

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur MBAREK DOUBLALI
né le 20 décembre 1977 à Taroudante

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : CHIRURGIE UROLOGIQUE

Sous la direction de :
Professeur Moulay Hassan FARIH

Juillet 2010

Remerciements

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.H.FARIH

Professeur et chef du service d'Urologie

Au CHU Hassan II de Fès

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines
exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous exprimons notre reconnaissance pour le
meilleur accueil que vous nous avez réservé.*

*Veillez croire à l'expression de notre grande admiration
et notre profond respect.*

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR M.J.EL

FASSI

Professeur Agrégé d'Urologie

Au CHU Hassan II de Fès

Nous vous remercions la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance. Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordé et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR ABDELHAK KHALLOUK

Professeur assistant d'urologie

Au CHU Hassan II de Fès

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre
estime et profond respect.*

MONSIEUR LE DOCTEUR EL AMMARI JALAL EDDINE

Professeur assistant d'urologie

Au CHU Hassan II de Fès

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre
estime et de notre considération*

MONSIEUR LE DOCTEUR TAZI MOHAMMED FADL

Professeur assistant d'urologie

Au CHU Hassan II de Fès.

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre
estime et profond respect.*

A TOUTE L'EQUIPE DE SERVICE D'UROLOGIE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
GENERALITES	8
I- Définition	9
II- Epidémiologie	11
III- Rappels anatomiques	11
IV- Rappels Physiologiques	13
1- Physiologie hormonale de la prostate	13
2- Rôle physiologique de la prostate	15
V- Etiopathogénie de l'hyperplasie bénigne de la prostate	16
1- Théorie hormonale.....	16
2- Théorie hormonale	17
VI- Diagnostic clinique	18
LES INNOVATIONS THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'HYERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE	21
I- Traitement médical.....	22
1- Traitement classique.....	22
2- Innovations thérapeutiques récentes dans le traitement médical	26
II- Traitement chirurgical	45
1- Traitement classique	45
2- Innovations thérapeutiques récentes dans le traitement chirurgical	56
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	96
CONCLUSION	100
RESUME	102
BIBLIOGRAPHIE	103

INTRODUCTION

L'hypertrophie prostatique est une tumeur bénigne de la prostate. Cette pathologie est extrêmement fréquente. Première cause de troubles urinaires au déclin de la vie, sa fréquence progresse avec l'âge. La prise en charge thérapeutique des troubles urinaires du bas appareil (TUBA) dans le cadre d'une l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP) se décline communément selon 3 options: la surveillance active, le traitement médical, et le traitement chirurgical.

Les objectifs du traitement médical dans l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) sont multiples : amélioration de la qualité de vie, réduction des symptômes, amélioration du débit urinaire, et réduction du risque de rétention aiguë d'urines. A côté des traitements validés (α 1-bloquants, inhibiteurs de la 5 alpha-réductase, extraits de plantes), de nouvelles molécules ont élargi l'arsenal thérapeutique, et les associations des différents traitements disponibles ont été testées. La combinaison thérapeutique des α 1-bloquants et des inhibiteurs de la 5 alpha-réductase a été évaluée, avec un bénéfice significatif sur les symptômes et les paramètres urodynamiques. La combinaison des α 1-bloquants avec des anti-muscariniques apparaît comme efficace dans le cas des patients atteints d'HBP avec des signes cliniques irritatifs marqués, mal contrôlés par les α 1-bloquants. Enfin, un nouvel antagoniste de la LH-RH, améliorant les symptômes et le débit maximal des patients atteints d'HBP, pourrait être rapidement mis à la disposition des urologues. Le traitement chirurgical de l'HBP est dominé par des techniques telles que l'adénomectomie voie haute, et, plus récemment, l'adénomectomie laparoscopique extrapéritonéale selon Millin, ou bien endoscopique avec la résection par voie transurétrale de prostate (RTUP) [1]. Les indications du traitement chirurgical sont consensuelles et aucune modification majeure n'est à noter selon les travaux récents à ce sujet. Les nouvelles techniques de résection mini -invasives, adaptées aux cas où le volume de la prostate est encore limité, sont des alternatives au traitement de référence que constitue la RTUP. La vaporisation transurétrale de prostate (VTUP),

la vaporisation transurétrale laser photosélective de prostate (VPP), l'ablation thermique de la prostate, le traitement micro-ondes et l'énucléation/vaporisation de la prostate au laser Holmium ont fait l'objet de nombreuses communications au sujet des premiers résultats obtenus en termes d'efficacité et d'effets secondaires [2]. Les performances attendues de ces traitements sont une efficacité comparable à la RTUP, avec une sécurité accrue, une baisse des complications per et post opératoires, une durée d'hospitalisation plus faible et une reprise plus rapide des activités.

GENERALITES

I. DEFINITION

L'hypertrophie bénigne de la prostate, mieux connue sous le terme d'« adénome de la prostate » est une affection très fréquente. Elle correspond à une augmentation de taille d'une partie de la prostate appelée « zone de transition » (Figure. 1). Au microscope, on constate l'augmentation de volume des glandes prostatiques. Cette définition est importante à comprendre, car elle permet de mieux comprendre comment on peut, dans certains traitements chirurgicaux, se contenter « d'énucléer » le l'hypertrophie bénigne de la prostate.

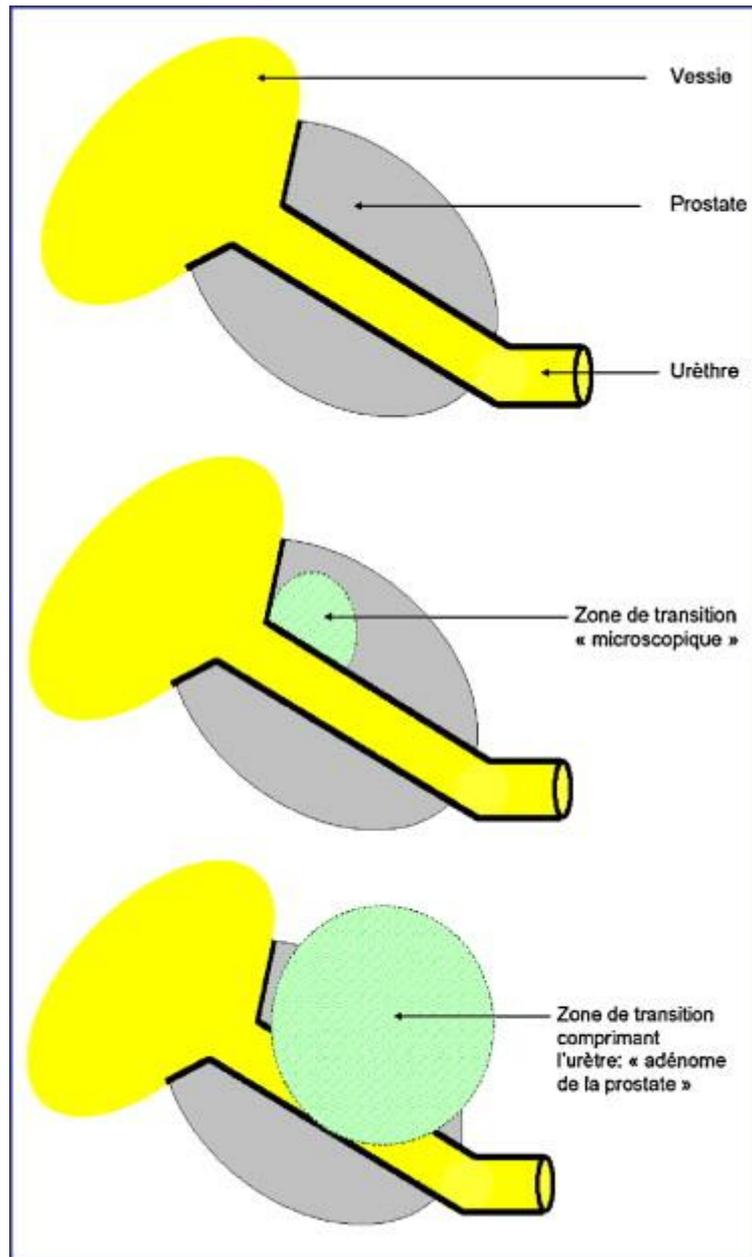


Figure 1 : Représentation schématique du développement des lésions d'hypertrophie bénigne de la prostate. Le patient est représenté couché de profil, les pieds à droite, la tête à gauche.

- A. Vessie et prostate normale vue de profil.
- B. Lésions « microscopiques », asymptomatiques d'hypertrophie bénigne de la prostate.
- C. Compression de l'urètre par un adénome obstructif

II. EPIDEMIOLOGIE

Dès l'âge de 30 ans, 8% des hommes présentent des lésions histologiques d'hypertrophie bénigne de la prostate. Ce chiffre atteint 50% durant la cinquième décennie et 80% durant la huitième décennie. La relation avec l'âge est évidente. Aucun facteur favorisant de l'hypertrophie bénigne de la prostate (race, environnement, alimentation, habitudes sexuelles, tabac, pathologies associées) n'a pu être établi de façon formelle, que ce soit dans le déterminisme des lésions microscopiques ou dans la survenue de la symptomatologie obstructive. Il est permis de penser que la presque totalité des hommes auront une manifestation clinique liée à la prostate soit dans sa composante adénomateuse, soit dans sa composante carcinomateuse. En effet certaines études ont montré que 100% des hommes à 100 ans ont une lésion cancéreuse de la prostate même si elle n'a pas de manifestation clinique.

III. RAPPEL ANATOMIQUE

C'est en 1953 que GIL VERNET [3] a été le premier à définir la particularité embryologique de la prostate et à préciser les différents éléments constitutifs de la prostate. La prostate craniale : elle est constituée de glandes entourant l'urètre sus montanal et dont les canaux excréteurs se drainent dans la moitié supérieure au dessus du plan de veru montanum. Elle est le siège de prédilection du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La prostate caudale entourant la prostate craniale, puis l'urètre sous montanal et dont les canaux excréteurs s'abouchent dans la moitié inférieure au dessous du veru montanum. Elle est le siège de prédilection du développement du cancer de la prostate. Entre les deux, en arrière de l'urètre et entourant les canaux éjaculateurs, la prostate intermédiaire de petit volume et variable d'un individu à l'autre. Plus tard en 1981Mc

NEAL [4] reprenant ces études va repréciser la situation de la structure zonale de la glande. C'est ce modèle qui fait actuellement autorité. On peut distinguer :

- La zone centrale : qui représente 15 à 20% du volume glandulaire, dérive embryologiquement des canaux de Wolff et présente une forme conique médiane dont la base est supérieure et le sommet au veru montanum.
- La zone périphérique : qui est située à la partie postérieure et inférieure de la glande, représente 70% du volume prostatique est le point de départ de plus de 60% des adénocarcinomes prostatiques
- Les zones de transition représentent deux petits lobes situés de part et d'autre de l'urètre proximal et dont le sommet est situé au veru montanum.
- Enfin le stroma fibromusculaire antérieur prolonge en avant les fibres du col et s'étend latéralement. Cela dit la prostate est un organe glandulaire et fibromusculaire multilobé qui entoure la première partie de l'urètre entre la vessie et le diaphragme urogénital.
- La prostate est de petites dimensions. Chez l'adulte, elle mesure en moyenne 30mm de hauteur et 25mm d'épaisseur. Son poids moyen est de 20 grammes. La prostate est contenue dans une loge appelée loge prostatique. Cette loge est formée :
 - en bas et latéralement par l'aponévrose pelvienne ou aponévrose profonde du périnée
 - en arrière par l'aponévrose de Denonvilliers ;
 - en haut par les connexions avec la base vésicale ;
 - en avant par le pubis.
- La prostate présente 5 lobes :
 - un lobe antérieur : pauvre en élément glandulaire,
 - un lobe postérieur qui se trouve derrière le lobe médian.

- un lobe médian, cliniquement important. Il siège autour des canaux éjaculateurs et au dessous du col de la vessie,
- deux lobes latéraux (gauche et droit) riches en tissu glandulaire.

Le veru montanum est une tubérosité arrondie qui siège au niveau de la partie postérieure et inférieure de l'urètre prostatique. Il présente une petite dépression au centre appelée utricule prostatique. Les canaux éjaculateurs s'ouvrent des deux côtés du veru montanum. La prostate située au carrefour urogénital est traversée par l'urètre prostatique qui permet de véhiculer les urines jusqu'au méat urétral et reçoit les sécrétions prostatiques dans la même région juxtamontanale, les sécrétions testiculaires et séminales au niveau du veru montanum par l'intermédiaire des canaux éjaculateurs. Les sphincters urétraux sont de part et d'autre de la prostate. Le sphincter lisse est constitué de fibres musculaires lisses mal individualisées. En haut elles prolongent celles du detrusor et du trigone. En bas, elles sont intégrées à la prostate et à la capsule. Le sphincter strié est situé au pôle inférieur de la prostate et entoure complètement le début de l'urètre membraneux formant un épais manchon musculaire.

IV. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1. Physiologie hormonale de la prostate

Le développement et le fonctionnement de la glande prostatique sont principalement sous la dépendance des androgènes sécrétés par les testicules et les surrénales. Il s'agit essentiellement de la testostérone circulante. 92 à 95% des androgènes sont d'origine testiculaire et 3 à 7% sont d'origine surrénalienne. Le testicule sécrète principalement la testostérone et l'androsténédione. Les surrénales sécrètent principalement l'androsténédione et le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA). La testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule sous

l'influence d'une hormone hypophysaire : la luteostimuline (LH). La LH est elle même sous la dépendance de la LH-RH (luteinizing hormone, releasing hormone), neurohormone formée au niveau de l'hypothalamus. Les androgènes surrénaliens sont sécrétés sous l'influence de l'ACTH qui est elle même est sous la dépendance d'un facteur de sécrétion hypothalamique (GRF). La prolactine, hormone hypophysaire, agit sur la prostate de deux façons :

- soit indirectement : en stimulant la formation de testostérone et d'androgène par les testicules et les surrénales,
- soit directement, en potentialisant l'action de la testostérone sur le tissu prostatique.

a. Action de la testostérone

- Testostérone circulante
- 95% de la testostérone et de dihydro-testostérone plasmatique sont liées à une bêta globuline plasmatique, la TeBG (testostérone binding globuline). Le taux de TeBG est augmenté par les oestrogènes. Seule la partie libre (non liée à la TeBG) est physiologiquement active, car elle seule semble pouvoir traverser la membrane cytoplasmique.
- Dihydrotestostérone (DHT)
- Métabolite actif de la testostérone : la testostérone ne peut agir au niveau de la cellule qu'après transformation en DHT par une enzyme ; les 5 alpha-réductase. La DHT est l'hormone principale isolée des noyaux cellulaires après administration de testostérone. Les taux plasmatiques de la testostérone et de la DHT restent aux environs de 500+/-20ng /100ml de 20 à 60 ans. Après cet âge, les taux commencent à baisser de façon graduelle et constante. Cette baisse s'accompagne d'une augmentation du taux d'oestradiol, parallèlement, il se produit une augmentation de la TeBG qui se traduit par une baisse encore plus importante des taux de la testostérone libre circulante.

b. Estrogènes

Les oestrogènes sont présentes en petite quantité chez l'homme (10ng/ml). Elles proviennent de l'aromatation de la testostérone dans la prostate et d'autres cellules cibles.

2. Rôle physiologique de la prostate

La prostate tout comme les vésicules séminales est une glande à sécrétion externe. La sécrétion de ces deux organes joue un rôle important dans la fertilisation du sperme. Elle sert à véhiculer, nourrir, augmenter les chances de survie des spermatozoïdes. L'éjaculation se fait en deux phases : une phase d'émission et une phase d'expulsion. La prostate joue un grand rôle dans l'éjaculation en particulier lors de la phase d'émission.

- Phase d'émission : la musculature lisse de la prostate, de l'épididyme, du canal déférent et du canal éjaculateur se contracte et les différents constituants du sperme s'accumulent dans l'urètre prostatique. Ce dernier se dilate entre le sphincter lisse proximal et strié distal et forme le « sinus prostatique ».
- Phase d'expulsion : le sphincter lisse du col reste fermé tandis que le sphincter distal s'ouvre. Le sperme est projeté à travers le méat urétral sous l'effet de la contraction de l'urètre, des vésicules séminales et des muscles du périnée. Les contractions compriment la prostate qui évacue une nouvelle quantité de liquide prostatique.

Composition de l'éjaculat : Le volume de l'éjaculat humain varie de 2 à 6cc. Il est formé de deux composantes principales : spermatozoïdes et liquide séminal.

V. Etiopathogénie de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Deux grandes théories pathogéniques sont actuellement retenues, l'une hormonale, l'autre tissulaire ou stromale.

1. Théorie hormonale

Suspectée par HUNTER [5] en 1792 qui avait noté l'absence d'adénome chez le sujet castré, l'androgénodépendance de l'affection a été définitivement établie par HUGGINS [6] en 1941 après l'observation dans quelques cas sélectionnés de la régression du volume de prostates adénomateuses dans les suites de la castration. Cette notion était ensuite confirmée par l'expérimentation animale chez le chien. Plus récemment WENDE [7] 1979 étudiait le contingent cellulaire adénomateux associé à un adénocarcinome prostatique chez des patients castrés et notait une involution importante de l'épithélium acineux et une disparition de la phase sécrétoire. L'ensemble de ces observations confirme donc la nécessité d'une stimulation androgénique sur la croissance de l'adénome, en particulier sur le développement du contingent glandulaire.

a. Le rôle de la dihydrotestostérone (DHT) :

Le rôle de la DHT dans la pathogénie de l'adénome a été suggéré par l'expérimentation animale. En effet, chez le chien, l'adénome s'accompagne d'une augmentation des taux intracellulaires de DHT. Dans la majorité des espèces animales, la capacité à transformer la testostérone en DHT diminue avec l'âge sauf chez l'homme et le chien qui sont les deux espèces à développer un adénome prostatique. L'hypothèse d'un dérèglement de la production de DHT qui pourrait ainsi expliquer l'apparition secondaire d'adénome dans ces deux espèces est confirmée par WILSON [8] qui mesure le contenu en androgènes des cellules adénomateuses. La concentration en testostérone est identique dans les tissus normaux et hyperplasiques alors que des taux de DHT 4 à 5 fois supérieurs sont

observés dans le tissu adénomateux. L'ensemble de ces expérimentations a cependant été remis récemment en question par les travaux de WALSH [9] en 1983. Il a retrouvé des taux identiques de DHT dans la prostate saine et hyperplasique à partir d'échantillons prélevés chez des sujets vivants. D'autre part, à ce taux physiologique, ROBEL [10] a montré que la DHT bloquait la totalité des récepteurs aux androgènes : interdisant tout effet métabolique d'un éventuel excès de DHT. Ces données expérimentales confirment le rôle permissif des androgènes sur la croissance de l'adénome mais ne peuvent affirmer le rôle inducteur de la DHT.

b. Rôle des oestrogènes

L'effet synergique des oestrogènes et des androgènes sur la croissance de l'adénome est connu depuis longtemps. WALSH a notamment montré que l'administration de DHT à un chien ne permet pas le développement d'un adénome prostatique mais celui-ci est par contre observé après administration conjointe d'oestradiol.

c. Autres hormones

L'influence d'autres hormones stéroïdes ou d'origine hypophysaire reste incertaine.

2. Théorie stromale

Reprenant les théories histogéniques de Reischauer, Mc NEAL a étudié le mode d'apparition des premiers nodules d'adénome dans une région sus montanale englobant la zone transitionnelle et la zone péri-urethrale de la prostate. Devant l'aspect initialement focal de l'adénome, Mc NEAL a suggéré le retour spontané d'un ou plusieurs clones de cellules stromales vers un état embryonnaire, leur permettant de retrouver leur potentiel inductif. L'adénome de la prostate évolue

vraisemblablement en plusieurs phases :

- une phase d'initiation secondaire à un dérèglement tissulaire mal défini,
- une phase de progression caractérisée par l'augmentation du nombre des nodules adénomateux,
- une phase de maturation qui survient dans un environnement hormonal différent, marqué essentiellement par le déséquilibre physiologique entre androgènes et oestrogènes, déséquilibre apparaissant à la sénescence.

VI. Diagnostic clinique de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Les manifestations cliniques de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont gênantes. Certains patients se gardent de s'en plaindre par pudeur ou par crainte d'enclencher un processus qui puisse les conduire à la chirurgie. Les symptômes révélateurs de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont généralement ; la pollakiurie surtout nocturne, la dysurie, l'impériosité mictionnelle, la distension vésicale incomplète, puis la rétention aiguë d'urines.

1. Pollakiurie

Elle se définit comme une miction fréquente et peu abondante. Elle est le symptôme le plus fréquent et le plus évocateur. Elle peut revêtir plusieurs aspects en fonction de leur gêne fonctionnelle, leur origine, leur signification, leur pronostic, leur caractère nocturne ou diurne.

a. La pollakiurie nocturne : Elle se définit par le nombre de levers au delà de trois levers. L'adulte normal étant capable de continence pendant la totalité de la nuit, il n'a pas à se lever pour vider la vessie. Cette pollakiurie est en règle bien précisée, mais doit être interprétée en fonction de la quantité et des horaires des boissons, ainsi que des éventuelles thérapeutiques prescrites pour des pathologies associées. Ce trouble traduit une augmentation de la contractilité vésicale.

b. Pollakiurie diurne : Le nombre de miction est de 3 à 5 par jour chez l'individu normal. Ce signe est très subjectif, d'interprétation difficile, car il est influençable par de nombreux facteurs psychologiques, hygiénodiététiques, sensoriels. Mais la pollakiurie diurne d'un adénomateux témoigne le plus souvent d'un stade plus évolué que celui de la pollakiurie nocturne. Elle signe souvent l'existence :

- d'un important résidu post-mictionnel,
- d'une vessie dont la capacité est diminuée par l'hypertrophie du détrusor, c'est la « vessie myocarde » de Couvelaire [10].

2. Dysurie

Elle se définit comme un gêne à la miction et regroupe plusieurs symptômes : difficulté à initier le jet (dysurie d'attente), nécessité d'une poussée abdominale complémentaire (dysurie de poussée) allongement du temps de miction, diminution ou altération de la qualité du jet (miction en plusieurs temps, gouttes retardataires).

3. Mictions impérieuses

Elles sont particulièrement gênantes pour le patient car souvent responsables de fuites d'urine. Elles sont la conséquence d'un réservoir hypertonique avec contractions vésicales non inhibées. Le piétinement, le croisement des jambes ou le pincement de la verge en contrôlent l'urgence mictionnelle, créant un réflexe nociceptif qui relâche la contraction.

4. Autres manifestations

Ce sont essentiellement l'infection urinaire, la perte d'urines, la rétention aiguë d'urine, l'hématurie.

a. L'infection urinaire

Elle accompagne les poussées inflammatoires de la glande. Elle aggrave les troubles mictionnels, entraîne les brûlures urétrales, majore la pollakiurie et l'impériosité mictionnelle. Elle est le fait de la stagnation des urines.

b. La rétention incomplète des urines :

Elles consistent en l'émission du trop plein d'urine qui dépasse le sommet de l'adénome et cherche à s'échapper. En fait l'adénome par son développement occupe un certain volume de la capacité vésicale. Le patient qui éprouve le besoin d'uriner va effectivement éliminer les urines qui dépassent le sommet de l'adénome. La miction par regorgement révèle 5% des obstructions prostatiques et dans un cas sur trois se complète d'une distension du haut appareil urinaire avec ou sans insuffisance rénale.

c. Rétention complète d'urine :

Elle attire immédiatement l'attention sur le bas appareil urinaire. Elle se manifeste volontiers au cours d'une poussée inflammatoire de l'adénome ou s'installe au cours d'un repas prolongé et bien arrosé ou d'un besoin d'uriner longtemps contenu. L'envie est d'abord impérieuse et douloureuse puis devant l'impossibilité à l'assouvir, elle devient rapidement intolérable, douleur à l'origine d'un état d'agitation ou de prostration.

d. Hématurie

L'hématurie initiale dans les premières gouttes de la miction est facilement rapportée à l'adénome, qui saigne dans l'urètre au cours d'une poussée inflammatoire. Ce symptôme est moins fréquent.

*LES INNOVATIONS THERAPEUTIQUES DANS
LE TRAITEMENT DE L'HYERTROPHIE
BENIGNE DE PROSTATE*

I. Traitement médical

1. Traitement médical classique :

Une thérapeutique médicale de fond serait la bienvenue pour tous, malades et médecins. Or à l'heure actuelle il n'existe aucune substance douée de cette propriété. Nous recourons à un traitement médical chez les malades qui ont une contre-indication opératoire, ne veulent pas l'intervention, ou chez les sujets jeunes où le désir d'enfant existe en sachant que cela ne fait que retarder l'acte chirurgical. Les médicaments de l'adénome de la prostate : leur efficacité sur les troubles mictionnels est toujours d'appréciation difficile. Elle repose sur des critères essentiellement subjectifs.

a. Les alphas bloquants

Ils ont été introduits comme dans la gamme thérapeutique du traitement médical de l'HBP sur la base d'une efficacité sur les symptômes et les paramètres urodynamiques [11,12]. Leurs effets sont d'apparition rapide, dus à leur effet myorelaxant sur le muscle lisse du col vésical et prostatique. Cet effet à court terme a été étudié au décours de rétentions aiguës d'urines [13, 12, 14]. Il semble que dans cette situation, le bénéfice de l'introduction d'un traitement α_1 -bloquant soit plus précoce (Figure 2). À moyen terme, on note une amélioration du débit maximal de 10 à 15% et une amélioration des scores symptomatiques dans 15 à 20% des cas [15]. A long terme, l'amélioration par rapport au placebo est statistiquement significative [11]. Les données les plus récentes montrent que les α_1 -bloquants réduisent la progression des symptômes de la maladie par rapport au placebo [12].

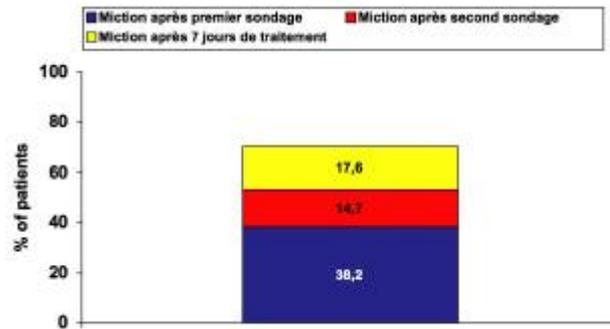


Figure 2: Reprise spontanée des mictions après premier épisode de rétention aiguë d'urines (N=34).

Les α_1 -bloquants ont toutefois des effets secondaires connus, qui sont souvent mis en cause dans les interruptions de traitement. Les principaux sont, des interactions médicamenteuses avec les thérapeutiques cardiovasculaires, des vertiges, des troubles gastro-intestinaux, et des troubles de l'éjaculation qui peuvent être la cause d'une rupture de traitement [16, 12, 15]. Les effets vasodilatateurs (fatigue, hypotension) peuvent en outre être à l'origine de complications, comme des chutes et des fractures [17]. Ces effets sont, selon certaines études, plus marqués chez les sujets âgés ou atteints de pathologies cardiovasculaires [18, 19, 17]. A ce sujet, Roehrborn et al. montrent que chez le sujet de plus de 65 ans ou hypertendu, il n'existe pas d'augmentation significative des effets secondaires en rapport avec la vasodilatation (hypotension orthostatique, sueurs, fatigue, vertiges) (Figure 3) [20, 21, 22]. Il n'existe pas de données sur le sous-groupe des patients de plus de 75 ans, mais une étude portant sur plus de 6500 patients traités par alfuzosine rapporte une tendance à l'augmentation des troubles de vasodilatation avec l'âge [12]. Ces données démontrent la nécessité de conduire des études complémentaires pour évaluer la sécurité du traitement α_1 -bloquant chez les sujets très âgés, ou cumulant une forte morbidité cardiovasculaire.

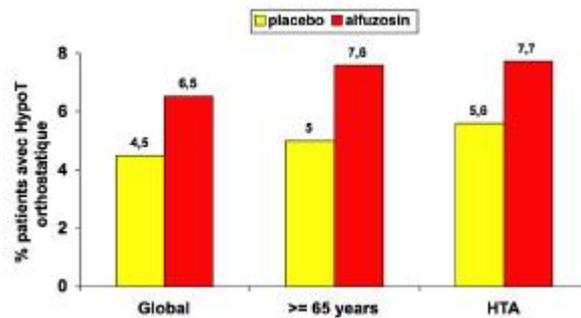


Figure 3 : Vasodilatation et effets cardio-vasculaires systémiques en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate traitée par α -bloquant (N= 759). La comparaison des différentes molécules disponibles est aussi à envisager, plusieurs travaux montrant une différence de résultats entre les thérapeutiques disponibles [18, 14, 21]. Ainsi, l'alfuzosine montre une tolérance cardiovasculaire nettement inférieure chez le sujet âgé par rapport à la tamsulosine OCAS, en ce qui concerne l'hypotension orthostatique (Figure 4) [23,24].

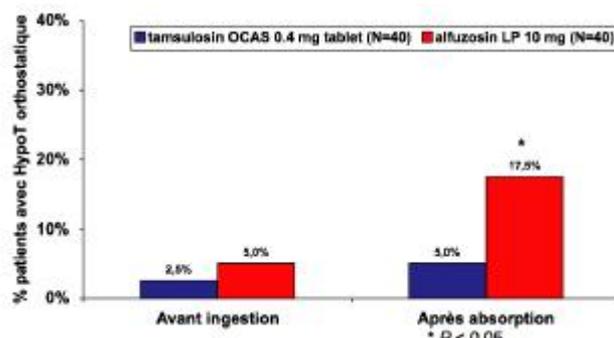


Figure 4 : Comparaison de la fréquence de survenue de l'hypotension orthostatique en fonction du type d' α bloquant choisi pour traiter l'HBP.

b. Les extraits de plantes :

Ils sont les plus utilisés. Parmi eux nous pouvons citer :

- . Carcurbita pepo : Ecinacea purpura,
- . Serenoa repens : Permixon® 1 cp x 2 /j Capistan® 1 cp x 2/j
- . Pygeum Africanum : Tandenan 25 mg, 50mg (1cp matin et soir).

Pygeum africanum améliore à la fois les signes fonctionnels, cliniques et urodynamiques. La pollakiurie nocturne, qui représente le symptôme le plus gênant diminue rapidement et nettement le nombre de levers nocturnes qui étaient de 4 à 5 fois avant le traitement passe sous traitement à 1 ou s'annule même complètement. C'est un produit bien toléré. L'extrait du pygeum africanum représente un traitement symptomatique efficace des troubles mictionnels dus à un adénome prostatique à un stade non chirurgical.

c. Les inhibiteurs de la 5alpha réductase.

Actuellement ces substances font l'objet d'importantes études cliniques. L'objectif est d'agir sur la DHT qui représente l'androgène actif au niveau cellulaire. Ces substances entraînent une diminution du volume de la prostate hypertrophiée dans des proportions similaires à celles obtenues avec les antiandrogènes. L'avantage de ces inhibiteurs de la 5 alpha réductase est qu'ils n'ont aucune toxicité et surtout des effets limités sur la libido car les taux circulants de testostérone restent inchangés.

d. Les anti-aromatases

N'ont jusqu'à présent pas apporté de résultats cliniques probants. S'il n'y a jusqu'à présent pas de place bien définie pour une hormonothérapie, nous pouvons imaginer que c'est dans ce domaine que vont entre autre se développer les recherches visant à la mise au point d'un traitement orienté vers l'étiopathogénie.

e. Autres médicaments

Il existe d'autres médicaments, autres que les hormones et les alpha-bloquants utilisés contre les manifestations de l'adénome de la prostate.

- Les hypocholestérolémiants : Ces produits n'ont pas donné de résultats concluants.
- Les complexes aminoacides
- Les extraits d'organes.

2. Innovations thérapeutiques récentes dans le traitement médical

a. La combinaison des deux classes de molécules

Les progrès constants dans la compréhension de la physiopathologie de l'hypertrophie bénigne de la prostate permet actuellement d'envisager un recours plus rationnel à une multithérapie, souvent utilisée empiriquement en pratique courante bien que non recommandée.

- Association alphabloquants + inhibiteurs de la 5- α réductase

L'association alphabloquants + inhibiteurs de la 5- α réductase a été la plus étudiée et a pour logique des mécanismes d'action différents des molécules utilisées : l'amélioration du débit urinaire par la myorelaxation immédiate induite par les alphabloquants (action sur la composante dynamique) couplée à la réduction progressive de l'hypertrophie de la zone transitionnelle de la prostate, sous l'action hormonale des inhibiteurs de la 5- α réductase (action sur la composante statique). Les données actuellement disponibles concernent à la fois des essais avec ou sans groupe contrôle.

- Etudes non contrôlées

Ø L'étude ALFIN

C'est un essai thérapeutique à trois bras qui a comparé l'alfuzosine (5 mg deux fois par jour) au finastéride et à l'association de ces deux médicaments. Les résultats après suivi de 6 mois de 1051 patients montrent que, si tous les traitements sont actifs, l'association et l'alphabloquant sont plus efficaces que le finastéride seul. En revanche, il n'apparaît pas de différence significative entre l'alfuzosine et l'association alfuzosine et finastéride [25].

Ø Comparaison de l'association tamsulosine + Serenoa repens au tamsulosine + placebo

Après un suivi d'1 an, il n'existe pas de différence entre les deux bras thérapeutiques dans lesquels ont été inclus 452 patients. Ce résultat montre donc l'absence de bénéfice de l'adjonction de cette phytothérapie à un alphabloquant [26]. La limite de cette étude est méthodologique car il n'y a pas de groupe Serenoa repens + placebo permettant de conclure définitivement.

- Etudes contrôlées

Ø L'étude VA COOP

Plus ancienne mais contrôlée, elle a inclus 1229 patients dans quatre bras thérapeutiques (placebo, térazosine, finastéride et association térazosine et finastéride). L'analyse à 1 an de suivi montre que l'association ne fait pas mieux que la térazosine seule, le finastéride seul étant moins efficace que cette dernière, mais plus efficace que le placebo. La critique principale faite à cette étude est la faible hypertrophie prostatique chez les sujets inclus (40 grammes) ne permettant pas au finastéride d'optimiser son efficacité [27,28].

Ø L'étude PREDICT

Plus de 1000 patients ont été randomisés en double insu dans l'un des quatre bras suivants : doxazosine, finastéride, association doxazosine-finastéride et placebo. A un an de suivi, doxazosine seule et l'association sont équivalentes et supérieures au finastéride seul, lui-même étant plus efficace que le placebo sur l'amélioration des symptômes, mais aussi du débit maximal. L'analyse en fonction du volume prostatique à l'inclusion ne permet pas de dégager un intérêt à l'association du finastéride par rapport à l'alphabloquant seul [29]. Ainsi, les études disponibles ne montrent aucun intérêt à adjoindre une autre classe thérapeutique aux alphabloquants dans le traitement des TUBA Liés à l'HBP.

Ø L'étude MTOPS (Medical therapy of prostatic symptoms)

Ils remettent en cause ces constats répétés [30]. Cette étude randomisée contre placebo a inclus 3047 patients dans quatre bras thérapeutiques : doxazosine, finastéride, association doxazosine-finastéride et placebo. Le but principal de l'étude était de savoir si les différents traitements évalués étaient capables de ralentir l'évolution de l'HBP sur les critères d'évaluation suivants : survenue d'une rétention aiguë d'urine, d'une insuffisance rénale liée à l'HBP, d'infections urinaires récurrentes, d'incontinence, ou d'une augmentation de plus de quatre points du score AUA-SI confirmé à 2-4 semaines d'intervalle. La population étudiée correspond à la population habituelle de patients ayant une HBP symptomatique, avec un volume prostatique, à l'inclusion, de plus de 40 grammes pour 31% des patients, limite classiquement retenue comme volume à partir duquel le finastéride a un effet supérieur au placebo. Le score AUA-SI moyen à l'inclusion est de 17 (12-21). Les résultats à 5 ans sont différents de tous ceux actuellement publiés puisque l'étude montre que l'association permet de réduire de façon plus efficace le risque de progression de l'HBP que la monothérapie, quelle qu'elle soit (Figure. 5). Ces résultats ne sont pas en opposition avec ceux de l'étude PREDICT, puisqu'à 1 an les

résultats sont les mêmes, l'association ne faisant pas mieux que l'alphabloquant seul sur 5 ans, l'aggravation des symptômes (augmentation de l'AUA-SI de plus de quatre points) représente 78 % des cas de progression. L'étude de l'aggravation des symptômes montre la même tendance, l'association permettant de réduire le risque d'aggravation des symptômes de façon supérieure aux monothérapies (Figure. 6). En chiffres bruts, l'amélioration globale de la sévérité des symptômes en fonction des traitements se répartit comme suit : la réduction du score AUASI est de sept points pour l'association, de cinq pour le finastéride, de six pour le doxazosine et de quatre pour le placebo (Figure. 7). De façon similaire, l'association doxazosine + finastéride offre une plus grande amélioration du débit urinaire maximal (Figure. 8). Le risque global de rétention aiguë d'urine sur 5 ans, donné par le groupe placebo, est faible puisqu'il concerne moins de 3 % des patients. Le risque de cette complication est réduit par le traitement médical, de façon maximale par l'association (Figure. 9).

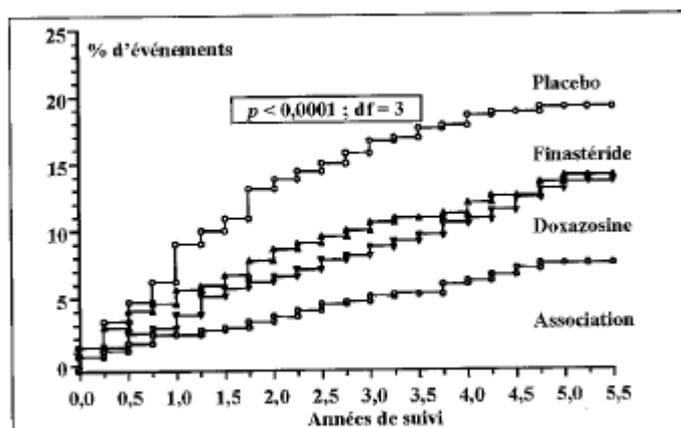


Figure 5 : Incidence cumulée de la progression de l'HB

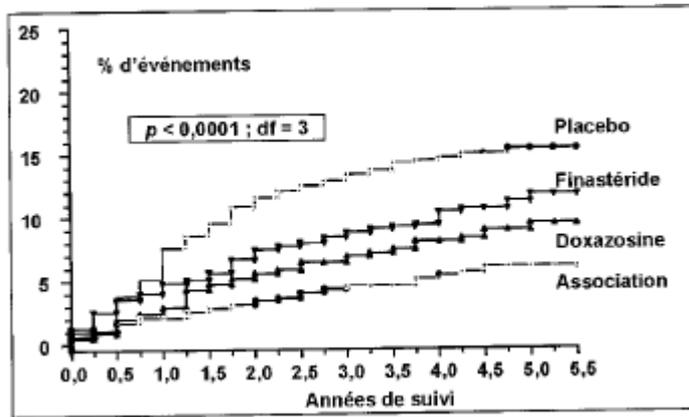


Figure 6 : Comparaison des incidences cumulées de l'augmentation de l'AUA-SI > 4 points.

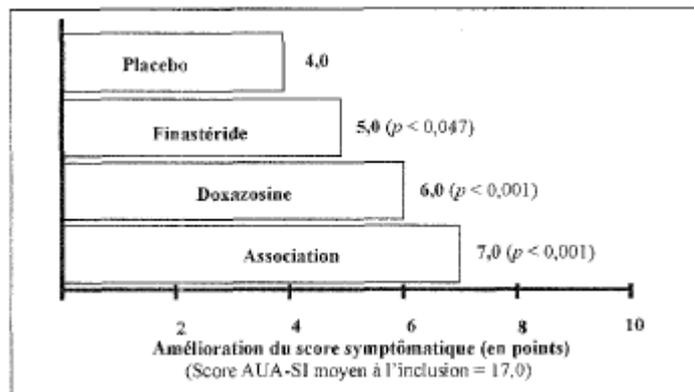


Figure 7 : Comparaison de l'évolution du score AUA-SI 4ans

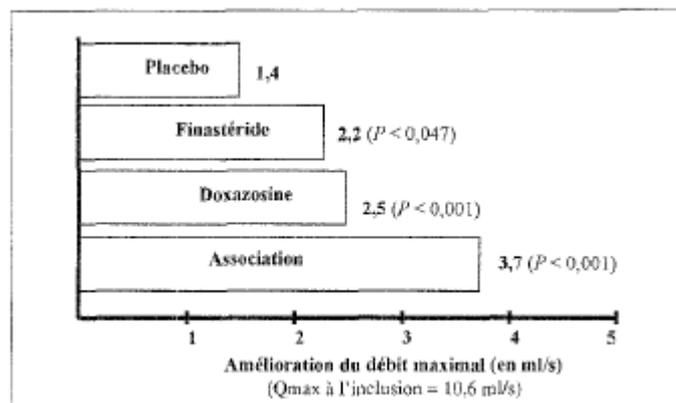


Figure 8 : Comparaison de l'évolution du débit maximal selon le groupe de traitement

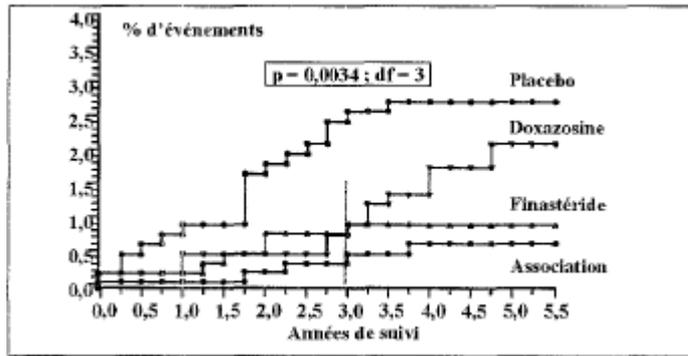


Figure 9: Comparaison des incidences cumulées de rétention aigue d'urine.

Au total, l'association de l'alpha-bloquant l'inhibiteur de la 5-alpha-réductase produit la plus forte amélioration sur les symptômes et des paramètres de jugement de l'évolution de l'HBP par rapport aux monothérapies. Cependant, ce bénéfice s'associe un coût thérapeutique multiplié par deux et à un risque d'effets secondaires supérieur. En effet, l'association finastéride-doxazosine entraîne plus d'effets indésirables que les monothérapies et le placebo, en particulier vaso-actifs et sexuels. L'utilisation en pratique quotidienne de ces résultats est encore difficile à définir, le profit des patients répondeurs, pour lesquels les traitements combinés seront les plus intéressants n'étant pas encore clairement défini. Mais, d'ores et déjà, il semble que le bénéfice des associations concernera probablement les patients ayant un volume de prostate supérieur à 40 grammes et/ou ayant un PSA égal à 1,6 ng /ml. Le bénéfice d'une association dutastéride + tamsulosine a été de nouveau récemment confirmé par l'étude SMART-I, montrant que l'arrêt après 24 semaines de l'alpha-bloquant est ressenti par les patients comme une dégradation de leur condition, pour les patients plus sévèrement symptomatiques au départ. En revanche, l'amélioration symptomatique est maintenue avec le dutastéride seul pour la majorité des patients (symptômes modérés à l'inclusion) [31].

- Combinaison des α -bloquants et des anti-muscariniques

Les troubles mictionnels liés à une HBP incluent des symptômes obstructifs et des symptômes irritatifs, mais ces derniers ayant l'impact le plus important dans la dégradation de la qualité de vie des patients [32]. Les impériosités et les fuites urinaires parfois associées peuvent être attribuées à une instabilité vésicale qui concerne entre 40 et 70% des patients avec obstruction sous vésicale [33] et pourrait être le résultat d'une ischémie [34], d'une dénervation détrusorienne [35], d'une augmentation du contingent de collagène [36] ou des modifications des propriétés des cellules musculaires lisses vésicales [37]. Les antagonistes des récepteurs muscariniques sont largement utilisés pour traiter les symptômes urinaires liés à l'instabilité vésicale chez la femme ou chez le patient neurologique mais dans l'HBP, ces traitements ne sont pas recommandés à cause du risque de rétention urinaire aiguë et du manque de preuves scientifiques [38,39]. En effet dans la littérature, peu d'études évaluent le rôle des anticholinergiques pour l'HBP. Cependant, ces quelques études sont en leur faveur : en 2003, Lee a évalué l'efficacité d'un traitement associant la doxazosine et la toltérodine chez 143 patients ayant des symptômes obstructifs et irritatifs liés à une instabilité vésicale prouvée par un examen urodynamique [40] : 76 patients n'avaient que des symptômes obstructifs et 47 des symptômes obstructifs et irritatifs. Le traitement comprenait de la doxazosine pendant 3 mois à 4 mg/jour puis en l'absence d'amélioration, la toltérodine à 2 mg 2 fois par jour était associée pour une nouvelle période de 3 mois. Les patients ayant des symptômes obstructifs et irritatifs étaient plus âgés et avaient un score IPSS plus élevé. Après la première phase de traitement, 60 (79%) des patients avec des symptômes obstructifs étaient améliorés contre 24 (35%) des patients ayant des symptômes obstructifs et irritatifs. Pour les patients non améliorés, après 3 mois de traitement combinés, 6 et 16 patients du groupe obstructif et 32 des 44 patients du groupe obstructif et irritatif rapportaient une amélioration. Un épisode de rétention

urinaire aiguë était survenu chez 2 des 60 patients traités durant la phase du traitement doxazosine et toltérodine. Athanasopoulos a évalué l'effet de la toltérodine associée à la tamsulosine sur la qualité de vie des patients ayant des symptômes obstructifs et irritatifs avec une instabilité confirmée par un examen urodynamique [41]. Après une semaine de tamsulosine à 0,4mg/jour, les patients étaient randomisés entre la poursuite de la tamsulosine (groupe 1) ou l'association à la toltérodine 2 mg 2 fois par jour. Une évaluation avec questionnaire de qualité de vie et étude urodynamique à 3 mois était réalisée. Seulement 2 patients du groupe 2 avaient arrêté la toltérodine et 1 patient dans chaque groupe ne prenait plus la tamsulosine à cause d'hypotension artérielle. La qualité de vie était nettement améliorée dans le groupe 2 ($p=0.0003$). Une amélioration significative du débit urinaire et du volume mictionnel était rapportée dans les 2 groupes. Dans le groupe 2, la pression détrusorienne et les pressions maximales lors d'instabilité vésicale étaient statistiquement améliorées. En 2006, Kaplan rapportait une étude chez 43 patients sur 6 mois chez qui un traitement par alpha bloquant était un échec, l'utilisation de la toltérodine [42]. Aucun d'entre eux n'avait présenté de rétention urinaire. Une amélioration du score AUA SS de 6 points et une diminution du résidu postmictionnel et du débit urinaire étaient notées. Ces auteurs suggèrent que les anticholinergiques amélioreraient la compliance vésicale et donc de ce fait les volumes mictionnels, la débitmétrie et le résidu postmictionnel. Pour les patients ayant des troubles irritatifs prédominant après un échec d'une première ligne de traitement, un anticholinergique pourrait être proposé avec un risque faible de rétention. L'arbre décisionnel du CTMH le propose dans cette indication [43].

- Association incluant un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5

L'apparition de nouvelles voies de recherche fondamentale dans l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP) concernant surtout la physiopathologie et les nouvelles cibles thérapeutiques de molécules déjà existantes. Les principales avancées concernent notamment les effets des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (IPDE-5) sur le tissu musculaire prostatique, en monothérapie ou en association, mais également le rôle potentiel des b3-agonistes [44,45]. Les troubles du détrusor induits par l'existence d'un obstacle sous-vésical chronique comportent notamment des altérations de la contractilité et de la relaxation musculaire [46,47]. Pour préciser ces effets dans la physiopathologie de l'HBP, une étude menée chez le rat a comparé les paramètres expérimentaux de contraction et de relaxation musculaire induits par différents neuromédiateurs dans les vessies d'animaux porteurs d'un obstacle sous-vésical et chez des contrôles [46]. En ligaturant de manière partielle l'urètre proximal de rats, les effets sur la vessie d'agents myocontractiles (solution de KCl, α_1 -agoniste, α_{1A} -agoniste), myorelaxants (isoprénaline et b3-agoniste) et de la noradrénaline ont été étudiés de façon prospective et concomitante. Selon l'étude, les vessies soumises à un obstacle d'évacuation n'avaient pas davantage de trouble contractile que chez les contrôles. En revanche, les résultats ont mis en évidence un trouble de relaxation de la musculature détrusorienne induite par les b3-agonistes, et une réaction paradoxale à la noradrénaline [46]. Une recherche plus approfondie semble donc nécessaire pour déterminer l'action in vivo des b3-agonistes et les effets thérapeutiques potentiels à développer avec ces molécules [44, 46, 48, 49, 50]. L'action des IPDE-5 dans le traitement des troubles urinaires du bas appareil (TUBA) liés à l'HBP semble expliquée en partie par les effets physiopathologiques de ces molécules sur la contraction et la relaxation des cellules musculaires prostatiques et vésicales [45, 51]. En effet, l'administration d'IPDE-5 dans cette situation semble

donner des résultats cliniques significatifs [47, 53, 54]. Pour explorer les mécanismes pharmacologiques exacts et les décrire, plusieurs études fondamentales ont été menées sur le sujet [50, 53, 54, 55]. Une étude menée chez le rat, évaluant les effets des IPDE-5, a permis de montrer un effet myorelaxant, dose-dépendant, du vardenafil sur des cellules musculaires issues de tissu prostatique et vésical. Cet effet est associé à une réduction in vivo chez le rat du nombre de contractions en dehors des mictions en cas d'obstacle sous-vésical chronique. Cela suggère un effet bénéfique de cette molécule dans le traitement des TUBA liés à l'HBP [56].

Les études menées sur le tissu humain montrent également une action des IPDE-5 sur les cellules musculaires lisses prostatiques [45, 48, 54, 55]. Au cours de l'HBP, le rôle de l'endothéline-1 (ET1) a été suggéré comme agent contractile des cellules musculaires lisses prostatiques, jouant ainsi un rôle potentiel dans les TUBA. Les effets myorelaxants de différents agents thérapeutiques ont été évalués in vitro dans les cellules musculaires lisses prostatiques. La myorelaxation cellulaire était évaluée par la variation du taux de GMPc. Des effets myorelaxants, dose-dépendant, ont été mis en évidence pour chacune des différentes molécules testées avec par ordre d'effet décroissant : rolipram (IPDE-4) > forskolin (inhibiteur de l'adényl-cyclase) > tadalafil (IPDE-5) > nitroprusside de sodium > sildénafil (IPDE-5) > vinpocétine (IPDE-1) > vardenafil (IPDE-5) > EHNA (IDPE-2). Seules les 4 molécules les plus efficaces (forskoline, sodium nitroprusside, rolipram et tadalafil) ont obtenu une relaxation de plus de 50% des fibres contractées par l'ET-1. Le tadalafil a permis d'obtenir une augmentation considérable du taux de GMPc (facteur 28), par rapport au sildénafil (facteur 3) [45, 57]. Ces résultats suggèrent une efficacité variable, in vitro, des IPDE-5 sur la relaxation musculaire prostatique, mise en cause dans l'HBP. Les IPDE ont donc un intérêt thérapeutique potentiel dans cette indication et de plus en plus de séries sont dorénavant consacrées à ce sujet dans la littérature [48, 55].

Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques ont également un effet myorelaxant reconnu [47]. Les effets respectifs de ces molécules a déjà été étudié, seul ou en association avec les IPDE-5 sur les cellules prostatiques humaines, provenant, entre autre, de pièces de cystoprostatectomie [51, 58, 59]. Les effets myorelaxants de ces molécules sont apparus dose-dépendants, avec une augmentation de l'effet significative lors de leur association (Figure 10).

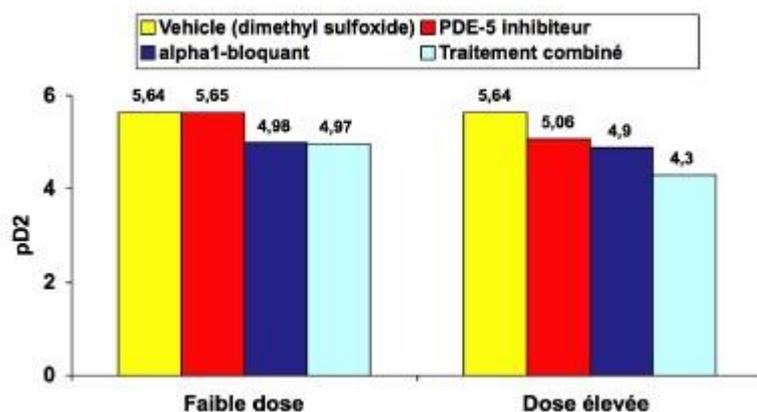


Figure 10 : La contraction du muscle lisse de la prostate induite par la phényléphrine est dose-dépendante et réduite par un α -bloquant seul ou par un IPDE5.

L'association de ces 2 molécules conduit à un effet synergique sur la relaxation (pD2 : $-\log$ concentration de l'association thérapeutique qui produit au moins 50% des réduction pour la réponse maximale).

Au total, les recherches en cours démontrent que les IPDE-5 réduisent in vitro la contraction des cellules prostatiques soumises à différents stimuli contractiles (ET-1, phényléphrine, stimulation électrique in vitro.) Ces effets dose-dépendants sont accrus lors de l'association avec un α_1 -bloquant, et pourraient donc être une solution thérapeutique d'avenir pour les TUBA liés à l'HBP [58]. Des études complémentaires sont nécessaires in vivo, au sein d'essais thérapeutiques contrôlés

et randomisés de phase 3, pour prouver l'efficacité clinique des IPDE-5, notamment en association avec les alpha bloquants dans cette indication.

b. Antagonistes de la LH-RH

Le rôle des androgènes, la testostérone et surtout la dihydrotestostérone intraprostatique, a bien été identifié dans la croissance du tissu glandulaire et musculofibroblastique de la prostate. Ces données physiopathologiques incitent à évaluer l'intérêt de traitements freinateurs de l'axe hypothalamo-hypophysogonadotrope par les analogues de la LHRH. Les agonistes entraînent une castration biologique associée à une nette amélioration des symptômes d'HBP, mais la rechute clinique est systématique à l'arrêt du traitement. Les antagonistes, en particulier le cétrorélix, améliorent les symptômes d'HBP avec une persistance du bénéfice à distance de l'arrêt du traitement, en dépit d'un effet uniquement transitoire sur le volume prostatique. À l'action hormonale pourrait s'ajouter un effet direct d'apoptose cellulaire et d'inhibition des facteurs de croissance intra-tissulaire. Les antagonistes de la LH-RH pourraient ainsi devenir une alternative aux molécules actuelles en proposant un traitement relativement court pour un bénéfice prolongé.

c. Autres traitements

Les objectifs du traitement médical des troubles mictionnels liés à une Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) sont la réduction des symptômes urinaires et l'amélioration de la qualité de vie. Classiquement, 3 classes thérapeutiques (alpha bloquants, inhibiteurs de la 5 alpha réductase et extraits de plante) sont utilisées avec une efficacité comparable [60]. En cas d'échec d'un traitement médical, une modification par un changement de monothérapie ou par une association peut être proposée avant une éventuelle intervention chirurgicale en l'absence de complications liées à l'HBP [61]. Cependant, d'autres voies thérapeutiques ont été

suggérées telles que les antidiurétiques, les anticholinergiques, les anti-inflammatoires et la toxine botulinique

- Intérêts des antidiurétiques

La pollakiurie nocturne (augmentation anormale de la fréquence mictionnelle nocturne [61, 62]) ne s'explique pas uniquement par une HBP mais elle peut être la conséquence d'une polyurie, d'un diabète, d'une vessie neurologique, d'un problème cardiaque, d'une polydipsie, de la réduction de la capacité vésicale, de problème d'insomnie ou de psychiatrie, des syndromes d'apnée du sommeil associée à une perturbation de la production de peptide natriurique atrial responsable de polyurie ou de la diminution de la production d'ADH liée à l'âge [63, 64]. Pour limiter la gêne induite par ces levées nocturnes, il est possible d'agir sur l'obstruction par les traitements classiques de l'HBP, sur la sensibilité vésicale par des anticholinergiques, sur le sommeil par les hypnotiques ou sur le volume urinaire par un antidiurétique. Il faut dans un premier temps définir la nycturie (besoin d'uriner réveillant le patient [61, 62]) et la polyurie nocturne par l'utilisation d'un calendrier mictionnel : le volume uriné la nuit incluant la première miction matinale doit être supérieur à un tiers du volume urinaire des 24 heures. Le taux de la vasopressine, hormone antidiurétique, augmente durant la nuit aboutissant à une réduction du volume urinaire émis. Avec l'âge, la sécrétion de cette hormone diminue, la réponse rénale à la desmopressine diminue et la réduction du capital néphronique limite la réponse rénale à cette hormone [65,66]. La desmopressine est le seul analogue de la vasopressine synthétisée en 1967 et disponible pour le traitement des énurésies et des polakiurie. L'action de la desmopressine dans la réduction de la nycturie a été évaluée dans 9 études de phase I sur 178 patients sains et 28 patients avec nycturie, dans 2 essais de phase II contrôlés chez 103 patients ayant une nycturie et lors d'une étude de phase III sur 632 patients en multicentrique double aveugle contre

placebo et dans 2 études ouvertes sur plus de 12 mois chez 249 patients [67,69]. Le schéma de la phase III comprenait une phase de titration avec augmentation de la dose de façon progressive de 0,1 à 0,4 mg par palier de 0,1 mg/semaine puis une période de washout d'une semaine avant une randomisation entre placebo et desmopressine à la dose optimale définie dans la période de titration pendant 3 semaines, complétée par une phase d'étude complémentaire de 10 à 12 mois. Il avait été observé une réduction de 43% du nombre de mictions nocturnes passant de 3 en moyenne à 1,7, une augmentation de 59% de la durée de la première période de sommeil (269 minutes contre 161 minutes) et une réduction de la diurèse nocturne passant de 1,5 litre à 0,9 litre. Toutes ces différences étaient statistiquement significatives avec une valeur de $p < 0.0001$. Soixante sept pourcents des patients présentaient 1 seul lever nocturne alors qu'à l'inclusion tous avaient au moins 2 levers nocturnes. De façon parallèle, les patients se déclarant gênés par les mictions nocturnes étaient moins nombreux à 12 mois (33%) par rapport à 70% des patients à l'inclusion. Par contre dès que le traitement était arrêté à 12 mois, les critères d'évaluation revenaient comparables à ceux de l'inclusion. Les effets secondaires étaient les plus marqués durant la phase de titration puis dans les études de phase III ces effets secondaires étaient moins importants comprenant des céphalées dans 5% des cas et des vertiges (5%) [68]. L'hyponatrémie était présente dans 5% des cas (natrémie inférieure à 130 $\mu\text{mol/l}$) essentiellement durant la phase de titration. Il n'existait pas de relation entre les effets secondaires et la natrémie et le groupe de patients à risque était constitué des patients âgés de plus de 65 ans. L'autorisation de mise sur le marché de la desmopressine dans le cadre de la pollakiurie nocturne n'inclue que les patients de moins de 65 ans. Récemment, Le Normand résumait les conditions de prescription de la desmopressine : faire un calendrier mictionnel avant et après la prise de desmopressine (en indiquant le volume et l'heure des boissons, le volume et l'heure de chaque miction et l'heure du

coucher et du lever), restreindre apport hydrique après 17 heures, débiter à 0,1 mg de desmopresine pendant 1 semaine, augmenter en fonction de la tolérance et de l'efficacité, dose maximale de 0.4mg, ne plus boire la nuit et respecter la contre-indication pour les patients de plus de 65 ans. En cas d'effet secondaire (nausées, vomissement, convulsion ou prise de poids), il convient de réaliser un dosage de la natrémie [70]. La desmopressine représente une alternative pour les patients de moins de 65 ans présentant une polyurie nocturne chez qui un calendrier mictionnel a souligné l'importance de la diurèse nocturne. Cependant, ce traitement reste purement symptomatique.

- des anti-inflammatoires

Récemment, Roehrborn a impliqué directement l'inflammation comme un facteur de risque de progression de l'HBP [71] : dans l'étude MTOPS portant sur 1197 patients traités soit par finastéride, soit par doxazosine, soit par l'association des 2 ou soit par un placebo, la présence d'une inflammation avait été notée sur les biopsies prostatiques réalisées lors de l'inclusion chez 544 patients (31 ayant une inflammation aiguë et 513 ayant une inflammation chronique). Le score IPSS, le débit maximum et l'index de qualité de vie étaient identiques entre les patients ayant ou n'ayant pas d'inflammation. Par contre, les patients avec inflammation étaient statistiquement plus âgés (64 vs 62ans), avaient un PSA plus élevé (3.3 vs 2.5 ng/ml), un volume prostatique plus important (41 vs 36cc) et un risque de rétention multiplié par 4 (2.4 vs 0.6%). Le risque de progression de la maladie défini par un épisode de rétention, une infection, une intervention chirurgicale, une aggravation du score IPSS de plus de 4 points ou une insuffisance rénale était de 21% contre 13% en l'absence d'inflammation. L'inflammation semble donc jouer un rôle dans le développement des symptômes liés à l'HBP. La question d'un traitement anti-inflammatoire peut donc se poser. Les mécanismes d'action des anti-

inflammatoires passeraient par une réduction de la diurèse par diminution de la perfusion rénale, par un effet sédatif sur l'hypersensibilité de la vessie, par une amélioration des conceptions nerveuses et donc permettant un meilleur contrôle du système vésico-sphinctérien et par une amélioration des cycles du sommeil [72]. Le loxoprofène est un anti-inflammatoire largement utilisé au Japon. Son efficacité à la dose de 60 mg pendant 14 jours avait été évaluée chez 95 patients âgés de 49 à 84 ans présentant des troubles mictionnels réfractaires à une première ligne de traitement comprenant soit un alpha bloquant, soit un anti-cholinergique, soit un hypnotique ou soit un antidiurétique [72]. Les auteurs avaient remarqué une amélioration de la pollakiurie nocturne dans 74% des cas avec un effet qui semble plus marqué chez les patients présentant plus de 2 levers nocturnes. Parmi les 6 articles sur les inhibiteurs de cox-2 et l'HPB, 5 concernaient des études fondamentales. L'étude de Disilverio rapportait l'utilisation du rofécoxib en association au finastéride versus l'utilisation seule du finastéride [73]. L'hypothèse était que l'anti-inflammatoire pourrait pallier le manque d'efficacité du finastéride sur les premières semaines de traitement. Quarante six patients ayant un volume prostatique supérieur à 40 gr avaient été inclus et randomisés pour une période de traitement de 24 semaines. Le score IPSS et le débit urinaire maximum avaient été colligés à l'inclusion puis à 4, 12 et 24 semaines. L'IPSS était réduit de plus de 4 points à 4 semaines dans 34% en cas d'association contre 0% ($p=0.0001$) chez les patients traités par finastéride seul, et le débit urinaire maximum était augmenté de 8,7% contre 0% respectivement ($p=0.03$). A 24 semaines, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes.

L'interaction entre l'inflammation et les symptômes liés à l'HBP n'est pas encore clarifiée. Les anti-inflammatoires ont été évalués dans quelques études sur de courtes durées mais leur utilisation au long cours n'est pas recommandée.

- La toxine botulinique

Les Toxines Botuliques (TB) sont des inhibiteurs de l'exocytose. Ils agissent préférentiellement sur les terminaisons nerveuses anticholinergiques en inhibant de façon transitoire et réversible l'exocytose de l'acétylcholine. D'autres neurotransmetteurs sont concernés (noradrénaline ou GABA ...). La voie afférente peut également être concernée par l'action de la TB. L'effet dépend du tissu cible : dénervation transitoire du muscle strié, plus prolongée pour le muscle lisse ou atrophie glandulaire (épithélium prostatique, glandes sudoripares ...). La durée d'action varie d'un tissu à l'autre. Dans le cas de la prostate, la durée de l'effet sur le parenchyme est prolongée mais elle n'est pas précisément connue. Des sept neurotoxines existantes, seules les A et B sont commercialisées mondialement. La TB est utilisée depuis 1989 pour le traitement du strabisme, du blépharospasme essentiel et les désordres du nerf sept. En urologie, les indications de la toxine botulique sont la dyssynergie vésico sphinctérienne, l'hyperactivité détrusorienne neurogène, l'incontinence urinaire par impériosités et les douleurs prostatiques chroniques. En 1998, Doggweiler avait injecté de la TB, à des doses variables, dans 30 prostates de rat et démontraient une diminution de volume et de poids de ces glandes [74]. Histologiquement, ils observaient une atrophie généralisée et une apoptose diffuse des glandes avec un phénomène sélectif de dénervation (ce qui représente une des hypothèses du mécanisme d'action). Ils n'avaient remarqué aucun effet systémique, ni d'effet toxique direct. La même année, Maria traitait 4 patients, suivis depuis 18 mois en moyenne pour prostatite chronique abactérienne, par injection intra prostatique de 30 U de TB. L'injection était réalisée sans anesthésie par voie périnéale, au niveau du raphé médian, 2 cm au dessus de l'anus. Aucun effet secondaire local ou systémique n'avait été noté. Tous les patients décrivaient une amélioration des symptômes une semaine après l'injection. Les patients étaient suivis en moyenne durant 12 mois, seul un patient avait récidivé et a

été re-traité par 50 U avec disparition des symptômes [75]. En 2003, Kuo traitait par injection intra urétrale de toxine botulique A, 103 patients souffrant de troubles mictionnels variés, 45 en rétention urinaire chronique et 58 en dysurie sévère [76]. La dose injectée était de 50 U pour 48 patients et de 100 U pour 55 patients. Les troubles mictionnels comprenaient dyssynergie vésico-sphinctérienne, hypertonie urétrale, lésions de la queue de cheval ou neuropathie périphérique chez 48 hommes et 55 femmes. L'injection était réalisée par voie périnéale sous anesthésie générale. Aucun effet secondaire grave n'avait été noté. Quarante patients (39%) avaient un excellent résultat et 47 (46%) décrivaient une amélioration significative des symptômes. Le taux de succès global était évalué à 84,5%. A signaler, qu'il n'existait pas de différence significative quant à la dose utilisée (100 U vs. 50 U). Maria, en 2003, réalisaient une étude randomisée contre placebo chez 30 patients présentant des troubles mictionnels du bas appareil sur HBP [77]. Quinze patients avaient reçu 4 ml (2 ml dans chaque lobe) de sérum physiologique et 15 autres 200 U de toxine botulique (Botox®). Le volume prostatique moyen était de 52 gr. L'injection était réalisée par voie périnéale, échoguidée, sans sédation ou anesthésie. Aucune complication locale ou systémique n'était observée. Dans le groupe TB, à 1 mois, il était mis en évidence par rapport aux données de départ, une diminution du score AUA de 54%, du taux de PSA de 42%, du volume prostatique de 54% et du RPM de 60%. Le débit urinaire augmentait de 8 à 15 ml/sec. Aucune différence significative dans le groupe témoin n'était rapportée. Avec un suivi moyen de 20 mois, ces résultats étaient maintenus. En 2005, Kuo publiait une étude prospective, évaluant 10 patients traités par injection intra prostatique de TB pour HBP symptomatique avec rétention urinaire et résidus post-mictionnels importants, ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie pour une co-morbidité majeure [78]. L'âge moyen de ces patients était de 75 ans. Ils présentaient, pour la majorité, une pathologie cardio-vasculaire importante. Le volume prostatique était supérieur à 30

gr. L'injection de 200 U de TB (Botox®), sur 10 sites, était réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale légère, par voie trans-urétrale à l'aide d'un cystoscope. Une sonde vésicale était laissée en place pendant 24 heures et le traitement médical était maintenu. A 6 mois, 80% d'amélioration était noté. Le débit maximal augmentait de 7,6 à 11,6 ml/sec. Le résidu post-mictionnel et le volume prostatique diminuaient, respectivement, de 243 ml à 37ml et de 65cc à 49cc. A 9 mois, aucun effet secondaire n'était rapporté et les résultats cliniques étaient stables. Lors du congrès de l'AUA 2005, Larson avait présenté une étude multicentrique sur 40 patients qui recevaient pour 10 d'entre eux, 100 U de TB et pour les autres, 200 U [79]. L'injection était réalisée, sans anesthésie et en ambulatoire, par voie transrectale avec guidage échographique. Les résultats mettaient en évidence, à 3 mois, une diminution du score IPSS de 21 à 11 et une augmentation du Qmax de 10 à 14 ml/sec. Il était survenu un épisode de rétention urinaire mais aucune incontinence urinaire ou fécale. Guercini se s'était intéressés à 16 patients présentant des prostatites obstructives avec des volumes supérieures à 80 gr et des Qmax inférieurs ou égaux à 10 ml/sec [79]. La dose injectée, par guidage échographique, était de 150 U de TB par lobe. L'âge moyen des patients était de 69 ans. A 6 mois, le score IPSS, le RPM et le volume prostatique étaient diminués, respectivement, de 24 à 9, de 295 à 85 ml et de 106 à 53 gr. Le Qmax était, quant à lui, augmenté de 8,2 à 18,1 ml/sec. Il semble exister un intérêt pour la toxine botulique dans le traitement des troubles mictionnels liés à l'HBP mais avant de préciser les indications, la dose à utiliser et la voie d'injection, il faut rappeler que la toxine botulique n'a pas, en France, d'autorisation de mise sur le marché pour l'urologie et reste coûteux. Des études cliniques prospectives et randomisées sont nécessaires pour valider cette approche qui pourrait concurrencer le traitement médical et chirurgical. Des études de coût seront aussi à réaliser.

II. Traitement chirurgical

1. Traitement chirurgical classique

Traitement chirurgical reste le seul traitement radical de l'adénome de la prostate est dont les indications fondamentales n'ont guère changé.

a. Chirurgie à ciel ouvert

Elle comporte trois voies d'abord : l'adénomectomie transvésicale, l'adénomectomie rétro-pubienne et l'adénomectomie transpérinéale.

- Technique

- Ø Adénomectomie transvésicale

Cette technique initiée par AMUSSAT [80] 1834 fut développée par FREYER [81] 1896. Dans l'adénomectomie transvésicale la glande est abordée par sa partie la plus haute.

L'intervention est réalisée sous anesthésie loco-régionale ou plus volontiers générale. Le patient est placé en décubitus dorsal et un remplissage vésical par sonde urétrale est parfois réalisé pour faciliter l'ouverture de la vessie. L'incision est médiane sous ombilicale ou transversale sus-pubienne. L'espace pré-vésical est dégagé en refoulant le péritoine pour exposer la face antérieure et le col de la vessie ainsi que la face antérieure de la capsule. La vessie est ouverte et le liquide intra-vésical est aspiré. L'énucléation utilisant le plan de clivage entre l'adénome et le reste de la glande prostatique est ensuite effectuée au doigt en s'aidant si c'est nécessaire d'un doigt intra-rectal. L'hémostase de la loge est ensuite faite avec un fil à résorption lente. Il faut éviter d'utiliser autant que possible la coagulation source de chute d'escarres en postopératoire. Une sonde à ballonnet de capacité 30-50cc ou plus est introduite et le ballonnet est gonflé dans la loge en fonction du volume de l'adénome enlevé. La fermeture de la vessie se fait après la mise en place

d'une sonde de Pezzer de petit calibre pour irriguer la vessie avec un liquide isotonique au cours des premières 48 heures postopératoires. Quand l'hémostase est parfaite certains ne mettent pas de Pezzer, ils se contentent d'une sonde à ballonnet à double courant permettant l'irrigation de la vessie. La sonde de Pezzer est enlevée au 3ème jour et selon l'aspect des urines le ballonnet est dégonflé entre le 3ème et le 5ème jour et remonte dans la vessie pour être gonflé à nouveau à 10cc. L'état de la plaie opératoire commande l'ablation de la sonde urétrale entre le 10ème et le 18ème jour.

Ø Adénomectomie rétro-pubienne (MILLIN)

L'adénomectomie rétro-pubienne permet l'abord direct de la prostate par incision de la face antérieure de la capsule. Cette chirurgie n'ouvre donc pas la vessie et permet un contrôle direct des pédicules vasculaires.

Elle est initialement la même que celle de la voie trans-vésicale. L'exposition de la face antérieure de la capsule et de la loge prostatique est réalisée en déprimant la face antérieure de la vessie. La dissociation de la graisse recouvrant la glande est prudemment effectuée de manière à bien dégager la capsule. La ligature des éléments veineux de l'espace de Retzius permet une hémostase préventive. L'incision capsulaire est effectuée transversalement près du col vésical. Elle est profonde et courte pour éviter tout risque de déchirure durant l'énucléation qui est effectuée aux ciseaux ou plus souvent au doigt, en utilisant le plan de clivage naturel.

Ø Adénomectomie transpérinéale

Elle fut proposée par Regino GONZALES (1896), mise au point par DELBET ET PROUST, défendue par ALBARAN en 1901. Cette voie d'abord est actuellement abandonnée.

- Complications postopératoires précoces de la chirurgie à Chirurgie à ciel ouvert

Les complications observées sont généralement :

- complications hémorragiques : dues soit à un défaut d'hémostase, soit à des troubles de la crasse sanguine,
- infectieuses : il peut s'agir d'une simple infection urinaire postopératoire favorisée par la présence d'une sonde urétrale, d'une septicémie,
- les fistules vésico-cutanées : elles sont la conséquence d'un défaut de fermeture vésicale associé à un problème infectieux local,
- une incontinence : peut s'observer en postopératoire immédiat dès l'ablation de la sonde urétrale. Il s'agit le plus souvent d'une incontinence partielle avec pollakiurie, une miction impérieuse et érétisme vésical. L'incontinence définitive est rare, elle est due à une lésion du sphincter strié qui assure la continence après une adénomectomie. Elle est de l'ordre de 1%.

- Plaintes postopératoires

Certains malades ne sont pas satisfaits après une adénomectomie. Il peut s'agir :

- de la persistance d'une pollakiurie généralement due à une vessie désinhibée,
- de la reprise de la dysurie due à une sténose du col, une sténose de l'urètre ou du méat, une opération incomplète, récurrence de l'adénome, apparition d'un cancer.
- Troubles sexuels : L'érection, la libido et l'orgasme ne sont pas affectés par l'intervention. Après une adénomectomie quelques malades se plaindront d'anéjaculation. Après l'opération le col reste béant et l'éjaculation se fait par voie rétrograde. Il est impératif d'informer le malade sur la possibilité d'éjaculation rétrograde en postopératoire.

b. Chirurgie coelioscopique

Une étude prospective a recueilli les paramètres de 102 malades traités pour moitié par technique d'adénomectomie ouverte et par laparoscopie [81]. Les résultats de cette étude montrent des résultats comparables en termes d'efficacité, et supérieurs en termes de pertes sanguines, de durée de sondage et de durée de séjour hospitalier pour la technique laparoscopique (Tableau 1). La durée moyenne d'intervention, plus longue pour la technique laparoscopique, était mise sur le compte d'une phase dynamique de la courbe d'apprentissage [82, 83, 84].

Tableau 1 : Comparaison de l'adénomectomie selon Millin en chirurgie ouverte ou laparoscopique [84]

Technique de Millin	Ouverte N=51	Laparoscopique N=51	Valeur de p
Temps opératoire	90	149	<0.001
Poids de tissu énucléé (g)	40	46	0.67
Durée de sondage (j)	4	2	<0.001
Durée d'hospitalisation (j)	8	5	<0.001
Pertes sanguines (ml)	500	100	<0.001
Qmax post-opératoire (ml/s)	17,8	22	0.06
Volume prostatique résiduel post opératoire (ml)	23	18	0.05
Score I-PSS			
Post-opératoire	6	3	<0.001

c. La chirurgie endoscopique

Le traitement endoscopique d'une adénome prostatique repose sur la résection transurétrale. Cette technique initiée par GUTHRIE en 1934 fut développée par Mc CARTY en 1941 [85]. La résection transurétrale de prostate (RTUP) est le traitement chirurgical de référence de l'hyperplasie bénigne de prostate, de part son ancienneté, sa diffusion internationale, et le nombre de cas opérés par cette

technique. Ainsi, on peut considérer que tout nouveau traitement doit comparer son efficacité et sa morbidité à la RTUP.

- Technique :

L'opéré est installé à plat dos, cuisses fléchies, jambes horizontales. L'écartement des jambes doit être suffisant pour que l'opérateur puisse se placer entre les jambes du patient. L'appareil est introduit par le canal urétral jusqu'à la vessie. L'intervention débute par une exploration de la vessie. Il faut repérer les orifices urétéraux, visualiser l'aspect de l'adénome, noter l'importance des lobes latéraux, la présence ou non d'un lobe médian, l'emplacement du veru montanum ; et apprécier la distance col-veru montanum. Au terme de cette exploration, on décide de débiter la résection ou de changer la technique chirurgicale si les possibilités de l'endoscopie semblent dépassées. La résection se fait sous irrigation continue par un soluté isotonique (soluté de glycolle). La résection débute au lobe médian, s'il existe car sa saillie vient faire un contre appui et gêne les libres mouvements du résecteur. Les lobes latéraux sont ensuite réséqués. La résection se fait de haut en bas, un lobe après l'autre. Une fois la résection des lobes terminée, il reste à enlever une petite quantité de tissu qui se trouve généralement autour du veru montanum et de l'apex prostatique. C'est la partie la plus délicate de l'opération à cause de la proximité du sphincter distal qui assure la continence après l'opération. Le repère inférieur de la zone à réséquer est le veru montanum. L'hémostase est faite au fur et à mesure de la résection. Il faut éviter de trop coaguler les petits saignements superficiels pour limiter le risque de chute d'escarre en postopératoire avec souvent un saignement gênant bien que rarement sévère. Quand l'intervention est terminée, on fait une dernière inspection pour s'assurer de l'intégrité des orifices urétéraux et du veru montanum et, on remplit la vessie avant de retirer le résecteur. Cela permet de vérifier la bonne qualité de la résection en appuyant sur l'hypogastre de l'opéré, ce qui doit provoquer un bon jet par le méat

urétral. On peut alors mettre en place la sonde vésicale à double courant. L'irrigation est arrêtée dès que les urines deviennent claires (24-48h). La sonde est enlevée vers le 5ème jour.

- Pratique actuelle de la résection transurétrale de la prostate

Ø Morbidité

Dans l'étude de Reich [86], la morbidité globale était de 11.1%. Les complications les plus fréquentes étaient l'impossibilité de vidange vésicale à l'ablation de la sonde (5.8%), le taux

de révision chirurgicale (5.6%), les infections urinaires symptomatiques (3.6%), les saignements nécessitant des transfusions (2.9%), et le syndrome de résection transurétrale (TURP syndrome) (1.4%). De plus, le taux de TURP syndrome, de révision et de transfusion, ainsi que le taux de mortalité étaient significativement liés au poids de résection.

Ø Hémorragie

Il s'agit de la principale complication bien que le taux de transfusion ait diminué au fil des années [87]. Dans une revue de 29 études publiées entre 1986 et 1998, le taux de transfusion

était de 8.6%, avec des écarts de 0 à 35% [87]. Dans la série de Reich [86], ce taux était de 2.9%. Le risque de saignement serait associé à plusieurs paramètres : l'infection préopératoire, la rétention aigue d'urine, le volume prostatique élevé et la durée opératoire longue.

Ø Syndrome de résection transurétrale

Le syndrome de résection transurétrale (TURP syndrome) est caractérisé par une confusion mentale, des nausées, des vomissements, une bradycardie et des troubles visuels. Il est la conséquence d'une hyponatrémie de dilution (<125

mmol/l) par réabsorption veineuse du liquide d'irrigation. Les patients sous rachis-anesthésie ont des troubles d'agitation précoces.

Ce syndrome peut avoir des conséquences sévères, telles qu'un oedème pulmonaire ou bronchique. Ce syndrome a une incidence qui diminue au fil du temps, pour atteindre 1.4% dans la série bavaroise [86]. La résection bipolaire dans le sérum supprime ce risque.

Ø Lésion urétérale et sphinctérienne

Ce risque bien que rare a été décrit dans un article de revue par Rassweiler et al. [86].

Ø Infection urinaire

Le risque d'infection urinaire varie dans la littérature entre 4 et 20% [86]. Les facteurs de risque sont une bactériurie préopératoire, une intervention longue, un sondage à demeure préopératoire, une discontinuité du drainage, une hospitalisation longue.

Ø Rétention d'urine post-opératoire

La rétention à l'ablation de la sonde se produit dans 3 à 9 % des cas, la cause étant une incompétence détrusorienne plutôt qu'une résection incomplète. Seuls 20% des patients à qui on réalise un bilan urodynamique en postopératoire en cas de rétention ont une obstruction.

Dans l'hypothèse d'une vessie dite claquée avec incompétence détrusorienne, un sondage de 2 à 4 semaines peut permettre une cicatrisation vésicale et une reprise des mictions à l'ablation de la sonde. Une seconde résection ne doit pas être réalisée avant 4 à 6 semaines après la

première RTUP, en sachant que la probabilité de reprise des mictions est minime après cette seconde procédure [87, 88].

Ø Incontinence urinaire

Le risque d'incontinence urinaire par hyperactivité est fréquent les premières semaines, jusqu'à 30-40%, et peut être aggravé par une infection urinaire [89]. Au-delà de 6 mois, l'incontinence urinaire peut avoir les causes suivantes : insuffisance sphinctérienne (30%), hyperactivité vésicale (20%), mixte (30%), adénome résiduel (5%), sténose du col (5%) et sténose uréthrale (5%). Le risque d'incontinence urinaire sévère iatrogène est inférieur à 0.5%

[90].

Ø Sténose uréthrale

Ce risque varie de 2 à 9% [91]. Les sténoses peuvent se situer soit au niveau du méat, soit sur l'urèthre bulbaire.

Ø Sténose du col

L'incidence des sténoses du col après RTUP varie de 0.3 à 9.2%. Cette complication est plus fréquente en cas de glande de petit volume [92].

Ø Dysfonction sexuelle

Le risque d'éjaculation rétrograde atteint 90%, mais pourrait être évité en conservant du tissu au dessus du méat urétral [93]. Le risque de dysfonction érectile, longtemps débattu a été éclairci par une étude randomisée comparant RTUP et surveillance [94]. Avec un suivi moyen de 2.8 ans, la proportion de patients rapportant une diminution de leurs performances sexuelles était de 19% après TURP contre 21% après surveillance. Dans chaque groupe, 3% des patients rapportaient une amélioration de leurs performances sexuelles durant cette même période. Deux méta-analyse récentes n'ont pas montré d'effet sur la dysfonction érectile de la

RTUP [95, 96]. Certains ont même rapporté une amélioration de la fonction érectile, probablement par amélioration de la qualité de vie et du sommeil [93].

Ø Phlébite et embolie pulmonaire

Les données de la littérature sont rares, mais il est prouvé qu'il existe une hypercoagulabilité après RTUP [97,98].

Ø Mortalité

- Taux de mortalité

La mortalité a diminué depuis 30 ans pour atteindre moins de 1% dans les séries contemporaines. Horninger et al. n'ont rapporté aucun cas de décès sur une série de 1211 patients opérés du RTUP entre 1988 et 1991 [99]. Dans une revue de 29 études incluant 1480 patients, aucun décès péri-opératoire n'a été rapporté [100]. Dans une étude nationale australienne regroupant 20671 patients opérés entre 1992 et 1996, le taux de mortalité dans les

3 mois postopératoires était de 0.7% [101]. Reich et al [86] enfin, ont rapporté le suivi de 10654 patients opérés en Bavière de RTUP, entre 2002 et 2003. Dans cette série très récente, le taux de mortalité était de 0.1%. Ce taux comprenait les décès survenant au cours de l'hospitalisation initiale ou au cours des 30 premiers jours postopératoires.

- Infarctus du myocarde et mortalité à long terme

Ce risque après RTUP est souvent débattu [101]. Dans l'étude de Roos et al. [102], la mortalité était supérieure après RTUP qu'après adénomectomie notamment du fait d'une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde après RTUP. Deux facteurs ont été attribués à ce risque : le taux plus élevé de patients fragiles et âgés parmi les patients opérés de RTUP, et la toxicité de la glycine réabsorbée [103]. Des études plus récentes n'ont pas montré d'incidence plus élevée d'infarctus du myocarde après RTUP [101]. Roos [102] a également rapporté une mortalité plus élevée après RTUP qu'adénomectomie, ce qui n'a pas été confirmé par d'autres [101]. Shalev et al. [104] n'ont pas rapporté de différence significative en terme de mortalité entre la RTUP et l'adénomectomie (14.4% et 8.5% à 7-8 ans).

- Résultats fonctionnels

- Ø Symptômes et qualité de vie

Le score symptomatique s'améliore après RTUP, mais avec une grande variabilité. Dans une revue de 29 études sur des patients opérés entre 1986 et 1998, la diminution moyenne de score était de 70.6% [100]. Dans deux revues systématiques de la littérature, le score symptomatique après TURP n'était pas significativement différent de ce qu'il était après vaporisation, résection bipolaire, laser, TUNA ou microondes [96, 97]. En moyenne, le score IPSS après RTUP diminue de 18.8 en préopératoire à 7.2 points après 12 mois. Les scores de qualité de vie suivent la même tendance.

- Ø Débit maximum

Dans une revue portant sur 29 études, l'amélioration moyenne du débit maximal était de 9.7 ml/s soit une augmentation moyenne de 120% [100]. Dans la méta-analyse de Lourenco et al.

[96], l'amélioration de débit maximal était équivalente pour la RTUP, la vaporisation transurétrale, la vaporisation laser et la résection bipolaire. Seule l'énucléation laser (Holep) avait une amélioration plus importante (1.48 ml/s en plus). Les traitements par microondes,

TUNA et coagulation laser avaient une amélioration significativement moins importante que la RTUP dans une autre méta-analyse [97]. Dans ces deux dernières méta-analyses, l'amélioration du débit maximal de même que celle des scores symptomatiques, avait une variation très importante.

- Ø Retraitement

Le taux de retraitement est un bon indicateur de l'efficacité à long terme de la RTUP. Dans une étude rétrospective danoise portant sur 36703 patients, le taux de

retraitement après RTUP et adénomectomie par voie sus-pubienne a été évalué [102]. Cette analyse portait sur des patients opérés entre 1963 et 1985. Après une première RTUP, le taux de seconde RTUP dans les 8 ans était de 12 à 15%, contre 1.8-4.5% après adénomectomie par voie sus pubienne. Semmens et al. [105] dans une étude australienne portant sur 18464 patients opérés initialement entre 1980 et 1995, ont observé un taux de retraitement 2.6 fois plus important après RTUP qu'adénomectomie. Sur une cohorte américaine opérée entre 1984 et 1996, Wasson et al. [106] ont observé un taux de retraitement de 5% à 5 ans. Dans une étude autrichienne enfin, sur 20671 patients opérés entre 1992 et 1996, l'incidence actuarielle cumulée de seconde RTUP était de 2.9%, 5.8%, et 7.4%, à respectivement 1, 5 et 8 ans après le première RTUP [101]. Le taux de seconde procédure, qui comprenait outre la RTUP, une incision du col ou une urétrotomie, était de 14.7% à 8 ans. Le taux de retraitement après chirurgie dite mini invasive était à 1 an ce qu'il était à 8 ans pour la RTUP [100]. D'autres paramètres sont utilisés pour juger l'efficacité de la RTUP, tels que le PSA, le résidu post-mictionnel, le volume prostatique résiduel. Les données de la littérature sont rares et ne permettent pas de donner des valeurs moyennes de ces valeurs après RTUP.

d. Incision cervico-prostatique

- Technique opératoire

Les patients reçoivent une antibioprophylaxie lors de l'induction anesthésique, à large spectre ou en fonction d'un antibiogramme faite lors du bilan préopératoire. En cas d'anesthésie locale, celle-ci est réalisée par infiltration périprostatique par voie périnéale et intraprostatique par voie transurétrale de xylocaïne® à 1%. Le matériel nécessaire comporte un résecteur de petit calibre (24ch) muni d'une électrode de Collins (en forme de pointe). L'intervention commence par une exploration de la vessie ; la taille de la prostate et la distance col veru montanum

sont notées ainsi que l'aspect de la prostate. L'incision est unilatérale et le choix du côté est indifférent sauf en cas de lithiase prostatique où il vaut mieux inciser du côté de la lithiase dans l'espoir de la mettre à jour. L'incision débute 3 à 4mm sous l'orifice urétéral et descend en ligne droite presque au pôle supérieur du veru montanum. L'incision doit être profonde : le tissu prostatique est creusé jusqu'à la capsule. Le saignement au niveau des berges de l'incision est habituellement minime et ne nécessite que quelques points de coagulation itératifs avec la pointe de l'électrode. L'intervention dure entre 3 et 8 mn. Elle se termine par la mise en place, à vessie pleine d'une sonde vésicale à double courant rigidifiée par un mandrin (type mandrin de Frendenberg), pour éviter que la sonde ne s'engage dans l'incision et passe sous le trigone. La sonde vésicale est retirée à la 48ème heure. Le patient est autorisé à sortir de l'hôpital au 3ème ou 4ème jours postopératoire.

- Résultats

Dans toutes les séries de la littérature [107, 108, 109], l'incision cervico-prostatique entraîne une amélioration spectaculaire des scores symptomatiques, avec une disparition de la dysurie dans 88 à 97% des cas. La débimétrie est améliorée de façon significative dans 80% des cas [110]. La mortalité est très faible. L'éjaculation antérograde est conservée dans 82-95% des cas [109, 111].

2. Innovations chirurgicales dans le traitement de l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate

De nouvelles techniques de résection mini-invasives, adaptées aux cas où le volume de la prostate est limité, sont en développement pour devenir des alternatives à la résection trans-urétrale de la prostate (RTUP). La vaporisation transurétrale de prostate (VTUP), la vaporisation transurétrale laser photosélective de prostate (VPP), l'ablation thermique de la prostate, le traitement micro-ondes et

l'énucléation/vaporisation de la prostate au laser Holmium montrent des résultats préliminaires prometteurs dans ces indications. Ces résultats devront toutefois être confirmés à long terme pour que ces méthodes deviennent une alternative crédible à la RTUP.

a. Traitement par le laser

- Principes de traitement par laser

Le terme laser est l'acronyme de « *light amplification by stimulated emission of radiation* » (amplification de lumière par émission stimulée de rayonnement). Dans la pratique, un laser est un pinceau étroit de lumière cohérente monochromatique. Ce rayonnement lumineux est émis lorsque les électrons excités libèrent leur trop-plein d'énergie sous forme de photons. Schématiquement, un laser est constitué d'un milieu laser contenu entre deux miroirs. Les électrons en présence dans le milieu laser sont excités par une source lumineuse puissante telle que celle d'une lampe à arc. Ces électrons excités relâchent une partie de leur énergie sous forme de photons et retournent à leur état normal (moins excité). La majeure partie de l'énergie lumineuse émise par ces électrons excités est enfermée dans une cavité laser spéciale et se réfléchit d'un miroir à l'autre. L'émission lumineuse est d'autant stimulée et amplifiée que la lumière ne cesse de passer devant les électrons excités. Un des miroirs est semi-transparent et laisse passer une partie du rayonnement, créant ainsi le faisceau laser. D'où l'expression « *light amplification by stimulated emission of radiation* » (amplification de lumière par émission stimulée de rayonnement) qui a donné l'acronyme laser. Le rayonnement produit par le milieu laser varie en fonction du milieu et peut être visible, infrarouge ou ultraviolet (figure 11).

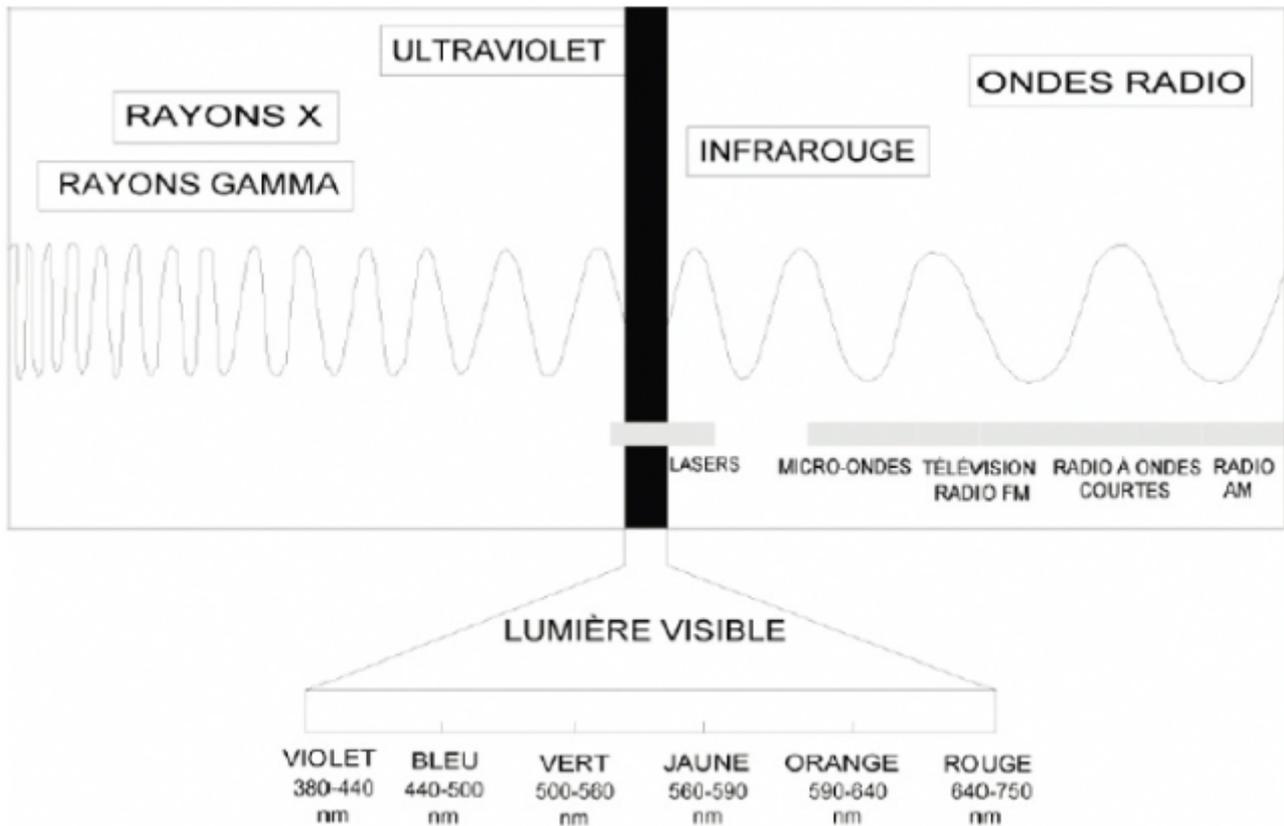


Figure 11 : Illustration du spectre d'énergie électromagnétique couvrant toutes les longueurs d'onde et toutes les fréquences de rayonnement.

L'interaction laser tissu dépend des paramètres suivants :

- la structure tissulaire
- la longueur d'ondes
- les réglages puissance/énergie
- le mode laser : ondes pulsées vs. continues
- la technique d'utilisation.

Concernant la chirurgie de l'adénome, l'ensemble des longueurs d'ondes utilisées est représenté dans la figure 12 avec également les coefficients d'absorption de l'eau et de l'oxyhémoglobine.

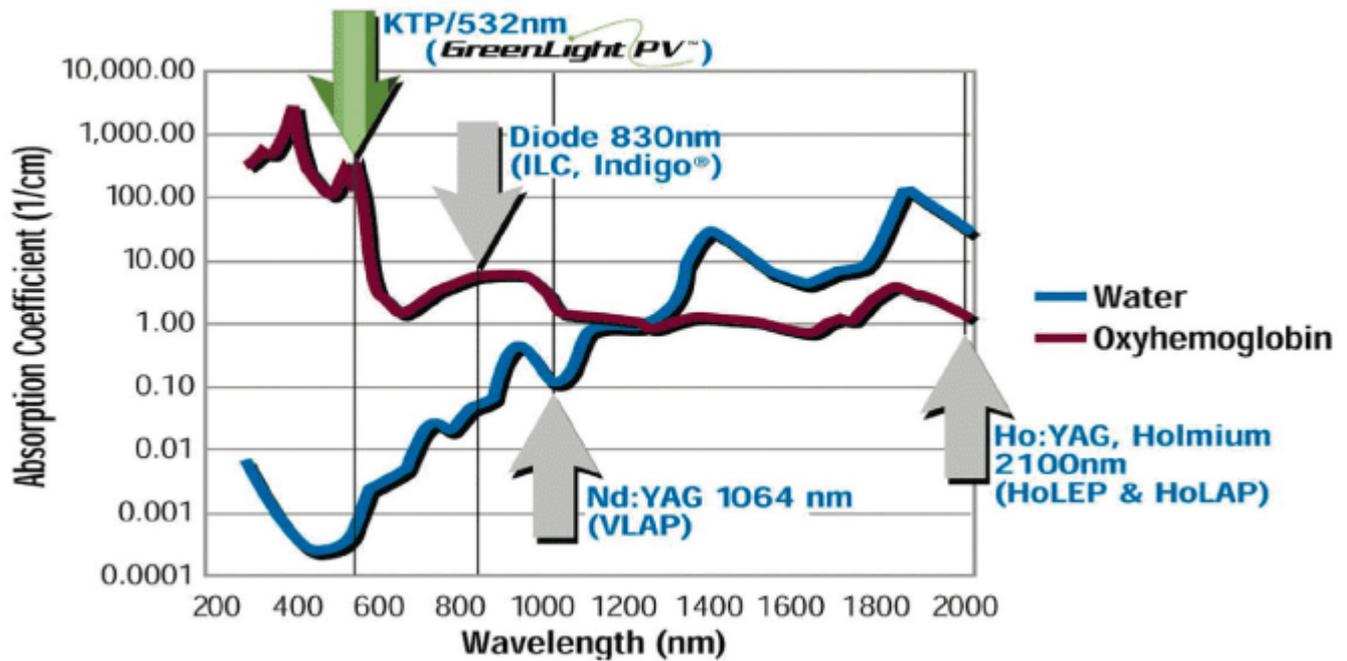


Figure 12 : Coefficients d'absorption de l'eau et de l'oxyhémoglobine des longueurs d'ondes utilisées dans la chirurgie prostatique.

Les principales caractéristiques physiques de ces différents lasers sont :

∅ pour le Greenlight™ d'AMS:

- 532 nm – visible (vert)
- basse absorption de l'eau, haute absorption de l'oxyhémoglobine
- pénétration optique 0,8 mm
- profondeur coagulation 1 mm-2 mm
- mode pulsé (quasi continu)

∅ pour le VersaPulse PowerSuite™ de Lumenis :

- holmium : YAG 2 140 nm – invisible
- haute absorption de l'eau, moindre en oxyhémoglobine
- pénétration optique 0,4 mm
- profondeur coagulation 0,5 mm
- mode pulsé quasi continu

∅ pour le Revolix™ de Lisa:

- thulium : YAG 2 090 nm – invisible

- haute absorption de l'eau, moindre en oxyhémoglobine
- pénétration optique 0,4 mm
- profondeur coagulation 0,5 mm
- mode continu (pulsé possible)

La profondeur de coagulation étant un élément fondamental du traitement de l'HBP et de la symptomatologie post-traitement par laser, la figure 13 permet de visualiser ce critère en fonction du type de laser utilisé.

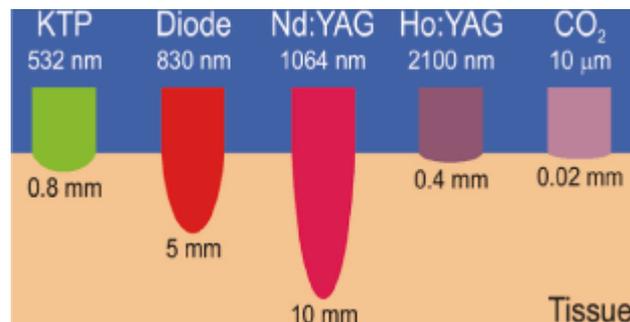


Figure 13 : Profondeur de coagulation des différents types de laser.

- Le laser et l'hypertrophie bénigne de prostate

L'évolution des lasers ces 15 dernières années a convaincu beaucoup d'équipes d'urologues dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) symptomatique, comme alternative à la résection trans-urétrale de prostate (RTUP) ou à l'adénomectomie prostatique par voie haute (AVH). Plusieurs lasers et plusieurs techniques sont actuellement disponibles, avec de plus en plus d'études en validant la fiabilité, la reproductibilité, et le gain en terme de durée de sondage et d'hospitalisation, de saignement per et post-opératoire, pour un résultat similaire en terme de désobstruction prostatique. 3 techniques sont possibles : la vaporisation prostatique ; la résection prostatique ; l'énucléation - morcellation prostatique

3 lasers sont disponibles, permettant chacun une ou plusieurs de ces techniques : Holmium : Yttrium-Aluminium-Garnet (Ho : YAG) : vaporisation (HoLAP) résection (HoLRP) énucléation (HoLEP)

Potassium-Titanyl-Phosphate (KTP) : photovaporisation sélective (KTP-PVP)

Thulium : Yttrium-Aluminium-Garnet (Tm : YAG) : vaporisation résection énucléation

- Les avantages et les inconvénients de traitement par laser

- Ø Les principaux avantages sont :

- Le traitement par voie uréthrale, quelque soit le volume prostatique
- L'irrigation per-opératoire par solution saline et non par glyco-colle
- La diminution significative de la durée de sondage et d'hospitalisation
- La diminution significative du saignement per et post-opératoire, notamment en cas de patients sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires l'absence d'irrigation post-opératoire le plus souvent.

- Ø Les inconvénients sont :

- Le coût, très variable selon les techniques : achat du laser +/- du morcellateur achat d'un résecteur adapté à la fibre laser
- fibres à usage unique ou réutilisables
- l'apprentissage : du plus simple au plus compliqué : vaporisation – résection – énucléation
- spécifique à l'énucléation – morcellation : le risque de plaie vésicale par morcellateur
- spécifique à la vaporisation : l'absence d'histologie, l'absence de code CCAM

Au total, même si le gold standard reste la RTUP ou l'AVH (selon le volume prostatique), le traitement au laser devient une alternative de plus en plus utilisée, efficace, et semble-t-il moins morbide dans un certain nombre de cas.

- Indication du laser

Le laser est une lumière cohérente dans le temps et dans l'espace, émise de façon continue ou pulsée, pouvant induire, au niveau prostatique, une nécrose tissulaire de coagulation ou une vaporisation. C'est ROTH [111] qui proposa pour la première fois, en 1992, d'utiliser l'énergie laser pour traiter l'adénome de la prostate. Il existe plusieurs techniques opératoires.

- Technique sur la photovaporisation prostatique à l'aide du laser Greenlight®

Le laser Greenlight® jusqu'alors utilisé était un laser solide à base de potassium, titanyl, phosphate (ktp) générant un faisceau laser de couleur verte de 532 nm, correspondant à l'absorption totale du rouge de l'hème de l'hémoglobine. Le laser Greenlight® est le produit d'excitation d'un solide YAG (yttrium + aluminium + Garnet (grenat)) excité par une lampe flash générant un laser d'une longueur d'onde de 1064 nm qui traverse un cristal de ktp permettant un doublement de la fréquence et donc une diminution de la longueur d'onde par deux, aboutissant à un laser de 532 nm. Le nouveau laser fourni par la firme AMS est légèrement différent, puisqu'il ne s'agit plus d'une lampe flash excitante, mais d'une diode qui permet une excitation continue du YAG. Le cristal de ktp a été remplacé par un lbo (Lithium Triborate LiB3O5) permettant au laser une montée en puissance sans surchauffe jusqu'à 120 watts. La modification de la technologie permet certaine amélioration notamment un refroidissement à l'air donc une suppression du refroidissement à l'eau et surtout l'utilisation d'une prise électrique

standard de 32 A et la suppression des volumineuses prises de 64 A que nous avons avec le laser ktp (figure 14).



Figure 14: Prise électrique du laser Greenlight®.

Pour réaliser une photo vaporisation prostatique nous utilisons un endoscope de marque Storz charrière 23 munie d'un canal opérateur (figure 15) dans laquelle la fibre (figure 16) sera engagée (figure 17).



Figure 15 : Endoscope CH 26 muni d'un canal opérateur.



Figure 16 : Extrémité distale de la fibre laser.



Figure 17: La fibre est insérée dans le canal opérateur.

Le laser est allumé 10 minutes avant de débuter l'intervention de façon à prévoir son refroidissement (pour le ktp). Un liquide d'irrigation est prévu par sérum physiologique permettant de largement diminuer les risques de réabsorption et d'hyponatrémie post-opératoire. Sur l'optique, un filtre est mis en place (figure 18). Celui-ci n'empêche pas la réalisation de la balance des blancs qui améliorera le rendement vidéo.



Figure 18 : Filtre à placer sur la caméra afin de ne pas l'endommager.

La lumière continue délivrée par la nouvelle génération du laser AMS HPS est moins éblouissante que l'ancienne version, cependant, comme nous l'indiquions, le port de lunettes absorbantes est nécessaire : elles sont oranges ou blanches pour la nouvelle génération (figure 19). Tout le personnel présent au bloc opératoire doit porter ces lunettes protectrices, (figure 20). L'angle de sortie du faisceau est de 70° par rapport à l'axe de la fibre.



Figure 19 : Lunettes protectrices fournies avec le laser Greenlight®.



Figure 20 : Lumière verte du laser Greenlight®.

La fibre pré-embalée nécessite des précautions d'utilisation : écarter les ergots afin de ne pas forcer sur la fibre elle-même, ne pas la couder, la nettoyer régulièrement au cours de l'intervention à l'aide d'une compresse humide (ni objet métallique, ni produit astringent). Son introduction dans le canal opérateur doit être douce alors que la machine est en stand-by.

Après examen de la vessie, la vaporisation prostatique peut débuter avec une puissance de 30 à 50 watts sur la muqueuse urétrale prostatique qui est souvent hypervascularisée donc plus sensible au laser (figure 21).

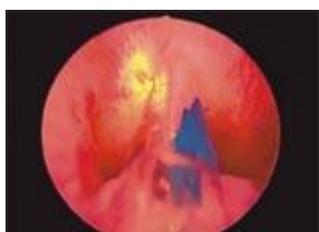


Figure 21 : On débute par une vaporisation douce de la muqueuse urétrale prostatique.

La vaporisation du tissu prostatique est faite progressivement en débutant par la prostate sous cervicale jusqu'à l'obtention d'une loge prostatique (figure 22).



Figure 22 : Loge prostatique en fin d'intervention.

Un toucher rectal per-opératoire en début d'expérience aide à évaluer le tissu prostatique restant ; en effet l'utilisation du laser HPS à 120 watts permet une vaporisation de 1 à 3 mm des tissus et potentiellement pourrait réaliser des brèches capsulaires s'il restait trop peu de tissu interposé. La manœuvre consiste à diminuer la puissance du laser à 50 ou 60 watts lorsque l'on se rapproche de la capsule. En pratique, on a plutôt tendance à s'arrêter avant la capsule par manque de patience.

La puissance délivrée est automatiquement inscrite sur la carte personnalisée de la fibre. En général, une puissance d'environ 8 000 Joules par gramme de tissu prostatique est nécessaire. Il faut environ une heure avec le nouveau générateur HPS pour traiter une prostate de 40 g.

La nouvelle ergonomie de la machine, et notamment de la pédale (figure 23), permet à la fois d'obtenir la puissance maximale avec la pédale de gauche et la puissance minimale avec la pédale de droite dont les paramètres peuvent être pré-réglés en utilisant l'écran tactile d'utilisation très simple (figure 24).



Figure 23 : Pédale de commande du laser HPS



Figure 24: Écran tactile avec commande vocale du laser HPS.

De plus, la pédale permet de mettre en veille le laser en cas d'arrêt transitoire de la procédure ou de rentrée de la fibre laser dans le canal opérateur. Il faut alors mettre en veille le laser pour éviter l'appui intempestif et l'utilisation du laser alors qu'il est dans la gaine. En fin d'intervention, on n'observe généralement pas de saignement. On peut néanmoins placer un fosset sur la sonde vésicale pour permettre des lavages post-opératoires si cela s'avérait nécessaire (figure 25). Certaines équipes réalisent ces interventions en ambulatoire sans mettre en place de sonde en fin d'intervention. Nous avons choisi pendant cette période d'évaluation de placer systématiquement un drainage. Cette sonde a pu être retirée à J1 chez 97,5 % des 80 malades de notre étude.



Figure 25 : Couleur claire des urines en fin d'intervention. Aucun lavage n'est nécessaire.

Au total, l'utilisation du laser dans le traitement chirurgical de l'HBP montre des résultats prometteurs. Le laser Greenlight® de la société AMS est utilisable chez les malades sous anti-agrégants plaquettaires avec un saignement négligeable et des résultats mictionnels satisfaisants. Cette technique semble plus longue que la

résection trans-urétrale de prostate, mais les durées de sondage et d'hospitalisation sont plus courtes. Bien sûr, les résultats comparatifs à long terme sont attendus. Pour l'instant, il n'existe pas de codage d'acte chirurgical spécifique, ce qui limite considérablement les possibilités d'utilisation du laser dans cette indication.

- Technique d'énucléation de la prostate au laser Holmium

L'utilisation de laser Holmium: YAG dans le traitement de l'HBP a changé considérablement au cours des cinq dernières années. Parallèlement à l'évolution des techniques et amélioration de l'équipement, le traitement par laser a progressé de la simple vaporisation des tissus à l'élimination complète, ou l'énucléation, de lobe intact de l'adénome prostatique. À l'heure actuelle, une énucléation de la prostate au laser Holmium (HoLEP) combiné avec morcellement mécanique représente le dernier développement de la technique de résection. Cette procédure, peut être utilisée même pour une très grande HBP. Bien que HoLEP soit une alternative prometteuse pour le traitement chirurgical de l'HBP, la courbe d'apprentissage pour la procédure reste un obstacle important.

Ø Évolution historique des HoLEP

Le laser Holmium: YAG (2140 nm) agit suivant un mécanisme principalement photothermique [112] parce qu'il est capable de vaporiser des tissus mous, à l'application du laser holmium pour l'HBP d'abord porté sur l'ablation séquentielle des tissus, afin de créer et d'agrandir un chenal dans la prostate. Initialement, le traitement par le laser holmium a été réalisée en association avec le néodyme (Nd: YAG), dans une technique appelée l'ablation par laser combinée à la résection endoscopique de la prostate (CELAP) [113]. Le laser holmium Nd: YAG serait en mesure de réduire les séquelles à court terme de la chirurgie de l'HBP (coagulation,

amélioration symptomatique retardé) [114]. Avec CELAP, une coagulation circonférentielle des tissus de la prostate a été effectuée en utilisant le laser Nd: YAG, suivie par la vaporisation à l'aide de l'énergie holmium. Malheureusement, cette procédure d'association a été toujours associée avec une durée de cathétérisme significative en postopératoire, allant de 4,1 à 7,1 jours. [113,115]. En outre, de nombreux patients ont nécessité une recathétérisme du fait de rétention urinaire et ont également accusés des symptômes irritatifs [116]. L'expérience clinique avec le laser holmium avait montrée que le laser a eu suffisamment d'effets hémostatiques lorsqu'il est utilisé pour vaporiser des tissus mous à lui seul, sans l'ajout du Nd: YAG composant [116]. Une autre preuve de l'efficacité de laser holmium sur les tissus de la prostate a été fournie par Canine et les études chez l'homme par Kabalin, qui a montré que la vaporisation hémostatique est obtenue à l'aide des puissances élevées allant de 50 à 80 watts [117,118]. En conséquence, l'ablation par laser holmium de la prostate, appelée HOLAP, a été développés, ce qui a permis d'éviter de nombreux problèmes mictionnels à court terme associés à l'utilisation du laser Nd: YAG. Le principal avantage de HOLAP est la facilité de l'apprentissage de la procédure. Un inconvénient, cependant, était le manque de disponibilité de tissus pour l'étude histopathologique. En outre, la procédure a été considérée comme lourde, principalement en raison de la lenteur du processus de vaporisation des tissus. Dans une comparaison randomisée de vaporisation holmium versus RTUP, Mottet, et al, ont montré que la procédure au laser nécessite une durée opératoire beaucoup plus longue (75 vs 56 minutes) comparables à la RTUP [119] pour cette raison, HOLAP a été jugé utile uniquement pour les petites glandes. Afin d'atteindre plus d'efficacité, la recherche s'est ensuite tournée vers l'élaboration d'une méthode de la résection de plus grandes portions de l'adénome.

La première description de la résection au laser Holmium de la prostate (HoLRP) a été signalée par Gilling, et al en 1996 [120]. Cette technique a été la

première à utiliser les propriétés de coupe du laser holmium. Un avantage majeur est que le sérum salé normale pouvait être utilisé comme liquide d'irrigation, ce qui élimine le risque de syndrome TUR pendant la résection. Au cours d'une HoLRP, le lobe médian est réséqué en premier, suivi par les lobes latéraux. De plus gros fragments sont ensuite récupérés à l'intérieur de la vessie en utilisant une boucle résectoscope modification qui engage et détient les tissus contre la gaine du résectoscope, tandis que les fragments plus petits peuvent être éliminés par un évacuateur Ellik. Beaucoup de centres ont publié des séries HoLRP avec des résultats favorables [120]. Dans toutes ces séries, aucun patient n'a dû recevoir des transfusions ou développés une hyponatrémie de dilution. Dans un essai randomisé comparant HoLRP à la RTUP, avec deux ans de suivi des données, il n'y avait aucune différence significative des scores de symptômes AUA, scores de qualité de vie, le débit maximal, ou de complications; cependant, les patients ayant bénéficiés de la RTUP avait une durée moyenne de cathétérisme et de séjours à l'hôpital significativement plus longue [121,122]. Le temps opératoire demeure un problème pour HoLRP [123]. En outre, le résectoscope doit être retiré dans son intégralité à chaque fois qu'un fragment est enlevé, ce qui ralentit le processus. Des questions ont été soulevées quant à la capacité d'obtenir des diagnostics pathologiques précis avec HoLRP, du faite de l'importance des artefacts de cautérisation au niveau des échantillons analysés [123]. Afin de répondre aux préoccupations précédentes avec HoLRP, morcellator prototype transurétrale a été conçu par Fraundorfer et Gilling. [124]. La technique de résection a été modifiée pour permettre l'énucléation complète des lobes médians et latéraux dans la vessie, sans nécessité de réséquer les lobes en fragments. Cela permet au chirurgien de réaliser l'équivalent d'une adénomectomie ouverte tout en conservant un caractère peu invasif. La dernière modification de la technique de résection holmium est maintenant connue sous le nom de l'énucléation au laser Holmium de la prostate (HoLEP). HoLEP peut être

utilisé pour pratiquement n'importe quel volume de l'HBP. En outre, les calculs de la vessie concomitants, sont facilement vaporisés par le laser holmium au moment de HoLEP. En utilisant cette technique, même la plus grande des glandes peuvent être énucléé en toute sécurité, avec des résultats supérieurs par rapport à l'adénomectomie simple ouverte [125]. Un résumé des résultats HoLEP publiés sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats publiés HoLEP

Number of patients	Mean patient age (years)	Mean operative time* (min)	Mean enucleated tissue weight (grams)	Mean length of hospital stay (days)	Mean pre-op Qmax (cc/sec)	Mean post-op Qmax (cc/sec)	Mean pre-op AUA SS	Mean post-op AUA SS
Fraundorfer et al[22]	14	72.0	98	37.5	1.1	7.0	25.2	21.2 7.2
Gilling, et al[25]	64	70.2	59.2	35.5	1.3	8.9	23.4	23.0 8.6
Moody, et al[26]	61	71.3	117	48.0	1.2	7.7	-	20.4 6.7
Gilling, et al. [27]#	43	73.8	82.5	61.8	1.2	9.0	24.8	23.5 2.8
Moody, et al. [23]#	10	74.8	197	151.0	2.1	-	-	19.0 6.3
Kuntz and Lehrich[28]#	60	69.2	135.9	83.9	2.9	3.8	27.6	22.1 3.3

* inclue la durée de=’énucléation et de morcellation

Patient avec une prostate > 100 gr

Ø Préparation pré-opératoire

Comme pour toute intervention chirurgicale, le pré-HoLEP travail coopératif équipement est constitué d'un bilan clinique détaillé, qui devrait inclure un score des symptômes AUA, les données de la débimétrie et le résidu post mictionnel pour documenter objectivement la gravité de l'obstruction. Le bilan paraclinique consiste en une formule sanguine complète, ionogramme sanguin, taux de PSA, et un ECBU.

Toute élévation de PSA doit être suivie par des biopsies de la prostate avant de procéder à HoLEP. Un bilan de la coagulation n'est pas demandé systématiquement. Du fait que les estimations de la taille de la prostate par le toucher rectal peut être inexact, l'échographie transrectale (ETR) pré opératoire est recommandée. Il s'agit d'une donnée très importante, car il faut viser à commencer par les glandes de petite volume (<40 cc) lors de l'apprentissage de la procédure. En outre, l'échographie transrectale fournit une estimation plus précise de la durée nécessaire pour la l'intervention. La cystoscopie flexible est effectuée chez tous les patients afin d'exclure toute autre cause d'obstruction sous vésicale telles que les sténoses urétrales. Enfin, le consentement éclairé doit être obtenu auprès du patient. Un accent particulier doit être mis sur la possibilité d'une éjaculation rétrograde après l'intervention, présent chez presque 96% des patients traités par HoLRP [123].

Ø Contre-indications

Les seules contre-indications absolues à la procédure HoLEP sont le manque la présence d'une contre indication à l'anesthésie ou une incapacité à se mettre en la position de taille. En général, les troubles de coagulations ne sont pas une contre-indication à HoLEP, mais il n'est pas recommander de traiter les patients atteints des troubles d'hémostase non corrigées. Si les patients sont sous un traitement anti-coagulant (par exemple la warfarine) pour les pathologies où le médicament peut être arrêté sans risque (thrombose veineuse profonde ou une fibrillation auriculaire), le traitement anti-coagulant doit être arrêté 3-5 jours avant la chirurgie. Le médicament peut être redémarré après l'intervention à la dose normale. Lorsque l'anticoagulation ne peut être arrêtée (valves cardiaques), HoLEP peut être effectuée chez des patients totalement sous anticoagulants. Une liste d'équipements importants nécessaires pour HoLEP est détaillée dans le tableau 3.

Tableau 3 : liste d'équipements nécessaires pour HoLEP

Table 2
Essential equipment list
Video tower and camera
Holmium laser unit (<i>must</i> have 80–100 watt maximum power)
550 μ holmium laser fiber
550 μ laser fiber stripper
26 to 28 F continuous flow resectoscope sheath with modified inner sheath (containing laser fiber stabilizing bridge)
30 degree cystoscope lens
7 F laser fiber stabilizing catheter (Cook Urological, Incorporated, Spencer, Indiana)
Van Buren sounds
Ellik evacuator
Stone basket, model FG-24SX-1 (Olympus)
11 F Alligator grasper (Karl Storz)
Offset rigid nephroscope (Karl Storz)
Morcellator (Lumenis)
Normal saline irrigant (3 liter bags)
20 F, 2-way Foley catheter (30 cc balloon)

Ø Procédure

- Étape 1 -Étalonnage de l'urèthre

Le patient est placé dans une position de taille, avec la flexion des cuisses au maximum pour permettre une manipulation adéquate du résectoscope lors de la dissection apicale des lobes latéraux. L'urètre du patient est calibré à l'aide de Van Buren jusqu'à 30 F. Seul l'urètre antérieur doit être étalonné pour éviter de traumatiser les lobes de la prostate, ce qui peut entraîner des saignements et une déficience du champ visuel. L'urètre doit être en mesure d'accepter l'étalonnage jusqu'à 30 F facilement, sinon, une urétrotomie devrait être faite afin d'élargir l'urètre distal. Cela permet de minimiser la possibilité de rétrécissement urétral par les manipulations résectoscope.

- Étape 2 - montage du résectoscope

Un résectoscope 26-28 F flux continu est inséré dans l'urètre. La gaine interne, et un cathéter de 7 F stabilisateur de la fibre laser, sont enfermés dans le

résectoscope. En raison de la forte puissance (jusqu'à 100 W) utilisée pour HoLEP, un système vidéo est obligatoire pour la protection optique du chirurgien. La caméra est placée sur la lentille, et la pièce à main desserré tels que le résectoscope peut pivoter facilement, tout en tenant l'appareil en position stationnaire. Enfin, la fibre laser 550 μ est placée. Environ 3 à 4 pouces du revêtement de la portion distale de la fibre doit être enlevée. La fibre peut ensuite être insérer dans le cathéter stabilisateur. L'irrigation au sérum salé est ensuite passée le résectoscope. La vanne de sortie doit être connectée à un bout de tuyau pour permettre le drainage et laissé ouverte, afin de prévenir la distension de la vessie.

- Étape 3 – Exploration anatomique

Les orifices urétraux doit être situé si possible, bien qu'un lobe médian très grand peut rendre cette exploration difficile. Le résectoscope est alors tiré vers l'arrière dans l'urètre prostatique pour évaluer l'hypertrophie des lobes prostatiques. Enfin, l'emplacement du veru montanum et du sphincter externe est confirmée. L'étape initiale de la résection dépend du degré de l'hypertrophie du lobe médian. Si le lobe médian est grand, il est préférable d'énucléer cette première structure, afin de donner plus de place à la dissection du lobe latéral (Étape 4A). Si le lobe médian n'est pas très grand, on peut commencer d'abord par énucléer un lobe latéral (étape 4B). Le laser doit être fixé à une énergie de 2 J et à une fréquence de 50 hertz.

- Étape 4A - énucléation du lobe médian

Dans le cas d'hypertrophie tri-lobaire, le chirurgien sera capable de visualiser deux sillons à environ 5 et 7 heures, formés par la jonction des lobes latéraux et du lobe médian (figure 26).

On commençant au niveau du col de la vessie à la position 7 heures, une rainure est formée par découpage au laser le long du sillon, jusqu'à un point situé latéralement et en amont de veru montanum. Ce sillon est approfondi au niveau de la capsule chirurgicale. Après sa création, la rainure, devrait être élargie pour permettre la séparation du lobe latéral droit et le lobe médian. Le processus est ensuite répété pour créer un sillon à 5 heure.

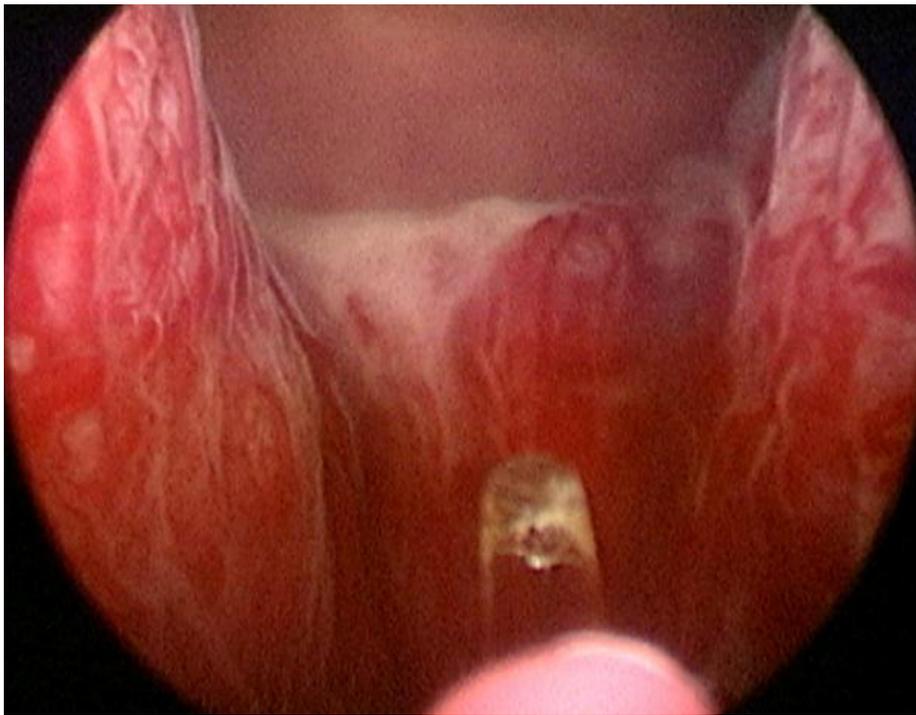


Figure 26 : Sillons entre les lobes médian et latéral (à 5 et 7 heures)

Au cours d'apprentissage, il est souvent difficile de discerner le niveau entre l'adénome et la capsule chirurgicale et la profondeur du sillon. Pour trouver le bon plan, on doit d'abord tenter d'approfondir le sillon proximal car la capsule chirurgicale dans cette région est plus facilement identifiée par ses fibres blanches circulaire (figure 27). Plus l'incision progresse le long du sillon de la partie médiane de la prostate, plus le niveau de la capsule devient difficile à définir. La rainure doit se terminer juste latéralement au veru montanum. Pour commencer cette dissection, il faut guider la fibre laser de manière transversale latéralement au verumontanum.

Le bec du résectoscope doit alors sous le lobe latéral entre l'adénome et la capsule chirurgicale développe. La capsule apparait comme une surface lisse et luisante en toiles d'araignées. L'apparition de la graisse doit alerter le chirurgien de continuer à élaborer un plan plus superficielle. Toutefois, les zones de franchissement capsulaire ne laissent pas de séquelles en post-opératoire et ne sont pas une indication d'arrêter l'intervention comme dans le cas de la RTUP.

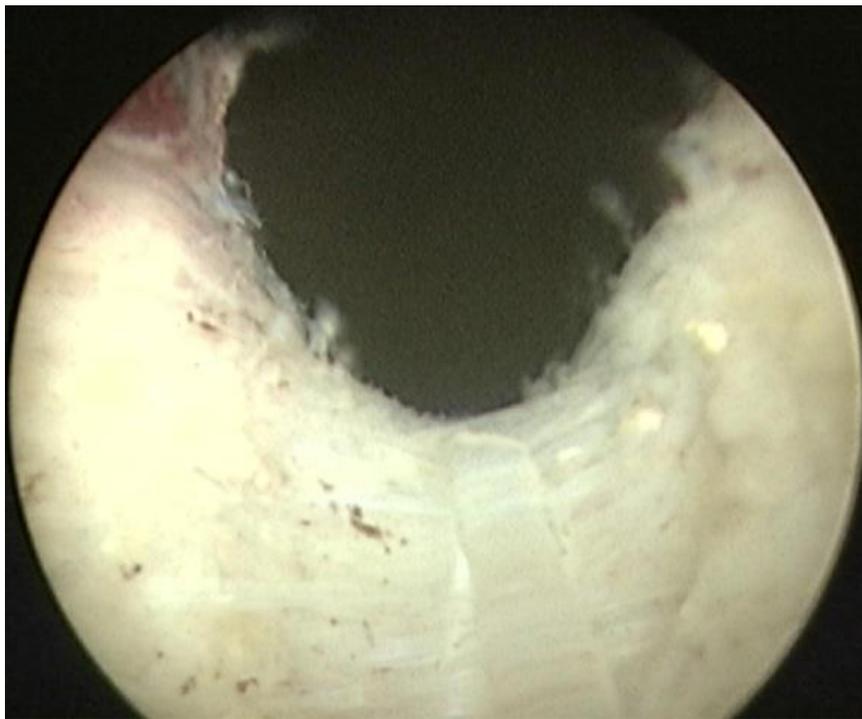


Figure 27 :Aspect chirurgicale de la capsule

La fibre laser est balayée d'une manière transversale entre les deux rainures, en restant dans le plan entre la capsule et l'adénome. Si la partie distale du lobe moyen commence à se séparer loin de la capsule, le bec du résectoscope devrait être utilisé comme un point de levier pour aider à soulever le lobe médian en haut. Ceci permet de définir le plan entre l'adénome et la capsule. Le chirurgien doit prendre soin de suivre la capsule car elle descend en pente douce vers l'avant vers la région du col de la vessie, pour éviter toute lésion du trigone. Une fois le col vésical

est atteint, les insertions proximales du lobe médian sont libérés, et le lobe médian entier est poussé dans la vessie.

- Étape 4B - Séparation du lobe droit du plan capsulaire

Si le lobe médian n'est pas très hypertrophié, une rainure médiane peut être créée à 6 heures, en commençant par le col de la vessie et se terminant juste en amont du veru montanum. Là encore, la rainure doit être tracée d'abord avec l'extrémité de la fibre laser, puis élargie et approfondie jusqu'au niveau de la capsule chirurgicale. La dissection du lobe droit peut alors être effectuée en procédant latéralement au veru montanum de façon transversale. Une fois le plan initial est développé sous le lobe droit, le chirurgien continue dans une direction proximale, libérant ainsi le lobe latéral du plancher capsulaire en déplaçant la fibre laser transversalement, tout en utilisant le bec du résectoscope. Il est important d'éviter de tourner le résectoscope trop tôt, car cela peut causer la perte de la définition du plan.

- Étape 5 - La dissection apicale droite et latérale (du sol)

Le plan entre la capsule et le lobe droit devrait être développé vers la vessie. À un certain moment, le chirurgien remarquera que sous l'effet de levier le lobe latéral est affaibli par les attaches latérales du lobe, ce qui rend plus difficile la progression proximale. La dissection doit alors procéder à détacher les attaches latérales près de l'apex du lobe latéral droit. Les paramètres du laser sont ajustés à une puissance de 2 J et de la fréquence de 40 Hz au cours du processus de dissection apicale, pour prévenir toute lésion thermique du sphincter. Le résectoscope est retiré vers le bas, et la localisation du sphincter urétral externe est vérifiée. Après avoir déplacé en proximal le résectoscope du sphincter, le point le plus latéral du plan préalablement disséqué entre le plancher et le lobe droit est situé. La dissection se poursuit dans ce plan, cette fois en entre la partie apicale du lobe droit et la capsule en tournant le résectoscope dans le sens horaire pendant la

coupe. L'espace de la pointe du résectoscope est limité durant cette étape de la dissection, ce qui limite aussi le champ de vision. Par conséquent, l'extrémité de la fibre laser doit être retirée au point où il est à peine visible. Le mouvement d'arc de l'extrémité de la fibre devrait suivre la courbe de la capsule chirurgicale à mesure qu'elle progresse latéralement. Il est important de commencer la dissection à un point légèrement en amont de la pointe, afin de laisser du tissu derrière la partie "apical" ce qui permet de protéger l'intégrité du sphincter (figure 28).

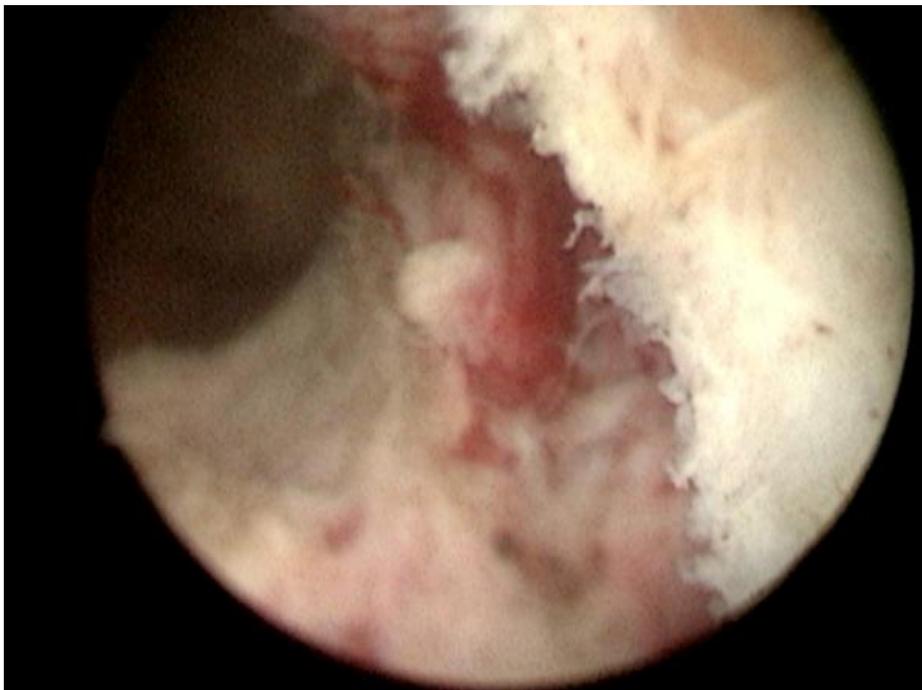


Figure 28 : Aspect de la partie apical gauche de l'HBP

Une fois débuté la limitation du tissu apical, le bec de du résectoscope est dirigé encore une fois sous la lèvre de l'apex pour retirer une partie de l'adénome lors de la dissection. La dissection latérale devrait poursuivre jusqu'à environ 9-10 heure. La paroi latérale du lobe droit devrait alors être libérée de la capsule chirurgicale en procédant en proximale le long du plan déjà définis. À ce stade, le chirurgien doit tourner le résectoscope en sens alternés dans le sens horaire et anti-horaire, ce qui permet à l'extrémité de la fibre laser de dessiner un arc d'avant en

arrière dans le plan établi. La grande partie du lobe latéral est découpé hors de la zone du col vésical, afin de faciliter les dernières étapes de l'énucléation.

- Etape 6 - Création de gouttière antérieure

L'attention est tournée vers la région de 12 heures de l'uretère prostatique, où la commissure antérieure (ligne médiane entre les lobes latéraux) est située. Le résectoscope est tourné de 180° pour permettre à la fibre laser d'être positionné correctement. Les paramètres du laser doivent être ajustés à 2 J et 50 Hz. Partant du col de la vessie et allant vers le bas, une rainure est coupée le long de la commissure antérieure. Cette rainure doit s'étendre du col vésical jusqu'au veru montanum. Le chirurgien doit à l'occasion reconfirmer l'emplacement du veru montanum en regardant vers le plancher de l'urètre prostatique, veiller à ce que la gouttière n'est pas trop étendue vers le bas. Une fois le sillon est créé, il est de nouveau élargi et approfondi jusqu'au niveau de la capsule le long de toute son étendue.

- Étape 7 - Séparation du lobe droit du toit de la capsule

L'extrémité de la fibre laser doit être inclinée vers le plan entre l'adénome et la capsule. Initialement, la fibre doit être mobilisée le long du plan en amont et en aval de façon séquentielle pour commencer à diviser les attaches antérieures du lobe droit. Il est utile de commencer la dissection par le col de la vessie, où la visualisation de la capsule est beaucoup plus facile (figure 29). Les attaches entre la partie antérieure du lobe et la capsule sont coupées jusqu'à ce qu'à attendre le lobe latérale.

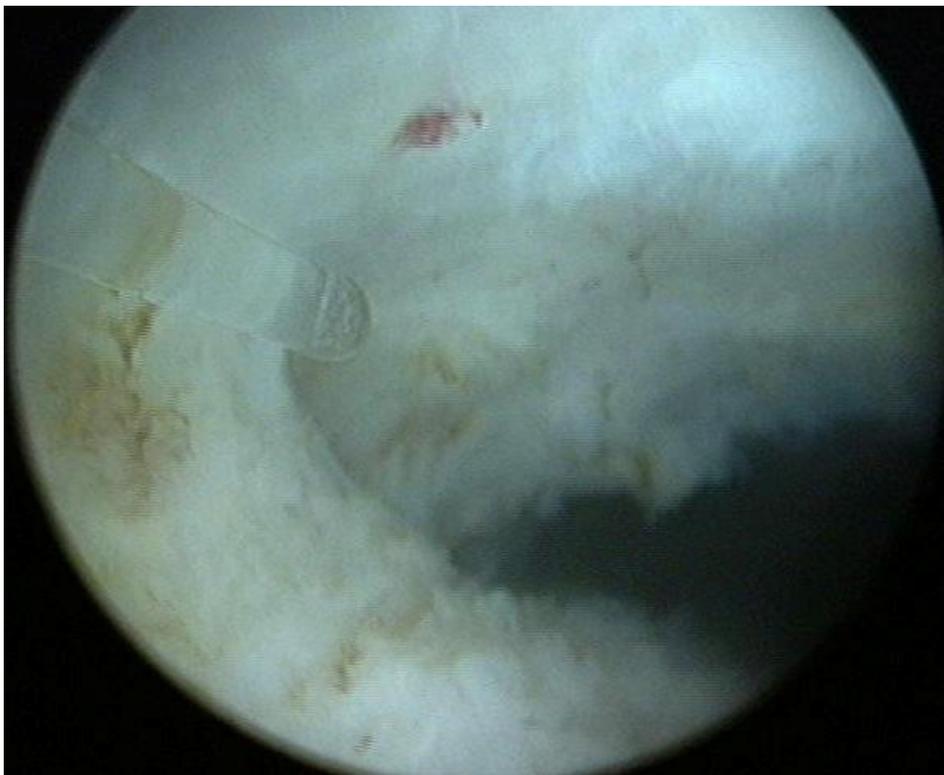


Figure 29 : Dissection du plan entre la capsule antérieure et adénome

- Étape 8 - La dissection et la libération de la partie latérale du lobe droit

Il est crucial à ce stade de déterminer l'étendue des attaches latérales restantes près du sommet du lobe. Ce processus peut être difficile, car les plans de dissection entre l'adénome et la capsule à partir des plans antérieure et postérieure ne sont pas adhérents au même niveau latéralement. Il est utile de prendre de retirer puis de diriger le résectoscope le long du plan antérieur, puis postérieur, pour bien visualiser l'extension latérale de chacun. Une fois la jonction entre les plans est définie, en général par une bande de muqueuse ou par un pont (figure 30), elle est coupée par le laser pour rejoindre les deux plans. Pendant la division de la bande de la muqueuse, les paramètres laser sont réglés 2 J et 40 Hz. Le chirurgien peut alors poursuivre la dissection proximale, à 2 J et 50 Hz, pour libérer l'étendue latérale du lobe.

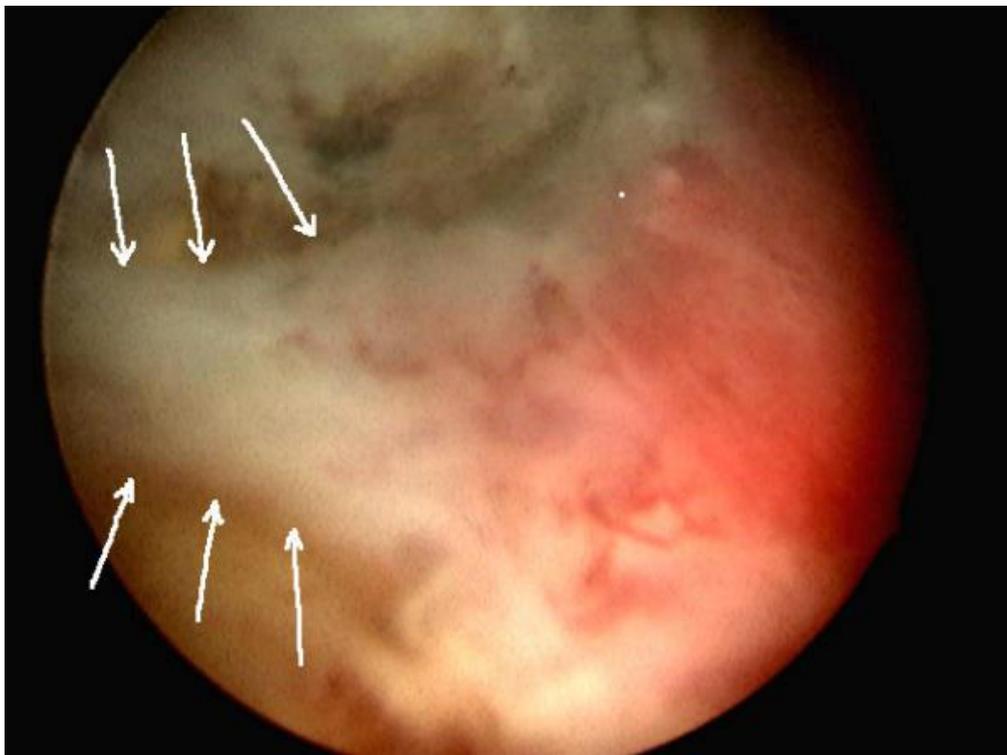


Figure 30 : Aspect de la bande muqueuse (à gauche)

- Etape 9 - Achèvement de l'énucléation du lobe droit

À ce stade, le lobe droit ne sera fixé que par des attaches au niveau du col vésical. Les attaches antérieures au niveau du col de la vessie sont déjà coupées. En suivant ce plan encore en dehors, toutes les attaches restantes dans ce secteur peuvent être libérées. Le lobe peut alors être poussé dans la vessie par effet de levier vers le haut avec le bec du résectoscope (Figure 31). Des précautions doivent être prises pour éviter de blesser le col de la vessie au cours de ce processus, qui peut se produire si le bec du résectoscope est accidentellement poussé trop en arrière.

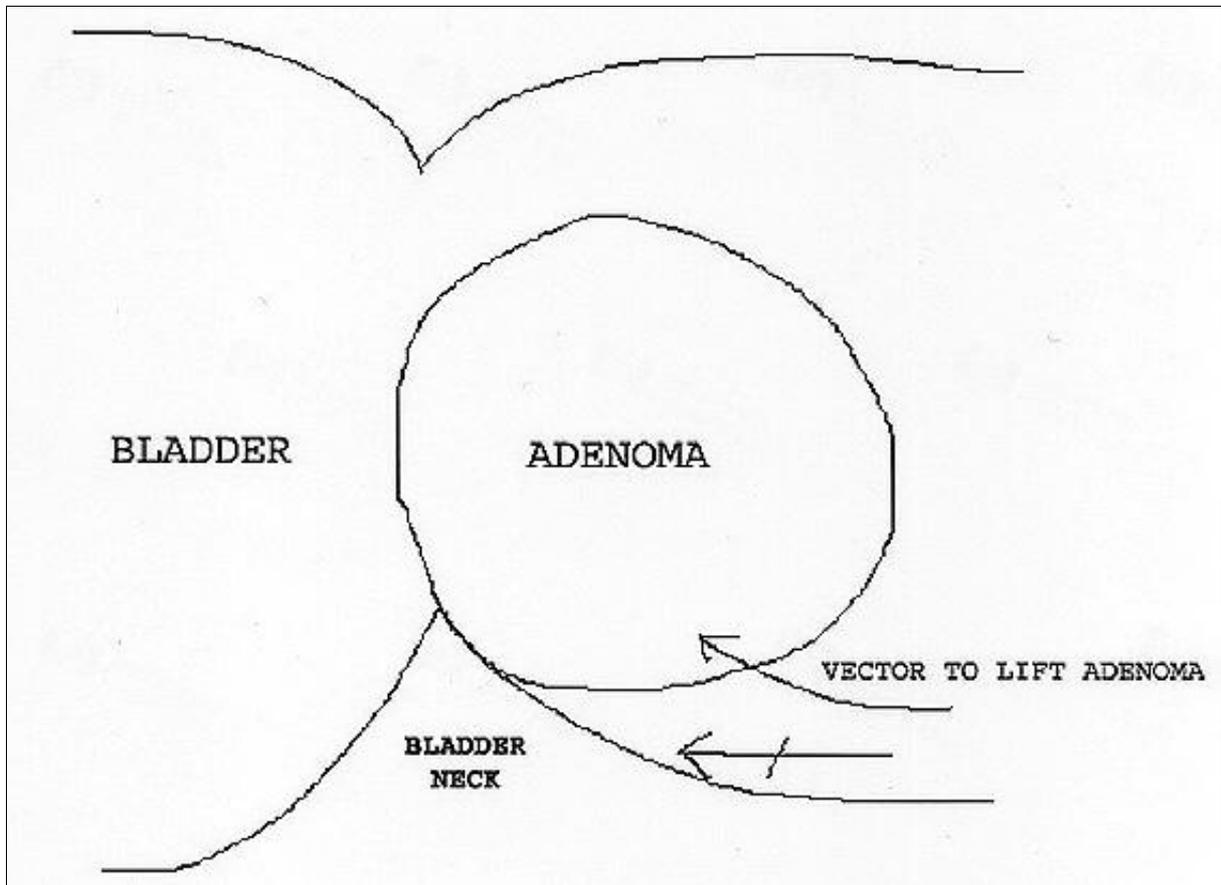


Figure 31 :Utilisation de bec du résectoscope pour pousser une partie de l'adénome

- Étape 10 - énucléation du lobe gauche

Le côté latéral gauche de la rainure à 5 heures (ou à 6 heures dans les cas où le lobe médian n'a pas besoin d'énucléation) est séparé, en commençant au niveau du col vésical et en progressant vers le bas. Cela commence par la séparation de la partie postérieure du lobe latéral du plancher capsulaire. Le plan entre le lobe gauche et le plancher de la capsule chirurgicale est aussi défini en coupant latéralement du veru montanum de façon transversale. Le bec du résectoscope peut ensuite être utilisé pour un effet de levier du lobe latéral. Ensuite la dissection de l'apex du lobe gauche, de la partie antérieure du lobe gauche, le raccordement des plans latéralement, et la section des attaches restantes au niveau du col de la vessie sont effectués comme décrit précédemment.

- Étape 11 - Inspection de la loge prostatique

Une fois tous les lobes ont été disséqués et poussés dans la vessie, les paramètres du laser doit être changé à 2,5 J et 40 Hz (pour un saignement important) ou de 1,5 J et 30 Hz (pour les plus petits saignements) pour obtenir une coagulation optimale. La surface capsulaire est ensuite inspectée attentivement. Tout saignement capsulaire doit être coagulé. Une fosse sèche est indispensable avant de commencer morcellement. En cas de persistance d'une portion résiduelle de l'adénome le long de la surface de la capsule, elle peut facilement être vaporisée ou énucléé avec le laser.

- Étape 12 – Morcellement

La gaine intérieure du résectoscope, le fibre de laser et le cathéter de stabilisation sont retirés. Le néphroscope rigides est alors inséré dans la gaine extérieure du résectoscope. Un morcellateur est utilisé (VersaCut, Lumenis Incorporated, Santa Clara, CA), et composé d'un ensemble de lames creuses alternatif (5 mm de diamètre) attachés à un manche (Figure 32). Un néphroscope avec un canal de travail de 5 mm (Karl Storz, Olympus) est tenu d'accueillir le morcellateur. Olympus est le seul fabricant avec un dispositif spécialement conçu pour HoLEP et morcellement. Une pompe à vide est reliée au morcellateur poignée pour un effet d'aspiration à travers les lames, l'activation du dispositif est commandée par une pédale. Tubulure d'entrées avec une solution de sérum salé devrait être connecté à deux ports entrées (gaine résectoscope extérieur, néphroscope rigide) il faut veiller à ce que la vessie reste distendue pendant le processus de morcellement. Ceci est crucial, car l'affaissement de la vessie peut entraîner des blessures importantes au niveau de la paroi de la vessie.



Figure 32 :Morcellateurr inséré dans le néphroscope

La pointe de l'morcellateur est insérée dans la vessie et guidée sous une portion de l'adénome. La pédale est alors partiellement enfoncée pour déclencher l'aspiration. Une fois une partie de l'adénome est engagé par le morcellateur, la pédale est totalement enfoncée pour activer les lames. Il est important de garder l'extrémité du morcellateur en avant dans la vessie et à l'intérieur du champ visuel en tout temps. L'arbre morcellateur devrait être déplacé à l'intérieur hors du canal de travail petit à petit, pour optimiser l'engagement des tissus. Lorsque les morceaux de tissus restants sont petits, le chirurgien doit les engager avec aspiration seule et tirez-les dans la loge prostatique, où le morcellement peut être fait en toute sécurité en épinglant les tissus contre la capsule. En cas de difficulté à l'engagement de ces petits morceaux, le panier Olympus (Olympus America Incorporated, Melville, NY) ou une pince 11F peuvent être utilisé pour faciliter leur déménagement. Enfin, l'évacuateur Ellik est utilisée pour enlever les morceaux restants de l'adénome ou un caillot. Le patient est mis sous 20 mg de furosémide par voie intraveineuse pour

favoriser l'écoulement des urine en post-opératoire immédiat. Une sonde de Foley F 20 est placé en fin à l'aide d'un guide, l'irrigation est rarement nécessaire. HoLEP peut être réalisée en ambulatoire, selon la préférence du patient.

Au total, l'expérience a montré que la technique HoLEP est une alternative sûre et efficace pour le traitement chirurgical de l'HBP. Bien que l'énucléation de l'adénome de la prostate puisse être exécutée par une variété de sources d'énergie, seul le laser holmium possède la combinaison idéale de découpe et la coagulation. En conséquence, le risque d'hyponatrémie par dilution et le besoin de transfusion est minime. Les séjours hospitaliers sont courts. Bien que la courbe d'apprentissage pour cette procédure reste longue, les avantages de cette technique devraient continuer à élargir l'utilisation de HoLEP au sein de la communauté urologique. Cette technique a le potentiel pour devenir la norme pour la prise en charge chirurgicale de l'HBP.

b- Vaporisation bipolaire de la prostate (TUVis)

La vaporisation bipolaire (Trans-Uretral Vaporization in saline : TUVis) est une technique plus récente qui n'a fait l'objet que de très peu d'études cliniques. L'objectif du travail du CTMH a été de proposer une étude prospective de faisabilité pour permettre de situer cette nouvelle approche chirurgicale par rapport aux lasers et à la RTUP en ce qui concerne la qualité de l'hémostase, la morbidité et les résultats fonctionnels à court terme. [126].

- Comment fonctionne la vaporisation bipolaire ?

L'application d'une courante électrique haute fréquence à une électrode permet d'obtenir à son extrémité un courant plasma qui vaporise les tissus environnants : ce procédé s'appelle la vaporisation « à froid ». Il permet de vaporiser

sélectivement la couche supérieure d'un tissu, sans soumettre les tissus environnants à une charge thermique inutile.

- L'électrode de vaporisation plasma TUVis utilise une énergie bipolaire ce qui a plusieurs avantages [127].

Le premier avantage est de permettre une meilleure préservation des tissus péri-prostatiques : l'énergie bipolaire permet non seulement de diminuer les courants de fuite électrique mais également la profondeur de pénétration thermique. Cette dernière est de l'ordre de 0,2mm en courant bipolaire ce qui est bien inférieure à la RTUP monopolaire classique. La coagulation simultanée de la surface des tissus vaporisés permet une meilleure hémostase. La vaporisation laisse en effet une surface lisse et régulière pratiquement sans aucun saignement. Ce procédé ne nécessite que peu d'investissement matériel : un générateur de courant bipolaire (18.000 € HT) et les électrodes de vaporisation (250€ HT/ procédure). Il semble que le coût global de la procédure soit nettement inférieur à celui des technologies laser.

- Matériel et Méthode

Une étude multicentrique prospective de faisabilité a été menée entre mars et aout 2009 dans 9 centres d'urologie français. Les critères d'inclusions étaient la présence d'une hyperplasie bénigne de prostate symptomatique ou compliquée présentant une indication de prise en charge chirurgicale. La présence d'une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate était un critère d'exclusion. Aucune contre-indication n'était mentionnée en termes de prescriptions d'anticoagulants ou de comorbidités des patients. Les données recueillies concernaient les caractéristiques du patients et de son HBP (âge, antécédents, traitements anti-thrombotiques, volume prostatique, résidu post-mictionnel, IPSS, IIEF-5, débitmètrie, PSA), les données opératoires et post-

opératoire (durée d'intervention, complications, durée d'irrigation vésicale, durée de sondage, durée d'hospitalisation, bilan biologique pré et post-opératoire), et les résultats à 1 et 3 mois (complications, volume prostatique, résidu post-mictionnel, débitmètrie, IPSS, IIEF-5, PSA). Les résultats ont été analysés en comparant les données fonctionnelles pré et post-opératoires mais également en comparant les résultats de la vaporisation TUVis à ceux de la résection endoscopique de la prostate précédemment présentés par le CTMH.

- Résultats [128].

100 patients répartis sur 9 centres ont été inclus et opérés par 20 opérateurs différents (entre 2 et 12 patients par opérateur). Suivi à 3 mois disponible (ou renseigné) pour 58 patients. (Tableaux. 4 et 5)

Tableau. 4 : Population étudiée

<i>Population de l'étude</i>	Moyenne ou %	Extrêmes
Age	72,3 ans	44,5 – 90,6
Traitement anti-thrombotique	52%	30 sous aspirine 14 sous plavix 22 sous anti-vitamine K
Rétention urinaire	40%	
Volume prostatique (cc)	45	12 - 100
Résidu post-mictionnel (ml)	97,2	0 - 550
Débit max (ml/s)	4,8	0 - 40
IPSS	19,5	3 - 35
QDV	4,75	1 - 7
IIEF-5	8,03	0 - 24
PSA (ng/ml)	3,58	0,2 - 21

Tableau. 5 : Période préopératoire

<i>Période péri-opératoire</i>		
	Moyenne (+/- DS) ou %	
Durée opératoire (min)	53,7 (+/- 18,1)	
Durée d'irrigation (h)	20,5 (+/- 14,9)	<24h pour 92% des patients
Durée de sondage (h)	44,9 (+/- 34,6)	<48h pour 82% des patients
Durée d'hospitalisation (j)	2,8 (+/- 1,8)	<3j pour 80% des patients
Rétention au désondage	9%	
Complication hémorragique	3%	1 saignement per-op 2 décaillotages au lit Pas de reprise chirurgicale
Sortie sans sonde	94%	

Sentiment de facilité d'apprentissage de la technique par similarité avec le geste de la RTUP

Difficultés de repérage de la limite de la capsule prostatique. Quelques difficultés liées aux bulles de vaporisation (position proclive du patient)

Résultats fonctionnels à 1 mois

IPSS 11,5 (+/- 7,6)

QDV 3,1 (+/- 2,1)

Sentiment d'une proportion importante de patients présentant un syndrome irritatif postopératoire

Tableau. 6 : Résultats fonctionnels à 3 mois

<i>Résultats fonctionnels à 3 mois</i>				
	Pré-op	1 mois	3 mois	<i>p</i>
Volume prostate (cc)	45	.	30,3	0.002
Résidu post-mictionnel (ml)	97,2	.	20,7	0.003
Débit max (ml/s)	4,8	.	14,8	0.87
IPSS	19,5	11,5	9,18	0.88
QDV	4,75	3,1	1,98	0.25
IIEF-5	8,03	.	5,8	0.03
PSA (ng/ml)	3,58	.	2,26	0.03

RPM : résidu post-mictionnel ; Qmax : débit urinaire maximum ;

IPSS : international prostate symptom score ; QDV : qualité de vie (IPSS question 8) ;

IIEF : international index of erectile function

Complications à 3 mois

Total : 31%

Syndrome irritatif traité : 14%

RTUP complémentaire : 4%

Saignement ou complication hémorragique (hospitalisation, décaillotage) : 4%

Infection traitée : 7%

Autres : 2% (1 Sténose rétro-méatique; 1 Infarctus)

Au total La vaporisation bipolaire TUVis semble, au travers des résultats de cette étude, être une technique facile et sûre pour le traitement chirurgical endoscopique de l'HBP. La courbe d'apprentissage est réduite en raison des fortes similarités avec la RTUP.

Alors que la population étudiée était plus âgée, plus souvent sondée et plus fréquemment sous

anti-coagulants, les complications péri-opératoires ont été très limitées dans cette étude, notamment en ce qui concerne les complications hémorragiques. Un petit bémol est néanmoins à apporter vis à vis du nombre de syndromes irritatifs et du taux de RTUP complémentaires qui ont été retrouvés. Il est possible que ces complications soient liées au manque d'expérience des différents opérateurs (2 à 12 cas par opérateur). Le repérage de la capsule prostatique est plus difficile, de ce fait, certains gestes ont probablement été incomplets ou trop appuyés en début d'expérience. Une évaluation des résultats fonctionnels à plus long terme reste nécessaire.

c- La thermothérapie prostatique par radiofréquence

La thermothérapie par radiofréquence ou *Transurethral needle ablation* (TUNA) est un traitement alternatif conservateur. Il s'adresse aux patients en échec de

traitement médical ou le refusant à cause de ses effets secondaires et qui ne peuvent s'exposer aux complications potentielles du traitement chirurgical ou qui le refusent.

- Principe

La thermothérapie prostatique consiste à appliquer dans la zone de transition prostatique des ondes de radiofréquences de basse énergie (465KHz) par l'intermédiaire d'aiguilles-électrodes positionnées dans le tissu par voie endoscopique. Le courant de radiofréquence monopolaire provoque autour de chaque électrode une excitation des molécules d'eau, à l'origine de collisions et de frictions. La température tissulaire atteint 110°C, ce qui entraîne une nécrose de coagulation et une dénervation localisées.

- Mise en œuvre

Le geste était pratiqué sur urine stérile (ECBU). L'antibioprophylaxie peropératoire était composée d'une fluoroquinolone ou d'une céphalosporine. Une anesthésie locorégionale a été proposée à tous les patients au cours d'une consultation spécialisée. Elle associait une anesthésie locale par 10ml de gel urétral de lidocaïne (appliqué 10min) à un bloc prostatique réalisé par le médecin anesthésiste (mais l'urologue peut se charger de ce geste sous échographie endorectale). Le bloc prostatique a d'abord été réalisé par voie périnéale guidée par un toucher rectal puis par voie endorectale échoguidée (préparation type ponction biopsie prostatique). La ponction était guidée à travers la sonde d'échographie avec une aiguille de 20cm dite de Shiba. L'anesthésique local était la ropivacaine (Naropeine®) à 0,75 % était injecté en quatre points : 10ml de chaque côté de la base de la prostate puis 5ml au niveau de l'apex à droite et à gauche (30ml de solution au total). La surveillance anesthésique peropératoire autorisait la conversion en anesthésie générale (AG) en fonction de l'évaluation de la douleur par Eva. La technique chirurgicale appliquée correspond à celle décrite par Martin et al. en 2005 [129].

En fin d'intervention, une sonde de Foley Ch 16 était maintenue 24 heures pour éviter une RAU. La sortie s'effectuait à 24 heures après le désondage. Les patients sortaient sous traitement médical alphabloquant. Celui-ci était maintenu un mois, date de la première visite de contrôle le traitement médical était systématiquement arrêté par l'urologue.

- L'efficacité de la thermothérapie prostatique micro-ondes par voie transurétrale

En 1995, une étude multicentrique, randomisée contre placebo menée par le Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et l'Association Française d'Urologie concluait à l'inefficacité de l'hyperthermie (température intraprostatique ne dépassant pas 45°C) dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate [130]. Il ressortait cependant de cette étude de 145 patients traités par voie transrectale ou transurétrale et suivis pendant 1 an, que la voie transurétrale, représentée par trois types différents de machines (Thermex II, Technorex, Israel, Prostatecare, Brucker Spectrospin, France, et BSD-50, BSD Medical Corp. USA) permettait d'obtenir une amélioration subjective des troubles mictionnels (Score de Madsen + 50% versus + 17% dans le groupe témoins). Parallèlement, d'autres technologies se développaient, permettant de passer de l'hyperthermie à la thermothérapie prostatique (température intraprostatique entre 45 et 55°C), grâce à l'association au système d'émission des micro-ondes, d'un système de refroidissement de la muqueuse de l'urètre prostatique [131]. Afin de faire le point des développements actuels de la thermothérapie prostatique par voie transurétrale, nous avons sélectionné, à partir d'une banque de données médicales (Medline), sur les cinq dernières années les publications de séries comparant de façon randomisée la thermothérapie prostatique à un groupe contrôle.

Ø Résultats à trois mois

MULVIN et coll. [132] ont comparé l'effet du Prostatron 2.0 (Technomed) [60 W] à l'effet de la mise en place d'une simple sonde vésicale. De cette étude, portant sur 40 patients, 20 patients dans chaque groupe, suivis 3 mois, il ne ressort aucune différence entre la thermothérapie prostatique, et l'effet placebo d'un sondage vésical. Les patients inclus étaient en liste d'attente pour une résection endoscopique de la prostate (IPSS > 18, Q max < 15ml/s, PSA < 4 ng/ml) et la thermothérapie était délivrée sans anesthésie et interrompue en cas de douleurs excessives. BDESHA et coll. [133] ont traité 22 patients attendant une résection transurétrale de la prostate par thermothérapie prostatique (Leo Microtherm® [915 MHz - 20 W]) et ont comparé les résultats à un groupe contrôle de 18 patients. A 3 mois, existait une amélioration significative des symptômes et du résidu post-mictionnel, mais pas du débit maximal. DE LA ROSETTE et coll. [134] ont publié une étude contrôlée de 50 patients répartis en deux groupes de 25 patients traités (Prostatron 2.0 (Technomed) [60 W]) ou témoins. Les résultats exploitables à 3 mois montrent une amélioration significative des symptômes et du débit maximal. OGDEN et coll. [135] (21 patients traités, 19 contrôles), et BLUTE et coll. [136] (75 patients traités et 36 contrôles), en utilisant la même technologie (Prostatron 2.0 (Technomed) [60 W]) ont également montré à trois mois une amélioration significative des symptômes et du débit maximum.

Ø Résultats à six mois

VENN et coll. [137] ont mené une étude contrôlée de thermothérapie prostatique (Microwave Engineering Design, Newport [434 MHz - 50 W]) sur 96 patients répartis en deux groupes équivalents, en attente de résection endoscopique de la prostate. Aux contrôles de 3 et de 6 mois, il n'existe pas de différence entre

les deux groupes, traités ou pas pour tous les paramètres évalués (Madsen, débit maximum et résidu postmictionnel). Cependant, 56% des patients du groupe contrôle ont dû être exclus de l'étude à 6 mois en raison de la connaissance de leur appartenance à ce groupe.

Ø Résultats à un an

DE V O N E C et coll. [138] ont inclus 251 patients dans une étude contrôlée utilisant le Prostatron 2.0 (Te c h n o m e d, [60 W]) (3 patients traités pour 1 contrôle). 114 patients ont été revus à 1 an. Les trois paramètres analysés, intensité des symptômes, débit urinaire et résidu post-mictionnel étaient significativement améliorés dans le groupe des patients traités par thermothérapie. DE W I L D T et coll. [139] ont confirmé ces données à partir d'un groupe de 93 patients. Cependant l'analyse du groupe contrôle de cette étude est rendue difficile par le fait que seuls les patients ayant eu une amélioration à trois mois font encore partie du groupe contrôle à un an. Les autres, patients du groupe contrôle sans amélioration à trois mois, ont eu à cette date une vraie thermothérapie.

Ø Résultats à deux ans

Une seule étude est disponible [140], mais dans cette étude, le groupe de patients traité par thermothérapie Prostatron 2.0 (37 patients), a été comparé à un groupe de patients traité par résection transurétrale (32 patients). La thermothérapie et la résection transurétrale permettent une amélioration significative des symptômes et du résidu post-mictionnel, sans différence significative entre les deux modalités de traitement. L'amélioration du débit maximum est significativement supérieure après résection trans-urétrale.

- Efficacité clinique

Dès 1995, la comparaison avec une sélection d'études randomisées montre que l'efficacité de la TUMT se situe entre celle des médicaments et celle de la résection endouréthrale de la prostate [141]. La revue de la littérature montre que la TMTU a peu été comparée au médicament. Seule l'équipe de Djavan a randomisé TMTU contre médicament dans une étude sur 103 patients [142] : dès le 3ème mois, une amélioration statistiquement significative des symptômes et du débit urinaire était observée avec la TMTU par rapport à la térazosine. Un traitement unique de 1 heure était supérieur à la prise quotidienne d'un médicament sur une période de 18 mois. La TMTU a plus souvent été comparée à la résection endoscopique de la prostate. En 2004, Hoffmann rapportait l'analyse de 6 études randomisées TMTU contre résection endoscopique ayant inclus un total de 551 patients [143]. La résection endoscopique apportait une amélioration sur les symptômes et le débit supérieure à celle de la TMTU, mais la différence n'était pas significative, sauf dans 2 études sur les 6. Les effets secondaires de la résection étaient la transfusion et le syndrome de réabsorption et ceux de la TUMT, le syndrome irritatif et la rétention urinaire prolongée.

- Durée de l'effet clinique

La définition du long terme a évolué depuis l'origine de TMTU. Dès les premières présentations des résultats à trois mois, les résultats à plus long terme ont été publiés [144]. Walmsley et Kaplan ont réalisé une revue de la littérature [145] : 7 publications rapportaient les résultats à deux ans chez un total de 948 patients. L'amélioration des symptômes était en moyenne de 61% et l'amélioration du débit maximum de 76%. Les résultats à 5 ans, publiés dans 7 autres publications portant sur un total de 1082 patients montraient une amélioration des symptômes en moyenne de 48%, celle du débit de 44%. Les résultats à 10 ans ne sont pas connus.

- Retraitement

Le taux de retraitement varie de 16 à 70% à 5 ans selon la dose thermique et l'équipement utilisés. Les équipements les plus anciens donnent les moins bons résultats [146, 147].

Dans l'article de revue de Kaplan, le taux de retraitement à 5 ans de la TMTU est assez proche de celui de la résection endoscopique qui est pour Madersbacher de 15% à 8 ans [148].

- Coût

Le coût de la TMTU a été comparé à celui du médicament et à celui de la résection endoscopique. Une étude en Suède avait montré que la TMTU générait une économie par rapport aux médicaments à 5 ans ou plus [149]. Deux études, l'une aux Pays Bas [147], l'autre en Suède [150], montraient que le coût de la TMTU à 3 ans est inférieur de 33% par rapport à celui de la résection endoscopique. Aux Etats Unis, l'arrivée des thérapies mini-invasives (thermothérapie micro-ondes ou radiofréquence) a entraîné une diminution des dépenses de Medicare pour l'HBP [151]. Les dépenses pour la résection endoscopique et la chirurgie ont diminué de 54%. Le coût de l'hospitalisation a diminué de 58%, alors que le coût des soins externes pour HBP n'a augmenté que de 19%. Le bilan est en faveur des traitements mini-invasifs. Comment expliquer les variations géographiques dans l'utilisation de la TMTU ? Elle figure dans les recommandations de l'EAU [152] et de l'AUA [153]. Elle est utilisée dans les pays scandinaves et aux Etats-Unis mais elle ne l'est pas en France, pourtant un des pays promoteurs de la technique. Le débat doit continuer sur la place de la TMTU dans le traitement de l'HBP. C'est en poursuivant son utilisation dans des études bien conduites et également avec une prise en charge à large échelle que l'on parviendra à se faire une opinion fondée sur une évaluation clinique scientifique.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

L'Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une condition liée à l'âge, elle devient une maladie en cas de troubles mictionnels ou de complications. Il est estimé que 60% des hommes de plus de 60 ans ont une HBP, ce chiffre s'accroît avec l'âge. Il n'est pas utile de traiter préventivement une HBP non symptomatique. L'analyse des symptômes est guidée par le questionnaire IPSS, l'impact sur la qualité de vie, et le choix du patient. Seuls 20% des patients d'un groupe témoin non traité vont s'aggraver à 5 ans et le risque de rétention aiguë d'urine ne concerne que moins de 5% des cas. Les facteurs de risque d'aggravation sont l'âge, la sévérité des symptômes, le volume prostatique, le résidu post-mictionnel, le débit maximum, ainsi que l'absence de réponse au traitement médical [154, 155, 156].

Les objectifs du traitement médical sont la réduction des symptômes, du risque de rétention aiguë, une amélioration de la qualité de vie et du débit urinaire. Les traitements validés pour ces objectifs sont les alphabloquants, les extraits de plantes, les inhibiteurs de la 5 alpha réductase. Un volume prostatique au dessus de 40 cm³ oriente vers les inhibiteurs. La possibilité d'associer deux classes de molécule (alphabloquants et inhibiteurs) a permis d'augmenter la durée du traitement médical avant d'envisager une solution chirurgicale, notamment pour les prostates de petit volume [157]. La combinaison des alphabloquants avec les antimuscariniques semble efficace en cas d'échec de la monothérapie chez certains patients gênés par des symptômes d'hyperactivité vésicale et sélectionnés. Une nouvelle option semble être apportée par un antagoniste de la LH-RH.

Les traitements instrumentaux non invasifs sont une alternative au traitement chirurgical qui reste le gold standard en cas de complication ou d'inefficacité du traitement médical.

L'énucléation prostatique par laser dans le plan de la capsule ou la photovaporisation laser donnent des résultats fonctionnels identiques à la résection endoscopique classique mais avec une morbidité moindre surtout hémorragique, et

un raccourcissement de la durée d'hospitalisation. Un inconfort mictionnel durant le premier mois peut être observé dans quelques cas [158].

La thermothérapie a pour objectif une destruction tissulaire localisée avec des dispositifs trans-urétraux, elle peut être réalisée par le procédé de radiofréquence (TUNA) ou par des micro-ondes. Ces procédés permettent une amélioration symptomatique pour les prostates petites ou moyenne, leur efficacité est intermédiaire entre les médicaments et la résection. Une meilleure sécurité pour le TUNA a justifié l'obtention du remboursement de l'acte.

Les endoprothèses métalliques temporaire peuvent être utiles pour sélectionner des patients fragiles et difficiles afin d'évaluer l'intérêt d'une résection endoscopique. L'utilisation des endoprothèses définitives n'est à réserver qu'aux patients présentant une contre indication anesthésique formelle face à une rétention chronique [159]. Le principe est de mettre en place une prothèse (ressort) dans l'urètre prostatique qui est donc ouvert en permanence (Figure. 33). Certaines prothèses (Memokath, labo Bard ; Fabian, labo PORGES) peuvent être mises en place de façon provisoire en attendant que le patient soit opérable. On peut envisager cette option également pour des patients en fin de vie pour leur permettre d'être sevré de la SAD (Figure. 33).

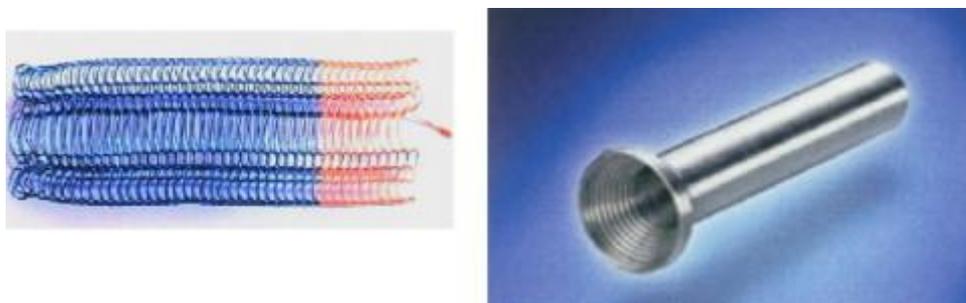


Figure 4 : Exemple de prothèses prostatiques définitives (prothèse grillagée MEMOTHERM®, Bard) et temporaire (prothèse à spires jointives MEMOKATH®, Bard).

Les prothèses définitives, « grillagées », ont été totalement abandonnées car elles s'obstruent en quelques années dans ces indications et sont très difficiles à enlever. Le développement des techniques utilisant le Laser va probablement permettre de traiter les patients fragiles qui restaient dans la cible d'indication des prothèses. La morbidité de ces prothèses associe troubles mictionnels irritatif, migration de la prothèse en intravesical, infection, incrustation.

CONCLUSION

Les objectifs du traitement médical dans l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) sont multiples : amélioration de la qualité de vie, réduction des symptômes, amélioration du débit urinaire, et réduction du risque de rétention aiguë d'urines. À côté des traitements validés (α 1-bloquants, inhibiteurs de la 5 α -réductase, extraits de plantes), de nouvelles molécules ont élargi l'arsenal thérapeutique, et les associations des différents traitements disponibles ont été testées. La combinaison thérapeutique des α 1-bloquants et des inhibiteurs de la 5 α -réductase a été évaluée, avec un bénéfice significatif sur les symptômes et les paramètres urodynamiques, notamment en cas de volume prostatique supérieur à 25mL. Les effets secondaires du traitement par association semblent comparables à ceux de la monothérapie. La combinaison des α -bloquants avec des anti-muscariniques apparaît comme efficace dans le cas des patients atteints d'HBP avec des signes cliniques irritatifs marqués, mal contrôlés par les α 1-bloquants. Enfin, un nouvel antagoniste de la LH-RH, améliorant les symptômes et le débit maximal des patients atteints d'HBP, pourrait être rapidement mis à la disposition des urologues.

Les indications du traitement chirurgical sont consensuelles dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). La chirurgie sera réservée aux cas d'HBP compliqués, et aux échecs du traitement médical avec TUBA dont le niveau de gêne est modéré à sévère. De nouvelles techniques de résection mini-invasives, adaptées aux cas où le volume de la prostate est limité, sont en développement pour devenir des alternatives à la résection trans-urétrale de la prostate (RTUP). La vaporisation transurétrale de prostate (VTUP), la vaporisation transurétrale laser photosélective de prostate (VPP), l'ablation thermique de la prostate, le traitement micro-ondes et l'énucléation/vaporisation de la prostate au laser Holmium montrent des résultats préliminaires prometteurs dans ces indications. Ces résultats devront toutefois être confirmés à long terme pour que ces méthodes deviennent une alternative crédible à la RTUP.

RESUME

La section trans-urétrale de la prostate (RTUP) reste, à l'heure actuelle, l'intervention chirurgicale la communément réalisée pour la prise en charge de l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP). Avec plus de 80.000 interventions réalisées chaque année en France, c'est une technique chirurgicale bien connue et parfaitement maîtrisée par les urologues.

Néanmoins, elle conserve une certaine morbidité principalement liée à des complications hémorragiques per ou post-opératoires. Lors d'une précédente étude du CTMH, nous avons mis en évidence que ces complications hémorragiques étaient majorées par les traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires prescrits aux patients.

C'est pour améliorer la sécurité de l'hémostase chez des patients de plus en plus âgés et à risque chirurgical important que de nouvelles techniques chirurgicales doivent se développer.

Elles doivent, sans l'idéal, permettre de procéder à l'ablation du tissu prostatique, de manière moins invasive, plus sûre, moins onéreuse et avec l'aussi bon résultat fonctionnels que la RTUP.

Les technologies laser ont été les premières à proposer une alternative sérieuse à la RTUP : vaporisation, résection ou énucléation laser ont été largement étudiées ces dernières années et comparées à la RTUP. Globalement, ces techniques semblent permettre une meilleure qualité de l'hémostase mais ont deux désavantages : leur coût qui est bien supérieur à celui d'une RTUP et leur difficulté d'apprentissage qui nécessite un nombre important de procédures.

La vaporisation bipolaire (Trans-Urétral Vaporization in saline : TUViS) est une technique plus récente qui n'a fait l'objet que de très peu d'études cliniques. L'objectif de travail de CTMH a été de proposer une étude prospective de faisabilité pour permettre de situer cette nouvelle approche chirurgicale par rapport aux lasers et à la RTUP en ce qui concerne la qualité de l'hémostase, la morbidité et les résultats fonctionnels à court terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Desgrandchamps F., de la Taille A., Azzouzi A.R., Fourmarier M., Haillet O., Lukacs B., Saussine C. : Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'Association Française d'Urologie (CTMH). Management of non-complicated BPH: proposition of a renewed decision tree. *World J. Urol.*, 2006; 24 : 15-18.
2. Haab F., Amarenco G., Coloby P., Grise P., Jacquetin B., Labat J.J., Chartier-Kastler E., Richard F. : Terminology of lower urinary tract dysfunction : French adaptation of the terminology of the International Continence Society. *Prog. Urol.*, 2004; 14 : 1103-1111.
3. GIL-VERNET S. *Biologia y pathologia de la prostata*. Madrid, Moltalvo. 1953.
4. Mc NEAL S.E. Anatomy of the prostate: an historic survey of divergent views. *The prostate* 1980; 1-3 : 13.
5. HUNTER W, ARAKI H. High risk groupe for benign prostatic hypertrophy. *Prostate* 1983; 4 : 253.
6. HUGGINS C S. The affects castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J urol* 1940 ; 43 : 705.
7. WENDEL, MATHIEU F. Les possibilités et les indications de la résection endoscopique de la prostate. *Rev Prat* 1982 ; 32 : 1749.
8. WILSON HICKEL R. Contribution à l'étude radiologique de la miction chez l'homme. Le déterminisme du résidu dans les cas d'adénome prostatique. *J urol neph* 1966 ; 72 : 512-518.
9. WALSH P.C Technique de la prostatectomie radicale par voie rétropubienne avec préservation de la fonction sexuelle. Une approche anatomique. In : KHOWRY S, CHATELAIN G C. *Cancer de la prostate*. Urologie, F 11S, 1988.
10. COUVELAIRE R. *Les consultations journalières en urologie*. Edit Masson, (Paris); 1968.

11. LEPOR H, WILLIFORD WO, BARRY MJ, HAAKENSON C, JONES K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol*, 1998; 160: 1358-67.
12. ROEHRBORN CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*, 2006; 97: 734-41.
13. DESGRANDCHAMPS F, DE LA TAILLE A, DOUBLET JD. The management of acute urinary retention in France: a cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2006; 97: 727-33.
14. DEBRUYNE F, KOCH G, BOYLE P, DA SILVA FC, GILLENWATER JG, HAMDY FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol*, 2002; 41: 497-507.
15. DJAVAN B, MARBERGER M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 1999; 36: 1-13.
16. DESGRANDCHAMPS F, DE LA TAILLE A, AZZOUZI AR, FOURMARIER M, HAILLOT O, LUKACS B, et al. Management of non-complicated BPH: proposition of a renewed decision tree. *World J Urol*, 2006; 24: 367-70.
17. LUKACS B, BLONDIN P, MACCARTHY C, DU BOYS B, GRIPPON P, LASSALE C. Safety profile of 3 months' therapy with alfuzosin in 13,389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol*, 1996; 29: 29-35.
18. BARENDRECHT MM, KOOPMANS RP, DE LA ROSETTE JJ, MICHEL MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*, 2005; 95 Suppl 4: 19-28.

19. GLEMAIN P, COULANGE C, BILLEBAUD T, GATTEGNO B, MUSZYNSKI R, LOEB G. Tamsulosine avec ou sans Serenoa repens dans l'hypertrophie bénigne de la prostate: l'essai OCOS. *Prog Urol*, 2002; 12: 395-404.
20. AZZOUZI AR, FOURMARIER M, DESGRANDCHAMPS F, BALLEREAU C, SAUSSINE C, HAILLOT O, et al. Other therapies for BPH patients: desmopressin, anti-cholinergic, anti-inflammatory drugs, and botulinum toxin. *World J Urol*, 2006; 24: 383-8.
21. DJAVAN B, CHAPPLE C, MILANI S, MARBERGER M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004; 64: 1081-8.
22. BUZELIN JM, FONTEYNE E, KONTTURI M, WITJES WP, KHAN A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*, 1997; 80: 597-605.
23. DE MEY C, MICHEL MC, MCEWEN J, MORELAND T. A double-blind comparison of terazosin and tamsulosin on their differential effects on ambulatory blood pressure and nocturnal orthostatic stress testing. *Eur Urol*, 1998; 33: 481-8.
24. MICHEL MC, CHAPPLE CR. Comparison of the cardiovascular effects of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) and alfuzosin prolonged release (XL). *Eur Urol*, 2006; 49: 501-9.
25. Debruyne FM, Jardin A, Co[[oi D, Rese[L, Witjes WP, Delauche-Cavatier MC, et al. European ALFIN study group. *Eur Urol* 1998;34:169-75.
26. Glemain P, Coulange C, Bitlebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G. Groupe de l'essai OCOS. Tamsu[osin with or without Serenoa repens in benign prostatic hyperptasia: the OCOS trial. *Prog Urol* 2002; 2:395-403.

27. Lepor H, Wittiford WO, Barry M J, Brawer MK, Dixon CM, Gormtey G, eta[. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperp[asia Study Group. N El J Ivi ed 1996; 22:533-9.
28. Lepor H, Witliford WO, Barry M J, Haakenson C, Jones K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperp[asia Study Group. J Urol 1998; 160: 1358-67.
29. Kirby RS, Roehrbom C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et aL Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology 2003; 61 119-26.
30. McConnet[JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriote GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et at. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperp[asia. N Enl J A4ed 2003;349: 2387-98.
31. Barkin J, Guimar&es M, Jacob[G, Pushkar D, Taylor S, Van Vierssen Trip OB on behalf of the SMART-1 Investigator group. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003; 44:461-6.
32. Peters T.J., Donovan J.L., Kay H.E., Abrams P., de la Rosette J.J., Porru D., Thuroff J.W. :The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study : the bothersomeness of urinary symptoms. J. Urol., 1997; 157: 885-889.
33. Hyman M.J., Groutz A., Blaivas J.G.: Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. J. Urol., 2001; 166: 550-552.

34. Greenland J.E., Brading A.F.: The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J. Urol.*, 2001; 165: 245-248.
35. Harrison S.C., Hunnam G.R., Farman P., Ferguson D.R., Doyle P.T.: Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br. J. Urol.*, 1987; 60: 519-522.
36. Mirone V., Imbimbo C., Sessa G., Palmieri A., Longo N., Granata A.M., Fusco F. : Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J. Urol.*, 2004; 172: 1386-1389.
37. Seki N., Karim O.M., Mostwin J.L.: Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *Am. J. Physiol.*, 1992; 262 : 885-891.
38. Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K., Fisfis J., Perimenis P., Barbaliass G.: Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J. Urol.*, 2003; 169 : 2253-2256.
39. Chapple C.R.: Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int.*, 2004; 94 : 738-744.
40. Lee J.Y., Kim H.W., Lee S.J., Koh J.S., Suh H.J., Chancellor M.B.: Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.*, 2004; 94 : 817-820.
41. Kaplan S.A., Walmsley K., Te A.E. : Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2005; 174 : 2273-2275.

42. Roehrborn C., Kaplan S.A., Noble W.D., Lucia M.S., Slawin K.M., McVary K.T., Kusek JW., Nyberg L.M. : The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH : results from the MTOPS study. *J. Urol.*, 2005 ; AUA abstract #1277.
43. Desgrandchamps F., de la Taille A., Azzouzi A.R., Fourmarier M., Haillot O., Lukacs B., Saussine C. : Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'Association Française d'Urologie (CTMH). Management of non-complicated BPH: proposition of a renewed decision tree. *World J. Urol.*, 2006; 24: 15-18.
44. BARENDRECHT MM, MULDER AC, VAN DER POEL H, VAN DEN HOFF MJ, SCHMIDT M, MICHEL MC. Role of transforming growth factor Beta in rat bladder smooth muscle cell proliferation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007; 322: 117-22.
45. GONZALEZ RR, KAPLAN SA. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006; 2: 609-17.
46. BARENDRECHT MM, FRAZIER E, VRYDAG W, ALEWIJNSE A, PETERS S, MICHEL M. Effects of outlet obstruction on rat bladder contraction and relaxation by adrenoceptor agonists. *Eur Urol Supplements*, 2007; 6: 35.
47. PALEA S, BARRAS M. Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum. *BJU Int*, 2003; 91: 873-7.
48. ENGL T, BEECKEN WD, WOLFRAM M, JONAS D, BLAHETA R. Uro pharmacology: current and future strategies in the treatment of erectile dysfunction and benign prostate hyperplasia. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004; 42: 527-33.
49. MCPHERSON SJ, ELLEM SJ, SIMPSON ER, PATCHEV V, FRITZEMEIER KH, RISBRIDGER GP. Essential role for estrogen receptor beta in stromal-epithelial regulation of prostatic hyperplasia. *Endocrinology*, 2007; 148: 566-74.

50. WEIHUA Z, MAKELA S, ANDERSSON LC, SALMI S, SAJI S, WEBSTER JJ, et al. A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001; 98: 6330-5.
51. GIULIANO F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*, 2006; 97 Suppl 2: 34-45.
52. KAPLAN SA, GONZALEZ RR. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol*, 2007; 9: 73-7.
53. MCVARY KT, MONNIG W, CAMPS JL, JR., YOUNG JM, TSENG LJ, VAN DEN ENDE G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol*, 2007; 177: 1071-7.
54. NIEMINEN T, TAMMELA TL, KOOBI T, KAHONEN M. The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. *J Urol*, 2006; 176: 2551-6.
55. TINEL H, STELTE-LUDWIG B, HUTTER J, SANDNER P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 2006; 98: 1259-63.
56. SANDNER P, TINEL H, STELTE-LUDWIG B, HUTTER J. Vardenafil reduces prostate hyperplasia and improves lower urinary tract symptoms in the rat. *Eur Urol Supplements*, 2007; 6: 36.
57. MCVARY KT, ROEHRBORN CG, KAMINETSKY JC, AUERBACH SM, WACHS B, YOUNG JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2007; 177: 1401-7.
58. DE LA TAILLE A, DESGRANDCHAMPS F, SAUSSINE C, LUKACS B, HAILLOT O. Les urologues appliquent-ils les recommandations sur la prise en charge de l'hyperplasie bénigne de la prostate? Enquête sur les modalités de prescription des examens complémentaires en France. *Prog Urol*, 2004; 14: 320-5.

59. PONHOLZER A, MADERSBACHER S. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res*, 2007.
60. Desgrandchamps F., de la Taille A., Azzouzi A.R., Fourmarier M., Haillet O., Lukacs B., Saussine C. : Comite des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'Association Française d'Urologie (CTMH). Management of non-complicated BPH: proposition of a renewed decision tree. *World J. Urol.*, 2006; 24 : 15-18.
61. Haab F., Amarenco G., Coloby P., Grise P., Jacquetin B., Labat J.J., Chartier-Kastler E., Richard F.: Terminology of lower urinary tract dysfunction: French adaptation of the terminology of the International Continence Society. *Prog. Urol.*, 2004; 14: 1103-1111.
62. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D., Donovan J., Fonda D., Jackson S., Jennum P., Johnson T., Lose G.R., Mattiasson A., Robertson G.L., Weiss J. : International Continence Society. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int.*, 2002; 90 : 11-15.
63. Chang S.C., Lin A.T., Chen K.K., Chang L.S. : Multifactorial nature of male nocturia. *Urology*. 2006; 67 : 541-544.
64. Umlauf M.G., Chasens E.R., Greevy R.A., Arnold J., Burgio K.L., Pillion D.J. : Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep*. 2004; 27 : 139-144.
65. Asplund R., Aberg H.: Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J. Intern. Med.*, 1991; 229: 131-134.
66. Cugini P., Battisti P., Di Palma L., Cavallini M., Pozzilli P., Scibilia G., Letizia C., Cassisi A., Cioli A.R., Marino B. : Secondary aldosteronism documented by plasma renin and aldosterone circadian rhythm in subjects with kidney or heart transplantation. *Ren. Fail*, 1992 ; 14: 69-76.

67. Mattiasson A., Abrams P., Van Kerrebroeck P., Walter S., Weiss J. : Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia : a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int.* 2002; 89 : 855-862.
68. Lose G., Mattiasson A., Walter S., Lalos O., van Kerrebroeck P., Abrams P., Freeman R. : Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J. Urol.* 2004 ; 172 : 1021-1025.
69. Abrams P., Mattiasson A., Lose G.R., Robertson G.L.: The role of desmopressin in the treatment of adult nocturia. *BJU Int.*, 2002; 90 : 32-36.
70. LeNormand L.: Comment je prescris le Minirin chez l'adulte. *Progrès FMC*, 2005 ; 15 : 2-3.
71. Araki T., Yokoyama T., Kumon H. : Effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for nocturia on patients with benign prostatic hyperplasia : a prospective non-randomized study of loxoprofen sodium 60 mg once daily before sleeping. *Acta Med. Okayama*, 2004; 58: 45-49.
72. Di Silverio F., Bosman C., Salvatori M., Albanesi L., Proietti Pannunzi L., Ciccariello M., Cardi A., Salvatori G., Sciarra A. : Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur. Urol.*, 2005; 47 : 72-78.
73. Doggweiler R., Zermann D.H., Ishigooka M., Schmidt R.A.: Botox-induced prostatic involution. *Prostate*, 1998; 37 : 44-50.
74. Maria G., Destito A., Lacquaniti S., Bentivoglio A.R., Brisinda G., Albanese A. : Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet*, 1998; 352: 625.
75. Kuo H.C. : Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J. Urol.*, 2003; 170 : 1908-1912.

76. Maria G., Brisinda G., Civello I.M., Bentivoglio A.R., Sganga G., Albanese A. : Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia : results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*, 2003; 62: 259-264.
77. Kuo H.C.: *Prostate* botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*, 2005; 65: 670-674.
78. Larson T.R., Huidobro C., Acevedo C., Mynderse L., Larson B. : Intraprostatic Injection of Botulinum Toxin in the treatment of symptomatic LUTS, including sequential MRIs for accurate changes in size of the *prostate*. *J. Urol.*, 2005; AUA San Antonio, Abstract #1386.
79. Guercini F., Giannantoni A., Bard R.L., Brinsida G., Cadeddu F., Maria G., Rosi P., Pajoncini C., Porena M. : Inraprostatic botulin toxin injection in patients with severe Benign Prostatic Hyperplasia a multicenter feasibility study. *J. Urol.*, 2005 ; AUA San Antonio, abstract #1387.
80. AMUSSAT Leçons sur les rétentions d'urines causées par les rétrécissements du canal de l'urètre et sur les maladies de la prostate. Bailliere Ed (Paris), 1832.
81. FREYER P.J. A new methode performing prostatectomy. *Lancet* 1990 ; 1 : 77-4.
82. PORPIGLIA F, TERRONE C, RENARD J, GRANDE S, MUSSO F, COSSU M, et al. Transcapsular adenomectomy (Millin): a comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery. *Eur Urol*, 2006; 49: 120-6.
83. VAN VELTHOVEN R, PELTIER A, LAGUNA MP, PIECHAUD T. Laparoscopic extraperitoneal adenomectomy (Millin): pilot study on feasibility. *Eur Urol*, 2004; 45: 103-9.
84. PELTIER A, HOFFMAN P, HAWAUX E, ENTERAZI K, DENEFT F, VAN VELTHOVEN R. Laparoscopic extraperitoneal millin's adenomectomy versus open retropubic adenomectomy: a prospective comparison. *Eur Urol Supplements*, 2007; 6: 163.

85. Mc CARTY, ROGNON L.M. Voies d'abord de la prostate. EMC (Paris), Technique chirurgicale urol-gynécologie, 1974, 8 : 41260.
86. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, et al., Urology section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10 654 patients. J Urol 2008; 180: 246-9.
87. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141: 243-7.
88. Doll HA, Black NA, McPherson K, Flood AB, Williams GB, Smith JC. Mortality, morbidity and complications following transurethral resection of the prostate for benign prostatic hypertrophy. J Urol 1992; 147:1566-73.
89. Haupt G, Pannek J, Benkert S, Heinrich C, Schulze H, Senge T. Transurethral resection of the prostate with microprocessor controlled electrosurgical unit. J Urol 1997;158: 497-501.
90. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. J Urol 1999;162:1307-10.
91. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate. A randomized prospective trial in 200 patients. J Urol 2004; 172: 1012-6.
92. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJMCH. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur Urol 2004;46: 547-54.

93. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50: 969–80.
94. Madersbacher S. Urodynamics prior to prostatectomy: pro. *Eur Urol* 2004;45:557–60.
95. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG, Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995;332:75–9.
96. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G. Benign Prostatic Enlargement Team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;337:a449.
97. Lourenco T, Pickard R, Vale L, et al., Benign Prostatic Enlargement Team. Minimally invasive treatments for benign prostatic enlargement: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 337:a1662.
98. Bell CR, Murdock PJ, Pasi KJ, Morgan RJ. Thrombotic risk factors associated with transurethral prostatectomy. *BJU Int* 1999;83:984–9
99. Horninger W, Unterlechner H, Strasser H, Bartsch G. Transurethral prostatectomy: mortality and morbidity. *Prostate* 1996;28:195–200.
100. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999; 83: 227–37.
101. Madersbacher S, Lackner J, Brössner C, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005;47:499–504.

102. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1120-4.
103. Hahn RG, Farahmand BY, Hallin A, Hammar N, Persson PG. Incidence of acute myocardial infarction and causespecific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy. *Urology* 2000;55:236-40.
104. Shalev M, Richter S, Kessler O, Shpitz B, Fredman B, Nissenkorn I. Longterm incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161:491-3.
105. Semmens JB, Wisniewski ZS, Bass AJ, Holman CDJ, Rouse IL. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcome. *BJU Int* 1999;84:972-5.
106. Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL, Walker-Corkery E, Hammond CS. Transurethral resection of the prostate among Medicare beneficiaries: 1984 to 1997. *J Urol* 2000;164:1212-5.
107. BENOIT G, JARDIN A. Prévention des conséquences sexuelles de la chirurgie urologique. *Progrès en andrologie*, Edit Doin (Paris), 1987.
108. DEVONEC O. Technical response to transurethral microcave thermotherapy in thermol dose dependant. *Eur urol* 1993 ; 23 : 267-274.
109. FOURCADE R.O, LANSON Y, TEILLAC P. Rapport du 87ème congrès de l'Association Française d'Urologie. 1993. Les résultats du traitement chirurgical de l'adénome de la prostate. *Prog urol* 1993 ; 3 : 823-916.
110. CONQUY, ZERBID M. Electro vaporisation prostatique. *Prog urologie* 1997 ; 7 : 99-101.
111. ANDERSEN J.T. Prostatium clinical, radiological and urodynamic aspects. *Neurol urol and urodyn* 1982 ; 1 : 241-293.

112. Chan KF, Vassar GJ, Pfefer TJ, Teichman JM, Glickman RD, Weintraub ST, Welch AJ. Holmium:YAG laser lithotripsy: A dominant photothermal ablative mechanism with chemical decomposition of urinary calculi. *Lasers Surg Med.* 1999;25:22–37. doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1999)25:1<22::AID-LSM4>3.3.CO;2-Y. [[PubMed](#)]
113. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol.* 1995;9:151–153. [[PubMed](#)]
114. Kabalin JN, Gilling PJ, Fraundorfer MR. Holmium:yttrium-aluminum-garnet laser prostatectomy. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:792–797. [[PubMed](#)]
115. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium: YAG laser. *Tech Urol.* 1995;1:217–221. [[PubMed](#)]
116. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Malcolm AR, Fraundorfer MR. The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 1996;10:459–461. [[PubMed](#)]
117. Kabalin JN. Holmium:YAG laser prostatectomy: results of U.S. pilot study. *J Endourol.* 1996;10:453–457. [[PubMed](#)]
118. Kabalin JN. Holmium: YAG laser prostatectomy canine feasibility study. *Lasers Surg Med.* 1996;18:221–224. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1996)18:3<221::AID-LSM1>3.0.CO;2-U. [[PubMed](#)]
119. Mottet N, Anidjar M, Bourdon O, Louis JF, Teillac P, Costa P, Le Duc A. Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 1999;13:127–130. [[PubMed](#)]
120. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Fraundorfer MR. Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1996;47:48–51. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80381-1. [[PubMed](#)]

121. Cresswell MD, Cass CB, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser resection of the prostate: preliminary experience with the first 400 cases. *N Z Med J.* 1997;110:76-78. [\[PubMed\]](#)
122. Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser resection v transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J Endourol.* 2000;14:757-760. [\[PubMed\]](#)
123. Gilling PJ, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin JN, Fraundorfer MR. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol.* 1999;162:1640-1644. doi: 10.1097/00005392-199911000-00018. [\[PubMed\]](#)
124. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. *J Endourol.* 1997;11:291-293. [\[PubMed\]](#)
125. Matsuoka K, Iida S, Tomiyasu K, Shimada A, Noda S. Transurethral holmium laser resection of the prostate. *J Urol.* 2000;163:515-518. [\[PubMed\]](#)
126. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N and Stief CG: Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 180: 246-9, 2008.
127. Lebdaï S, Robert G, Devonnec M, Fourmarier M, Haillet O, Saussine C, Azzouzi AR, De La Taille A and Descazeaud A: [Management of patients under anticoagulants for transurethral resection of the prostate: a multicentric study by the CTMH-AFU]. *Prog Urol.* 19: 553-7, 2009.
128. Descazeaud A, Robert G, Azzouzi AR, Ballereau C, Lukacs B, Haillet O, Dumonceau O, Devonec M, Fourmarier M, Saussine C *et al.*: Laser treatment of benign prostatic hyperplasia in patients on oral anticoagulant therapy: a review. *BJU Int.* 103: 1162-5, 2009.

129. Martin X., Claude A., Colombel M., Sarramon J.P., Ballanger P., Lobel B., et al. Traitement de l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP) par thermocoagulation au moyen d'aiguilles par voie trans-urétrale (TUNA®) et suivi à 36 mois du taux de retraitement. *Prog Urol* 2005;15:674-680.
130. ABBOU C.C., PAYAN C., VIENS-BITKER C., RICHARD F., BOCCON-GIBOD L., JARDIN A., BEURTON D., LE DUC A., FERMANIAN J., THIBAUT P. and the French BPH Hyperthermia Group : Transrectal and transurethral hyperthermia versus sham treatment in benign prostatic hyperplasia: a double blind randomized, multicenter study. *Br . J. Urol.*, 1995, 76 : 619-624.
131. DEVONEC M., BERGER N., PERRIN P. Transurethral Microwave Heating of the prostate - or from hyperthermia to thermotherapy. *J. Endourol.*, 1991, 5, 129-135.
132. MULVIN D., CREAGH T., KELLY D., SMITH J., QUINLAN D., FITZPATRICK J. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral catheter therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 1994, 26, 6-9.
133. BDESHA A.S., BUNCE C.J., SNELL M.E., WITHEROW R.O.N. : A sham controlled trial of transurethral microwave therapy with subsequent treatment of the control group. *J. Urol.*, 1994, 152, 453-458.
134. DE LA ROSETTE J.J.M.C.H., DE WILDT M.J.A.M., ALIVIZATO G., FORELING F.M.J.A., DEBRUYNE F.M.J. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia : placebo versus TUMT. *Urology*, 1994, 44, 58-63.
135. BLUTE M.L., PATTERSON D.E., SEGURA J.W., HELLERSTEIL D.K., TOMERA K.M. Transurethral microwave thermotherapy vs. sham : a prospective double-blind randomized study. *J. Urol.*, 1994, 151, A752.
136. OGDEN C.W., REDDY P., JOHNSON H., RAMSAY J.W.A., CARTER S.S.t.C. Sham versus transurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. *Lancet*, 1993, 341, 14-14.

137. VENN S.N., MONTGOMERY B.S.I., SHEPPARD S.A., HUGHES S.W., BEARD R.C., BULTITUDE M.I., LLOYD-DAVIES R.W., TIPTAFT R.C. Microwave hyperthermia in benign prostatic hypertrophy : a controlled trial. *Br. J. Urol.*, 1995, 76, 73-77.
138. DEVONEC P.M., HOUDELETTE P., COLOMBEAU P., MENGUY P., PENEAU M. A multicenter study of sham versus thermotherapy in benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.*, 1994, 151, A751.
139. DE WIDT M.J.A.M., HUBREGTSE M., OGDEN C., CARTER S.S.t.C., DEBRUYNE F.M.J., DE LA ROSETTE J.J.M.C.H. A 12 month study of the placebo effect in transurethral microwave thermotherapy. *Br. J. Urol.*, 1996, 77, 221-227.
140. DAHLSTRAND C., WALDEN, M., GEIRSSON G., PETTERSON S. Transurethral microwave thermotherapy versus transu rethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction : a prospective randomized study with a 2-year follow-up. *Br. J. Urol.*, 1995, 76, 614-618.
141. Devonec M., Carter S. St. C., Tubaro A., De la Rosette J.J.M.C.H., Hofner K., Dahlstrand C., Perrin P. : Microwave therapy. *Current opinion in Urology* 1995 ; 5 : 3-9
142. Djavan B., Seitz C., Marberger M. Heat contre drugs in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 2003 ; 91 : 131-137.
143. Hoffman R., Mac Donald R., Monga M., Wilt T: Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int.*, 2004; 94: 1031-1036.
144. Devonec M., Cathaud M., Berger N., Bringeon G., Dujardin T., Perrin P. : Transurethral thermotherapy of benign prostatic hypertrophy : clinical results *J. Urol.*, 1992 ; 147 : 305A.

145. Walmsley K., Kaplan SA. : Transurethral microwave thermotherapy for benign prostate hyperplasia: separating truth from marketing hype. J. Urol., 2004; 172 : 1249-1255.
146. Vesely S., Knutson T., Dicuio M., Damber J.E., Dahlstrand C.: Transurethral microwave thermotherapy: clinical results after 11 years of use. J. Endourol., 2005; 19: 730-733.
147. De la Rosette J.J., Floratos D.L., Severens J.L., Kiemeney L.A., Debruyne F.M., Pilar Laguna M. : Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate : a cost-consequences analysis. BJU Int., 2003; 92: 713-718.
148. Madersbacher S., Lackner J., Brössner C., Roehlich M., Stancik I., Wilinger M., Schatzl G. : Reoperation, mortality and myocardial infarction after transurethral and open prostatectomy : a nation-wide, long-term analysis of 23.123 cases. Eur. Urol., 2005; S4 : 149.
149. Ragnarson Tennwall G., Hjelmgren J., Malmbert L: A health economic analysis of feedback microwave thermotherapy contre drug treatment in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur. Urol., 2005 ; S4: 185-186.
150. Kobelt G., Spangberg A., Mattiasson A: The cost of feedback microwave thermotherapy compared with transurethral resection of the *prostate* for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int., 2004 ; 93 : 543-548.
151. Kieran K., Taub D.A., Arbor A., Calhoun E.A., Jacobsen S.J., Wei J.T., Arbor A. : The impact of contemporary surgical management on inpatient resource utilization and costs for benign prostatic hyperplasia. J. Urol., 2005; 173 : 375-377.
152. Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J., Rioja Sanz C., Emberton M., de la Rosette J.J.M. : EAU 2004 Guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur. Urol., 2004; 46 : 547-554.

153. AUA practice guidelines committee: AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. J. Urol., 2003; 170 : 530-547.

154.Desgrandchamps et al. Management of non-complicated BPH : proposition of a renewed decision tree. World J. Urol. 2006; 24 (4): 367-370

155.Cornu JN.; Roupret M. Innovations thérapeutiques récentes dans le traitement médical de l'hypertrophie benigne de prostate. Prog Urol. 2007 ; 17 (5 Supp 1) : 1020-1022

156.Bachman A. et al. Photoselective vaporisation of the prostate, the Basel experience. Eur Urol 2005; 47 : 798-804

157.Knutson T. Can prostate stents be used to predict the outcome of transurethral resection of the prostate in the difficult cases. Curr Opinion Urol 2004;14:35-39

158.Hoffman RM et al. Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review. Brit J Urol 94;(7):1031-1036

159.Boyle P et al. A meta analysis of trials of thransurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. Brit J Urol 2004;94(1):83-88