

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 267

**ETAT DE L'ART DU TRAITEMENT MEDICAL
DANS L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Soukaina EL HADRATI
Née le 18 Décembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hypertrophie bénigne de la prostate – Traitement médical – Alpha-bloquants –
Inhibiteurs de 5-alpha-réductase – Inhibiteur phosphodiesterase de type 5.

JURY

Mr. A. IKEN

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. H. EN-NOUALI

Professeur de Radiologie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJA AFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A ALLAH
TOUT PUISSANT

Qui m'a inspiré, qui m'a guidé au bon chemin.

*Je vous dois ce que Je suis devenu louanges et
remerciements*

*Pour votre clémence omniprésence et
miséricorde.*

A MAMAN

Qui m'a accompagné, soutenu et ne m'a jamais laissé tomber, sans toi je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui, pour toutes les nuits blanches, les prières et les larmes que tu as versées, une maman comme toi il n'y en a pas deux. Je ne saurai te remercier assez et j'espère être à la hauteur de tes espérances un jour.

Je t'aime maman...

A MES DEUX TANTES NADIA ET SAMIRA

Parce que je sais que si la vie me trompe un jour, je sais que je serai entre de bonnes mains. Votre aide m'a toujours été précieuse. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A MA GRAND-MERE ADORÉE

A la personne qui m'est le plus cher au monde, à la gentillesse incarnée, à l'altruisme en personne, que dieu te garde parmi nous.

A MA SŒUR CHAIAME

Je pense que sur 24 ans tu as été la personne avec qui je me suis chamaillé le plus et en même temps celle avec qui je m'entends le plus. And because when it comes to serious stuff, nothing overcomes our sisterhood. To a better future my dear.

A NIAMA

Pour tous les schémas d'anatomie que tu m'as fait apprendre, et toutes les fois où tu es resté tard à m'attendre pour m'ouvrir la porte. Hate is a strong word that i love.

A TOUS MES FRÈRES ET SŒURS

Pour la famille un peu spéciale que nous avons, je vous aime. Wafae, my partner in crime, because we know we won't let each other down, no matter what. Fatima has sido y siempre serás mi hermana mayor, aunque sea la distancia entre nosotras...te amo un montón. To the closests, Mounaïm, i know i can always count on you to defend me, and Mjid thank you for all the times you helped me out with your knowledge in everything and for being the shipper to my infinite amount of orders. Abderrahim you wouldn't harm a fly, there is no such a thing as your heart's kindness.

A TOUS MES COUSINS ET COUSINE

Vous avez toujours été là, mes deuxième freres et sœurs. En gage de témoignage de mes sentiments d'amour et nos souvenirs partagés,

*je vous dédie ce travail et vous souhaite une
vie meilleure, pleine de bonheur, de prospérité et de
réussite Avec tout mon amour,
je vous souhaite un avenir souriant.*

*A mes très chers amis .. Ghita Himmi, Selwa El Gholebzouri,
Imane Mouhsine, Hatim Rouassi, Nazihi El Jouhari, Kawtar
Rahmoun, Imad Chahboune, Anass Moumen*

*Ce n'est pas pour rien qu'on dit que les amis c'est la
famille qu'on choisit, grâce à vous, le mot amitié a désormais
un tout autre sens pour moi. Pour les bons moments mais
surtout pour les pires, je souhaite à chacun de vous un
avenir meilleur.*

A Nissrine Bourakhoudor

*Mi amiga del alma, te lo dedico todo y te deseo lo mejor,
tal vez lograremos viajar juntas algún día.*

A Imad-eddine Chahboune

*Like two jigsaw pieces; you know, the weird, curvy edges.
Je ne te remercierai jamais assez, le meilleur est à venir.*

A Hajar Essangri,

*Plus de 7 ans sont passés, mais est ce que le dicton dit vrai ?
je te souhaite le plus brillant des futurs.*

*A mes chers amis et futurs confrères... Hala Lfarakh, Amine
Belkacemi, Youssef Garda, Ayman El Fassi, Sara Hassani,
Tanae El Ghali, Hajar Haddad, Omar Haji, Nauar El
Moussaoui, Chahida El hadrouji, Jaouad Lahjouji, Soufiane
Hassar, Amine Oussalem, Abdellah El bachti, Obada Barq,
Hamza Labied, Jihane Talssi, Saad Dandane, Zayd Boukili
Makhoukhi, Safa Sabur.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous
dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et
de bonheur.*

A mes collègues de la promotion 2010.

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de
soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-
être physique, psychique, et social*

*A tous ceux qui me sont chers
Et dont je n'ai pas pu citer le nom..*



Remerciements

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur A. IKEN

Professeur d'urologie A au CHU Avicennes Rabat

Pour le très grand honneur que vous me faites en acceptant de juger et de présider notre thèse. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquée mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Médecin LT-Colonel ABDELLATIF JANANE
Professeur d'urologie.*

Vous avez accepté d'encadrer ce travail malgré votre emploi du temps chargé ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, sans omettre votre flexibilité et disponibilité.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, et celles professionnelles font de vous un exemple à suivre.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur Le Médecin LT-Colonel MOHAMED OUKABLI
Professeur d'Anatomie Pathologique à l'HMIMV Rabat

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse malgré vos engagements professionnels.

Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

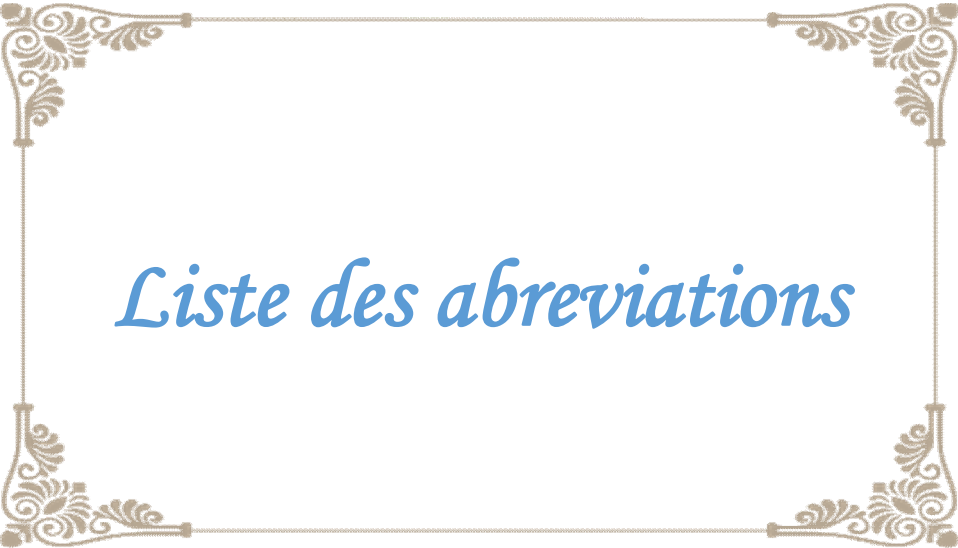
Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Le Médecin LT-Colonel Hassane EN-NOUALI
Professeur de radiologie à l'HMIMV Rabat

Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges malgré vos engagements professionnels.

En dehors de vos connaissances claires et précises, vos qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration et soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.



Liste des abreviations

Abréviations

ADH	: Hormone antidiurétique
AFU	: Association française d'urologie
5-ARI	: Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase
b-FGF	: Basic fibroblast growth factor
CDO	: Desmopressine à désintégration orale
COX	: Cyclo-oxygénase
DDAVP	: 1-désamino-8-D-arginine vasopressine
DHT	: 5 α -Di hydro-testostérone
DFGe	: Débit de Filtration Glomérulaire
EAU	: European association of urology
ECR	: Étude contrôlée randomisée
ED	: Dysfonction érectile
EGF	: Epidermal Growth Factor
EIAT	: Événements indésirables liés au traitement
EIG	: Événements indésirables graves
EPD	: Epaisseur de la paroi du detrusor
EPV	: Epaisseur de la paroi vésicale
ETR	: Echographie trans-rectale
FDA	: Food and Drug Administration
GMPc	: Guanosine monophosphate cyclique

HAS	: Haute autorité de santé
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
HV	: Hyperactivité vésicale
IIEF	: International Index of Erectile Function
IGFs	: Insulin-like growth factors
IPP	: Indice de protrusion prostatique
IPSS	: International Prostate Symptom Score
IU	: Incontinence urinaire
KGF	: Keratinocyte growth factor
LP	: Libération prolongée
MTOPS	: Medical Therapy of Prostatic Symptoms
MR	: Modified-release
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NP	: Niveau de preuve
OAB	: Overactive bladder
OCAS	: Oral-controlled absorption system
ODT	: Orally disintegrating tablet
OMS	: Organisation mondiale de santé
OSV	: Obstruction sous-vésicale
PCAR	: Presumed circle area ratio
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PDE	: Phosphodiesterase

PEO	: Oxyde de polyéthylène
PSA	: Antigène sérique prostatique
RAU	: Retention aigue d'urine
SBAU	: Symptômes du bas appareil urinaires
RPM	: Résidu post-mictionnel
TR	: Toucher rectal
TUBA	: Troubles urinaires du bas appareil
UIV	: Urographie intraveineuse
VDR	: Récepteur de la vitamine D
WMD	: Weighted Mean Difference.



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Les 4 zones selon la classification de McNeal

Figure 2 : Zone de transition selon la classification de McNeal

Figure 3 : Zone centrale selon la classification de McNeal

Figure 4 : Zone périphérique selon la classification de McNeal

Figure 5 : Stroma fibromusculaire dans la classification de McNeal

Figure 6 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal.

Figure 7 : Distribution artérielle de la prostate

Figure 8 : Branches de l'artère iliaque interne et leur projection sur le petit bassin masculin

Figure 9 : Drainage veineux de la vessie et des organes génitaux masculins

Figure 10 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme

Figure 11 : Drainage Lymphatique des organes génitaux masculins

Figure 12 : embryologie de la prostate

Figure 13 : Les glandes tubulo-alvéolaires

Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique

Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate.

Figure 16 : Prévalence des troubles urinaires du bas appareil modéré à sévères (international prostate scoring system ≥ 8) d'après Robertson et al.

Figure 17 : Réponse de la vessie à une HBP

Figure 18 : Symptômes cliniques de l'HBP

Figure 19 : Modalités pratiques de la réalisation du toucher rectal

Figure 20 : Résidu vésical en échographie sus pubienne

Figure 21 : Images de retentissement vésical de l'HBP

Figure 22 : *Pygeum africanum*

Figure 23 : Feuilles et fruits de *Serenoa repens*

Figure 24 : Répartition des récepteurs de la vessie

Figure 25 : Principe de gélification du système OCAS®

Figure 26 : Mécanisme d'action du finastéride sur une cellule glandulaire de la prostate

Liste des tableaux

Figure 1 : Les 4 zones selon la classification de McNeal

Tableau I : Les spécialités alpha1-bloquantes

Tableau II : Blocage des récepteurs al adrénrgiques prostatiques et aortiques.

Tableau III : Sélection d'études contrôlées portant sur les alpha1-bloquants

Tableau IV : Contre-indications des alpha-bloquants.

Tableau V : Principales études randomisées portant sur les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une augmentation du volume de la prostate.

Tableau VI : Principales études randomisées portant sur les anticholinergiques

Tableau VII : Efficacité des IPDE-5 sur les SBAU de l'homme adulte

Tableau VIII : Etudes cliniques sur la desmopressine pour le traitement de la polyurie nocturne de l'homme adulte.

Tableau IX : Etudes randomisées ayant comparé un alpha-bloquant, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase et chacune des monothérapies pour le traitement des hommes présentant des SBAU en rapport avec une augmentation de volume de la prostate

Tableau X : Effet de l'association antimuscarinique et alpha-bloquant

Tableau XI : molécules utilisées en cas d'obstruction symptomatique avec SBAU : petite prostate (< 30 cc)

Tableau XII : Sélection d'études contrôlées portant sur les alpha1-bloquants

Tableau XIII : molécules utilisées en cas d'obstruction symptomatique avec SBAU : large prostate (> 30 cc)

Tableau XIV : Principales études randomisées portant sur les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une augmentation du volume de la prostate.

Tableau XV : Principales études randomisées portant sur les anticholinergiques

Tableau XVI : Médicaments utilisés pour le traitement de la nycturie et de l'énurésie nocturne

Tableau XVII : Effets de l'association anti-muscarinique et alpha-bloquant



Sommaire

Chapitre A : Introduction	1
Chapitre B : Anatomie de la prostate	3
I.Organogénèse	4
II.Anatomie	4
1. Anatomie descriptive	4
2. Situation et morphologie externe	5
3. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique	6
4. Les lobes de la prostate	6
5. Anatomie zonale	7
6. Vascularisation-innervation	13
a. Vascularisation artérielle	13
b. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique	15
c. Drainage lymphatique	16
d. Innervation	18
Chapitre C : Embryologie, Histologie et Physiologie de la prostate	20
I.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	21
II.RAPPEL HISTOLOGIQUE	23
III - Physiologie	26
Chapitre D: L'hypertrophie bénigne de la prostate	28
I – Epidémiologie	29

II - Etiopathogénie	30
III - Anatomopathologie	31
IV - Signes cliniques	34
1. Réponse de la vessie à une HBP	34
2. Les troubles mictionnels (Mottet N, 1990)	35
3. Les complications (ANAES, 2003)	36
3.1. Rétention aigue d'urines.....	37
3.2. Résidu post-mictionnel.....	37
3.3. Retentissement sur le haut appareil	37
3.4. Calcul vésical.....	38
3.5. Hématurie d'origine prostatique, diagnostic d'élimination	38
3.6. Infection urinaire.....	38
V - Diagnostic	39
A. Circonstances de découverte	39
B. Etude clinique	40
1 Anamnèse	40
2 Questionnaires de scores symptomatiques	41
a- Le Score international des symptômes de la prostate (IPSS)	41
b- La Consultation internationale sur le Questionnaire sur l'Incontinence (ICIQ-MLUTS).....	42
c- Score danois de symptômes de la prostate (DAN-PSS).....	42

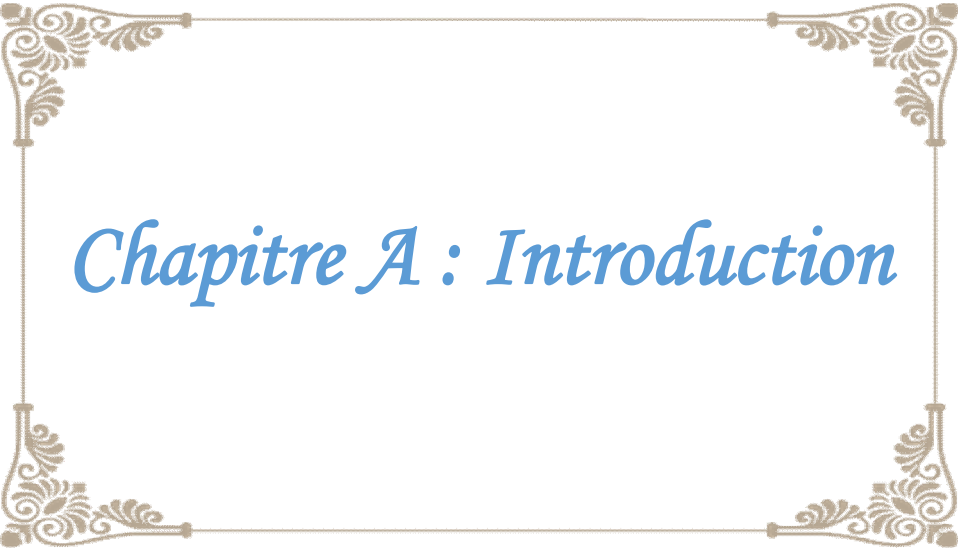
3 Le catalogue mictionnel	42
4 Examen physique et toucher rectal	42
5 Etude paraclinique	45
Biologie	45
Imagerie et autres	49
VI. Diagnostic différentiel	57
VII- Stratégie thérapeutique après le bilan diagnostique	58
VIII. Traitement medical.....	59
1. Abstention – Surveillance	59
2. Mesures hygiéno-diététiques	60
3. Placebo	61
4. La phytothérapie	62
4.1.Le Pygeum africanum (TADENAN®)	62
4.1.1. Efficacité clinique	63
4.1.2. Mode d'action	64
4.1.3. Présentation et posologie	64
4.1.4. Effets secondaires	64
4.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	65
4.2. Le Serenoa repens (PERMIXON®)	65
4.2.1. Structure.....	66
4.2.2. Efficacité clinique	66

4.2.3. Mode d'action	67
4.2.4. Présentation et posologie	68
4.2.5. Effets secondaires	68
4.2.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	68
5. Les alpha-1-bloquants	68
5.1. Généralités	69
5.1.1. Justification de l'emploi des antagonistes des récepteurs α_1 dans l'HBP	69
5.1.2. Mode d'action	70
5.2. Les spécialités	71
5.2.1. Le chlorhydrate d'alfuzosine	72
A - Posologie et mode d'administration	72
B - Propriétés pharmacologiques	72
C - Posologies particulières	73
5.2.2. Le mésylate de doxazosine	73
A - Posologie et mode d'administration	73
B - Propriétés pharmacologiques	73
C - Posologies particulières	74
5.2.3. Le chlorhydrate de tamsulosine	75
A - Posologie et mode d'administration	75
B - Propriétés pharmacologiques	75

C - Posologies particulières	77
5.3. L'efficacité clinique des α 1-bloquants	79
5.4. Contre-indications	83
5.5. Interactions.....	83
5.6. Effets indésirables	84
5.7. Le surdosage	85
6. Les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase	85
6.1. Propriétés communes	86
6.1.1. Présentation et posologie	86
6.1.2. Les contre-indications	87
6.1.3. Les effets indésirables et interactions médicamenteuses	87
6.1.4. PSA et inhibiteur de la 5 α -réductase.....	87
6.2. Le finastéride	88
A - Les propriétés pharmacodynamiques	88
B - Les propriétés pharmacocinétiques.....	88
6.3. Le dutastéride.....	89
6.3.1. Les propriétés pharmacodynamiques.....	89
6.3.2. Les propriétés pharmacocinétiques.....	90
6.3.3. L'efficacité clinique des 5 alpha-réductase	90
7. Les anticholinergiques	93
8. Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase	96

9. Les analogues de la Vasopressine (desmopressine)	101
10. Association médicamenteuse	103
IX. Suivi	107
1. Surveillance attentive	107
2. Traitement médical	107
X. Matériels méthodes et résultats.....	108
XI. Discussion.....	109
1- Introduction	109
2- Surveillance	110
3- Extraits de plante	111
4- Traitements médicaux de référence	113
a- Alpha-bloquants.....	113
b- Inhibiteurs de la 5-alpha réductase.....	123
5- Autres traitements médicaux ayant fait la preuve de leur efficacité dans l'hyperplasie bénigne de prostate	129
a- Anticholinergiques.....	129
b- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	134
c- Vasopressine (Desmopressine)	139
d- Association alpha-bloquant + inhibiteurs de la 5-alpha réductase	141
e- Association alpha bloquant+les antagonistes des récepteurs muscariniques	141

f- Associations de PDE-5	143
6- Techniques émergentes : Agents intraprostatiques	143
7- Perspectives futures dans le traitement médical de l'HBP	145
XII. Conclusion.....	149
XIII. Résumé.....	150
XIV. ANNEXE.....	153
XV. Références	154



Chapitre A : Introduction

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) constitue un obstacle sous-vésical à l'écoulement des urines (signes obstructifs) et peut entraîner une réaction de la paroi vésicale (hyperactivité vésicale).

L'HBP est une affection bénigne fréquente constituant un obstacle sous-vésical, occasionnant des symptômes urinaires du bas appareil (SBAU) altérant la qualité de vie et pouvant être à l'origine de complications potentiellement graves. Elle correspond à une hyperplasie des glandes de la prostate péri-urétrale (zone de transition de la prostate).

La symptomatologie peut être stable ou s'aggraver plus ou moins rapidement, sans qu'il y ait de parallélisme entre le volume d'une HBP et la gravité des symptômes.

Chapitre B :
Anatomie de la prostate

I. Organogénèse :

La formation des voies génitales passe par un stade initial indifférencié. C'est au cours de la 7ème semaine que s'effectuera la différenciation dans le sens mâle. La prostate alors se développe à partir d'excroissances entoblastiques de la face postérieure de l'urètre prostatique dans le courant de la 12e semaine. Si l'épithélium glandulaire de la prostate se développe à partir des cellules entoblastiques, le stroma et la musculature lisse eux, se développent à partir du mésoblaste environnant dont l'effet inducteur est soumis à l'action de la DHT. La glande devient active à partir de la 15e semaine. Elle englobe à ce stade les canaux éjaculateurs et l'utricule prostatique ainsi que l'urètre prostatique. Ce n'est qu'après 20 semaines que les œstrogènes maternels favorisent la ramification des glandes prostatiques.

Juste après la naissance, l'épithélium malpighien métaplasique est remplacé par un épithélium cylindrique.

La prostate, avec un poids de 4 à 5g à la naissance, se développe très faiblement jusqu'à la puberté où cette croissance booste avec une augmentation de 2g/an pour atteindre entre 15 à 20 g et un diamètre maximale entre 3 et 4 cm à l'âge de 25ans.

Une deuxième période de croissance prostatique peut s'observer vers la quarantaine.

II. Anatomie :

1. Anatomie descriptive :

La prostate est un organe musculo-glandulaire situé au carrefour des voies urinaires et spermatiques. Elle est d'une grande importance physiologique et pathologique. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

Elle a la forme d'une châtaigne, de consistance ferme et élastique.

A la naissance la prostate est peu développée. Ce n'est qu'à la puberté qu'elle commence à s'accroître sous dépendance androgénique.

Chez l'adulte, elle mesure en moyenne 25 à 30 mm de hauteur, 40 mm de largeur à la base et 25 mm d'épaisseur. Elle pèse alors 20 à 25 grammes.

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires responsables d'une altération de la qualité de vie.

L'organisation, la topographie et les rapports anatomiques de la prostate sont des éléments importants pour comprendre son rôle combiné tant dans la sphère génitale que dans la sphère urinaire. Ceci est inéluctable pour les étapes diagnostiques et thérapeutiques qui constituent le quotidien du clinicien.

2. Situation et morphologie externe :

La glande prostatique est une glande exocrine pelvienne médiane de forme conique à base supérieure et apex inférieur, située dans le petit bassin,

- 1) Juste sous la vessie
- 2) Derrière la symphyse pubienne
- 3) En avant du rectum
- 4) Et au dessus du plancher pelvien.

Elle présente, une face antérieure et une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical.

La gaine hypogastrique, un tissu conjonctif faisant continuité avec le fascia pelvien, recouvre le tout.

3. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique :

La prostate est traversée verticalement par une portion d'uretère, depuis le sommet jusqu'à la base, d'où sa dénomination : l'uretère prostatique.

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun.

Les canaux éjaculateurs traversent la prostate dans un plan parallèle à l'axe de l'urètre prostatique distal.

La connexion entre les voies urinaires et de la reproduction se fait dans la partie prostatique de l'urètre ; il est entouré à sa limite proximale d'un sphincter lisse qui, par contraction, empêche l'éjaculation rétrograde, et à sa limite distale d'un sphincter strié qui permet d'assurer la continence.

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins.

4. Les lobes de la prostate :

La glande prostatique comporte trois lobes : deux lobes latéraux réunis en avant par un isthme et en arrière par le lobe médian. Ce lobe médian est situé au-dessus de l'abouchement des canaux éjaculateurs qui amènent le sperme dans l'urètre prostatique.

Les lobes latéraux ont tendance à augmenter de volume avec l'âge, quant au lobe médian, sa croissance se fait vers un développement intravésical.

5. Anatomie zonale :

La prostate même si elle paraît homogène sur le plan macroscopique, comporte plusieurs zones dont la classification n'est toujours pas unifiée.

Mc Neal a décrit un modèle traitant la classification selon le component histologique. L'uretère se trouve être l'axe de référence sur le plan anatomique, faisant un angle antérieur de 35°, sépare les deux portions fibromusculaire en antérieur et glandulaire en postérieur. Ce dernier est dilaté dans les deux tiers supérieurs de la glande où il présente le veru montanum et où il est entouré du sphincter lisse.

Il existe quatre zones anatomiques, dont une sont fibromusculaire et trois sont glandulaires ; la centrale, périphérique et celle de transition occupant 70% de la prostate.

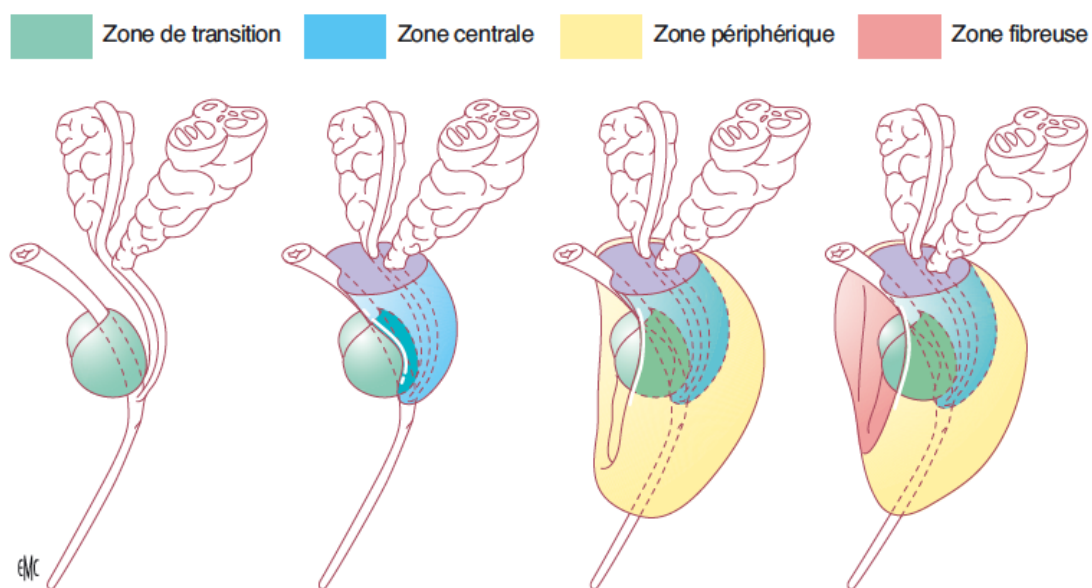


Figure 1. Les 4 zones selon la classification de MC Neal

La zone de transition : (figure 2) elle n'occupe que 5% du tissu glandulaire. Elle est composée de deux petits lobes bordant les faces postérolatérales et inférieures de l'urètre proximal au-dessus du veru montanum. Elle est le site exclusif de l'hyperplasie prostatique bénigne (avec les éléments glandulaires du sphincter préprostatique) et le siège de 20% des cancers.

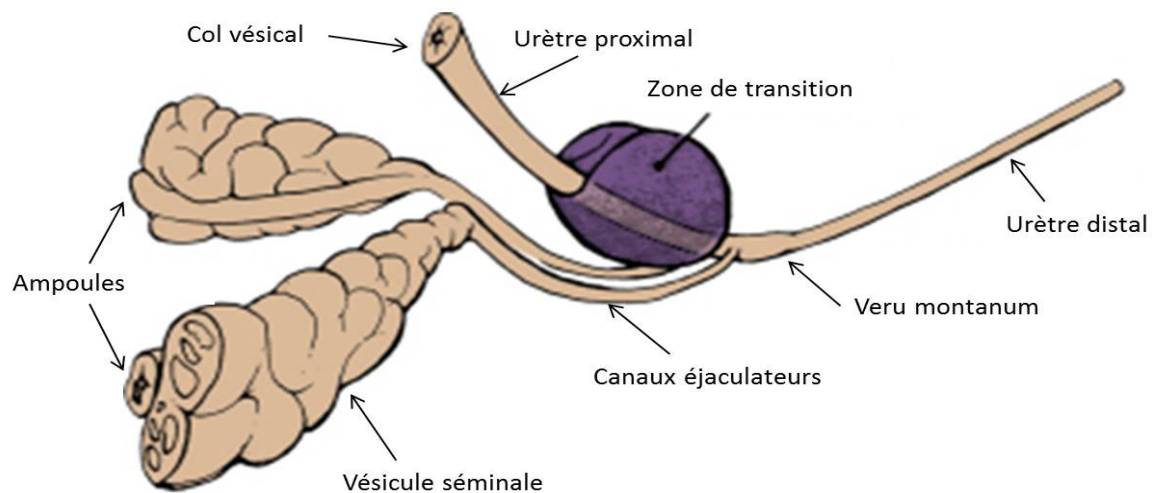


Figure 2. Zone de transition selon la classification de MC Neal [1] (MC Neal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35-49.)

La zone centrale : zone peu importante du tissu glandulaire (25%), située en arrière de la zone de transition, elle entoure les canaux éjaculateurs. Elle est au contact de l'urètre sus-montanal seulement dans le segment situé au-dessus du veru montanum. Elle est le siège de 10% des cancers. Elle s'atrophie avec l'âge.

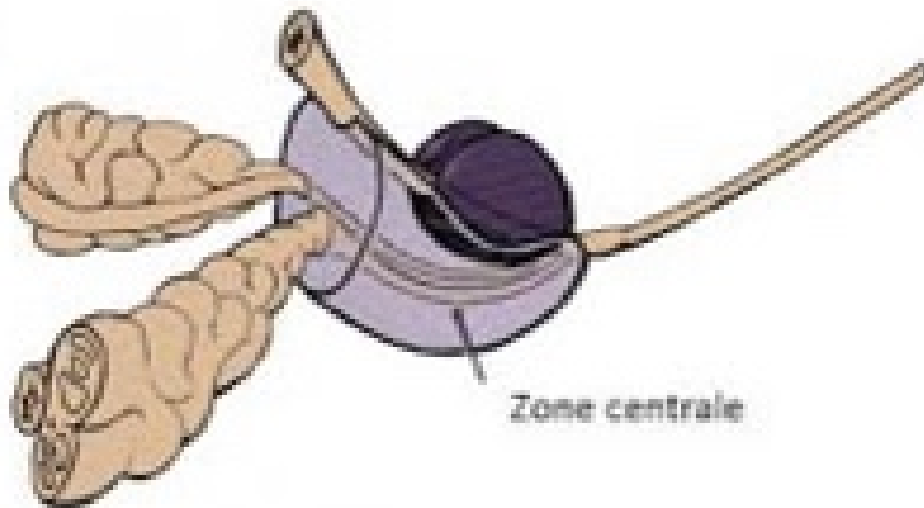


Figure 3. Zone centrale selon la classification de McNeal [1] (McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35-49.)

La zone périphérique : la zone la plus importante du tissu glandulaire (70%), entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Généralement le siège de prédilection pour 70% des cancers et prostatites. Mais reste accessible au toucher rectal et biopsies.

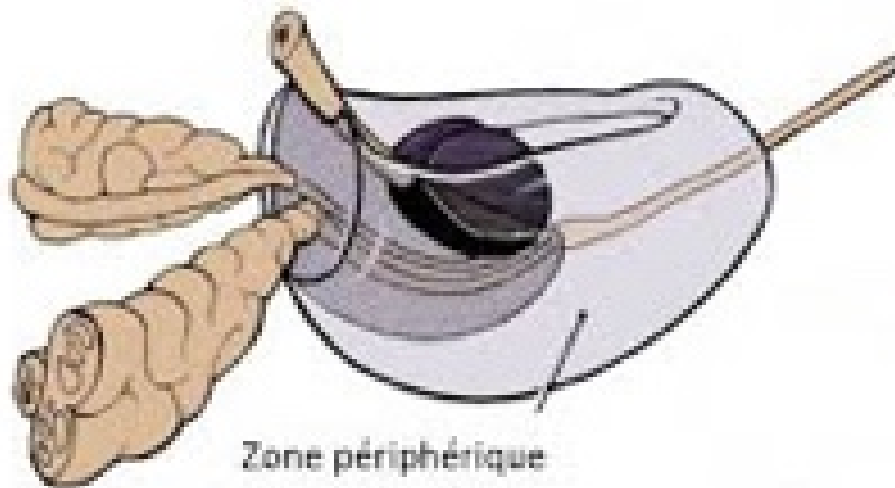


Figure 4. Zone périphérique selon la classification de McNeal [1] (McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35-49.)

Le stroma fibromusculaire antérieur : il occupe 30% de la prostate, il est développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Il est constitué de fibres musculaires lisses sans élément glandulaire, épais en avant et s'amenuise vers l'apex et en latéral, formant la capsule de la prostate. Son épaisseur maximale est de 0,5 à 1 cm.

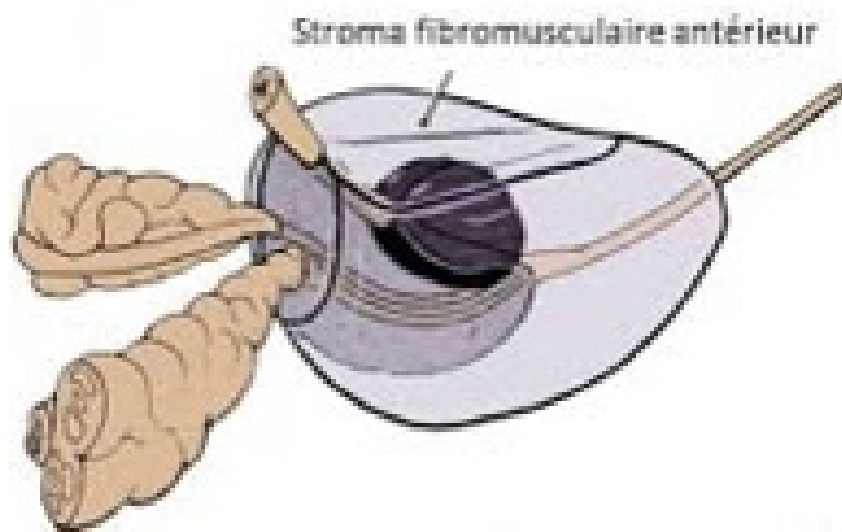


Figure 5. Stroma fibromusculaire dans la classification de McNeal [1] (McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35-49.)

Cette classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant ainsi expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies : l'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital.

- 1. canaux éjaculateurs
- 2. urètre
- 3. zone périurétrale
- 4. zone de transition
- 5. zone centrale
- 6. zone périphérique
- 7. stroma fibromusculaire antérieur

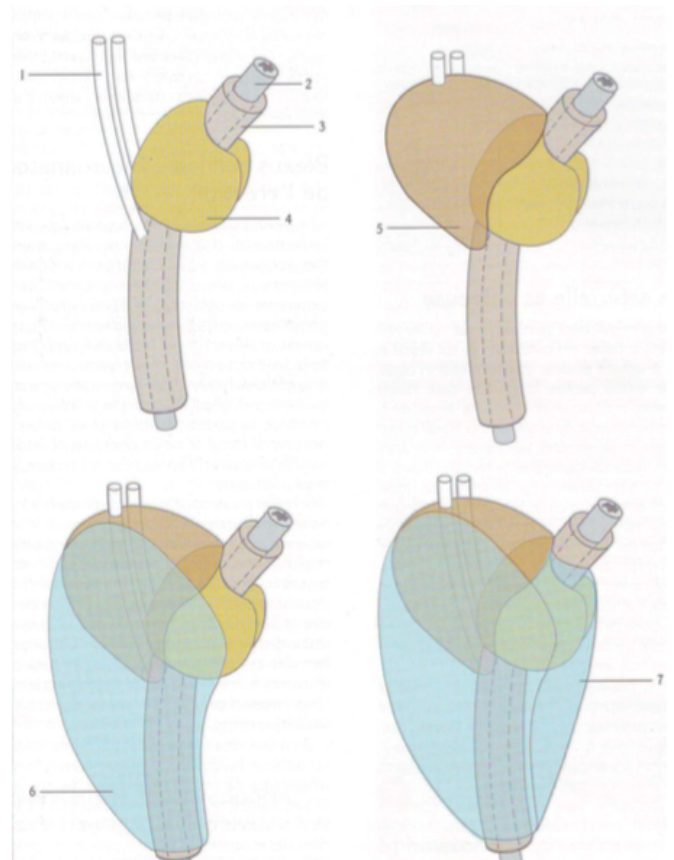


Figure 6. Anatomie zonale de la prostate selon McNeal. [2] (Abbou C., Dubernard JM, 2006)

6. Vascularisation-innervation : [3]

a. Vascularisation artérielle :

L'artère vésicale inférieure donne habituellement :

- une ou plusieurs branches vésico-prostatiques qui pénètrent la base de la prostate, près du col vésical, pour descendre le long de l'urètre prostatique jusqu'au Colliculus séminal. Elles vascularisent le col vésical, l'urètre, les conduits éjaculateurs et la portion prostatique adjacente, supra-colliculaire. Ce groupe d'artères se développe de façon importante en cas d'hypertrophie bénigne pour irriguer l'ensemble de cette néoformation. (Figure 6)

- des branches prostatiques qui parcourent les faces latérale et postérieure avant de pénétrer dans la glande. Elles vascularisent la majeure partie de la prostate (portion périphérique et partie infra-colliculaire).

- l'artère honteuse interne qui participe à la vascularisation de la zone fibromusculaire.

- l'artère du conduit défèrent et l'artère rectale moyenne participent accessoirement à sa vascularisation.

1. branche vésico-prostatique
2. artère vésicale inférieure
3. branche prostatique
4. colliculus séminal
5. prostate
6. urètre spongieux
7. territoire de la branche vésico-prostatique

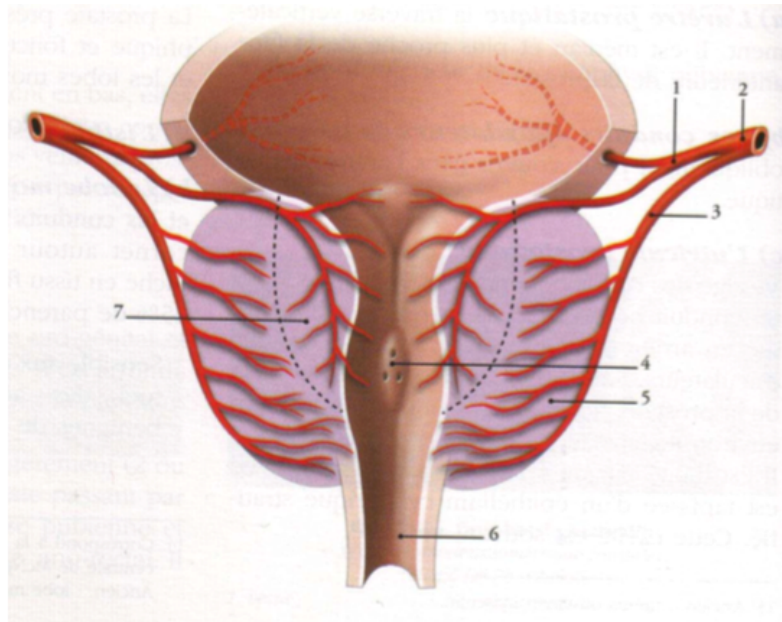


Figure 7. Distribution artérielle de la prostate (d'après Flocks) (Kamina P., 2005)

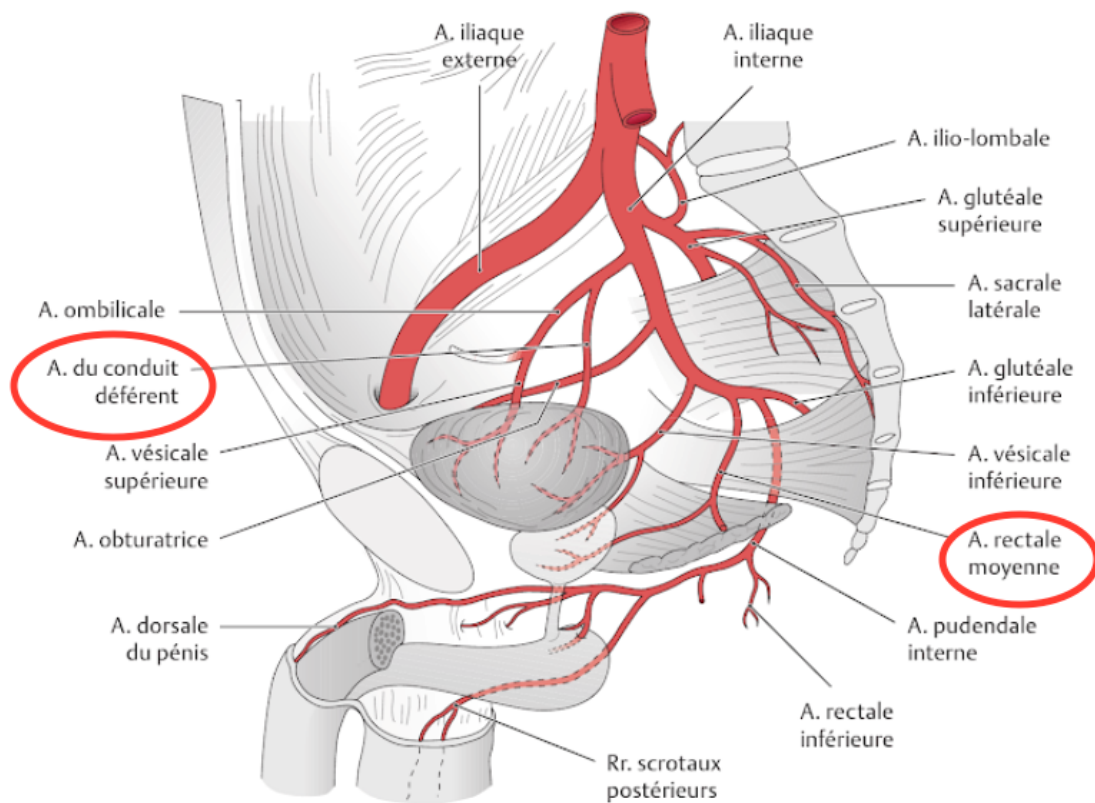


Figure 8. Branches de l'artère iliaque interne et leur projection sur le petit bassin masculin [4]

b. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique

Le retour veineux prostatique se jette dans le plexus de Santorini. Il se compose de trois groupes distincts :

- un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate ;
- deux groupes latéraux, intimement en relation avec le groupe antérieur grâce à de nombreuses veines communicantes qui traversent le fascia endopelvien. Ces deux groupes latéraux ont également des ramifications avec les plexus obturateurs.

L'ensemble du réseau veineux forme une sorte de maillage autour de la prostate, se réunissant en formant les veines vésicales inférieures qui se jettent dans la veine iliaque interne.

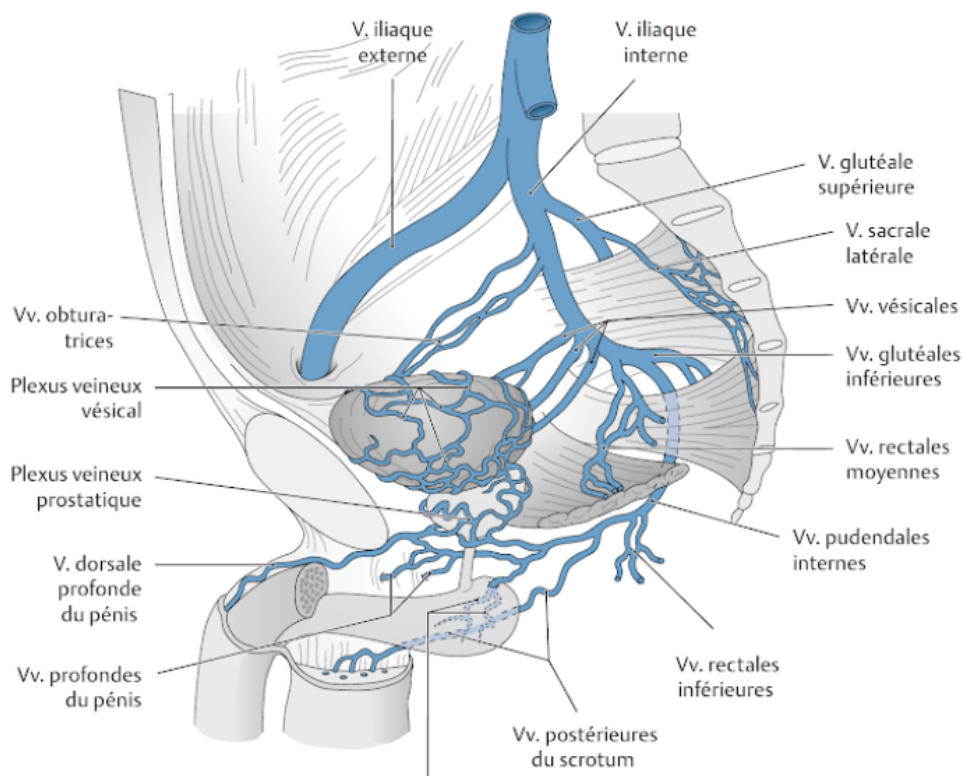


Figure 9. Drainage veineux de la vessie et des organes génitaux masculins [5] (Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3- Abdomen et pelvis - organes génitaux - page 339)

c. Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postéro-latéraux de la prostate principalement. Le drainage de la base prostatique se fait vers les lymphonoeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonoeuds artérioveineux de la même chaîne.

Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lymphonoeuds ombilical, vésicoprostatique et rectal, dans l'émergence des branches à leur origine sur l'artère iliaque interne.

L'apex prostatique se draine par des collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus dans l'axe des lames sacro pubiennes puis vers les lymphonoeuds sacraux latéraux du groupe iliaque interne ou vers les lymphonoeuds présacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonoeuds pudental situé sous le ligament sacroépineux.

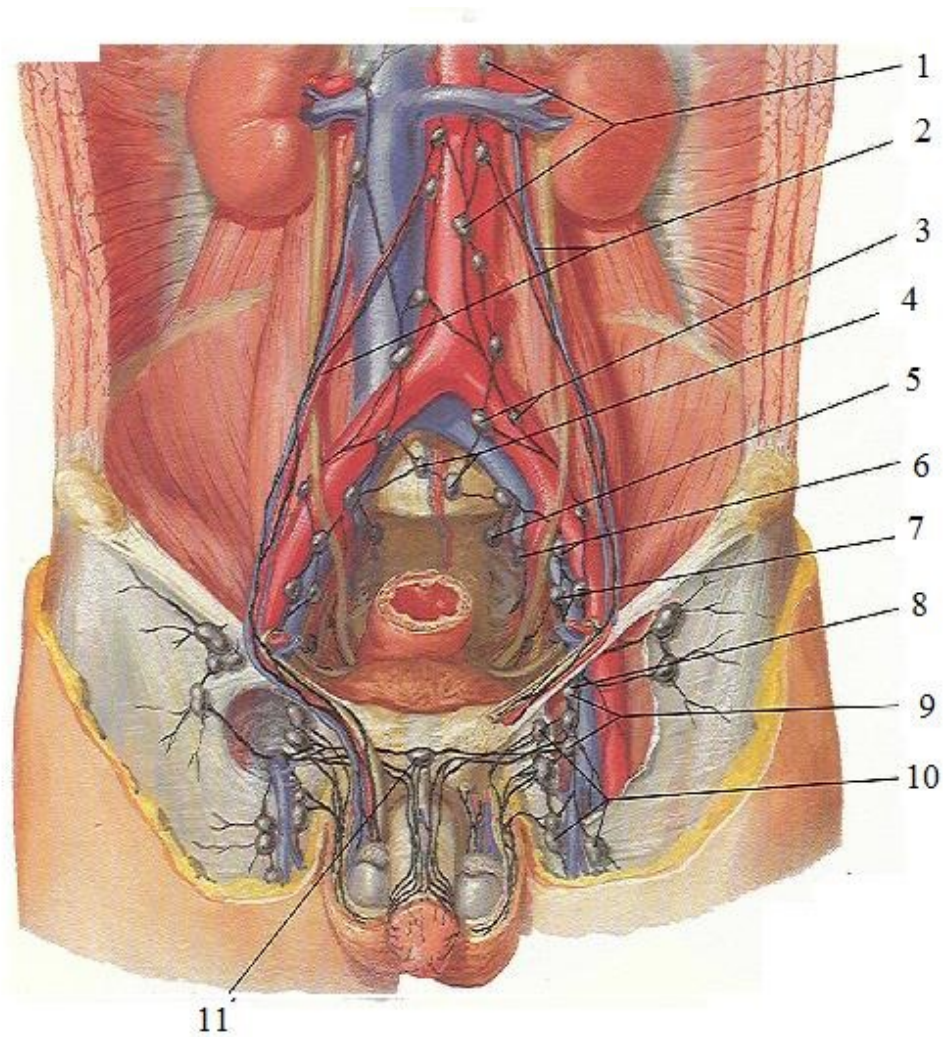


Figure 10 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme
(atlas anatomie) [6]

- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Nœuds pré-aortiques | 7. Nœuds iliaques externes |
| 2. Trajets depuis les testicules | 8. Nœud inguinal profond suprême |
| 3. Nœuds iliaques communs | 9. Nœuds inguinaux profonds |
| 4. Nœuds du promontoire | 10. Nœuds inguinaux superficielles |
| 5. Nœud sacral | 11. Nœud presymphysaire |
| 6. Nœuds iliaques internes | |

d. Innervation

L'innervation prostatique est double, avec à la fois un contingent sympathique (le nerf hypogastrique) et un autre parasympathique (le splanchnique pelvien) à partir des plexus pelviens. Ils cheminent dans des pédicules situés latéralement et pénètrent dans la prostate au niveau de deux zones de faiblesse :

- en haut au niveau de la base ;
- en bas au niveau de l'apex.

Le nerf sympathique stimule les récepteurs α_1 adrénergiques des fibres musculaires lisses et permet ainsi l'excrétion du contenu de la glande. Le nerf parasympathique est impliqué surtout dans l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire.

Les récepteurs β sont nombreux au niveau de la calotte vésicale. Les récepteurs α sont nombreux au niveau du col de l'urètre prostatique et de la capsule prostatique. Le detrusor (ensemble de la musculature de la vessie) comprend une innervation parasympathique acétylcholinergique et accessoirement sympathique par des récepteurs β .

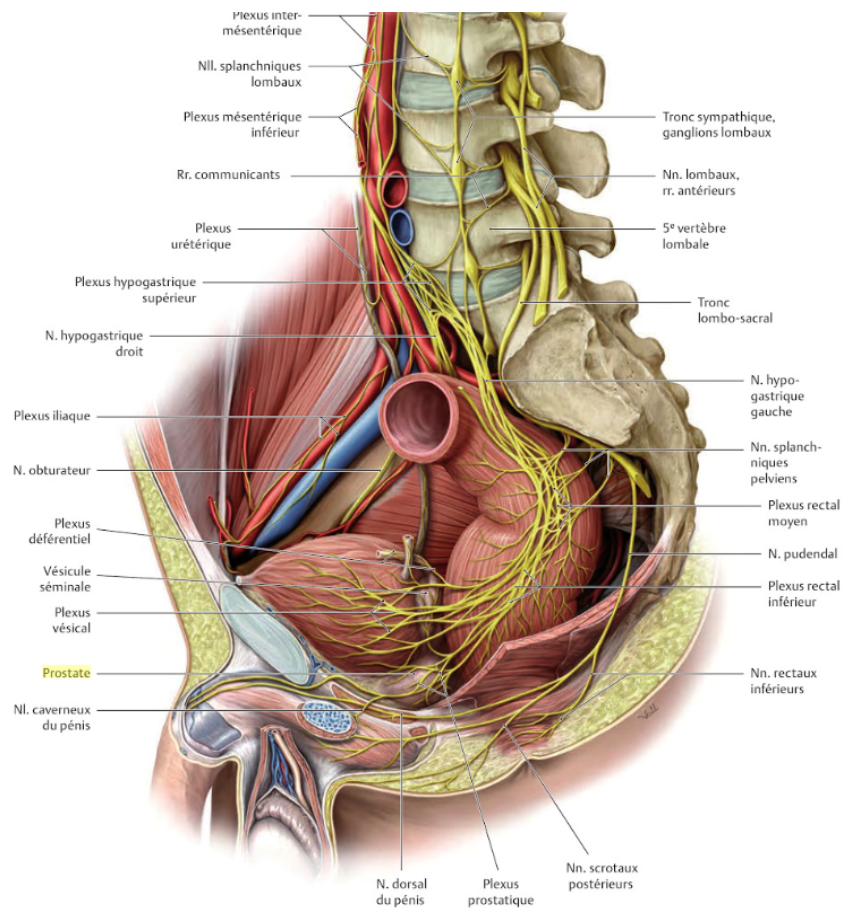


Figure 11. Drainage Lymphatique des organes génitaux masculins [7] (Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3- Abdomen et pelvis - organes génitaux - page 346)

*Chapitre C : Embryologie,
Histologie et Physiologie
de la prostate*

I.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :

Au 2^{ème} mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Veru montanum et qui sépare le segment proximal du segment distal. Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule déférentielle du côté latéral. Le mésenchyme entourant le canal de Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus fibromusculaires formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

Toutes les parois du sinus urogénital sont tapissées de bourgeons glandulaires qui vont se différencier sous l'influence du stroma.

***Au niveau de l'urètre distal** : Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital. Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeal. Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborescent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéro-inférieure est la zone périphérique de McNeal. Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

***Au niveau de l'urètre proximal** : les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du Veru montanum s'arborescent en deux petits lobes para sagittaux. C'est la zone de transition de McNeal. Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires.

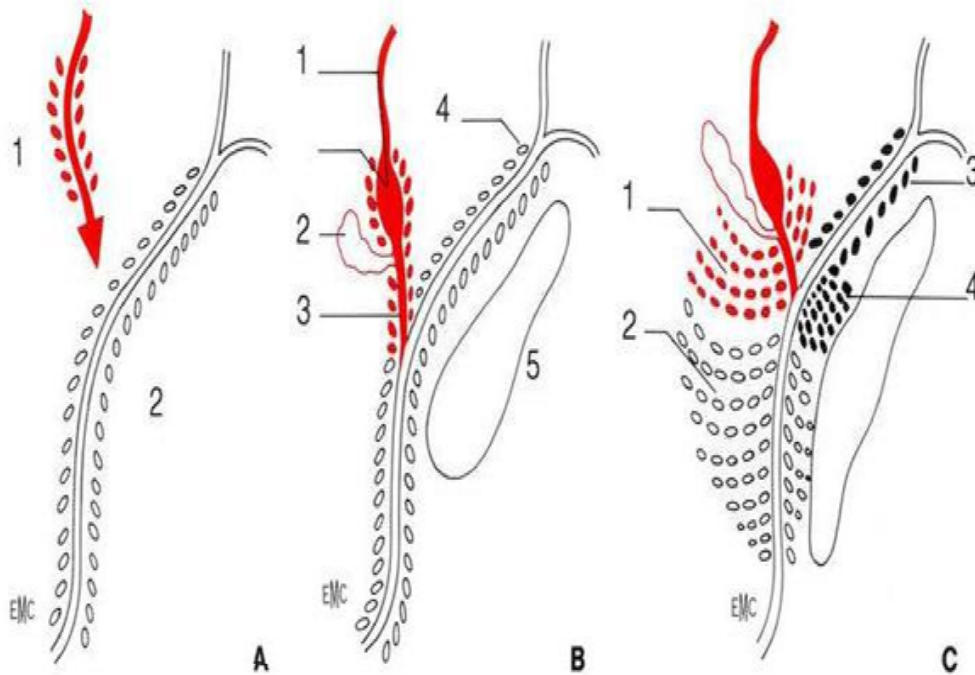


Figure 12. Embryologie de la prostate. [8]

A : le carrefour uro-génital ; 1 : canal de wolf ; 2 : sinus urogénital.

B : voies génitales , le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur ; 1 : défèrent et ampoule déférentielle ; 2 : vésicule séminale ; 3 : canal éjaculateur ; 4 : bourgeon glandulaire.

C : prolifération des zones centrales, périphériques et de transition ; 1 : zone centrale ; 2 : zone périphérique ; 3 : glande périurétrale d'Albarran ; 4 : zone de transition.

II.RAPPEL HISTOLOGIQUE :

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comporte une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [9].

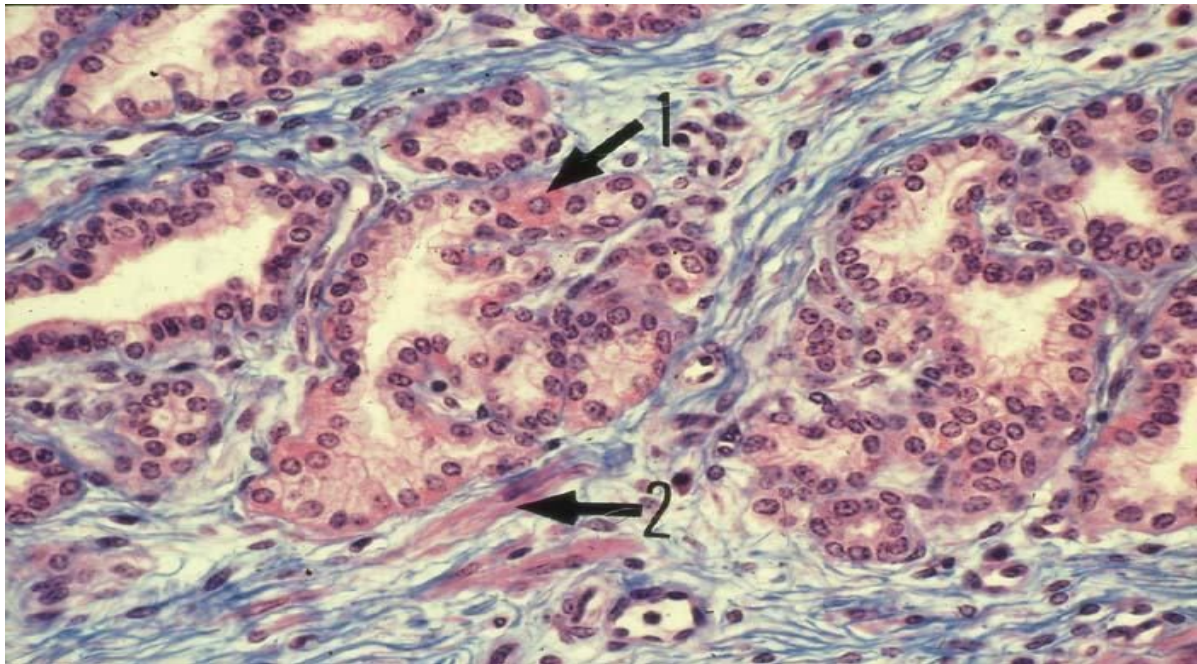


Figure13 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion [10].

La capsule prostatique : épaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.

Les glandes prostatiques : environ 50 glandes tubulo-alvéolaires bordées par un épithélium bi-stratifié et qui possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique.

Le stroma myo-élastique : caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et il est faible dans la zone centrale.

L'architecture histologique est différente selon les zones anatomiques, le modèle utilisé est celui de McNeal :

*La zone centrale : les glandes sont grandes, tapissées d'un épithélium papillaire entouré d'un stroma peu dense, cette zone présente un stroma pauvre et n'est pas entourée de capsule, les fibres musculaires du stroma se continuent avec celle du fascia de Denonvilliers.

*La zone périphérique : ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.

*La zone de transition : les glandes sont de forme identique à celle de la zone de transition, mais sont moins nombreuses entourées d'un stroma plus dense.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc **hormono-dépendantes [9]**.

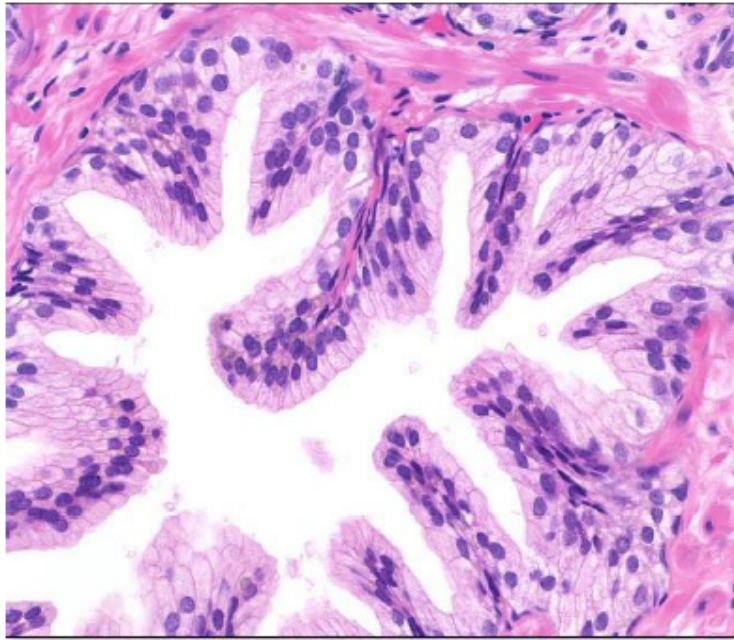


Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique [10].

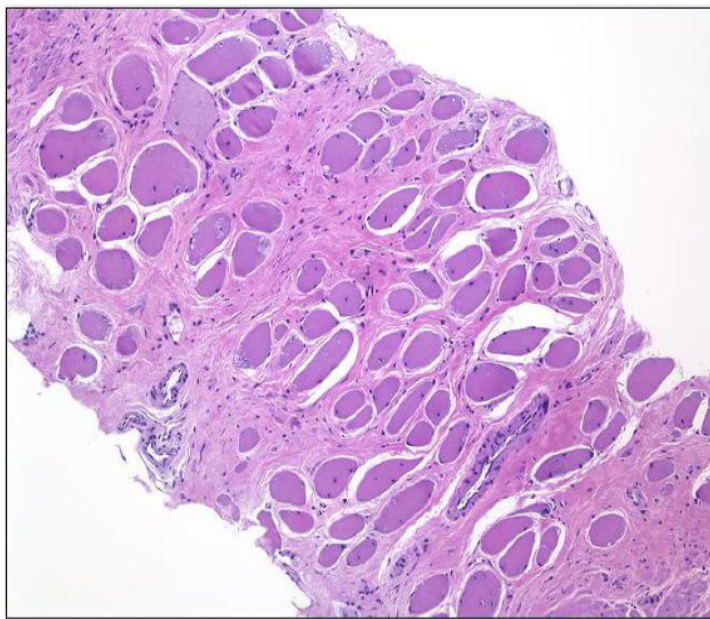


Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [10].

III - Physiologie : [11]

En raison de la localisation au carrefour des voies spermatiques et urinaires, la prostate est impliquée dans la miction, la fertilité et l'éjaculation. Les sécrétions prostatiques participent à la formation du sperme et constituent 30% du volume du plasma séminal, soit 0,5 à 1 mL. Celui-ci est essentiellement composé de liquide sécrété par les vésicules séminales, les glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper) et la prostate.

Les sécrétions prostatiques se présentent sous la forme d'un liquide blanchâtre, trouble, avec un pH acide de 6,4. Elles contiennent :

- des protéines ;
- des électrolytes (Mg, Zn) ;
- du cholestérol, contenu dans des vésicules membranaires de phospholipides (Prostasomes) ;
- de l'acide citrique.

Les principales protéines sont l'antigène spécifique prostatique (PSA), la phosphatase acide prostatique, la protéine de sécrétion prostatique (spermine, qui donne son odeur au sperme) et l'albumine. L'antigène spécifique prostatique est une glycoprotéine, dont le poids moléculaire est de 34 kD. Sa fonction est de liquéfier le sperme en hydrolysant les protéines sécrétées par les vésicules séminales ; elle libère donc les spermatozoïdes du coagulum du sperme. Parmi les électrolytes sécrétés, le zinc joue un rôle important, antibactérien et dans la liquéfaction du sperme. Le pH acide du liquide prostatique est un facteur de vitalité et de mobilité des spermatozoïdes.

Le rôle physiologique de la prostate lors de la miction est probablement mineur. La zone fibromusculaire antérieure, en se relâchant, pourrait avoir une fonction de déverrouillage prostatique lors du déclenchement de la miction.

En ce qui concerne l'éjaculation, la prostate prend surtout une part active dans la première phase. Durant cette phase, la musculature lisse de la prostate, de l'épididyme, du canal déférent et du canal éjaculateur se contracte et les différents constituants du sperme s'accumulent dans l'urètre prostatique. Ce dernier se dilate entre les sphincters lisse proximal et strié distal et forme le sinus prostatique.

Lors de la deuxième phase de l'éjaculation, le rôle de la prostate est moindre. Le sphincter lisse du col est fermé tandis que le sphincter distal s'ouvre. Le sperme est projeté à travers le méat urétral sous l'effet des contractions de l'urètre, des vésicules séminales et des muscles du périnée. Les contractions compriment la prostate qui évacue une nouvelle quantité de liquide prostatique.

Chez le patient ayant subi une adénomectomie prostatique, le sphincter lisse est détruit et le col de la vessie reste béant. Lors de l'éjaculation, le sperme prend le chemin le plus facile : il reflue dans la vessie. C'est l'éjaculation rétrograde.

La prostate est également un lieu de prédilection pour la conversion de plusieurs hormones stéroïdiennes telle que la testostérone, le D4-androstenedione et les œstrogènes.

La croissance du tissu prostatique est hautement hormono-dépendante, sous contrôle des androgènes, et des œstrogènes à un moindre degré. Cette théorie de l'hormono-dépendance est ancienne, initialement suggérée par le fait qu'une castration entraînant une diminution des taux de testostérone permettait la régression des cancers.

Depuis, cette théorie a largement évolué avec la découverte du rôle essentiel de la DHT (5 α -Di hydro-testostérone) dans la cancérogenèse.

*Chapitre D: L'hypertrophie
bénigne de la prostate*

I – Épidémiologie :

L'épidémiologie de l'HBP reste une entité pas évidente du tout, du fait que le diagnostic reste avant tout histologique mais sans intérêt dans le cadres d'études épidémiologique, et que les symptômes en eux-mêmes ne sont pas spécifiques à la pathologie, aussi du fait qu'il existe plusieurs autres causes d'obstruction sous-vésicale, tout ceci et bien d'autres a fait que les épidémiologistes se limitent à l'utilisation de scores symptomatiques, dont l'IPSS (international prostate scoring system) élaboré par Robertson et al.

Cependant des études menées dans plusieurs pays, dont l'Angleterre, la Corée du Sud, la France, les Pays-Bas et les Etats-Unis montrent des valeurs de prévalences totalement variables d'un pays à l'autre, cependant l'augmentation accrue avec l'âge a par contre eu l'unanimité sauf pour la Grande Bretagne qui montre un léger déclin après 60 ans.

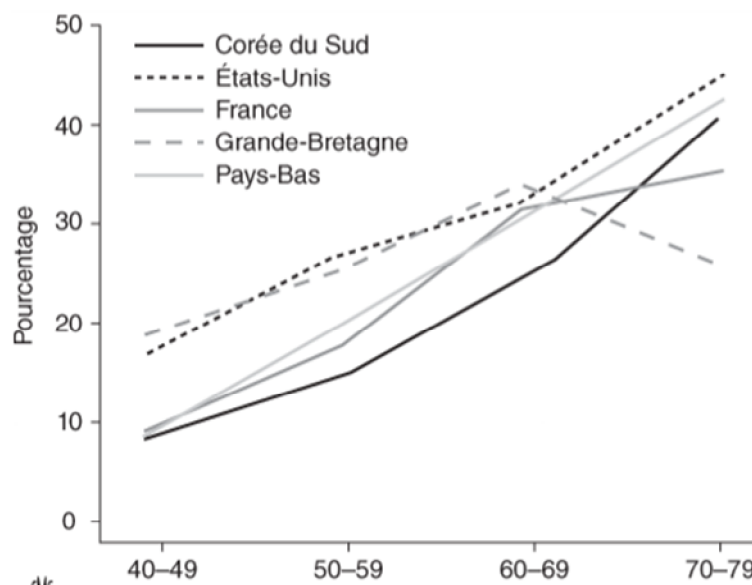


Figure 16 : Prévalence des troubles urinaires du bas appareil modéré à sévères (international prostate scoring system ≥ 8) d'après Robertson et al.

II - Etiopathogénie :

L'étiologie de l'HBP est multifactorielle, mais elle est aussi peu connue. Un âge avancé et la présence d'obstacles fonctionnels sont les deux facteurs les plus souvent présents pour le développement d'HBP.

La prostate est fortement dépendante des androgènes pour sa croissance et pour son intégrité fonctionnelle et structurale. Cependant d'autres facteurs biochimiques ont aussi montré leur rôle majeur dans la progression de la maladie.

Plusieurs hypothèses ont été avancées :

- hypothèse hormonale : certains travaux ont montré une augmentation avec l'âge des concentrations de dihydrotestostérone (D.H.T.) accumulés dans la prostate. Par ailleurs, chez les hommes castrés et chez les hommes ayant un déficit génétique en 5 α réductase (enzyme transformant la testostérone en D.H.T.), il n'y a jamais d'HBP. Les œstrogènes auraient un rôle d'initiateur ou de cofacteur de la pathologie. (Carson C et Rittmaster R, 2003 ; Yokota T, et al., 2004)

- hypothèse des facteurs de croissance et apoptose : le rôle des facteurs de croissance dans le développement de l'HBP apparaît très complexe : un équilibre s'installe entre les facteurs de croissance sécrétés par le stroma ou l'épithélium prostatique (EGF : Epidermal Growth Factor, KGF : Keratinocyte Growth Factor, b-FGF : basic Fibroblast Growth Factor, IGFs : Insulin Growth Factors) et ceux qui ont une action inhibitrice sur cette prolifération épithéliale ou stromale. (TGF β : Tumour Growth Factor beta). (Kakehi Y, et al., 2004 ; Aksoy Y, et al., 2004 ; Hisataki T, et al., 2004 ; Berger AP, et al., 2003 ; Pollan MC, et al., 2003 ; Boget S, et al., 2001)

- hypothèse des cellules souches à l'origine des cellules amplificatrices. (Bhatt RI, et al., 2003).

Il est très probable que le développement de l'HBP résulte d'une intrication de ces différents phénomènes (bien que l'imprégnation androgénique semble majoritaire pour favoriser la croissance du volume de la prostate).

Certains modes de vie semblent avoir une influence sur le développement d'une HBP : une étude suisse sur des hommes âgés de 65 à 80 ans a mis en évidence un effet positif de la consommation d'alcool (consommation supérieure à deux verres par jour) et de tabac (consommateurs actuels, ≥ 20 cigarettes par jour versus ancien fumeur ou non-fumeur). Ces facteurs semblent diminuer la nécessité de chirurgie. Inversement la consommation de café semble l'augmenter, et ce, d'autant plus qu'elle est importante (Gass R., 2002). D'autres facteurs semblent favorisant comme la race (blanche), l'environnement, l'alimentation, les habitudes sexuelles, mais ce ne sont que des hypothèses. Aucune influence de l'indice de masse corporelle ou de la catégorie socio-professionnelle n'a été prouvée.

III - Anatomopathologie :

Caractères histologiques :

L'HBP est une prolifération cellulaire mixte. Deux types de nodules se développent parallèlement et coexistent :

- les uns sont constitués d'épithélium glandulaire ;
- les autres de tissu fibromusculaire lisse. Cette distinction est importante car la composante glandulaire sera plus sensible à un traitement « hormonal » type inhibiteur de la 5 α réductase, alors que la composante fibromusculaire sera elle, sensible à un traitement par alpha-bloquant. Dans certains cas, ce sont les éléments glandulaires qui prédominent, dans d'autres cas, ce sont les éléments fibromusculaires qui sont les plus abondants. Si le contingent fibreux est au premier plan, le volume de la glande reste modeste mais sa symptomatologie est bruyante ; si le contingent glandulaire est au

premier plan, la tumeur peut prendre un volume considérable avant de devenir gênante. Le développement ultérieur de l'HBP se fait plus par la croissance de ces nodules que par l'apparition de nodules nouveaux. Ces deux types de nodules ont la même conséquence : l'obstruction sous-vésicale.

Développement de l'hypertrophie :

Si on se réfère à la classification anatomique de McNeal, schématiquement l'HBP se développe aux dépens de la zone de transition et celles des glandes périurétrales, c'est-à-dire dans la partie antéro-supérieure de la prostate, située autour de l'urètre, depuis le col vésical jusqu'au colliculus séminal.

Au départ se constituent un ou plusieurs nodules qui se multiplient et s'étendent de proche en proche aux tissus prostatiques voisins, jusqu'à envahir au maximum la totalité de la zone de transition. La portion inférieure de la prostate sera par la suite plus refoulée qu'envahie.

Il est important de noter :

- que cette extension proliférative, bien que pouvant être importante, ne franchit jamais une barrière naturelle : la capsule externe ;
- que cette prolifération bénigne reste harmonieuse et respecte globalement l'architecture générale de la prostate, à l'exception du sillon médian. Ces deux caractéristiques différencient l'HBP des tumeurs malignes qui détruisent l'architecture prostatique et peuvent, quand elles sont évoluées, franchir la capsule externe et envahir les structures voisines.

Anatomopathologie de l'obstruction de la vessie

La présence des nodules hyperplasiques développés aux dépens de la zone transitionnelle, déforme l'urètre prostatique et le col vésical. Mais la physiopathologie des TUBAs n'est que très partiellement liée à l'hypertrophie prostatique. La tension

des muscles lisses intra- et péri-prostatiques est médiée par le système nerveux autonome (innervation adrénergique) par le biais des récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques qui contrôlent la contraction des fibres musculaires lisses.

L'HBP se caractérise par :

- une augmentation de la densité des récepteurs $\alpha 1$ par fibre musculaire lisse ;
- une augmentation de l'excitabilité de ces récepteurs $\alpha 1$.

L'influence des récepteurs $\beta 2$ (musculorelaxants) du dôme vésical diminue au profit des récepteurs $\alpha 1$ (musculocontractants). Il est à noter que 47% de la pression urétrale est due au tonus $\alpha 1$ adrénergique. (Furuya S. et al., 1982)

IV - Signes cliniques :

1. Réponse de la vessie à une HBP

Initialement, l'hypertrophie de la glande se déroule silencieusement et la capacité du muscle détroisor permet de compenser l'augmentation des résistances au flux urinaire.

Dans ses efforts à surmonter l'obstacle que représente l'augmentation des pressions intravésicales et pour forcer l'évacuation de l'urine, la musculature vésicale se contracte violemment à chaque miction. Elle finit par subir une hypertrophie compensatrice qui lui donne un aspect traboulé (vessie de lutte). Puis la paroi peut s'amincir et il peut y avoir formation de diverticules : perte du pouvoir contractile (figure 16).

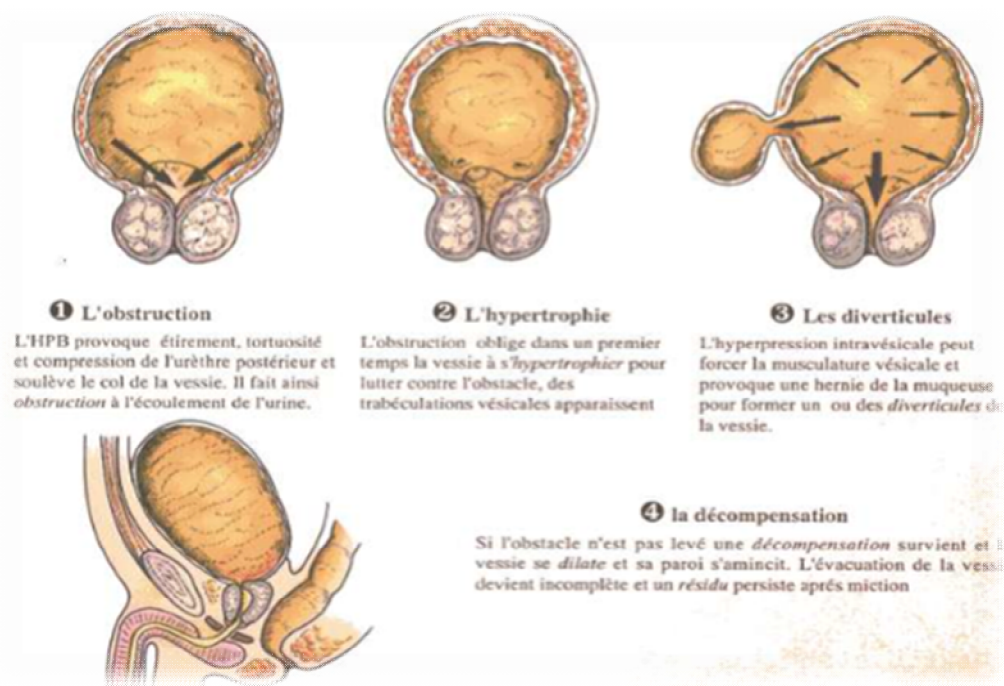


Figure 17. Réponse de la vessie à une HBP. (Mostofi FK, 1991)

2. Les troubles mictionnels (Mottet N, 1990)

Les symptômes de l'HBP sont classés en deux catégories (figure 17) (Hicks RJ, Cook JB, 1995) :

- symptômes obstructifs (de vidange) : signes prostatiques ;
- symptômes irritatifs (de remplissage) : signes vésicaux, considérés par les patients comme les plus gênants.

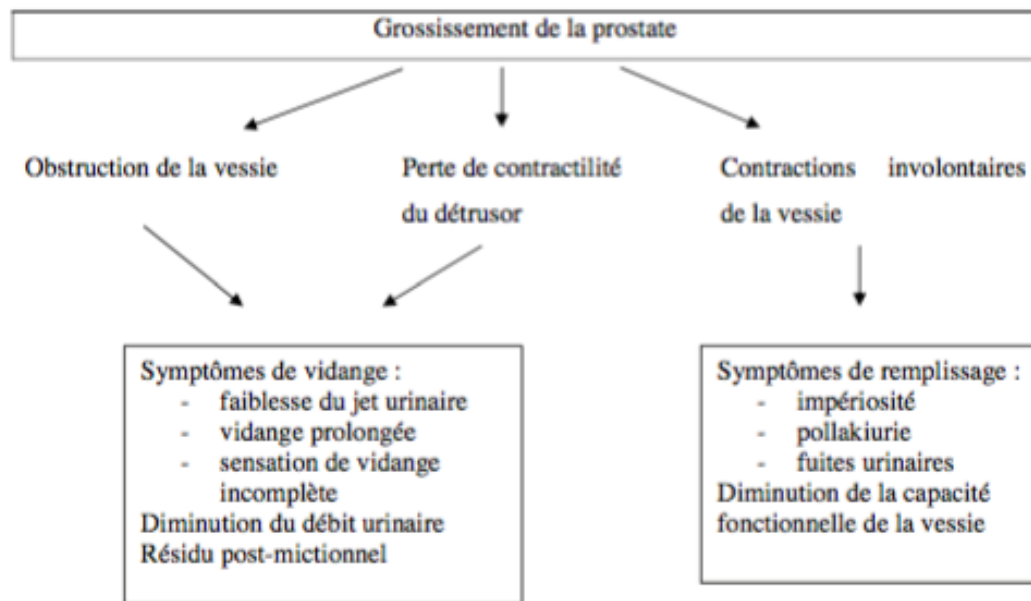


Figure 18. Symptômes cliniques de l'HBP.

Signes obstructifs ou prostatiques

Dysurie : cette dysurie, ou difficulté d'uriner, s'exprime par une diminution du calibre et de la force du jet urinaire. Il en existe deux types : d'attente et de poussée. Elle est mesurée de façon objective par une débitmétrie. Un débit normal du jet est supérieur à 15 mL/s.

L'évolution naturelle des signes et symptômes de l'HBP est très variable dans le temps, des épisodes d'amélioration pouvant alterner avec des épisodes d'aggravation.

Signes d'irritation vésicale

Ils témoignent de l'irritation de la vessie, qui lutte pour s'opposer à l'obstacle urétral. Ce sont les signes qui gênent le plus le patient et l'amènent à consulter :

- La pollakiurie (mictions plus nombreuses) : cette pollakiurie fait suite à la diminution de la capacité fonctionnelle de la vessie par hypertrophie de la paroi vésicale au détriment de la capacité totale et bombement de la prostate dans la vessie. Les mictions sont fréquentes et peu abondantes, diurnes mais essentiellement nocturnes, imposant des levers et perturbant ainsi le sommeil. Ce sont ces mictions plus nombreuses qui attirent l'attention du malade.

- Les mictions impérieuses (envies irrépressibles d'uriner) : la prostate se développe vers le haut, dans la région du col vésical, riche en terminaisons nerveuses du système nerveux autonome. Ces terminaisons nerveuses sont stimulées par la prostate hypertrophiée, si bien que le col vésical peut s'ouvrir sans que la vessie soit remplie.

- Des fuites par impériosité

- Une pesanteur pelvienne

3. Les complications (ANAES, 2003)

Les complications de l'HBP sont la rétention vésicale complète, complication aiguë qui nécessite un traitement urgent, et les complications chroniques, en partie liées à la rétention vésicale chronique.

3.1. Rétention aiguë d'urines

La rétention vésicale complète ou rétention aiguë d'urine se définit par l'impossibilité totale d'uriner malgré la réplétion vésicale. Elle traduit un obstacle sous-vésical complet. Son diagnostic est généralement facile sur la constatation clinique d'un globe vésical. Le drainage vésical s'impose en urgence. L'incidence annuelle de rétention aiguë d'urine dans les populations de patients présentant une HBP symptomatique a été évaluée entre 0,4 et 6 % [12]. L'âge et la sévérité des symptômes apparaissent comme des facteurs augmentant le risque de rétention aiguë d'urine.

3.2. Résidu post-mictionnel

D'évolution progressive, la rétention vésicale aboutit à la distension vésicale qui se manifeste par des fuites urinaires. Le patient présente un globe vésical palpable et n'urine plus que par regorgement : comme un siphon qui évacue son trop-plein, la vessie se vide lorsqu'elle déborde. La rétention chronique est réversible si traitée à temps.

3.3. Retentissement sur le haut appareil

L'obstruction sous-vésicale entraînant une stase vésicale chronique peut entraîner un retentissement sur le haut appareil par l'augmentation de la pression intravésicale. Le retentissement peut se manifester par la dilatation bilatérale des voies excrétrices supérieures, par une augmentation de la créatininémie ou par l'association des deux. La dilatation du haut appareil peut provoquer un arrêt temporaire du fonctionnement des reins, qui à leur tour, ne sécrètent plus d'urine. Le risque est donc l'insuffisance rénale aiguë obstructive. Cette insuffisance rénale est réversible dès la levée de l'obstacle. Cependant, s'il n'y a toujours pas mise en place d'un traitement à ce stade, la mise au repos des reins et la fonte progressive des néphrons, liée à une hyperpression urinaire permanente, aboutit à l'insuffisance rénale chronique.

3.4. Calcul vésical

La formation des calculs vésicaux (lithiase vésicale) est attribuée soit à la stase urinaire, soit aux infections urinaires récidivantes (donnant une lithiase phospho-ammoniac-magnésienne) [13].

3.5. Hématurie d'origine prostatique, diagnostic d'élimination

L'hématurie microscopique est plus fréquente que l'hématurie macroscopique. La physiopathologie en est mal connue, mais elle est généralement attribuée à la dilatation et à la fragilisation des veines sous-muqueuses de la région cervicoprostatique. La constatation d'une hématurie macroscopique impose la recherche d'une autre cause associée.

3.6. Infection urinaire

- Cystite : Elle est attribuée à la stase urinaire, mais il n'a pas été démontré de relation entre le volume du résidu post mictionnel et le risque d'infection. La fréquence des infections urinaires récidivantes chez les patients porteurs d'une HBP symptomatique a été estimée entre 12 et 25%. Elle peut se traduire cliniquement par des cystites récidivantes (majoration de la pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles, apyrexie), mais également par des bactériuries asymptomatiques.

- Prostatite : Tableau de prostatite aiguë : fièvre souvent importante, majoration de la pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles. La palpation de la prostate au toucher rectal est douloureuse. L'incidence de cette complication chez les patients porteurs d'une HBP symptomatique n'a pas été évaluée.

V - Diagnostic :

Les bilans jouent un rôle très important dans le processus diagnostique de la maladie, le suivi et contrôle après traitement.

A. Circonstances de découverte :

Plusieurs facteurs font que le diagnostic soit fait à un stade plus ou moins avancé, résultat la première consultation est retardée le plus tard possible, parmi ces facteurs :

- souvent, les premiers symptômes urinaires sont ressentis comme normaux par le patient ;
- bien souvent s'y associe une pathologie typique du troisième âge, et les patients prennent mal le fait d'être stigmatisés comme « vieillards » ;
- les problèmes urinaires sont tabous, et souvent assimilés à tort à des problèmes sexuels ;
- le toucher rectal est un examen appréhendé ;
- derrière cela se cache souvent la crainte consciente ou non, exprimée ou non d'un cancer.

Ainsi, le patient laisse souvent évoluer voire trainer les choses jusqu'à ce que les symptômes et la gêne ressentis dépassent le seuil « tolérable ». Ce seuil est éminemment variable avec les sujets, d'où l'intérêt de prendre en compte la qualité de vie des patients dans ses différentes dimensions.

Les circonstances amenant à consulter sont de trois ordres :

- une gêne fonctionnelle de plus en plus invalidante : par exemple le patient se lève trop souvent la nuit, a la sensation de « pousser » de plus en plus fort pour évacuer de moins en moins d'urine, etc. ;

- l'apparition d'éléments nouveaux : symptômes inquiétants en eux-mêmes (hématurie, fatigue anormale...) ou signes de complications de la maladie (fièvre, incontinence apparente, rétention aiguë d'urine...) ;
- la pression de l'entourage, témoin objectif de l'ampleur du problème.

B. Etude clinique :

1 Anamnèse :

L'évaluation clinique de l'HBP débute par l'anamnèse du malade de façon à préciser l'importance de la gêne fonctionnelle. L'interrogatoire se compose de différents types de questions.

Certaines, issues de grilles réalisées par différents organismes, quantifient le score des symptômes prostatiques ainsi que le score de l'impact des symptômes sur la qualité de vie. Elles permettent ainsi d'objectiver et d'évaluer l'importance des signes fonctionnels urinaires.

D'autres cherchent à dépister les prises médicamenteuses qui seraient susceptibles d'interférer avec la dysurie : les sympathomimétiques, les antidépresseurs et tous les médicaments anticholinergiques paralysant la musculature de la vessie, gênant ainsi la contraction et diminuant l'évacuation des urines.

L'interrogatoire se poursuit par la recherche d'antécédents susceptibles d'entraîner des symptômes urinaires. On recherche des antécédents d'infection urétrale, un diabète, une maladie neurologique [14]. En fait, il s'agit plus de la recherche de diagnostics différentiels ou associés.

Enfin, certaines questions recherchent les signes fonctionnels évocateurs de complications de l'HBP. On recherche la notion d'hématurie, d'infection urinaire (en particulier de prostatite).

La fonction sexuelle doit également être étudiée, de préférence avec des questionnaires de symptômes validés tels que l'indice international de la fonction érectile (IIEF).

2 Questionnaires de scores symptomatiques :

Toutes les conduites à tenir publiées pour les TUBAs/ HBP mâles recommandent d'utiliser des questionnaires de score de symptômes approuvés. [15, 16, 17].

Plusieurs questionnaires ont été développés qui sont sensibles aux changements de symptômes et peuvent être utilisés pour surveiller l'évolution même sous traitement. [18, 24].

Les scores de symptômes sont utiles pour quantifier les TUBA du patient ainsi que d'identifier les types de symptômes prédominants, mais ils ne sont cependant pas spécifiques ni à la maladie, ni à l'âge ou au sexe.

a- Le Score international des symptômes de la prostate (IPSS)

L'IPSS est a été recommandé par le Comité international de consensus, sous l'égide de l'OMS, pour être l'échelle officielle mondiale dans l'évaluation initiale et dans le suivi de la sévérité des TUBAs, avec ou sans traitement.

C'est un questionnaire de huit items, composé de sept questions sur les symptômes et d'une question sur la qualité de vie [19]. Pour chaque réponse à ces questions, un certain nombre de points est assigné : de 0 (absence de symptômes) à 5 (symptômes très sévères). Le score total varie donc entre 0 (asymptomatique), 1-7 (légèrement symptomatique), 8-19 (modérément symptomatique) jusqu'à 35 (sévérement symptomatique). (Annexe 1)

Les limites de ce score comprennent l'estimation imprécise de l'incontinence, les symptômes post-mictionnels et les gênes causées par chaque symptôme distinctivement.

b- La Consultation internationale sur le Questionnaire sur l'Incontinence (ICIQ-MLUTS)

L'ICIQ-MLUTS est un questionnaire largement utilisé et validé, complété par le patient [20]. Il contient 13 items, avec des sous-échelles pour la nycturie et l'hyperactivité vésicale, et est disponible en 17 langues.

c- Score danois de symptômes de la prostate (DAN-PSS)

Le DAN-PSS [22] est un score symptomatique utilisé principalement au Danemark et en Finlande. L'IPSS inclut seulement une question de QdV globale. Les ICIQ-MLUTS et DAN-PSS mesurent le dérangement provoqué par chaque TUBA individuel.

3 Le catalogue mictionnel

Le catalogue mictionnel est optionnel dans ce bilan initial, mais recommandé si les symptômes de la phase de remplissage sont prédominants.

4 Examen physique et toucher rectal :

Un examen clinique orienté devra particulièrement prendre en compte :

- la région sus-pubienne pour éliminer un globe vésical ;
- le tonus sphinctérien ;
- les réflexes bulbo-caverneux ;
- les fonctions sensitivomotrices des membres inférieurs ;
- une éventuelle maladie neurologique ;
- le toucher rectal qui reste la clé de voûte de l'examen clinique (figure 19). Il permet au médecin d'apprécier la taille et la consistance de la prostate.

→ Le toucher rectal (TR)

Que rechercher ?

Le toucher rectal va apporter plusieurs types d'information :

- en avant, la prostate : la prostate normale a une consistance souple, régulière et bilobée. On perçoit un sillon médian séparant les lobes latéraux. En cas de prostatite, la prostate est douloureuse, voire molle en cas d'abcès (situation très rare).

En cas d'hyperplasie bénigne de la prostate, cette dernière peut être augmentée de volume, perdre son sillon médian mais elle conserve un aspect régulier et homogène et une consistance élastique ainsi que des bords bien délimités. Il n'y a pas de douleur à la pression.

La plupart des cancers se développent dans la zone périphérique postérieure de la prostate et peuvent donc être accessibles au toucher rectal. En cas de cancer de la prostate, il peut être noté un nodule intraprostatique, un nodule débordant la prostate ou au maximum un aspect figé du pelvis en cas d'envahissement extra-prostatique. Dans ces cas, la prostate est irrégulière et pierreuse. Attention, un toucher rectal normal n'élimine pas un cancer.

- en arrière et latéralement, le rectum : il faut systématiquement noter une éventuelle lésion de la paroi rectale ;

- l'anus : le tonus musculaire est à rechercher, en particulier chez les patients atteints de maladie neurologique ;

- les selles : recherche d'un fécalome, d'un méléna ou d'une rectorragie (hémorroïdes ou lésion rectale?) ;

- le cul de sac de Douglass : en cas de douleur pelvienne et abdominale, la douleur à la palpation du cul de sac de Douglass correspond à une inflammation péritonéale (péritonite).

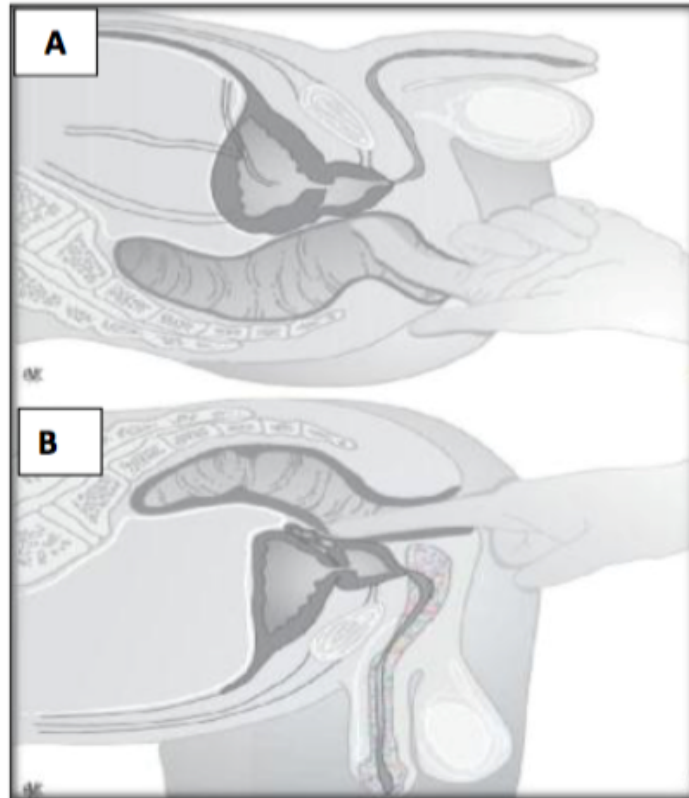


Figure 19. Modalités pratiques de la réalisation du toucher rectal : A : position gynécologique, B : position genu-pectorale

En matière d'estimation du volume de la prostate : le TR reste le moyen le plus simple, certes, une estimation précise reste toutefois difficile à obtenir. Des procédures de contrôle de qualité du TR ont été décrites. [25] L'échographie transrectale (ETR) se voit être le moyen le plus précis pour déterminer le volume de la prostate. Un modèle d'aide visuelle a été développé pour aider les urologues à estimer plus précisément le volume de la prostate. Une étude a conclu que le TR était suffisant pour faire la distinction entre les volumes prostatiques $>$ ou < 50 mL. [26]

Les avantages du toucher rectal :

- absence de préparation nécessaire ;
- rapidité et reproductibilité de l'examen ;

- innocuité : examen non sanglant ;
- rendement diagnostique élevé ;
- Coût nul.

Ses inconvénients et ses limites :

- précision assez faible : ne quantifie pas vraiment l'HBP ;
- dans les cas limites (HBP peu évoluée) : existence de faux négatifs ;
- pas de trace objective comme pour les radios par exemple ;
- comparaison aléatoire d'un examen à l'autre, d'un praticien à l'autre ;
- faible sensibilité pour la détection du cancer de prostate.

5 Etude paraclinique :

Biologie :

Bilan urinaire :

Le bilan urinaire doit être inclus dans l'évaluation primaire de tout patient présentant un TUBA pour déterminer des conditions telles que l'infection urinaire, la micro-hématurie et le diabète sucré. Si des résultats anormaux sont détectés, d'autres tests sont recommandés conformément aux autres lignes directrices de l'EAU. [27]

L'analyse d'urine est décrite dans la plupart des recommandations dans la prise en charge primaire des patients avec TUBA [28, 29]. Les preuves sont limitées, mais il existe un consensus général d'experts selon lequel les avantages l'emportent sur les coûts. [30]

PSA :

Le PSA, est un marqueur tissulaire prostatique produit chez l'homme par l'épithélium prostatique. Son rôle est celui d'une enzyme participant directement à la liquéfaction du sperme après l'éjaculation.

Le PSA est un marqueur très sensible mais peu spécifique, puisqu'il est aussi bien produit par un épithélium normal que par un épithélium pathologique. Il ne complète donc ni le diagnostic, ni le pronostic de l'HBP. Cependant, HBP et cancer de la prostate pouvant coexister, la recherche de la concentration sérique du PSA est effectuée afin de détecter un cancer de prostate associé. Son dosage reste donc intéressant chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à dix ans et chez qui le diagnostic de cancer de la prostate entraînerait un changement de la prise en charge thérapeutique.

La concentration de PSA est grossièrement proportionnelle au volume de l'HBP, lui-même corrélé à l'âge.

Actuellement, La valeur seuil de PSA total retenue est 4 nb/ml (méthode immunoenzymatique). Lorsque le PSA total est supérieur à 4 nb/ml, un avis spécialisé (urologue) s'oblige.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), aux Etats-Unis, a recommandé d'utiliser le seuil de référence de 2.5 nb/ml de PSA.

De nombreuses associations professionnelles ont néanmoins maintenu un seuil de référence à 4 ng/ml dans la mesure où l'abaissement de ce seuil risque de majorer le nombre de biopsies additionnelles inutiles, car négatives, donc le nombre de faux positifs, et le taux de cancers insignifiants.

Il faut prendre en compte la prise éventuelle d'inhibiteurs de la 5 α -réductase (finasserie, dutastéride) qui abaissent d'environ 50% la valeur du PSA à partir du 6ème mois de traitement.

La concentration peut d'autre part être augmentée en cas de :

- cancer de la prostate ;
- pathologies bénigne : HBP, prostatites ;

- manipulations prostatiques : échographie endorectale, biopsie de la prostate ; l'examen par toucher rectal quant à lui, ne semble pas avoir de conséquence sur le dosage du PSA.

- PSA et l'estimation du volume prostatique

Plusieurs études ont démontré la fiabilité de la mesure de la concentration de PSA pour prédire le volume de la prostate.

Une étude sur 4627 patients présentée à l'Annual Meeting of the American Urological Association en 1998 en Californie avait prouvé que le volume de la prostate est fortement lié au taux sérique de PSA chez les hommes atteints d'HBP avec aucun signe de cancer de la prostate associé, et la relation dépend de l'âge. Étant donné que le résultat du traitement ou le risque de complications à long terme dépendent du volume prostatique initial, le PSA sérique peut estimer le degré d'agrandissement de la prostate de manière suffisamment précise pour être utile à la prise de décision thérapeutique. Pour atteindre une spécificité de 70% tout en conservant une sensibilité comprise entre 65% et 70%, les critères approximatifs par âge pour détecter les hommes dont les glandes prostatiques sont supérieures à 40 mL sont : PSA > 1,6 ng / mL, > 2,0 ng / mL et > 2,3 ng / mL pour les hommes atteints d'HBP dans leurs années 50, 60 et 70, respectivement. [31]

Une forte association entre le PSA et le volume de la prostate a été retrouvée dans une autre grande étude communautaire aux Pays-Bas [32]. Une valeur seuil de PSA de 1,5 ng/mL pourrait mieux prédire un volume prostatique > 30 mL, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 78%. La prédiction du volume de la prostate peut également être basée sur le PSA total et libre. Les deux formes de PSA prédisent le volume prostatique à l'échographie transrectale ($\pm 20\%$) dans >90% des cas. [33,34]

- PSA et la prédiction des résultats liés à l'HBP

PSA sérique est un prédicteur plus fort de la croissance de la prostate que le volume de la prostate. En outre, l'étude PLESS a montré que PSA a également prédit les changements dans les symptômes, QdV/gêne, et le débit maximal (Qmax). [35]

Dans une étude longitudinale d'hommes traités de façon conservatrice, PSA était un facteur prédictif très significatif de la progression clinique [36].

Dans une étude épidémiologique, des niveaux élevés de PSA libre pourraient prédire l'HBP clinique, indépendamment des niveaux totaux de PSA.

- Le PSA libre

Le rapport PSA libre / PSA total est intéressant lorsque le PSA total se trouve entre 4 et 10 ng/ml. Le dosage du PSA libre (circulant dans le sang, non lié à des inhibiteurs des protéases) n'est pas recommandé en première intention. Il est utile chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives, lorsque le PSA total reste enlevé. Il permet d'indiquer l'indication de nouvelles biopsies de prostate lorsqu'il est bas. Le rapport PSA libre / PSA total est suspect lorsqu'il est inférieur à 10%.

La fonction rénale :

La fonction rénale peut être évaluée par la créatininémie ou par le taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe).

Il fréquemment retrouvé chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'HBP une hydronéphrose, une insuffisance rénale ou une rétention urinaire [37]. Même si l'HBP peut être responsable de ces complications, il n'existe aucune preuve concluante sur le mécanisme [38].

Une étude a rapporté que 11% des hommes avec TUBA avaient une insuffisance rénale [37]. Ni le score des symptômes ni la qualité de vie n'étaient associés à la concentration sérique de la créatinine, d'autre part le diabète sucré ou l'hypertension étaient les causes les plus probables de la concentration élevée de créatinine.

- Dosage de la créatininémie :

La raison théorique de ce dosage est la recherche d'une insuffisance rénale consécutive à l'HBP. L'élévation de la créatininémie en permet le dépistage par approximation.

La mesure de la créatininémie n'est pas proposée à titre systématique. Elle n'est recommandée que chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale, celle-ci n'étant confirmée que sur le calcul de la clearance de la créatinine.

Imagerie et autres :

L'imagerie dans le cadre de l'HBP intervient à plusieurs niveaux :

- analyse du retentissement de l'obstruction prostatique avec la mesure du résidu post mictionnel et recherche de complications au niveau vésical et au niveau du haut appareil urinaire.

- analyse précise du volume prostatique dont dépendent les indications thérapeutiques

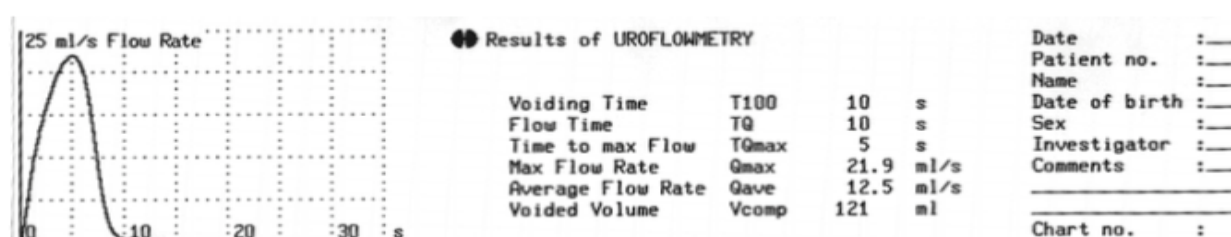
- suivi de l'obstruction prostatique, des modifications de la glande, du résultat sur le plan mictionnel et sur la vidange vésicale d'un traitement mis en route. (aflu).

L'imagerie donne des informations d'ordre anatomique mais aucun renseignement sur la qualité de la miction dont l'analyse repose sur la débitmétrie mictionnelle et le cas échéant sur le bilan urodynamique avec mesure des courbes pression /débit.

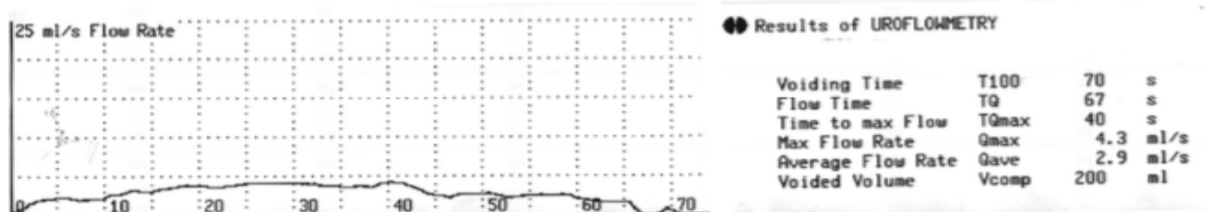
a- La débitmétrie :

L'évaluation du débit urinaire est un test urodynamique non invasif largement utilisé pour l'évaluation du fonctionnement du bas appareil urinaire. Il n'a pas un intérêt anatomique direct mais permet d'évaluer le fonctionnement dynamique du système urinaire. Il permet de quantifier la gêne fonctionnelle (et donc l'obstruction

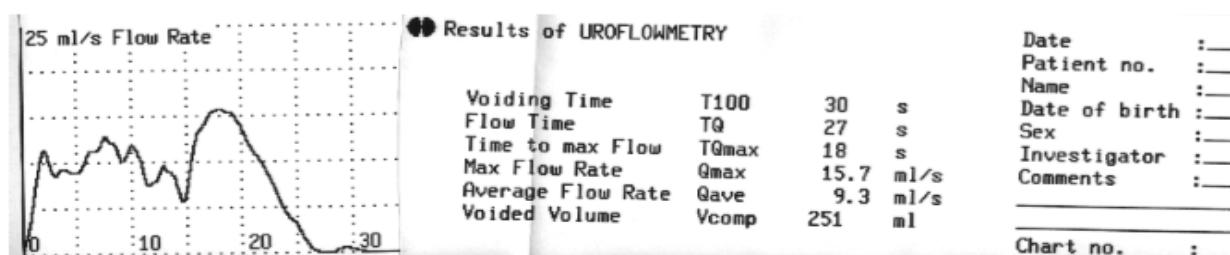
sous-vésicale) des patients qui est subjective et souvent mal exprimée. Le résultat est fourni par une courbe exprimant le débit urinaire en fonction du temps. Le débit maximal urinaire (Qmax) est défini comme étant la quantité maximale d'urine éliminée en 1 seconde. Le débit urinaire est lié au volume mictionnel, il est recommandé d'obtenir les résultats sur des mictions de volume supérieur à 150 mL. La valeur normale du Qmax est > 15 mL/s. Qmax est sujet à une variation intra-sujet ; Il est donc utile de répéter les mesures de débitmétriques, en particulier si le volume évacué est < 150 mL, ou Qmax ou le diagramme d'écoulement est anormal.



Débitmétrie chez un homme jeune : courbe normale



Débitmétrie chez un homme âgé : courbe révélatrice d'une dysurie



Débitmétrie chez un patient dysurique : miction par poussées abdominales

Figure 18. Débitmétrie chez un patient jeune, âgé et souffrant de dysurie.

La technique est simple : pendant que le malade, vessie pleine, urine dans un verre gradué, un appareil mesure électroniquement le volume d'urine émise en fonction du temps (figure 18), on mesure ainsi :

- Le débit urinaire maximum (Q_{max}) en mL/s,
- Le débit urinaire moyen en mL/s,
- Le volume d'une miction en mL,
- Le temps d'une miction normale, c'est-à-dire lorsque le patient urine à l'occasion d'un besoin moyennement récent, sans avoir retenu ce besoin trop longtemps.

La précision diagnostique de la débitmétrie urinaire pour la détection d'obstruction sous-vésicale varie considérablement et est sensiblement influencée par les valeurs seuils. Il n'est pas recommandé systématiquement dans le bilan initial de l'HBP. Cet examen peut être utile en cas de comorbidité, notamment neurologique, et pour préciser les indications thérapeutiques en milieu spécialisé.

Une faible Q_{max} peut résulter d'une obstruction sous-vésicale, d'une sous-activité du detrusor ou d'une vessie sous-remplie. Ainsi, il est limité en tant que test diagnostique car il est incapable de discriminer entre les mécanismes sous-jacents. La spécificité peut être améliorée par des tests de débit répétés.

b- Résidu urinaire post-mictionnel :

Le résidu post-mictionnel (RPM) peut être évalué par échographie transabdominale, scintigraphie vésicale ou cathétérisme. Généralement en routine par l'échographie sus-pubienne avec une sonde 3 à 5 MHz.

Le calcul du volume résiduel post mictionnel est effectué en multipliant les trois distances (transversale antéropostérieure et sagittale) de la glande prostatique par 0,52.

- un résidu est considéré comme significatif s'il est supérieur à 100 / 150 cc.
- un résidu inférieur à 20 cc est considéré comme non significatif.

L'utilisation du « Bladder-scan » au lit du malade permet une estimation fiable et rapide du résidu.

Le résidu urinaire post-mictionnel n'est pas nécessairement associé à l'obstruction sous-vésicale (OSV), car des volumes de résidu urinaire post-mictionnel élevés peuvent être une conséquence d'une obstruction et/ou d'une fonction détrusorienne altérée (sous-activité du detrusor). [39, 40].

La surveillance des modifications du résidu urinaire post-mictionnel au fil du temps peut permettre d'identifier les patients à risque de rétention urinaire aiguë [41]. Ceci est particulièrement important pour le traitement des patients utilisant des médicaments antimuscariniques. En revanche, le résidu urinaire post-mictionnel de départ a peu de valeur pronostique pour le risque de traitement invasif lié à l'HBP chez les patients sous $\alpha 1$ -bloquants ou par voie orale [42]. Cependant, en raison de la grande variabilité test-retest et de l'absence d'études sur les résultats, aucun seuil de résidu urinaire post-mictionnel pour la décision de traitement n'a encore été établi et il s'agit d'une priorité de recherche.

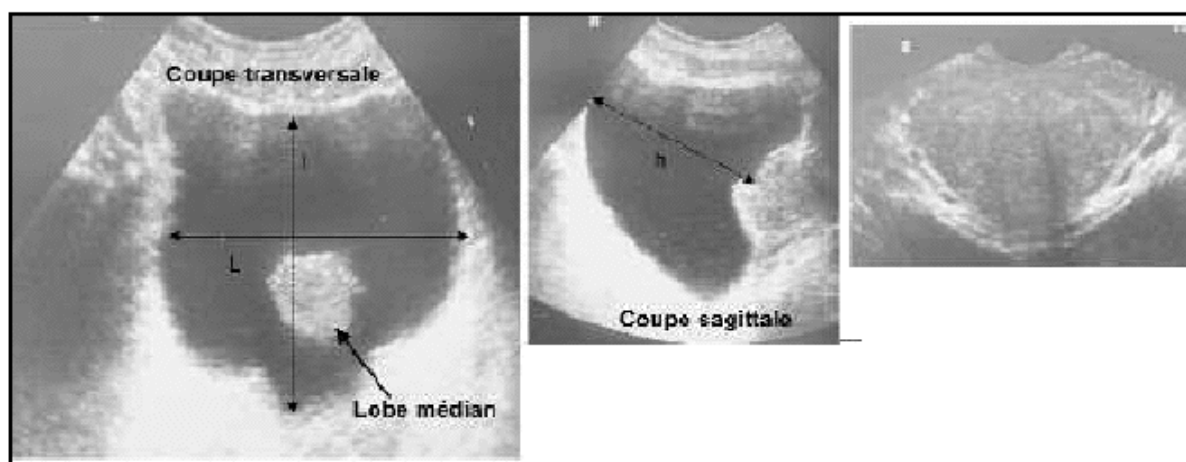


Figure 2 : Résidu vésical en échographie sus pubienne sur HBP : (Lxlxh) x 0,52

Figure 20. Résidu vésical en échographie sus pubienne

c- L'échographie sus-pubienne et son rôle dans l'évaluation du retentissement de l'obstacle :

-Sur le haut appareil urinaire :

L'urographie intraveineuse a perdu sa place dans le bilan du haut appareil urinaire pour hypertrophie bénigne prostatique. Dans des séries anciennes, 73 à 92 % des patients avec une sémiologie d'obstruction du bas appareil urinaire présentaient une urographie intraveineuse normale. [43]

L'échographie remplace l'UIV dans la recherche d'une dilatation de la voie excrétrice (3 à 13 % des patients) ; elle permet de dépister des pathologies associées sur les reins.

- Sur la Vessie :

A l'aide d'une sonde à basse fréquence, l'échographie sus-pubienne doit détecter l'existence :

- de calculs vésicaux,
- de diverticules vésicaux plus ou moins importants,
- d'une dilatation du haut appareil urinaire.

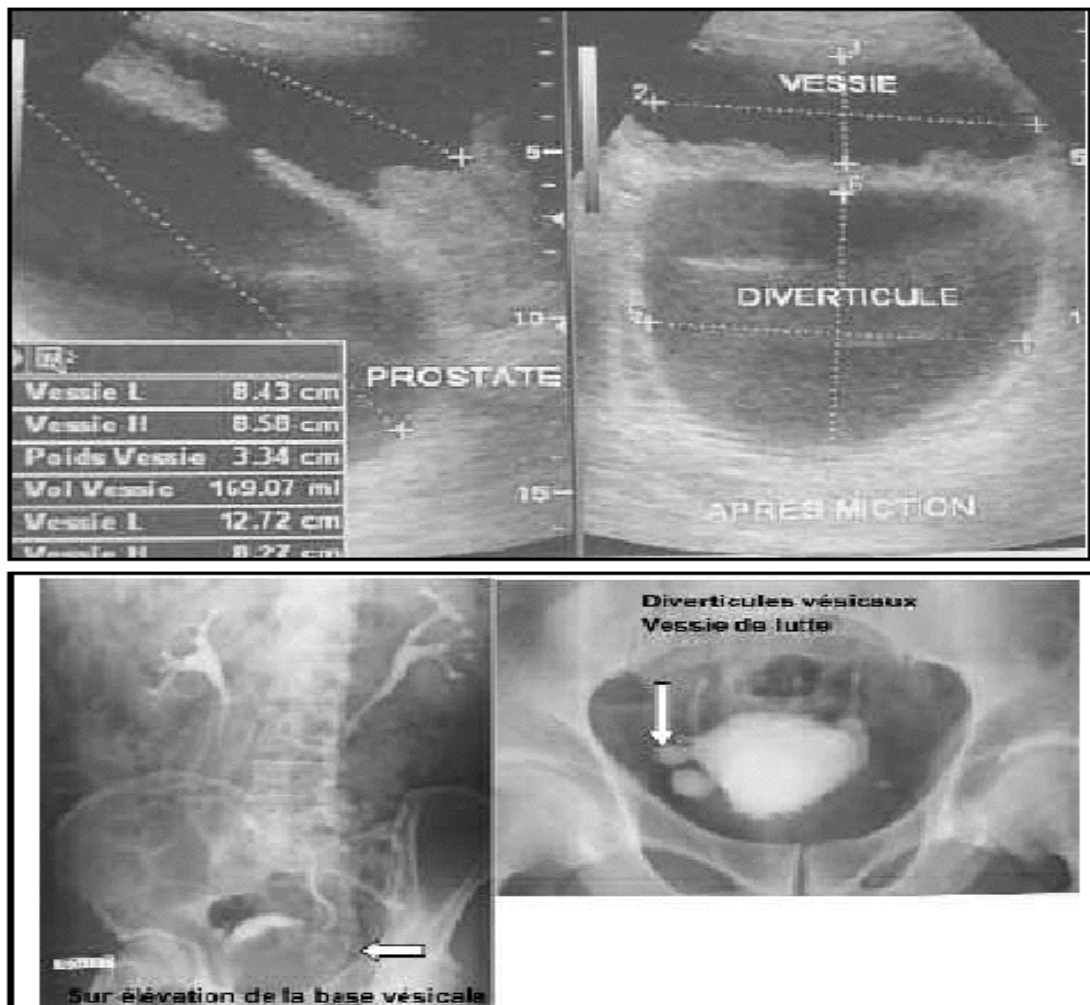


Figure 21 :

En haut, image en échographie sus-pubienne du retentissement vésical d'un obstacle prostatique

En bas, retentissement vésical de l'HBP à l'UIV

Elle permet par ailleurs l'analyse de l'épaisseur de la paroi vésicale, l'hypertrophie détrusorienne étant considérée comme un signe indirect vésical du retentissement de l'obstruction prostatique.

Pour l'évaluation de l'épaisseur de la paroi vésicale (EPV), la distance entre la muqueuse hyperéchogène et l'adventice hyperéchogène est mesurée. Pour l'évaluation de l'épaisseur de la paroi du détrusor (EPD), la seule mesure nécessaire est le détrusor

hypoéchogène pris en sandwich entre les deux couches hyperéchogènes de la muqueuse et l'adventice.

Cette dernière mesure est difficile car l'épaisseur de la paroi vésicale varie avec le remplissage vésical.

Certaines études considèrent qu'il faut analyser l'épaisseur de la paroi vésicale avec un volume urinaire constant aux alentours de 150 cc. La mesure est alors reproductible 9 fois sur 10 et elle permet de reconnaître les patients avec une obstruction. Lorsque l'épaisseur de la paroi vésicale dépasse 5 mm, les mesures pressions / débit confirment le diagnostic d'obstruction dans 86 % des cas. [44]

Toutes les études ont trouvé que les mesures de l'EPV ou l'EPD ont une précision diagnostique très élevée pour détecter l'OSV. Les inconvénients de la méthode comprennent le manque de standardisation, et le manque de preuves pour indiquer quelle mesure (EPV / EPD) est préférable [45]. La mesure d'EPV/EPD n'est donc pas recommandée pour le diagnostic des hommes avec TUBA.

d- Etude de la Prostate par échographie transrectale

Taille et forme de la prostate

L'évaluation de la taille de la prostate est importante pour la sélection du traitement interventionnel. Le volume de la prostate permet aussi de prédire le développement des symptômes et de complications.

L'échographie endorectale reste plus précise que celle par voie sus-pubienne (transabdominal).

Morphologie prostatique et indice de protrusion prostatique (IPP)

- La morphologie prostatique est évaluée avec échographie endorectale, en utilisant le concept du rapport de surface présumé du cercle (PCAR = presumed circle area ratio) [46]. Le PCAR évalue à quelle point l'image transversale de la prostate à

l'échographie se rapproche d'une forme circulaire. Le rapport tend vers 1 lorsque la prostate devient le plus circulaire possible. La sensibilité au PCAR était de 77% pour le diagnostic d'obstruction prostatique bénigne lorsque la PCAR était $> 0,8$, avec une spécificité de 75% [46].

- La protrusion prostatique intravésicale (PPI) est définie par la saillie intravésicale du lobe médian et/ou des lobes latéraux de la prostate. Elle est quantifiée par l'indice de protrusion prostatique (IPP) mesuré par échographie sus-pubienne.

La mesure par ultrasons de la protrusion prostatique intravésicale (IPP) évalue la distance entre la pointe du lobe médian de la prostate et le col de la vessie dans le plan médio-sagittal, en utilisant un scanner US positionné de façon suprapubienne, le volume vésical étant de 150-250 mL; la saillie est dite de grade I quand elle est de 0-4,9 mm, de grade II si entre 5-10 mm et de grade III si > 10 mm.

e- Uréthro-cystographie

Sa place n'est pas recommandée dans le bilan de routine et est réservée au diagnostic différentiel avec les autres causes d'obstruction prostatique en particulier la sclérose du col, la maladie du col de l'homme jeune, la sténose uréthrale.

f- Urétrocystoscopie

Bien que fréquemment associée, l'existence de trabéculations au niveau vésical n'est pas spécifique de l'obstruction prostatique [47]. Une vessie instable peut, en l'absence d'obstruction prostatique, se présenter avec une hypertrophie détrusorienne et de nombreuses travées.

8 % des patients « non obstructifs » présentent de nombreuses trabéculations vésicales, et 15 % des patients « obstructifs » ont une cystoscopie normale [48].

Cependant elle trouve une indication chez les patients ayant des antécédents d'hématurie microscopique ou macroscopique, de sténose urétrale, de facteurs de risque associés ou de cancer de la vessie, qui présentent des TUBAs.

g- Les examens vidéo urodynamiques +/- Electromyographie du sphincter strié uréthral

Les explorations urodynamiques sont essentielles chez les patients porteurs d'une pathologie neurologique, pour faire le diagnostic différentiel entre un obstacle anatomique et un obstacle fonctionnel (hypertonie sphinctérienne, dyssynergie vésicosphinctérienne...).

Chez l'homme jeune qui se présente avec un score IPSS élevé, une débitmétrie effondrée et un doute sur l'existence d'un obstacle cervical, cet examen peut être déterminant. [49,50]

h- Le penile cuff-test non invasif

La méthode du manchon du pénis, dans laquelle le flux est interrompu pour estimer la pression isovolumétrique de la vessie, montre des données prometteuses pour l'évaluation de l'obstruction sous-vésicale, avec une bonne répétabilité test / retest [51] et un accord interobservateur [52]. Une méthode dans laquelle le flux n'est pas interrompu est également à l'étude [53].

VI. Diagnostic différentiel : [54]

Les autres causes de troubles mictionnels à éliminer sont :

- un cancer de la prostate à un stade évolué, car adénome et cancer peuvent coexister ;
- une anomalie du col vésical : hypertonie, sclérose (avec obstruction cervicoprostatique) chez les sujets jeunes, sclérose post-opératoire ;
- une tumeur de la vessie ;

- une infection : cystite, prostatite, abcès de la prostate ;
- une sténose de l'urètre ou du méat urétral ;
- une valve de l'urètre (malformation congénitale chez le nouveau-né et l'enfant mâle) ;
- un corps étranger ;
- des anomalies fonctionnelles : rétention d'origine médicamenteuse (alphastimulants, En particulier gouttes nasales en hiver), anomalie du muscle vésical (neurologique, musculaire), instabilité du muscle vésical, trouble psychogène (chez les hommes anxieux ou stressés de 30 à 45 ans) ;
- des troubles neurologiques.

VII- Stratégie thérapeutique après le bilan diagnostique :

Si les résultats du bilan initial sont compatibles avec le diagnostic d'HBP isolée, et si aucune autre pathologie pouvant expliquer les symptômes n'a été découverte, et enfin s'il n'existe pas d'indication impérative à la chirurgie, l'importance de la gêne doit être évaluée pour établir la stratégie thérapeutique :

- si la gêne n'est pas significative et qu'il n'existe pas de complications, il n'est pas recommandé de pousser plus loin les investigations. Il faut suivre le patient régulièrement. Cette recommandation repose sur le fait que l'HBP à expression symptomatique minimale a peu de risque de conduire à des complications significatives à court terme.
- si le patient est gêné par les symptômes, les examens complémentaires recommandés seront pratiqués (débitmétrie, résidu post-mictionnel) et éventuellement d'autres examens optionnels (étude débit/pression...) seront discutés si besoin afin de mieux clarifier le diagnostic.

Pour les patients souffrant de symptômes en relation avec l'HBP, le médecin va expliquer les risques et les bénéfices ainsi que les coûts de chaque traitement alternatif proposé (traitement médical, traitement invasif non chirurgical ou traitement chirurgical). Toutefois, le malade peut choisir de ne pas être traité et de rester sous simple surveillance tant qu'il n'y a pas une indication impérative à la chirurgie.

Le Comité de consensus n'est pas actuellement à même de définir un seuil spécifique de débit maximum qui indiquerait, sans équivoque, la nécessité d'investigations complémentaires ou de traitement. C'est au médecin de décider s'il existe une présomption suffisante d'obstruction vésical qui nécessite un traitement.

VIII. Traitement medical

Le traitement de l'HBP doit être considéré comme un traitement de confort. Le but principal de la prise en charge est d'améliorer la qualité de vie du patient.

Le médecin a plusieurs choix thérapeutiques fonction de la gêne du patient : simple surveillance, utilisation d'un traitement médicamenteux, thérapie minimale invasive ou recours à la chirurgie. Nous ne traiterons ici que le traitement médical.

1. Abstention – Surveillance :

Une étude récente a montré que 80% des patients connaissent une stabilité de leurs troubles urinaires. 20% seulement des patients risquent de s'aggraver sans traitement sur 5 ans. Une rétention aiguë d'urine ne survenant que dans 5% des cas (Madersbacher S., et al., 2007). L'ensemble des textes de recommandations étudiés sont convergents et considèrent que l'abstention thérapeutique avec surveillance est une attitude valable vis-à-vis des patients présentant des TUBAs consécutifs à une HBP non compliquée en cas de gêne légère. Il n'existe pas de seuil quantitatif consensuel pour considérer la gêne symptomatique comme légère. Dans la plupart des études récentes, la gêne est considérée comme légère quand le score I-PSS est inférieur à 8.

Si le médecin choisit l'abstention thérapeutique pour son patient, ce dernier devra être suivi annuellement par un bilan comparable au bilan initial (surveillance clinique, débitmétrie, résidu post-mictionnel, PSA). Cette stratégie permettra au médecin de détecter tout changement survenu depuis l'année précédente notamment si les symptômes ont progressé ou sont devenus trop gênants et impliquent la mise en place d'un traitement.

2. Mesures hygiéno-diététiques :

Il est important en choisissant ce type de prise en charge de prendre en considération certaines choses :

- Education du patient
- Réassurer le patient et lui expliquer que la causes des symptômes urinaire n'est pas le « cancer ».
- Hygiène de vie :
 - - réduire la quantité de liquide aux moments délicats de la journée pour éviter des situations inconvenients (avant le coucher ou en s'apprêtant à sortir à un endroit public)
 - éviter/diminuer la prise de caféine ou alcool, qui ont un effet diurétique et irritatif, ce qui favorise la fréquence d'envie de miction et de nycturie.
 - la traite urétrale et des exercices du plancher pelvien qui tonifient le sphincter pour prévenir les pertes urinaires post-miction.
 - traiter une éventuelle constipation.
 - avoir une alimentation riche en fruits et légumes, en fibre et en antioxydants,
 - limiter la consommation d'aliments riches en acides gras saturés,
 - éviter le poivre et la moutarde qui favorisent les brûlures urinaires,

- limiter la consommation d'alcool, qui est irritant pour la vessie et augmente la production d'urine,
- boire suffisamment d'eau dans la journée mais peu le soir pour ne pas avoir à se lever la nuit,
- éviter de faire du vélo car cela comprime la prostate, favoriser la marche à pieds.
- Certains médicaments peuvent aggraver l'HBP, c'est notamment le cas des vasoconstricteurs, des antihistaminiques, des diurétiques, des antispasmodiques, des tranquillisants et de certains antidépresseurs.

3. Placebo :

L'administration d'un placebo peut entraîner une diminution prononcée et prolongée des symptômes. Ainsi, il est à noter l'importance de l'effet placebo qui atteint 30 à 50 % sur au moins un symptôme avec un indice de satisfaction de 40 % à 6 mois chez des patients présentant des symptômes légers à modérément sévères.

Une analyse portée sur 303 patients présentant des symptômes modérément sévères d'HBP et traités par placebo pendant 25 mois. La plus grande efficacité sous placebo a été observée au cours des premières semaines du traitement : amélioration du score de Boyarsky de 2,9 points par rapport à la valeur initiale et augmentation du débit urinaire maximal de 1,4 ml/sec par rapport à la valeur initiale. Après 25 mois, le score des symptômes dans le groupe placebo était supérieur de 2,3 points par rapport au score initial et le débit urinaire maximal avait augmenté de 1 ml/sec (valeurs statistiquement significatives par rapport aux mesures initiales). Au total, 81% des patients ont rapporté des effets indésirables avec le placebo. Des troubles de l'éjaculation sont survenus chez 2% et de l'impuissance chez 6% des patients (Anonyme, 1998).

Tout comme les patients qui ont choisis la surveillance, ceux recevant un traitement médicamenteux seront suivis au moins une fois par an lorsque l'équilibre thérapeutique est obtenu. Ceci permet d'évaluer le succès ou l'échec du traitement ainsi que ses effets secondaires potentiels, et de discuter un éventuel changement de thérapeutique.

4. La phytothérapie :

Ces médicaments sont obtenus à partir de graines, de racines de pollen ou de fruits.

Les principales plantes utilisées sont :

- *Cucurbita pepo* (pépins de courge)
- *Hypoxis rooper* (chiendent africain)
- *Pygeum africanum* (écorce de prunier africain)
- *Secale cereale* (pollen de seigle)
- *Serenoa repens* (baies de palmier nain américain, saw palmetto)
- *Urtica dioica* (racines d'orties)

4.1.Le *Pygeum africanum* (TADENAN®)

L'extrait de *Pygeum africanum* (genre *Prunus africana*, prunier d'Afrique) fait partie aujourd'hui des médicaments nés de la pharmacopée traditionnelle africaine. Il est issu d'un arbre mesurant en moyenne 30 mètres de haut pour un mètre de diamètre, et poussant en général entre 1000 et 2500 m d'altitude dans les zones soumises à de fortes précipitations. On le trouve dans les forêts des montagnes de l'Afrique centrale (Cameroun, Angola, Zaïre, Madagascar) et de l'Afrique orientale (Soudan, Ethiopie, Kenya).



Figure 22. *Pygeum africanum*

4.1.1. Efficacité clinique

Depuis la fin des années 1970, de nombreux essais cliniques ont porté sur le pygeum. Une synthèse publiée en 2002 s'est penchée sur 18 études à double insu, regroupant au total 1 562 sujets atteints d'HBP. Dans l'ensemble, les résultats démontrent que le pygeum est plus efficace qu'un placebo pour soulager les symptômes de cette affection. Cependant, les auteurs de cette synthèse soulignent que la plupart des études analysées sont de faible envergure et de courte durée (quatre mois maximum) [55].

L'étude à double aveugle contre placebo la mieux contrôlée a été menée après de 263 sujets et publiée en 1990. Les résultats ont démontré une amélioration de la miction chez 65 % des sujets traités, comparativement à 31% dans le groupe placebo [56].

Les résultats d'un essai mené en 1998 auprès de 85 sujets ayant pris un extrait de pygeum (Tadenan®) durant deux mois indiquent que les effets bénéfiques ont persisté durant un mois après la cessation du traitement [57].

4.1.2. Mode d'action

Contrairement à plusieurs médicaments utilisés pour le traitement de l'HBP, l'extrait d'écorce de pygeum ne semble pas agir sur la production hormonale, ce qui n'exclut pas un effet sur les récepteurs hormonaux (Schleich S, et al., 2006). Des essais sur les animaux indiquent que la plante exercerait une action anti-inflammatoire et inhiberait le développement des tissus responsables de l'hyperplasie prostatique [58].

Le pygeum est souvent combiné à d'autres plantes, notamment le palmier nain, l'ortie et les graines de citrouille. À noter que selon les méta-analyses, le palmier nain seul est plus efficace que le pygeum seul pour traiter l'HBP.

4.1.3. Présentation et posologie

Boîte de 30 ou 60 comprimés, dosés à 50 mg.

La posologie recommandée est de une capsule à 50 mg, matin et soir, soit une dose journalière de 100 mg, à prendre de préférence avant les repas.

En général, traitement de six semaines, pouvant être prolongé à 8 semaines, et pouvant être renouvelé si nécessaire. (Dictionnaire Vidal, 2008)

4.1.4. Effets secondaires

Les effets qui peuvent être rencontrés sont rares et concernent des troubles digestifs comme des nausées, constipation ou diarrhée.

En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaires). (Dictionnaire Vidal, 2008)

4.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'innocuité de l'extrait de prunier d'Afrique au cours de la grossesse et son passage dans le lait maternel ne sont pas connus, c'est pourquoi son utilisation est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante. Quoiqu'il en soit, l'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

Aucune interaction médicamenteuse connue.

4.2. Le *Serenoa repens* (PERMIXON®)

Le *Serenoa repens* (palmier nain de Floride) est une plante médicinale traditionnelle indo-américaine, utilisée dans la pharmacopée occidentale depuis la fin du siècle dernier. Ses fruits (ou drupes) ainsi que leurs extraits sont actuellement utilisés dans le traitement de l'HBP et sont commercialisés sous le nom de PERMIXON®.



Figure 23. Feuilles et fruits de *Serenoa repens*.

4.2.1. Structure

Permixon® est un extrait n-héxanique lipido stérolique obtenu à partir de la poudre végétale issue du broyage de drupes de *Serenoa repens*. Il s'agit d'un mélange complexe de composants multiples :

- acides gras libres et leurs esters (97%) ;
- phytostérols en faible quantité : β -sitostérol, campesterol, stigmasterol, cycloartenol ;
- alcools aliphatiques : C26, C28, C30 ;
- dérivés de composés polyterpéniques.

4.2.2. Efficacité clinique

La méta-analyse des 18 essais disponibles montre une réduction des scores symptomatiques de 28%, une augmentation du débit urinaire maximal de 24% et une probabilité d'amélioration symptomatique de 74% par rapport au placebo. Les différences sont statistiquement significatives. Cependant ces résultats sont à interpréter avec précaution, car plusieurs études contre placebo ont utilisé *Serenoa repens* à des dosages différents ou en combinaison avec d'autres extraits végétaux. La durée des études était comprise entre 4 et 48 semaines, cependant les résultats à long terme sont trop peu nombreux pour permettre de tirer des conclusions [59].

Au cours de quatre essais comparatifs, l'extrait normalisé s'est également révélé aussi efficace que certains médicaments de synthèse sous ordonnance (finaséride, chlorhydrate de tamsulosine, par exemple), sans en avoir les effets indésirables sur la fonction sexuelle.

Par exemple, l'étude comparative à double insu PERMAL, publiée en 2002, menée durant un an après de 542 sujets atteints d'HBP, a démontré que les effets bénéfiques d'un extrait de palmier nain et du chlorhydrate de tamsulosine (0,4mg par

jour), étaient équivalentes, tout en entraînant moins de troubles de l'éjaculation (Debruyne F, et al., 2002). Au cours de cet essai, même les sujets souffrant d'un stade plus grave d'HBP (124 patients) ont bénéficié d'un effet similaire et même légèrement supérieur du palmier nain par rapport au médicament classique. Cependant l'absence de bras placebo limite le jugement sur l'efficacité des 2 produits.

La Commission E et l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissent l'usage du palmier nain pour traiter les troubles urinaires qui accompagnent l'HBP légère à modérée (phases I et II).

Une étude randomisée a confirmé que le serenoa repens avait une efficacité équivalente à la tamsulosine sur une période d'un an. Une légère supériorité du serenoa repens a également été retrouvée sur les symptômes de stockage [60]. En revanche, les études randomisées versus placebo ont mis en évidence des résultats discordants ou présentaient d'importants problèmes méthodologiques [61].

Concernant le pygeum africanum, plusieurs études randomisées ont été réalisées versus placebo. Ces études ont confirmé, pour la plupart, une efficacité sur les symptômes urinaires liés à l'HBP mais elles manquaient de rigueur dans l'évaluation. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant le pygeum africanum aux alpha-bloquants ou aux 5-ARI [62].

4.2.3. Mode d'action

Bien qu'on ne connaisse pas précisément le mécanisme d'action du palmier nain, on pense généralement que, tout comme les médicaments classiques, la plante inhiberait la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, substance qui interviendrait dans le développement de l'HBP (Marks LS, et al., 2001). Elle aurait aussi un effet anti-inflammatoire et normaliserait le rapport oestrogène-testostérone.

4.2.4. Présentation et posologie

Boîte de 60 ou 180 comprimés, dosés à 160 mg.

La posologie recommandée est de un comprimé matin et soir, au cours du repas.
(Dictionnaire Vidal, 2008)

4.2.5. Effets secondaires

La prise du médicament à jeun peut parfois occasionner des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, brûlures d'estomac, douleurs épigastriques ainsi que rarement des réactions allergiques et un prurit. Exceptionnellement, des gynécomasties ont pu être observées, réversibles à l'arrêt du traitement. (Dictionnaire Vidal, 2008)

4.2.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Contre-indication : hypersensibilité à l'un des constituants. Pas d'interaction médicamenteuse connue.

→ Bien que les effets prouvés de ces molécules sur les symptômes urinaires soient modestes, elles restent utiles dans le traitement de l'HBP en raison de leur excellent profil de tolérance qui les rend utilisables chez la majorité des patients.

5. Les alpha-1-bloquants :

La distribution des récepteurs assurant l'innervation sphinctérienne est schématiquement la suivante (figure 24) :

Le detrusor est principalement innervé par le système cholinergique (parasymphatique) par l'intermédiaire de récepteurs cholinergiques, responsable de la contraction per mictionnelle et, à un degré moindre, par le système adrénergique (sympathique) grâce à des récepteurs β .

Le sphincter lisse est innervé par le système sympathique, en majorité des récepteurs α_1 , tout comme l'urètre prostatique.

Une stimulation adrénergique entraîne une contraction du sphincter vésical (effet α) et un relâchement de la musculature vésical (effet β), ce qui tend à s'opposer à la miction. A l'inverse, l'innervation cholinergique, dense (environ une terminaison nerveuse par cellule musculaire), assure la contraction vésicale et permet la miction.

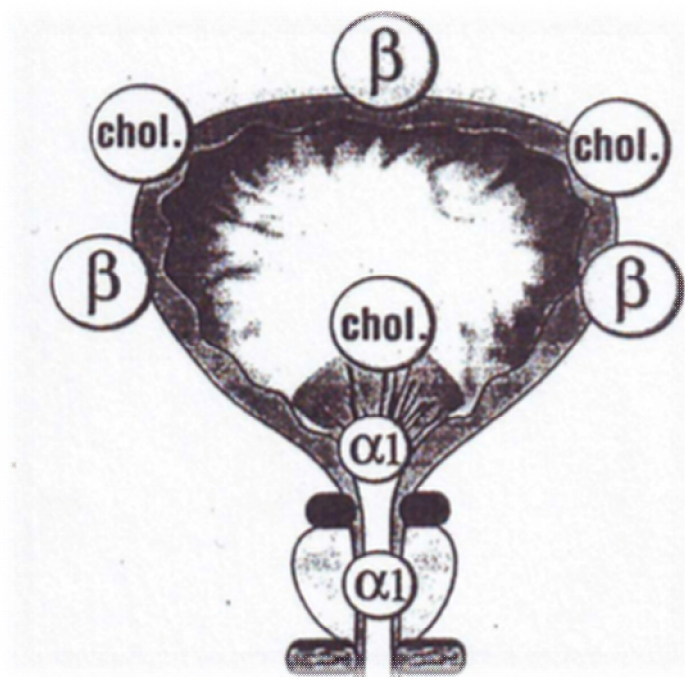


Figure 24. Répartition des récepteurs de la vessie (Anonyme, 2000).

Les alpha-bloquants semblent prendre une place de choix dans le traitement pharmacologique de cette pathologie.

5.1. Généralités :

5.1.1. Justification de l'emploi des antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ dans l'HBP

La découverte du rôle des récepteurs $\alpha 1$ aux niveaux vésical et prostatique a mené à la mise au point de molécules alpha-bloquantes à visée urologique. En effet les deux récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ ont bien été identifiés dans la prostate humaine mais les propriétés contractiles dépendent principalement des récepteurs $\alpha 1$.

Plusieurs antagonistes des récepteurs α -adrénergiques ont été évalués dans le traitement de l'HBP symptomatique. Les résultats de la plupart des études contrôlées en double aveugle contre placebo ont montré que les antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ entraînent une amélioration statistiquement significative des débit urinaires maximal et moyen et une réduction des pressions mictionnelles maximales.

L'utilisation des $\alpha 1$ -bloquants se justifie donc par le fait qu'ils permettent l'ouverture du col vésical par relâchement du sphincter lisse et celle de l'urètre prostatique par relâchement du muscle lisse de la prostate (action principale et prédominante). Ainsi l'évacuation vésicale est facilitée et le débit urinaire augmenté.

La biologie moléculaire a permis d'identifier plusieurs sous-types de récepteurs $\alpha 1$, qui pourraient permettre une approche plus ciblée du tissu prostatique.

Il s'avère que la prostate renferme majoritairement (>70 % des récepteurs $\alpha 1$) des récepteurs de type $\alpha 1A$, alors que le sous-type $\alpha 1B$ est prépondérant au niveau des vaisseaux et que le sous-type $\alpha 1D$ est rencontré dans le cortex cérébral et l'aorte.

5.1.2. Mode d'action

Ces antagonistes s'opposent à l'effet de la noradrénaline au niveau des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques dans le col vésical, l'urètre, le stroma et la capsule :

- ils inhibent la stimulation sympathomimétique ;
- ils protègent les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques vis-à-vis de cette stimulation ;
- ils réduisent ainsi l'obstruction sous-vésicale.

Cette action, combinée à un éventuel effet direct sur la vessie, permet l'amélioration du débit urinaire et l'atténuation des symptômes de l'HBP. Cependant, les $\alpha 1$ -bloquants n'ont aucune action sur le volume de la prostate.

5.2. Les spécialités

Les antagonistes des récepteurs α utilisés pour traiter l'HBP peuvent être classés en quatre catégories (Tableau I).

α1-bloquants		
Non sélectifs	phénoxybenzamine	
α 1-sélectifs	alfuzosine	XATRAL URION
	prazosine	MINIPRESS
	Indoramine	VIDORA
α 1-sélectifs à action prolongée	térazosine	HYTRINE DYSALFA
	alfuzosine	XATRAL
	doxazosine	ZOXAN
α 1A-sélectifs	tamsulosine	JOSIR / OMIX MECIR / OMEXEL

Tableau I. Les spécialités α 1-bloquantes.

La commercialisation de la phénoxybenzamine a rapidement été arrêtée due aux effets secondaires liés au blocage des récepteurs α 2.

L'indoramine, par ses effets indésirables centraux liés au franchissement de la barrière hémato-méningée mais aussi par ses propriétés α 1-bloquantes post-synaptiques sélectives, antihistaminiques, antisérotoninergiques et antidopaminergiques faibles n'a pas d'indication dans le traitement de l'HBP. Elle est réservée au traitement de fond des migraines communes et ophtalmiques.

La prazosine présente des problèmes de tolérance et son utilisation est limitée. Elle est très efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle, son utilisation dans l'HBP reste limitée à certaines manifestations fonctionnelles notamment la pollakiurie en rapport avec un résidu postmictionnel et la dysurie.

La térazosine n'est plus prescrite.

Actuellement on ne prescrit plus que la l'alfuzosine (sous forme LP, du à une facilité de prise et des effets indésirables réduits), la doxazosine et la tamsulosine.

5.2.1. Le chlorhydrate d'alfuzosine : XATRAL® LP 10 mg

A - Posologie et mode d'administration :

Xatral® LP est administré à raison d'un comprimé à 10 mg en une seule prise après le repas du soir.

B - Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques :

L'alfuzosine est un antagoniste sélectif des récepteurs α -adrénergiques post-synaptiques au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre. L'alfuzosine offre une bonne efficacité et sécurité dans le traitement de l'HBP ainsi qu'un bon rapport bénéfice/risque. L'inconvénient principal de cette molécule semble être son absence de spécificité pour les récepteurs α de la prostate, à l'origine des effets indésirables les plus gênants, à savoir vertiges, céphalées, hypotension orthostatique.

- Propriétés pharmacocinétique :

→ L'absorption :

Après la prise de 10 mg d'alfuzosine, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 9 heures.

→ La distribution :

La fixation du chlorhydrate d'alfuzosine aux protéines plasmatiques est environ de 90%.

→ La biotransformation :

L'alfuzosine subit une importante métabolisation par le foie, avec excrétion dans les urines d'environ 11 % du produit inchangé.

→ L'élimination :

La demi-vie d'élimination est de 9,1 heures.

La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fecès (75 à 90%).

C - Posologies particulières :

Chez les personnes âgées, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

Chez l'insuffisant rénal, la valeur moyenne de C_{max} est modérément augmentée sans modification de la demi-vie, comparativement aux personnes ayant une fonction rénale normale. Donc, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

5.2.2. Le mésylate de doxazosine : ZOXAN® LP 4 et 8 mg

A - Posologie et mode d'administration :

Zoxan LP® est administré à raison d'une seule prise et peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Le traitement doit toujours débiter par un comprimé à 4 mg et augmenter à 8 mg en fonction de la réponse du patient ; les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés, ni divisés, avec une quantité suffisante de liquide car le principe actif est contenu dans une matrice inerte et non absorbable, conçue pour contrôler sa libération pendant une période prolongée ;

B - Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques :

La doxazosine est un antagoniste sélectif des récepteurs α_1 de la prostate et de la vessie, elle diminue le tonus des fibres musculaires lisses de la prostate et du bas

appareil urinaire. Son affinité pour les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques du tissu prostatique est 100 fois supérieure à celle observée pour les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques.

- Propriétés pharmacocinétiques :

→ L'absorption :

Après administration orale à la dose thérapeutique, Zoxan LP® est bien absorbé et atteint progressivement le pic de concentration plasmatique au bout de 8 à 9 heures. La biodisponibilité relative à l'état d'équilibre de Zoxan LP® est de 59 %.

→ La distribution :

La liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques est environ de 98%.

→ La biotransformation :

Au niveau du foie, la doxazosine est complètement métabolisée par O-déméthylation et hydroxylation, mais moins de 5 % est excrété sous forme inchangée.

→ L'élimination :

L'élimination est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale de 22 heures, ce qui autorise une administration quotidienne.

C - Posologies particulières :

Chez le sujet âgé, aucun ajustement de posologie n'est recommandé.

Chez l'insuffisant rénal, la pharmacocinétique de la doxazosine n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, et comme il n'a pas été montré que la doxazosine aggrave une insuffisance rénale existante, la posologie habituelle peut être utilisée chez ces patients. Chez les insuffisants hépatiques, la doxazosine doit être administrée avec précaution aux patients ayant une insuffisance hépato-cellulaire. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

5.2.3. Le chlorhydrate de tamsulosine

Commercialisé sous le nom de Josir® et Omix® L.P (gélules de microgranules à libération prolongée) et plus récemment sous le nom de Mecir® et Omexel® (forme OCAS®).

A - Posologie et mode d'administration :

Une gélule par jour, à heure fixe, de préférence après le repas du soir.

La gélule doit être avalée avec un verre d'eau sans être croquée ni mâchée.

B - Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques :

La tamsulosine est actuellement le seul antagoniste spécifique des récepteurs $\alpha 1A$ et $\alpha 1D$. Le sous-type de récepteur responsable de la régulation de la pression artérielle et/ou des événements indésirables lors du traitement par des non sélectifs demeure encore inconnu. Toutefois, une étude suggère que le sous-type $\alpha 1B$ intervienne dans la contraction des fibres musculaires lisses des artères de gros calibre chez l'homme (par exemple, l'artère iliaque interne). (Hatano A, et al., 1994)

Cette affinité pour les récepteurs $\alpha 1A$ -adrénergiques entraîne :

- moins d'effet sur la pression artérielle, donc moins d'effets secondaires liés à la vasodilatation ;
- un meilleur rapport efficacité/sécurité (conséquence de la diminution des effets indésirables) ;

Des études pharmacologiques démontrent que la tamsulosine est 12 fois plus sélective pour les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques présents dans la prostate humaine que pour ceux présents dans l'aorte humaine (tableau II). (Schulman CC, et al., 1996)

	Ki (prostate)	Ki (aorte)	Sélectivité vis-à-vis des récepteurs α 1-adrénergiques prostatiques. affinité prostate / affinité aorte.
Tamsulosine	0,04	0,47	11,8

Tableau II. Blocage des récepteurs α 1 adrénergiques prostatiques et aortiques.

Remarque : Plus le K_i est faible, plus l'affinité est élevée puisque $\text{affinité} = 1/K_i$

Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre. La tamsulosine augmente le débit urinaire (Chapple CR, et al., 1996) et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.

- Propriétés pharmacocinétiques :

Une gélule contient 0,4 mg de tamsulosine qui assure une libération progressive et prolongée du principe actif, cette propriété permet de maintenir à l'équilibre des taux plasmatiques efficaces pendant tout le nycthémère, ce qui autorise une prise unique.

→ L'absorption :

La biodisponibilité est presque de 100% : la tamsulosine est rapidement et totalement absorbée au niveau du tractus intestinal.

Cette biodisponibilité est diminuée au moment des repas, mais peut être rendue uniforme par la prise régulière à la fin du dîner.

→ La distribution :

Le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution.

→ La biotransformation

La molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie ; l'effet de premier passage hépatique est faible. Les métabolites obtenus ne sont pas plus actifs ou plus toxiques que la molécule initiale.

→ L'élimination :

Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines. La demi-vie d'élimination s'établit entre 10 et 13 heures.

C - Posologies particulières :

Chez un insuffisant rénal, on a une augmentation modérée des taux sanguins de tamsulosine sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie. En revanche, la prudence s'impose chez les insuffisants rénaux sévères.

Chez les sujets âgés et chez les insuffisants hépatiques, il existe une augmentation modérée des taux sanguins de tamsulosine qui ne justifie pas l'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose lors de traitements chez ce type de sujets.

Chez les sujets hypertendus, la prudence s'impose si un traitement par médicaments antihypertenseurs (antagonistes de calcium) est entrepris. Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs.

→ Une nouvelle forme galénique

Deux médicaments sont sortis sur le marché avec une galénique innovante : le système OCAS® (Oral Controlled Absorption System) :

- Omexel® LP 0,4 mg disponible depuis le 1er juin 2006 ;
- Mecir® LP 0,4 mg ;

Ce système optimise la libération de la tamsulosine.

Objectif : permettre une libération la plus constante possible de la tamsulosine tout au long du tractus digestif.

Principe : il est basé sur une hydratation rapide et totale du comprimé dès l'intestin grêle. Le comprimé ainsi transformé en gel stable, permet au principe actif d'être absorbé tout au long du tractus digestif quelle que soit sa teneur en eau y compris au niveau de la zone colique. (Figure 25).

Moyen : pour ce faire, le système OCAS s'appuie sur un nouvel agent gélifiant le PEO, oxyde de polyéthylène, associé à un potentialisateur de gélification.

Propriétés pharmacocinétiques : les concentrations plasmatiques sont plus uniformes que celles de la tamsulosine conventionnelle sans pic initial ni fluctuation significative sur tout le nyctémère. De plus, les propriétés pharmacocinétiques du système OCAS ne sont pas affectées par la prise de nourriture.

Posologie : ainsi, cette galénique innovante permet la prise la prise d'un comprimé à 0,4 mg par jour, indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec un verre d'eau sans être croqué ni mâché afin de ne pas interférer avec la libération prolongée du principe actif.

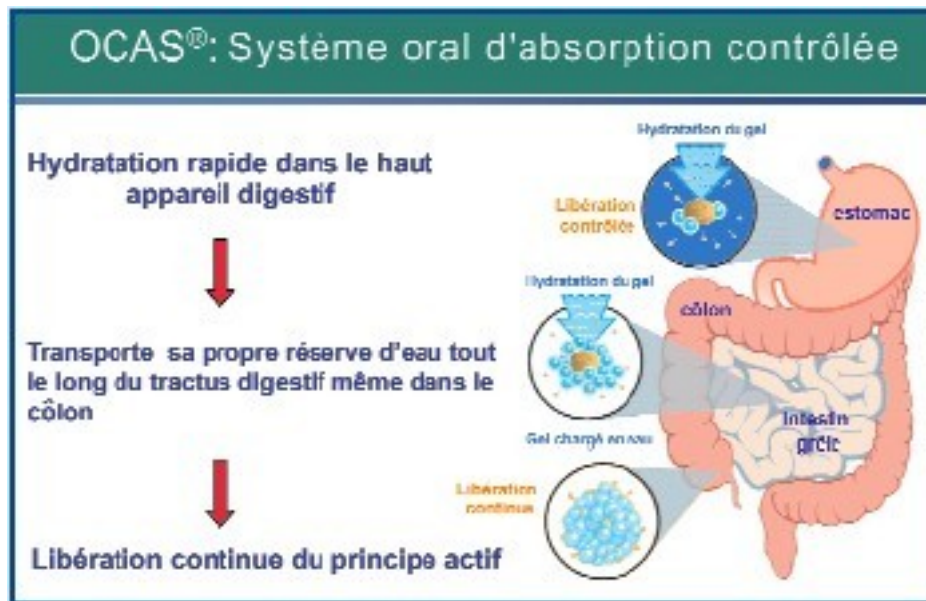


Figure 25. Principe de gélification du système OCAS® (Fix JA, et al., 2000)

5.3. L'efficacité clinique des $\alpha 1$ -bloquants

La taille de la prostate n'affecte pas l'efficacité des $\alpha 1$ -bloquants dans les études de suivi <1 an, par contre les $\alpha 1$ -bloquants semblent plus efficaces chez les patients ayant des prostates plus petites (<40 mL) dans des études à plus long terme [63,64]. L'efficacité des $\alpha 1$ -bloquants est similaire dans tous les groupes d'âge [65]. Les $\alpha 1$ -bloquants ne réduisent pas la taille de la prostate ni empêchent la rétention urinaire aiguë dans les études à long terme [66, 67, 68] ; certains patients doivent donc être traités chirurgicalement.

- Efficacité sur les symptômes :

- ◆ Délai d'action

Les effets prennent quelques semaines pour se développer pleinement, mais une efficacité significative par rapport au placebo peut survenir dans les heures ou jours qui suivent [65].

La symptomatologie est améliorée par les $\alpha 1$ -bloquants de manière significative dès la 2ème semaine de traitement.

♦ Efficacité sur les symptômes irritatifs et obstructifs

Le score IPSS et la gêne ressentie par le patient s'améliorent de manière significative.

Les $\alpha 1$ -bloquants sont capables de réduire à la fois les TUBAs de stockage et de vidange.

Des études contrôlées montrent que les $\alpha 1$ -bloquants sont capables de réduire à la fois les TUBAs de stockage et de vidange. réduisent généralement l'IPSS d'environ 30-40% et augmentent la Qmax d'environ 20-25% (Tableau II). Cependant, des améliorations considérables sont également survenues chez les patients traités par effet placebo.

Dans les études ouvertes, une amélioration de l'IPSS allant jusqu'à 50% et une augmentation de Qmax allant jusqu'à 40% ont été documentées [69, 65]

♦ Efficacité sur chaque symptôme :

L'étude symptôme par symptôme fait état d'une amélioration significative de l'attente du jet, de la pollakiurie nocturne, de l'impériosité mictionnelle, de la diminution de la force du jet et de la pollakiurie diurne.

• Efficacité sur les paramètres urodynamiques :

♦ Augmentation du débit urinaire :

En pratique, un débit urinaire maximum supérieur à 15 ml/s est considéré comme normal. Lorsqu'il est inférieur à 10 ml/s, l'obstruction est très probable. Entre 10 et 15 ml/s, elle est possible.

Avec les α 1-bloquants, le débit urinaire maximum est amélioré de façon significative dès la 2ème semaine. L'augmentation du débit urinaire est d'autant plus nette que celui-ci est initialement bas.

♦ Amélioration des autres paramètres :

→ La pression maximale du détrusor est diminuée ;

→ Il en est de même pour la pression urétrale ;

→ Le résidu post-mictionnel est significativement diminué par rapport à l'état initial.

Donc, ces effets conduisent à une amélioration des symptômes irritatifs et obstructifs.

Etude	Suivi (semaines)	Traitement (dose)	Patients (n)	Evolution des SBAU (%)	Evolution du Qmax (ml/s)	Evolution du RPM (%)	NP
Jardin <i>et al</i> , Lancet 1991	24	Placebo Alfuzosine 3 x 2,5 mg	267 251	-32 ^a -42 ^{a,b}	+1,3 ^a +1,4 ^a	-9 -39 ^{a,b}	1b
Buzelin <i>et al</i> , Eur Urol 1997	12	Placebo Alfuzosine 2 x 5 mg	196 194	-18 -31 ^{a,b}	+1,1 +2,4 ^{a,b}	0 -17 ^{a,b}	1b
Van Kerrebroeck <i>et al</i> , Eur Urol 2000	12	Placebo Alfuzosine 3 x 2,5 mg Alfuzosine 1 x 10 mg	154 150 143	-27,7 -38,1 ^{a,b} -39,9 ^{a,b}	+1,4 +3,2 ^{a,b} +2,3 ^{a,b}	- - -	1b
MacDonald et Wilt, Urology 2005	4 – 26	Placebo Alfuzosine (différentes formulations)	1039 1928	-0,9 ^b (Boyarski*) -1,8 ^b (IPSS*)	+1,2 ^b	-	1a
Kirby <i>et al</i> , BJU Int 2001	13	Placebo Doxazosine LI 1 x 1-8 mg Doxazosine LP 1 x 4-8 mg	155 640 651	-34 ^a -45 ^{a,b} -45 ^{a,b}	+1,1 ^a +2,6 ^{a,b} +2,8 ^{a,b}	- - -	1b
McConnell <i>et al</i> , NEJM 2003	234	Placebo Doxazosine 1 x 4-8 mg	737 756	-29 -39 ^b	+1,4 +2,5 ^{a,b}	- -	1b
Chapple <i>et al</i> , Eur Urol 1996	12	Placebo Tamsulosine LP 1 x 0,4 mg	185 364	-25,5 -35,1 ^{a,b}	+0,6 +1,6 ^{a,b}	-13,4 -22,4a	1b
Lepor, Urology 1998	13	Placebo Tamsulosine LP 1 x 0,4 mg Tamsulosine LP 1 x 0,8 mg	253 254 247	-28,1 -41,9 ^{a,b} -48,2 ^{a,b}	+0,5 +1,8 ^{a,b} +1,8 ^{a,b}	- - -	1b
Chapple <i>et al</i> , Eur Urol Suppl 2005	12	Placebo Tamsulosine LP 1x 0,4 mg Tamsulosine OCAS 1x 0,4 mg Tamsulosine OCAS 1x 0,8 mg	350 700 354 707	-32 -43,2 ^b -41,7 ^b -42,4 ^b	- - - -	- - -	1b
Wilt <i>et al</i> , Cochrane 2003	4 – 26	Placebo Tamsulosine 1 x 0,4-0,8 mg	4122	-12 ^b (-1,1 Boyarski*) -11 ^b (-2,1 IPSS*)	+1,1 ^b	-	1a
Brawer <i>et al</i> , Arch Fam Med 1993	24	Placebo Terazosine 1 x 1-10 mg	72 69	-11 -42 ^{a,b}	+1,2 +2,6 ^{a,b}	- -	1b
Roehrborn <i>et al</i> , Urology 1996	52	Placebo Terazosine 1 x 1-10 mg	973 976	-18,4 -37,8 ^{a,b}	+0,8 ^a +2,2 ^{a,b}	- -	1b
Wilt <i>et al</i> , Cochrane 2000	4 – 52	Placebo Terazosine	5151	-37 ^b (-2,9 Boyarski*) -38 ^b (IPSS*)	+1,7 ^b	-	1a

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo ;
* : valeur absolue

Tableau III. Sélection d'études contrôlées portant sur les alpha1-bloquants

5.4. Contre-indications

CONTRE-INDICATIONS	HYPERSENSIBILITÉ A CE PRODUIT	HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE	INSUFFISANCE HÉPATIQUE SEVERE	INSUFFISANCE RÉNALE SEVERE	OCCLUSION INTESTINALE	CYSTITE
ZOXAN LP 8 mg	X	X			X	X
XATRAL LP 10 mg	X	X	X	X	X	
JOSIR, OMIK, MECIR, OMEXEL LP 0,4 mg	X	X	X			

Tableau IV. Contre-indications des alpha-bloquants.

5.5. Interactions

Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne sera poursuivi mais, en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par les α 1-bloquants devra être interrompu.

Chez l'insuffisant rénal chronique : l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie des α 1-bloquants chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, il convient de prendre plus particulièrement en compte la survenue d'hypotension orthostatique.

Associations déconseillées :

- autres alpha-bloquants ;
- antagonistes calciques : félodipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine, bépridil, diltiazem, vérapamil. On aura une majoration de l'effet antihypertenseur et un risque d'hypotension orthostatique sévère. On doit effectuer une surveillance clinique par la recherche d'une hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament alpha-bloquant.

Associations à prendre en compte :

- anesthésie générale (instabilité tensionnelle).
- cimétidine (TAGAMET®) : augmentation des taux plasmatiques de tamsulosine, cependant ces taux se maintiennent dans les limites thérapeutiques donc une adaptation posologique n'est pas nécessaire. (Dictionnaire Vidal, 2008)

5.6. Effets indésirables

- troubles digestifs (nausées, gastralgies, diarrhée) ;
- hypotension orthostatique (étourdissements, sensations vertigineuses, malaises);
- céphalées, asthénie ;
- éjaculation rétrograde ;
- plus rarement : bouche sèche, congestion nasale, tachycardie, douleurs thoraciques, somnolence, prurit.

Ce sont leurs propriétés pharmacocinétiques ce qui va influencer leur tolérance. Donc, à degré de sélectivité comparable, un α -bloquant dont la demi-vie serait allongée et dont l'action serait plus progressive, devrait entraîner moins d'effets secondaires liés à la vasodilatation périphérique (vertiges, hypotension orthostatique).

Ces phénomènes, en général transitoires, devraient paramétrer la poursuite du traitement.

Il a été montré dans une récente étude que la tamsulosine entraîne des effets indésirables d'ordre sexuels, alors que l'alfuzosine et la doxazosine amène à une meilleure fonction éjaculatoire.

5.7. Le surdosage

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.

En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, ou l'utilisation de charbon activé.

Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte tenu de la liaison pratiquement totale des α_1 -bloquants aux protéines plasmatiques.

6. Les inhibiteurs de la 5 α -réductase

Le développement de l'HBP dépend principalement de la dihydrotestostérone (DHT) qui résulte de la métabolisation de la testostérone par les iso-enzymes (types 1 et 2) de la 5 α -réductase, présents dans de nombreux organes, notamment le foie et les organes génitaux (figure 26). (N.B : les sujets ayant un déficit congénital en 5 α -réductase ont un niveau très bas de DHT, une petite prostate et ne développent pas d'HBP.)

Le type 1 est exprimé surtout dans l'épithélium prostatique, le type 2 est dominant dans le stroma prostatique (et dans les follicules pileux du scalp). Dans le tissu prostatique normal, les types 1 et 2 sont exprimés pareillement dans les zones périphérique, centrale et de transition. En cas d'HBP, les types 1 et 2 de la 5 α -réductase sont augmentés par rapport à la prostate normale (Iehle C, et al., 1999).

Deux inhibiteurs de la 5 α -réductase sont disponibles :

- le finastéride qui bloque le type 2 ; il est prescrit pour traiter l'HBP (et la calvitie masculine) ;
- le dutastéride qui bloque les types 1 et 2 et provoque une baisse plus marquée du taux sérique de la DHT que le finastéride. (Hagerty J, et al., 2004)

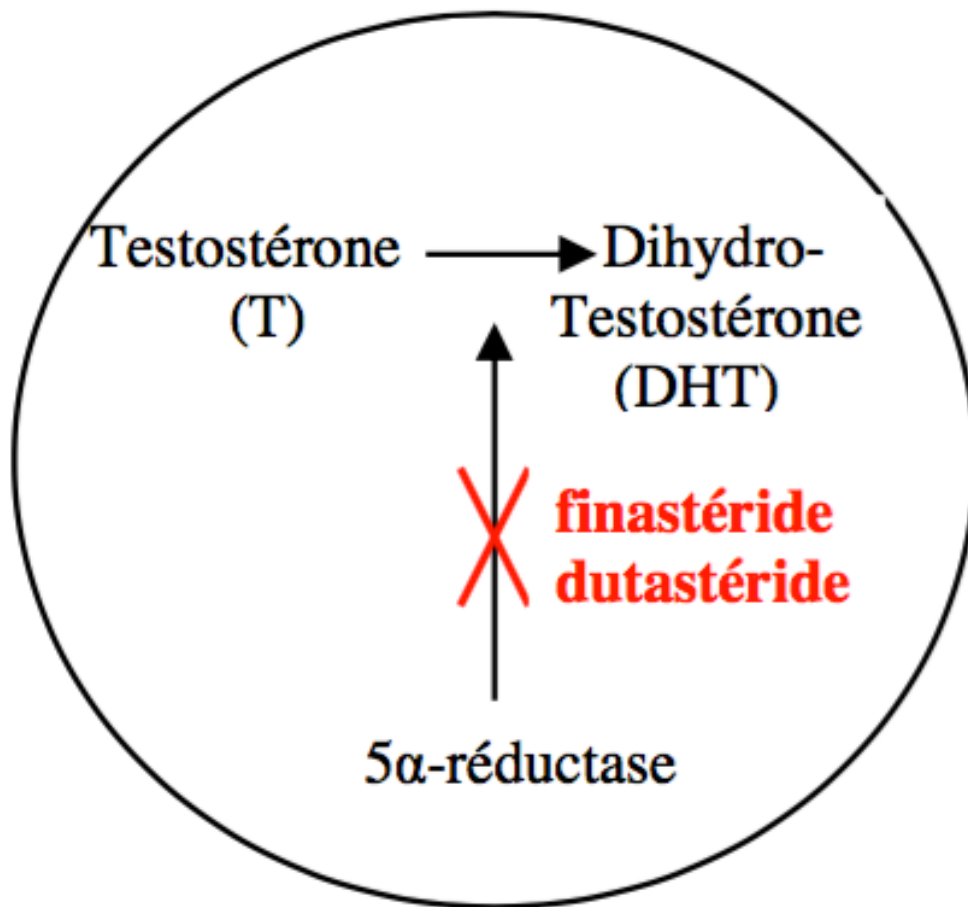


Figure 26 : Mécanisme d'action du finastéride sur une cellule glandulaire de la prostate

6.1. Propriétés communes

6.1.1. Présentation et posologie

Le finastéride et le dutastéride sont des 4-aza-stéroïdes.

Finastéride Dutastéride

La posologie quotidienne est d'un comprimé à 5 mg. Même si une amélioration rapide peu être constatée en quelques semaines un traitement d'au moins 6 mois peut être nécessaire pour obtenir pleinement une réponse spécifique.

6.1.2. Les contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants
- chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (effets endocriniens entraînant des anomalies des organes génitaux externes chez le fœtus). Les inhibiteurs de la 5 α - réductase ne sont pas indiqués chez la femme, ni chez l'enfant.

6.1.3. Les effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernant la fonction sexuelle : impuissance, diminution de la libido, trouble de l'éjaculation (Erdemir F, et al., 2008)

Mais aussi : gynécomasties, sensibilité mammaire douloureuse chez l'homme, réaction d'hypersensibilité, douleurs musculaires.

Il y a un risque d'accumulation en cas de co-prescription avec un inhibiteur du CYP450 3A4 (itraconazole, ketoconazole, verapamil, diltiazem, indinavir, rétonavir, cimétidine, érythromycine, ciprofloxacine).

6.1.4. PSA et inhibiteur de la 5 α -réductase

On sait que la sécrétion du PSA, en partie sous le contrôle androgénique, est le reflet de l'activité cellulaire au niveau de la prostate, et que le taux sérique de PSA varie en fonction du volume de la prostate. Par conséquent, les inhibiteurs de la 5 α -réductase entraînent une diminution du PSA estimée à environ 50 % de la valeur initiale mesurée avant le traitement, après 6 mois de traitement. Cette modification attendue témoigne de l'activité et non de l'efficacité des inhibiteurs de la 5 α -réductase sur la réduction du volume de la prostate. Pour interpréter le taux sérique de PSA il faut donc multiplier le taux sérique par environ deux et le comparer à la limite

supérieure de la normale chez un sujet témoin (même âge, même volume prostatique) ayant une HBP non traitée.

Donc la modification du PSA sous finastéride est un marqueur de l'activité mais pas de son efficacité.

6.2. Le finastéride

Les propriétés pharmacologiques :

A - Les propriétés pharmacodynamiques

Le finastéride (Chibro-Proscar®) fait chuter la DHT intra-prostatique et circulante. La réduction significative de la DHT circulante apparaît dans les 24 heures suivant la prise orale du finastéride. Le finastéride n'a pas d'affinité pour les récepteurs androgéniques.

L'activité du finastéride a permis de démontrer au cours des études cliniques :

- une diminution du volume prostatique ;
- une amélioration du débit urinaire ;
- une amélioration du score IPSS.

Le finastéride est plutôt actif sur des prostates de plus de 40g. (Roehrborn CG, et al., 1999)

B - Les propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, après administration orale d'une dose de finastéride, 39 % de la dose est excrétée dans les urines (très faible proportion de finastéride inchangée) tandis que 57 % de la dose totale est excrétée dans les fèces.

Deux métabolites du finastéride ont été identifiés. Ils ne possèdent qu'une petite fraction de l'activité inhibitrice sur la 5 α -réductase.

La biodisponibilité orale du finastéride est d'environ 80 % ; elle n'est pas modifiée par une prise alimentaire.

Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes en 2 heures après administration orale et l'absorption est complète après 6 à 8 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 6 heures.

Le pourcentage d'élimination du finastéride est discrètement diminué chez le sujet âgé. La demi-vie, d'environ 6 heures entre 18 et 60 ans, s'allonge jusqu'à 8 heures après 70 ans. Ceci n'a pas de conséquences cliniques : une réduction de posologie n'est pas justifiée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique avec une clairance à la créatinine comprise entre 9 et 55 ml/min, la disponibilité d'une dose unique de finastéride n'a pas été différente de celle des volontaires sains. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 % (tout comme ceux ayant une insuffisance rénale). En conséquence, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Dans l'insuffisance hépatique, on ne dispose d'aucune information.

6.3. Le dutastéride

Par rapport au finastéride, le dutastéride est un inhibiteur compétitif et spécifique des deux iso-enzymes (types 1 et 2) de la 5 α -réductase. (Roehrborn CG, et al., 2002)

6.3.1. Les propriétés pharmacodynamiques

Après 1 et 2 semaines de prise quotidienne de 0,5 mg, les concentrations moyennes sériques de DHT sont réduites respectivement de 85 % et 90 %. Après deux ans de traitement, la diminution moyenne de DHT est de 94 %. L'augmentation moyenne de testostérone sérique qui en découle est de 19 %, ce qui reste physiologique. La réduction de la DHT sérique et intraprostatique conduit à l'atrophie du tissu épithéliales et glandulaire.

Les patients avec un volume prostatique et un PSA élevés ont un bénéfice plus important en termes du score symptomatique et du débit urinaire maximum. Néanmoins, le dutastéride est actif sur toutes prostates quelles que soient leur volume.

6.3.2. Les propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du dutastéride est d'environ 60 % et diminue de 10 % avec la prise de nourriture. La liaison aux protéines plasmatiques est de plus de 99 %.

L'élimination de la substance et de ses métabolites se fait essentiellement dans les selles. Moins de 0,1 % de dutasteride est retrouvé dans les urines.

L'insuffisance rénale ne nécessite pas d'ajustement du dosage. Aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée chez les personnes âgées. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutasteride n'a pas été étudié mais la prudence s'impose en cas d'hépatopathie modérée, l'hépatopathie sévère représentant une contre-indication. Il n'y a pas d'interaction avec les alpha-bloquants : alfuzosine (Xatral®), tamsulosine (Omix®).

6.3.3. L'efficacité clinique des 5 alpha-réductase :

Une étude comparative a montré que le dutastéride et le finastéride sont tout aussi efficaces sur les TUBAs [70, 71].

La réduction des symptômes dépend de la taille initiale de la prostate.

Le finastéride pourrait ne pas être plus efficace que le placebo chez les patients ayant une prostate <40 mL [159]. Cependant, le dutastéride semble réduire l'IPSS, le volume prostatique et le risque de rétention urinaire aiguë, et augmenter Qmax même chez les patients ayant des volumes initiaux de prostate entre 30 et 40 mL [72, 73].

Des études comparatives avec α -1-bloquants et une méta-analyse récente ont démontré que les 5-ARI réduisent les TUBAs plus lentement et que le finastéride est moins efficace que la doxazosine ou la térazosine, mais tout aussi efficace avec la tamsulosine [74, 75, 76, 77].

Un essai à long terme avec dutastéride chez des hommes symptomatiques avec un volume de prostate > 30 mL et un risque accru de progression de la maladie ont montré que le dutastéride réduisait le nombre autant, ou même plus efficacement, que la tamsulosine α -1-bloquante [78, 79, 80].

Plus le volume initial de la prostate est grand (ou la concentration sérique de PSA), plus les bienfaits symptomatiques du dutastéride sont rapides et prononcés.

Les inhibiteurs de 5 α -réductase, contrairement aux α -1-bêtabloquants, réduisent le risque de rétention aiguë d'urine à long terme (> 1 an) ou la nécessité d'une intervention chirurgicale [74, 81, 82].

- Efficacité sur les symptômes :

- ♦ Délai d'action :

Les effets cliniques par rapport au placebo sont observés après une durée de traitement minimale d'au moins 6-12 mois.

- ♦ Efficacité sur les symptômes irritatifs et obstructifs :

Après deux à quatre années de traitement, les 5-ARI améliorent l'IPSS d'environ 15-30%, diminuent le volume de la prostate d'environ 18 à 28%, et augmentent le Qmax d'environ 1,5 à 2,0 mL/s chez les patients à SBAU par hypertrophie de la prostate (tableau V) [74, 78, 83, 75].

- Efficacité sur les paramètres urodynamiques :

Des essais en ouvert ont démontré des changements pertinents dans les paramètres urodynamiques [84, 85].

Etude	Durée (semaines)	Traitement (dose)	Patients (n)	Evolution des SBAU (% IPSS)	Evolution du Qmax (mL/s)	Evolution du volume de la prostate (%)	NP
Lepor <i>et al</i> , NEJM 1996	52	Placebo	305	-16,5 ^a	+1,4	+1,3	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	310	-19,8 ^a	+1,6	-16,9 ^b	
Kirby <i>et al</i> , Urology 2003	52	Placebo	253	-33,1	+1,4	-	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	239	-38,6	+1,8	-	
Andersen <i>et al</i> , Urology 1995	104	Placebo	346	+1,5	-0,3	+11,5 8	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	348	-14,9 ^{a,b}	+1,5 ^{ab}	-19,2 ^{ab}	
Nickel <i>et al</i> , CMAJ 1996	104	Placebo	226	-4,2	+0,3	+8,4 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	246	-13,3 ^{ab}	+1,4 ^{a-b}	-21	
McConnell <i>et al</i> , NEJM 1998	208	Placebo	1503	-8,7	+0,2	+14 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	1513	-22 ^{ab}	+1,9 ^{a-b}	-18 ^{ab}	
Marberger <i>et al</i> , Urology 1998	104	Placebo	1452	-9,8 ^a	0,8	+9	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	1450	-21,4 ^{a,b}	+1,4 ^b	-15 ^b	
McConnell <i>et al</i> , NEJM 2003	234	Placebo	737	-23,8	+1,4 ^a	+24 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	768	-28,4 ^{a,b}	+2,2 ^{ab}	-19 ^b	
Roehrborn <i>et al</i> , Urology 2002	104	Placebo	2158	-13,5 ^a	+0,6	+1,5 ^a	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	2167	-26,5 ^{a,b}	+2,2 ^{ab}	-25,7 ^{ab}	
Roehrborn <i>et al</i> , J Urol 2008	104	Tamsulosine 1 x 0,4 mg	1611	-27,4 ^a	+0,9	0	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	1623	-30,5 ^a	+1,9	-28 ^b	
Roehrborn <i>et al</i> , Eur Urol 2010	208	Tamsulosine 1 x 0,4 mg	1611	-23,2 ^a	+0,7	+4,6	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	1623	-32,3 ^a	+2,0	-28 ^b	

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo ou un groupe contrôle ; * : Boyarski.

Tableau V. Principales études randomisées portant sur les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une augmentation du volume de la prostate.

7. Les anticholinergiques :

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur des récepteurs muscariniques. Ces récepteurs sont fortement exprimés à la surface du muscle lisse vésical. Ainsi, les anticholinergiques diminuent les contractions du muscle lisse vésical.

Les deux principaux anticholinergiques utilisés sont l'oxybutinine (Ditropan©) et la toltérodine (Ceris©). Seule la toltérodine a fait la preuve de son efficacité dans l'HBP. Cette efficacité est notable sur les troubles d'hyperactivité vésicale. Les meilleurs candidats pour ce traitement sont les hommes ayant des troubles de stockage (pollakiurie et urgenturies) prédominants et un petit volume prostatique. Les principaux effets secondaires sont la sécheresse buccale, la constipation, la dysurie, les troubles nasopharyngés et la fatigue. En outre, ce traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant une mauvaise vidange vésicale.

- Mécanisme d'action :

Le détrusor est innervé par des nerfs parasympathiques dont le neurotransmetteur principal est l'acétylcholine, qui stimule les récepteurs muscariniques (M-chimiorécepteurs) sur les cellules musculaires lisses, les récepteurs muscariniques sont également présents sur d'autres types cellulaires, tels que les cellules urothéliales de la vessie, les cellules épithéliales de la les glandes salivaires, ou le système nerveux périphérique ou central. Cinq sous-types de récepteurs muscariniques (M1-M5) ont été décrits, parmi lesquels M2 et M3 sont prédominants dans le détrusor. M2 sont plus nombreux, mais le M3 sous-type est fonctionnellement plus important dans les contractions de la vessie chez les humains en bonne santé [86, 87].

- Contre-indications :

La Toltérodine est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une rétention urinaire,

- un glaucome à angle fermé non contrôlé,
- une myasthénie, une hypersensibilité connue à la Toltérodine ou aux excipients,
- une rectocolite hémorragique sévère,
- un mégacôlon toxique.

- Efficacité :

Les antimuscariniques ont été principalement testés chez les femmes dans le passé, car on croyait que les TUBAs chez les hommes sont causés par la prostate, donc devraient être traités seulement avec des médicaments spécifiques de la prostate. Cependant, il n'y a pas de données scientifiques pour cette hypothèse.

Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'anticholinergiques en monothérapie chez des patients présentant des symptômes urinaires de stockage permettait une amélioration de la symptomatologie urinaire sans aggravation significative du résidu post-mictionnel ni du risque de rétention urinaire [88, 89].

Or, l'HBP peut être une cause d'hyperactivité vésical par l'obstruction sous-vésicale qu'elle provoque. Mais l'obstruction sous-vésicale est une contre-indication à l'utilisation des Ach, donc l'HBP isolée est une contre-indication théorique à l'utilisation des Ach en monothérapie [90].

Une étude contrôlée randomisée, l'étude TIMES, a mis en évidence une réduction de la symptomatologie urinaire dans 80 % des cas par une association de toltérodine et de tamsulosine contre 60 % sous placebo après seulement 12 semaines de traitement [89]. Dans cette même étude, l'association avec l'alpha bloquant était plus efficace que la toltérodine seule.

De même, l'association d'oxybutynine et de tamsulosine semblait plus efficace que la tamsulosine seule [91]. Une analyse plus poussée a montré que les hommes

avec des niveaux de PSA <1,3 ng / ml (petites prostates) pourraient profiter davantage de médicaments antimuscariniques [92, 93].

Dans toutes ces études, le résidu post-mictionnel et le risque de rétention urinaire n'étaient pas augmentés de manière significative par la prescription d'anticholinergique. Néanmoins, il reste plus raisonnable de ne pas utiliser ces médicaments en cas d'obstruction prostatique et de dysurie manifestes [48] (débit maximum inférieur à 10 mL/s) ou de résidu post mictionnel significatif (> 200 mL), calcul de stase, ou uretero hydronéphrose [94, 95, 96].

Etude	Durée (semaines)	Traitement	Patients	Fréquence des mictions (%)	Nycturie (%)	Incontinence par urgenturie (%)	IPSS (%)	NP
Kaplan <i>et al</i> , J Urol 2005	25	Toltérodine 1 x 4 mg/j (après échec des alpha-bloquants)	43	-35,7 ^a	-29,3 ^a		-35,3 ^a	
Roehrborn <i>et al</i> , BJU Int 2006	12	Placebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	77	-12	-	-71 ^b	-	
Kaplan <i>et al</i> , Urology 2006	12	Placebo	374	-7,9	-17,6	-	-	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	371	-10,8 ^b	-18,8	-	-	
Kaplan <i>et al</i> , JAMA 2006	12	Placebo	215	-13,5	-23,9	-13	-44,9	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	210	-16,5	-20,1	-85 ^b	-54	
Dmochowski <i>et al</i> , Eur Urol 2007	12	Placebo	374	-5,6	-17,6	-	-	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	371	-8,7 ^b	-18,8	-	-	
Höfner <i>et al</i> , J Urol 2007	12	Toltérodine 1 x 4 mg/j	741	-20 ^a	-42,9 ^a	-100	-37,9 ^a	2b
Herschorn <i>et al</i> , Urology 2010	12	Placebo	124	-10,2	-	-59,3	-	1b
		Fésotérodine 1 x 4 mg/j	111	-13,2 ^b	-	-84,5 ^b	-	
		Fésotérodine 1 x 8 mg/j	109	-15,6 ^b	-	-100 ^{b,c}	-	

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial (p < 0,01) ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo (p < 0,05) ; ^c : résultat significatif en comparaison avec la fésotérodine 4 mg (p < 0,05)

Tableau VI. Principales études randomisées portant sur les anticholinergiques

8. Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase :

Des études cliniques ont établi qu'il y avait une relation entre les troubles de l'érection et la gêne urinaire en relation avec l'adénome de la prostate (HBP= hyperplasie bénigne de la prostate).

Prescrits comme traitement du dysfonctionnement érectile, les inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (PDE 5) – le Sildenafil (Viagra®), le Vardenafil (Levitra®) et le Tadalafil (Cialis®) – augmentent les concentrations de GMP cyclique, une molécule qui entraîne une relaxation du muscle lisse dans les structures érectiles de la verge. D'où une meilleure irrigation sanguine dans ces structures lors de la stimulation sexuelle.

Mais les inhibiteurs de la PDE 5 semblent également relaxer le muscle lisse du col vésical, de l'urètre et de la prostate. Plusieurs études cliniques ont ainsi démontré que ces traitements améliorent à la fois la dysfonction érectile et la gêne mictionnelle chez les hommes qui présentent l'association de ces deux problèmes.

Aux États Unis, sur la base de trois études qui ont évalué spécifiquement l'utilisation des inhibiteurs des PDE 5 dans le traitement de l'HBP, la FDA (food and drugs administration) a autorisé la prescription du Tadalafil dans l'indication du traitement des seuls symptômes urinaires en relation avec l'HBP, et également comme traitement efficace dans les deux indications : adénome de prostate et troubles de l'érection.

Les patients inclus dans ces études ont été traités par 5 mg de Tadalafil par jour – la dose la plus faible prescrite pour l'indication de la dysfonction érectile. Dans ces 3 études, la prise quotidienne de Tadalafil s'est avérée efficace pour améliorer les symptômes en relation avec l'HBP comme cela a été démontré par le renseignement de questionnaires de scores symptomatiques.

Beaucoup d'hommes voient certainement comme une bonne nouvelle qu'un traitement de la dysfonction érectile puisse également avoir une utilité double en soulageant la gêne en relation avec l'HBP mais il est cependant important d'en apprécier les limites.

La plupart des études qui ont étudié la prescription des inhibiteurs des PDE 5 dans l'HBP avaient des périodes de suivi relativement courtes -12 semaines- d'où très peu de données disponibles pour les cliniciens pour déterminer si ces traitements sont efficaces pour stopper l'évolution de l'HBP ou s'ils retardent seulement le moment de la mise en œuvre d'autres traitements plus agressifs.

L'une des études portant sur le Tadalafil s'est étendu sur un an, mais il n'y a pas d'autres données disponibles quand à la sécurité de cette prescription sur le long terme ou de celle d'autres inhibiteurs des PDE 5.

Certains avancent que l'efficacité de ce traitement s'émousserait avec le temps, obligeant à augmenter les posologies.

Il est par ailleurs déconseillé d'associer la prise de Tadalafil avec les donneurs de nitrites comme la Trinitrine® car cela peut déclencher des chutes tensionnelles dangereuses. Il ne faut pas non plus associer la prise de Tadalafil ou d'autres inhibiteurs des PDE 5 avec la prise d'alpha bloquants car théoriquement cette association pourrait entraîner des variations tensionnelles dangereuses.

Etudes	Durée (semaines)	Traitement	Patients (n)	Evolution des SBAU (% IPSS)	Evolution du Qmax (mL/s)	RPM	NP
PDE5Is in monotherapy							
McVary et al. (2007) [199] ‡	12	Placebo	180	-1.93	+0,16	-	1b
		Sildenafil 1 x 50-100 mg/day or 1 x 50-100 mg before sexual intercourse	189	-6.32*	+0,31	-	
McVary et al. (2007) [200]	12	Placebo	143	-1.7 (-9.3%)	+0.9	-2.6	1b
		Tadalafil 1 x 5-20 mg/jour	138	-3.8 (-21.7%)*	+0.5	+1.4	
Roehrborn et al. (2008) [201]	12	Placebo	211	-2.3 (-13.3%)	+1.2	+4.81	1b
		Tadalafil 1 x 2.5 mg/jour	208	-3.9 (-22.2%)*	+1.4	+12.1	
		Tadalafil 1 x 5 mg/jour	212	-4.9 (-28.2%)*	+1.6	+6.6	
		Tadalafil 1 x 10 mg/jour	216	-5.2 (-29.1%)*	+1.6	+10.6	
		Tadalafil 1 x 20 mg/jour	209	-5.2 (-30.5%)*	+2.0	-4	

Stief et al. (2008) [202]	8	Placebo	113	-3.6 (-20.0%)	+1.0	+1.92	1b
		Vardenafil 2 x 10 mg/jour	109	-5.8 (-34.5%)*	+1.6	-1.0	
Porst et al. (2009) [203] ‡	12	Placebo	115	-2.1	+1.9	-6.8	1b
		Tadalafil 1 x 2.5 mg/jour	113	-3.6*	+1.4	+8.6*	
		Tadalafil 1 x 5 mg/jour	117	-4.2*	+1.7	-1.8	
		Tadalafil 1 x 10 mg/jour	120	-4.7*	+1.3	+3.8	
		Tadalafil 1 x 20 mg/jour	116	-4.7*	+2.0	-14.0	
Egerdie et al. (2012) [204] ‡	12	Placebo	200	-3.8 (-20.9%)	+1.2	-3.0	1b
		Tadalafil 1 x 2.5 mg/jour	198	-4.6 (-25.3%)	+1.7	-8.4	
		Tadalafil 1 x 5 mg/jour	208	-6.1* (-33,0%)	+1.6	-2.0	
Oelke et al. (2012) [193] ‡	12	Placebo	172	-4.2 (-24.1%)	+1.2	-1.2	1b
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/jour	168	-5.7* (-33.9%)	+2.2*	-10.2	
		Tadalafil 1 x 5 mg/jour	171	-6.3* (-36.6%)	+2.4*	-4.6	

Yokoyama et al. (2012) [205] ‡	12	Placebo	154	-3.0 (-17.9%)	+2.2	-1.2	1b
		Tadalafil 1 x 2.5 mg/jour	151	-4.8* (-28.9%)	+1.6	-0.1	
		Tadalafil 1 x 5 mg/jour	155	-4.7* (-27.3 %)	+1.3	-2.9	
Meta-analyse sur PDE5Is							
Gacci et al. (2012) [192]	6-12	Placebo	964				1a
		PDE5I (any)	2250	Δ -2.8*	0.0	-	
		α1-blocker	107				
		α1-blocker + PDE5I	109	Δ -1.8•	Δ +1.5•		

IPSS = International Prostate Symptom Score; RPM = résidu post-mictionnel; ‡étude incluant patients avec dysfonction érectile et SBAU; *résultat significatif en comparaison avec le placebo ($p < 0.05$); † résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ($p < 0.05$); ° résultat significatif en comparaison avec PDE5I seul; • résultat significatif en comparaison avec α1-bloqueur seul.

Tableau VII. Efficacité des IPDE-5 sur les SBAU de l'homme adulte

9. Les analogues de la Vasopressine (desmopressine) :

L'hormone antidiurétique (ADH) joue un rôle clé dans l'homéostasie de l'eau du corps et du contrôle de la production d'urine. Elle augmente la réabsorption de l'eau ainsi que de l'osmolarité urinaire et diminue son excrétion, ainsi que le volume d'urine totale.

La desmopressine est un analogue synthétique de l'ADH. Elle a été approuvée dans la plupart des pays européens pour le traitement de la nycturie secondaire à la polyurie nocturne chez les adultes. Les effets cliniques, en termes de diminution du volume d'urine et une augmentation de l'osmolarité urinaire, persistent pendant environ 8 à 12 h [97].

Dans les essais cliniques pivots, la desmopressine réduit de manière significative la diurèse nocturne, le nombre de réveil nocturne, et le délai jusqu'au premier réveil [98, 99].

Les effets secondaires les plus fréquents à court terme sont des céphalées, des nausées, de la diarrhée, des douleurs abdominales, des étourdissements, une sécheresse buccale, et une hyponatrémie. L'œdème périphérique et l'hypertension ont été rapportés dans le traitement à long terme [99]. Le risque de développer une hyponatrémie est significativement plus faible chez les hommes et augmente de façon significative avec l'âge [100].

La desmopressine est contre indiquée chez les insuffisants rénaux et cardiaque, son utilisation est proscrite chez les patients âgés de plus de 65ans [101].

Table 7: Clinical trials with desmopressin in adult men with nocturnal polyuria

Trials	Duration (weeks)	Treatment (oral daily dose before bedtime, unless otherwise indicated)	Patients (n)	Change nocturnal urine volume (mL/min)	Change nocturnal voids (n)	Time to first void (hours)	LE
Asplund et al. (1998) [227]	3	1 x 0.1 mg	23*	-0.5 (-31%)	-	-	2b
		1 x 0.2 mg	23*	-0.7 (-44%)	-	-	
		2 x 0.2 mg	23*	-0.6 (-38%)	-	-	
Cannon et al. (1999) [228]	6	Placebo	20	-	+0.1 (+3%)	-	1b
		1 x 20 µg intranasal	20	-	-0.3 (-10%)	-	
		1 x 40 µg intranasal	20	-	-0.7 (-23%) ^a	-	
Asplund et al. (1999) [226]	2	Placebo	17*	-0.2 (-11%)	-0.2 (-11%)	+0.2	1b
		1 x 0.1-0.4 mg	17*	-0.8 (-44%) ^a	-0.8 (-42%) ^a	+1.6	
Chancellor et al. (1999) [229]	12	1 x 20-40 µg intranasal	12	-	-1.8 (-50%)	-	2b
Mattiasson et al. (2002) [224]	3	Placebo	65	-0.2 (-6%)	-0.5 (-12%)	+0.4	1b
		1 x 0.1-0.4 mg	86	-0.6 (-36%) ^a	-1.3 (-43%) ^a	+1.8 ^a	
Kuo 2002 [230]	4	1 x 0.1 mg	30*	-	-2.72 (-48.5)	-	2b
Rembratt et al. (2003) [231]	0.5	1 x 0.2 mg	72*	-0.5	-1.0	+1.9	2b
van Kerrebroeck et al. (2007) [225]	3	Placebo	66	-	-0.4 (-15%)	+0.55	1b
		1 x 0.1-0.4 mg	61	-	-1.25 (-39%) ^a	+1.66 ^a	
Lose et al. (2004) [223] [†]	52	1 x 0.1-0.4 mg	132	-	-2.0	+2.3	2b
Wang et al. (2011) [232]	52	Placebo	58		-	-	1b
		1 x 0.1 mg	57	Δ141 mL	-	+0.5 ^a	
Weiss et al. (2012) [233] [†]	4	Placebo	90	-125 mL	-0.84	40 min	1b
		1 x 10 µg	82	-125 mL	-0.54	48 min	
		1 x 25 µg	87	-163 mL	-0.83	61 min	
		1 x 50 µg	77	-286 mL ^a	-1.13	72 min	
		1 x 100 µg	80	-306 mL ^a	-1.38 ^a	100 min ^a	
Weiss et al (2013) [234]	12	Placebo	142	-130.9 mL	-0.88	72.9	1b
		1 x 50 µg	119	-208.7 mL ^a	-1.25 ^a	111.8 ^a	
		1 x 75 µg	124	-217.1 mL ^a	-1.29 ^a	115.6 ^a	

^{*}The majority of study participants were male; [†]male data only; ^asignificant compared with placebo.

Tableau VIII. Etudes cliniques sur la desmopressine pour le traitement de la polyurie nocturne de l'homme adulte.

Selon l'EAU la desmopressine est indiquée chez les patients atteints de nycturie secondaire à la polyurie nocturne et doit être prise une fois par jour avant le coucher. Le traitement doit être instauré à une dose orale faible (0,1 mg / j) et peut être augmentée progressivement chaque semaine jusqu'à ce que l'efficacité maximale est atteinte. La dose journalière maximale recommandée par voie orale est de 0,4 mg / j. Les patients doivent éviter de boire les liquides au moins 1 h avant l'administration et 8 h après. La natrémie doit être surveillée à J3 et J7 après le début du traitement et régulièrement par la suite. [102].

10. Association médicamenteuse :

Association d'un alpha bloquant avec un I5AR :

L'association d'un alpha-bloquant avec un I5AR vise à combiner les effets des deux médicaments afin d'améliorer les symptômes et prévenir la progression de la maladie, ainsi une amélioration du débit urinaire par la myorelaxation immédiate induite par les alpha-bloquants couplée à une réduction progressive de l'hypertrophie de la zone transitionnelle de la prostate, sous l'action hormonale des inhibiteurs de la 5- α -réductase.

Les données actuellement disponibles concernent à la fois des essais a. L'analyse des données des essais MTOPS et Combat (association Avodart /Tamsulosine), ont été rapportés [103, 104, 105]. Le dernier essai comprenait des hommes plus âgés avec des prostates plus grandes, un PSA sérique plus augmenté, et semble donc représenter des hommes plus à risque de progression de la maladie. Contrairement aux études antérieures avec seulement 6-12 mois de suivi, les données à long terme ont démontré que le traitement par l'association est supérieur en ce qui concerne la réduction des symptômes et l'amélioration du Qmax [103, 104, 105]. L'étude MTOPS a constaté que le risque de progression clinique à long terme a été réduit de 66 % avec le traitement combiné finastéride doxazosine (vs placebo) et par rapport de la finastéride ou la

doxazosine utilisé en monothérapie (34 % et 39 %, respectivement) [105].

En outre, le finastéride, seul ou en association, a réduit de façon significative le risque de rétention urinaire et la nécessité d'une chirurgie liée à l'HBP.

Selon l'EAU l'association alpha-bloquant /5AR doit être prescrit principalement chez les hommes présentant des TUBA modérés à graves et qui sont à risque de progression de la maladie (grand volume de la prostate, PSA élevé, âge avancé) et lorsque le patient accepte le traitement à long terme (> 12 mois).

Etudes	Durée (semaines)	Traitement	Patients (n)	Evolution des SBAU (% IPSS)	Evolution du Qmax (mL/s)	Evolution du volume de la prostate (%)	NP
Lepor <i>et al</i> , NEJM 1996	52	Placebo	305	- 16,5 ^a	+1,4	+1,3	1b
		Térazosine 1 x 10 mg	305	- 37,7 ^{a,b,d}	+2,7 ^{b,d}	+1,3	
		Finastéride 1 x 5 mg	310	- 19,8 ^a	+1,6	-16,9 ^{b,c}	
		Térazosine 1 x 10 mg	309	- 39 ^{a,b,d}	+3,2 ^{b,d}	-18,8 ^{b,c}	
		+ finastéride 1 x 5 mg					
Debruyne <i>et al</i> , Eur Urol 1998	26	Alfuzosine 2 x 5 mg	358	- 41,2 ^d	+1,8	-0,5	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	344	- 33,5	+1,8	-10,5 ^c	
		Alfuzosine 2 x 5 mg	349	- 39,1 ^d	+2,3	-11,9 ^c	
		+ finastéride 1 x 5 mg					
Kirby <i>et al</i> , Urology 2003	52	Placebo	253	- 33,1	+1,4	-	1b
		Doxazosine 1 x 1-8 mg	250	- 49,1 ^{b,d}	+3,6 ^{b,d}		
		Finastéride 1 x 5 mg	239	- 38,6	+1,8		
		Doxazosine 1 x 1-8 mg	265	- 49,7 ^{b,d}	+3,8 ^d		
		+ finastéride 1 x 5 mg					
McConnell <i>et al</i> , NEJM 2003	234	Placebo	737	- 23,8 ^a	+1,4 ^a	+24 ^a	1b
		Doxazosine 1 x 1-8 mg	756	- 35,3 ^{a,b,d}	+2,5 ^{a,b}	+24 ^a	
		Finastéride 1 x 5 mg	768	- 28,4 ^{a,b}	+2,2 ^{a,b}	- 19 ^{a,b,c}	
		Doxazosine 1 x 1-8 mg	786	- 41,7 ^{a,b,c,d}	+3,7 ^{a,b,c,d}	- 19 ^{a,b,c}	
		+ finastéride 1 x 5 mg					
Roehrborn <i>et al</i> , J Urol 2008	104	Tamsulosine 1 x 0,4 mg	1611	- 27,4	+0,9	0	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	1623	- 30,5	+1,9	- 28 ^a	
		Tamsulosine 1 x 0,4 mg +	1610	- 39,2 ^{c,d}	+2,4 ^{c,d}	- 26,9 ^c	
		Dutastéride 1 x 0,5 mg					
Roehrborn <i>et al</i> , Eur Urol 2010	208	Tamsulosine 1 x 0,4 mg	1611	-23,2	+0,7	+ 4,6	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	1623	-32,3	+2,0	- 28 ^a	
		Tamsulosine 1 x 0,4 mg +	1610	-38 ^{c,d}	+2,4 ^c	- 27,3 ^c	
		Dutastéride 1 x 0,5 mg					

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo ; ^c : résultat significatif en comparaison avec l'alpha-bloquant seul ; ^d : résultat significatif en comparaison avec l'inhibiteur de la 5-alpha-réductase seul

Tableau IX. Etudes randomisées ayant comparé un alpha-bloquant, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase et chacune des monothérapies pour le traitement des hommes présentant des SBAU en rapport avec une augmentation de volume de la prostate [106].

Association d'un alpha-bloquant avec les antagonistes des récepteurs muscariniques :

L'association d'un alpha-bloquant avec un antagoniste des récepteurs muscariniques vise à augmenter les effets des deux médicaments par synergie d'action.

Plusieurs ECR [107, 108] et des études prospectives ont évalué l'efficacité de l'association d'un alpha -bloquants avec un antagoniste des récepteurs muscariniques. Le traitement combiné a été plus efficace dans la réduction de la fréquence des mictions, nycturie, ou IPSS par rapport à l'alpha -bloquant ou placebo en monothérapie. L'association des deux traitements a considérablement diminué les épisodes d'urgentes et a amélioré de manière significative la qualité de vie (QdV) [108].

Les TUBA persistants au cours du traitement par un alpha-bloquant peuvent être considérablement réduits par l'utilisation additionnelle d'un antagoniste des récepteurs muscariniques, surtout quand une hyperactivité du détrusor est démontrée.

Les études ont montré que l'association d'un alpha -bloquants et d'un anti muscarinique a augmenté le résidu post mictionnel, le risque de RAU semble être faible [109, 110].

La mesure du RPM est recommandée pendant l'association du traitement pour évaluer son augmentation.

Table 9: Efficacy of muscarinic receptor antagonists together with α_1 -blockers

Trials	Duration (weeks)	Treatment	Patients (n)	Voiding frequency (%)	Nocturia (%)	IPSS (%)	LE
Saito et al. (1999) [247]	4	Tamsulosin 1 x 0.2 mg/d	59	-29.6	-22.5	-	1b
		Tamsulosin 1 x 0.2 mg/d + propiverine 1 x 20.0 mg/d	75	-44.7	-44.4 ^a	-	
Lee et al. (2005) [249]	8	Doxazosin 1 x 4.0 mg/d	67	-11.8	-37.5	-54.9	1b
		Doxazosin 1 x 4.0 mg/d + propiverine 1 x 20.0 mg/d	131	-27.5 ^a	-46.7	-50.7	
Kaplan et al. (2006) [182]	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-44.9	1b
		Tolterodine 1 x 4.0 mg/d	210	-16.5	-20.1	-54.0	
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d	209	-16.9	-40.3	-64.9 ^b	
		Tolterodine 1 x 4.0 mg/d + tamsulosin 1 x 0.4 mg/d	217	-27.1 ^b	-39.9 ^b	-66.4 ^b	
MacDiarmid et al. (2008) [252]	12	Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + placebo	209	-	-	-34.9	1b
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + oxybutynin 1 x 10.0 mg/d	209	-	-	-51.9 ^b	
Kaplan et al. (2005) [183] [†]	25	Tolterodine 1 x 4.0 mg/d	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a	-35.3	2b
Yang et al. (2007) [253] [†]	6	Tolterodine 2 x 2.0 mg/d	33	-	-	-35.7 ^a	2b
Chapple et al. (2009) [250] [†]	12	Tolterodine ER 4.0 mg/d + α -blocker	283	-15.8 ^b	-29.4	-25.1	1b
		Placebo + α -blocker	292	-10.5	-23.5	-23.5	
Kaplan et al. (2009) [251] [†]	12	Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + placebo	195	-6.2 ^a	-	-29.0	1b
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + solifenacin 5.0 mg/d	202	-9.1 ^a	-	-31.8	
Kaplan et al. (2013) [257]	12	Tamsulosin 0.4 mg + solifenacin 6 mg	74	-17.8	-	-45.7	1b
		Tamsulosin 0.4 mg + solifenacin 9 mg	74	-17.8	-	-39.0	
		Placebo	74	-9.5	-	-36.0	

ER = extended-release; IPSS = International Prostate Symptom Score.

^asignificant compared with baseline ($p \leq 0.05$, indexed wherever evaluated); ^bsignificant reduction compared with placebo ($p < 0.05$); [†]persisting LUTS during α_1 -blocker treatment (add-on approach).

Tableau X. Effet de l'association antimuscarinique et alpha-bloquant [106].

IX. Suivi :

1. Surveillance attentive :

Les patients qui relèvent de cette prise en charge doivent être revus après 6 mois puis une fois par an pour s'assurer de l'absence d'aggravation des symptômes et d'indication de traitement chirurgical.

Il est recommandé de pratiquer l'IPSS, une mesure du débit urinaire et du RPM lors du suivi.

2. Traitement médical :

Après initiation d'un traitement médical (de type alpha-bloquant, anti-muscarinique ou association d'un alpha-bloquant avec un inhibiteur de la 5- alpha-réductase ou un antimuscarinique), les patients doivent être revus après 4 à 6 semaines pour évaluer l'efficacité du traitement. En cas d'amélioration des symptômes et en l'absence d'effet secondaire gênant, le traitement peut être poursuivi.

Les patients doivent ensuite être revus à 6 mois puis une fois par an.

Il est recommandé de pratiquer l'IPSS, une mesure du débit urinaire et du RPM lors du suivi.

Les patients recevant un inhibiteur de la 5-alpha-réductase doivent être revus après 12 semaines et 6 mois pour évaluer les effets secondaires.

Il est recommandé de pratiquer l'IPSS, une mesure du débit urinaire et du RPM lors du suivi.

Les patients recevant de la desmopressine doivent avoir une mesure de la natrémie après 3 et 7 jours et après 1 mois de traitement. Si la natrémie reste normale, elle doit ensuite être surveillée tous les 3 mois.

Il est recommandé de doser la natrémie et de faire remplir un catalogue mictionnel pour chaque visite de suivi.

X. Matériels méthodes et résultats

Nous avons exploité les données du Pubmed, science direct et sur le site urofrance en utilisant les mots clés suivants : HBP, traitement médical, résultats, évolution, suivi, Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, detrusor overactivity, overactive bladder, nocturia et nocturnal polyuria.

Nous avons fait une analyse des Guidelines des sociétés savantes, en l'occurrence l'EAU, et l'AFU.

Nous avons répertorié plus de 400 articles, nous avons choisi les plus pertinents et qui répondent à une méthodologie analytique et statistique académique, nous avons retenu 124 articles, qui ont été le socle de notre bibliographie et de nos références.

XI. Discussion

1- Introduction

Les symptômes du bas appareil urinaire chez les hommes (SBAU) sont un problème clinique courant en urologie, et ont été historiquement strictement liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Ceux-ci sont classés en symptômes de stockage, de miction et de post-miction. Cependant, l'HBP ne décrit pas les symptômes, mais est plutôt un diagnostic histologique, caractérisé par une hyperplasie micronodulaire évoluant vers un élargissement nodulaire macroscopique, qui à son tour peut déterminer l'obstruction sous-vésicale (OSV). Bien que l'OSV en tant que conséquence de l'HBP puisse être responsable d'une partie des SBAU mâles, des études ont montré que la prostate n'est pas le seul acteur dans le jeu complexe des LUTS mâles. La vessie et son contrôle neuronal articulé sont un autre personnage principal de ce complot. Pour soutenir cette théorie, les femmes souffrent également de SBAU de stockage, la vessie hyperactive étant la cause la plus fréquente. De plus, bien que les SBAU soient les symptômes les plus courants de l'HBP, les problèmes de stockage sont les plus gênants et ont un impact important sur la qualité de vie des patients (QdV). En tant que tel, aujourd'hui, il est insuffisant et inapproprié de considérer la prostate comme la seule cible thérapeutique dans la prise en charge des SBAU chez les hommes, même lorsque l'OSV est présente. Au contraire, l'ensemble du tractus urinaire inférieur, depuis les nerfs sensoriels afférents jusqu'à l'urètre, doit être considéré comme un tout et, dans ce sens, la recherche est continuellement en mouvement.

Historiquement, le traitement médical standard pour SBAU chez les hommes atteints d'HBP inclut $\alpha 1$ -antagonistes, inhibiteurs de la 5α -réductase et la phytothérapie. Ces agents restent en effet aujourd'hui le pilier du traitement de l'HBP. Néanmoins, après un traitement à dose complète, certains patients restent symptomatiques ou peuvent présenter une progression de l'HBP, définie comme

l'apparition d'une rétention urinaire aiguë (RUA), d'une infection urinaire (IU) ou d'une chirurgie liée à l'HBP [111]. En outre, les médicaments couramment utilisés dans la prise en charge des SBAU ont des effets indésirables potentiels (EI), qui peuvent à leur tour être la cause de la non-observance des patients [112]. Par conséquent, la recherche progresse dans le but d'élargir et d'optimiser les stratégies médicales dans la prise en charge des SBAU liées à l'HBP. Des α 1-antagonistes sélectifs, des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5) et des anticholinergiques ont été testés et sont entrés dans notre arsenal pour la prise en charge des SBAU mâles. Ces agents, leur pharmacodynamique, leur pharmacocinétique et leurs effets indésirables doivent être bien connus de l'urologue praticien. De plus, notre connaissance de l'anatomie moléculaire de la vessie et de la prostate ne cesse de croître et parallèlement de nouvelles cibles biomoléculaires sont identifiées et explorées en tant que nouveaux candidats dans la prise en charge de l'HBP. L'objectif de cette revue systématique est de résumer les preuves concernant les nouvelles thérapies médicales actuellement disponibles pour les SBAU liées à l'HBP, et de donner un aperçu des recherches actuelles et des agents qui pourraient entrer dans notre pratique clinique

2- Surveillance

Une HBP correctement surveillée est sujette à un risque de complication très faible, d'où l'importance de la surveillance de tous les patients ne présentant pas de gêne importante ou de facteurs de risque de complication.

L'étude épidémiologique du comté d'Olmsted appuie fortement cette théorie [113]. Étale sur une période de 12ans, il a été remarqué une augmentation de l'IPSS des habitants de 0,18 points par an, une diminution de la débitmétrie de 2% par an et une augmentation du volume prostatique de 1,9 %. L'incidence cumulée des rétentions urinaires sur une période de quatre ans n'a été que de 2,7 %. Il faut néanmoins signaler que cette étude ne portait pas sur les patients présentant des SBAU-HBP, mais sur l'ensemble des hommes de la tranche d'âge concernée. Dans une étude randomisée comparant la résection transurétrale de la prostate avec la surveillance, les symptômes

urinaires étaient jugés stables dans 85 % des cas à un an et dans 65 % des cas au bout de cinq ans [114].

Les mesures hygiéno-diététiques même s'ils n'ont pas un grand impact sur la progression de la maladie, aident de façon modeste à soulager la symptomatologie des patients ; comme : la limitation de la consommation d'alcool et de caféine, le traitement d'une constipation associée, le respect des associations médicamenteuses contre-indiquées.

Par ailleurs, une éducation du patient en commençant par bien appuyer le caractère bénin de cette maladie, et en leur expliquant clairement ce qu'il faut surveiller, à quel rythme, et quel sont les symptômes annonciateurs de complications auxquels il faut faire attention, a prouvé qu'elle apporte une amélioration significative des symptômes urinaires et du risque de progression comparé au traitement standard [115].

3- Extraits de plante

Il existe en France deux extraits de plantes : le serenoa repens et le pygeum africanum. On peut dire que le mode d'action de ces plantes reste mal connu malgré la mise en évidence de plusieurs activités anti-androgéniques, anti-ostrogéniques et anti-inflammatoires.

Nombreuses études ont été faite et parmi ces dernières, une étude randomisée a appuyé que le serenoa repens avait une efficacité équivalente à la tamsulosine sur une période d'un an. Ainsi qu'une légère supériorité du serenoa repens a été signalé sur les symptômes de stockage [116]. Par ailleurs, les résultats multiples et discordants, et des problèmes méthodologiques ont été rencontrés lors de ces études randomisées versus placebo [117].

Le pygeum africanum, a été à son tour le sujet de plusieurs études randomisées versus placebo. Pour la plupart, elles ont conclu une efficacité sur les symptômes urinaires liés à l'HBP mais malheureusement elles manquaient de rigueur au niveau

l'évaluation. Désormais Il n'y a aucune étude randomisée qui compare le pygeum africanum aux alpha-bloquants ou aux 5-ARI [118].

Cependant l'effet de ces molécules sur les symptômes urinaires reste tout de même modeste, bien qu'elles soient utiles dans le traitement de l'HBP suite a leur capacité de tolérance qui pousse la majorité des patients à les utiliser.

a- Efficacité et sécurité d'un extrait hexanique de *Serenoa repens* (Permixon ®) dans le traitement des SBAU-HBP.

Les données de 27 études [119] (15 essais contrôlés randomisés et 12 études observationnelles) ont été incluses pour une méta-analyse (N total = 5 800). Comparé au placebo, le Permixon a été associé à 0,64 (intervalle de confiance

IC à 95% -0,98 à -0,31) moins de vidanges par nuit ($p = 0,0001$) et une augmentation moyenne supplémentaire de Qmax de 2,75 mL/s (IC à 95% 0,57 à 4,93 ; $p = 0,01$). En comparaison avec les alpha-bloquants, le Permixon a montré des améliorations similaires sur IPSS (différence moyenne pondérée (WMD) 0,57, IC 95%, -0,27 à 1,42, $p = 0,18$) et une augmentation de Qmax comparable à la tamsulosine (WMD -0,02 ; IC 95%, -0,71 à 0,66, $p = 0,95$).

L'efficacité évaluée en utilisant l'IPSS était similaire après 6 mois de traitement entre le Permixon et le 5ARI.

L'analyse de toutes les données publiées disponibles pour le Permixon a montré une amélioration moyenne du score IPSS par rapport à la ligne de base de -5,73 points (IC à 95% -6,91 à -4,54 ; $p < 0,0001$).

Le Permixon n'a pas affecté négativement la fonction sexuelle et aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé sur le PSA. Le volume de la prostate a légèrement diminué.

Des résultats d'efficacité similaires ont été observés chez les patients traités depuis ≥ 1 an ($n = 447$). Le Permixon présentait un profil d'innocuité favorable, avec

des troubles gastro-intestinaux comme les plus fréquents des effets indésirables (incidence moyenne de 3,8%).

Cette méta-analyse, comprenant tous les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles disponibles, montre que le Permixon réduit la nycturie et améliore Qmax par rapport au placebo, aussi, il a une efficacité similaire à la tamsulosine et 5-ARI à court terme dans le soulagement des SBAU. Le Permixon semble donc être une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour le traitement médical à long terme de SBAU / BPH.

4- Traitements médicaux de référence :

a- Alpha-bloquants

Les alpha-bloquant sont connus par leurs effets inhibiteurs des récepteurs alpha-1 des cellules musculaires lisses prostatiques et du col vésical, permettant ainsi de réduire l'obstruction prostatique et d'ouvrir le col vésical. Cependant, ils ont peu d'effet sur la composante urodynamique en plus de la possibilité d'agir sur d'autres récepteurs alpha situés sur la vessie ou sur la moelle épinière.

Les alpha-bloquants ont fait l'objet de nombreuses études randomisées contrôlées et de plusieurs méta-analyses. Ils permettent ainsi une diminution de l'IPSS de 35 à 40 % et une augmentation du débit urinaire de 20 à 25 %. Ces améliorations sont supérieures au placebo, stables sur une période de plus de quatre ans et ne nécessitent qu'une seule prise par jour [120].

L'amélioration est obtenue après seulement 48 heures de traitement ce qui représente l'un des avantages de ce type de traitement [121]. En cas de rétention urinaire, la prescription d'un alpha-bloquant avant l'ablation de la sonde urinaire permet d'améliorer les chances de succès d'environ 15 % par rapport à un placebo [122]. En revanche, sur le long terme, les alpha-bloquants ne semblent pas permettre de diminution significative du risque de rétention urinaire par rapport au placebo [123].

Bien qu'appartenant à la même famille, les alpha-bloquants (tamsulosine, terazosine, alfuzosine, doxazosine, silodosine) se distinguent entre eux par certains caractères, notamment leur uro-sélectivité et leur profil de tolérance.

La première génération d' α bloqueurs était considérée comme non uro-sélective et était associée à un grand nombre d'effets secondaires cardiovasculaires et gastro-intestinaux. La deuxième génération d'alpha-bloquants incluant la térazosine (Hytrin) et la doxazosine (Cardura) nécessite une titration de la dose en raison de son impact cardiovasculaire et du risque d'hypotension. Les alpha-bloquants de troisième génération, dont la tamsulosine (Flomax), l'alfuzosine (Xatral, Uroxatral) et la silodosine (Rapa o), sont mieux tolérés et ne nécessitent pas de titration de dose [124] bien que souvent responsables d'une baisse de volume de l'éjaculat (90%) et d'une anéjaculation (20%) [125,126].

Ces effets indésirables qui changent d'un principe actif à l'autre, justifient donc la modification de molécule à l'intérieur de cette même classe thérapeutique.

Une revue Cochrane évaluant la térazosine pour l'HBP a révélé une amélioration significative des symptômes urinaires mesurée par le score IPSS et le débit urinaire, avec une efficacité comparable à celle des autres α bloqueurs [127]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les vertiges, asthénies, céphalées et hypotension posturales (orthostatiques). Une étude Cochrane ultérieure évaluant la tamsulosine pour l'HBP a révélé des résultats similaires, la tamsulosine apportant une amélioration légère à modérée des symptômes urinaires comparé au placebo [128]. Les effets perceptibles des α bloqueurs sur les symptômes urinaires sont observés dans la semaine suivant le début du traitement [129].

Une étude de Moon et al. A évalué spécifiquement l'efficacité du dernier inhibiteur α approuvé, la silodosine (8 mg), pour l'HBP chez 100 hommes à plusieurs centres. Cette étude a porté sur les hommes de 50 ans et plus et ayant un score IPSS de 20 ou plus, indiquant un SBAU sévère [130]. Sur 12 semaines, il y a eu une

amélioration significative des scores IPSS, QdV et débit urinaire maximum. La variation du résidu post-mictionnel (RPM) n'était pas significative et une dysfonction éjaculatoire était présente chez 13% des patients.

Une étude européenne multicentrique menée par Chapple et coll. A porté sur 955 hommes (≥ 50 ans, IPSS ≥ 13 et un débit urinaire maximal (Q_{max}) > 4 mL / s et ≤ 15 mL / s) randomisés en 8 mg de silodosine, La tamsulosine à raison de 0,4 mg ou un placebo pendant une période de 12 semaines [131].

L'amélioration de l'IPSS et de la qualité de vie a été tout aussi significative dans les groupes traités par la tamsulosine et la silodosine que dans le groupe placebo. Seule la silodosine a significativement diminué la nycturie par rapport au placebo. Le pic de consommation était étonnamment élevé dans tous les groupes, les α bloqueurs ne présentant pas d'amélioration significative par rapport au placebo. L'incidence du dysfonctionnement éjaculatoire était de 2% avec la tamsulosine et de 14% avec la silodosine, mais seulement 1,3% des hommes traités par la sildosine ont arrêté le médicament pour cette raison. Les taux d'abandon notés étaient faibles dans les trois groupes (2,1% de sildosine, 1,0% de tamsulosine et 1,6% de placebo). La silodosine et la tamsulosine semblent être tout aussi efficaces, la silodosine ayant une incidence plus élevée de dysfonction éjaculatoire, qui peut ou non être gênante pour le patient.

Bien qu'il y ait très peu de différence dans l'efficacité globale des α -bloqueurs, le profil d'effet indésirable et le besoin de titrage sont quelques-unes des raisons des différences dans les préférences des médecins et des patients [132]. Un aperçu des α -bloqueurs utilisés pour le traitement de l'HBP-SBAU peut être trouvé dans le tableau XI.

Indication	Molécule	Dose	Action	Effets indésirables notables
HBP symptomatique	Terazosine	1 mg-20 mg au coucher	Alpha bloqueur non uro-selectif	Début avec une faible dose pour tester la syncope "First-Dose"; vertiges, tachycardie, hypotension orthostatique, céphalée ; rhinite, asthénie. Prise avant coucher. Titration pour équilibrer l'efficacité par rapport aux effets secondaires à des intervalles hebdomadaires ; Réponse rapide 3-7 jours. La térazosine peut également être utilisée pour traiter l'hypertension.
HBP symptomatique	Doxazosine	1 mg-8 mg jour, titré, au petit déjeuner	Alpha bloqueur non uro-selectif	Comme ci-dessus. La doxazosine (libération immédiate) peut également être utilisée pour traiter l'hypertension.
HBP symptomatique	Alfuzosine	10 mg par jour avec repas	Alpha bloqueur plus uro-selectif	Vertiges; mal de tête, asthénie; moins d'effets cardiovasculaires puisque plus sélectifs; Diminution de la dysfonction éjaculatoire par rapport à la tamsulosine.
HBP symptomatique	Tamsulosine	Libération contrôlée LC : 0.4 mg par jour Libération prolongée	Alpha bloqueur plus uro-selectif	Dysfonction éjaculatoire, rhinite et asthénie occasionnelle.

		LP: 0.4 mg- 0.8 mg par jour avec repas		
HBP symptomatique	Silodosine	5 mg par jour	Alpha bloqueur le plus uro- selectif	Le taux le plus élevé de dysfonction éjaculatoire (parmi les alpha-bloquants). Réduction de la dose à 4 mg par jour si clairance de créatinine à 30-50 ml / min.
HBP symptomatique	Tadalafil		Inhibiteur de PDE-5	Maux de tête, dyspepsie, maux de dos, congestion nasale. Contre-indiqué chez les patients traités avec des nitrates. Peut être utilisé en monothérapie si petite prostate, ou en combinaison avec 5-ARI pour traiter les symptômes de la miction irritative et ED (Comme alternative à un alpha bloqueur et association 5- ARI).

Tableau XI : molécules utilisées en cas d'obstruction symptomatique avec SBAU : petite prostate (< 30 cc)

Silodosine Versus Placebo

Trois rapports de quatre essais admissibles randomisés d'hommes avec BPH (n = 1759) à 8 mg de silodosine par jour (8 mg une fois par jour ou 4 mg deux fois par jour) contre placebo, ayant duré pendant 12 semaines [133, 134, 135]. L'âge moyen des participants était de 63 ans et le score IPSS moyen était de 20 (extrêmes 17 à 21). Dans les deux essais portant sur la race / appartenance ethnique, presque tous les participants étaient blancs (93%) [133, 134]. Deux essais ont été menés aux Etats-Unis [134], un en Europe [133] et un au Japon [135]. Le risque global de biais était faible dans trois essais [133, 134] et modéré dans un essai [135].

La silodosine a amélioré les SBAU attribués à l'HBP plus que le placebo (niveau de preuve NP élevé à modéré). Deux essais ont mené une analyse du répondeur, définie comme une réduction de plus de 25% du score initial IPSS [133,134]. La proportion de répondeurs était plus élevée avec la silodosine (66% et 76%) qu'avec le placebo (51% dans les deux essais) (NP élevé). Les différences de risque absolues étaient de 16 et 25%. La variation moyenne des scores IPSS était également plus importante avec la silodosine qu'avec le placebo. Les hommes randomisés à la dose de 8 mg de silodosine par jour ont présenté une réduction moyenne des scores IPSS de 6,9 points par rapport à une réduction moyenne de 4,0 points pour ceux assignés au placebo. L'amélioration de la qualité de vie IPSS a favorisé la silodosine, 32 et 43% d'entre eux se déclarant « ravis, satisfaits ou plutôt satisfaits », comparativement à 23 et 33% dans le cas du placebo (NP élevé). Un essai a évalué IPSS QdV sur la base d'un changement moyen par rapport au départ et a montré une amélioration plus importante avec la silodosine qu'avec le placebo [135]. Aucun des essais n'a rapporté de progression de la maladie ou d'échec thérapeutique.

Le retrait de l'étude pour une raison quelconque était similaire avec la silodosine ou un placebo (NP insuffisant) [133,134]. Le retrait dû à des effets indésirables était plus élevé avec la silodosine qu'avec le placebo (NP élevé). Plus de participants ont

rapporté un ou plusieurs effets indésirables avec la silodosine qu'avec le placebo (53% vs 38%, RR 1,38) (NP élevé). L'effet indésirable le plus commun avec la silodosine était l'éjaculation anormale. Nous avons trouvé des informations limitées sur les événements indésirables graves. Marks et al. Ont rapporté que les effets indésirables graves étaient rares et similaires avec la silodosine et le placebo, respectivement d'environ 1% et 2% [134].

Chapple et al. ont rapporté des effets indésirables graves (y compris le cancer de la prostate et la mort) chez environ 1% des participants dans l'ensemble, mais n'ont pas rapporté ce résultat séparément par groupe de traitement [133].

Etudes	Durée (semaines)	Traitement	Patients (n)	Changement des symptômes (%)	Changement du Qmax (mL/s)	Changement de RPM	NP
Jardin et al. (1991) [126]	24	Placebo	267	-32a	+1.3 ^a	-9	1b
		Alfuzosin 3 x 2.5 mg	251	-42a,b	+1.4 ^a	-39 ^{a,b}	
Buzelin et al. (1997) [127]	12	Placebo	196	-18	+1.1	0	1b
		Alfuzosin 2 x 5 mg	194	-31a,b	+2.4 ^{a,b}	-17 ^{a,b}	
van Kerrebroeck et al. (2000) [128]	12	Placebo	154	-27.7	+1.4	-	1b
		Alfuzosin 3 x 2.5 mg	150	-38.1a,b	+3.2 ^{a,b}	-	
		Alfuzosin 1 x 10 mg	143	-39.9a,b	+2.3 ^{a,b}	-	
MacDonald and Wilt (2005) [129]	4-26	Placebo	1039	-0.9b	+1.2 ^b	-	1a
		Alfuzosin: différentes formulations	1928	(Boyarski) [†] -1.8b (IPSS) [†]			
Kirby et al. (2001) [130]	13	Placebo	155	-34a	+1.1 ^a	-	1b
		Doxazosin 1 x 1-8 mg IR	640	-45a,b	+2.6 ^{a,b}	-	
		Doxazosin 1 x 4-8 mg	651	-45a,b	+2.8 ^{a,b}	-	
		GITS					
McConnell et al. (2003) [49]	234	Placebo	737	-29	+1.4	-	1b
		Doxazosin 1 x 4-8 mg	756	-39b	+2.5 ^{a,b}	-	
Marks et al.	12	Placebo	457	-16.0	+1.5	-	1b

(2009) [131]		Silodosin 1 x 8 mg	466	-30.0b	+2.6 ^{a,b}	-	
Chapple et al. (2011) [132]	12	Placebo	185	-25.0	+2.9	-	1b
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg	376	-35.0b	+3.5	-	
		Silodosin 1 x 8 mg	371	-37.0b	+3.7	-	
Cui et al. (2012) [133]	12	Placebo		sign. seul vs placebo	sign. seul vs placebo	-	1a
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg or 1 x 0.2 mg	2543			-	
		Silodosin 1 x 8mg or 2 x 4 mg					
Chapple et al. (1996) [134]	12	Placebo	185	-25.5	+0.6	-13.4	1b
		Tamsulosin MR 1 x 0.4 mg	364	-35.1a,b	+1.6 ^{a,b}	-22.4 ^a	
Lepor (1998) [135]	13	Placebo	253	-28.1	+0.5	-	1b
		Tamsulosin MR 1 x 0.4 mg	254	-41.9a,b	+1.8 ^{a,b}	-	
		Tamsulosin MR 1 x 0.8 mg	247	-48.2a,b	+1.8 ^{a,b}	-	
Chapple et al. (2005) [136]	12	Placebo	350	-32	-	-	1b
		Tamsulosin MR 1 x 0.4 mg	700	-43.2b	-	-	
		Tamsulosin OCAS 1 x 0.4 mg	354	-41.7b	-	-	

		Tamsulosin OCAS 1 x 0.8mg	707	-42.4b	-		
Wilt et al. (2002) [137]	4-26	Placebo	4122	-12b (-1.1 Boyarski†)	+1.1 ^b	-	1a
		Tamsulosin 1 x 0.4-0.8 mg		-11b (-2.1 IPSS†)		-	
Brawer et al. (1993) [138]	24	Placebo	72	-11	+1.2	-	1b
		Terazosin 1 x 1-10 mg	69	-42a,b	+2.6 ^{a,b}	-	
Roehrborn et al. (1996) [139]	52	Placebo	973	-18.4	+0.8a	-	1b
		Terazosin 1 x 1-10 mg	976	-37.8a,b	+2.2 ^{a,b}	-	
Wilt et al. (2002) [140]	4-52	Placebo	5151	-37b (-2.9 Boyarski†)	+1.7 ^b	-	1a
		Terazosin (different doses)		-38b (IPSS†)			

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo ; * : valeur absolue ; GITS = gastrointestinal therapeutic system; IPSS = International Prostate Symptom Score; IR = immediate release; MR = modified-release; OCAS = oral-controlled absorption system; RPM = résidu post mictionnel.

Tableau XII. Sélection d'études contrôlées portant sur les alpha1-bloquants

b- Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Dihydrotestostérone (DHT) est un métabolite de la testostérone après la conversion par l'enzyme 5-alpha réductase et est la force motrice derrière la croissance de la prostate. Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) inhibent la conversion de la testostérone en DHT. Les deux 5-ARI couramment utilisés sont le nastéride (Proscar) et le dutastéride (Avodart). Bien que tous deux soient des 5-ARI, le nastéride agit uniquement sur le type 2 de l'enzyme 5-alpha réductase tandis que le dutastéride agit à la fois sur le type 1 et le type 2 de l'enzyme 5-alpha réductase. Les enzymes supplémentaires touchées par le dutastéride contribuent à une réduction clinique plus importante des taux de DHT chez les hommes.

Après 6 à 12 mois de traitement, les 5-ARI conduisent à une baisse du PSA de 50% et une réduction du volume prostatique de 20 % à 30 % par un mécanisme d'apoptose des cellules épithéliales prostatiques [136]. Cette dernière dépend du volume initial mais n'est significative que pour les prostates de plus de 30 à 40 mL [137]. Ils permettent aussi une diminution de l'IPSS de 23 à 33 % et une augmentation du débit urinaire de 0,9 à 2,2 mL/s [138].

Une étude de Nickel et al. comparant 1630 hommes randomisés pour recevoir du nastéride (5 mg) ou du dutastéride (0,5 mg) sur une période de 12 mois, n'a trouvé aucune différence en termes de réduction du volume de la prostate, de sévérité de SBAU et de débit urinaire [139]. Il n'y avait pas de différence dans les effets secondaires entre les deux groupes, avec les effets indésirables les plus fréquents étant : l'impuissance (8%), la diminution de la libido (5%) et les troubles de l'éjaculation (2%). La raison de ce manque de différenciation peut avoir été due au fait que les prostates étaient assez grandes, l'impact sur le rétrécissement de la prostate est lent et l'étude n'a duré qu'un an.

Le finastéride a été prouvé chez un grand nombre d'hommes (n = 3040) pour réduire le risque de chirurgie de l'HBP et de rétention urinaire aiguë (RUA) et améliorer les symptômes par rapport au placebo pendant 4 ans de traitement [140]. Ceci fournit des preuves de la capacité d'un 5-ARI à changer la progression de l'HBP et être une alternative possible à la prise en charge chirurgicale.

Dans un autre essai de 4 ans comparant le dutastéride au placebo, des résultats similaires ont été trouvés démontrant une réponse symptomatique significative, une réduction du volume de la prostate, une réduction de la progression de la maladie et une moindre incidence de la chirurgie. Toutes les mesures étaient statistiquement significatives [141]. Une vue d'ensemble des 5-ARI utilisés pour le traitement des HBP-SBAU peut être trouvée dans le tableau 2.

Indication	Molécule	Dose	Action	Effets indésirables notables
HBP symptomatique avec prostate large	Finasteride	5 mg dose journalière	5-ARI (type 2 uniquement)	Diminution de la libido, diminution du volume de l'éjaculat, dysfonction érectile, gynécomastie, sensibilité des seins. Réponse lente 3-6 mois. Peut réduire le niveau de PSA de 50% sur 6 mois.
HBP symptomatique avec prostate large	Dutasteride	0,5 mg dose journalière	5-ARI (type 1 et 2)	Comme ci-dessus. Approuvé pour une utilisation seule ou en combinaison avec la tamsulosine.
HBP symptomatique avec prostate large	Tamsulosin avec Dutasteride	1 comprimé par jour avec repas	Alpha bloqueur avec 5-ARI (type 1 et 2)	Association à dose unique fixe de Dutasteride (0,5 mg) et Tamsulosin (0,4 mg)

Tableau XIII : molécules utilisées en cas d'obstruction symptomatique avec SBAU : prostate large (> 30 cc)

En comparaison avec les alpha-bloquants, ils sont plus lents et prennent de 6 à 12 mois, mais diminuent le risque de rétention urinaire et de chirurgie quand ils sont pris sur plusieurs années (17). Ils ne sont cependant pas dépourvus d'effet indésirables dont la diminution de la libido (6%), la dysfonction érectile (8%), la diminution du volume de l'éjaculat (4 %) et la gynécomastie (2 %) [142, 143]. Leur fréquence tend à diminuer avec la durée du traitement et n'est pas modifiée selon la molécule utilisée.

L'étude PCPT a mis en évidence une diminution de l'incidence de 24 % des cancers de la prostate dans le groupe des patients traités par finasteride mais une augmentation de 22 % de la fréquence des cancers de haut grade [144]. Cette augmentation des cancers de mauvais pronostic n'a pas été confirmée par la suite, notamment par l'étude REDUCE [145] ; il est probable que cette augmentation soit due à la diminution du volume de la glande qui conduirait à un meilleur échantillonnage par les biopsies prostatiques.

Une étude faite avec comme but d'étudier l'efficacité de thérapeutiques médicales de BPH en utilisant alpha-bloquants et inhibiteurs de la 5-réductase et leurs associations. L'étude comprenait 90 patients atteints d'HBP qui ont été divisés en trois groupes, chaque groupe contenant 30 personnes. Les patients des groupes I, II et III ont reçu une monothérapie avec des alpha-bloqueurs, une association de 5-réductase et d'un alpha-bloqueur, et une association à dose fixe, Duodart, respectivement. L'évaluation de l'efficacité du traitement a consisté à remplir des carnets mictionnels, à remplir les questionnaires IPSS et QdV, à analyser l'urodébitmétrie, l'échographie transrectale de la prostate et à estimer l'incidence des effets indésirables. De plus, l'observance du traitement a été évaluée, et le nombre de patients ayant eu des épisodes de rétention urinaire aiguë et un traitement chirurgical requis au cours du traitement de 12 mois a été enregistré.

Les résultats ont montré que l'association aux inhibiteurs de la 5-réductase, par rapport à la monothérapie, ont réduit plus efficacement les SBAU, augmenté la Qmax et prévenu la progression de la maladie, ce qui se traduit par une plus faible incidence d'RPM et moins d'interventions chirurgicales dans les groupes II et III. Cependant, la thérapie combinée peut être associée à certains effets secondaires. Les patients traités par Duodart, un médicament combiné à dose fixe, ont présenté un taux de compliance plus élevé que les patients sous combinaison de médicaments, ce qui, à notre avis, est associé à moins de cas de RPM et d'interventions chirurgicales.

L'utilisation donc de Duodart chez les patients atteints d'HBP soulage efficacement les SBAU et réduit le risque de progression de la maladie, qui se manifeste par un nombre réduit de complications et contribue ainsi à améliorer la qualité de vie des patients. **[146]**.

Etude	Durée (semaines)	Traitement (dose)	Patients (n)	Evolution des SBAU (% IPSS)	Evolution du Qmax (mL/s)	Evolution du volume de la prostate (%)	NP
Lepor <i>et al</i> , NEJM 1996	52	Placebo	305	-16,5 ^a	+1,4	+1,3	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	310	-19,8 ^a	+1,6	-16,9 ^b	
Kirby <i>et al</i> , Urology 2003	52	Placebo	253	-33,1	+1,4	-	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	239	-38,6	+1,8	-	
Andersen <i>et al</i> , Urology 1995	104	Placebo	346	+1,5	-0,3	+11,5 ⁸	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	348	-14,9 ^{ab}	+1,5 ^{ab}	-19,2 ^{ab}	
Nickel <i>et al</i> , CMAJ 1996	104	Placebo	226	-4,2	+0,3	+8,4 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	246	-13,3 ^{ab}	+1,4 ^{a-b}	-21	
McConnell <i>et al</i> , NEJM 1998	208	Placebo	1503	-8,7	+0,2	+14 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	1513	-22 ^{ab}	+1,9 ^{a-b}	-18 ^{ab}	
Marberger <i>et al</i> , Urology 1998	104	Placebo	1452	-9,8 ^a	0,8	+9	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	1450	-21,4 ^{a-b}	+1,4 ^b	-15 ^b	
McConnell <i>et al</i> , NEJM 2003	234	Placebo	737	-23,8	+1,4 ^a	+24 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	768	-28,4 ^{ab}	+2,2 ^{ab}	-19 ^b	
Roehrborn <i>et al</i> , Urology 2002	104	Placebo	2158	-13,5 ^a	+0,6	+1,5 ^a	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	2167	-26,5 ^{a-b}	+2,2 ^{ab}	-25,7 ^{ab}	
Roehrborn <i>et al</i> , J Urol 2008	104	Tamsulosine 1 x 0,4 mg	1611	-27,4 ^a	+0,9	0	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	1623	-30,5 ^a	+1,9	-28 ^b	
Roehrborn <i>et al</i> , Eur Urol 2010	208	Tamsulosine 1 x 0,4 mg	1611	-23,2 ^a	+0,7	+4,6	1b
		Dutastéride 1 x 0,5 mg	1623	-32,3 ^a	+2,0	-28 ^b	

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo ou un groupe contrôle ; * : Boyarski.

Tableau XIV. Principales études randomisées portant sur les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une augmentation du volume de la prostate.

5- Autres traitements médicaux ayant fait la preuve de leur efficacité dans l'hyperplasie bénigne de prostate

a- Anticholinergiques

Deux sous-types principaux de récepteurs muscariniques (MR) sont exprimés dans les voies urinaires inférieures : les récepteurs M2 et M3. Leurs proportions dans les membranes du détrusor sont évaluées respectivement à 71% et 22%. Alors que M3 sont principalement responsables de la contraction du détrusor dans des conditions saines et pathologiques, M2 sont prédominants dans l'urothélium et peuvent être associés à des changements pathologiques dans la vessie. Il a été communément et raisonnablement pensé que le principal mécanisme d'action des antimuscariniques dans le traitement des TUBA est médié par une réduction de la contractilité du détrusor. Les échantillons provenant de patients ayant une hyperactivité vésicale sont systématiquement dégénérés et, à ce titre, il a été émis l'hypothèse qu'une éventuelle hypersensibilité à la dénervation à l'acétylcholine pourrait être cruciale dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale. Cependant les MR sont également présents dans l'urothélium et sont ici impliqués dans la fonction sensorielle urothéliale. L'urothélium libère en effet de multiples molécules de signal, dont l'acétylcholine, qui activent les fibres C afférentes non myélinisées présentes dans la couche sous-urothéliale de la paroi de la vessie, et cette libération d'acétylcholine est augmentée par un sur-étirement de la vessie. Ceci, associé à la sursensibilité de dénervation du détrusor à l'acétylcholine, peut induire une contraction désorganisée des petites unités musculaires dans le détrusor, générant des signaux afférents pathologiques qui à leur tour peuvent déterminer les symptômes d'urgence.

Les antimuscariniques ont été principalement utilisés chez les femmes atteintes d'hyperactivité vésicale : cependant, il est clair aujourd'hui que chez les hommes

Avec l'HBP, les symptômes de stockage sont en partie causés par la vessie, l'OSV (obstruction sous-vésicale) urodynamiquement prouvé étant une cause fréquente. En tant que telle, la thérapie antimuscarinique est apparue comme une nouvelle option dans la prise en charge masculine des SBAU.

Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'anticholinergiques en monothérapie chez des patients présentant des symptômes urinaires de stockage permettait une amélioration de la symptomatologie urinaire sans aggravation significative du résidu post-mictionnel ni du risque de rétention urinaire [147, 148].

Chun-Hou Liao et al. ont étudié les prédicteurs du succès thérapeutique avec un traitement antimuscarinique de première ligne chez les hommes atteints d'HBP présentant des symptômes de stockage prédominants. Dans leur groupe de 197 patients, recevant de la toltrérodine en monothérapie, IPSS de base plus élevé, Qmax de base plus élevé et le volume de la prostate plus faible ont été associés à une meilleure réponse [149]. Le traitement par des antimuscariniques seul est encore perçu comme dangereux chez les patients atteints d'OSV par de nombreux urologues, en raison du risque accru de rétention aigue d'urine.

Abrams et al. ont rapporté que chez les hommes atteints d'OSV légère à modérée, l'antimuscarinique toltrérodine 2 mg deux fois par jour pendant 12 semaines a provoqué une augmentation significative de l'urine résiduelle post-miction (RPM) comparativement au placebo (49 ml vs 16 ml; %) et Qmax étaient égaux entre les deux groupes [150]. Ceci est probablement une conséquence de l'action des antimuscariniques sur la phase de stockage de la miction et non sur la miction, car il existe peu de preuves que ces agents, aux doses thérapeutiques recommandées, déterminent une réduction significative de la contraction mictionnelle [151]. Néanmoins, dans la pratique clinique quotidienne, la majorité des patients est déjà sous traitement avec un antagoniste $\alpha 1$ et présente des symptômes persistants de

stockage. Dans ce contexte, plusieurs essais ont exploré l'efficacité et la tolérance de l'adjonction d'un antimuscarinique à l' α 1-bloquant chez ces patients [152,153].

L'étude TIMES a inclus 879 hommes présentant des symptômes d'HBP et d'hyperactivité vésicale [152]. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de la toltérodine 4 mg LP + tamsulosine, l'un des deux médicaments seuls ou un placebo. Après 12 semaines, dans le bras de combinaison, les patients ont rapporté une diminution significative des épisodes d'incontinence d'urgence (-0,88 vs -0,31, $p = 0,005$), de fréquence (-2,54 vs -1,41, $p < 0,001$) et une amélioration de QdV. Bien que plus élevé que pour le placebo et la tamsulosine seule, le taux d'RAU était faible pour l'association (0,4%) et le toltérodine seul (0,5%).

MacDiarmid et al. ont signalé une amélioration significative des symptômes de mémoire et de miction ($p = 0,006$) chez les hommes atteints d'HBP traités par tamsulosine + oxybutinine 10 mg, avec une augmentation non significative de RPM chez les patients traités par rapport au placebo [154].

De même, dans l'étude VICTOR, 398 hommes ont été randomisés pour recevoir de la tamsulosine plus 5 mg de solifénacine ou un placebo. Dans le groupe solifénacine, les patients ont montré une réduction significative des épisodes d'urgence (-2,18 vs -1,10, $p = 0,001$) mais une réduction non significative de la fréquence (-1,05 vs -0,67, $p = 0,135$) [152].

Dans la plupart des essais, l'EI le plus fréquemment associé aux antimuscariniques est la xérostomie [150, 151]. L'augmentation du RPM, bien que statistiquement significative dans de nombreuses études, n'a souvent pas déterminé une augmentation significative du risque d'RAU nécessitant un cathétérisme [152,154].

Cependant, comme le recommandent les directives actuelles de l'EAU, les antimuscariniques sont donc des médicaments qui peuvent être prescrits chez les hommes atteints d'HBP avec des symptômes de stockage résiduel après traitement par les antagonistes α_1 . Avant de commencer un traitement avec un antimuscarinique, les patients atteints d'HBP doivent être monitorés pour RPM puis suivis de près [155]. Certains auteurs remettent en question la conformité à la bithérapie, considérant que l'association chronique commune d'antimuscariniques et d' α_1 -antagonistes pourrait être un fardeau pour les patients.

Bakin et al. ont rapporté une analyse rétrospective basée sur les données de remboursement des prescriptions des patients. Ils ont conclu que les patients traités en association présentaient une persistance améliorée sur une période d'un an, par rapport à ceux sous α_1 -antagonistes en monothérapie [153].

En ce qui concerne les médicaments anticholinergiques, une grande prudence s'impose lors de la prescription de ces médicaments chez les personnes âgées, car une détérioration cognitive peut être une conséquence grave et il faut garder à l'esprit que 16% des patients > 70 ans présentent des troubles cognitifs [156]. En effet, l'activité cholinergique encéphalique, et en particulier les récepteurs M1 et M2 qui représentent plus de 60% des cerveaux des récepteurs cholinergiques, sont vitales pour la fonction cognitive [157]. Le seul antimuscarinique auquel on a accordé un profil d'innocuité bénéfique chez les personnes âgées est la fésotérodine, car ce médicament a été étudié spécifiquement dans la population vieillissante [158, 159].

Dans l'essai SOFIA, 581 patients > 65, dont 33% étaient âgés de plus de 75 ans et fréquemment en polypharmacie, ont complété un essai randomisé en double aveugle de 3 semaines avec Fesoterodine versus placebo [158]. À 12 semaines, les patients du groupe de traitement ont présenté une diminution de l'urgenteries (-3,8 épisodes), de la pollakiurie et de la nycturie (-0,55 épisodes) (tous $p < 0,001$) par rapport au placebo. La fésotérodine a permis de déterminer un taux d'effets indésirables comparable à celui du

placebo (39,8% vs 36,1%), principalement une xérostomie légère. Il convient de noter qu'aucun changement cliniquement significatif de la fonction cognitive (évalué au moyen de l'examen de l'état mini-mental) n'a été observé tout au long de l'étude dans les deux bras. Ceci peut être attribué à la haute affinité de la Fésotérodine pour le récepteur M3 et à son incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique [158].

Dans tous les cas, les médicaments anticholinergiques et un haut niveau de suspicion en cas de détérioration cognitive pendant le traitement doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Dans toutes ces études, le résidu post-mictionnel et le risque de rétention urinaire n'étaient pas augmentés de manière significative par la prescription d'anticholinergique. Néanmoins, il reste plus raisonnable de ne pas utiliser ces médicaments en cas d'obstruction prostatique et de dysurie manifestes.

Etude	Durée (semaines)	Traitement	Patients	Fréquence des mictions (%)	Nycturie (%)	Incontinence par urgenterie (%)	IPSS (%)	NP
Kaplan <i>et al</i> , J Urol 2005	25	Toltérodine 1 x 4 mg/j (après échec des alpha-bloquants)	43	-35,7 ^a	-29,3 ^a		-35,3 ^a	
Roehrborn <i>et al</i> , BJU Int 2006	12	Placebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	77	-12	-	-71 ^b		
Kaplan <i>et al</i> , Urology 2006	12	Placebo	374	-7,9	-17,6	-	-	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	371	-10,8 ^b	-18,8	-		
Kaplan <i>et al</i> , JAMA 2006	12	Placebo	215	-13,5	-23,9	-13	-44,9	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	210	-16,5	-20,1	-85 ^b	-54	
Dmochowski <i>et al</i> , Eur Urol 2007	12	Placebo	374	-5,6	-17,6	-	-	1b
		Toltérodine 1 x 4 mg/j	371	-8,7 ^b	-18,8	-	-	
Höfner <i>et al</i> , J Urol 2007	12	Toltérodine 1 x 4 mg/j	741	-20 ^a	-42,9 ^a	-100	-37,9 ^a	2b
Herschorn <i>et al</i> , Urology 2010	12	Placebo	124	-10,2	-	-59,3	-	1b
		Fésotérodine 1 x 4 mg/j	111	-13,2 ^b	-	-84,5 ^b		
		Fésotérodine 1 x 8 mg/j	109	-15,6 ^b	-	-100 ^{b,c}	-	

^a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial (p < 0,01) ; ^b : résultat significatif en comparaison avec le placebo (p < 0,05) ; ^c : résultat significatif en comparaison avec la fésotérodine 4 mg (p < 0,05)

Tableau XV. Principales études randomisées portant sur les anticholinergiques

b- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (inhibiteurs de la PDE-5) agissent en augmentant les taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) en inhibant les effets de la phosphodiesterase-5 entraînant une relaxation des muscles lisses, médiée par la libération d'oxyde nitrique [159]. Les inhibiteurs ont d'abord été approuvés pour le traitement de la dysfonction érectile (DE), mais des travaux récents ont montré que la voie de l'oxyde nitrique est également au moins partiellement responsable des SBAU associés à l'HBP chez les hommes âgés [160].

Le questionnaire de l'index international de la fonction érectile (IIEF) est une mesure validée contenant 15 questions qui sont utilisées pour évaluer la fonction érectile, la fonction orgasmique, le désir sexuel, la satisfaction des rapports sexuels et la satisfaction globale [161]. Il est devenu un outil couramment utilisé dans les études sur l'HBP où les inhibiteurs de la PDE-5 sont évalués.

Plusieurs études ont montré l'amélioration des symptômes urinaires secondaires à l'HBP avec l'utilisation de tadalafil (Cialis), un inhibiteur de la PDE-5.

Porst et al ont rapporté les résultats d'un essai de 12 semaines où les hommes atteints de BPH-LUTS ont été randomisés pour recevoir un placebo ou un tadalafil (5 mg) [162]. Le groupe tadalafil a connu une amélioration significative des LUTS démontrée par la réduction des scores IPSS comparés au placebo. L'amélioration était apparente après 1 semaine et significative après 4 semaines. Une autre étude de 12 semaines réalisée par Egerdie et al. A évalué les résultats obtenus chez des hommes atteints de BPH-LUTS traités par tadalafil (2,5 mg), tadalafil (5 mg) ou placebo [163]. Seule la dose de 5 mg a entraîné une amélioration significative des scores IPSS au cours du placebo. Les deux études mentionnées ont montré une amélioration significative des scores IIEF avec chaque dose de tadalafil.

Une étude de Roehrborn et coll. A montré que 5 mg de tadalafil constituaient le meilleur profil de risque [164]. Il a également été noté qu'aucune dose de tadalafil n'entraînait de changements significatifs du pic de débit urinaire par rapport au placebo. En 2012, Santé Canada a approuvé le tadalafil 5 mg (Cialis) pour le traitement de l'HBP-SBAU. (Tableau X).

Une analyse post-hoc par Oelke et al a évalué la vitesse d'apparition des améliorations de BPH-LUTS avec tadalafil 5 mg [165]. Une analyse de quatre essais précédents a montré une amélioration du score IPSS chez deux tiers des patients, avec au moins 50% des répondeurs amélioration significative à la marque de 1 semaine et

au moins 70% montrant une amélioration à 4 semaines. La vitesse d'apparition des inhibiteurs de la PDE-5 est comparable à celle des inhibiteurs α .

Une autre étude menée par Oelke et al impliquant 511 hommes atteints de BPH-LUTS a été rando [166]. Après 12 semaines, les scores IPSS se sont améliorés de la même manière par rapport au tamsulosine. L'indice d'impact de l'HBP a été amélioré à la fois à 4 semaines et à 12 semaines, également pour la tamsulosine et le tadalafil par rapport au placebo. Le score IIEF a été amélioré pour le tadalafil par rapport au placebo mais pas à la tamsulosine. Les résultats de cette étude montrent une efficacité similaire pour le traitement de la HBP-SBAU avec la tamsulosine ou le tadalafil, mais seul le tadalafil améliore la fonction érectile.

Depuis 2012 en Corée du sud, l'inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 5 Tadalafil a été approuvé pour le traitement d'HBP/SBAU avec ou sans dysfonction érectile (ED). Des études cliniques contrôlées contre placebo menées auprès de populations asiatiques présentant une HBP / SBAU ont été effectuées pour évaluer l'efficacité et la tolérabilité du Tadalafil pour cette indication. Une analyse intégrée des populations coréennes à partir de ces études a montré que Tadalafil 5 mg une fois par jour produisait des améliorations cliniquement significatives des symptômes de miction et de stockage et de la qualité de vie sur 12 semaines [167].

Une étude observationnelle prospective de cohorte, a été faite entre le 21 mai 2012 et 20 mai 2016, dans laquelle les patients nouvellement traités par tadalafil 5 mg à dose unique pour le traitement de HBP / SBAU ont été suivis pendant 12 ± 2 ou 24 ± 2 semaines, ou jusqu'au dernier traitement, pendant la surveillance post-commercialisation. L'innocuité a été évaluée en fonction de la fréquence des événements indésirables liés au traitement (EIAT) et des événements indésirables graves (EIG). L'efficacité a été évaluée par des changements au niveau de l'IPSS entre le début et la fin de chaque étude.

Deux pour cent des patients (n = 13 sur 637) ont présenté 15 effets indésirables de gravité légère (n = 10, 66,7%) ou modérée (n = 5, 33,3%). Aucun effet indésirable sévère et aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les évaluations de l'efficacité ont rapporté une amélioration significative du score total IPSS moyen de $4,7 \pm 0,3$ et $6,4 \pm 0,7$ points à la fin de 12 et 24 semaines, respectivement, avec des améliorations significatives des sous-scores de stockage, de vidange et de qualité de vie. Au total, 69,1% des patients ont présenté une amélioration cliniquement significative de 3 points du score total IPSS.

Cette étude vient donc s'ajouter aux données existantes sur le tadalafil 5 mg dose quotidienne pour le traitement de l'HBP/SBAU, démontrant que l'innocuité et l'efficacité favorables observées dans les études cliniques s'étendent à un contexte clinique réel. Elle renforce donc les données sur le tadalafil à 5 mg par jour en tant que traitement sûr et efficace pour la prise en charge des patients atteints d'HBP / SBAU avec ou sans dysfonction érectile comme comorbidité.

Une étude [168] randomisée en double aveugle a été effectuée comparant l'efficacité et la tolérance du sildénafil 25 mg en mono prise, 25 mg en deux prises ou 50 mg en monoprise, pour le traitement des symptômes des voies urinaires inférieures avec hyperplasie bénigne de la prostate (SBAU / HBP).

Les hommes âgés de plus de 45 ans atteints de SBAU / HBP ont été randomisés pour recevoir le sildénafil 25 mg en monodose (n = 42), en deux prises (n = 41), 50 mg en monodose (n = 38) ou un placebo (n = 41) pendant 8 semaines. Les changements par rapport aux valeurs initiales du score international des symptômes de la prostate (IPSS), du débit urinaire maximal (Q_{max}) et du résidu post mictionnel (RPM) ont été évalués au courant des 4e et 8e semaines.

Le sildénafil 25 mg / jour en monodose ($-7,3 \pm 5,8$) et 25 mg en en deux prises ($-7,0 \pm 5,7$) tous deux ont présenté des améliorations significatives de l'IPSS par rapport au placebo ($-5,2 \pm 6,4$) (p = 0,020, 0,025, respectivement). La vidange était

particulièrement plus affectée que le stockage. Seul le sildénafil 50 mg en monodose a amélioré significativement la nycturie (versus placebo, $p = 0,027$). Le score de qualité de vie a été amélioré dans tous les groupes de traitement. Qmax et RPM n'ont pas changé de manière significative dans tous les groupes. En revanche tous les régimes ont été bien tolérés.

Nous concluons donc que le Sildénafil 25 mg en monodose, 25 mg en en deux prises et 50 mg en monodose sont sûrs et efficaces pour améliorer les SBAU/ HBP à long terme, ainsi qu'une dysfonction érectile coexistente.

Le sildenafil, le vardenafil et le tadalafil ont tous les trois montré dans des études contrôlées randomisées une efficacité supérieure au placebo pour le traitement des symptômes urinaires liés à l'HBP [169]. L'amélioration de l'IPSS portait à la fois sur les symptômes de stockage et de vidange et est de deux points supérieure au placebo. L'effet du produit était obtenu après quelques semaines de traitement.

Plusieurs études récentes laissent penser que les IPDE5 pourraient être plus efficaces en association avec un alpha-bloquant [170].

Ce type de produit reste contre-indiqué en association avec les dérivés nitrés. Le principal obstacle à leur utilisation dans l'HBP est l'absence d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication et l'absence de remboursement par l'assurance maladie mais une prise occasionnelle d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 pour traiter une dysfonction érectile en association à un traitement de l'HBP d'une autre classe thérapeutique reste non contre-indiquée.

Ces résultats ont ajouté une autre approche de traitement pour le patient masculin avec une petite prostate qui a été traitée avec un bloqueur d'alpha et a toujours une sensation d'urgentes, et peut avoir une dysfonction érectile. Les inhibiteurs de la PDE-5 peuvent donc être utilisés pour traiter principalement les SBAU / DE, si le patient a une petite prostate et que le médecin ne voit pas d'obstruction associée.

c- Vasopressine (Desmopressine) :

La nycturie est un symptôme urinaire de stockage qui peut avoir un impact important sur le sommeil et la qualité de vie du patient. La desmopressine a été étudiée chez 385 hommes randomisés à 50 µg de comprimés de desmopressine à désintégration orale (CDO), 75 µg de desmopressine CDO ou de placebo. (39) La desmopressine a significativement réduit le nombre de mictions nocturnes, amélioré la qualité du sommeil et la qualité de vie. Les auteurs ont recommandé la dose minimale efficace (50 µg) pour le traitement de la nycturie chez les hommes. Cela ouvre la possibilité de cibler la nycturie chez les hommes atteints d'HBP qui sont particulièrement dérangés par leurs symptômes nocturnes. Auparavant, il y avait une préoccupation majeure du développement de l'hyponatrémie chez les patients traités avec ce type d'agent. Cependant, l'étude a démontré une sécurité significative tant que le sodium de base était supérieur à 135 mEq / L.

La desmopressine est indiquée pour la nycturie «à volume élevé». En revanche, l'énurésie nocturne (miction au lit) peut également être traitée avec de la desmopressine, mais dans une préparation différente qui nécessite une surveillance très attentive. Un aperçu des médicaments utilisés pour le traitement de la nycturie et de l'énurésie nocturne peut être trouvé dans le tableau XVI.

Indication	Nom commercial	Posologie	Action	Effets indésirables
Nycturie	Desmopressine ODT (Nocurna- Canada)	Dose journalière (au coucher) : Femme : 25 µg ; Homme : 50 µg	Hormone antidiurétique	La restriction de liquide doit être observée. Dose spécifique au sexe ayant obtenu une réponse maximale. Non recommandé pour utilisation si sodium de base <135 mEq / L.
	Desmopressine ODT (DDAVP MELT-Canada)	120-240 µg quotidiennement (1 heure avant coucher)	Hormone antidiurétique	Il est recommandé de prendre des doses d'eau restreintes quelques heures avant l'administration, en particulier 1 heure avant et jusqu'au lendemain matin (au moins 8 heures) après l'administration.
	Desmopressine (DDAVP comprimé, générique)	0.2 mg quotidiennement (1 heure avant coucher)	Hormone antidiurétique	Un apport restreint d'acide urique est recommandé quelques heures avant l'administration, en particulier 1 heure avant le coucher.
Enurésie nocturne	Imipramine (générique)	25 mg-50 mg chaque soir	Suppresseur central	Peut provoquer somnolence. Effets secondaires similaires à ceux des médicaments anticholinergiques / antimuscariniques.

Tableau XVI. Médicaments utilisés pour le traitement de la nycturie et de l'enurésie nocturne

Association thérapeutiques :

d- Association alpha-bloquant + inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Les études initiales, ayant duré 12 mois seulement, ne permettaient pas de mettre en évidence un avantage en faveur de la bithérapie. Des suivis à plus long terme sont actuellement disponibles. Dans l'étude MTOPS, avec un recul moyen de 4,5 ans, une association de finasteride et doxazosine a montré une réduction significative du risque de progression de l'IPSS, de rétention urinaire et de chirurgie d'environ 30 % par rapport à chacune des monothérapies et de 66% par rapport au placebo [197]. Les résultats à quatre ans de l'étude Combat vont dans le même sens. Chez des patients ayant une prostate de plus de 30 mL et des symptômes urinaires modères à sévères, l'association de tamsulosine et de dutasteride est supérieure à chacune des monothérapies [198]. Sur le long terme, cette association thérapeutique permettait une réduction du risque de rétention ou de chirurgie par rapport à l'alpha-bloquant seul (– 70 %), mais pas par rapport au dutasteride seul.

La bithérapie doit donc être maintenue plusieurs années pour permettre une amélioration significative par rapport à une monothérapie, mais sur le long terme, l'effet de la bithérapie pour la prévention des complications de l'HBP n'est pas différent de celui d'un 5-ARI en monothérapie.

e- Association alpha bloquant+les antagonistes des récepteurs muscariniques :

L'association d'un alpha-bloquant avec un antagoniste des récepteurs muscariniques vise à augmenter les effets des deux médicaments par synergie d'action.

Plusieurs ECR [199] et des études prospectives ont évalué l'efficacité de l'association d'un alpha-bloquant avec un antagoniste des récepteurs muscariniques. Le traitement combiné a été plus efficace dans la réduction de la fréquence des mictions, nycturie, ou IPSS par rapport à l'alpha-bloquant ou placebo en

monothérapie. L'association des deux traitements a considérablement diminué les épisodes d'urgentiurie et a amélioré de manière significative la qualité de vie (QV).

Les symptômes de bas appareil urinaire (SBAU) persistants au cours du traitement par un alpha-bloquant peuvent être considérablement réduits par l'utilisation additionnelle d'un antagoniste des récepteurs muscariniques, surtout quand une hyperactivité du détrusor est été démontrée. Les études ont montré que l'association d'un alpha-bloquant et d'un anti-muscarinique a augmenté le résidu post mictionnel, le risque de RAU semble être faible [200, 201]. La mesure du RPM est recommandée pendant l'association du traitement pour évaluer son augmentation. Selon les recommandations de l'AFU 2012 l'association alpha bloquant et les antagonistes des récepteurs muscariniques est recommandée dans le traitement de HBP en cas de persistance de SBAU de remplissage malgré un traitement par un alpha-bloquant.

Etudes	Durée (semaines)	Traitement	Patients (n)	Fréquence des mictions (%)	Nycturie (%)	IPSS (%)	NP
Saito et al, JPN J UrolSurg 1999	4	Tamsulosine 1 x 0.2mg/j Tamsulosine 1 x 0.2mg/j +propivéridine 1 x 20mg/j	59 75	-29.6 -44.7	-22.5 -44.4a	- -	1b
Lee et al, J Urol 2005	8	Doxazosine 1 x 4mg/j Doxazosine 1 x 4mg/j +propivéridine 1 x 20mg/j	67 131	-11.8 -27.5a	-37.5 -46.7	-54.9 -50.7	1b
Kaplan et al, JAMA 2006	12	Placebo Toltérodine 1 x 4mg/j Tamsulosine 1 x 0.4mg/j Toltérodine 1 x 4mg/j +Tamsulosine 1 x 0.4mg/j	215 210 209 217	-13.5 -16.5 -16.9 -271b	-23.9 -20.1 -40.3 -39.9b	-44.9 -54 -64.9b -66.4b	1b
Mac Diarmid et al, Mayo Clin Proc 2008	12	Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +Placebo Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +Oxybutynine 1 x 10mg/j	209 209	- -	- -	-34.9 -51.9b	1b
Kaplan et al, J Urol 2005*	25	Toltérodine 1 x 4mg/j	43	-35.7a	-29.3a	-35.3	2b
Yang et al, Chin Med J 2007*	6	Toltérodine 2 x 2mg/j	33	-	-	-35.7a	2b
Kaplan et al, J Urol 2009*	12	Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +Placebo Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +solifénacine 5mg/j	195 202	-6.2a -9.1a	- -	-29 -31.8	1b

*SBAU persistant malgré traitement alpha-bloquants ; a : résultat significatif en comparaison avec le chiffre initial ; b : résultat significatif en comparaison avec le placebo

Tableau XVII. Effets de l'association anti-muscarinique et alpha-bloquant

f- Associations de PDE-5 :

Avec des preuves appuyant l'utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour le traitement d'HBP-SBAU, on observe un intérêt croissant pour les associations thérapeutiques impliquant des inhibiteurs de la PDE-5 et des 5-ARI.

Une étude portant sur 695 hommes atteints de BPH-LUTS par Glina et al a évalué les effets du traitement par le tadalafil (5 mg) et le naltéride (5 mg) comparativement au placebo et au naltéride (5 mg). [202] Les hommes ont été randomisés dans les deux groupes de traitement avec certains hommes ayant une dysfonction érectile préexistante et d'autres non. En utilisant l'IIEF pour identifier les hommes ayant une fonction érectile altérée, il a été déterminé que le traitement combiné avec le tadalafil et le naltéride était associé à une amélioration significative des symptômes d'HBP-SBAU, que les hommes aient ou non une ED préexistante.

6- Techniques émergentes : Agents intraprostatiques :

En plus de la thérapie orale classique, des agents médicaux peuvent être injectés directement dans la prostate [171]. Il s'agit d'une approche peu invasive prometteuse chez les patients qui ne répondent pas au traitement médical, qui souffrent d'EI débilante ou qui sont de mauvais candidats pour la chirurgie. La justification de cette thérapie est la capacité de certains agents à déterminer l'involution prostatique et à promouvoir l'apoptose, réduisant ainsi le volume prostatique et améliorant des SBAU [171]. De plus, ces agents peuvent moduler les nerfs afférents de la prostate, réduire la nociception et améliorer les symptômes liés à l'HBP. Cependant, il faut se rappeler que des améliorations profondes ont été observées dans les simulacres d'essais randomisés évaluant les injections intraprostatiques [172] : en tant que tels, les résultats de ces essais doivent toujours être redimensionnés et relativisés au groupe témoin, plutôt que compte tenu des résultats absolus.

L'éthanol a été étudié comme agent d'administration intraprostatiques, avec des résultats favorables. Les chercheurs ont trouvé une réduction significative de l'IPSS et une amélioration de Qmax et de QdV [173, 174]. Cependant, les résultats sont rarement durables et les patients ont souvent besoin d'un nouveau traitement, ce qui a été rapporté nécessaire chez plus de 40% des patients [175].

L'injection intra-prostatique de toxine botulique est très prometteuse et est en cours d'exploration complète. Cette neurotoxine existe dans sept sous-types différents, et la plus largement utilisée est la toxine A Onabotulinum. Cependant, on a émis l'hypothèse que cela pourrait améliorer l'apoptose prostatique, réguler négativement les récepteurs α et moduler la signalisation afférente dans la prostate [176]. Les investigateurs ont rapporté une amélioration positive et significative de LUTS chez les hommes atteints d'HBP traités par injection de toxine Onabotulinum [177]. En général, des doses comprises entre 100 U et 300 U ont été utilisées durant la plupart des essais, mais Arnouk et al. ont rapporté des résultats fonctionnels et de sécurité similaires après injection de 100U et 200U[178]. À ce jour, le plus grand essai sur le botulisme en HBP a été récemment publié par Marberger et al. dans un essai de phase II contrôlé par placebo, enrôlant 380 hommes [179]. Les patients ont été randomisés pour recevoir 100U, 200U ou 300U de toxine A Onabotulinum ou 0,9% de sérum physiologique et ont été suivis pendant 72 semaines. Les investigateurs ont trouvé une amélioration significative des paramètres HBP après l'injection botulinique, y compris IPSS (Δ IPSS : 5,6 à 6,6, selon la dose), Qmax (Δ = 2,0 à 2,4 ml / s, selon la dose) et QdV. Cependant, un effet placebo prononcé a été observé, les patients du groupe témoin ayant connu une amélioration similaire des symptômes, ce qui a entraîné des différences non significatives dans les résultats du groupe traité et du groupe témoin.

Dans l'ensemble, les injections intraprostatiques de toxine botulique sont bien tolérées, avec un faible taux d'EI principalement associé à l'administration du

médicament (2% de prostatite) [179] et non le composé lui-même. De plus, aucun EI sexuel n'est rapporté, avec une pleine conservation de la puissance sexuelle [180].

7- Perspectives futures dans le traitement médical de l'HBP :

La recherche dans le domaine de la thérapie de l'HBP progresse continuellement. Au fur et à mesure que notre compréhension moléculaire de la vessie, de l'anatomie prostatique, de l'anatomie urétrale et de la physiopathologie progresse, les études expérimentales et les essais cliniques explorant de nouveaux médicaments dans ce domaine font de même. En particulier, on s'intéresse de plus en plus au rôle de l'inflammation, à la voie de signalisation du récepteur de la vitamine D et à l'activité des récepteurs $\beta 3$ dans les SBAU à médiation par l'HBP.

L'inflammation a été associée à la pathogenèse et à la progression de l'HBP, avec de multiples cytokines et cellules inflammatoires responsables du risque accru d'HBP déterminé par l'inflammation prostatique [181]. La voie COX conduit à la production de radicaux libres et au stress oxydatif qui en résulte : à ce titre, un éventuel effet thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été émis [182, 183]. Di Silverio et al. ont trouvé que l'association du finastéride et d'un inhibiteur de la COX-2, rofécoxib 25 mg / jour, entraînait une amélioration significative du score IPSS ($p = 0,0001$) et du Qmax ($p = 0,03$) par rapport au finastéride seul [182]. De plus, le flavocoxide, un inhibiteur des enzymes COX et 5-lipoxygénase, réduit le poids de la prostate, augmente l'expression de Bax et de l'ARNm de la caspase-9 (pro-apoptotique) et diminue celui de Bcl-2 (anti-apoptotique) chez les souris avec HBP induites [183]. Bien que les inhibiteurs de la COX pourraient jouer un rôle dans la prise en charge de l'HBP à l'avenir, les données cliniques font encore défaut et leur application en HBP doit être considérée comme expérimentale.

La voie de signalisation du récepteur de la vitamine D (VDR) pourrait être associée à l'HBP et aux SBAU [184, 185]. Les chercheurs ont découvert que les agonistes des VDR, notamment l'élocalcitol, un dérivé synthétique de la vitamine D3 qui régule la prolifération cellulaire et l'apoptose, peuvent inhiber la prolifération des cellules prostatiques androgéno-dépendantes et indépendantes des androgènes. Il peut également réduire la sécrétion d'IL-8 par les cellules inflammatoires de la prostate en ciblant la voie NF-kB [80]. L'élocalcitol module la contractilité de la vessie en inhibant la RhoA / ROCK sensibilisante au calcium avec un intérêt potentiel dans le contrôle des symptômes de stockage. Dans un ECR de phase II, Colli et al. a traité 57 hommes avec des volumes prostatiques ≥ 40 ml avec de l'élocalcitol pendant 12 semaines, en trouvant une réduction significative de la croissance de la prostate par rapport au placebo (-2,90 vs +4,32, $p < 0,0001$) [184]. Cependant, jusqu'à présent, chez l'homme, l'élocalcitol a été démontré avec un très bon profil d'innocuité mais n'a montré qu'une efficacité limitée sur les LUTS chez les patients atteints d'HBP et de vessie hyperactive. Des données récentes chez les animaux ont signalé l'intérêt de l'association de l'élocalcitol avec la toltérodine. L'expérimentation clinique continue d'évaluer son rôle potentiel dans les SBAU en raison de la prise en charge de l'HBP et de l'HVB.

Dans la vessie, la forme prédominante des récepteurs β -adrénergiques est le sous-type des récepteurs β_3 . Son activation est associée à une augmentation de la capacité vésicale sans modification de la pression de miction, du volume résiduel ou de la contraction mictionnelle [186]. Le mirabegron est un agoniste des récepteurs β_3 qui a été testé avec succès chez des patients masculins et féminins souffrant d'hyperactivité vésicale (HV) sans OSV [187, 188]. et qui est actuellement évalué chez des hommes avec OSV associé. Nitti et al. Dans une étude de phase II randomisée, en double aveugle, 200 hommes avec OSV ont été traités avec du mirabegron 50, 100 mg ou un placebo.

Mirabegron 50 mg était efficace pour réduire l'urgence et la fréquence, sans altérer Qmax et avec une augmentation non significative du RPM [189]. Otsuki et al. a étudié la réponse à mirabegron 50 mg dans deux groupes de patients, HV nouvellement diagnostiquée et HBP non liée à l'HBP ne répond pas aux antimuscariniques [190]. Ils ont montré une amélioration significative du score symptomatique de l'HV et de l'indice IPSS -QdV, annulant les symptômes sans différence significative sur le résidu post-mictionnel, soutenant l'utilisation de Mirabegron en deuxième ligne après l'échec des antimuscariniques. Un essai contrôlé randomisé récent a testé l'adjonction de Mirabegron 50 mg à 0,2 mg de tamsulosine par rapport à la tamsulosine seule, avec un bénéfice significatif sur l'urgence, la fréquence diurne et l'indice de qualité de vie après 2 mois de traitement [191]. Bien que l'augmentation du volume urinaire résiduel post-mictionnel ait été significativement plus importante dans le groupe add-on, la RAU n'a été observé que chez un homme. Les résultats de ces essais suggèrent que Mirabegron peut être efficace pour réduire les SBAU de stockage et être sûr chez les patients atteints d'OSV.

Le sous-type de potentiel des récepteurs transitoires ioniques, la mélatonine 8 (TRPM8) est un facteur important dans le mécanisme de détection du remplissage de la vessie, dont l'activation peut activer l'initiation de la miction. Ito et al. ont décrit leur activité dans un modèle chez le rat [192], en concluant que l'administration de l'antagoniste TRPM8 RQ-00203078 augmentait significativement la capacité vésicale et le volume vicié. De plus, l'activation de TRPM8 est renforcée par les températures froides, comme Uvin et al. [193], démontrant la découverte empirique connue que les températures froides aggravent l'urgence. Bien que ces résultats représentent des étapes importantes dans la compréhension de la physiologie de la miction, leur pertinence clinique à ce jour reste limitée : les antagonistes du TRPM8 ont été testés dans les essais de phase 1. Cependant, compte tenu de l'expression généralisée de ces

récepteurs, des effets secondaires significatifs ont été enregistrés, limitant ainsi leur possible application clinique.

PRX302 est une protoxine bactérienne activée par PSA qui a la capacité de se lier aux membranes cellulaires, où elle crée des canaux transmembranaires avec la mort cellulaire lytique conséquente. Après des résultats intrigants sur des modèles animaux où l'injection intraprostatique de PRX302 a provoqué un rétrécissement prostatique exsudatif et confiné [194], cette molécule a été testée chez l'homme avec des résultats préliminaires favorables. Dans un essai de phase II, 18 hommes ont reçu des injections intraprostatiques de PRX302 [195]. Après un an, il y avait un changement moyen par rapport à l'IPPS initial de -9,7 et de +2,8 ml/s dans Q_{max}. De plus, 12 patients sur 18 (67%) ont présenté une réduction de 20% du volume de la prostate au jour 90. Il convient de noter qu'aucun patient n'a eu d'EI sexuel. Clairement, bien que ces résultats semblent très encourageants, la petite taille de l'échantillon limite leur interprétation et le PRX302 est toujours considéré comme expérimental.

NX-1207 est une autre protéine pour l'injection intraprostatique actuellement en cours d'évaluation dans des études préliminaires. Cette molécule favorise l'apoptose focale, avec des réductions significatives des volumes prostatiques dans les modèles animaux [196]. Des études de phase II menées chez l'homme ont montré que l'injection intraprostatique de NX-1207 a entraîné une réduction du score AUA Symptom Score, maintenu au cours du suivi de 6 mois, sans EI significative [196]. Deux essais de phase III sont en cours et leurs résultats sont attendus pour mieux analyser le véritable potentiel de ce médicament dans la prise en charge de l'HBP.

XII. Conclusion

Aujourd'hui, l'HBP ne doit pas être considérée comme une maladie strictement prostatique, car il a été démontré que l'ensemble du tractus urinaire inférieur est impliqué dans une pathophysiologie complexe. De nouveaux traitements médicaux sont disponibles et les bons médicaments doivent être prescrits aux patients appropriés. La silodosine a une efficacité similaire à celle de la tamsulosine, avec un risque plus faible d'effet indésirable cardiovasculaire, ce qui en fait un bon choix pour les patients âgés nécessitant des antagonistes α_1 . Le tadalafil améliore les symptômes de l'HBP chez les hommes avec ou sans dysfonction érectile, et pourrait être considéré en particulier lorsque l'ED et l'HBP coexistent. Les antimuscariniques sont efficaces sur les symptômes de stockage résiduel après un traitement par antagonistes α_1 et semblent être sûrs même chez les hommes ayant une OSV modérée, bien que ces patients doivent être strictement surveillés avec des mesures de résidu post-mictionnel régulières. Les injections intraprostatiques de toxine onabotulinique A sont une option peu invasive prometteuse pour la prise en charge des SBAU, bien que leur efficacité réelle soit toujours l'objet d'une évaluation. Dans cette optique, les spécificités d'action des différentes molécules disponibles doivent être prises en compte pour éviter des schémas thérapeutiques classiques trop stéréotypes. Enfin, la recherche dans le domaine du traitement médical de l'HBP progresse activement, de nouveaux agents tels que l'élocalcitol et le mirabegron étant testés. La recherche fondamentale future et les essais cliniques prospectifs doivent se poursuivre afin d'augmenter notre arsenal pharmacologique pour les hommes souffrant de SBAU, afin de réduire la progression de l'HBP, d'améliorer la qualité de vie et de diminuer les effets indésirables.

XIII. Résumé

Titre : Etat de l'art du traitement médical dans l'adénome de la prostate.

Auteur : EL HADRATI Soukaina

Mots clés : Hypertrophie bénigne de la prostate, traitement médical, alpha-bloquants, inhibiteurs de 5-alpha-réductase, inhibiteur phosphodiesterase de type 5

Objectif : actualiser les indications du traitement de l'HBP à la lumière des données de la littérature

Matériel et méthodes : revue de littérature qui traite l'état de l'art en ce qui concerne le traitement médical des symptômes du bas appareil urinaire secondaire à l'HBP (BPH-LUTS).

Résultats : Il existe un nombre croissant d'options pour le spécialiste traitant les patients atteints de BPH-SBAU. Nous croyons que la première ligne de traitement devrait être soit un α -bloquant, soit un inhibiteur de la PDE-5, car elles offrent un traitement rapide et équivalent du BPH-SBAU dans la petite prostate. Il est important de s'assurer que le patient sait que ces traitements ne modifient pas le cours de sa maladie, en traitant simplement les symptômes. Une notion de dysfonction érectile devrait soutenir l'utilisation d'un inhibiteur de la PDE-5 avec un α -bloquant. Pour les hommes ayant une prostate importante, l'utilisation d'un 5-ARI doit être envisagée. La vitesse d'apparition sera plus lente que celle d'un α -bloquant ou d'un inhibiteur de la PDE-5, mais les 5-ARI améliorent les symptômes urinaires, réduisent le risque de rétention urinaire aiguë et diminuent la probabilité de chirurgie en ralentissant le cours naturel de la maladie.

Conclusion : Le défi réside dans l'identification du traitement le plus adéquat pour chaque patient selon les symptômes qu'il présente. De nouvelles options thérapeutiques qui paraissent sont toujours en cours d'évaluation et nous considérons pour l'instant que les α -bloquants et les 5-ARI doivent être proposés en première intentions ensuite dépendamment de chaque cas, les modifier ou associer à d'autres classes thérapeutiques.

Abstract

Title: State of the art of the medical treatment in the adenoma of the prostate.

Author: EL HADRATI Soukaina

Key words: Benign prostatic hyperplasia, alpha-blockers, medical treatment, 5-alpha-reductase inhibitors, Phosphodiesterase-5 inhibitors

Purpose: The main goal is to update the indications for treating BPH in light of the Literature's data

Material and methods: Review of the state-of-the-art literature on the medical treatment of the lower urinary tract secondary symptoms to BPH, including a review of historical studies and recent areas of research on this topic.

Results: There is an increasing number of options for the specialist treating patients with BPH-LUTS. We believe that the first line of treatment should be either an α -blocker or a PDE-5 inhibitor. Because they offer a fast onset and an equivalent treatment of BPH-LUTS in the small prostate. It is important to ensure that the patient knows that by simply treating the symptoms, these treatments do not alter the course of his illness. A mention of erectile dysfunction should support the use of a PDE-5 inhibitor over an α -blocker. For men with a large prostate, the use of a 5-ARI should be considered. The speed of onset will be slower than within α -blocker or a PDE-5 inhibitor, but 5-ARIs improve urinary symptoms, reduce the risk of acute urinary retention and decrease the likelihood of surgery by slowing the natural course of the disease. With the combination therapy and after a continued use of 5-ARI, the discontinuation of the PDE-5 inhibitor or alpha-blocker may be considered.

Conclusion: The challenge lies in identifying the most appropriate treatment for each patient according to the symptoms they present. Newly discovered therapeutic options are still being evaluated and we consider for the moment that α -blockers and 5-ARIs must be proposed first, then depending on each case, modify or associate with other therapeutic classes.

ملخص

العنوان: حالة من العلاج الطبي في الورم الحميد في البروستاتا.

الكاتبة: سكينه الحضراتي.

الكلمات الأساسية: تضخم البروستات الحميد ، العلاج الطبي ، حاصرات ألفا ، مثبطات 5-ألفا اختزال ، مثبط 5 فوسفوديستريز ،

الهدف الرئيسي من الدراسة: الهدف الرئيسي هو تحديث مؤشرات علاج تضخم البروستاتا الحميد في ضوء البيانات الأدبية.

مواد و طرق: مراجعة الأدبيات الحديثة حول العلاج الطبي لأعراض المسالك البولية السفلى الثانوية إلى تضخم البروستات الحميد ، بما في ذلك مراجعة الدراسات التاريخية والمجالات الحديثة للبحث في هذا الموضوع.

النتائج: هناك عدد متزايد من الخيارات لأخصائي علاج المرضى الذين يعانون من تضخم البروستاتا الحميد ، نعتقد أن الخط الأول من العلاج يجب أن يكون إما مانع ألفا أو مثبطات الفسفوديستريز-5 ، لأنها تقدم علاج سريع ومعادل لتضخم البروستات الحميد في البروستاتا الصغيرة. من المهم التأكد من أن المريض يعرف أن هذه العلاجات لا تغير من مسار مرضه ، ببساطة عن طريق معالجة الأعراض. يجب أن يدعم مفهوم عدم القدرة على الانتصاب استخدام مثبطات الفسفوديستريز-5 مع حاصرات ألفا. بالنسبة للرجال ذوي البروستاتا الكبيرة، ينبغي النظر في استخدام مثبط اختزال ألفا-5 سيكون معدل البداية أبطأ من حاصرات ألفا أو مثبط الفسفوديستريز-5. لكن مثبط اختزال ألفا-5 تحسن الأعراض البولية ، و تحد من مخاطر احتباس البول الحاد و تقلل احتمالية الجراحة عن طريق إبطاء المسار الطبيعي للمرض. مع العلاج المركب ، بعد الاستخدام المستمر لمثبط اختزال ألفا-5، يمكن اعتبار التوقف عن مثبطات الفسفوديستريز-5 أو مانع ألفا إذا كان المريض يرغب بذلك.

يمكن إدارة الأعراض البولية الخاصة بالتخزين بواسطة ناهض مضاد المسكارين أو beta-3 ، وقد يستهدف ديسموبريسين بالضيق المزعج.

خلاصة: يكمن التحدي في تحديد العلاج الأنسب لكل مريض وفقاً للأعراض التي يقدمها. لا تزال الخيارات العلاجية الجديدة التي تظهر قيد التقييم، ونحن نعتبر في الوقت الحالي أنه يجب اقتراح حاصرات ألفا و مثبط اختزال ألفا-5 أولاً، ثم اعتماداً على كل حالة ، تعديلها أو ربطها مع غيرها من الأنواع العلاجية.

XIV. ANNEXE 1 : Score international symptomatique de la prostate (I-PSS) et d'évaluation de la qualité de vie.

SCORE INTERNATIONAL SYMPTOMATIQUE DE LA PROSTATE (I-PSS)								
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours		
Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5		
Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5		
Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption du jet d'urine, c'est-à-dire démarrage du jet, puis arrêt, puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5		
Au cours du dernier mois écoulé, après en avoir ressenti le besoin, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre envie d'uriner ?	0	1	2	3	4	5		
Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5		
Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5		
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois		
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin) ?	0	1	2	3	4	5		
I-PSS score S : 0 – 7 = léger 8 – 19 = modéré 20 – 35 = sévère							Score I-PSS TOTAL S =	
EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE LIEE AUX SYMPTOMES URINAIRES								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Vous venez d'expliquer comment vous urinez. Si vous deviez vivre le restant de votre vie de cette manière, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	
Évaluation de la qualité de vie L =								

XV. Références

- [1] (McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2:35-49.)
- [2] (Abbou C., Dubernard JM, 2006)
- [3] (Muldoon L., Resnick M.I., 1990)
- [4] (Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3- Abdomen et pelvis - organes génitaux - page 339)
- [5] (Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3- Abdomen et pelvis - organes génitaux - page 339)
- [6] FRANK H. NETTER, M.D : Pelvis et Périnée *.Atlas d'anatomie humaine, deuxième édition, éditions maloine, novartis, 1997*
- [7] (Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3- Abdomen et pelvis - organes génitaux - page 346)
- [8] A nauld villers ,Marian Devonec . Anatomie de la prostate. EMC - Urologie 1993;1-0 [Article 18-500-A-10].
- [9] McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 1984;145:27- 53.
- [10] McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- [11] Lardennois B., et al., 1995
- [12] National Health & Medical Research Council. Clinical, 2000
- [13] Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias., 1996

- [14] AHCPR, 1994
- [15] Novara G, et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. Eur Urol Suppl 2006. 4: p. 418-29.
http://eu-acme.org/europeanurology/upload_articles/Novara2.pdf
- [16] McVary KT, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2011. 185(5): p. 1793-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420124>
- [17] Bosch J, et al. Etiology, patient assessment and predicting outcome from therapy. In: Chapple C, Abrams P, editors. Male lower urinary tract symptoms. Montreal, Canada: International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Guideline, 2013. p. 37–133.
- [18] Barqawi AB, et al. Methods of developing UWIN, the modified American Urological Association symptom score. J Urol, 2011. 186(3): p. 940-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791346>
- [19] Barry MJ, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol, 1992. 148(5): p. 1549-57; discussion 1564.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279218>
- [20] Donovan JL, et al. Scoring the short form ICS male SF questionnaire. International Continence Society. J Urol, 2000. 164(6): p. 1948-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061889>
- [21] Guidelines

- [22] Schou J, et al. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. *Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27(4): p. 489-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512747>
- [23] Guidelines
- [24] Epstein RS, et al. Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45(12): p. 1431-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281223>
- [25] Weissfeld JL, et al. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*, 2000. 21(6 Suppl): p. 390s-399s.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189690>
- [26] Bosch JL, et al. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol*, 2004. 46(6): p. 753-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548443>
- [27] Burger M, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2013. 63(1): p. 36-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981672>

- [28] Roehrborn CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology*, 2001. 58(5): p. 642-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711329>
- [29] Abrams P, et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol*, 2013. 189(1 Suppl): p. S93-s101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234640>
- [30] European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2000. 231: p. 1-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647764>
- [31] Roehrborn CG, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1999. 53(3): p. 581-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096388>
- [32] Bohnen AM, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*, 2007. 51(6): p. 1645-52; discussion 1652-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320271>
- [33] Kayikci A, et al. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2012. 80(5): p. 1088-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107399>
- [34] Morote J, et al. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *Eur Urol*, 2000. 38(1): p. 91-5.

- [35] Roehrborn CG, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology*, 1999. 54(4): p. 662-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510925>
- [36] Djavan B, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*, 2004. 64(6): p. 1144-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187>
- [37] Gerber GS, et al. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997. 49(5): p. 697-702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145973>
- [38] Oelke M, et al. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31(3): p. 322-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415947>
- [39] Rule AD, et al. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *J Urol*, 2005. 174(4 Pt 1): p. 1317-21; discussion 1321-2; author reply 1322.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145411>
- [40] Sullivan MP, et al. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J Urol*, 1996. 155(6): p. 1995-2000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618307>

- [41] Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*, 2006. 97(4): p. 734-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536764>
- [42] Mochtar CA, et al. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2006. 175(1): p. 213-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406914>
- [43] DUNSMUIR WD, FENELEY M, CORRY DA, BRYAN J, KIRBY RS. Fiabilité de la mesure du résidu post-mictionnel : étude de la stabilité des mesures dans le temps. *Br J Urol*. 1996, 77, 192.
- [44] MANIERI C, CARTER SS, ROMANO G, TRUCCHI A, VALENTI M, TUBARO A. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol*. 1998, 159, 761-765.
- [45] Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on noninvasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(4): p. 634-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432327>
- [46] Kojima M, et al. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 1997. 50(4): p. 548-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338730>

- [47] ANDERSEN JT, NORDLING J. Prostatism. II. The correlation between cysto-urethroscopic, cystometric and urodynamic findings. Scand J Urol Nephrol. 1980,14, 23- 27.
- [48] EL DIN KE, DEBRUYNE FM, DE LA ROSETTE JJ. Making the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. A critical review. Eur Urol. 1997, 31, 257-262.
- [49] DESAI MM. Transrectal ultrasound parameters: presumed circle area ratio and transitional zone area in the evaluation of patients with lower urinary tract symptoms. J Endourol. 1999, 13, 317- 321 .
- [50] WANG CC, YANG SS, CHEN YT, HSIEH JH. Videourodynamics identifies the causes of young men with lower urinary tract symptoms and low uroflow. Eur Urol. 2003, 43, 386- 390.
- [51] EAU McIntosh SL, et al. Noninvasive assessment of bladder contractility in men. J Urol, 2004. 172 (4 Pt 1): p. 1394-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371853>
- [52] Drinnan MJ, et al. Inter-observer agreement in the estimation of bladder pressure using a penile cuff. Neurourol Urodyn, 2003. 22(4): p. 296-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808703>
- [53] Clarkson B, et al. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test. Neurourol Urodyn, 2012. 31(4): p. 557-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190105>
- [54] moniteur des pharmacies, 2002
- [55] Wilt TJ et al., 2002 ; Ishani A et al., 2000

- [56] Barlet A, et al., 1990
- [57] Breza J et al., 1998).
- [58] (Szolnoki E, et al., 2001 ; Yablonsky F, et al., 1997).
- [59] Wilt TJ, et al., 1998 ; Wilt TJ, et al. 2000 ; Wilt TJ, et al. 2001
- [60] Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41(5):497— 506, discussion 506-497.
- [61] Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001423.
- [62] Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001044.
- [63] Drake MJ, Harvey IJ, Gillespie JI, Van Duyl WA. Localized contractions in the normal human bladder and in urinary urgency. *BJU Int.* 2005;95:1002–5.
- [64] Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57(1) : p. 123-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>

- [65] Michel MC, et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1998. 1(6): p. 332-335.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
- [66] McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349(25): p. 2387-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
- [67] Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2006. 9(2): p. 121-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
- [68] Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57(1): p. 123-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
- [69] Djavan B, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*, 2004. 64(6): p. 1144-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187>
- [70] Naslund MJ, et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*, 2007. 29(1): p. 17-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>

- [71] Nickel JC, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*, 2011. 108(3): p. 388-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695>
- [72] Gittelman M, et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol*, 2006. 176(3):p. 1045-50; discussion 1050.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
- [73] Roehrborn CG, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*, 2005. 96(4): p. 572-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
- [74] Kupelian V, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*, 2006. 166(21): p. 2381-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130393>
- [75] Lepor H, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335(8): p. 533-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- [76] Kirby RS, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 2003. 61(1): p. 119-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>

- [77] Debruyne FM, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 1998. 34(3): p. 169-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
- [78] Roehrborn CG, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 2008. 179(2): p. 616-21; discussion 621.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
- [79] Roehrborn CG, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002. 60(3): p. 434-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
- [80] Roehrborn CG, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate : 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*, 2009. 55(2): p. 461-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
- [81] McConnell JD, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338(9): p. 557-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>

- [82] Roehrborn CG. BPH progression : concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int, 2008. 101 Suppl 3: p. 17-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
- [83] Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol, 2010. 57(1): p. 123-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
- [84] Kirby RS, et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. Eur Urol, 1993. 24(1): p. 20-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
- [85] Tammela TL, et al. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia.
J Urol, 1995. 154(4): p. 1466-9.
- [86] Chess-Williams R, et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. J Auton Pharmacol, 2001. 21(5-6): p. 243-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
- [87] Matsui M, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. 97(17): p. 9579-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>

- [88] Manieri C, et al. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. J Urol, 1998. 159(3): p. 761-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474143>
- [89] Kessler TM, et al. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? J Urol, 2006. 175(6): p. 2170-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697831>
- [90] Koch WF, et al. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1996. 155(1): p. 186-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490828>
- [91] Kojima M, et al. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. Urology, 1996. 47(6): p. 942-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677600>
- [92] Grabe M, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2013.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
- [93] Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on noninvasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. Neurourol Urodyn, 2010. 29(4): p.634-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432327>

- [94] Kupelian V, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*, 2006. 166(21): p. 2381-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130393>
- [95] Bosch JL, et al. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol*, 2004. 46(6): p. 753-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548443>
- [96] Kojima M, et al. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. *Urology*, 1996. 47(6): p. 942-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677600>
- [97] Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Nørgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55–70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:397–402.
- [98] Mattiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a doubleblind placebo- controlled study in men. *BJU Int* 2002;89: 855–62.
- [99] Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004;172:1021–5.

- [100] Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25:105–9.
- [101] Anaes, Orvain, J. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de t'HBP. Recommandations 2003 de UANAES Prog FMC Pages 24-28
- [102] Grabe M, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2013.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
- [103] McIntosh SL, et al. Noninvasive assessment of bladder contractility in men. *J Urol*, 2004. 172 (4 Pt 1): p. 1394-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371853>
- [104] Drinnan MJ, et al. Inter-observer agreement in the estimation of bladder pressure using a penile cuff. *Neurourol Urodyn*, 2003. 22(4): p. 296-300.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808703>
- [105] McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349(25): p. 2387-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
- [106] Jean-Marie FERRIERE, Grégoire ROBERT Synthèse des guidelines de l'EAU Face aux particularités françaises Gestion des LUTS (troubles urinaires du bas appareil) chez les hommes, y compris obstruction prostatique bénigne Springer Science + Business Media France 2012

- [107] MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008;83: 1002–10.
- [108] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2319–28.
- [109] Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. 120 Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:487–507.
- [110] Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011;60:94–105.
- [111] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192–202.
- [112] Masumori N, Hashimoto J, Itoh N, Tsukamoto T, Group TSMUNS. Short-term efficacy and long-term compliance/treatment failure of the alpha1 blocker naftopidil for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41:422–9.
- [113] Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;97(2):3—6, discussion 21—22.

- [114] Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia : a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998;160(1):12—6, discussion 16—17.
- [115] Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334(7583):25
- [116] Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41(5):497—506, discussion 506-497.
- [117] Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001423.
- [118] Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001044.
- [119] *BJU Int.* 2018 Apr 25. doi: 10.1111/bju.14362. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana López B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, Castro Díaz D, Romero-Otero J, Brenes FJ, Carballido J, Molero García JM, Fernández-Pro Ledesma A, Cózar Olmos JM, Manasanch Dalmau J, Subirana Cachinero I, Herdman M, Ficarra V.

- [120] Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, et al. Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008;101(7):847—52.
- [121] Narayan P, Tewari A. Overview of alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;51(4A):38—45.
- [122] McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005;65(1):83—9, discussion 89—90.
- [123] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387—98.
- [124] Rosenberg MT, Witt ES, Miner M, Barkin J. A practical primary approach to lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 2014;21(Suppl 2):12-24.
- [125] Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind placebo and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59(3):342—52.
- [126] Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1529—33.

- [127] Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002; (4):CD003851
- [128] Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003;(1):CD002081.
- [129] Roehrborn CG. Efficacy of alpha-adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol* 2009;11(Suppl 1):S1-S8.
- [130] Moon KH, Song PH, Yang DY et al. Efficacy and safety of the selective alpha (1A)-adrenoceptor blocker silodosin for severe lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective, single-open-label, multicenter study in Korea. *Korean J Urol* 2014;55(5):335-340.
- [131] Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: Results of an international, randomized, doubleblind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in europe. *Eur Urol* 2011;59(3):342-352.
- [132] Toguri A, Barkin J. Management of benign prostatic hyperplasia by family physicians. *Can J Urol* 2010;17(Suppl 1): 2-11.
- [133] Konstantinidis C, Samarinas M, Andreadakis S, et al. Lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: combined treatment with fesoterodine fumarate extended-release and tamsulosin--a prospective study. *Urol Int* 2013;90(2):156-60. PMID: 23221480.

- [134] Chung SD, Chang HC, Chiu B, et al. The efficacy of additive tolterodine extended release for 1-year in older men with storage symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2011 Apr;30(4):568-71. PMID: 21344494.
- [135] Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, et al. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2011 Jun;109(12):1831-40. PMID: 21966995.
- [136] Zhu YS, Imperato-McGinley JL. 5-alpha reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:43—56.
- [137] Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48(3):398—405.
- [138] Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol* 2000;37(5):528—36.
- [139] Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: The enlarged prostate international
- [140] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. finasteride long-term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998;338(9):557-563.

- [141] Debruyne F, Barkin J, van Erps P et al. Efficacy and safety of long term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46(4):488-494.
- [142] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride long-term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998;338(9):557—63.
- [143] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60(3):434—41.
- [144] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215—24.
- [145] Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1314—7.
- [146] Combination drug therapy in patients with BPH].Randomized controlled trial Kuzmenko AV, et al. *Urologiia*. 2018.
- [147] Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009;56(3):534—41.

- [148] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19): 2319—28.
- [149] Liao C-H, Kuo Y-C, Kuo H-C. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms. *Urology*. 2013;81:1030–3.
- [150] Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175:999–1004. discussion 1004.
- [151] Andersson K-E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*. 2004;3:46–53.
- [152] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:2319–28.
- [153] Tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*. 2009;182:2825–30.
- [154] MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1002–10.

- [155] Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64:118–40.
- [156] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology*. 2010;75:889–97.
- [157] Jiang S, Li Y, Zhang C, Zhao Y, Bu G, Xu H, et al. M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30:295–307.
- [158] Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, Michel MC, Oelke M, Darekar A, et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:185–93.
- [159] Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 2004;16(S1):S4-S7.
- [160] Kedia G, Ückert S, Jonas U, Kuczyk M, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: Clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008;26(6): 603-609.
- [161] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-830

- [162] Porst H, Kim ED, Casabé AR et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60(5):1105-1113.
- [163] Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012;9(1):271-281
- [164] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A dose finding study. *J Urol* 2008;180(4):1228-1234.
- [165] Oelke M, Shinghal R, Sontag A, Baygani SK, Donatucci CF. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. *J Urol* 2015; 193(5):1581-1589.
- [166] Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012;61(5): 917-925.
- [167] Lee SW, Paick JS, Park HJ, Won JE, Morisaki Y, Sorsaburu S, et al. The efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in Korean men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: an integrated analysis. *World J Mens Health* 2014;32:28-35.

- [168] Aging Male. 2017 Jun;20(2):81-88. doi:10.1080/13685538.2016.1204290. Epub 2017 Feb 21. Ko WJ, Han HH, Ham WS, Lee HW.
- [169] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180(4):1228—34.
- [170] Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009;6(2):544—52.
- [171] Andersson K-E. Treatment of lower urinary tract symptoms: agents for intraprostatic injection. *Scand J Urol*. 2013;47:83–90.
- [172] Welliver C, Kottwitz M, Feustel P, McVary K. Clinically and statistically significant changes seen in sham surgery arms of randomized, controlled benign prostatic hyperplasia surgery trials. *J Urol*. 2015;194:1682–7.
- [173] El-Husseiny T, Buchholz N. Transurethral ethanol ablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *J Endourol Endourol Soc*. 2011;25:477–80.
- [174] Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M, et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol*. 2004;46:496–501. discussion 501–2.

- [175] Goya N, Ishikawa N, Ito F, Kobayashi C, Tomizawa Y, Toma H. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *J Urol*. 2004;172:1017–20.
- [176] Chuang Y-C, Huang C-C, Kang H-Y, Chiang P-H, Demiguel F, Yoshimura N, et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol*. 2006;175:1158–63.
- [177] Crawford ED, Hirst K, Kusek JW, Donnell RF, Kaplan SA, McVary KT, et al. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin a on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial. *J Urol*. 2011;186:965–70.
- [178] Arnouk R, Suzuki Bellucci CH, Benatuil Stull R, de Bessa J, Malave CA, Mendes Gome C. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses. *Sci World J*. 2012;2012:463574.
- [179] Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, Lee K-S, Grosse J, Bugarin D, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of OnabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63:496–503.
- [180] Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Silva C, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. *BJU Int*. 2011;107:1950–4.
- [181] De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011;60:106–17.

- [182] Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Proietti Pannunzi L, Ciccariello M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005;47:72–8. discussion 78–9.
- [183] Altavilla D, Minutoli L, Polito F, Irrera N, Arena S, Magno C, et al. Effects of flavocoxid, a dual inhibitor of COX and 5-lipoxygenase enzymes, on benign prostatic hyperplasia. *Br J Pharmacol.* 2012;167:95–108.
- [184] Colli E, Rigatti P, Montorsi F, Artibani W, Petta S, Mondaini N, et al. BXL628, a novel vitamin D3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2006;49:82–6.
- [185] Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, Corsiero E, Laverny G, Silvestrini E, et al. The vitamin D receptor agonist elocalcitrol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways. *Prostate.* 2009;69:480–93.
- [186] Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs Investig Drugs J.* 2010;13:713–22.
- [187] Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebocontrolled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β 3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82:313–20.

- [188] Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract.* 2013;67:619–32.
- [189] Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013;190:1320–7.
- [190] Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, Mishima J, Kuwahara Y, Tsukamoto T. β 3- Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:53–60.
- [191] Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol.* 2015;193:921–6.
- [192] Ito H, Aizawa N, Sugiyama R, Watanabe S, Takahashi N, Tajimi M, et al. Functional role of the transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) ion channel in the urinary bladder assessed by conscious cystometry and ex vivo measurements of single-unit mechanosensitive bladder afferent activities in the rat. *BJU Int.* 2016;117:484–94.

- [193] Uvin P, Franken J, Pinto S, Rietjens R, Grammet L, Deruyver Y, et al. Essential role of transient receptor potential M8 (TRPM8) in a model of acute coldinduced urinary urgency. *Eur Urol*. 2015;68:655–61.
- [194] Williams SA, Merchant RF, Garrett-Mayer E, Isaacs JT, Buckley JT, Denmeade SR. A prostate-specific antigen-activated channel-forming toxin as therapy for prostatic disease. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:376–85.
- [195] Denmeade SR, Egerdie B, Steinhoff G, Merchant R, Abi-Habib R, Pommerville P. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2011;59:747–54.
- [196] Shore N. NX-1207: a novel investigational drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:305–10.
- [197] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387—98..
- [198] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57(1):123—31.

- [199] MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. s.l. : Mayo Clin Proc , 2008. 83: 10.
- [200] Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. s.l. : Int J Clin Pract, 2011. ;65:487 507.
- [201] Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. s.l. : Eur Urol , 2011. 60:94 105.
- [202] Glina S, Roehrborn CG, Esen A et al. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: Results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with nesteride. J Sex Med 2015;12(1) : 129-138.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرات

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

حالة من العلاج الطبي في تضخم البروستاتا الحميد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: سكيبة الحضراتي

المزودة في: 18 دجنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تضخم البروستاتا الحميد – العلاج الطبي – حاصرات ألفا –
مثبطات 5-ألفا اختزال – مثبط 5 فوسفوديستريز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: علي إكن

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

أعضاء

{

السيد: حسن النوالي

أستاذ في طب الأشعة

السيد: محمد أقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق