

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



LES INJECTIONS PERIURETHRALES POUR LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE D'EFFORT

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur OUSSAMA EL YAZAMI ADLI
né le 28 Avril 1982 à Fès

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

Sous la direction de :
Professeur EL FASSI MOHAMMED JAMAL

Juin 2013

Plan

Introduction.....	4
Chapitre 1 : Rappels anatomiques – physiopathologie de l'incontinence urinaire d'effort	
1. Anatomie du sphincter urinaire externe féminin.....	7
1.1. Mécanismes intrinsèques de la continence.....	7
1.2. Structures de support.....	12
1.3. Innervation sphinctérienne.....	14
2. Anatomie du sphincter uretral distal chez l'homme.....	16
2.1. La composante striée.....	16
2.2. La composante lisse.....	20
2.3. La sangle externe : Le muscle releveur de l'anus.....	20
2.4. L'innervation sphinctérienne	20
3. Physiopathologie de l'incontinence urinaire d'effort	
3.1. Chez la femme.....	24
3.2. Chez l'homme.....	27

Chapitre 2 injections periurethrales pour incontinence urinaire d'effort

1. Principes generaux des injections periurethrales.....	31
2. Utilisation des agents injectables comblants pour le traitement de l'iue de la femme:	
2.1. Sélection des patients:.....	32
2.2. Techniques d'injection	35
2.3. Substances utilisées.....	44
2.3. Comparaison des subsatnces injectables:.....	69
3. Utilisation des agents injectables pour le traitement de l'iue de l'homme	
3.1. Evaluation clinique et paraclinique	70
3.2. Technique d'injection	72
3.3. Materiaux injectes	75
4. Utilisation des injections periurethrales apres derivation urinaire	78
5. Perspectives	
5.1. Injection de chondrocytes.....	79
5.2. Injection de cellules souches autologues.....	79

Chapitre 3 : place des injections periurethrales dans la pec therapeutique

1. Comparaison des resulats des injections periurethrales aux autres approches therapeutiques

1.1. Chez la femme86

1.2. Chez l'homme:.....87

2. Indications actuelles des injections periurethrales dans le traitement de l'iue.....88

Conclusion.....90

References.....92

INTRODUCTION

L'incontinence urinaire à l'effort (IUE) est définie par l'*International Continence Society* (ICS) par la survenue fuite involontaire d'urine lors d'un effort physique, lors de la toux et d'éternuements (1). Ses retentissements physique, psychique et économique sont importants et en font un problème de santé publique.

L'utilisation d'injection periurethrale d'agents comblants est une thérapie mini-invasive qui a pour but de restaurer une coaptation urethrale suffisante pour contribuer à la continence. La première description remonte au début du 20^e siècle avec les travaux de Gersuny (2) puis de Kelly et Dumm (3) qui ont utilisé la paraffine comme agent periurethral. En 1938, Murless (4) injecta un agent sclérosant (sodium morrhuate) dans la paroi vaginale antérieure de 20 femmes, améliorant 17 d'entre elles. Mais les complications firent stopper l'utilisation. Depuis, cette thérapie ne cesse d'évoluer tant concernant les agents utilisés que la technique d'injection et les indications.

Les études sur les injections périurétrales ont été conduites essentiellement chez la femme. . Bien que les premiers résultats semblent prometteurs, Les complications sont souvent mineures et sont fonction de la substance injectée. Cependant, les résultats à long terme sont décevants. Les échecs sont observés dans l'incontinence non liée à l'effort et dans les incontinenances d'effort

majeures. L'injection de cellules souches dans le sphincter urétral constitue un traitement prometteur.

Nous discuterons les aspects techniques, l'efficacité, le suivi, les complications et les développements récents dans ce domaine.

CHAPITRE 1

RAPPELS ANATOMIQUES -

PHYSIOPATHOLOGIE DE

L'INCONTINECE URINAIRE

D'EFFORT

1- Anatomie du sphincter uretral feminin:

L'urètre féminin mesure 40 mm de longueur et 6 mm de calibre et s'étend du col vésical à la vulve. La paroi urétrale est épaisse de 3 à 4 mm et est constituée par :

- une muqueuse mince, dont la prolifération et la maturation de l'épithélium est sous influence oestrogénique. (5)
- une sous-muqueuse, également oestrogénosensible, constituée d'une couche de tissu 'spongieux' fibroélastique et musculaire, contenant un riche plexus veineux susceptible de se vider lorsque la pression urétrale augmente ou que les fibres musculaires urétrales se contractent.
- une musculature prolongeant la musculature lisse vésicale, formée de fibres longitudinales internes et circulaires externes, conférant à l'urètre sur toute sa longueur plus qu'un simple rôle de vecteur de l'urine, une fonction sphinctérienne.

Le maintien de la continence chez la femme résulte d'une interaction complexe mettant en jeu la vessie, l'urètre et les muscles pelviens.

1.1. Mécanismes intrinsèques de la continence:

La couche externe de l'urètre est formée par un sphincter strié qui est présent sur 80% de sa longueur. Ce sphincter est le plus large au niveau du tiers moyen de l'urètre (figure 1 (6)). On peut en distinguer deux portions : la proximale, dont les fibres sont arrangées de façon circulaire autour de l'urètre,

est classiquement nommée rhabdosphincter, et la portion distale comprenant des bandes musculaires arrangées en arcs.

+ Rhabdosphincter urétral :

Les fibres musculaires du rhabdosphincter s'étendent sur 20-60% de la longueur de la lumière urétrale. Les fibres musculaires, organisées en couches concentriques longitudinale interne et circulaire externe, sont insérées sur le tissu conjonctif de la paroi urétrale (7) . Elles sont disposées de manière symétrique autour de la lumière urétrale et s'entrecroisent au-delà de ligne médiane.

Le plan postérieur compris entre l'urètre et le vagin est plus fin et il existe un defect entre les fibres striée qui est comblé par une plaque musculaire originaire du trigone qui assure la continence (8). Avec l'âge, on observerait un remplacement de ce plan postérieur par un tissu plus fibreux avec une diminution du nombre et de la densité des fibres musculaires striées qui conservent tout de même leur longueur (9). Ainsi observe-t-on une insuffisance sphinctérienne par diminution du tissu contractile secondaire à une perte de cellules musculaires plutôt qu'à leur atrophie.

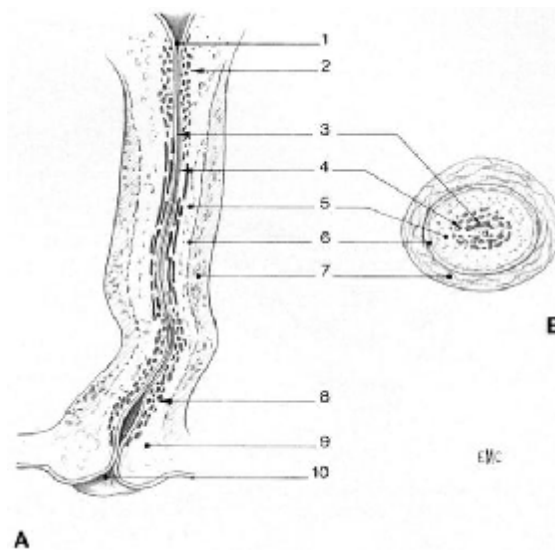


Figure 1: Structure de l'urètre. A. Coupe sagittale. B. Coupe transversale. 1. Ostium interne. 2. Plexus veineux proximal. 3. Muqueuse. 4. Lamina propria. 5. Fibres longitudinales. 6. Fibres circulaires. 7. Sphincter strié. 8. Plexus veineux distal. 9. Anneau collagène. 10. Ostium externe

(6)

+ La portion distale du sphincter urétral (figure 2)(10):

C'est le *sphincter para-urétral intramural*. Il est constitué de deux formations musculaires striées non circulaires mais organisées en 2 bandes qui couvrent la face ventrale de l'urètre:

- *Le muscle urétrovaginal* : est un manchon circulaire de 20 à 25 mm de haut. Il se compose de fibres circulaires entourant l'urètre proximal et de fibres arciformes qui passent en avant de l'urètre distal pour se perdre sur les faces antérieure et latérale du vagin. Ces fibres émanent du muscle bulbospongieux.
- *Le muscle compresseur de l'urètre* est formé de fibres tendues entre les branches du pubis et passant en avant de l'urètre distal.

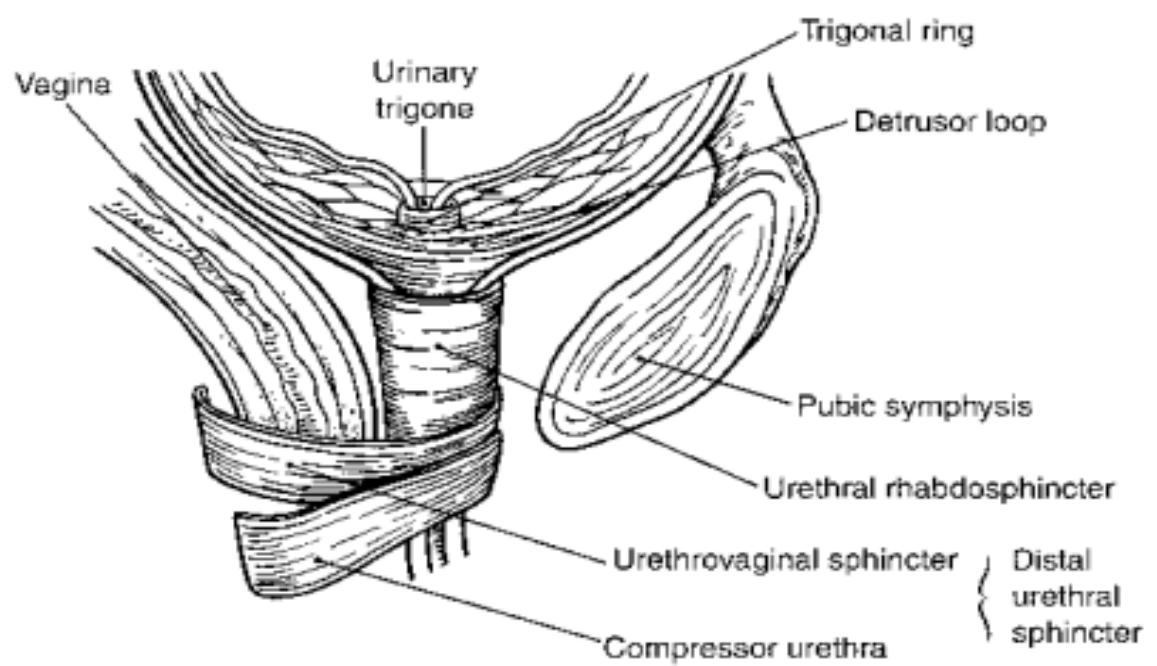


Figure 2: Organisation et structure du sphincter urethral strié chez la femme

(10)

1.2. Structures de support:

Le muscle élévateur de l'anus, l'arc tendineux du fascia pelvis ATPF et les fascias endopelviens jouent un rôle fondamental dans la continence urinaire d'effort chez la femme (11).

Les deux ATPF sont assimilables à deux caténaires, situés de part et d'autre de l'urètre du vagin et de la vessie, et formant une ligne d'amarrage de ces organes à l'aponévrose pelvienne. Par l'intermédiaire de ses insertions latérales sur l'aponévrose pelvienne et le muscle élévateur de l'anus, le vagin forme un hamac sur lequel repose la vessie, le col vésical et l'urètre (Fig. 3). Il est maintenant clairement établi que ce hamac sous vésical joue un rôle prépondérant dans la continence urinaire en exerçant une force de contre-pression qui s'oppose aux brusques augmentations de la pression abdominale à l'effort. L'urètre se trouve ainsi comprimé entre deux ces forces de pression opposées. Toute altération de l'un de ces éléments en regard du col vésical va entraîner un défaut de maintien de l'urètre se traduisant cliniquement par une hypermobilité vésico-urétrale. Il existe, par ailleurs, des condensations antérieures de l'aponévrose pelvienne, formant les ligaments pubo-urétraux reliant l'urètre et le col vésical au pubis. Le rôle fonctionnel de ces ligaments est complexe: La présence de cellules musculaires lisses et de terminaisons nerveuses cholinergiques dans la partie crâniale des ligaments pubo-urétraux fait évoquer une fonction dans l'ouverture du col vésical. En revanche, les portions médiales et caudales des ligaments pubo-urétraux amarrent l'urètre et

les tissus périurétraux au pubis et à l'arc tendineux de l'aponévrose pelvienne, jouant ainsi un rôle complémentaire de support de l'urètre. Delancey (12) a décrit un rôle du fascia sous urétral en avant de la paroi vaginale antérieure, parfois décrit sous le terme de fascia de Halban, qui pourrait aussi participer au soutien de l'urètre.

1.3. Innervation sphinctérienne :

L'innervation du sphincter urétral est complexe. Elle est assurée par des fibres myélinisées issues des métamères S2 et S3 qui cheminent à l'intérieur des nerfs pudendaux. Ces fibres assureraient, en plus du contrôle somatique, une fonction autonome (13).

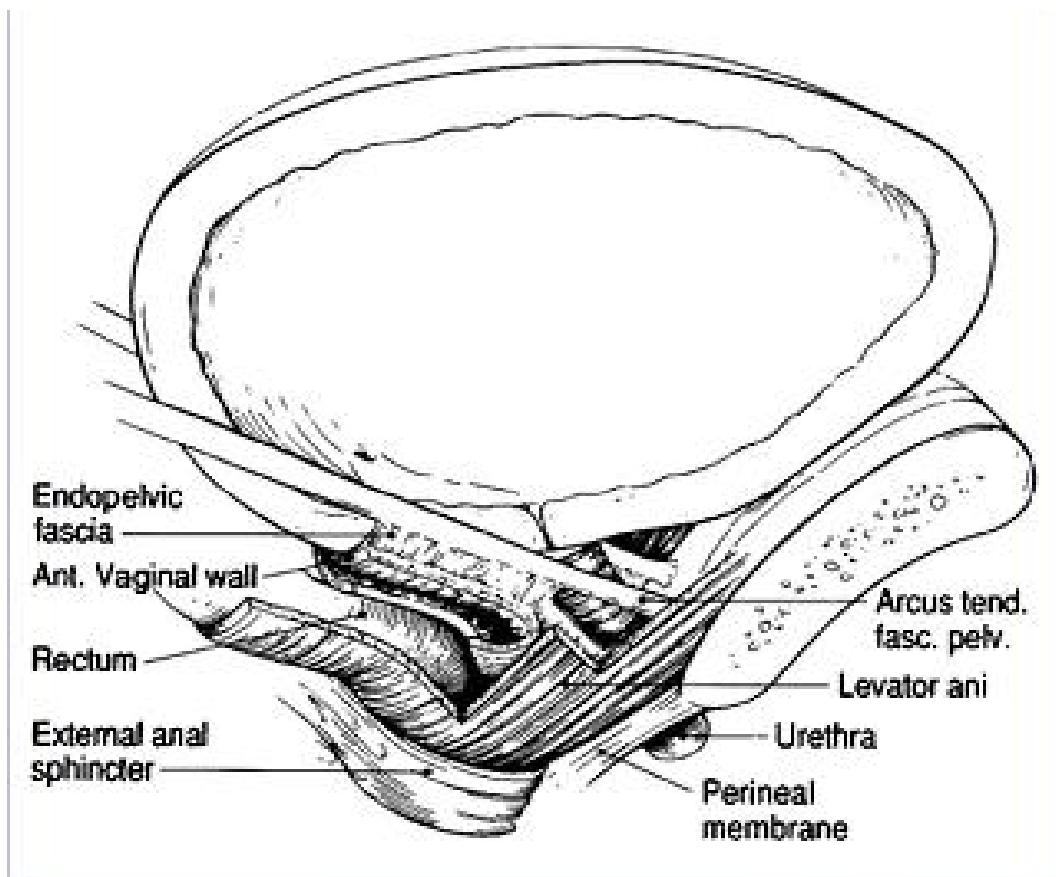


Figure 3: vue laterale du bassin montrant les structures composant le hamac sous urethral (11)

2- Anatomie du sphincter uretral distal chez l'homme:

On peut décrire une composante striée (para-urétrale), une composante lisse et extérieurement la sangle formée par les faisceaux les plus médiaux du releveur de l'anوس (m. pubo-perinealis et m. pubo-analis)

2.1. La composante striée

Le sphincter strié (rhabdomyosphincter) se présente comme une gaine verticale incomplète, ouverte dorsalement recouvrant l'urètre membraneux. Chez l'embryon, elle s'étend de la portion antérieure de la base vésicale à l'origine du bulbe. Le développement de la prostate au cours de la vie déplacera progressivement ce sphincter caudalement pour recouvrir l'apex prostatique chez l'adulte. La croissance prostatique s'effectuant au départ du versant dorsal de l'urètre, cela explique l'épaisseur antérieure plus marquée du sphincter et sa quasi-absence postérieurement en regard du noyau fibreux du périnée (14).

Le sphincter se présente, de haut en bas, en forme de croissant, de fer à cheval, puis en forme d'oméga, il s'unit alors postérieurement au noyau fibreux central par un raphé médian. Il est entouré de la portion la plus médiale du releveur de l'anوس dont il reste parfaitement distinct. Il débute donc au niveau pelvien pour se terminer sous la membrane périnéale, au niveau du bulbe, en passant au travers de l'hiatus urogénital dessiné par le releveur de l'anوس (15) (figures 4a,b). Ainsi, la poche périnéale profonde est partiellement en continuité avec les structures pelviennes, le sphincter strié est latéralement en contact

avec le transverse profond dont les descriptions varient (son existence est mise en doute par certains auteurs) (17). Un seul fascia inséré transversalement entre les deux branches ischio-pubiennes recouvre la surface inférieure de ce muscle, la membrane périnéale.

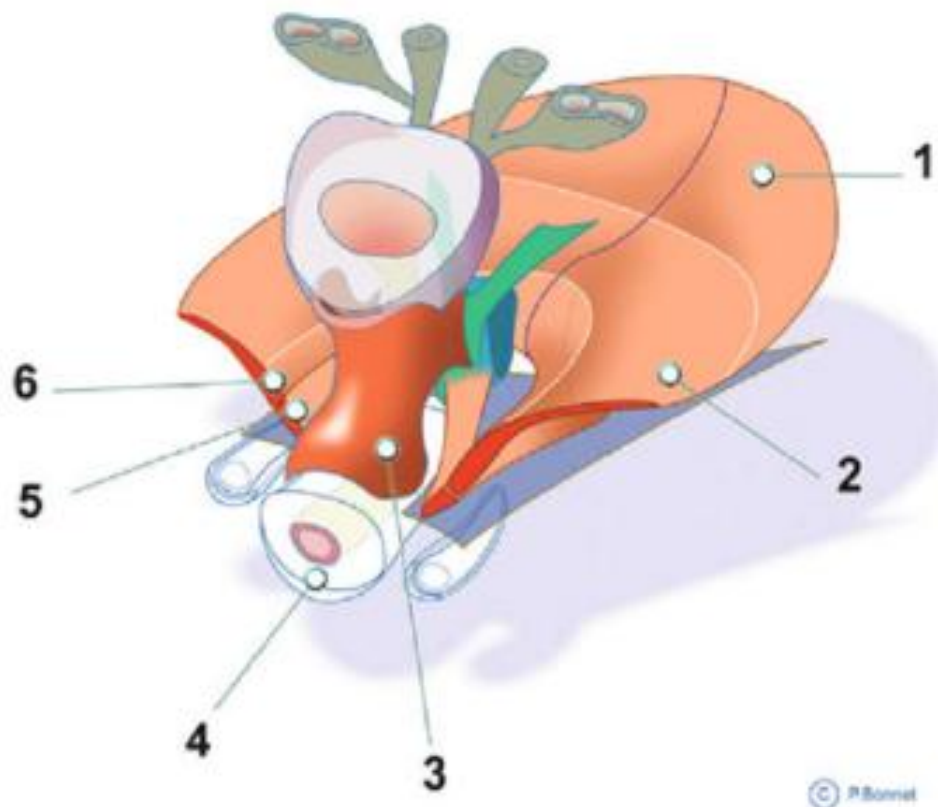


Figure 4a : Composante sphinctérienne striée, péri- (5 et 6) et para-urétrale (3). 1 = m. ischio-coccygeus ; 2 = m. ilio-coccygeus ; 3 = rhabdomyosphincter urétral ; 4 = bulbe ; 5 = m. pubo-perinealis/rectalis ; 6 = m. pubo-rectalis/anal. (15)

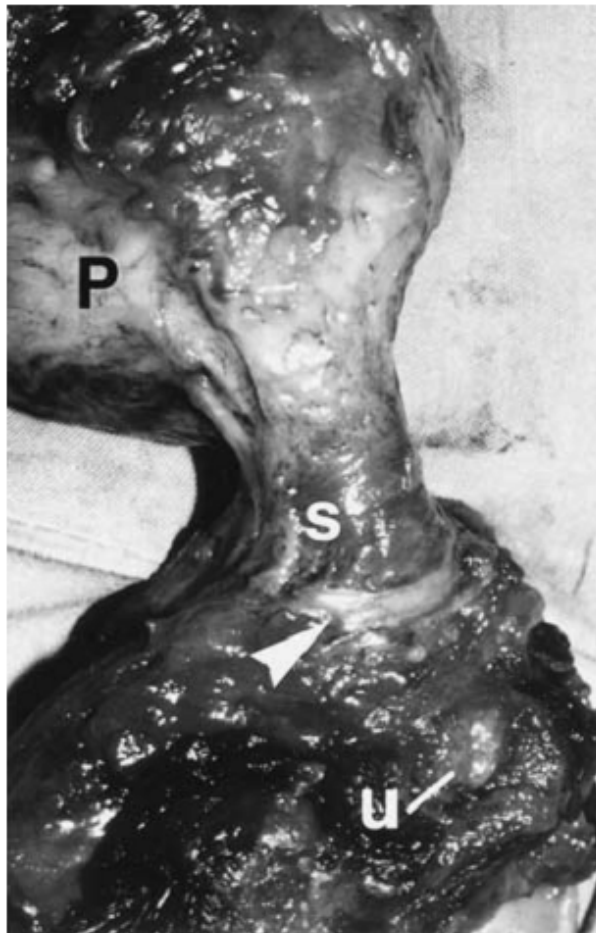


Figure 4b: dissection sur cadavre. Le sphincter externe (s) enveloppant l'urethre membraneux entre la prostate (p) et le ligament transverse du perinee, situe au dessus de l'urethre bulbaire (u) (16)

2.2. La composante lisse :

La composante lisse est retrouvée à deux niveaux, sus- et sous-montanal (fig.5) Au niveau sous-montanal, il existe une gaine sphinctérienne lisse emboîtée dans le sphincter strié. Ce cylindre sphinctérien lisse complet débute au-dessus du sphincter strié, mais s'arrête avant la limite inférieure de la gouttière verticale du sphincter strié.

2.3. La sangle externe : Le muscle releveur de l'anus

La portion médiane du muscle releveur de l'anus présente une disposition quasi verticale, bordant les faces pros-tatiques latérales sans d'autre interposition tissulaire que les éléments fasciaux. La portion la plus médiale du releveur forme deux bandes musculaires s'insérant au pubis en avant et au noyau fibreux du périnée en arrière. Ces deux bandes forment une sangle qui « cravate » l'urètre membraneux et l'attire vers l'avant et le haut, il s'agit du muscle pubo-perinealis. Extérieurement à cette sangle et plus horizontal, on retrouve le muscle pubo-analis qui s'insère au pubis en avant et au raphé postérieur du releveur, derrière le canal anal. Le muscle recto-urétral naît de deux bandes accolées à la paroi rectale antérieure qui descendent antérieurement pour s'unir et se fixer au noyau fibreux central.

2.4. L'innervation sphinctérienne (figure 6)

Classiquement, l'innervation du sphincter strie dépend du nerf pudendal et de ses branches. Ce nerf naît des rameaux ventraux des racines S2, S3 (et S4)

sur la surface pelvienne du muscle coccygien. Il quitte le pelvis par la grande échancrure sciatique en contournant l'épine sciatique et s'engage dans le périnée dans un dédoublement de l'aponévrose du muscle obturateur interne, le canal d'Alcock. Dans ce canal, il donne ses branches terminales : le nerf rectal inférieur, le nerf périnéal et le nerf dorsal de la verge. Le nerf périnéal donne une branche superficielle, sensitive et une branche profonde destinée aux muscles du périnée antérieur dont le sphincter urétral strié.

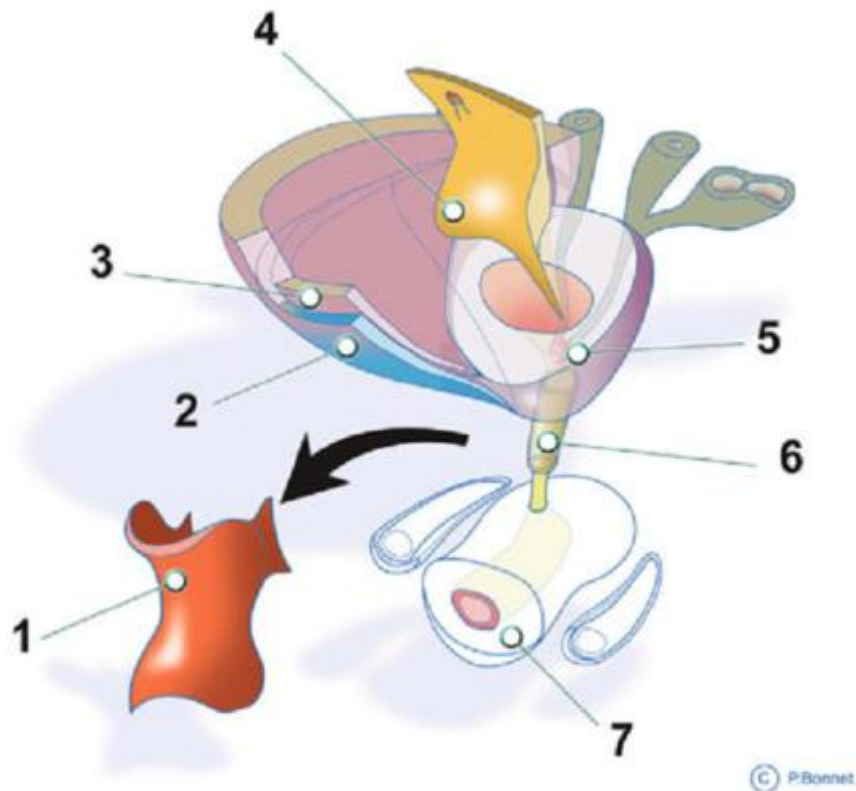


Figure 5 - Composante lisse du sphincter urétral. Le rhabdomyosphincter est écarté (1) pour montrer les deux composantes situées de part et d'autre du veru montanum (5), 2 = fibres détrusoriennes antérieures ; 3 = fibres détrusoriennes circulaires cervicales ; 4 = trigone ; 6 = manche lisse sous-montanal. (15)

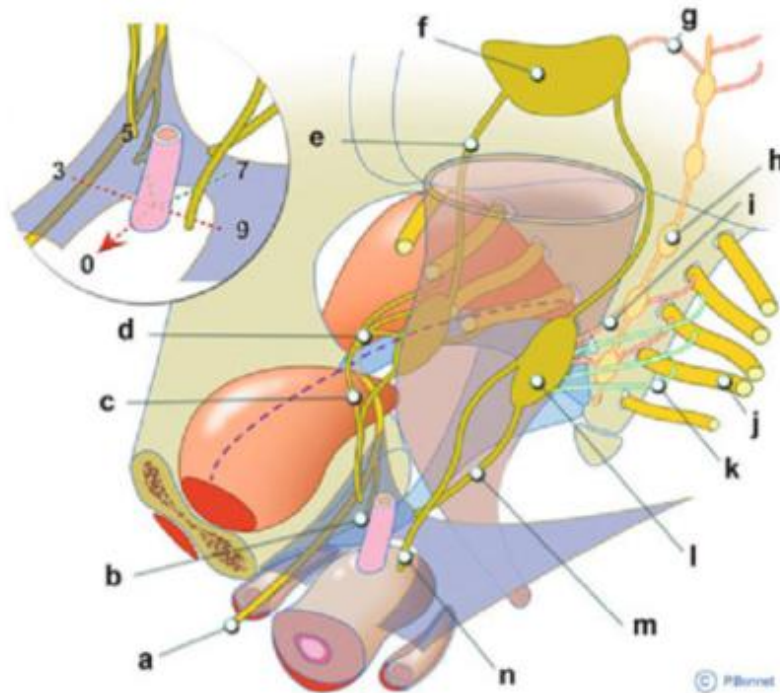


Figure 6 : Innervation du sphincter urétral : la vessie, la prostate et le m. levator ani ne sont pas représentés et les structures latérales au rectum sont vues par transparence. a = nerf dorsal de la verge ; b = branche périnéale sphinctérienne ; c = branche pelvienne du nerf honteux destinée au sphincter ; d = nerf honteux ; e = nerf hypogastrique droit ; f = plexus hypogastrique supérieur ; g = nerf splanchnique lombaire (OS) ; h = chaîne OS ; i = nerf splanchnique sacré (OS) ; j = racine sacrée (4e) ; k = nerf splanchnique pelvien (PS) ou nerf érecteur ; l = plexus hypogastrique inférieur gauche ; m = contingent autonome destiné au sphincter ; n = nerf caverneux gauche. En cartouche, positions respectives des nerfs par rapport à l'urètre (15)

3. Physiopathologie de l'incontinence urinaire d'effort:

3.1. Chez la femme

la prévalence de l'IUE est estimée entre 17 et 41 % de la population féminine (18, 19). Les variations sont grandes selon la définition retenue (IUE pure ou mixte), la gravité (occasionnelle, modérée, sévère...) et la classe d'âge considérée. Les principaux facteurs de risques retenus seraient l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30), le diabète et un premier accouchement avant 22 ans (19) ou un premier accouchement par voie basse à un âge tardif (20, 21). Le rôle de la ménopause, par le biais de la carence oestrogénique et de l'altération des structures neuromusculaires et conjonctives impliquées dans la continence a été évoqué. Cependant, le rôle du traitement hormonal substitutif dans l'amélioration de l'IUE n'a pas été démontré (22, 23).

Différentes hypothèses physiopathologiques de l'IUE ont émergé au fur du temps. La théorie actuellement admise pour expliquer la continence urinaire à l'effort chez la femme est la théorie intégrale (8). Lors d'un effort, le sphincter urétral jouerait un rôle actif en se contractant et les structures adjacentes de l'urètre participeraient à l'occlusion de ce dernier. Ceci est associé à une contraction anticipée du plancher pelvien lors de l'effort. L'IUE surviendrait en présence d'une association de mécanismes passifs comme une hypermobilité cervico-urétrale, un défaut de compliance urétrale et une insuffisance sphinctérienne, mais aussi des phénomènes actifs comme un défaut de

contraction volontaire et/ou réflexe des muscles périurétraux et pelvipérinéaux(24)

Blaivas et al. (25) avaient proposé de classer l'IUE de la femme en 3 types (tableau 1). Il existe actuellement une tendance à abandonner cette catégorisation en faveur d'une conception associant chez toutes les patientes une hypermobilité urétrale par défaut de soutènement urétral avec un certain degré d'insuffisance sphinctérienne intrinsèque(27):

Lors des efforts, l'urètre doit être comprimé par et sur les structures adjacentes afin que la continence soit assurée. Cela implique des tissus de soutien solides sans lesquels l'occlusion urétrale serait impossible, conduisant à l'incontinence à l'effort. Il a été montré que lors des efforts de toux, l'urètre se déplace de près de 10mm dans un plan sagittal. Le système sphinctérien urétral est également largement impliqué dans la continence urinaire à l'effort. Divers phénomènes physiopathologiques peuvent altérer le fonctionnement de ces deux composantes, notamment des altérations en rapport avec l'âge qui entraînerait une perte de la masse et de la fonction des cellules musculaires lisses et les traumatismes obstétricaux responsables d'une part d'une dénervation ou une dévascularisation notamment du nerf pudendal, mais également d'une atteinte des mécanismes de soutien associés (attaches vaginales, muscles releveurs de l'anus)

Tableau 1 : classification des IUE chez la femme(26)

Incontinence type	Description
Type O	The patient has a typical history of stress incontinence, which, however, cannot be reproduced during clinical or urodynamic investigation. The bladder neck and proximal urethra are closed at rest and situated at or above the inferior end of the symphysis. The bladder neck and proximal urethra descend and open during stress. Failure to demonstrate urinary incontinence may be due to momentary voluntary contraction of the external urethral sphincter during the examination
Type I	The bladder neck is closed at rest and located above the inferior margin of the symphysis. The bladder neck and proximal urethra open and descend less than 2 cm during stress, and urinary incontinence is apparent during periods of increased abdominal pressure. There is a small or no cystocele
Type IIa	The bladder neck is closed at rest and located above the inferior margin of the symphysis. The bladder neck and proximal urethra open during stress and a rotational descent is observed (cystourethrocele)
Type IIb	The bladder neck is closed at rest and situated at or below the inferior margin of the symphysis. During stress, there may or may not be further descent but the proximal urethra opens and urinary leakage occurs
Type III	The bladder neck and proximal urethra are open at rest. The proximal urethra does not function as a sphincter anymore

L'âge est un predicteur independant significatif de la survenue d'une IUE (28), probablement par le biais d'une reduction de la masse musculaire. Perucchini et al.(29, 30), dans une étude portant sur 25 sujets anatomiques féminins, ont observé que la richesse en fibres musculaires striées diminue au fur et à mesure que l'âge augmente au niveau de la paroi ventrale de l'urètre. Ils ont calculé que la diminution en nombre était proche de 2 % par an, alors que le diamètre moyen de ces fibres musculaires ne diminuait pas significativement. Strasser et al. (31) ont mis en évidence une corrélation entre l'âge et l'apoptose des cellules musculaires striées du rhabdomyosphincter urétral. Les cellules musculaires striées sont progressivement remplacées par des adipocytes et du tissu conjonctif.

3.2. Chez l'homme

L'IUE par insuffisance sphincterienne survient exclusivement dans les suites d'une chirurgie pur pathologie prostatique benigne ou maligne ou d'une radiothérapie de la prostate. L'IUE d'origine extra-sphincterienne est exceptionnelle (27)

Après chirurgie de l'HBP, elle est consequente à une lesion tissulaire directe par perte des reperes anatomiques (veru montanum) ou par lesion thermique par diffusion du courant electrique utilise au cours de la chirurgie. Deux etudes publiees par l'association americaine d'urologie (AUA) ont rapportes des taux d'IU après resection endoscopique de la prostate a 0.4% et 3.3%, dont la plupart

représentait une IUE modérée (32, 33). Dans des études randomisées comparant le traitement de l'HBP par laser (holmium ou KTP) la RTUP, le taux d'incontinence urinaire d'effort était de 1% quelque soit la technique utilisée (34-36).

Après prostatectomie radicale, l'incidence d'IUE rapportée dans la littérature varie entre 2.5- 68% (37,38). Cette incontinence est en dans la majorité des cas secondaire à une déficience sphinctérienne intrinsèque par lésion sphinctérienne directe peropératoire. La variabilité du taux d'incontinence est en partie due à l'hétérogénéité de la définition de la continence adoptée dans la plupart des études, mais également à la différence de perception de la continence entre le chirurgien et le patient ainsi qu'à la différence entre les « centres d'excellence » et les « centres communautaires ». La plupart des études rapportent une amélioration progressive de la continence à 12-24 mois après la chirurgie, et Smith et al. (39) ont conclu au seuil de 18 semaines en post opératoire pour un retour à la continence de la majorité des patients, même si un faible pourcentage de patients continuera à percevoir une amélioration subjective progressive au-delà de ce délai. Plusieurs études ont évoqué la longueur de l'uretère membraneux sur l'IRM préopératoire comme facteur prédictif de la continence postopératoire (40). Les facteurs de risques incluent l'âge avancé qui s'accompagne d'une atrophie du rhabdosphincter et d'une dégénération nerveuse, l'expérience du chirurgien et la technique opératoire qui peut être influencée par le stade tumoral (41-44). Également, les

patients subissant une prostatectomie de rattrapage apres radiotherapie sont a haut risque de developper une IUE (45).

La radiotherapie (externe ou curithérapie) est responsable de lesions de rhabdosphincter urethral qui peuvent entrainer l'IUE. Cependant, l'incontinence ne se manifeste qu'apres un traitement complementaire à type de RTUP ou incision prostatique (46,47). L'atteinte sphincterienne evolue progressivement sur une periode de 6-12 mois à partir d'un oedeme vers une degeration et desorganisation de fibres musculaires avec fibrose tissulaire. L'atteinet perivasculaire et vasculaire associee entraine une ischemie tissulaire au niveau de rhabdoshincter qui participe a l'insuffisance sphincterienne (48).

CHAPITRE 2

INJECTIONS PERIURETHRALES

POUR INCONTINENCE

URINAIRE D'EFFORT

1. PRINCIPES GENERAUX DES INJECTIONS PERIURETHRALES :

L'objectif des agents injectables est d'augmenter ou de restaurer la coaptation de la muqueuse urétrale qui participe à assurer la continence (49) . L'agent idéal devrait être facile à injecter et conserver son volume initial au fil du temps. Il devrait être biocompatible, non antigénique, non carcinogène, ne pas induire de réaction inflammatoire locale, de réaction fibreuse locale ni migrer a distance du site d'injection. Les composantes utilisées devrait former des sphères ou des particules uniformes après reconstitution, avec une taille inférieure à 110 µm, adhérer au tissus de l'hôte, et ne devrait pas se dissocier après injection. Enfin, la substance utilisée ne devrait pas interférer avec une future intervention chirurgicale en cas de manque d'efficacité. A ce jour, aucun agent commercialise ne répond à tous ces critères (50).

Il est généralement admis que ces agents améliorent la fonction du sphincter intrinsèque, même si leur mécanisme d'action exact n'est pas clairement defini (51). Les agents «comblants » (« *bulking agents* »), tel le collagene, augmenteraient l'épaisseur de la muqueuse urethrale et ameliorent la coaptation et la fonction sphincterienne, comme cela est objective par l'augmentation des chiffres de l'ALPP (abdominal leak point pressure) apres traitement. Ces agents epaississants n'entraiment en general pas d'obstacle a la vidange vesicale. Les travaux de Monga et al (52) ont objective que la zone et le ratio de transmission des pressions sont augmentes dans le ¼ proximal de l'uretre chez les patients traites avec succes. Ils suggerent que le

positionnement de l'agent épaississant à la hauteur du col vésical ou de l'urètre proximal serait plus efficace, mais cela reste un sujet de controverse. Des travaux plus récents (53) suggèrent que le niveau de l'injection, probablement juste au-dessous du niveau du col vésical, plutôt que la quantité du produit injectée, serait responsable de l'amélioration de l'insuffisance sphinctérienne.

2. UTILISATION DES AGENTS INJECTABLES COMBLANTS POUR LE TRAITEMENT DE L'IUE DE LA FEMME :

2.1. Sélection des patients:

2.1.1. Interrogatoire et examen physique :

Il est indispensable avant d'indiquer un traitement par injection périurétrale de considérer un nombre d'éléments cliniques. La présence d'une incontinence urinaire mixte nécessite le traitement de l'hyperactivité vésicale en premier car elle pourrait compromettre considérablement les résultats (Campbells, Hershorn et al, 1996). Il en est de même pour un antécédent de radiothérapie ou de chirurgie pelvienne qui pourrait entraîner une fibrose pariétale urétrale mettant à défaut l'effet épaississant et la rétention de l'agent injecté.

L'évaluation initiale devrait inclure au minimum un interrogatoire, un examen physique, un examen cytobactériologique des urines et la mesure du résidu post mictionnel (54). L'interrogatoire est une étape diagnostique commune à toute patiente qui rapporte une IUE. Il s'attachera à préciser la sévérité et le

retentissement de la plainte principale qui est la fuite urinaire involontaire au cours d'un effort de toux, éternuement, associée éventuellement à une pollakiurie. L'examen physique devra fournir des informations concernant la cause des symptômes urinaires. On s'attachera essentiellement à préciser la présence et le degré de l'hypermobilité urethrale notamment après un *Q-tip test*. L'hypermobilité est définie par un décalage d'axe supérieur à 30 degrés par rapport à la ligne horizontale au cours de l'effort de poussée abdominale. La présence d'un uretre fixe ou peu mobile, surtout en cas d'ATCD de chirurgie d'incontinence, en association à des fuites urinaires à la toux oriente vers une composante d'insuffisance sphinctérienne prédominante dans la genèse de l'IUE. La présence d'une hypermobilité par contre ne permet pas de trancher sur la contribution de chaque élément (insuffisance sphinctérienne Vs défaut de support anatomique) dans la genèse de l'IUE. Il sera également indispensable d'apprécier la présence et le degré d'un prolapsus des organes pelviens associés. L'ECBU vérifiera l'absence d'IU avant l'intervention et la mesure du RPM a pour but d'éliminer une hypocontractilité vésicale qui compromettra les résultats de la PEC.

2.1.2. Explorations complémentaires :

Certaines situations particulières imposent une exploration complémentaire. Ceci est notamment le cas s'il est impossible d'établir un diagnostic définitif basé sur les éléments cliniques, en présence de signes d'hyperactivité vésicale, en cas d'ATCD de chirurgie sur le bas appareil urinaire (notamment après échec

d'une intervention pour incontinence urinaire), en cas de maladie neurologique connue ou suspectée pouvant avoir des manifestations vesicosphinctériennes, en présence d'un stress test négatif, d'un RPM significatif, d'anomalies de l'examen urinaire tel une hématurie, ou d'association d'un prolapsus urogénital .(55)

- bilan urodynamique: les indications du BUD comprennent la présence de symptômes non spécifiques ou faisant suspecter une affection associée, telle une hyperactivité detrusorienne, une obstruction urétrale, une altération de la compliance ou de la contractilité vésicale (55). Le bilan urodynamique est également recommandé en cas de prolapsus du compartiment antérieur ou en cas d'ATCD de cure chirurgicale d'IUE. L'indication du BUD en présence d'une IUE pure sans ATCD de chirurgie reste sujette à controverse : les guidelines de l'AUA (55) ne le recommandent pas, contrairement à la 4ème consultation internationale sur l'incontinence (56).

L'insuffisance sphinctérienne intrinsèque, indication préférentielle des injections périurétrales, peut être évaluée par deux paramètres urodynamiques : l'ALPP (abdominal leak point pressure) et la pression de clôture maximale urétrale lors de la profilométrie. Il est convenu qu'un chiffre de Pression de clôture maximale PCMU inférieur ou égal à 20cmH₂O ou un ALPP inférieur à 60cmH₂O est corrélé à une insuffisance sphinctérienne significative, mais la valeur de ces paramètres pour prédire le degré d'incontinence reste controversée (50)

- cystoscopie : elle est indispensable en presence d'une IUE associee a une hematurie, une pyurie aseptique ou une urgenturie pour eliminer une pathologie associee (Sd douloureux vesical, tumeur vesicale), ou en cas d'une incontinence recidivante ou iatrogene avant une chirurgie ou quand il est impossible de reproduire fuite urinaire a l'examen clinique ou urodynamique (57). Avant l'injection periurethrale, la cystoscopie est utile pour s'assurer de l'absence d'elements pouvant compromettre les resultats fonctionnels telle une fibrose urethrale etendue apres radiotherapie ou chirurgie, un diverticule urethral ou un corps etranger.

2.2. Techniques d'injection :

2.2.1. Considérations générales:

L'injection peri-urethrale peut se faire en ambulatoire sous anesthésie locale et contrôle cystoscopique. Deux voies d'injection rétrograde sont décrites, la voie péri-urétrale et la voie transurétrale, de préférence dans la sous-muqueuse ou la lamina propria :

- La voie transurétrale endoscopique a été longtemps utilisée en particulier pour le Téflon et le collagène. La voie transvaginale reste utilisée pour le collagène chez la femme. Pour les autres produits, la voie transurétrale est la plus couramment utilisée en s'aidant des dispositifs mis au point par les laboratoires specialises.

- Historiquement, le col vésical était la région anatomique responsable de l'incontinence et la chirurgie de l'incontinence se faisait au niveau du col vésical (Burch, frondes, suspensions à l'aiguille). Depuis les travaux de Petros et Ulmsten et la théorie du hamac, c'est la partie moyenne de l'urètre qui est ciblée (58). Une étude récente (59) a comparé l'injection de collagène au niveau du col vésical et de l'urètre sans retrouver de différence significative.

La taille de l'aiguille dépend de la viscosité de l'agent injecté. L'injection se fait en général en 2 sites, à 3- et 9-heures ou 4 et 8 heures. Le contrôle visuel en fin de procédure doit confirmer l'apposition de la muqueuse urétrale.

2.2.2 Injection peri-urethrale:

Par voie peri-urethrale, le saignement est souvent moindre et la visibilité est donc meilleure. Il a été également rapporté une moindre fréquence d'extrusion du matériel injecté (60), même si cela dépend plus de la nature du produit injecté.

La patiente est placée en position de lithotomie. Après badigeonnage et champage stérile, un gel de lidocaïne 2% peut être instillé par le méat urétral, en association à une infiltration de 2-3 ml de lidocaïne 1% ou 2% latéralement à l'urètre.

On utilise un cystoscope avec une optique 30 degrés. Une aiguille d'injection 20-gauge est placée dans le tissu periurethral dans la lamina propria. Le cystoscope est alors introduit et l'aiguille est avancée dans la muqueuse

parallèlement à la gaine de l'endoscope jusqu'au site d'injection à 3- puis à 9 heures (figure 7) et elle est mobilisée dans un plan horizontal pour faciliter le repérage de son extrémité. Le matériel est alors lentement injecté en s'assurant de la coaptation de la muqueuse uréthrale (figure 8). Si on l'aiguille transperce la muqueuse et le matériel injecté est observé dans la lumière uréthrale, l'aiguille est alors retirée et relocalisée dans une position plus antérieure et l'injection est répétée. L'injection se termine dès qu'on note une coaptation satisfaisante de la muqueuse uréthrale.

Il est également possible de réaliser l'injection par voie transvaginale sous guidage échographique (62).

Certaines firmes commercialisent des aiguilles d'injections 18-gauges spécifiques à leurs produits (Durasphere®, Boston Scientific, Natick, MA, USA)



Figure 7: injection periurethrale d'agent comblant (61)

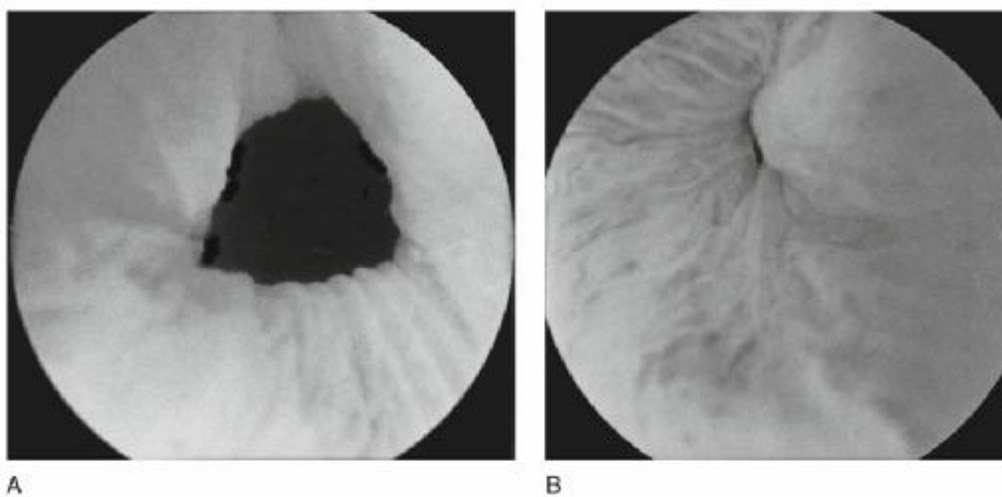


Figure 8 : Aspect cystoscopique avant l'injection (a) apres injection periurethrale d'agent comblant (60).

2.2.3. Injection transurétrale:

- avec contrôle endoscopique :

L'injection est précédée d'une anesthésie urétrale par lidocaine gel associée à une injection periurethrale de 2ml de lidocaine 2% après badigeonnage et champage stérile.

L'injection se fait par le moyen d'un endoscope rigide avec un otique 0-, 12- ou 30-degré. Différents types d'aiguilles sont commercialisées et répondent aux caractéristiques de chaque agent injectable, et leur extrémité est d'environ 1cm. Certains produits ((Macroplastique®; Uroplasty, Inc, Minnetonka, MN) nécessitent l'utilisation d'un 'pistolet' adapté à cause de leur viscosité importante. Le point d'injection se situe à distance du col vésical pour éviter l'extravasation du produit dans la vessie.

Le cystoscope est d'abord avancé dans la vessie qui est vidée. L'endoscope est remis en regard de la portion moyenne de l'urètre. L'aiguille semi-rigide ou flexible est avancée dans la gaine du cystoscope jusqu'au site d'injection ou elle est introduite avec un angle de 30-45 degré. La pointe est insérée dans la sous muqueuse (figure 9) et le produit est lentement injecté en position 3- et 9heures jusqu'à obtenir une coaptation urétrale similaire à celle que réaliserait une hypertrophie prostatique obstructive.

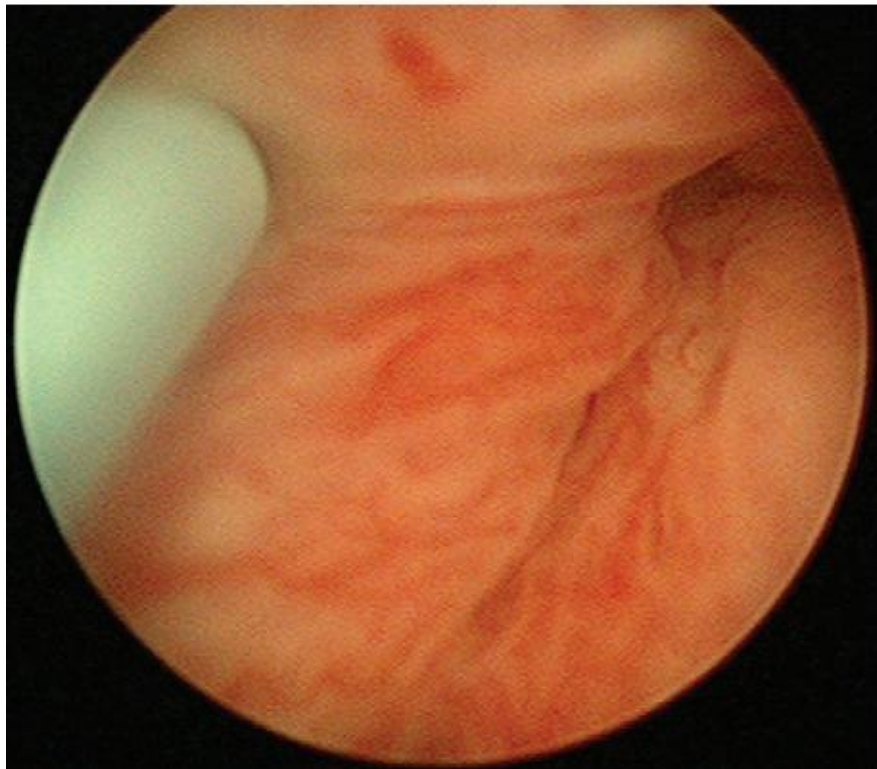


Figure 9 : vue endoscopique de l'injection transurethrale d'agent
comblant (aiguille a gauche) (50)

- sans contrôle endoscopique :

En vue de faciliter les injections, certains industriels ont commercialisés des instruments permettant de s'affranchir du contrôle endoscopique du site d'injection. Un instrument d'injection pour Macroplastique® (figure 10) a été évalué par Henalla et al. puis Tamanini et al. (63, 64) qui ont rapporté une efficacité (guérison ou amélioration significative) de 92.5% à 3 mois et 75.1% à 12 mois chez un total de 61 patientes, avec une acceptabilité par les chirurgiens à 95%.

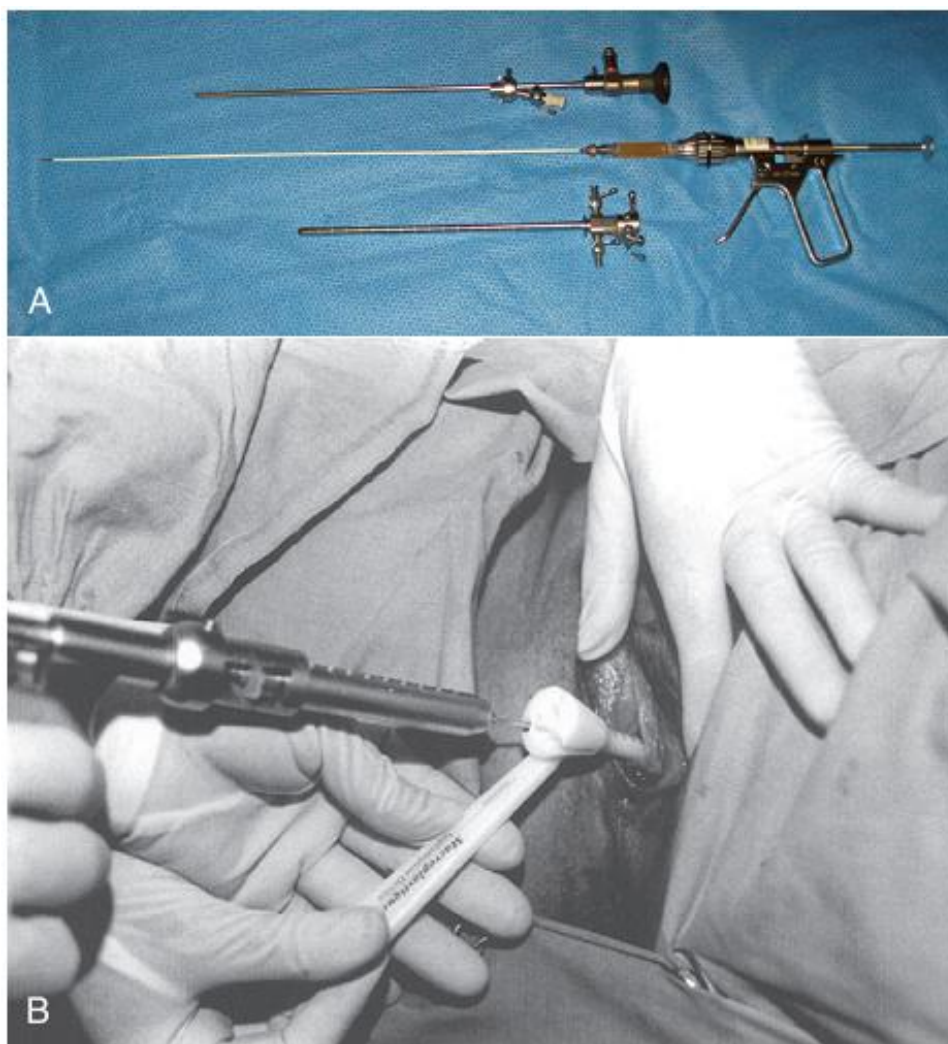


Figure 10 : Système d'injection d'agent comblant (particules de silicone) sans contrôle endoscopique (50)

2.2.4. Soins postopératoires :

Une antibioprophylaxie à base de fluoroquinolone ou de triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) peut être prescrite pour 24-48 heures postopératoires (49, 65)

En cas de rétention vésicale complète, le drainage des urines est assuré par des auto ou hétéro-sondages intermittents utilisant des sondes 12 ou 14 Ch. Il est fortement déconseillé de mettre en place une sonde à demeure qui aurait un effet modelant sur la substance injectée (66).

2.2.5. Fréquence des reinjections:

La fréquence des reinjections dépend de l'agent utilisé. La plupart des auteurs réévaluent les patients après un mois. Le collagène d'origine bovine peut être reinjecté après 1 an de 1 mois, les particules de silicone après 3 mois, le duraspère après un minimum de 7 jours et le calcium hydroxyapatite après 1 mois (49, 67)

2.3. Substances utilisées

Différentes substances ont été utilisées comme agents comblants, qu'ils soient d'origine autologue, biologique ou synthétiques. Plusieurs d'entre eux ne sont plus utilisés de nos jours du fait de résultats décevants ou d'effets secondaires importants.

L'évaluation des résultats des injections dans les études publiées dans la littérature repose sur des critères objectifs (calendrier mictionnel, poids du pad-test, mesures urodynamiques de la profilométrie) ou subjectifs (questionnaires portant sur la continence et la qualité de vie). Le système de Stamey (tableau 2) permet une bonne standardisation de l'appréciation de la continence et il est recommandé par la FDA (Foods and Drugs Administration) pour toutes les études.

Tableau 2: Système de Stamey de classification de l'incontinence (50)

Grade 0	Continent
Grade 1	Patient loses urine with sudden increases in abdominal pressure but not while supine
Grade 2	Patient loses urine with physical stress (walking; changing from a reclining to a standing position; sitting up in bed)
Grade 3	Patient with total incontinence; urine loss unrelated to physical activity and/or position

2.3.1. Matériaux autologues : Graisse autologue :

L'utilisation de graisse autologue dans le traitement de l'IUE a été initiée par Gonzales et al. en 1989 (68). Elle présente l'avantage d'utiliser un agent parfaitement compatible avec un coût minimal, cependant la graisse autologue a tendance à la résorption et le remplacement par un tissu fibreux, impliquant des injections multiples. La graisse est prélevée par une technique de lipo-aspiration, sous anesthésie locale ou locorégionale, au niveau soit de la paroi abdominale, soit de la face interne de la cuisse, est mixée dans une solution Ringer avec d'être injectée par voie péri-urétrale ou transurétrale. (69)

Le tableau 3 résume les résultats des principales études utilisant l'injection de graisse autologue.

Les résultats obtenus après injection unique se détériorent rapidement avec le temps. Lee et al. (71) dans une étude randomisée double aveugle n'ont pas rapportés une différence significative entre les résultats de l'injection de graisse autologue et celle de sérum physiologique. Cela, en plus du rapport d'un cas de décès attribué à une embolie graisseuse après injection périurétrale ont fait que l'utilisation de cet agent n'est plus recommandée pour le traitement de l'IUE (72).

Tableau 3 : resultats de l'injection de graisse autologue (70)

Study	No. of Patients	Follow-up (mo)	No. of Injections	Mean Fat Volume (mL)	Success Rate
Gonzalez de Garibay et al, ⁸⁹ 1989	12	6	1	10-20	100%
Cervigni and Panei, ⁹⁴ 1993	14	9.7 (3-19)	NS	21.7	86% (57% cured, 29% improved)
Scotti et al, ⁹⁵ 1993	10	0.5	1	14-20	60%
Santarosa and Blaiwas, ⁹⁶ 1994	15	12 (1-40)	2.7	5-15	58% cured
Trockman and Leach, ⁹² 1995	32	6	1.6	21.3	56% (12% cured, 44% improved)
Palma et al, ⁹⁷ 1997	30	12	12	40	Single injection: 69% Multiple injections: 76%
Haab et al, ⁷⁶ 1997	45	>7	1.7	20	42% (13% cured, 29% improved)
Su et al, ⁹⁰ 1998	26	17.4 (12-30)	1	15	65% (50% cured, 15% improved)
Lee et al, ⁹⁹ 2001	35	3	1-3	30	22% overall success

NS, not stated.

2.3.2. Biomateriaux:

- Collagène d'origine bovine: (Contigen ® , CR Bard, Covington, Georgia)

« Bovine Gax collagen » représente l'agent injectable le plus utilisé dans le monde et sert souvent dans le bras contrôle des études randomisées (73,72). Il se présente sous forme de seringue remplie d'un gel stérile composé de collagène hautement purifié provenant de la peau bovine et stabilisé par le glutaraldéhyde qui lui permet également de résister aux collagénases de l'hôte. Le collagène utilisé est composé à 95% de type I et 5% de type III, entraîne une réaction inflammatoire peu importante, est hautement compatible avec les tissus du receveur et promeut l'infiltration par les fibroblastes et la déposition secondaire du collagène de l'hôte au site d'injection (61, 74). IL n'a pas été rapporté de migration du produit injecté, cependant, son volume diminue au cours du temps via absorption de son support (75).

En France, il a été interdit lors de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine. Il est à nouveau disponible (58).

Le risque allergique, estimé à 4% des patientes éligibles, impose de tester l'absence d'hypersensibilité au produit 1 mois avant par une injection intradermique au niveau de l'avant-bras (58, 76)(figure 11). Cependant, un test négatif n'exclut pas la possibilité de réaction d'hypersensibilité lors des injections répétées et il est utile de répéter le test cutané avant chaque

utilisation. Cet agent est à éviter en présence d'ATCD d'allergie connue au collagène, d'allergies multiples sévères ou de maladie coeliaque (61)

Contigen® est conditionné sous forme de seringues pré-remplies de 2.5ml et doit être conservé à basse température (6°C). L'injection se fait soit par voie transurétrale à l'aide d'une aiguille 23G ou par voie périurétrale par le moyen d'une aiguille spéciale 22G à extrémité tordue. 1 à 3 seringues sont en général nécessaires pour obtenir la coaptation urétrale.

Efficacité : Le tableau 4 résume les résultats des principales études utilisant le Contigen®.

Depuis la description initiale par Shortliffe et al. (77), l'utilisation de collagène a été extensivement étudiée. Toutes les études rapportent un profil de sécurité satisfaisant avec une utilisation facile. Les résultats à court terme sont satisfaisants avec un pourcentage de guérison/amélioration allant de 90.3% à 6 mois (78). Les résultats à moyen terme sont moins impressionnants avec 57% d'amélioration à 2 ans (53) et 26% à 5 ans d'une seule injection (79). La plupart des patientes bénéficient de 2 sessions de TRT avec une dose injectée de 5.6-15ml. La probabilité d'absence de fuite après une injection est de 72% à 1 an, 57% à 2 ans et 45% à 3 ans (figure 12)



Figure 11 : reaction d'hypersensibilite cutanee au test au collagene (70)

Tableau 4 : Resultats de l'injection de collagene pour l'IUE chez la femme

(50)

STUDY	NO. PATIENTS	TYPE OF INCONTINENCE	FOLLOW-UP (mo)	Results		
				No. Dry (%)	No. Improved (%)	No. Failed (%)
Eckford and Abrams, 1991	25	Not specified	3	16 (64)	4 (16)	5 (20)
Kieswetter et al, 1992	16	Not specified	9	7 (44)	7 (44)	2 (12)
Stricker and Haylen, 1993	50	ISD	Mean: 11 Range: 1-21	21 (42)	20 (40)	7 (14)
McGuire and Appell, 1994	17	Mobile	>12	8 (47)	3 (17)	6 (35)
	137	ISD	>12	63 (46)	47 (34)	29 (19)
O'Connell et al, 1995	44	42 with ISD 2 hypermobile	1-2 (longest 7)	20 (45)	8 (18)	16 (37)
Moore et al, 1995	11	Types 1 and 3	2	1 (9)	7 (63)	2 (18)
Winters and Appell, 1995	50	ISD	>12	48 (96) dry or socially continent	2 (4)	
Monga et al, 1995	60	Some hypermobile	3 (n = 59) 12 (n = 54) 24 (n = 29)	27 (46) 22 (40) 14 (48)	24 (40) 20 (37) 6 (20)	
Richardson et al, 1995	42	ISD	46 (10-66 after 1st injection)	17 (40)	18 (43)	7 (17)
Homma et al, 1996	60	Hypermobile	24	4 (7)	39 (65)	17 (28)
Faerber, 1996	12	Type 1	10.3 Range: 3-24	10 (83)	2 (17)	0
Herschorn et al, 1996	181	Type 1: 54 Type 2: 67 Type 3: 60	Mean: 22 Range: 4-69 ≥24 (n = 62) ≥36 (n = 25)	42 (23) 27 (43.5) 13 (52)	94 (52) 29 (46.8) 8 (32)	45 (25) 6 (9.7) 4 (16)
Smith et al, 1997	94	Type 3	Median: 14	36 (38.3)	27 (28.7)	31 (33)
Khullar et al, 1997	21	Not specified	24 (minimum)	10 (48)	2 (9)	9 (43)
Swami et al, 1997	107	Some hypermobile	24 (minimum)	27 (25)	43 (40)	37 (35)
Cross et al, 1998	103	Type 3	Median: 18 Range: 6-36	Substantially improved 103 (74)	29 (20)	7 (6)
Corcos and Fournier, 1999	40	Type 1(8) Type 2 (20) Type 3 (12)	Average: 52 Range: 47-55	12 (30%)	16 (40%)	12 (30%)
Gorton et al, 1999	53	Hypermobile	60 (minimum)	1 (2)	13 (25)	39 (73)
Groutz et al, 2000	63	Type 3	Mean: 6.4 ± 4.9	13%	10% good 17% fair 42% poor	18%
Steele et al, 2000	40	9 hypermobile 31 without	8.4 8.2	71% 32%	29% 68%	
Bent et al, 2001	90	Types 1 and 2	12	19 (21%)	19 (21%)	62 (58%)

Plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats. La localisation de l'injection de collagène ainsi que sa disposition circonférentielle semblent corrélées à des résultats meilleurs, au moins à court et moyen terme (80, 81). L'influence d'une chirurgie antérieure d'incontinence est controversée (82). Le degré de coaptation urétrale sur la cystoscopie peropératoire n'a probablement pas d'influence à long terme (83). La présence d'une hyperactivité detrusorienne est un facteur de mauvais pronostic. La présence d'une composante majoritaire d'hypermobilité urétrale ne semble pas altérer les résultats de l'injection jusqu'à 4 ans (78, 84).

Complications : Les complications rapportées dans la littérature restent rares : rétention urinaire (1-2%), infection urinaire (1-25%), hématurie. D'autres complications tardives ont été rapportées : urgencye de novo (85, 86) (13%), rarement formation de pseudoabcès ou prolapsus urétral (87), des réactions cutanées, arthralgies, fistules uréthro- ou vésico-vaginales (3 cas, (88, 89, 72)

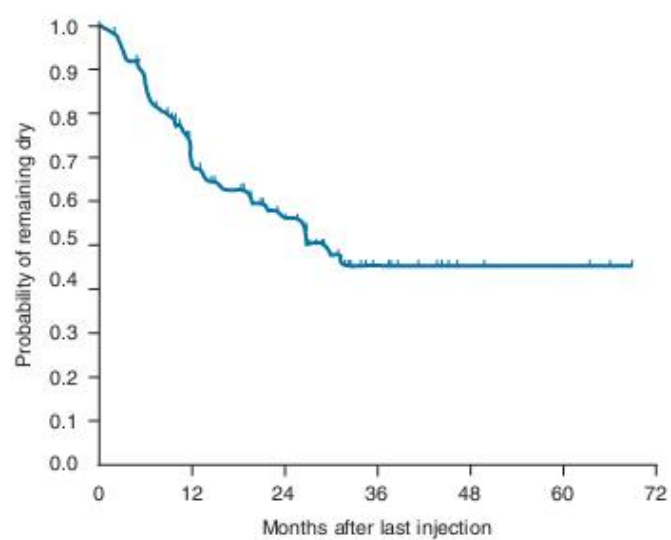


Figure 12 : courbe de Kaplan-Meier montrant la durabilite de l'efficacite de l'injection de collagene (50)

- Collagene d'origine porcine : Permacol® (Tissue Science Laboratories plc)

Permacol® est composé de collagène dermique d'origine porcine non reconstitué. L'injection peut se faire par voie transurétrale ou périurétrale sous contrôle cystoscopique. Bano et al. (90) ont rapporté une guérison de 15 des 25 patientes injectées après un suivi de 6 mois (60%), avec 2 patientes qui ont présenté une rétention urinaire post-injection et une patiente qui a développé une urgurie à distance de l'injection. Les résultats n'étaient pas influencés par l'âge des patientes, les antécédents de chirurgie d'incontinence ni par la sévérité de l'incontinence. Il n'a pas été rapporté de résultats à long terme.

2.3.3. Matériaux synthétiques:

- Polydiméthylsiloxane : polymère/billes de silicone (Macroplastique®, Uroplasty Inc., Minneapolis, Minnesota)

C'est un agent synthétique composé de microimplants de silicone (polydiméthyl-siloxane) suspendus dans un hydrogel composée de povidone vecteur qui sert également à lubrifier le système d'injection. La taille de la majorité des particules varie entre 100 et 400 µm, ce qui réduit le risque de migration (50, 72). La substance est disponible sous formes d'ampoules de 2.5ml. Vu sa viscosité importante de matériau, elle doit être injectée en utilisant un pistolet spécifique avec une aiguille d'injection transurétrale 16G (figure 13).

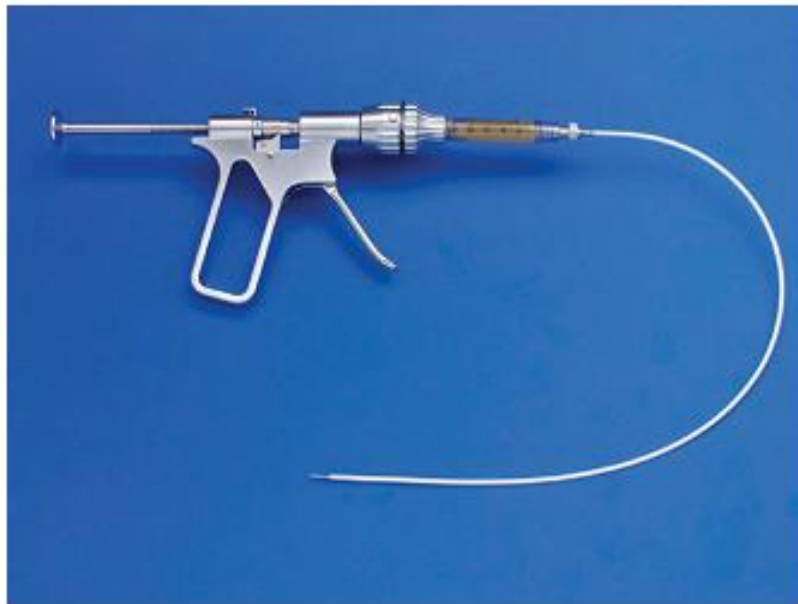


Figure 13 : pistolet d'injection avec aiguille flexible pour Macroplastique®
(70)

Tableau 5 : Principales etudes rappotant l'efficacite du Macroplastique® (61)

Author	Patients (n)	Follow-up (months)	Improved (%)	Dry (%)
			Improved ± cure (%)	
Ghoneim et al., 2009 (53)	122 vs. 125 (collagen)	>12	62 48	37 25
Ter Meulen et al., 2009 (102)	24	3.12	63.82	
Tamanini et al., 2006 (54)	15	60	80	
Zullo et al., 2005 (55)	61	60	39	18
Tamanini et al., 2004 (103)	21	24	14	43
Tamanini et al., 2003 (57)	21	12	19	57
Gurdal et al., 2002 (104)	29	24	14	45
Radley et al., 2000 (52)	60	19	41	20
Barranger et al., 2000 (105)	21	24	29	19
Usman and Henalla, 1998 (106)	84	17.6	27	20
Koelbl et al., 1998 (107)	32	12	N/A	59
Sheriff et al., 1997 (108)	34	24	N/A	48
Harriss et al., 1996 (109)	40	36	18	40

Abbreviation: N/A, not applicable.

Efficacite : Les resultats de l'injection de micro-implants de silicone sont rapportes dans le tableau 5.

Ghoneim et al (91) ont rapportes les resultats d'un essai randomize multicentrique nordamericain comparant Macroplastique® Vs collagene. Apres 1 an, 75 des 122 patients injectees par Macroplastique® (61.5%) ont rapportes une amelioration d'au moins 1 grade Stamey Vs 48% pour le collagene (60/125), montant une non inferiorite du Macroplastique® par rapport au collagene ($p < 0.05$). Il n'y avait pas de difference sur les autres criteres (poids des pads, echelle de qualite de vie, effetes secondaires) entre les deux groupes. Les resultats a 2 ans (92) ont objective un maintien des resultats chez 84% des patients qui qvqit repondu a l'injection de Macroplastique®, c-a-d pres de 51% de resultas positifs a 2 an en prenant en consideration toutes les patientes injectees. Sur une plus longue duree de suivie, Barranger et al. (93) ont rapportes les resultats a 31 mois dans un groupe de 21 patientes, 4 patientes (19%) etaient considerees totalement continentes, 6 patientes (29%) avaient rapportes une amelioration et 11 patientes une echec de l'injection. Les patientes incluses dans l'etude qui presentaient une hypermobilite cervicale ($n=6$) n'avaient rapportes aucune efficacite. Dans une metaanalyse recente des etudes realisees avec le Macroplastique® et incluant 23 cohortes et 958 patientes, Ghoneim et al.(94) concluent que le taux d'amelioration est de 75% a court terme (69-81), 73% (62-83) a moyen terme, et 64% (57-71) a long terme. Le taux de continence est de 43% (33-54) a court terme, 37% (28-46) a moyen

terme et 36% (37-46) a long terme. Les études avec un taux de reinjections important étaient associées à une efficacité supérieure.

Complications : des effets secondaires communs aux injections périurétrales et transurétrales, à type de dysurie, infections urinaires (6.25%), urgences urinaires (0-72%), hématurie et rétention urinaire (6-10%) ont été rapportés (91). Une étude sur animal (95) ayant pour but de déterminer la capacité de migration des particules injectées en a retrouvé dans les poumons, cerveau et ganglions de chiens à 4 mois de l'injection, mais aucune n'était associée à une réaction tissulaire locale, et aucun cas de complication ou de réaction tissulaire n'a été rapporté chez l'humain. Vu la polémique récente concernant le silicone utilisé en chirurgie plastique (implants mammaires), il est peu probable que ce produit soit largement utilisé pour les injections intraurétrales.

- Carbon-coated zirconium (Durasphere®, (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA))

Il s'agit d'une mixture non absorbable faite de billes de zirconium couvertes de carbone suspendues dans un gel à 97% d'eau. Il n'y a pas de risque d'allergie ou de migration, le diamètre des particules étant compris entre 250-300µm. Cet agent est approuvé par la FDA en 1999.

Le produit ne requiert pas de précautions de stockage ou d'utilisation particulières. Il est conditionné sous forme de seringues préremplies de 1 ou 3 ml et est injecté sous anesthésie locale par une aiguille transurétrale spécifique 18G ou par voie périurétrale par le biais d'une aiguille tout-terrain 18-

20G sous contrôle endoscopique (61). Certains auteurs (96) ont rapportés des difficultés à injecter le produit secondairement à l'obstruction de l'aiguille par les billes de zirconium et ont proposé des techniques d'injection modifiées après hydrodissection sousmuqueuse avant l'injection. Également, l'industriel a formulé une nouvelle présentation (Durasphere EXP) injectée via une aiguille d'injection spécifique afin de faciliter l'injection (61).

- Efficacité : Le tableau 6 résume les résultats des études réalisées avec le Durasphere®.

Lightner et al. (97) ont publié la série la plus large d'une étude randomisée double aveugle multicentrique comparant le Durasphere® et le collagène chez 355 patients avec IUE sur insuffisance sphinctérienne. Avec un nombre d'injection similaire mais un volume injecté significativement moindre, Durasphere a permis un meilleur taux de « continence/succès » de 80.3% à 1 an, comparé à 67.1% pour le collagène. L'efficacité clinique, comme pour la plupart des agents injectables, se réduit avec le temps : 33% à 24 mois et 21% à 36 mois (98).

- complications : Les effets secondaires communs aux agents injectables (infection, dysurie, urgenterie) sont plus importants avec le Durasphere® comparé au collagène (97) mais durent moins longtemps. Des cas d'abcès non infectieux et de prolapsus uréthraux, mais également des migrations asymptomatiques des particules injectées, ont été rapportées (99-101).

Tableau 6: resultats des etudes rapportant l'injection de
Durasphere® (50)

STUDY	NO. PATIENTS	FOLLOW-UP (mo)	Results		
			No. Dry (%)	No. Improved (%)	No. Failed (%)
Lightner et al, 2001	61 (Durasphere)	12	49 (80.3)		12 (19.7)
	68 (collagen)		47 (69.1)		21 (30.9)
Andersen, 2002	26 (Durasphere)	31.2 (25 pts.)	10 (40)	10 (40)	5 (20)
	26 (collagen)	33.6 (21 pts.)	3 (14)	10 (48)	8 (38)
Pannek et al, 2001	9	12		3 (33.3)	6 (66.7)
Madjar et al, 2003	46	9.4	6 (13)	24 (52.2)	16 (34.7)
Chrouser et al, 2004	43 (Durasphere)	24, 36	(33), (21)		(67), (79)
	43 (collagen)	24, 36	(19), (9)		(81), (91)

- Calcium hydroxyapatite (Coaptite® Bioform Medical, San Mateo, CA, USA)

Approuvé en 2005, le Calcium Hydroxyapatite, constituant normal de l'os, est parfaitement biocompatible et utilisé en orthopédie et orthodontie (102). Cet agent est fabriqué en particules sphériques de 100µm de diamètre moyen en suspension dans un gel de carboxy-méthylcellulose. Son action de stimulation de l'infiltration fibroblastique, en l'absence de phénomène d'encapsulation, pourrait expliquer le maintien de l'effet épaississant longtemps après la résorption du gel de suspension (67). Il se présente sous forme de seringues prêtes à l'emploi de 1ml et peut être injecté par voie transurétrale via une aiguille 21G. 2-4 ml de produit sont en général nécessaires pour obtenir une coaptation satisfaisante. Il est facile à injecter et peut être identifié sur des radiographies standards ou par échographie pour vérifier le site d'injection.

- efficacité : Mayer et al. (67) ont randomisé 296 patients avec insuffisance sphinctérienne à Coaptite® ou collagène dans une large étude multicentrique. À 12 mois, 63% des patientes traitées par coaptite rapportaient au moins une amélioration. Le pourcentage de guérison était sans différence significative avec les résultats avec le collagène (39% Vs 37%). La plupart des patients n'ont pas eu recours à plus d'1 injection de Coaptite® et le volume injecté était inférieur à celui du collagène (4ml Vs 6.6ml).

- complications : Les complications decrites incluent les effets communs à tous les agents periurethraux (hematurie, dysurie, urgenturie de novo). Le pourcentage d'erosion vaginale sous le site d'injection rapporte est 1.3% (103). 2 cas de prolapsus urethral ont egalement été rapporte.(ref) (104,105)

- Polyacrylamide (hydrogel) (Bulkamid®, Contura International, Soeborg, Denmark)

C'est un hydrogel de polyacrylamide, non résorbable, non toxique et non allergenique. Il ne contient pas de particules solides (microspheres ou microcristaux,), donc pas de risque de migration. Il n'est pas encore approuve aux US par la FDA, mais disponible au Canda et dans de nombreux pays europeens dont la France et Belgique. Il est conditionne sous forme de seringures pre-remplies de 1 ml, ne requiert pas de precautions particulieres de stockage et de manipulation. L'injection se fait en 3 sites a 3-, 6- et 9heures (0.5 ml par site) pour obtenir une coaptation satisfaisante, soit par voie transurethralemavec une aiguille 23G et un endoscope standard, ou en utilisant un system specifique (*Bulkamid Urethral Bulking System®*, (Contura International, Soeborg, Denmark) comprenant un cystoscope de 11cm de long et un e gaine rotative a utilisation unique ou on se logent les aiguilles d'injection(figure 14) .



Figure 14 : système d'injection de Bulkamid® (source : Contura International, Soeborg, Denmark)

Efficacite : Lose et al. (106) ont rapportes les reultats a 12 mois d'une serie de 25 patientes injectees par voie transurethrale. 11 patientes ont necessite une reinjection dans les 3 premiers par manque d'efficacite. Au total, 8 patientes n'avaient plus de fuites urinaires et 9 (32%) ont rapporte une amelioration significative. Sur une serie plus recente incluant 135 patientes, Tooze et al. (107) rapportent une amelioration maintenue dans 64% des cas à 24 mois.

Complications: Les effets secondaires rapportes dans les etudes randomisees incluent les infections urinaires, l'urgenterie de novo et la retention urinaire. Des cas d'abcès périurétral stérile sont rapportés (108)

- Polytetrafluoroethylene PTFE (Polytef®)

PTFE (Polytef®) est produit par pyrolyse du Teflon®. L'agent injectable est une pate composee de PTFE, glycerine et polysorbate (72). La pate est composee d'une suspension colloide de particules micropolymeriques dont la taille est variable et $< 50 \mu\text{m}$. A cause de cette taille, les particules peuvent être phagocytées et migrer a distance du site d'injection, responsables de la formation de granulomes spléniques, hépatiques, pulmonaires et cérébraux. De plus, la nature même du conditionnement sous forme de pate a haute viscosité imposait l'injection a haute pression, d'où découlait une extrusion de l'agent a l'extérieur de la muqueuse (61).

Cet agent a été étudié dans de multiples séries datant d'avant 1995. Le tableau 7 résume les résultats obtenus après injection. Si les résultats à court terme semblaient encourageants, les études à moyen terme ont rapportées une diminution du pourcentage de guérison (33%) et d'amélioration (76%). L'incidence des complications rapportées était supérieure à celle avec le collagène : rétention urinaire (25%), urgencye (20%), perforation et extravasation. L'injection est également responsable d'une réaction inflammatoire locale qui peut évoluer vers une fibrose urétrale, abcès périurétral et formation de diverticules urétraux. Le potentiel carcinogène a été suggéré mais jamais prouvé ni cliniquement rapporté chez l'animal ou l'humain.

A cause de la possibilité de migration et des complications sus décrites, cet agent n'a plus l'autorisation de la *Food and Drug Administration* FDA américaine pour cette indication et n'est plus utilisé (72).

Tableau 7: resultats de l'injection du Polytef® dans l'IUE chez la femme (109)

Study	No. pts.	Follow-up (mo.)	Pts. dry (%)	Pts. improved (%)	Pts. failed (%)
Politano et al. (46)	51	6	26 (51)	10 (20)	15 (29)
Lim et al. (47)	28	—	6 (21)	9 (33)	13 (46)
Schulman et al. (48)	56	3	39 (70)	9 (16)	8 (4)
Deane et al. (49)	28	3–24	9 (32)	8 (28)	11 (40)
Beckingham et al. (50)	26	36	2 (7)	7 (27)	17 (66)
Harrison et al. (51)	36	61	4 (11)	8 (22)	24 (67)
Lotenfoe et al. (52)	21	11	8 (38)	4 (19)	9 (43)
Lopez et al. (53)	74	31	41 (56)	15 (20)	18 (24)
Vesey et al. (54)	36	9 (3–36)	20 (56)	4 (11)	12 (33)
Herschorn and Glazer (45)	46	12	14 (31)	19 (41)	13 (28)

- Ethylène vinyl alcool (Uryx®, Tegress®, CR Bard, Inc., Covington, Georgia)

Le copolymère d'Ethylene vinyl alcool (EVA) est composé d'EVA dissoute dans un porteur de diméthyl sulfoxyde (DMSO), qui lui assure la possibilité d'injection facile et de précipitation secondaire de l'EVA en une masse dans la muqueuse uréthrale après diffusion du DMSO. Il a été utilisé avec succès pour l'embolisation de tumeurs et de malformations vasculaires, notamment cérébrales (110,111)

Ce produit a été retiré du marché en 2007 par le fabricant après le rapport d'un taux élevé de complications relatives à l'injection, notamment un taux d'érosion uréthrale de 37% (112), et ce malgré une efficacité à 68% à 1 an qui s'est maintenue jusqu'à 51 mois (113, 114).

- Gel de Dextranomer/acide hyaluronique NASHA/Dx (Deflux®/Zuidex®, Q-Med, Uppsala, Sweden)

C'est une combinaison du dextranomer, polysaccharide en microsphère dont la taille moyenne est 130 µm (80-250µm), et d'acide hyaluronique d'origine animale. Les deux matériaux sont biodégradables, biocompatibles et non immunogènes. Il a été initialement utilisé pour le traitement du reflux vésicoureteral chez l'enfant avec un profil de sécurité satisfaisant. (115)

Le produit ne necessite pas de precautions particulieres de stockage ou de manipulation et se presente sous forme de seringues pre-remplies de 1ml. L'injection se fait par voie transurethrale soit avec une aiguille 23G sous contrôle endoscopique, ou en utilisant le système IMPLACER® (Q-Med, Uppsala, Sweden) sans contrôle cystoscopique (figure 15) qui est compose de 4 aiguilles d'injection de 21G/50 mm pre-positionnees.

Efficacite : Chapple et al. (116), dans une etude multicentrique incluant 142 patientes injectees avec le systeme *IMPLACER*®, ont rapporte une amelioration (diminution d'au moins 50% des fuites) chez 77% des patientes a 12 mois. Stenberg et al. (117) ont rapporte le plus long suivi (7 ans) dans une serie incluant initialement 20 patientes. L'efficacite à 6 mois (au moins grade 1 de Stamey) était de 85%. A 7 ans, 9 des 16 patientes encore en vie (57%) rapportaient encore une amelioration ou une continence, et seulement 4 (25%) ont rapports une recidive ou aggravation des symptomes d'IUE.

Complications: Les effets les plus frequents etqient non specifiques : IU, dysurie, hematurie. Un taux eleve d'abces aseptique perurethraux, se manifestant par une d'une masse sous-urétrale avec dans un cas une rétention aiguë d'urine, a été rapporte (118).Le Zuidex® n'est aujourd'hui plus commercialisé en France et n'a pas l'accord de la FDA aux USA (58, 61)



Figure 15: système d'injection IMPLACER® pour Zuidex® (70)

2.3. Comparaison des substances injectables:

Des études randomisées ont comparé l'efficacité des nouveaux agents à la référence, le collagène d'origine bovine, qui était l'agent le plus utilisé et ayant bénéficié de la plus longue durée de suivi :

- Particules de Carbone (Durasphere®): 2 essais ont randomisés les patientes entre le Durasphere et le collagène. Lightner et al. (97) n'a pas retrouvé de différence significative entre Durasphere® et le collagène à 12 mois dans un essai multicentrique en double aveugle incluant un total de 355 patientes. Anderson (119) a rapporté des résultats similaires sur une étude incluant 52 patientes sur un suivi moyen de 2.6 an.

- Particules de silicone (Macroplastique®): Ghoneim et al. (91)(2009) rapportent une efficacité significativement meilleure concernant la continence et l'amélioration comparée au collagène, sans augmentation significative de la fréquence des complications.

- Calcium hydroxyapatite (Coaptite®): selon l'étude de Mayer et al. (67), Coaptite® est au moins équivalente au collagène à 12 mois.

- Gel de Dextranomer/acide hyaluronique (Zuidex®): Une différence significative en faveur du collagène dans son étude sur 344 patientes évaluée à 12 mois (116). Il est à noter que le Zuidex® a été injecté sans contrôle cystoscopique par le biais du système IMPLACER®.

- Collagene d'origine porcine (Permacol®): Bano et al. (90) ont compare Permacol® et Macroplastique® dans une etude randomizee chez une population de 50 patientes. Il n ya pas eu de difference significative sur les criteres objectifs a 6 mois, mais Permacol était superieur sur les scores d'evaluation de la qualite de vie (King's Health Questionnaire).

Il est à noter que ces etudes n'incluaient pas le volet economique du traitement.

3. UTILISATION DES AGENTS INJECTABLES POUR LE TRAITEMENT DE L'IUE DE L'HOMME :

L'utilisation d'agenmts comblants constitue une approche therapeutique peu invasive apres echec des mesures conservatrices. Leur action theorique, est comme dans l'IUE chez la femme, d'augmenter la coaptation de la muqueuse urethrale sans etre responsable de dysurie. Plusieurs agentsont été utilise, incluant le colagene d'origine bovien (Contigen®), et les microimplants de silicone (Macroplastique®). Tous ces agents ont en commun des contraintes similaires, à savoir la necessite d'injections multiples, la deterioration de l'efficacite avec le temps et le faible taux de continence (120)

3.1. Evaluation clinique et paraclinique :

L'evaluaution clinique inclue l'appréciation des ATCD, de la severite de l'incontinence par le biais de l'interrogatoire et du calendrier mictionnel, un

examen physique, un ECBU et la mesure du RPM. Un pad test de 24h peut s'avérer utile dans certaines situations pour le diagnostic de sévérité et le suivi après traitement.

L'exploration endoscopique est indiquée pour vérifier l'intégrité de l'urètre et du col vésical, et apprécier le retentissement au niveau vésical (trabeculations, diverticules, calculs). Les agents injectables seront moins efficaces en présence d'une paroi uréthrale fibreuse en raison de la possible absence d'expansion muqueuse après injection.

L'exploration urodynamique sera réalisée systématiquement pour s'enquérir du fonctionnement vésicosphinctérien avant toute thérapie (120, 121), notamment pour éliminer une hyperactivité detrusorienne ou une diminution de la compliance vésicale après radiothérapie qui pourraient compromettre les résultats du traitement. L'insuffisance sphinctérienne sera documentée à la profilométrie par une diminution de la pression de clôture uréthrale. La présence d'un urètre fibreux peut altérer les résultats de la profilométrie. L'utilisation de l'ALPP est un mauvais prédicteur de la sévérité de l'incontinence après prostatectomie radicale (122).

3.2. Technique d'injection :

3.2.1. Injection par voie retrograde : (figure 16)

Le plus souvent, l'injection se fait par voie transurethrale sous contrôle endoscopique. Le patient est placé en position de lithotomie. L'injection peut se faire sous anesthésie locale, locoregionale ou générale. Après badigeonnage et champage stérile, un cystoscope 20-22 Fr avec une optique 0-30 degré. Vu le manque de compliance urethrale fréquemment observé après PR, plusieurs injections, en général aux 4 quadrants de l'urètre, sont nécessaires pour obtenir une coaptation urethrale satisfaisante. L'extravasation du matériel injecté peut s'observer au retrait de l'aiguille, et peut être prévenue par le maintien de l'aiguille en place 30sec-1 min après chaque injection (49)

3.2.2. Injection par voie antegrade :

L'injection par voie antegrade suprapubique a été rapportée pour l'injection de Contigen® au niveau du col vésical (figure 17) (123, 124):

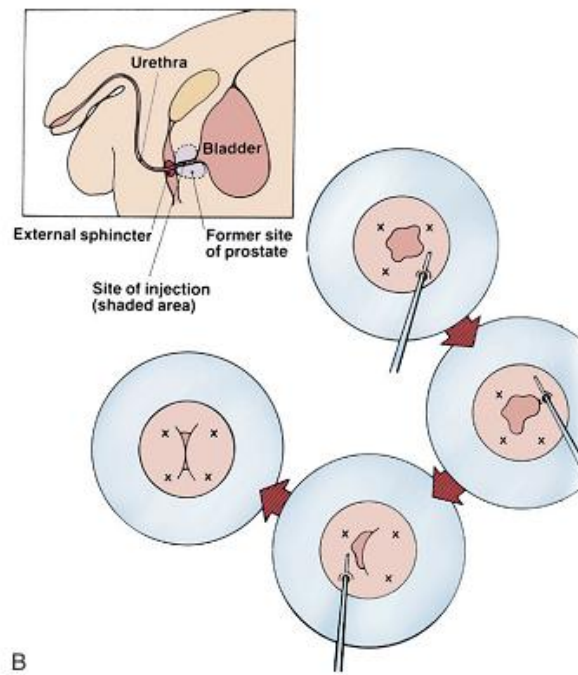


Figure 16 : injection transurethrale d'agent comblant chez l'homme (50)

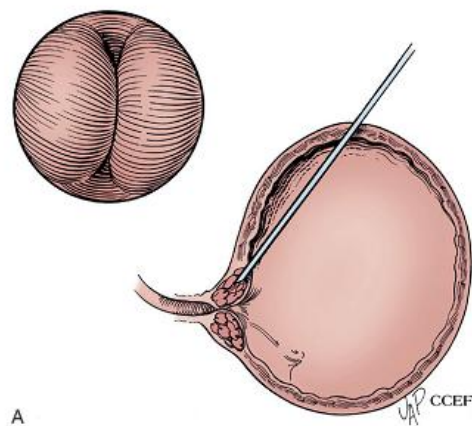


Figure 17 : injection d'agent comblant chez l'homme par voie antegrade (50)

L'avantage rapporté était la visualisation directe du col vésical et l'injection du matériel dans une structure plus souple que la muqueuse uréthrale fibreuse.

Le patient est placé en position de lithotomie, après remplissage vésical, une ponction suspubienne est réalisée et un trajet transvésical est créé par dilatation sur un guide. Après mise en place d'une gaine, le cystoscope est avancé sur un guide jusqu'au col vésical et l'aiguille d'injection est placée dans la muqueuse cervicale. L'injection se fait aux 4 cadrans jusqu'à fermeture complète du col vésical. Un cathéter suprapublic est maintenu pendant quelques jours.

3.2.3. Soins post-opératoires:

Comme chez la femme, une antibioprophylaxie à base de fluoroquinolone ou de triméthoprim – sulfaméthoxazole pendant 24-72h peut être utilisée (65). Dans l'éventualité d'une rétention urinaire postopératoire, un sondage évacuateur par une sonde de Foley 12-14 Ch est utilisé. Le maintien d'un sondage transurétral pourrait éventuellement entraîner un moulage du matériel injecté et en altérer l'efficacité à court terme. Les injections seront répétées au même rythme que chez la femme.

3.3. Matériaux injectés :

- collagène d'origine bovine (Contigen®) :

L'injection du Contigen® a été rapportée chez l'homme via la voie transurétrale ou suspubienne.

- Efficacité : Les résultats rapportés dans la littérature sont résumés dans les tableaux 8 et 9. L'efficacité rapportée après injection de collagène dans l'IUE après PR varie 36-69% à 12 mois, avec un retour à la continence rapportée dans 4-20% des cas. Ces résultats s'altèrent avec une durée de suivi plus longue : 27% d'amélioration à 40 mois (125). Il est à noter que dans la plupart des études, le succès est basé sur des critères subjectifs, que le taux de continence complète (pas de fuite) est bas et que des injections multiples sont souvent nécessaires. Il n'a pas été rapporté de différence entre les deux voies d'injections (rétrograde Vs antégrade) concernant les résultats, quoique l'utilisation de la voie suspubienne soit corrélée à une morbidité opératoire plus importante. (50) .

Des facteurs de risque de mauvais résultats opératoires ont été rapportés : la présence d'une fibrose extensive à la fibroscopie, un ATCD d'irradiation, ainsi qu'une incontinence sévère (pad test de 24h) (126-129)

Tableau 8 : efficacite de l'injection de collagene par voie transurethrale retrograde dans l'IUE apres PR (50)

STUDY	NO. PATIENTS	MEAN FOLLOW-UP (mo)	MEAN NO. INJECTIONS	MEAN VOLUME (mL)	Results		
					No. Cured (%)	No. Improved (%)	No. Failed (%)
Shortliffe et al, 1989	14	19-23	1.6	28.4	3 (21)	5 (36)	6 (43)
Herschorn et al, 1992	10	6	4.7	51.8	2 (20)	5 (50)	3 (30)
Bevan-Thomas et al, 1999	257	28	4.4	36.6	52 (20)	101 (39)	104 (41)
Smith et al, 1998	54	29	4	20		19 (38)	35 (62)
Cespedes et al, 1999	110	7	4.2	28.4	58 (53)	10 (9)	42 (38)
Aboseif et al, 1996	88	10	2.8	31	42 (48)	33 (37)	13 (15)
Martins et al, 1997	46	26	2.8	31	11 (24)	21 (46)	14 (30)
Faerber and Richardson, 1997	68	38	5	36	7 (10)	7 (10)	54 (80)
Griebling, 1997	25	13.3	2.6	35.5	0 (0)	10 (40)	15 (60)
Cummings et al, 1996	19	10.4	1.8	13.8	4 (21)	7 (37)	8 (42)
Elsargany and Ghoneim, 1998	35	17.6	2	10	7 (20)	11 (31)	17 (48)
Tiguert et al, 1999	21	12.5	2.9	18.2	1 (5)	12 (57)	8 (38)
Westney et al, 2005	322	40.1	4.37	36	55 (17)	87 (27)	180 (56)

Tableau 9 : efficacite de l'injection de collagene par voie antegrade dans l'IUE apres PR (50)

STUDY	NO. PATIENTS	MEAN FOLLOW-UP (mo)	MEAN NO. INJECTIONS	MEAN VOLUME (mL)	Results		
					No. Cured (%)	No. Improved (%)	No. Failed (%)
Wainstein and Klutke, 1997	48	8.5		14.5	12 (25)	22 (45)	14 (30)
Appell et al, 1996	24	12	1	7.1	9 (37.5)	15 (62.5)	
Klutke et al, 1999	20	28	1	14.5	2 (10)	7 (35)	11 (55)

Il n'a pas été rapporté d'effet significatif de l'injection de Contigen® sur la mise en place d'une bandelette sous uréthrale ni sur la pose d'un sphincter urinaire artificiel concernant la technique chirurgicale ou les complications postopératoires (130-132)

- Complications : les mêmes taux de complications que chez la femme ont été rapportés.

- Particules de silicone (Macroplastique®) :

. Le taux de continence rapporté chez l'homme après injection de silicone varie de 25 à 83 % (133). La plupart des séries incluent un faible nombre de patients.

Bugel et al. (134) ont injecté 19 patients et rapportent une amélioration de 71% à 3 mois, mais une détérioration rapide des résultats (26% à 12 mois). Kylmala et al. (135) ont rapportés une amélioration du taux de continence après injections multiples, mais les patients étaient évalués à 3 mois seulement après injection et les données de l'évaluation à plus long terme n'ont pas été rapportées.

Les résultats seraient fortement influencés par la pression de clôture uréthrale et la « qualité » de l'urètre (134, 135)

Les complications rapportées sont les mêmes que celles observées chez la femme.

4. UTILISATION DES INJECTIONS PERIURETHRALES APRES DERIVATION

URINAIRE :

L'utilisation d'agents injectables apres derivation urinaire a été rapportee dans des series limitees. Izes et al. 1997 (136) ont rapportes des resultats significatifs a 1 mois sur un model animal. Smith et al. (1998) (137) ont injectes 6 patients porteurs d'une derivation urinaire type poche Indiana par du collagene d'origine bovine (Contigen®) sous contrôle endoscopique. 5 patients était continents et le 6^e patient rapportait une amelioration apres un suivi moyen de 26 mois.

Wilson et al 2004 (138) ont injecte du Contigen par voie transurethrale chez 11 patients presentant une IUE apres cystectomie et enterocystoplastie. 2 patients était continents et 4 ont rapportes une amelioration significative apres un suivi moyen de 22.5 mois. Pruthi et al. (89) ont injectes 2 patientes porteuses d'enterocystoplastie de remplacement apres cystectomie pour tumeur urotheliale infiltrante. Les deux cas se sont compliques par l'apparition de fistules vesicovaginales a 1 mois de l'injection.

5. PERSPECTIVES:

Utiliser les cellules du patient lui-même comme agnt injectable presente de multiples avantages en termes de biocompatibilite et de persistance du produit injecte. Un autre avantage potentiel serait que les cellules injectees viendrait

restaurer les mecanismes de continence qui sont mis à defaut dans l'IUE par insuffisance sphincterienne intrinseque.

5.1. Injection de chondrocytes:

L'utilisation de chondrocytes autologues a represente la premiere tentative d'appliquer les principes de therapie cellulaire dans l'IUE. Les cellules sont isolees à partir du tissu cartilagineux (oreille) et preparees dans un milieu de culture specifique avant d'etre suspendues dans un hydrogel d'alginates de calcium. L'injection se fait par voie transurethrale. Les chondrocytes restent stables avec la croissance d'une matrice extracellulaire qui remplace l'hydrogel au fur du temps.

Des etudes isolees ont rapportes l'utilisation des chondrocytes dans l'IUE. Bent et al. (139) ont recrutes 32 patientes presentant une insuffisance sphincterienne intrinseque (ISI) qu'ils ont injectes 1 fois par des chondrocytes prelevees dans leurs oreilles respectives. Ils ont rapportes une amelioration objective et subjective dans 81% des patientes a 12 mois, sans soucis concernant la tolerance. Il n'a pas eu de publications ulterieurs concernant l'evolution à moyen terme, et peu de series ont repris cet agent injectable.

5.2. Injection de cellules souches autologues :

La therapie cellulaire apparait comme une voie prometteuse pour le traitement de l'IUE par IS aussi bien chez la femme que chez l'homme. Le principe est d'utiliser une population particuliere de cellules autologues, dites

cellules souches, aux capacités importantes de prolifération et de différenciation. Elles permettraient d'une part, reconstituer une anatomie par la formation in situ de nouvelles cellules musculaires striées et/ou lisses et par la réduction des phénomènes de fibrose (urètre souple), d'autre part, restaurer la fonction c'est-à-dire les capacités contractiles et l'intégration dans un système de commande nerveuse fonctionnel des nouvelles cellules (140).

Des progrès importants dans ce domaine sont en cours, comme en témoigne le nombre grandissant de publications. Les cellules souches embryonnaires ne sont pas utilisées au vu de contraintes techniques, éthiques et réglementaires. Les sources de cellules souches mésenchymateuses (CSMe) les plus utilisées sont la moelle osseuse, le tissu adipeux et le muscle (140-142), les deux derniers présentant l'avantage de permettre une technique d'extraction des CSMe peu invasive, facile et fournir une quantité suffisante de CSMe pour s'affranchir d'une phase d'expansion in vitro, d'où découlent des avantages pratiques et économiques en absence de manipulation ex-vivo des tissus avec une réduction des risques infectieux.

Après une phase initiale de recherche en laboratoire (tableau 10), plusieurs équipes sont impliquées dans l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses, essentiellement dérivées du muscle, dans le traitement de l'insuffisance sphinctérienne, avec ou sans expansion ex-vivo des cellules prélevées. Le tableau 11 résume les essais cliniques publiés.

Tableau 10 : principales études chez l'animal de l'utilisation des cellules souches

(143)

References	Animals (n)	Cells/tissue	Incontinence model; treatment	Effect parameter	Follow up
Chancellor et al. 2000 (26)	Rats (8)	Myoblasts	None; UI	Histology	4days
Yokohama et al. 2001 (27)	SCID mice (12)	MDC	None; BI	Histology	5–70days
Yokohama et al. 2001 (28)	Rats (6)	MDC	None; UI and BI	Histology	7–28days
Yokohama et al. 2001 (29)	Rats (12); SCID mice (6)	MDC	None; UI and BI	Histology	3–30days
Huard et al. 2002 (30)	SCID mice (?) Rats (?)	MDC	Cryo-injury; BI	Histology, in vitro contractility	1–8weeks
Yiou et al. 2002 (37)	Mice (25)	MPC	Noxetin; UI	Histology	7days to 1month
Lee et al. 2002 (31)	Rats (34)	MDSC	Sciatic nerve section; UI	Histology, LPP	4weeks
Cannon et al. 2003 (32)	Rats (18)	MDPC	Sciatic nerve section; UI	Histology, in vitro contractility	14days
Yiou et al. 2003 (38)	Rats (30)	MPC	Electrocoagulation; UI	Histology, urethral contractility	5–30days
Lee et al. 2004 (33)	Rats (40)	MDSC	Pudendal nerve section; UI	Histology, LPP, CP	12weeks
Peyromaure et al. 2004 (39)	Rats (24)	MPC	None; UI	Histology	1–90days
Chermansky et al. 2004 (34)	Rats (25)	MDC	Electrocauterization; UI	Histology, LPP	2–6weeks
Jack et al. 2005 (52)	Athymic rats (8) SCID mice (6)	Human ADSC	None; UI and BI	Histology	2–12weeks
Cannon et al. 2005 (58)	Rats (20)	MDC	Sciatic nerve section; urethral sling	Histology, LPP	2weeks
Kwon et al. 2006 (36)	Rats (30)	MDC, fibroblasts	Sciatic nerve section; UI	Histology, LPP	4weeks
Praud et al. 2007 (40)	Rats (25)	Myoblasts	Cryo-injury, noxetin injection; UI	Histology, CP	7–42days
Mitterberger et al. 2007 (41)	Pigs (5)	Myoblasts	None; UI	Histology, UPP	3weeks
Lecoeur et al. 2007 (46)	Pigs (17)	Myofiber fragments	Urethral injury; myofiber implantation	Histology, UPP	30days
Hoshi et al. 2008 (42)	Male rats (?)	MDSC	Nerve transection, sphincter injury; UI	Histology, UPP	4–12weeks
Burdzinska et al. 2009 (43)	Rats (?)	MDC	None; UI	Histology	2weeks
Rivière et al. 2009 (47)	Pigs (3)	Myofiber fragments	None; myofiber implantation	Histology, MRI	30days
Lin et al. 2010 (53)	Rats (28)	ADSC	Vaginal dilatation; UI	Histology, cystometry	4weeks
Zou et al. 2010 (59)	Rats (40)	BMSC	Sciatic nerve section; urethral sling	Histology, LPP	4–12weeks
Corcos et al. 2011 (48)	Rats (39)	BMSC	Pudendal nerve section; UI	Histology, LPP	4–8weeks
Kinebuchi et al. 2010 (50)	Rats (25)	BMSC	Urethrolisis, cardiotoxin; UI	Histology, LPP	13weeks
Kim et al. 2011 (49)	Rats (30)	BMSC	Pudendal nerve section; UI	Histology, LPP, CP	4weeks
Xu et al. 2010 (44)	Rats (75)	MDSC	Pudendal nerve section; UI	Histology, LPP	1–4weeks
Fu et al. 2010 (54)	Rats (20)	Myoblasts (ADSC)	Vaginal dilatation; UI	Histology, LPP	4weeks
Lim et al. 2010 (56)	Rats (50)	UCBSC	Electrocauterization; UI	Histology, LPP	2–4weeks
Imamura et al. 2011 (51)	Rabbits (24)	BMSC	Cryo-injury; UI	Histology, LPP	1–2weeks

Abbreviations: ADSC, adipose-derived stem cells; BI, bladder injection; BMSC, bone-marrow mesenchymal stem cells; CP, closing pressure; LPP, leak point pressure; MDC, muscle-derived cells; MDSC, muscle-derived stem cells; MPC, muscle progenitor cells; MPDC, muscle-derived progenitor cells; MRI, magnetic resonance imaging; n, number animals; SCID, severe combined immunodeficiency; UCBSC, umbilical cord blood stem cells; UI, urethral injury; UPP, urethral point pressure.

Tableau 11 : resultats des essais cliniques impliquant l'utilisation de cellules souches mesenchymateuses dans le traitement de l'IUE chez l'humain

(140)

Auteurs, année	Sexe	n	Tissu source	Préparation	Technique d'injection	Nb cellules injectées	Résultats	Recul	Modes d'évaluation	Effets Indésirables
Mitterberger et al., 2007 [14]	Femmes	123	Muscle	Preplating 6–8 semaines	Endoscopie + contrôle échographique 15–18 points, 50–100 µL/Pt	MDSC 2,8 × 10 ⁷ fibroblastes 3,8 × 10 ⁷	79 % continence complète 13 % amélioration QoL et/ou ou pad test	1 an	Questionnaire (I-QoL), pad test, calendrier mictionnel, échographie, urodynamique ^a	Aucun
Mitterberger et al., 2008 [15]	IUE post-prostatectomie	63	Muscle	Preplating 6–8 semaines	Endoscopie + contrôle échographique 15–18 points, 50–100 µL/Pt	MDSC 2,8 × 10 ⁷ fibroblastes 3,8 × 10 ⁷	65 % continence complète 27 % amélioration I-QoL et/ou ou pad test	1 an	Questionnaire (I-QoL), pad test, calendrier mictionnel, échographie, urodynamique ^a	Aucun
Carr et al., 2008 [16]	Femmes	8	Muscle (quadriceps)	Preplating 3–5 semaines	Endoscopie, 4 injections circonférentielles (3, 6, 9, 12 h)	MDSC 18–22 × 10 ⁶	8 % pas d'effet 1/8 continence complète 4/8 amélioration QoL ou pad test	1 an	Calendrier mictionnel, pad test	Aucun ^b
Lee et al., 2010 [6]	Femmes	5 ^c	Sang de cordon (hétéogrefe)	Centrifugation sang de cordon	Endoscopie, 2 injections (1 mL/injection) 4 h 8 h	Cellules mononuclées de sang de cordon 4,3 × 10 ⁸	Gain de pression de clôture de 25 cmH ₂ O (25,4 ± 5,6 vs 56,0 ± 11,5 cm H ₂ O)	1 an		
Kaufman et al., 2011 [17]	Femmes	64	Muscle (quadriceps)	Preplating 3–5 semaines	Endoscopie, 4 injections circonférentielles (3, 6, 9, 12 h)	MDSC 10, 50, 100, 200 × 10 ⁴	Groupe 10 (proportion amélioré > 50 %) 7/14	6 mois	Calendrier mictionnel, pad test	
Sébe et al., 2011 [18]	Femmes multipérées	12	Muscle (biceps)	Preplating 3–4 semaines	Endoscopie (3 h, 9 h)	MDSC 1 × 10 ⁷ (4) 2,5 × 10 ⁷ (4), 5 × 10 ⁷ (4)	3/12 continence complète 7/12 amélioration pad test	1 an	Contilife, Calendrier mictionnel, pad test, urodynamique ^a	2/12 aggrava incontinence
Comu et al., 2011 [19]	IUE post-prostatectomie	12	Muscle (deltoïde)	Preplating 3–4 semaines	Endoscopie (3 h, 9 h)	MDSC 1 × 10 ⁷ (4) 2,5 × 10 ⁷ (4), 5 × 10 ⁷ (4)	0/12 amélioration KHQ 8/12 amélioration pad test	1 an	Questionnaire KHQ, calendrier mictionnel, pad test, urodynamique ^a	Aucun
Yamamoto et al., 2012 [28]	IUE post-prostatectomie	4	Fraction vasculaire stromale (FVS) du tissu adipeux	Pas de manipulation in vitro	Endoscopie 5 h et 7 h FVS pure +4-6 8 h avec mélange FVS + tissu adipeux sous muqueux	2,9–4 × 10 ⁷ ^{ADRC}	Avant 35,49, 122 g Après (24 mois) 0, 11, 5 et g	2 ans	Pad test 24 h (moyenne sur 3 jours ; pression urétrale, questionnaire ICIQ-SF	Aucun

^a Cystomanométrie, profilométrie urétrale, débitmétrie, résidu post-mictionnel, EMG sphincter strié urétral.
^b Trois patientes perdues de vue à un mois post-injection
^c Trente-neuf patients inclus dans l'étude : 22 IUE avec hypermobilité urétrale, huit IUE par insuffisance sphinctérienne, neuf IUE mixte. Seules cinq patientes sur huit IUE par insuffisance sphinctérienne ont eu une évaluation clinique et urodynamique complète.

La plupart des essais procedaient par injection de cellules mesenchymateuses derivees du muscle strie (*muscle-derived stem cells* MDSC). Les cellules sont prelevees au niveau du muscle strie d'un membre des patients sous anesthesie locale. Apres une phase de culture ex-vivo, les cellules sont injectees par voie transurethrale sous contrôle endoscopique. Mitterberger et al. (144) ont été les premiers a publier les resultats chez la femme. Ils avaient recrutees 123 patientes souffrant d'IUE par ISI chez qui ils ont injectees des MDSC prelevees anterieurement par biopsie musculaires et ayant subi une expansion ex-vivo. A 12 mois, 79% des patientes rapportaient une continence complete et 13 % une amelioration au pad-test et aux questionnaires de la qualite de vie. Il faut cependant noter que les auteurs ont eu recours à une injection complementaire de fibroblastes chez toutes les patientes. Les memes auteurs ont injectes 63 hommes souffrant d'IUE apres PR par des MDSC. A 12 mois, 41 patients ne portaient plus de pro-tection et 17 étaient ameliorés au pad test (145) Recement, Carr et al. (146) ont publies les resultats d'un etude incluant 38 patientes presentant une IUE et randomisees à recevoir des doses differentes de cellules souches derivees du muscle (MDSC). Le suivi a 12 mois a objective une amelioration (reduction d'au moins 50% du poids du pad-test, reduction d'au moins 50% des episodes d'incontinence) chez au moins 61.5% des patientes injectees par une dose faible de cellules et 88.9% des patientes injectees par une concentration elevee (plus de $32 \cdot 10^6$ cellules). Les effetes secondaires etaient mineurs et limites au site de biopsie musculaire.

Cependant, la publication ne précise pas le pourcentage de patientes souffrant spécifiquement d'insuffisance sphinctérienne.

Yamamoto et al. (147) ont rapportés les résultats initiaux de l'utilisation de cellules souches dérivées du tissu adipeux chez 3 patients souffrant d'insuffisance sphinctérienne après PR et enucleation laser d'HBP. Le tissu adipeux était prélevé dans la graisse sous-cutanée abdominale, les cellules souches ont été isolées puis réinjectées dans le rhabdosphincter par voie transurétrale. Ils ont rapportés une amélioration subjective et objective clinique et urodynamique, notamment une augmentation de la pression de clôture urétrale et de la longueur fonctionnelle urétrale à 6 mois de suivi. Ils n'ont pas rapportés d'effet secondaire ou de complication spécifique.

Les données sur l'efficacité et la tolérance à long terme de cette nouvelle alternative thérapeutique sont attendues avec intérêt. Les meilleures indications seraient représentées par les patients ayant des cellules musculaires résiduelles et une innervation intacte. Les mauvaises indications comprennent les patients irradiés et ceux présentant une fibrose locale. Les points faibles de ce traitement sont le prix et l'intervalle de 8 semaines entre le prélèvement et l'injection (140).

CHAPITRE 3

PLACE DES INJECTIONS

PERIURETHRALES DANS LA PEC

THERAPEUTIQUE

1. COMPARAISON DES RESULTATS DES INJECTIONS PERIURETHRALES AUX AUTRES APPROCHES THERAPEUTIQUES :

1.1. Chez la femme :

Seules quelques publications ont compares les resultats obtenus avec l'utilisation des agents comblants avec ceux obtenus avec les autres moyens therapeutiques pour le traitement de l'IUE chez la femme (72).

Ter Meulen et al. (148) ont compare l'efficacite des agents comblants aux modalites conservatrices en randomisant 47 patientes a l'injection du Macroplastique® Vs reeducation perineale. L'etude a objective un benefice du macroplastique a 3 mois, mais ne rapporte pas l'evolution des deux groupes a plus long terme. Ces resultats sont à relativiser vu que les patientes dans le bras 'reeducation' pratiquaient leurs exercices a domicile sans notion d'enseignement approprié des exercices ni de suivi de la bonne observance, et que les patientes dans le bras 'Macroplastique®, avaient auparavant beneficiee d'un traitement conservateur par reeducation avant le recrutement pour l'etude. La morbidite propre de la procedure d'injection periurethrale, la necessite et la frequence des reinjections et les couts additionnels qu'elle suppose sont des elements supplementaires à considerer.

Deux publications ont compare l'injection d'agent comblant au traitement chirurgical. Corcos et al. (149) ont randomise 133 patientes avec une IUE a l'injection de collagene ou au traitement chirurgical (Burch, bandelettes sous urethrales). L'efficacite avec l'injection de collagene (moins de 2.5grammes

d'urines au pad-test de 24h) était inférieur à celui obtenu par les autres modalités thérapeutiques à 12 mois (53.1% Vs 72.2% respectivement), cependant il n'y avait pas de différence significative sur les critères subjectifs (questionnaires), et les complications après injection de collagène étaient significativement moindres. Maher et al. (149) ont randomisé 45 patientes présentant une IUE avec ISI à la chirurgie (cervicocystopexies) ou injection d'agent comblant (Macroplastique®). La chirurgie était significativement plus efficace que les injections périurétrales à 12 mois, avec un moindre coût, mais avec une morbidité supérieure. L'évaluation des deux groupes à 62 mois (60% de réponse) a confirmé la supériorité de la chirurgie sur la continence (69% vs. 21%) et la satisfaction (69% Vs 29%, $p=0.057$). Ils ont conclu à l'intérêt des injections de Macroplastique® dans des indications précises.

1.2. Chez l'homme:

1 seule étude randomisée a comparé l'efficacité des injections d'agents comblants (Macroplastique) à la mise en place d'un sphincter urinaire artificiel (SUA) (151). Ils ont conclu que ces deux options thérapeutiques n'étaient pas destinées aux mêmes grades de l'incontinence urinaire d'effort après prostatectomie radicale, avec un avantage probable des patients avec une incontinence qualifiée de minime pour les injections de macroplastique puisqu'il n'y avait pas de différence significative à 48 mois comparé au SUA mais un coût de prise en charge inférieur. Le SAU était clairement supérieur pour les patients souffrant d'une incontinence sévère.

2. INDICATIONS ACTUELLES DES INJECTIONS PERIURETHRALES DANS LE TRAITEMENT DE L'IUE:

L'injection periurethrale d'agents comblants permet une amelioration immediate de la symptomatologie mais pas la guerison (recommandations de l'association europeenne d'urologie EAU (152) et del'association americaine d'urologie AUA (153)), avec une morbidite inferieure aux autres traitements chirurgicaux. Elle constitue une option thérapeutique dans les IUE de la femme, autant dans les formes avec les formes secondaires a l' ISI que dans les formes l'associant a une hypermobilité urethrale, chez les patientes qui ne souhaitent pas de traitement invasif, sous réserve qu'elles acceptent un taux de guérison/amélioration et une durée d'efficacité qui restent inférieurs compares aux autres traitements chirurgicaux. Ces patientes doivent etre averties la necessite de re-injections frequentes pour maintenir l'efficacite du traitement. Chez l'homme, l'injection ne permet qu'une amelioration de la qualite de vie de facon temporaire (EAU). Ce traitement peut egalement etre porpose aux patients âgés des deux sexes, a ceux avec des comorbidités et un risque anesthésique important, ou aux patients demandeurs (AUA).

L'efficacite et la securite a long terme des agents injectables ne peuvent etre affirmes avec certitudes par manque d'etudes suffisantes a long terme (AUA). Par ailleurs, l'EAU et l'AUA ne retiennent pas dans leurs recommandations la superiorite d'un agent injectable par rapport aux autres.

CONCLUSION

L'utilisation des injections periurethrales pour le traitement de l'incontinence urinaire d'effort est une option thérapeutique attractive. Elles permettent une amélioration rapide des symptômes d'incontinence. Cependant, les re-injections sont souvent indispensables, Les résultats restent inférieurs à ceux de la chirurgie, et ont tendance à se dégrader avec le temps. La bonne indication est le traitement de l'incontinence urinaire d'effort modérée dans un contexte d'âge avancé ou de comorbidité importante ou chez des patients demandeurs, au moins pour une période initiale de 12 mois. Le manque de suivi au long terme et d'études sur le coût des injections sur le système de santé de chaque pays impliquent la nécessité d'études cliniques spécifiques. Une vigilance continue est nécessaire pour évaluer l'évolution à long terme des patients injectés, notamment concernant la migration de particules. L'utilisation de cellules souches constitue une nouvelle avancée pour cette approche thérapeutique et promet de révolutionner le traitement de l'IUE à moyen terme.

REFERENCES

1. Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat JJ, Chartier-Kastler E, Richard F. Terminology of lower urinary tract dysfunction: French adaptation of the terminology of the International Continence Society. *Prog Urol*. 2004 Dec;14(6):1103-11.
2. Gersuny R: Über eine subcutane Prothese. *Z Heilkunde Wien Leipzig* 1900; 21:199.
3. Kelly HA, Dumm WM: Urinary incontinence in women without manifest injury to the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1914; 8:444-450.
4. Murless B. The injection treatment of stress incontinence. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1938;45:521-4
5. Elia G, Bergman A. Estrogen effects on the urethra: beneficial effects in women with genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:509–517
6. Brigitte Mauroy. Urètre normal et pathologique de la femme. EMC Urologie [18-400-A-10] Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 1996
7. Mondet F, Haab F, Thibault PH, Sebillé A. Histomorphometry and innervation of striated fibers in rat rhabdosphincter muscle. *J Urol* 1999
8. De Lancey JOL. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol* 1988; 72:296–301
9. Peruchini D, LeLancey JO, Patane L. The number and diameter of striated muscle fibers in the female urethra. *Neurourol Urodynam* 1997; 16:405–407

10. Haab F, Sebe P, Mondet F, Ciofu C. Functional Anatomy of the Bladder and Urethra in Females. In *The Urinary Sphincter*, Corcos J and Schick E, Marcel Dekker, Inc. 2001, p 872
11. Yiou R, Costa P, Haab F, Delmas V. Functional anatomy of the pelvic floor. *Prog Urol* 2009; 19(13):916-25.
12. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(6): 1713—20.
13. Junemann KP, Schmidt RA, Melch H, Tanagho EA. Neuroanatomy and the clinical significance of the external urethral sphincter. *Urol Int* 1987; 42:132–136
14. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. . *Urol Clin North Am.* 2001; 28(3): 473-90.
15. Bonnet P. L'anatomie pelvi-périnéale de l'homme. In *Les incontinences Urinaires de l'Homme, diagnostics et traitements*, Opsomer RJ and De Leval J. Springer 2011, p 432
16. Myers RP. The Male Striated Urethral Sphincter. In *The Urinary Sphincter*, Corcos J and Schick E, Marcel Dekker, Inc. 2001, p 872
17. Mirilas P, Skandalakis JE. Urogenital diaphragm: an erroneous concept casting its shadow over the sphincter urethrae and deep perineal space. *J Am Coll Surg.* 2004 Feb;198(2):279-90.

18. Hunskaar S., Lose G., Sykes D., Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries *BJU Int* 2004 ; 93 : 324-33
19. Fritel X., Ringa V., Varnoux N., Fauconnier A., Piaux S., Breart G. Mode of delivery and severe stress incontinence. A cross-sectional study among 2,625 perimenopausal women *BJOG* 2005 ; 112 : 1646-165
20. Glazener C.M., Herbison G.P., MacArthur C., Lancashire R., McGee M.A., Grant A.M., and al. New postnatal urinary incontinence: obstetric and other risk factors in primiparae *BJOG* 2006 ; 113 : 208-217
21. Groutz A, Helpman L, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. First vaginal delivery at an older age: Does it carry an extra risk for the development of stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn.* 2007; 26(6):779-82.
22. Grady D., Brown J.S., Vittinghoff E., Applegate W., Varner E., Snyder T. HERS Research Group Postmenopausal hormones and incontinence: the heart and estrogen/progestin replacement study *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 116-120
23. Steinauer J.E., Waetjen L.E., Vittinghoff E., Subak L.L., Hulley S.B., Grady D., and al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 940-945
24. Deffieux X, Hubeaux K, Amarenco G. Female urinary stress incontinence: analysis of pathophysiological hypothesis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008 Apr;37(2):186-96.

25. Blaivas, J.G. and C.A. Olsson, Stress incontinence: classification and surgical approach. *J Urol*, 1988. 139(4): p. 727-31.
26. Oelke M. and Roovers JP. Continence: Bladder Neck versus Mid-Urethra. In. Badlani GH, Davila GW, Michel MC, De la Rosette JMCH. Continence, current concepts and treatment strategies Springer-Verlag London Limited 2009, p 544
27. Koelbl H, Nitti V, Baessler K, Salvatore S, Sultan A, Yamaguchi O. Pathophysiology of Urinary Incontinence, Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, ed. Incontinence - 4th international consultation, Paris: Health Publications; 2009
28. Horbach, N.S. and D.R. Ostergard, Predicting intrinsic urethral sphincter dysfunction in women with stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 1994. 84(2): p. 188-92.
29. Perucchini, D., et al., Age effects on urethral striated muscle. I. Changes in number and diameter of striated muscle fibres in the ventral urethra. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): p. 351-5.
30. Perucchini, D., et al., Age effects on urethral striated muscle . II. Anatomic location of muscle loss. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): p. 356-60.
31. Strasser H., Tiefenthaler M., Steinlechner M., Bartsch G., Konwalinka G. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells *Lancet* 1999 ; 354 : 918-919

32. Mebust, W.K., et al., Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol, 1989. 141(2): p. 243-7.
33. Holtgrewe, H.L., et al., Transurethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol, 1989. 141(2): p. 248-53.
34. Kuntz, R.M., et al., 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(3): p. 1012-6.
35. Montorsi, F., et al., Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2004. 172(5 Pt 1): p. 1926-9
36. Horasanli, K., et al., Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. Urology, 2008. 71(2): p. 247-51.
37. Zorn, K.C., et al., Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. Eur Urol, 2007. 51(3): p. 755-62; discussion 763.

38. Donnellan, S.M., et al., Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: Objective and subjective analysis. *Urology*, 1997. 49(2): p. 225-230
39. Smither AR, Guralnick ML, Davis NB, See WA. Quantifying the natural history of post-radical prostatectomy incontinence using objective pad test data. *BMC Urol*. 2007 Feb 5;7:2.
40. Von Bodman C, Matsushita K, Savage C, Matikainen MP, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F, Akin O, Sandhu JS. Recovery of urinary function after radical prostatectomy: predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):945-50
41. Lowe, B.A., Preservation of the anterior urethral ligamentous attachments in maintaining post-prostatectomy urinary continence: a comparative study. *J Urol*, 1997. 158(6): p. 2137-41.
42. Lowe, B.A., Comparison of bladder neck preservation to bladder neck resection in maintaining postrostatectomy urinary continence. *Urology*, 1996. 48(6): p. 889-93.
43. Kaye, K.W., et al., Urinary continence after radical retropubic prostatectomy. Analysis and synthesis of contributing factors: a unified concept. *Br J Urol*, 1997. 80(3): p. 444-501.

44. Horie, S., et al., Urinary incontinence after non-nerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. *Urology*, 1999. 53(3): p. 561-7
45. Sanderson, K.M., et al., Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176(5): p. 2025-31
46. Flam TA, Peyromaure M, Chauveinc L, Thiounn N, Firmin F, Cosset JM, Bernard D.. Post-brachytherapy transurethral resection of the prostate in patients with localized prostate cancer. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):108-11.
47. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):808-12.
48. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1257-80.
49. Appell RA, Winters JC: Injection therapy for urinary incontinence. In: Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, et al ed. *Campbell-Walsh urology*, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007:2272-2287.
50. Herschorn S. Injection Therapy for Urinary Incontinence. In In: Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, et al ed. *Campbell-Walsh urology*, Philadelphia: Saunders Elsevier 2010; 2168-2185

51. Smith AR, Dmochowski RR, Hilton P, et al: Surgery for urinary incontinence in women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, ed. Incontinence—4th international consultation, Paris: Health Publications; 2009:1191-1272.
52. Monga AK, Robinson D, Stanton SL. Periurethral collagen injections for genuine stress incontinence: a 2-year follow-up. *Br J Urol.* 1995 Aug;76(2):156-60.
53. Khullar V, Cardozo LD, Abbott D, et al: GAX collagen in the treatment of urinary incontinence in elderly women: a two year follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(1):96-99.
54. Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al: Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1):213-240.
55. Dmochowski RR, Blaivas JM, Gormley EA, Juma S, Karram MM, Lightner DJ, Lubner KM, Rovner ES, Staskin DR, Winters JC, Appell RA; Female Stress Urinary Incontinence Update Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc, Whetter LE. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. *J Urol.* 2010 May;183(5):1906-14..

56. Hosker G, Rosier P, Gajewski J, et al: Dynamic testing. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, ed. Incontinence—4th international consultation, Paris: Health Publications; 2009:413-522.
57. Fanti JA, Newman DK, Colling J, et al. Urinary incontinence in adults: acute and chronic management. Clinical practice guideline no. 2 update. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996.
58. Cortesse A; Committee on Women's Urology and pelvipereineology, French Association of Urology. Guidelines for treatment of non-neurological urinary incontinence in women using periurethral injections. Prog Urol. 2010 Feb;20 Suppl 2:S146-9.
59. Kuhn A, Stadlmayr W, Lengsfeld, Mueller MD. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? Int Urogynecol J 2008;19:817-21.
60. Hurtado EA and Rodney A. Surgery for Stress Urinary Incontinence: Minimally Invasive Procedures In Badlani GH, Davila GW, Michel MC, De la Rosette JMCH. Continence, current concepts and treatment strategies Springer-Verlag London Limited 2009, p 544
61. Reynolds WS and Dmochowski RR Urethral Injection Therapy for Stress Urinary Incontinence. In Cardozo L and Staskin DR Textbook of female urology, 3rd edition 2010 Informa UK Ltd. P1171

62. Appell R: Collagen injections. In: Raz S, ed. Female urology, Philadelphia: WB Saunders; 1996:399-405.
63. Henalla SM, Hall V, Duckett JR, et al: A multicentre evaluation of a new surgical technique for urethral bulking in the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107(8):1035-1039
64. Tamanini JT, D'Ancona CA, Netto Jr NR: Treatment of intrinsic sphincter deficiency using the Macroplastique implantation system: two-year follow-up. *J Endourol* 2004; 18(9):906-911.
65. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ; Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis Best Practice Policy Panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1379-90.
66. Haab F. Peri-ureteral injections for stress urinary incontinence. *Prog Urol.* 1997 Apr;7(2):293-6.
67. Mayer RD, Dmochowski RR, Appell RA, et al: Multicenter prospective randomized 52-week trial of calcium hydroxylapatite versus bovine dermal collagen for treatment of stress urinary incontinence. *Urology* 2007; 69(5):876-880.
68. Gonzales de garibay S., Jimeno C., York M., Gomez P., Borruell S. Endoscopic autotransplantation of fat tissues in the treatment of urinary incontinence in the female. *J. Urol. (Paris)*, 1989, 95, 363-366

69. Santarosa R.P., Blaivas J.G. Periurethral injections of auto-logous fat for the treatment of sphincteric incontinence. *J. Urol.*, 1994, 151, 607-611.
70. Elzayat EA and Corcos J. urethral injectables in the management of stress urinary incontinence. In Raz S. and Rodrigez L. *Female urology*, 3rd edition, Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2008, p 1038
71. Lee PE, Kung RC, Drutz HP. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Urol* 2001; 165: 153–8
72. Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD003881.
73. Dmochowski RR, Appell RA. Advancements in minimally invasive treatments for female stress urinary incontinence: radiofrequency and bulk-ing agents. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 350–5.
74. Delustro F, Keefe J, Fong AT, Jolivette DM. The biochemistry, biology, and immunology of injectable collagens: Contigen Bard ® collagen implant in treatment of urinary incontinence. *Pediatr Surg Int* 1991; 6: 245–5
75. Kershen RT, Atala A: New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am* 1999; 26(1):81-94.

77. Winters J.C., Appell R. Periurethral injections of collagen in the treatment of intrinsic sphincteric deficiency in the female patient. *Urol. Clin. North Am.*, 1995, 22, 673-678

77. Shortliffe LM, Freiha FS, Kessler R, et al: Treatment of urinary incontinence by the periurethral implantation of glutaraldehyde cross-linked collagen. *J Urol* 1989; 141(3):538-541.

78. Herschorn S, Radomski SB: Collagen injections for genuine stress urinary incontinence: patient selection and durability. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8(1):18-24.

79. Gorton E, Stanton S, Monga A, et al: Periurethral collagen injection: a long-term follow-up study. *BJU Int* 1999; 84(9):966-971.

80. Elia G, Bergman A: Periurethral collagen implant: ultrasound assessment and prediction of outcome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996; 7(6):335-338.

81. Defreitas GA, Wilson TS, Zimmern PE, et al: Three-dimensional ultrasonography: an objective outcome tool to assess collagen distribution in women with stress urinary incontinence. *Urology* 2003; 62(2):232-236.

82. Herschorn S, Steele DJ, Radomski SB: Followup of intraurethral collagen for female stress urinary incontinence. *J Urol* 1996; 156(4):1305-1309.

83. Kim YH, Kattan MW, Boone TB: Correlation of urodynamic results and urethral coaptation with success after transurethral collagen injection. *Urology* 1997; 50(6):941-948.
84. Corcos J, Fournier C: Periurethral collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence: 4-year follow-up results. *Urology* 1999; 54(5):815-818.
85. Dmochowski RR, Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? *Urol* 2000; 56(Suppl 6A): 32–40.
86. Lightner DJ, Itano NB, Sweat SD, Chrouser KL, Fick F. Injectable agents: present and future. *Curr Urol Rep* 2002; 3: 408–13.
87. Starkman JS, Scarpero H, Dmochowski RR. Emerging periurethral bulk-ing agents for female stress urinary incontinence: is new necessarily better? *Curr Urol Rep* 2006; 7: 405–13
88. Carlin BI, Klutke CG: Development of urethrovaginal fistula following periurethral collagen injection. *J Urol* 2000; 164(1):124.
89. Pruthi RS, Petrus CD, Bundrick WJ: New onset vesicovaginal fistula after transurethral collagen injection in women who underwent cystectomy and orthotopic neobladder creation: presentation and definitive treatment. *J Urol* 2000; 164(5):1638-1639.

90. Bano F, Barrington JW, Dyer R: Comparison between porcine dermal implant (Permacol) and silicone injection (Macroplastique) for urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16(2):147-150.
91. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, Bernhard P, Westney OL, Herschorn S. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for female stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, single-blind study. *Urol*. 2009 Jan;181(1):204-10.
92. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, et al: Durability of urethral bulking agent injection for female stress urinary incontinence: 2-year multicenter study results. *J Urol* 2010; 183(4):1444-1449.
93. Barranger E, Fritel X, Kadoch O, Liou Y, Pigné A. Results of transurethral injection of silicone micro-implants for females with intrinsic sphincter deficiency. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1619-22
94. Ghoniem GM, Miller CJ. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013 Jan;24(1):27-36.
95. Henly DR, Barrett DM, Weiland TL, O'Connor MK, Malizia AA, Wein AJ. Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):2039-43

96. Madjar S, Covington-Nichols C, Secrest CL. New periurethral bulking agent for stress urinary incontinence: modified technique and early results. *J Urol* 2003; 170: 2327–9.
97. Lightner D, Calvosa C, Andersen R, et al: A new injectable bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: Results of a multicenter, randomized, controlled double-blind study of Durasphere. *Urology* 58:12-15, 2001.
98. Chrouser KL, Fick F, Goel A, et al: Carbon coated zirconium beads in beta-glucan gel and bovine glutaraldehyde cross-linked collagen injections for intrinsic sphincter deficiency: Continence and satisfaction after extended followup. *J Urol* 171:1152-1155, 2004
99. Pannek J, Brands FH, Senge T. Particle migration after transurethral injection of carbon coated beads for stress urinary incontinence. *J Urol* 2001; 166: 1350–3
100. Madjar S, Sharma AK, Waltzer WC, Frischer Z, Secrest CL. Periurethral mass formations following bulking agent injection for the treatment of urinary incontinence. *J Urol* 2006; 175: 1408–1410.
101. Ghoniem GM, Khater U. Urethral prolapsed after Durasphere injection. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 297–8.
102. Bucholz RW: Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395:44-52.

103. United States Food and Drug Administration. Coaptite® implanted device. www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p040047.html , 2005.
104. Palma PCR, Riccetto CLZ, Martins MHT, et al. Massive prolapse of the urethral mucosa following periurethral injection of calcium hydroxylapatite for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 670–1.
105. Lai HH, Hurtado EA, Appell RA. Large urethral prolapsed formation after calcium hydroxylapatite (Coaptite) injection. *Int Urogynecol J* 2008; 19: 1315–17.
106. Lose G, Mouritsen L, Nielsen JB. A new bulking agent (polyacrylamide hydrogel) for treating stress urinary incontinence in women. *BJUI* 2006; 98: 100–4
107. Toozs-Hobson P, Al-Singary W, Fynes M, Tegerstedt G, Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. . *Int Urogynecol J*. 2012 Oct;23(10):1373-8
108. Gopinath D, Smith AR, Reid FM. Periurethral abscess following polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2012 Nov;23(11):1645-8
109. Sender Herschorn S and Adonis Hijaz SA, urethral Injectables in the Management of SUI and Hypermobility. In Vasavada SP, Appell RA, Sand PK, Raz

S, Female Urology,Urogynecology, and VoidingDysfunction, Marcel Dekker NY, USA, 2005, p950

110. Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, et al: Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: Preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery* 43:1164-1175, 1998.

111. Wright KC, Greff RJ, Price RE. Experimental evaluation of cellulose acetate NF and ethylene-vinyl alcohol copolymer for selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 10:1207-1218, 1999

112. Hurtado E, McCrery R, Appell R. The safety and efficacy of ethylene vinyl alcohol copolymer as an intra-urethral bulking agent in women with intrinsic urethral deficiency. *Int Urogynecol J* 2007; 18: 869–73.

113. Dmochowski N, Hershorn S, Corcos J, et al: Multicenter random-ized controlled study to evaluate Uryx® urethral bulking agent in treating female stress urinary incontinence. Abstract presented at the 98th Annual American Urological Association Meeting, Chicago, April 26-May 1, 2003

114. Kuhn A, Stadlmayr W, Sohail A, Monga A. Long-term results and patients' satisfaction after transurethral ethylene vinyl alcohol (Tegress) injections: a two-centre study. *Int Urogynecol J* 2008; 19: 503–7.

115. Kirsch A, Hensel T, Scherz H, Koyle M. Injection therapy: advancing the treatment of vesicourethral reflux. *J Ped Urol* 2006; 2: 539–44.

116. Chapple CR, Haab F, Cervigni M, et al. An open, multicentre study of NASHA/Dx gel (Zuidex™) for the treatment of stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2005; 48: 488–94.
117. Stenberg AM, Larsson G, Johnson P. Urethral injection for stress urinary incontinence: long-term results with dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *Int Urogynecol J* 2003; 14: 335–8.
118. Lightner D, Rovner E, Corcos J, et al: Randomized controlled multisite trial of injected bulking agents for women with intrinsic sphincter deficiency: mid-urethral injection of Zuidex via the Implacer versus proximal urethral injection of Contigen cystoscopically. *Urology* 2009; 74(4):771-775.
119. Andersen RC. Long-term follow-up comparison of duraspHERE and contigen in the treatment of stress urinary incontinence. *J Low Genit Tract Dis.* 2002 Oct;6(4):239-43.
120. Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner-Hermanns R, Abrams P; Committee of the International Consultation on Incontinence. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):179-90
121. Hosker G, Rosier P, Gajewski J, et al: Dynamic testing. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, ed. *Incontinence—4th international consultation*, Paris: Health Publications; 2009:413-522.

122. Twiss C, Fleischmann N, Nitti VW. Correlation of abdominal leak point pressure with objective incontinence severity in men with post-radical prostatectomy stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 2005; 24(3):207-210.
123. Loughlin KR, Comiter CV. New technique for antegrade collagen injection for post-radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Urology*. 1999 Feb;53(2):410-1.
124. Appell RA, Vasavada SP, Rackley RR, Winters JC. Percutaneous antegrade collagen injection therapy for urinary incontinence following radical prostatectomy. *Urology*. 1996 Nov;48(5):769-72.
125. Westney OL, Bevan-Thomas R, Palmer JL, Cespedes RD, McGuire EJ. Transurethral collagen injections for male intrinsic sphincter deficiency: the University of Texas-Houston experience. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):994-7.
126. Aboseif SR, O'Connell HE, Usui A, McGuire EJ. Collagen injection for intrinsic sphincteric deficiency in men. *J Urol*. 1996 Jan;155(1):10-3.
127. Sánchez-Ortiz RF, Broderick GA, Chaikin DC, Malkowicz SB, Van Arsdalen K, Blander DS, Wein AJ. Collagen injection therapy for post-radical retropubic prostatectomy incontinence: role of Valsalva leak point pressure. *J Urol*. 1997 Dec;158(6):2132-6.
128. Smith DN, Appell RA, Rackley RR, Winters JC. Collagen injection therapy for post-prostatectomy incontinence. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):364-7.
129. Cespedes RD, Leng WW, McGuire EJ. Collagen injection therapy for postprostatectomy incontinence. *Urology* 1999; 54(4):597-602.

130. Comiter, 2002. Comiter CV: The male sling for stress urinary incontinence: a prospective study. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):597-601.
131. Onur R, Singla A: Comparison of bone-anchored male sling and collagen implant for the treatment of male incontinence. *Int J Urol* 2006; 13(9):1207-1211.
132. Gomes CM, Broderick GA, Sánchez -Ortiz RF, Preate D Jr, Rovner ES, Wein AJ. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence: impact of prior collagen injection on cost and clinical outcome. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):87-90.
133. Fourmarier M, de la Taille A, Azzouzi AR, Ballereau C, Desgranchamps F, Devonec M, Haillot O, Lukacs B, Castel E, Saussine C. Management of male urinary incontinence after radical prostatectomy (CTMH AFU 2006 - 4/5): place of intraurethral macroplastique injection, artificial urinary sphincter and cell therapy. *Prog Urol*. 2008 Feb;18(2):85-8.
134. Bugel H, Pfister C, Sibert L, Cappele O, Khalaf A, Grise P. Intraurethral Macroplastic injections in the treatment of urinary incontinence after prostatic surgery. *Prog Urol*. 1999 Dec;9(6):1068-76.
135. Kylmala T, Tainio H, Raitanen M, Tammela TLJ. Treatment of postoperative male urinary incontinence using transurethral macroplastique injections. *J Endourol* 2003;17:113.
136. Izes JK, Bihrlé W 3rd, Bihrlé R. Ileocecal valve resistance augmentation using glutaraldehyde cross-linked collagen: a canine model for endoscopic salvage of the leaking Indiana reservoir. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1369-71.

137. Smith JJ 3rd, Swierzewski SJ 3rd, Bihrlé W 3rd, Malone MJ, Libertino JA. Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked collagen for efferent limb incompetence in the Indiana reservoir. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):804-5.
138. Wilson S, Quek ML, Ginsberg DA: Transurethral injection of bulking agents for stress urinary incontinence following orthotopic neobladder reconstruction in women. *J Urol* 2004; 172(1):244-246.
139. Bent AE, Tutrone RT, McLennan MT, Lloyd LK, Kennelly MJ, Badlani G. Treatment of intrinsic sphincter deficiency using autologous ear chondrocytes as a bulking agent. *Neurourol Urodyn*. 2001;20(2):157-65.
140. Boissier R, Karsenty G. Cellular therapy and urinary incontinence *Prog Urol*. 2012 Jul;22(8):454-61.
141. Yiou R., Lefaucheur J.P., Atala A. The regeneration process of the striated urethral sphincter involves activation of intrinsic satellite cells. *Anat Embryol (Berl)* 2003;206:429-435.
142. Chancellor M.B., Yoshimura N., Pruchnic R., Huard J. Gene therapy strategies for urological dysfunction. *Trends Mol Med* 2001;7:301-306.
143. Gräs S, Lose G. The clinical relevance of cell-based therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Aug;90(8):815-24
142. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F, Ulmer H, Fussenegger M, Bartsch G, Strasser H. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int*. 2007 Nov;100(5):1081-5.

145. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H, Fussenegger M, Bartsch G, Strasser H. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):226-31.
146. Carr LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M, Chancellor MB. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol*. 2013 Feb;189(2):595-601
147. Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y, Iwaguro H, Matsukawa Y, Funahashi Y. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. *Int J Urol*. 2012 Jul;19(7):652-9.
148. ter Meulen PH, Berghmans LC, Nieman FH, van Kerrebroeck PE. Effects of Macroplastique Implantation System for stress urinary incontinence and urethral hypermobility in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009 Feb;20(2):177-83.
149. Corcos J, Collet JP, Shapiro S, Herschorn S, Radomski SB, Schick E, Gajewski JB, Benedetti A, MacRamallah E, Hyams B. Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology*. 2005 May;65(5):898-904.

150. Maher CF, O'Reilly BA, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter P. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. *BJOG*. 2005 Jun;112(6):797-801.
151. Imamoglu MA, Tuygun C, Bakirtas H, Yiğitbasi O, Kiper A. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*. 2005 Feb;47(2):209-13
152. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, Neisius A, de Ridder DJ, Tubaro A, Turner WH, Pickard RS. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1118-29.
153. Dmochowski RR, Blaivas JM, Gormley EA, Juma S, Karram MM, Lightner DJ, Lubner KM, Rovner ES, Staskin DR, Winters JC, Appell RA; Female Stress Urinary Incontinence Update Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc, Whetter LE. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. *J Urol*. 2010 May;183(5):1906-14.