médicaments (diurétiques) se divise en 5 parties :

Diurétiques thiazidiques et analogues

Diurétiques de l'anse

Diurétiques d'épargne du potassium (en particulier les antagonistes de l'aldostérone)

Solution provoquant une diurèse osmotique (mannitol)

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Dans le cadre de cette révision de chapitre, nous ne traiterons pas les 2 dernières familles qui présentent un nombre de molécules et des indications très restreints (glaucome, oedèmes cérébraux, prophylaxie de l'insuffisance rénale aiguë, etc.).

3. Schémas thérapeutiques : Traitement de l'hypertension artérielle (HTA)

(Extraits des recommandations de la Société Suisse d'Hypertension (SSH) (1), ainsi que de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (2).

Classification de l'hypertension (adultes ≥ 18 ans) :

Catégorie	Systolique (mm Hg)		Diastolique (mm Hg)
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
Grade 1 (légère)	140-159	et/ou	90-99
Grade 2 (modérée)	160-179	et/ou	100-109
Grade 3 (sévère)	≥ 180	et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90

Facteurs de risque cardio-vasculaires associés à l'HTA :

- Tabagisme
- Obésité - sédentarité
- Diabète
- Anamnèse familiale d'accidents cardiovasculaires
- Dyslipidémie
- Age (homme > 55 ans, femme > 65 ans)

Traitement de l'HTA :

1. Interventions non pharmacologiques :

- Arrêt du tabagisme
- Limitation de la consommation d'alcool
- Restriction de la consommation en NaCl (<9g/j)
- Exercice physique
- Contrôle du poids corporel

Ces mesures hygiéno-diététiques devraient accompagner voire précéder tout traitement pharmacologique.

Bien qu'un début de traitement par les seules mesures hygiéno-diététiques permette de relever l'importance de ces interventions qui accompagneront le patient tout au long de sa maladie, elles sont rarement suffisantes à elles seules et il ne faut pas non plus qu'elles retardent par trop le début du traitement pharmacologique chez les patients à risque élevé (patients présentant des facteurs de risque associés, une atteinte d'un organe cible ou des tensions très élevées (\geq grade 2)).



2. Interventions pharmacologiques :

- Un traitement médicamenteux est débuté si la pression artérielle est $\geq 140/90$ mmHg après 3-6 mois de mesures hygiéno-diététiques ou si le patient présente des facteurs de risque, une atteinte d'un organe cible ou une hypertension de grade ≥ 2 .
- Les études cliniques indiquent que l'efficacité des 5 principales classes d'antihypertenseurs dans la prévention des complications cardiovasculaires se mesure à leur capacité à réduire la pression artérielle (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, anticalciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (=sartans)). Elles présentent donc toute la même efficacité pour une baisse de la tension équivalente. Il existe cependant des conditions pathologiques qui rendent certaines classes médicamenteuses plus indiquées comme traitement initial (cf. ci-dessous)
- Le traitement pharmacologique peut être débuté par une monothérapie ou une bithérapie à faible dose :
 - Une monothérapie est préférable comme traitement initial lors d'hypertension légères avec risque cardiovasculaire modéré.
 - Une combinaison de 2 médicaments (à faible dose) peut être préférée lors d'hypertension de grade ≥ 2 , lors d'atteinte d'organe cible ou lors de risque cardiovasculaire élevé (facteurs de risque associés).
- Chez de nombreux patients, le contrôle tensionnel nécessite ≥ 2 médicaments.

Choix du traitement en fonction des autres conditions cliniques et des co-morbidités

Condition	Antihypertenseur préférentiel
Antécédent d'infarctus du myocarde	- Bêtabloquants - IEC/sartans
Angor	- Bêtabloquants - Anticalciques
Insuffisance cardiaque	- Bêtabloquants - IEC/sartans - Diurétiques kaliurétiques et antagonistes de l'aldostérone
Diabète et néphropathie diabétique	- IEC/sartans
Maladie rénale avancée/protéinurie	- Diurétiques de l'anse - IEC/sartans
Hypertension systolique isolée (patients âgées)	- Diurétiques - Anticalciques
Patient de race noire	- Diurétiques - Anticalciques
Grossesse	- Bêtabloquants - Anticalciques
Tremor, migraine	- Bêtabloquants

Prix du traitement en monothérapie :

Famille thérapeutique	Prix public indicatif moyen par mois de traitement (CHFr.) à posologie usuelle (en considérant autant que possible l'utilisation de génériques)
Diurétiques thiazidiques	6 à 12.-
Diurétiques de l'anse et spironolactone	5 à 20.-
Bêtabloquants	10 à 20.-
IEC	10 à 20.-
Anticalciques dihydropyridiniques	12 à 25.-
Sartans	30 à 50.-

Objectifs et cible du traitement :

L'objectif principal du traitement est de réduire le plus possible la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à court terme comme à moyen terme.

Valeurs cibles de tension :

- En général : < 140/90 mmHg
- Diabète et néphropathies : < 130/80 mmHg

Une modification des facteurs de risques représente également un des objectifs principaux (tabagisme, obésité, dyslipidémie, etc.)

Début de traitement :

- Le traitement pharmacologique doit être débuté graduellement, en particulier chez les patients âgés.
 - Chez les patients qui présentent un risque cardiovasculaire élevé, la cible tensionnelle devrait être atteinte relativement rapidement.
 - Le choix du traitement pharmacologique dépend :
 - des co-morbidités associées (cf. ci-dessus)
 - des précédents médicaments antihypertenseurs utilisés
 - des pathologies concomitantes
 - des autres médicaments en cours
 - du coût
- A noter que les diurétiques thiazidiques représentent les molécules les moins chers et les sartans les plus chers.
- Un traitement antihypertenseur peut être débuté par une monothérapie ou une bithérapie à faible dose (cf. ci-dessus).

Médicaments pouvant induire une hypertension artérielle :

- AINS
- Contraceptifs oraux
- Corticostéroïdes et minéralocorticostéroïdes
- Phényléphrine, éphédrine, phénylpropanolamine et autres vasoconstricteurs contenus dans les préparations contre les refroidissements (Néo-Citran, Pretuval, etc.)
- Amphétamines et dérivés (y compris certains anorexigènes)
- Erythropoïétine
- Ciclosporine
- Immunomodulateurs (infiximab, leflunomide)
- Neuroleptiques typiques et atypiques
- Antidépresseurs
- Antirétroviraux
- Antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle et triptans)
- Vasoconstricteurs utilisés dans le traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique
- Différentes plantes utilisées comme aphrodisiaques ou suppléments dans le cadre de régimes amaigrissants (Pausinystalia yohimbe, Rauwolfia, Ma Huang, etc.)

4. Comparaison par famille et choix des médicaments de la liste :

Comme indiqué au point 2, les diurétiques se divisent en 3 principales familles thérapeutiques présentant chacune un site d'action sur le néphron et un profil efficacité/risque différents : les diurétiques thiazidiques et analogues, les diurétiques de l'anse, les antagonistes de l'aldostérone. Les autres diurétiques d'épargne du potassium (amiloride, triamterène) ne sont plus guère utilisés qu'en association avec un kaliurétique pour en limiter les effets indésirables sur les électrolytes.

De manière générale, les diurétiques appartenant à une même famille thérapeutique (cf. tableau ci-dessous) sont interchangeables compte tenu de leur profil efficacité/risque comparable (3). Ils peuvent par conséquent être interchangés lorsqu'un patient entre dans une des institutions affiliées à la Pharmacie interjurassienne, en considérant le dosage équivalent (cf. tableaux ci-dessous) et sous réserve d'une évaluation des électrolytes si nécessaire (en particulier le potassium). Parmi les diurétiques thiazidiques et apparentés, la metolazone représente cependant un diurétique particulier dont le profil d'efficacité est un peu différent de celui des autres molécules de sa classe et qui peut être utilisé en cas d'échec des autres thiazidiques (cf. ci-dessous).

Familles thérapeutiques	DCI	Spécialités à disposition sur le marché Suisse	Prix public approximatif moyen par mois de traitement (CHFr.) à posologie usuelle	Diurétiques retenus pour la liste
Diurétiques thiazidiques et apparentés	chlortalidone	Hygroton	} 6-12.-	Hygroton
	hydrochlorothiazide	Esidrex		
	indapamide	Fludex SR et génériques : Fludapamide Indapamide	} 36.- } 20.-	
	metolazone	Metolazone	20-40.-	Metolazone
Diurétiques de l'anse	furosémide	Lasix et génériques : Oedemex Furodrix Fursol Furosemid	} 5.-	Oedemex
	torasémide	Torem et génériques : Torasis Torasem Torasemid	15-30.- } 10-20.-	
	pirétanide	Arelix	} 10-20.-	
	bumétanide	Burinex		
Diurétiques antagonistes de l'aldostérone	sipronolactone	Aldactone et génériques : Primacton Xenalon	} 15-20.-	Aldactone
	Canrénoate de K	Soldactone	8-23.-	Soldactone
	éplérénone	Inspra	110.-	
Combinaison d'un kaliurétique et d'un diurétique d'épargne du potassium	hydrochlorothiazide et amiloride	Moduretic et génériques : Comilorid Amilorid HCT Escoretic Rhefluin	} 5-7.-	Comilorid
	furosémide et spironolactone	Lasilacton et génériques : Furocombin Furospir	} 20-40.-	Lasilacton
	Butizide et spironolactone	Aldozone	40-80.-	

• **Diurétiques thiazidiques (4-12) :**

Mode d'action : - Les diurétiques thiazidiques et apparentés agissent essentiellement au niveau du tubule rénal distal (partie initiale du tube contourné distal) où ils inhibent la réabsorption de NaCl. L'excrétion accrue de Na⁺ et d'eau vers le tube collecteur cortical et/ou un flux augmenté conduisent à une excrétion plus importante de K⁺ et H⁺.

Indications : - L'indication principale des diurétiques thiazidiques est l'hypertension artérielle (HTA).
- La chlortalidone (Hygroton) et l'hydrochlorothiazide (Esidrex) sont également reconnus en Suisse dans des indications telles que l'insuffisance cardiaque chronique et les œdèmes d'origine divers (insuffisance veineuse périphérique, ascite, etc.).
- La métolazone n'est autorisée en Suisse que dans l'indication « œdèmes en cas d'affections rénales ou d'insuffisance cardiaque ».

Place dans la thérapie : - Au côté des IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), des anticalciqiques, des sartans et des bêtabloquants, les diurétiques thiazidiques représentent un traitement de 1^{ère} intention de l'HTA.
- Les diurétiques thiazidiques constituent le traitement le meilleur marché de l'HTA.
- Une grande partie des guidelines nationaux et internationaux reconnaissent les diurétiques thiazidiques comme les 1^{ères} options thérapeutiques de l'HTA des patients âgés et des personnes de race noire.
- De manière générale, on considère que les thiazidiques perdent leur effet diurétique lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min (à l'exception de la metazolone : cf. ci-dessous).
- Bien que les diurétiques thiazidiques puissent légèrement élever la glycémie en cours de traitement, cet effet indésirable est marginal lorsque des doses modérées à faibles sont utilisées (12.5 à 25mg de chlortalidone ou hydrochlorothiazide) et leur effet bénéfique sur la morbi-mortalité a été démontré chez des patients diabétiques dans le cadre de vastes essais cliniques (4-6).
- La metolazone est un diurétique thiazidique particulier, qui se différencie des autres molécules de sa classe par son profil pharmacologique lui permettant de conserver son efficacité même en cas d'insuffisance rénale (Clcr<20ml/min). En raison de son prix plus élevé et de son dossier clinique moins étoffé, elle est utilisée en principe en 2^{ème} intention après échec des autres diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse, en particulier dans les œdèmes réfractaires.

Doses et posologie : - Afin de limiter l'apparition d'effets indésirables, un traitement par les diurétiques thiazidiques doit en principe être initié à l'aide de faibles doses telles que 12.5 mg de chlortalidone ou d'hydrochlorothiazide. Le plus souvent, une dose supérieure à 25mg/jour accroît davantage le risque d'effets indésirables que l'efficacité du médicament (plus particulièrement chez les patients âgés). Par conséquent, des doses > 25mg ne devraient être utilisées qu'exceptionnellement.
- L'effet complet des diurétiques thiazidiques sur la tension artérielle se manifeste en 3-4 semaines.
- Une prise unique par jour est recommandée (en principe le matin).

Effets indésirables principaux : cf. tableau page 12

Interactions : cf. tableau page 13

Contre-indications majeures : Insuffisance rénale et/ou hépatique grave, hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie et hypercalcémie. (cf. également Compendium suisse des médicaments).

Comparaison des molécules entre elles :

En considérant les études cliniques disponibles, on peut estimer que les 4 diurétiques thiazidiques et analogues enregistrés en Suisse présentent un profil efficacité/risque et un profil d'utilisation comparable, à l'exception de la metolazone (cf. ci-dessus). Ils sont par conséquent interchangeables. La chlortalidone et dans une moindre mesure l'hydrochlorothiazide représentent les molécules les mieux évaluées dans le traitement de l'HTA.

Doses équivalentes entre les diurétiques thiazidiques et analogues :

Chlortalidone	Hydrochlorothiazide	Indapamide	Indapamide	Metolazone
Hygroton	Esidrex	Fludapamide et indapamide	Fludex SR	Metolazone
25mg	25mg	2.5mg	1.5mg SR	2.5mg

Choix de la ComMed :

- chlortalidone (Hygroton®) comprimés sécables 25mg
- metolazone (Métolazone®) comprimés sécables 5mg

Le choix de la chlortalidone repose sur un dossier d'évaluation clinique solide ainsi que sur son coût modeste. Elle représente le diurétique le mieux évalué de sa classe, en particulier en ce qui concerne le traitement de l'HTA. En ce qui concerne la metolazone, son profil pharmacologique particulier (cf. ci-dessus) en fait une option thérapeutique intéressante notamment chez les patients présentant des oedèmes réfractaires et une insuffisance rénale.

• Diurétiques de l'anse (11-13) :

Mode d'action :

- Les diurétiques de l'anse agissent principalement en inhibant la réabsorption rénale du sodium et du chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henle. L'excrétion accrue de sodium et d'eau s'accompagne également d'une élimination plus importante des ions K⁺, H⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺.

Indications :

- La principale indication reconnue des diurétiques de l'anse est le traitement des oedèmes d'origine diverse, en particulier cardiaque, rénale et hépatique.
- L'hypertension artérielle est également une indication reconnue des diurétiques de l'anse.

Place dans la thérapie :

- Les diurétiques de l'anse sont des molécules puissantes particulièrement efficaces dans le traitement des oedèmes, indication dans laquelle ils représentent les diurétiques de référence, avec l'avantage de conserver toute leur efficacité lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min (à l'inverse de la majorité des diurétiques thiazidiques).
- Comme indiqué ci-dessus, les diurétiques de l'anse montrent une certaine efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle. Cependant, leur efficacité dans cette indication est moins bien documentée que celle des diurétiques thiazidiques. Ils devraient de ce fait n'être utilisés qu'en 2^{ème} intention, lorsque la fonction rénale est péjorée ou que l'hypertension est associée à des oedèmes réfractaires aux thiazidiques.

- Tous les diurétiques de l'anse présentent un profil efficacité/risque équivalent. Cependant, le furosémide et dans une moindre mesure le torasémide, représentent les molécules les mieux évaluées et les plus utilisées.
- Bien que le furosémide et le torasémide présentent un profil efficacité/risque comparable, l'effet diurétique du torasémide s'installe plus progressivement et peut de ce fait constituer un certain avantage pratique (début de l'effet moins abrupt). Certains patients en revanche apprécient l'effet rapide du furosémide qui leur permet d'organiser plus facilement leur activité quotidienne en fonction de la prise du diurétique.

- Doses et posologie :
- Dans le cadre du traitement des oedèmes, la dose initiale journalière est un principe de 20-40mg de furosémide ou 5-10mg de torasémide. Selon la réponse clinique, elle peut être augmentée progressivement (jusqu'à 200mg/j de furosémide ou 40-50mg/j de torasémide). Dans des situations particulières (insuffisance rénale, syndrome néphrotique, etc.), la dose peut être augmentée jusqu'à 1500mg/j de furosémide ou 400mg/j de torasémide.
 - Dans le traitement de l'HTA (sans oedème), les posologies sont en principe de l'ordre de 20-40mg/j de furosémide et 2.5-10mg de torasémide.
 - Une prise unique par jour est recommandée (en principe le matin).

Effets indésirables : cf. tableau page 12

Interactions : cf. tableau page 13

Contre-indications majeures : Insuffisance rénale et/ou hépatique grave, hypokaliémie réfractaire et hyponatrémie (cf. également Compendium suisse des médicaments).

Comparaison des molécules entre elles : En considérant les études cliniques disponibles, on peut estimer que les 4 diurétiques de l'anse enregistrés en Suisse présentent un profil efficacité/risque et un profil d'utilisation comparable. Ils sont par conséquent interchangeables.

Doses équivalentes entre les diurétiques de l'anse :

Furosémide	Torasémide	Pirétanide	Bumétanide
Oedemex, Lasix, etc.	Torasis, Torem, etc.	Arelix	Burinex
40mg	10mg	6-12mg	1mg

- Choix de la ComMed :
- **furosémide (Oedemex®) cpr sécables 40mg et amp 20mg/2ml**
 - **furosémide (Lasix®) cpr sécables 500mg et amp 250mg/25ml**
 - **torasémide (Torasis®) cpr sécables 5, 10, 20 et 200mg.**

• **Diurétiques antagonistes de l'aldostérone (11,12,14-22) :**

Mode d'action :

- Les antagonistes de l'aldostérone, comme leur nom l'indique, agissent par liaison compétitive sur les récepteurs de l'aldostérone, en particulier au niveau du tube contourné distal. Contrairement aux 2 autres grandes familles de diurétiques (diurétiques thiazidiques et de l'anse), ils ne favorisent pas l'élimination du K+.

Indications :

- La spironolactone (Aldactone) est enregistrée en Suisse dans différentes indications en particulier celles liées à un hyperaldostéronisme : insuffisance cardiaque, HTA, cirrhose avec ascite, syndrome néphrotique, certains oedèmes idiopathiques.

- Le canrénate de potassium (Soldactone) en administration intraveineuse présente globalement les mêmes indications que la spironolactone. Il est cependant réservé à un emploi à court terme, lorsque l'administration orale est problématique ou exclue.
- L'éplérénone (Inspra) en revanche, n'a actuellement d'indication autorisée que dans l'insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde récent.

- Place dans la thérapie :
- Insuffisance cardiaque : au côté des IEC (ou des sartans), des bêtabloquants et dans une moindre mesure des diurétiques hypokaliémisants (efficaces surtout sur les symptômes), les antagonistes de l'aldostérone représentent un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication (insuffisance cardiaque NYHA III-IV et post-infarctus du myocarde).
 - HTA : la spironolactone semble un peu moins efficace que les thiazidiques, mais elle peut être utilisée en association avec un diurétique hypokaliémisant dont elle limitera les effets indésirables sur les électrolytes. A noter que ce type d'association peut malgré tout conduire soit à une hypokaliémie, soit à une hyperkaliémie selon le contexte clinique.
 - Oedème : en dehors de son efficacité diurétique propre (en principe plus limitée que celle des diurétiques de l'anse) l'effet secondaire « hyperkaliémiant » de la spironolactone est parfois également mis à profit dans le traitement des oedèmes par le furosémide ou torasémide, (réduction du risque d'hypokaliémie).
 - Le canrénate de potassium est un métabolite actif de la spironolactone qui s'administre en injection intraveineuse lente ou en perfusion, lorsque l'administration per os de celle-ci n'est pas possible.

Spironolactone versus éplérénone :

- Les 2 molécules per os présentent sur le marché, la spironolactone et l'éplérénone sont chimiquement très proches. Leurs principales différences se situent au niveau de leur voie d'élimination (contrairement à la spironolactone, l'éplérénone est éliminée par métabolisation par le CYP3A4 → risque d'interaction important) et de leur évaluation clinique. La spironolactone bénéficie d'une large expérience dans de nombreuses indications (cf. ci-dessus) depuis plus de 20 ans. Elle a une efficacité démontrée dans l'insuffisance cardiaque chronique (étude RALES), réduisant de 11% la mortalité sur 2 ans. Dans l'étude RALES (15), la baisse de la mortalité est apparue à partir du 3^{ème} mois pour s'amplifier avec le temps. La spironolactone n'a cependant pas été spécifiquement étudiée dans l'insuffisance cardiaque post infarctus, bien que 54% des patients inclus dans l'étude RALES avaient une insuffisance cardiaque attribuée à une cardiopathie ischémique. L'éplérénone en revanche n'a été étudiée que dans l'insuffisance cardiaque post-infarctus récent (malheureusement sans comparaison directe avec la spironolactone) dans l'étude EPHEBUS (16), dans laquelle elle diminuait la mortalité de 2.3% sur une période de 16 mois (la baisse de la mortalité a surtout été constatée au cours du 1^{er} mois). La fréquence des hyperkaliémies sévères chez les patients traités était plus importante dans l'étude EPHEBUS que dans l'étude RALES.

Une comparaison indirecte entre ces 2 études indique un risque de gynécomastie potentiellement plus faible sous éplérénone, mais un risque d'hyperkaliémie potentiellement plus élevé avec cette dernière et une efficacité de la spironolactone probablement comparable voire supérieure (sur la durée) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

→ Force est de constater que l'éplérénone présente de nombreux points faibles en comparaison à la spironolactone (interactions médicamenteuses nombreuses, risque d'hyperkaliémie potentiellement supérieur et coût plus élevé). La spironolactone devrait donc être utilisée en première intention, reléguant l'éplérénone à un traitement de 2^{ème} ligne chez les patients insuffisant cardiaque, développant une gynécomastie/douleur des seins sous spironolactone.

- Doses et posologie :
- La posologie initiale de la spironolactone varie de 12.5 à 100mg/j en fonction des valeurs de clairance de la créatinine et des traitements concomitants. La dose journalière peut ensuite être augmentée selon la réponse thérapeutique. Elle peut parfois, lorsque les fonctions d'élimination rénale le permettent, aller jusqu'à 200mg/j.
 - Les fonctions d'élimination rénale étant rarement optimales chez les patients traités, il est rare de devoir dépasser 100mg/j ; une dose de 25mg/j est souvent suffisante.
 - Il est recommandé de renoncer au traitement si la kaliémie est > 5mmol/l. Après l'instauration du traitement, la kaliémie devrait être mesurée après une semaine, un mois, 3 mois, puis tous les 6-12 mois ou en cas d'augmentation de la dose, de risque de déshydratation, de péjoration de la fonction rénale ou d'introduction d'un autre médicament hyperkaliémiant (cf. interactions et effets indésirables).
 - L'effet complet de la spironolactone sur le rein se manifeste en général après quelques jours.
 - Une prise unique par jour est recommandée (en principe le matin).

Effets indésirables : cf. tableau page 12

Interactions : cf. tableau page 13

Contre-indications majeures : Insuffisance rénale sévère, maladie d'Addison, hyperkaliémie importante et hyponatrémie (cf. également Compendium suisse des médicaments).

Comparaison des molécules entre elles : En considérant les études cliniques disponibles, on peut estimer que la spironolactone représente l'antagoniste de l'aldostérone de 1^{ère} intention compte tenu de la large expérience dont elle bénéficie, de ses nombreuses indications reconnues et de son coût. L'éplérénone présente certains points faibles (interactions médicamenteuses nombreuses, risque d'hyperkaliémie potentiellement supérieur et coût élevé) et nous manquons encore de recul avec cette molécule. Elle ne devrait donc être utilisée qu'en 2^{ème} intention chez les patients insuffisants cardiaques développant une gynécomastie/douleur des seins sous spironolactone. L'intérêt du canrénoate de K se limite aux situations où la voie orale est indisponible.

Doses équivalentes entre les antagonistes de l'aldostérone :

Spironolactone	Canrénoate de K	Elpérénone
Aldactone	Soldactone	Inspra
100mg	100mg	100mg

- Choix de la ComMed : → **spironolactone (Aldactone®) cpr sécables 25, 50 et 100mg**
 → **canrénoate de K (Soldactone®) amp 200mg/2ml**

Le choix de la Commission des médicaments ne s'est pas porté sur un des génériques de l'Aldactone en raison de la différence de prix peu importante et du risque d'erreur et de confusion tant le nom des génériques (Xenalon et Primacton) est éloigné de celui de la molécule (DCI) et du nom original.

Effets indésirables des diurétiques :

Effets indésirables	Classes thérapeutiques		
	Thiazidiques et analogues	Diurétiques de l'anse	Antagonistes de l'aldostérone
Troubles électrolytiques et métaboliques sur :			
potassium	hypokaliémie^a	hypokaliémie^a	hyperkaliémie^b
sodium	hyponatrémie	hyponatrémie	hyponatrémie
magnésium	hypomagnésémie	hypomagnésémie	0
glucose	hyperglycémie	hyperglycémie	0
Acide urique	hyperuricémie	hyperuricémie	hyperuricémie ^c
calcium	hypercalcémie	hypocalcémie	0
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	acouphène et surdité ^d	0	0
Troubles des organes de reproduction et des seins	impuissance	0	Gynécomastie ^e , troubles menstruels et sexuels, impuissance
hypotension orthostatique et vertiges	+	+	+
Manque d'appétit et légers troubles gastro-intestinaux	+	+	+
Urticaire et éruptions cutanées	+	+	+

^a : Cet effet indésirable est un des plus fréquents des diurétiques thiazidiques et de l'anse. Il nécessite un contrôle de la kaliémie au moment de l'instauration du traitement, puis à intervalle régulier. Des études indiquent que l'association des kaliurétiques avec un diurétique d'épargne du potassium réduit partiellement le risque d'hypokaliémie.

^b : Ce trouble électrolytique représente l'effet indésirable le plus préoccupant des antagonistes de l'aldostérone. Dans le cadre d'une enquête française récente (20), près de 50% des hyperkaliémies médicamenteuses graves ($\geq 6.5\text{mmol/l}$) étaient en lien avec une prise d'antagoniste de l'aldostérone. Les facteurs favorisant les plus connus sont l'insuffisance rénale et la prise concomitante d'IEC, de sartan, d'AINS ou de sels de potassium ; une association avec un diurétique hypokaliémiant ne protège que partiellement d'une hyperkaliémie.

^c : Le risque d'hyperuricémie semble plus faible avec les antagonistes de l'aldostérone.

^d : Ces effets indésirables graves sont le plus souvent réversibles ; les diurétiques de l'anse ne devraient pas être administrés trop rapidement en IV (max. 4mg/minute pour le furosémide) ou en association avec d'autres médicaments ototoxiques.

^e : La gynécomastie sous spironolactone est généralement réversible (le développement dépend de la dose et de la durée du traitement). Il semble que l'éplérénone expose moins aux effets indésirables sur les organes de la reproduction et les seins.

0 : Effets indésirables pas ou très peu décrits pour la classe thérapeutique concernée.

Interactions pharmacodynamiques et cinétiques en lien avec les diurétiques :

	Classes thérapeutiques		
	Thiazidiques	Diurétiques de l'anse	Antagonistes de l'aldostérone
- diurétiques kaliurétiques - aminosides - corticoïdes - laxatifs stimulants - bêta-2 stimulants - théophylline - insuline	Addition d'effets hypokaliémiants	Addition d'effets hypokaliémiants	-
- sels de potassium - IEC et sartans - AINS - ciclosporine et tacrolimus - héparines - époiétines - triméthoprime	-	-	Addition d'effets hyperkaliémiants
- autres diurétiques - analogues de la vasopressine - antidépresseurs agissant sur le système sérotoninergique - certains antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine) - sulfamidés hypoglycémiants	Addition d'effets hyponatrémiants	Addition d'effets hyponatrémiants	Addition d'effets hyponatrémiants
- Ciclosporine et tacrolimus - AINS - IEC et sartans	Addition des risques d'insuffisance rénale	Addition des risques d'insuffisance rénale	Addition des risques d'insuffisance rénale
Digoxine	Augmentation de la toxicité de la digoxine en cas d'hypokaliémie	Augmentation de la toxicité de la digoxine en cas d'hypokaliémie	Prolongation de la demi-vie de la digoxine
- antiarythmiques - neuroleptiques - fluoroquinolones, macrolides - antihistaminiques - sétrons - méthadone - certains antidépresseurs	Addition des risques de torsade de pointe	Addition des risques de torsade de pointe	-
- lithium - méthotrexate - produits de contraste iodés	Diminution de l'élimination rénale de ces médicaments	Diminution de l'élimination rénale de ces médicaments	Diminution de l'élimination rénale de ces médicaments
- vitamine D3 et vitamine A - lithium - tamoxifène	Addition d'effets hypercalcémiants	-	-
- aminosides (amikacine, etc.) - vancomycine et amphotéricine - cyostatiques - céfuroxime	-	Addition d'effets ototoxiques et néphrotoxiques	-
- verapamil et diltiazem - amiodarone - erythro- et clarithromycine - fluconazole - jus de pamplemousse - certains antirétroviraux - etc.	-	-	Ces médicaments inhibent la métabolisation de l'éplérénone (cyt P450 3A4) => risques de surdosage

5. Tableau récapitulatif et changements :

Liste 2006-2007	Liste 2008-2009	Commentaires
05.01 DIURETIQUES		
THIAZIDIQUES ET ANALOGUES		
Chlortalidone : Hygroton cpr 25 mg Hygroton cpr 50 mg	Hygroton cpr 25 mg -	<u>Supprimé</u> : dosage à 50mg : consommation très faible et profil efficacité/risque moins favorable que le dosage à 25mg.
Metolazone : -	<u>Metolazon cpr 5 mg</u>	Profil d'efficacité particulier (efficacité en cas d'insuffisance rénale).
Indapamide : Fludex SR cpr retard 1.5 mg	-	<u>Supprimé</u> : consommation faible, coûts élevés et pas d'avantage clinique démontré par rapport à la chlortalidone.
DIURETIQUES DE L'ANSE		
Furosémide : Oedemex cpr 40 mg Oedemex amp 20 mg /2 ml Lasix cpr 500 mg Lasix amp 250 mg /25 ml	Oedemex cpr 40 mg Oedemex amp 20 mg /2 ml Lasix cpr 500 mg Lasix amp 250 mg /25 ml	Pas de changement
Torasémide : Torasis cpr 5 mg Torasis cpr 10 mg - Torasis cpr 200 mg	Torasis cpr 5 mg Torasis cpr 10 mg <u>Torasis cpr 20 mg</u> Torasis cpr 200 mg	La forme à 20 mg peut être utile pour limiter le nombre de comprimés à administrer, lorsque des doses importantes de torasémide sont nécessaires.
DIURETIQUES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE		
Spironolactone : Aldactone cpr 25 mg Aldactone cpr 50 mg Aldactone cpr 100 mg	Aldactone cpr 25 mg Aldactone cpr 50 mg Aldactone cpr 100 mg	Pas de changement
Canrénoate de potassium : Soldactone amp 200 mg/2 ml	Soldactone amp 200 mg/2 ml	Pas de changement
DIURETIQUES COMPOSES		
Hydrochlorothiazide + amiloride : Comilorid cpr (50+5 mg) Comilorid Mite cpr (25+2.5 mg)	- Comilorid Mite cpr (25 + 2.5 mg)	<u>Supprimé</u> : dosage à 50mg/5mg : consommation faible et profil efficacité/risque moins favorable que le dosage à 25/2.5mg.
Furosémide + spironolactone : Lasilactone cpr (20 + 50 mg)	Lasilactone cpr (20 + 50 mg)	Pas de changement
Butizide + spironolactone : Aldozone cpr (2.5 + 25 mg)	-	<u>Supprimé</u> : consommation faible, coûts élevés et dossier d'évaluation moins solide que l'association chlortalidone + spironolactone.

6. Recommandations et informations pratiques :

Au sein d'une même famille, les diurétiques présentent globalement un profil efficacité/risque comparable et sont donc en principe interchangeable.

Afin de limiter l'apparition d'effets indésirables, il est préférable de débiter un traitement diurétique par de petites doses, et d'augmenter progressivement la posologie selon la réponse clinique.

Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas de Clcr inférieure à 30ml/min (à l'exception de la metolazone). D'autre part, une dose supérieure à 25mg/jour de chlortalidone ou d'hydrochlorothiazide accroît davantage le risque d'effets indésirables que l'efficacité du médicament (plus particulièrement chez les patients âgés).

L'effet complet des diurétiques sur la tension artérielle se manifeste en quelques semaines.

Les effets indésirables les plus préoccupants des diurétiques concernent les électrolytes : en particulier les hypokaliémies pour les diurétiques thiazidiques et de l'anse et les hyperkaliémies pour les antagonistes de l'aldostérone.

Références :

1. Hypertension artérielle. Recommandations pour les médecins 2007. SSI : www.swisshypertension.ch
2. Synthèse des recommandations européennes sur l'hypertension artérielle. Ferri C, Pierini S, Croce G. Milan ; Webeyes 2007.
3. Gray T et al. American College of Clinical Pharmacy. Guidelines for therapeutic interchange. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 1666.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981.
5. Psaty BM et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534.
6. Kostis JB et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29.
7. The answer:thiazides first-line for hypertension? *Therapeutics letter* 2003; 47 (www.ti.ubc.ca).
8. Chobanian AV. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 789.
9. Hypertension artérielle : diurétiques en première ligne. *Rev Prescr* 2003; 23: 299.
10. Chlortalidone, hydrochlorothiazide, indapamid, metolazone. *Micromedex healthcare* 2008 (www.thomsonhc.com).
11. Interactions médicamenteuses, comprendre et décider, le guide 2008. Patients hypertendus. *Rev Prescr* 2007; 27 (suppl): 30.
12. Compendium Suisse des médicaments. Documed 2008.
13. Furosemide, Torasemide. *Micromedex healthcare* 2008 (www.thomsonhc.com).
14. Spironolactone, eplerenone. *Micromedex healthcare* 2008 (www.thomsonhc.com).
15. Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *NEJM* 1999; 341: 709.
16. Pitt B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM* 2003; 348: 1309.
17. Eplérenone. Infarctus récent avec insuffisance cardiaque : un me too de la spironolactone. *Rev Prescr* 2005; 25: 805.
18. CPM-CHUV. L'éplérenone (Inspra) : pas un premier choix. *GSASA Journal* 2006 ; 20 : 104.
19. Spironolactone : encore des hyperkaliémies mortelles. *Rev Prescr* 2005; 25: 668.
20. Hyperkaliémies médicamenteuses graves trop fréquentes. *Rev Prescr* 2007; 27: 827.
21. Waeber B. Le renouveau des antagonistes de l'aldostérone. *Rev Med Suisse* 2006 ; 1 : 2055.
22. Muller O et al. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde. *Rev Med Suisse* 2007 ; 2 : 1401.

JW

Chapitre 05.02 : Spasmolytiques urinaires

1. Introduction :

Les spasmolytiques urinaires représentent une des options thérapeutiques de l'incontinence urinaire due à une vessie hyperactive en cause dans **l'incontinence urinaire par impériosité et l'incontinence urinaire mixte**. Cette famille thérapeutique n'a aucune indication dans l'incontinence urinaire d'effort (cf. ci-dessous) ^[1-5].

La prévalence de l'incontinence urinaire est estimée entre 10 et 50% selon la population étudiée et la définition retenue de l'incontinence urinaire, elle augmente avec l'âge et touche 50 à 70% des patients vivant en institution. Elle touche les femmes à 85% ^[1-5].

L'incontinence urinaire est définie par toute fuite involontaire d'urine.

On distingue plusieurs formes d'incontinence ^[1-6] :

- **L'incontinence urinaire d'effort** (= incontinence de stress ; 50% des incontinenances ^[6]) est caractérisée par une fuite involontaire d'urine, non précédée du besoin d'uriner, qui survient à l'occasion d'un effort (toux, rire, éternuement, saut, course, soulèvement de charges, etc.) ;
- **L'incontinence urinaire par impériosité** (= incontinence d'urgence, vessie hyperactive ; 10 % des incontinenances ^[6]) est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrépessible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée ;
- **L'incontinence urinaire mixte** combine les deux types de symptômes et souvent l'un des types de symptômes est plus gênant que l'autre pour le patient (35% des incontinenances ^[6]) ;
- **L'incontinence urinaire par regorgement** est une perte involontaire d'urine associée à une distension vésicale ou une rétention vésicale chronique. Elle est due à un muscle détrusor peu contractile ou à une obstruction mécanique ou neurologique. La sensation de miction est souvent absente et l'énurésie fréquente.
- **Les incontinenances liées à des causes externes à l'appareil urinaire** : ce sont les incontinenances dues à des troubles cognitifs, psychiques, métaboliques, à la médication, etc.

2. Pharmacologie et familles thérapeutiques :

Les spasmolytiques urinaires disponibles sur le marché pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité et l'incontinence urinaire mixte sont les suivants :

- | | |
|------------------------------|--|
| Anticholinergiques : | - oxybutynine (Ditropan, Lyrinel)
- toltérodine (Detrusitol)
- chlorure de trospium (Spasmo-Urgénine Néo)
- darifénacine (Emselex)
- solifénacine (Vesicare) |
| Flavonoïde antispasmodique : | - flavoxate (Urispas) |

De quelles évidences dispose-t-on aujourd'hui ?

- Bien que statistiquement supérieure au placebo, l'efficacité des anticholinergiques urinaires est cliniquement discutable.
- Les nouvelles molécules (darifénacine, solifénacine) n'apportent aucun avantage clinique démontré par rapport aux anciennes (chlorure de trospium, toltérodine ou oxybutynine).
- Le flavoxate (Urispas) n'a pas d'évidence clinique démontrée.

Anticholinergiques ^[7-25, 32-34]

En considérant les études cliniques à disposition dans la littérature, tous les médicaments de cette classe présentent un profil efficacité/risque comparable. En général, ils ont une légère efficacité symptomatique statistiquement significative (mathématiquement significative) dans l'incontinence urinaire par impériosité. Cependant, la signification de cette amélioration est très modeste et d'intérêt clinique douteux si l'on considère les effets indésirables auxquels ces médicaments exposent. En effet, ces traitements présentent :

- Une efficacité à peine supérieure au placebo.
Sur un total de 12 mictions journalières, réduction du nombre de mictions de 15 à 25% sous traitement anticholinergique versus 10 à 15% sous placebo ; sur un total de 16 incontinences par semaine, réduction de 60 à 70% sous traitement anticholinergique versus 50 à 60% sous placebo. Si l'on considère le médicament à lui seul, il ne permet pas de régler le problème de l'incontinence.
- Une incidence d'effets indésirables élevés pour toutes les molécules y-compris les nouveautés (sécheresse buccale, constipation, troubles de la vision, etc.).
- Un effet uniquement symptomatique (sans effet sur l'évolution des troubles).
- Un délai d'action prolongé (réponse initiale après environ 2 semaines et pic d'efficacité maximale après 4 à 8 semaines).

Les deux premiers points sont confirmés par une méta-analyse parue dans le BMJ en 2003 ^[7] qui a repris les données de 32 essais versus placebo et sur un total de 6800 patients. Cette méta-analyse étudiant l'efficacité de 7 anticholinergiques, dont la darifénacine, l'oxybutinine, la toltérodine et le chlorure de trospium est considérée comme une référence dans le domaine et citée dans la plupart des guidelines internationaux. Différents autres éléments ressortent de cette méta-analyse :

- Selon les auteurs, l'importance de l'effet placebo pourrait être liée à la participation même aux études, par exemple par le fait de tenir un calendrier mictionnel.
- Le placebo ne peut être assimilé à une absence de traitement, étant donné que dans la plupart des études, chaque groupe recevait une information comportementale simultanément au traitement (changement de comportement par adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, etc.). Ceci tend à indiquer qu'en pratique clinique l'efficacité des anticholinergiques pourrait plus provenir de la prise en charge globale du patient (en particulier rééducation de la vessie), plutôt que par l'effet pharmacologique du médicament seul.
- Une partie importante des études évaluées était financée par l'industrie pharmaceutique et celles-ci présentaient des résultats plus favorables que les études indépendantes.

Les auteurs de cette méta-analyse concluaient que, bien que statistiquement significative, la différence clinique entre les anticholinergiques et le placebo était très faible, hormis une augmentation de la sécheresse buccale chez les patients recevant le traitement médicamenteux. Pour la plupart des « outcomes » étudiés, la différence observée entre le traitement anticholinergique et le placebo était cliniquement discutable. Aucune des études analysées ne procurait des données sur les effets à long terme.

Comme indiqué dans le cadre du bulletin d'information PIJ-medic.info n°11, les études cliniques à disposition ^[21-26] indiquent que les nouvelles molécules comme la darifénacine (Emselex) et la solifénacine (Vesicare) ne présentent aucun avantage cliniquement clair par rapport aux traitements antérieurs de la « vessie hyperactive » (chlorure de trospium, toltérodine, etc.). Ces nouvelles molécules sont onéreuses et plusieurs incertitudes demeurent quant au profil efficacité/sécurité à long terme (notamment leurs interactions avec d'autres médicaments).

Flavonoïde antispasmodique ^[27-31]

Le flavoxate est un flavonoïde présenté par le fabricant comme un antispasmodique urinaire, dont le mécanisme d'action n'est pas été clairement élucidé. Les essais cliniques publiés ne démontrent pas que le flavoxate soit plus efficace que le placebo dans ses indications officielles, en particulier l'incontinence urinaire.

3. Schémas thérapeutiques

Traitement de l'incontinence urinaire par impériosité ou mixte due à une vessie hyperactive:

Chez la femme :

- Selon les recommandations nationales et internationales (ANAES française ^[3], AHCPR américaine ^[4], etc.), le traitement de l'incontinence urinaire par impériosité (vessie hyperactive) est le suivant:
 1. Traitements comportementaux (adapter les apports liquidiens au cours de la journée, tenir un calendrier mictionnel, éviter les mictions forcées, espacer progressivement les mictions, éviter les protections préventives afin de ne pas perdre les réflexes du périnée, etc.)
 2. Rééducation périnéo-sphinctérienne par électrostimulation, biofeedback et gymnastique douce (traitements de physiothérapie).
 3. Traitement pharmacologique par anticholinergiques urinaires, en considérant les limites de la thérapie (efficacité faible et effets indésirables).
- La durée minimale du traitement pour observer une efficacité est de plusieurs semaines.
- Sans efficacité notable après 3 mois, la balance efficacité/risque devient clairement défavorable.
- Surveiller les effets indésirables, en particuliers chez les patients âgés (attention aux troubles de la fonction cognitive à l'apparition d'un globe vésicale et autres effets indésirables anticholinergiques).
- Il est clair que les patients avec sonde urinaire ou protections urinaires ne présentent en principe pas d'indication à un traitement anticholinergique urinaire.
- A l'heure actuelle, les molécules les plus anciennes sont à préférer : elles sont au bénéfice d'un recul clinique plus important, leur profil d'effets indésirables et les risques d'interactions sont mieux documentés. Leur prix est le plus souvent inférieur à celui des nouveautés.

Chez l'homme :

Il n'y a en principe pas d'indication à l'utilisation des spasmolytiques urinaires chez l'homme. La cause de l'incontinence n'est le plus souvent pas liée à une hyperactivité de la vessie, mais à un prostatisme, un regorgement ou la conséquence d'un traitement chirurgical. La prise en charge d'une incontinence urinaire chez l'homme doit faire l'objet d'investigations par un urologue.

4. Comparaison par famille et choix des médicaments de la liste :

SPASMOLYTIQUES URINAIRES ANTICHOLINERGIQUES :

Le mécanisme d'action présumé des anticholinergiques est une diminution des contractions involontaires de la vessie et par là, la pression sur le détrusor. Ils agissent sur les récepteurs muscariniques, avec une sélectivité plus ou moins différente pour les récepteurs M1, M2 et M3. Physiologiquement le récepteur M3 semble être le sous-type le plus important dans la régulation de la contraction de la musculature vésicale, mais il se situe également au niveau d'autres organes (glandes exocrines, voies respiratoires, tube digestif, etc.).

Il n'existe pas d'évidence clinique indiquant que la sélectivité d'une molécule pour le récepteur M3 présente un intérêt dans le cadre du traitement de l'incontinence.

Effets indésirables principaux :

- Sans surprise, les effets indésirables de cette famille thérapeutique sont avant tout de type anticholinergique (peau sèche, vision floue, confusion, somnolence, nausées, constipation et sécheresse buccale marquée). Leur sévérité est dose-dépendante.
- Les effets indésirables centraux (somnolence, confusion) apparaissent théoriquement dans une moindre mesure avec les molécules hydrophiles (en particulier le chlorure de trospium), car elles ne passent que difficilement la barrière hémato-encéphalique (intérêt en particulier chez les patients âgés). Cependant, aucune étude solide étayant cette hypothèse n'a été répertoriée (recherche Medline). Seule une petite étude publiée en 2005 ^[29] sur 60 patients indiquait un moindre effet sur l'ECG du trospium en comparaison à l'oxybutynine.
- La sécheresse buccale est l'effet secondaire le plus fréquent et le plus gênant pour les patients. Elle survient avec tous les anticholinergiques avec une fréquence supérieure à 10%.
- Une augmentation significative du résidu post-mictionnel a été observée sous traitement. Compte tenu du risque de rétention vésicale sous anticholinergiques, un globe vésical, surtout chez les patients âgés peut apparaître.
- La sélectivité pour les récepteurs M3 est un argument de vente de plusieurs firmes pharmaceutiques (soutenant une diminution des effets secondaires anticholinergiques). Cependant les études cliniques ne montrent pas un profil de tolérance notablement différent entre les anticholinergiques commercialisés en Suisse. Les récepteurs M3 se trouvant également dans la muqueuse buccale et le tractus digestif, ils sont également responsables d'effets secondaires tels que sécheresse buccale ou troubles digestifs.
- La solifénacine a provoqué un allongement de l'intervalle QT (arythmie) dans des essais cliniques. Cet effet secondaire décrit pour la solifénacine l'est probablement pour toute la classe des anticholinergiques ^[32].

Interactions ^[33] :

- Interaction pharmacodynamique avec tous les médicaments présentant des propriétés anticholinergiques (neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques, certains antiparkinsoniens, antitussifs, bronchodilatateurs, etc.)
- Les molécules métabolisées par le cytochrome P450 (darifénacine, solifénacine, toltérodine, oxybutinine), peuvent présenter des interactions cliniquement significatives lorsqu'elles sont associées à des médicaments inhibiteurs ou des inducteurs.
- Le trospium étant en revanche éliminé principalement sous forme inchangée par les reins, il ne présente en principe pas d'interaction au niveau du cytochrome P450.

Posologies dans des situations particulières :

- Chez les patients présentant une fonction rénale ou hépatique altérée, ou encore un potentiel d'interactions pharmacocinétiques, la dose doit être diminuée. Une adaptation de la posologie pose problème avec la toltérodine dans la mesure où la dose de 2mg n'est pas comprise dans le forfait « médicament » des hôpitaux et EMS.
- Le trospium étant éliminé par les reins sous forme inchangée, il est indiqué d'adapter la posologie en fonction de la clearance de la créatinine (notamment chez le patient âgé).

Place dans la thérapie :

→ Les anticholinergiques sont en principe proposés en deuxième intention après les mesures comportementales et la rééducation périnéo-sphinctérienne tout en sachant que leur efficacité sera marginale.

- L'oxybutinine est la molécule de référence citée dans la plupart des recommandations et revues consultées, mais elle semble provoquer plus d'effets indésirables que les autres molécules de cette famille, en particulier une sécheresse buccale.
- Comme tous les médicaments à composante anticholinergique, cette classe thérapeutique doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés qui sont particulièrement sensibles aux effets indésirables centraux. Théoriquement, ceux-ci devraient être plus limités avec le chlorure de trospium.

Au niveau des coûts :

- Les spasmolytiques urinaires sont relativement chers. De 1.- à 2.- par jour (prix public) avec les anciennes molécules (Spasmo-Urgenin, Ditropan), ils peuvent atteindre 2.- à 3.- par jour avec les nouvelles (Detrusitol, Emselex, Vesicare).

Choix de la ComMed :

→ **Chlorure de trospium (Spasmo-Urgénine Néo) 20mg.**

Bien que le rapport bénéfice/risque des traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire soit controversé et l'efficacité de ces molécules limitée, la Commission des médicaments souhaite maintenir dans la liste des médicaments un anticholinergique urinaire, pour les patients chez qui les mesures comportementales ou de rééducation sont insuffisantes ou non indiquées. Il est recommandé de bien peser l'indication du traitement médicamenteux (éviter autant que possible les anticholinergiques chez les patients polymédiqués) et de faire un test de quelques mois.

Le chlorure de trospium (Spasmo-Urgénine Néo) est retenu en raison de son prix, du faible risque d'interactions avec d'autres médicaments et d'une pénétration centrale potentiellement plus faible. Penser à adapter la posologie en fonction de la clearance à la créatinine.

Tableau d'équivalence :

Posologie journalière équivalente (à adapter si nécessaire en fonction de la clearance à la créatinine)

	Detrusitol SR	Ditropan	Emselex	Spasmo-Urgénine Néo	Lyrinel oros	Vesicare
Posologie journalière	1 x 2-4mg	3 x 5mg	1 x 7.5-15mg	1-2 x 20mg	5 à 15mg	1 x 5-10mg

5. Recommandations et informations pratiques :

Le recours à un traitement anticholinergique en cas d'incontinence urinaire par impériosité ou mixte n'est jamais une urgence, l'efficacité du traitement se développant sur plusieurs semaines.

Les traitements comportementaux et de rééducation devraient être proposés en première intention.

Bien peser l'indication en considérant l'efficacité et le risque du médicament.

Utiliser les spasmolytiques urinaires avec prudence chez le patient âgé et penser à adapter la posologie en fonction de la clearance à la créatinine, si nécessaire.

Sans effet notable sur la qualité de vie après 3 mois, le traitement ne devrait pas être poursuivi.

Les effets secondaires sont fréquents et peuvent péjorer la qualité de vie du patient. Selon leur intensité, il est recommandé de stopper le traitement.

Il n'y a aucune indication à prescrire un anticholinergique chez les patients sous sonde urinaire ou protection permanente.

Il est possible de passer d'un anticholinergique urinaire au Spasmo-Urgénine durant l'hospitalisation, ce médicament ayant une efficacité similaire aux autres anticholinergiques, mais des effets secondaires et un risque d'interaction potentiellement moindre.

Ce document a été validé par le Dr Roland Chiffelle et le Dr Jean-Emmanuel Lalive, urologues de l'Hôpital du Jura et de l'Hôpital du Jura bernois.

Références :

1. Comité de rédaction, Les traitements de l'incontinence urinaire d'effort chez la femme, Pas de place pour les médicaments, La Revue Prescrire, Juillet-août 2005/ Tome 25 N°2 63 p.514-9.
 2. Base de données Uptodate, Clinical presentation and diagnosis of urinary incontinence, Treatment of urinary incontinence, Epidemiology, risk factors and pathogenesis of urinary incontinence, site internet <http://www.utdol.com>, 2007.
 3. ANAES : Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale, mai 2003, service des recommandations professionnelles, rapport. Site internet : www.anaes.fr
 4. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Urinary incontinence in adults : acute and chronic management. Clinical practice guidelines. Rockville (MD): AHCPR; 1996, site internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (Holmes, Montz and Stanton 1989 ; Moore, Hay, Imrie et al., 1990 ; Riva and Casolari, 1984 ; Tapp, Cardozo, Versi, et al., 1990 ; Thuroff, Bunke, Ebner, et al., 1991 ; Zeegers, Kiesswetter, Kramer, et al., 1987).
 5. Norton P, Brubaker L., Urinary incontinence in women, The Lancet, Seminar, Vol 367, January 7, 2006, p.57-67
 6. Jung M. et al, Incontinence urinaire en pratique ambulatoire, Revue Médicale Suisse, 2006 ;2 :2332-5
 7. Herbison P, Hay-Smith J et al., Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo,... BMJ 2003 April 19; 326(7394):841, download from bmj.com on 30 January 2007.
 8. Millard et al., Clinical efficacy and safety of tolterodine, ...J Urol 1999;161(5):1551-5
 9. Van Kerrebroeck et al., Tolterodine once daily, superior efficacy,... Urology 2001;57(3):414-21
 10. Jacquetin, Wyndaele, Tolterodine reduces the number of urge incontinence episodes,... Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;98(1) :97-102
 11. Malone-Lee et al., Tolterodine: a safe and effective treatment for older patients with overactive bladder, J Am Geriatr Soc 2001; 49(6):700-5
 12. Jonas et al., Efficacy and safety of two doses of tolterodine... World J Urol 1997 ; 15(2) :144-51.
 13. Clemett D et al., Tolterodine: a review of its use,... Drugs Aging 2001; 18(4):277-304
 14. Harvey MA, Barker K, Wells GA. Tolterodine versus oxybutinine in the treatment of urge urinary incontinence: a meta analysis. Am J Onstet Gynecol 2001; 185(81):56-61
 15. Jünemann KP et al., Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine..., Neurourol Urodyn 2000;19:488-90.
 16. Wiedermann A, et al., New aspects of therapy with trospium chloride...Eur J Geriatr 2001;3(1):41-5.
 17. Fröhlich G, et al., Trospium chloride in patients with detrusor overactivity,...Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40(7):295-303
 18. Madersbacher H et al., Trospium chloride vesus oxybutinine,..., Br J Urol 1995;75(4):452-6.
 19. Osca-garcia JM et al., A comparison of trospium chloride and oxybutinine,... Urol 1997,10(A):40-4
 20. Höfner K et al., Tolerability and efficacy of trospium chloride in a long term treatment,... Neurourol Urodyn 2000;19:487-8.
 21. Chapple CR, Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flowEur Urol. 2005 ;48(1) :102-9 (ISSN :0302-2838)
 22. Zinner N, et al., Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist,... World J Urol, 2005; 23(4):248-52 (ISSN:0724-4983)
 23. Zinner N, et al. Efficacy ant tolerability of darifenacin,... World J urol. 2005 ;23(4) :248-52 (ISSN :0724-4983)
 24. Comité de rédaction, Solifenacin in overactive bladder syndrome : profil report, Drugs Ther Perspect 2006 ; Vol 22, N°5.
 25. Chapple CR, A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin (STAR), European Urology 48, 464-470
 26. Haab F, Long Term Open label Solifenacin treatment associated with Therapy..., European Urology, 47 376-384.
 27. Zeegers AGM et coll, Conservative therapy of frequency, urgency and urge incontinence: a double blind clinical trial of flavoxate, oxybutinine, emepromium and placebo, World J Urol 1987;5:57-61
 28. Milani R et coll, Double-blind crossover comparison of flavoxate and oxybutinine, ... Int Urogynecol J 1993 ;4 :28-33
 29. Chapple CR et coll, Double-blind, placebo controlled, cross over study of flavoxate,...Br J Urol 1990;66:491-494
 30. Comité de rédaction, Flavoxate, La Revue Prescrire, Janvier 1996 Tome 16 n°158 p.16-17
 31. Todorova A et al, Effects of tolterodine, trospium chloride and oxybutinine on the central nervous system, J Urol. 2005 Aug; 174 (2):588-9.
 32. Base de données, Facts & Comparisons, 2005.
 33. Base de données Micromedex, site internet www.thomsonhc.com
- A lire aussi :
34. Comité de rédaction, Solifenacine, 5ème anticholinergique d'intérêt clinique douteux, La Revue Prescrire, Mai 2005, Tome 25 n°261 p.336-8
 35. Comité de rédaction, Drugs for overactive Bladder Symptoms, Therapeutics initiative, Sept-Dec 2005, n°57.
 36. Comité de rédaction, Toltérodine, un anticholinergique de plus pour la vessie, La Revue Prescrire, Février 1999, Tome 19 n°192 p.97-100
 37. Comité de rédaction, Trospium, aucun progrès sur l'oxybutinine,... La Revue Prescrire, Juin 2001, tome 21 n°218 p.414-5
 38. Meyhoff HH et coll, Placebo – the drug of choice in female motor urge incontinence? Br J Urol 1983; 55:34-37
 39. Raneer Thakar, Management of urinary incontinence in women, BMJ 2000 novembre 25 ;321(7272) :1326-1331)

Chapitre 05.99 : Médicaments de l'hyperplasie bénigne de la prostate

1. Introduction :

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une affection extrêmement fréquente qui touche plus de 50% des hommes de 60 ans et 90% de ceux de 85 ans. Elle est considérée comme une évolution physiologique liée à l'âge plus qu'une réelle pathologie. Les conséquences de l'augmentation du volume de la prostate affectent parfois la qualité de vie du patient et se manifestent par des troubles urinaires du bas appareil (TUBA), qui peuvent être obstructifs (jet urinaire faible ou hésitant, vidange incomplète, rétention d'urine, etc.) ou irritatifs (mictions fréquentes, urgentes, nycturie, incontinence d'urgence, etc.). A noter que la sévérité des TUBA n'est pas corrélée au volume de la prostate. Ces symptômes évoluent spontanément au cours du temps dans le sens de l'amélioration comme de la dégradation. Cependant, les patients souffrant d'HBP ne présentent pas plus de risque de développer un cancer de la prostate que les patients indemnes de cette affection. Les complications graves de type rétention urinaire aiguë ou insuffisance rénale sont rares (le taux de rétentions urinaires aiguës est de l'ordre de 0,6 à 2% par an en cas d'HBP). Il est exceptionnel que l'HBP mette en jeu le pronostic vital ^[1-4].

2. Pharmacologie et familles thérapeutiques :

Les traitements médicamenteux à disposition sont les suivants :

Alpha-bloquants :	- alfuzosine (Xatral Uno) - tamsulosine (Pradif T, Omix) - terazosine (Hytrin BPH)
Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase :	- finastéride (Proscar) - dutastéride (Avodart)
Médicaments de phytothérapie :	- extraits de <i>Pygeum africanum</i> <i>Serenoa repens</i> , etc.

Les alpha-bloquants diminuent le tonus au niveau de la musculature lisse de la prostate et du col de la vessie.

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductases inhibent la production de dihydrotestostérone.

Le mécanisme d'action des extraits phytothérapeutiques est peu clair.

De quelles évidences cliniques dispose-t-on aujourd'hui ?

- Les traitements médicamenteux présentent une efficacité symptomatique modeste (diminution du score I-PSS* de 2 à 3 points sur 35 ; augmentation du débit urinaire de l'ordre de 1 à 2 ml/seconde par rapport au placebo).
- L'efficacité symptomatique des alpha-bloquant se fait sentir rapidement, celle des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase après plusieurs mois.
- Les traitements combinant alpha-bloquants et inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ne sont pas conseillés en première intention, mais chez un petit sous-groupe de patients clairement identifiés.
- Les preuves d'efficacité des médicaments phytothérapeutiques manquent.

* Score **I-PSS** (Score International Symptomatique de la Prostate) :

Test de référence sous forme de questionnaire évaluant la symptomatologie des TUBA et la qualité de vie du patient. Il permet d'évaluer l'évolution de l'HBP dans le temps et la réponse au traitement.

Score de 0-7 = troubles légers ; 8-19 = troubles modérés ; 20-35 = troubles sévères

Autres tests comparables : American Urological Association Symptom Index (AUASI) et Boyarsky Symptom Score

Alpha-bloquants [5-15]

- Dans les études cliniques, les alpha-bloquants présentent une efficacité modeste dans les TUBA en rapport avec l'HBP (perception des bénéfices après quelques jours de traitement). L'amélioration de la qualité de vie du patient, jugée souvent selon le score I-PSS, n'est jamais bien supérieure au placebo (diminution en moyenne du score de 2 à 3 points sur 35 par rapport au placebo). Les alpha-bloquants ont démontré une efficacité symptomatique modérée sur les manifestations fonctionnelles de l'HBP (le débit urinaire s'améliorant de 1 à 2 ml/sec en moyenne).
- Les alpha-bloquants présentent tous une efficacité similaire. Ils sont significativement plus efficaces que le placebo. La supériorité de l'un ou l'autre alpha-bloquants n'a pas été démontrée et une étude a montré une efficacité similaire de la tamsulosine (0.4mg/j) à l'alfuzosine (10mg/j).
- Ils n'ont aucun effet sur la progression de la maladie (pas d'impact sur les complications telle la rétention urinaire aiguë ou la nécessité d'une intervention chirurgicale). Le recours aux alpha-bloquants ne justifie pas de différer sans raison valable un acte chirurgical quand celui-ci est indiqué.
- Les vertiges (environ 5-20%), l'hypotension orthostatique (1-8%) et les troubles de l'éjaculation (1- à 4,5%) font partie des effets secondaires les plus fréquemment cités dans les études cliniques.

Inhibiteurs 5-alpha-réductase [5, 16-17]

- Dans les essais cliniques, leur supériorité sur placebo n'a été démontrée que lorsque le volume prostatique était supérieur à 40ml.
- Un essai randomisé a comparé en double aveugle dutastéride (0,5mg/j) versus finastéride (5mg/j). L'amélioration des symptômes n'a pas été statistiquement différente entre les 2 groupes.
- Leurs effets apparaissent après environ 6 mois de traitement. Ils ont une action modeste sur les signes fonctionnels (augmentation du débit de 1 à 2 ml/sec par rapport au placebo). Les symptômes péjorant la qualité de vie du patient sont diminués de façon modeste (diminution du score AUASI d'environ 2 points sur un total de 35 de mieux que le placebo).
- Un essai a montré que, par rapport au placebo, la prise de finastéride pendant 1 an chez 1000 patients permettait d'éviter 4 cas de rétention aiguë d'urine (2 cas versus 6 cas), au côté d'effets indésirables nombreux. La rétention urinaire aiguë est en effet très rare dans la population atteinte d'HBP (incidence de 0,6 à 2%).
- Les effets indésirables les plus importants parus dans les études cliniques (chez environ 2% à 10% des patients) sont essentiellement les troubles sexuels (impuissance, troubles de l'éjaculation, baisse de la libido).

Médicaments à base de plantes [5, 18-20]

- L'évaluation des extraits de plante (*Pygeum africanum*, *Serenoa repens*, etc.) souffrent d'un manque de données fiables. Ils n'ont pas fait l'objet d'études de méthodologie satisfaisante (études de petite taille, de courte durée, effectuées avec des doses variées d'extrait de plantes, qui donnent des résultats contradictoires).
- Vu le manque de preuve quant à leur efficacité les médicaments de phytothérapie n'ont pas de place dans la liste des médicaments d'une institution de soins (hôpitaux ou EMS).

3. Schémas thérapeutiques

Quand débiter le traitement et quel traitement?

Avant de débiter un traitement médicamenteux, il peut être bon d'informer le patient que :

- Les TUBA ont une grande variabilité spontanée dans le temps, dans le sens de l'amélioration comme de la dégradation.
- Les patients souffrant d'HBP ne présentent pas plus de risque de développer un cancer de la prostate que les patients indemnes de cette affection.
- Le traitement médicamenteux des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate présente une efficacité modeste et des effets indésirables relativement fréquents (troubles sexuels (1-10%), vertiges (5-20%), hypotension (1-8%)).

En considérant les différentes guidelines internationales (ANAES [21], AUA [22], etc.) , les recommandations suivantes peuvent être proposées :

- **En l'absence de complication et si la gêne symptomatique est légère** ou considérée comme acceptable par le patient (score I-PSS inférieur à 8), une évaluation annuelle peut être suffisante, pour apprécier l'évolution des symptômes, leur retentissement sur la qualité de vie et l'absence de complication.
- **Si la gêne symptomatique est considérée comme non acceptable** par le patient et si le score I-PSS est jugé élevé (supérieur à 8 points), un traitement médicamenteux par un alpha-bloquant peut être proposé et réévalué après 6 à 12 mois (fenêtre thérapeutique).
- **S'il y a présence de complications** comme hématurie, infection urinaire, diverticules non symptomatiques, un traitement chirurgical ou médicamenteux est recommandé.
- **S'il y a présence de complications sévères** (par exemple rétention aiguë d'urine récidivante, calculs vésicaux, diverticules vésicaux symptomatique ou insuffisance rénale liée à l'HBP), **ou lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas**, un traitement chirurgical est à envisager.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé, les alternatives sont les suivantes :

1) Monothérapies :

Alpha-bloquants : dans le but de diminuer les symptômes liés à l'HBP.

Posologie : 1 fois par jour, en principe le matin.

Contrairement à l'alfuzosine et la tamsulosine, la terazosine requiert un titrage ainsi qu'une surveillance accrue en début de traitement ainsi qu'à chaque changement de doses, du fait du fort risque d'hypotension orthostatique. La dose étant définie selon la tolérance, une équivalence de dose par rapport aux autres molécules n'a pas été définie.

Equivalence des doses :

Principe actif	Spécialité	Dose
Alfuzosine	Xatral Uno et génériques	10 mg
Tamsulosine	Pradif T	0.4 mg

Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase : dans le but de diminuer le volume de la prostate agrandie et dans une certaine mesure les symptômes liés à l'HBP. Ce traitement nécessitant la mesure du volume de la prostate, il devrait faire l'objet d'une consultation d'un urologue.

2) Traitement combiné :

Association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase durant quelques mois puis, le plus souvent, poursuite avec l'inhibiteur de la 5-alpha-réductase seul.

Limites du traitement combiné :

- Comme indiqué plus haut, seuls les patients avec un adénome supérieur à 40ml peuvent tirer un bénéfice d'un traitement avec un inhibiteur de la 5-alpha-réductase [16].
- Les effets secondaires de chaque molécule s'additionnent lors d'un traitement combinés.

- Le coût d'un traitement combiné est élevé.

L'association de plusieurs médicaments à visée symptomatique dans l'HBP présente peu ou pas d'intérêt à long terme, selon l'avis des consultants de plusieurs revues indépendantes (la Revue Prescrire (F), Therapeutics Initiative (CAN), etc.). De plus, le profil d'effets indésirables à long terme n'est pas connu [1, 23-25].

Quel suivi ?

Evaluer la situation (score I-PSS, discussions avec le patient, incidence des effets secondaires) **3 à 6 mois après l'instauration du traitement** (3 mois pour les alpha-bloquants, 6 mois pour les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase) **puis tous les 6 à 12 mois** (faire une fenêtre thérapeutique).

Si la gêne persiste malgré le traitement médicamenteux, une chirurgie peut être envisagée.

Un traitement médicamenteux de l'HBP n'a pas lieu d'être chez un patient avec une incontinence totale, une sonde urinaire ou lorsque les effets secondaire peuvent avoir des conséquences graves (patient à fort risque de chute, par exemple).

4. Comparaison par famille et choix des médicaments de la liste :

ALPHA BLOQUANTS :

Effets indésirables principaux :

- L'hypotension orthostatique, les vertiges, des céphalées, des rhinites et des troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde) font partie des effets secondaires les plus fréquents (environ 10% des patients). Chez les hommes âgés, les alphabloquants entraîne un risque de chute et de fracture du col fémoral secondaire à une hypotension orthostatique (surtout la terazosine).
- Seules l'alfuzosine et la tamsulosine ont fait l'objet d'études randomisées contrôlées évaluant les effets secondaires sexuels. Le taux de trouble sexuels est variable d'une étude à l'autre. Jusqu'à 2% des patients souffrent d'une baisse de la libido, de 1 à 3% d'insuffisance érectile et jusqu'à 4,5% de troubles de l'éjaculation (à noter que les taux maximaux étaient observés dans les études évaluant la tamsulosine).
- Des cas de syndrome de l'iris hypotonique périopératoire au cours d'un traitement chirurgical de la cataracte chez des patients traités par tamsulosine ont été rapportés. L'hypotonie de l'iris s'oppose notamment à la dilatation de la pupille, ce qui gêne l'opérateur, et augmente le risque de complications liées à l'utilisation d'écarteurs mécaniques. Il ne semble pas que l'arrêt d'administration des alpha-bloquants quelques jours avant l'opération apporte un avantage.

Interactions [33] :

- La prise concomitante d'autres alpha-bloquants et de médicaments antihypertenseurs peut amener à un effet additif entraînant une hypotension artérielle.
- Les voies métaboliques (principalement hépatiques) des alpha-bloquants sont encore mal connues et les interactions mal documentées.
- Des cas d'interactions entre la tamsulosine et la warfarine (antivitamine K) ont été signalés (augmentation ainsi que diminution de l'INR).

Contre-indications majeures :

- Hypersensibilité, hypotension orthostatique, association avec d'autres alpha-bloquants.

Adaptation posologique dans des situations particulières :

- La tamsulosine et l'alfuzosine sont éliminés principalement par voie de métabolisation hépatique. Les données sur l'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sont lacunaires.

Remarque :

- Des études de petites envergures ^[26-29] ont été menées dans le but de démontrer l'efficacité de la tamsulosine chez des patients atteints de colique néphrétique, de l'alfuzosine chez des patients avec rétention urinaire aiguë (recours à un cathéter) ou de ces deux alpha-bloquants pour améliorer la reprise des mictions après un sondage urétral. Il est à rappeler que l'usage des alpha-bloquant dans une indication autre que celle autorisée par Swissmedic (troubles fonctionnels lors d'HBP) implique la responsabilité directe du prescripteur en cas d'effets indésirables et d'incident (off label use).
- Une méta-analyse récente parue dans le Lancet (2006 ; 368 ; 1171-9) ^[30] indiquait qu'une étude randomisée de bonne qualité serait nécessaire pour confirmer l'efficacité des alpha-bloquants et des anticalciques, qui semblent représenter une option thérapeutique intéressante pour faciliter le passage de calculs lors de colique néphrétique.

Place dans la thérapie :

→ Dans le cadre des institutions affiliées à la PIJ, comptant un nombre élevé de patients nécessitant des soins chroniques, il paraît souhaitable de disposer en liste un médicament pour soulager les TUBA et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate, quand bien même aucun médicament ne démontre une efficacité remarquable par rapport au placebo. Dans tous les cas, la nécessité du traitement devrait être réévaluée tous les 6 à 12 mois.

Au niveau des coûts :

Les traitements médicamenteux de l'HBP sont onéreux (environ CHF 2.- par jour en prix public)

Choix de la ComMed :

→ **Alfuzosine 10mg (générique du Xatral uno)**

Le profil bénéfice/risque des alpha-bloquants est comparable entre l'alfuzosine et la tamsulosine. Les alpha-bloquants de longue durée d'action (Pradif, Xatral uno et génériques) ont l'avantage de ne pas nécessiter de titrage en début de traitement et de rendre le traitement quotidien plus pratique (une prise quotidienne). Le choix entre tamsulosine et alfuzosine se base sur des critères économiques.

INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA REDUCTASE :

Effets secondaires principaux :

- Les effets indésirables sont essentiellement d'ordre sexuel ^[31, 32] (impuissance, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation). Selon les études, la baisse de la libido varie de 2 à 5%, l'insuffisance érectile de 5 à 16%, les troubles de l'éjaculation de 1 à 8%. On sait que ces difficultés sexuelles augmentent avec l'âge, mais ces médicaments doublent voir triple leur incidence par rapport au placebo.
- L'effet au long cours de la diminution du taux de dihydrotestostérone sur plusieurs paramètres physiologiques (osseux, lipidique ainsi que sur les spermatozoïdes par exemple) nécessiteraient des recherches plus approfondies.
- Les concentrations sanguines de PSA sont abaissées environ de moitié sous inhibiteurs de la 5-alpha-réductase.

Interactions ^[33] :

- Le dutastéride et le finastéride sont métabolisés par voie hépatique (cytochromes P450). De ce fait, les interactions potentielles avec d'autres médicaments métabolisés par la même voie sont nombreuses.

Contre-indications majeures :

- De faibles quantités de dutastéride ont été mesurées dans le sperme d'hommes traités à dose thérapeutique. L'emploi de préservatif avec une partenaire enceinte ou susceptible de l'être est préférable, car le dutastéride, comme le finastéride est susceptible d'inhiber le développement des organes génitaux externes de l'enfant à naître, s'il est administré à une femme enceinte portant un enfant mâle. Pour les mêmes raisons, une femme enceinte ou

susceptible de l'être ne doit pas manipuler les comprimés (Attention à la préparation et au broyage des médicaments !).

A noter que le dutastéride a une demi-vie très longue de 5 semaines et que le médicament reste détectable dans le sérum pendant 4 à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Adaptation posologique dans des situations particulières :

- Aucune modification posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale avec les deux inhibiteurs de la 5-alpha-réductase puisqu'ils sont peu éliminés dans les urines.
- Du fait de leur forte métabolisation hépatique, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ne devraient pas être prescrits chez des patients présentant une affection hépatique.

Place dans la thérapie :

- Le traitement par les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase requière un examen du volume de la prostate et une pesée des effets attendus et du risque d'effets indésirables.
- Le finastéride bénéficie d'un recul clinique de plus de 10 ans par rapport au dutastéride. Sa demi-vie étant plus courte, ses interactions avec d'autres médicaments et ses effets indésirables mieux documentés, il devrait être préféré au dutastéride.

Choix de la ComMed :

- Aucun inhibiteurs de la 5-alpha réductase n'est introduit en liste, mais obtainable par ordonnance interne. La préférence devrait être donnée au **finastéride (Proscar ou génériques)**, vu le plus grand recul clinique dont il bénéficie.

5. Recommandations et informations pratiques :

L'effet clinique de la tamsulosine à 0,4mg/jour et de l'alfuzosine à 10mg/jour étant équivalent et leurs effets secondaires similaires^[31], il est possible de passer de l'un à l'autre sans risque, notamment durant le séjour hospitalier.

Le profil bénéfice/risque des alpha-bloquants devient souvent défavorable chez les patients à fort risque de chute. Chez ces patients, l'option de stopper le traitement doit être évaluée.

Traiter médicalement une HBP devient en principe inutile chez les patients sondés ou dont l'incontinence nécessite des protections permanentes.

L'introduction d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase devrait faire l'objet d'une recommandation par un urologue.

Le traitement médicamenteux de l'HBP doit être réévalué tous les 6 à 12 mois (fenêtre thérapeutique).

A noter que le recours à un alpha-bloquant n'est pas une urgence.

Son report dans le temps ne péjore en principe pas l'état de santé du patient, puisqu'il n'a aucun effet sur la progression de la maladie.

Compte tenu de leur efficacité controversée, les extraits de plante peuvent être stoppés dans la mesure du possible le temps de l'hospitalisation et réintroduit si nécessaire à la sortie.

Ce document a été validé par le Dr Roland Chiffelle et le Dr Jean-Emmanuel Lalive, urologues de l'Hôpital du Jura et de l'Hôpital du Jura bernois.

Références :

1. Comité de rédaction, Hypertrophie bénigne de la prostate, Idées-Forces tirées de la revue Prescrire. Mise à jour au n°269 (février 2006)
2. Comité de rédaction, HBP : ne pas précipiter les interventions thérapeutiques, La Revue Prescrire, Juillet-août 2004, Tome 24, N°252, p.532-5
3. M. Wisard, H.J.leisinger, Urologie, Hyperplasie bénigne de la prostate, La Revue Médicale suisse n°2, article 30050, site internet www.revmed.ch
4. F.-X. Rose, Hypertrophie bénigne de la prostate, Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance CRIM, CHU Rennes, juillet-août 2005.
5. Comité de rédaction, Benign prostatic hyperplasia, Clinical Evidence 15, June 2006, BMJ, p.1078-83
6. Wilt TJ et al., Tamsulosine for treating lower urinary tract symptoms..., J Urol 2002; 167:177-183.
7. Wilt TJ, et al, Tamsulosine for benign prostatic hyperplasia, [review], the Cochrane database of Systematic Reviews 2006, issue 1
8. Notdng J., Efficacy and safety of two doses (10 and 15mg) of tamsulosine or tamsulosine (0,4mg) once daily,... BJU Int 2005 ; 95(7) :1006-12 (ISSN : 1464-4096)
9. Chapple CR, Michel MC, ... OCAS, the evolution of tamsulosine for the treatment of LUTS/BPH, European Urology Supplements, Vol 4, Issue 2, February 2005:
10. Van Kerrebroeck P, Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosine 10mg, ... Eur Urol 2000; 37:306-313,
11. Roehrborn CG, safety and efficacy of alfuzosine 10mg once-daily,..., BJU Int.2003; 92(3):257-61 (ISSN: 1464-4096).
12. Roehrborn CG et al, Efficacy and safety of once daily alfuzosine in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical BPH,...Urology, 2001 ; 58(6) 953-9
13. Roehrborn CG et al., The Hytrin community assessment trial study, ... Urology, 1996; 47:159-168
14. Oelke M. et al., Drug therapy of benign prostatic hyperplasia syndrome with alpha 1-receptor blockers,... Urologe-A 2002 sep, vol 41(5) p425-41
15. Berges RR, et al., Alpha 1- receptor blockade in therapy of benign prostatic hyperplasia syndrome. Correct dosing for optimal effectiveness, Urologe A. 2002; 41(5):452-7
16. J.D. McConnell et al, The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy,... New England J Med 2003, dec 18, 349 :2387-98.
17. J.D McConnell, The Effect of Finasteride on the Risk of Acute Urinary Retention and the Need for Surgical Treatment among Men with Benign Prostatic Hyperplasia, New England J Med, 1998: 338:557.
18. Wilt T, Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia, Cochrane database syst Rev 2002/1 CD001044 ISSN: 1469-493X,
19. Bent S. et al., Saw palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia, The New England Journal of Medicine : 9.2.06, vol 354, n°6, 557-566
20. Willetts KE et al., Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. BJU Int. 2003; 92(3):267-70 (ISSN: 1464-4096).
21. Comité de rédaction, Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, ANAES, Service des Recommandations et Références Professionnelles mars 2003, France, site internet www.has-sante.fr
22. American urologic association, Clinical guidelines, Management of BPH, <http://www.auanet.org/guidelines/bph.cfm>
23. Allan S. Brett, are two drugs better than one for treating BPH?, Journal Watch, Vol 24, N°3
24. A K Patel et al. Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care, BMJ volume 333, 9 September 2006, downloads from nmj.com on 11 September 2006.
25. Comité de rédaction, Benign Prostatic Hypertrophy, Therapeutics Initiative N°58, January - March 2006
26. Cervenakov I. et al., Speedy elimination of ureterolithiasis... Int-Urol-Nephrol 2002, vol34(1), p25-29
27. Küpeli B. et al., Does tamsulosine enhance lower ureteral stone clearance with or without swl? Elsevier adult urology CME article, Urology 2004, 64(6) 1111-1115.
28. Lucas MG et al., Tamsulosine in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia, BJU Int. 2005 ; 95(3) : 354-7 (ISSN 1464-4096)
29. Mac Neil SA et al., Alfuzosin 10mg once daily in the management of acute urinary retention, Urology 2005; 65(1):83-9; discussion 89-90 (ISSN: 1527-9995)
30. J Hollingswort et al, Medical Therapy to facilitate urinary stone passage : a meta-analysis, The Lancet, Vol 368 N°9542, Sept 30, 2006, p.1171-9
31. Comité de rédaction, HBP: attention aux troubles sexuels, La Revue Prescrire, Janvier 2007/Tome 27 N°279, p.7
32. Ch. Saussine et la CTMH, CHU Strasbourg, Les effets du traitement médical sur la sexualité dans l'HBP, Progrès en Urologie (2005), 15, 192-6
33. Base de données Micromedex, site internet www.thomsonhc.com