

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N° 064/15

MISE AU POINT ET NOUVEAUTÉS DANS LES TRAITEMENTS DE L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE (HBP) (Revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/04/2015

PAR

Mr. LAÂLJ OMAR

Né le 20 Septembre 1988 à Sidi slimane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hypertrophie bénigne de la prostate - Prostate - Résection transurétrale de la prostate
Laser

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. TAZI MOHAMMED FADL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
M. MELLAS SOUFIANE.....	
Professeur agrégé d'Anatomie	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS :	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	8
I. INTRODUCTION	10
II. RAPPELS	12
A. EMBRYOLOGIE	12
B. ANATOMIE	13
1. Anatomie descriptive	13
2. Anatomie topographique/Rapports	18
3. Anatomie endoscopique	20
4. Vascularisation et innervation	22
C. Physiologie	26
III. Physiopathologie et histoire naturelle de L'HBP	31
A. Physiopathologie de l'HBP	31
B. Histoire naturelle de l'HBP	34
IV. ANATOMOPATHOLOGIE	37
A. Caractéristiques histologiques	37
B. Développement de l'hypertrophie	37
V. EPIDEMIOLOGIE	38
VI. DIAGNOSTIC	40
A. Bilan de première intention	40
B. Bilan de seconde intention	44
C. Diagnostic différentiel	48

VII. Evolution, complications	49
VIII. Les traitements de l'hyperplasie bénigne de prostate	51
A. Abstention/surveillance	51
B. Traitement médical	52
1. Traitements à base d'extraits de plantes (la phytothérapie).....	53
2. Traitement de référence	57
a) Alpha bloquants	57
b) Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase	68
c) Association alpha bloquant+5alpha réductase	77
3. Autres traitements médicaux ayant fait la preuve de leur efficacité dans l'hyperplasie bénigne de prostate	81
a) Les antagonistes des récepteurs muscariniques	81
b) Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)	86
c) Les analogues de la vasopressine (desmopressine)	89
d) Association médicamenteuse	92
C. Traitement chirurgical	96
1. Indications chirurgicales	96
2. Traitement chirurgical de référence	97
a) La résection transurétrale de prostate(RTUP)	97
b) Incision cervicoprostatique	104
c) Adénomectomie prostatique par voie haute : AVH.....	105
3. Autres traitements endoscopiques utilisant le courant électrique	111

4. Procédures mini invasives	115
a) Procédure mini invasive utilisant le laser	115
❖ Énucléation de la prostate par laser holmium (HoLEP)	117
❖ Photo vaporisation de la prostate par Laser Greenlight	122
b) Autres procédures mini invasives	132
❖ Techniques mini-invasives utilisant les micro-ondes	132
❖ Techniques mini-invasives utilisant la radiofréquence	134
❖ Prothèses urétrales	139
c) Techniques émergentes	142
❖ Injections d'éthanol	142
❖ Injections de Toxine botulique	143
IX. Suivi	146
X. Conclusion	148
RESUME	151
Bibliographie	155

LISTE DES ABREVIATIONS :

HBP	: hyperplasie bénigne de la prostate
ICS	: International Continence Society
SBAU	: symptômes du bas appareil urinaire
TUBA	: Troubles urinaires du bas appareil
OSV	: obstruction sous-vésicale
QdV	: qualité de vie
IPSS	: score international symptomatique de la prostate
TR	: toucher rectal
MTOPS	: Medical Therapy of Prostatic Symptoms
RPM	: résidu post-mictionnel
Qmax	: débit urinaire maximal
PSA	: antigène prostatique spécifique
PAP	: Phosphatase acide prostatique
RAU	: rétention aigue d'urines
5-ARI	: inhibiteurs de la 5-alpha réductase
LI	: libération immédiate
LP	: libération prolongée
IPDE-5	: inhibiteurs de la phosphodiesterase de type5
ECR	: essais contrôlés randomisés
AFU	: association française d'urologie
RTUP	: résection transurétrale de la prostate
RTUP-M	: résection transurétrale de la prostate monopolaire

- RTUP-B : résection transurétrale de la prostate bipolaire
- ICP : incision cervicoprostatique
- AVH : Adénomectomie prostatique par voie haute
- HoLEP : énucléation de la prostate par laser Holmium
- HoLAP : ablation de la prostate par laser holmium
- KTP : kalium de titanyle phosphate
- VLAP : ablation laser visuelle de la prostate
- CLAP : ablation laser de contact de la prostate
- CIT : coagulation interstitielle au laser
- YAG : yttrium-aluminium grenat
- PVP : photo-vaporisation de la prostate
- TUMT : Techniques mini-invasives utilisant les micro-ondes
- TUNA : Techniques mini-invasives utilisant la radiofréquence

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Développement d'une hyperplasie bénigne de la prostate
- Figure 2** : Coupe sagittale montrant la situation de la prostate au sein des organes génitaux masculins
- Figure 3** : Glandes prostatiques et conduit déférent. (Kamina P, 2005)
- Figure 4** : Anatomie zonale de prostate
- Figure 5** : Rapports de la prostate (coupe sagittale)
- Figure 6** : Repères anatomiques dans l'HBP
- Figure 7** : vascularisation artérielle de la prostate
- Figure 8** : Drainage lymphatique de la prostate
- Figure 9** : Fonctionnement de la prostate normale
- Figure 10** : physiopathologie de l'HBP
- Figure 11** : Réponse de la vessie à l'HBP (Mostofi FK)
- Figure 12** : Modalités pratiques de la réalisation du toucher rectal
- Figure 13** : Courbes de débitmètre
- Figure 14** : Algorithme diagnostique pour l'évaluation des symptômes du bas appareil urinaire de l'homme (SBAU) après 40 ans.
- Figure 15** : Progression de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) dans l'étude MTOPS (d'après Mc Connel et al).
- Figure 16** : Mécanisme d'action et cibles des différents médicaments
- Figure 17** : Mécanisme d'action du finastéride sur une cellule glandulaire de la prostate
- Figure 18** : Dutasteride : inhibiteur des 2 isoformes (type 1 et 2) de la 5 α réductase
- Figure 19** : Comparaison de l'évolution du débit maximal selon le groupe de traitement
- Figure 20** : Comparaison de l'évolution du score AUA-SI à 4 ans
- Figure 21** : Résection transurétrale.
- Figure 22** : A: Résecteur: a : gaine, b, b': mandrins; c: gâchette; d : optique
B : Différentes anses de résection de gauche à droite : anse de vaporisation, anse de résection, boule, anse soc.
- Figure 23** : Électrode bipolaire en forme de champignon
- Figure 24** : Incision cervicoprostatique
- Figure 25** : Abord vésical

- Figure 26** : Principe de l'adénomectomie transvésicale
- Figure 27** : Etapes de l'adénomectomie rétro-pubienne
- Figure 28** : longueur d'onde Laser
- Figure 29** : Courbe de coefficient d'absorption en fonction des longueurs d'onde
- Figure 30** : Générateur laser Holmium Luménis®100 watts
- Figure 31** : Poignée du morcellateur et néphroscope
- Figure32** : morcellateur inséré dans le néphroscope
- Figure 33** : Générateur du morcellateur
- Figure 34** : Procédure d'énucléation de la prostate par laser holmium (A à F).
- Figure 35** : Prise électrique du Laser Greenlight
- Figure 36** : la fibre MoXy à refroidissement liquide
- Figure 37** : Différence de surface entre système HPS120 et XPS180
- Figure 38** : Démonstration du modèle in vitro du gain de temps offert
- Figure 39** : extrémité distale de la fibre laser
- Figure 40** : Endoscope CH 23 muni d'un canal opérateur
- Figure 41** : La fibre insérée dans le canal opérateur
- Figure 42** : Chirurgien utilisant le laser Greenlight chez un malade en position gynécologique
- Figure 43** : Procédure de la photo vaporisation de la prostate
- Figure 44** : Image montrant le résultat dans le postopératoire immédiat
- Figure 45** : Principe de traitement par Radiofréquence
- Figure 46** : Représentation de la poignée de traitement et du système d'aiguilles rétractables
- Figure 47** : Représentation schématique du matériel prêt avant utilisation avec le raccordement au générateur de radiofréquence, au système d'irrigation et à l'électrode de masse.
- Figure 48** : Représentation schématique du traitement d'un lobe prostatique
- Figure 49** : Les prothèses urétrales prostatiques définitives
- Figure 50** : Les prothèses urétrales prostatiques temporaires
- Figure 51** : Arbre décisionnel pour le traitement médical et conservateur des SBAU
- Figure 52** : Arbre décisionnel pour le traitement des SBAU gênants, réfractaires au traitement médical ou relevant d'une indication chirurgicale impérative

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : SCORE INTERNATIONAL SYMPTOMATIQUE DE LA PROSTATE (IPSS)
- Tableau 2** : Examens complémentaires pour le diagnostic de l'HBP (recommandations HAS)
- Tableau 3** : Evolution spontanée de l'hyperplasie bénigne de la prostate dans les études de cohortes : variations annuelles
- Tableau 4** : Posologie et présentation des extraits de plantes disponibles au maroc
- Tableau 5** : Etudes portant sur les extraits de plante chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une HBP
- Tableau 6** : Effets secondaires de la Térazosine
- Tableau 7** : Présentation et posologie de la Doxazosine
- Tableau 8** : Effets secondaires de la Doxazosine
- Tableau 9** : Présentation et posologie de la Tamsulosine
- Tableau 10** : Effets secondaires de la Tamsulosine
- Tableau 11** : Présentation et posologie de l'Afluzosine
- Tableau 12** : Effets secondaires de l'Alfuzosine
- Tableau 13** : Effets secondaires de la silodosine :
- Tableau 14** : Sélection d'études contrôlées versus placebo portant sur les alpha1-bloquants
- Tableau 15** : Présentation et posologies de la Finastéride
- Tableau 16** : Effets secondaires de la Finastéride
- Tableau 17** : Tableau décrivant les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés et après commercialisation :
- Tableau 18** : 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 19** : Comparaison des effets secondaires en (%) les plus fréquents dans l'étude MTOPS :
- Tableau 20** : Anti-muscariniques commercialisés en Europe pour le traitement de l'hyperactivité vésicale ; principales propriétés pharmacocinétiques et posologies recommandées
- Tableau 21** : Présentation et posologie de la Toltérodine

Tableau 22 : Effets secondaires de la Toltérodine

Tableau 23 : Principales études randomisées portant sur les anticholinergiques :

Tableau 24 : Inhibiteurs de PDE-5 : principales propriétés pharmacocinétiques et posologies

Tableau 25 : présentation et posologie du Tadalafil

Tableau 26 : Posologie et présentation de la Desmopressine

Tableau 27 : Effets secondaires de la Désmopressine

Tableau 28 : Effets de l'association anti-muscarinique et alpha-bloquant

Tableau 29 : Etudes comparant IPDE5+ alpha bloquant et monothérapie

Tableau 30 : Options thérapeutiques médicamenteuses pour l'hyperplasie bénigne de prostate. Tableau inspiré des recommandations de l'Association française d'urologie 2012

Tableau 31 : Études d'efficacité de résection transurétrale

Tableau 32 : Complications per-opératoires selon le traitement

Tableau 33 : Complications péri-opératoires selon le traitement

Tableau 34 : Complications à long terme selon le traitement

Tableau 35 : Résultats de l'adénomectomie par chirurgie ouverte dans le traitement des SBAU en rapport avec une obstruction prostatique

Tableau 36 : Comparaison entre le GreenLight HPS et le GreenLight PV

Tableau 37 : Vitesse d'efficacité et influence sur les paramètres de base des traitements médicaux et chirurgicaux des SBAU non neurologiques de l'homme.

I. INTRODUCTION :

L'hyperplasie bénigne de la prostate < HBP> (appelée communément adénome de la prostate) est une pathologie non cancéreuse définie sur le plan anatomique par une augmentation du volume de la prostate, essentiellement au niveau de la zone transitionnelle. L'HBP est caractérisée histologiquement par une hyperplasie des composantes stromales (fibromusculaire) et épithéliales (glandulaire) de la prostate. Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente chez l'homme. Rarement retrouvée avant l'âge de 30 ans, la prévalence de l'HBP histologique progresse avec l'âge. Elle passe de 25 % chez les hommes entre 40 et 49 ans, à 80 % chez les hommes entre 70 et 79 ans.(1)(2)

La présence d'une HBP histologique est imparfaitement corrélée à la présence de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU)(terminologie de l'International Continence Society [ICS]). Une part non négligeable d'HBP histologique n'a pas de traduction clinique : seul 50 % des hommes de 60 ans ayant une HBP histologique ont des signes cliniques. L'HBP « clinique » répond à l'association des trois éléments suivants : obstruction sous-vésicale (OSV), augmentation du volume de la prostate et SBAU (3) .

L'OSV est une entité urodynamique définie par l'observation d'une augmentation de la pression détrusorienne et d'une diminution du débit mictionnel. Elle est liée à un facteur mécanique (diminution du calibre de l'urètre prostatique secondaire à l'augmentation du volume de la prostate) et à un facteur dynamique (en rapport avec une augmentation du tonus du tissu musculaire lisse présent dans la prostate).L'HBP est responsable de la majorité des troubles mictionnels du sujet âgé et constitue, de ce fait, un problème de santé publique et une préoccupation

croissante pour l'ensemble des praticiens intervenants dans sa prise en charge :urologues, médecins généralistes, gériatres, anesthésistes. (4)

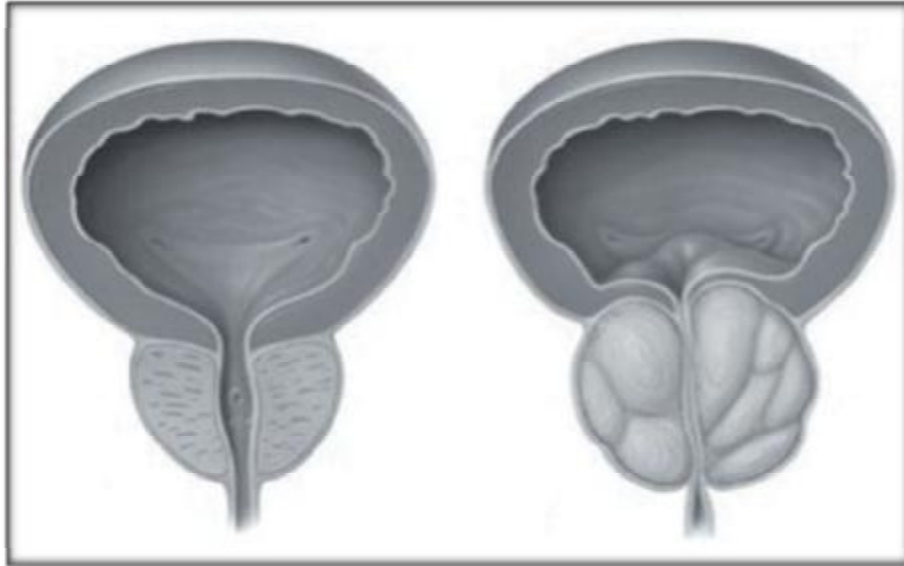


Figure1 : Développement d'une hyperplasie bénigne de la prostate(5)

L'arsenal thérapeutique disponible pour traiter l'HBP est très diversifié et comporte : l'abstention-surveillance, des traitements non invasifs (médicaux) et invasifs (chirurgicaux).Cependant, l'apparition de nouvelles thérapies bouleverse la prise en charge classique de l'HBP (6).

L'objectif de notre travail était de réaliser une mise au point sur l'état actuel des connaissances concernant les traitements de l'HBP, en reprenant les données des principales études randomisées publiées ces dernières années ainsi que les nouvelles voies de recherche.

II. RAPPELS :

A. EMBRYOLOGIE :

Dès la 7ème semaine du développement, l'épithélium glandulaire se forme à partir de nombreuses évaginations endodermiques de la muqueuse de la partie pelvienne du sinus urogénital.

Vers la 10ème semaine, ces bourgeons du sinus urogénital colonisent le mésenchyme environnant. D'abord pleins, puis rapidement creux, ils formeront les glandes prostatiques. Du mésoderme dérivent le stroma et les myofibres lisses.

Vers la 13ème semaine apparaît l'activité sécrétoire. Sous l'influence des androgènes fœtaux, à la 16ème semaine, la prostate est bien différenciée.

Après 20 semaines, les œstrogènes maternels favorisent la ramification des glandes prostatiques.

Au cours du 1er mois postnatal, l'épithélium malpighien métaplasique est remplacé par un épithélium cylindrique(7).Un poids d'environ 4 à 5 grammes à la naissance, le développement prostatique reste faible jusqu'à la puberté. Une augmentation d'environ 2grammes par an est observée à partir de la puberté, pour atteindre 15 à 20 grammes après 25 ans(8).

B. ANATOMIE :

1. Anatomie descriptive :

a) Situation :

La prostate est une glande impaire annexe de l'appareil de reproduction masculin située au niveau de la cavité pelvienne (**Figure 2**).

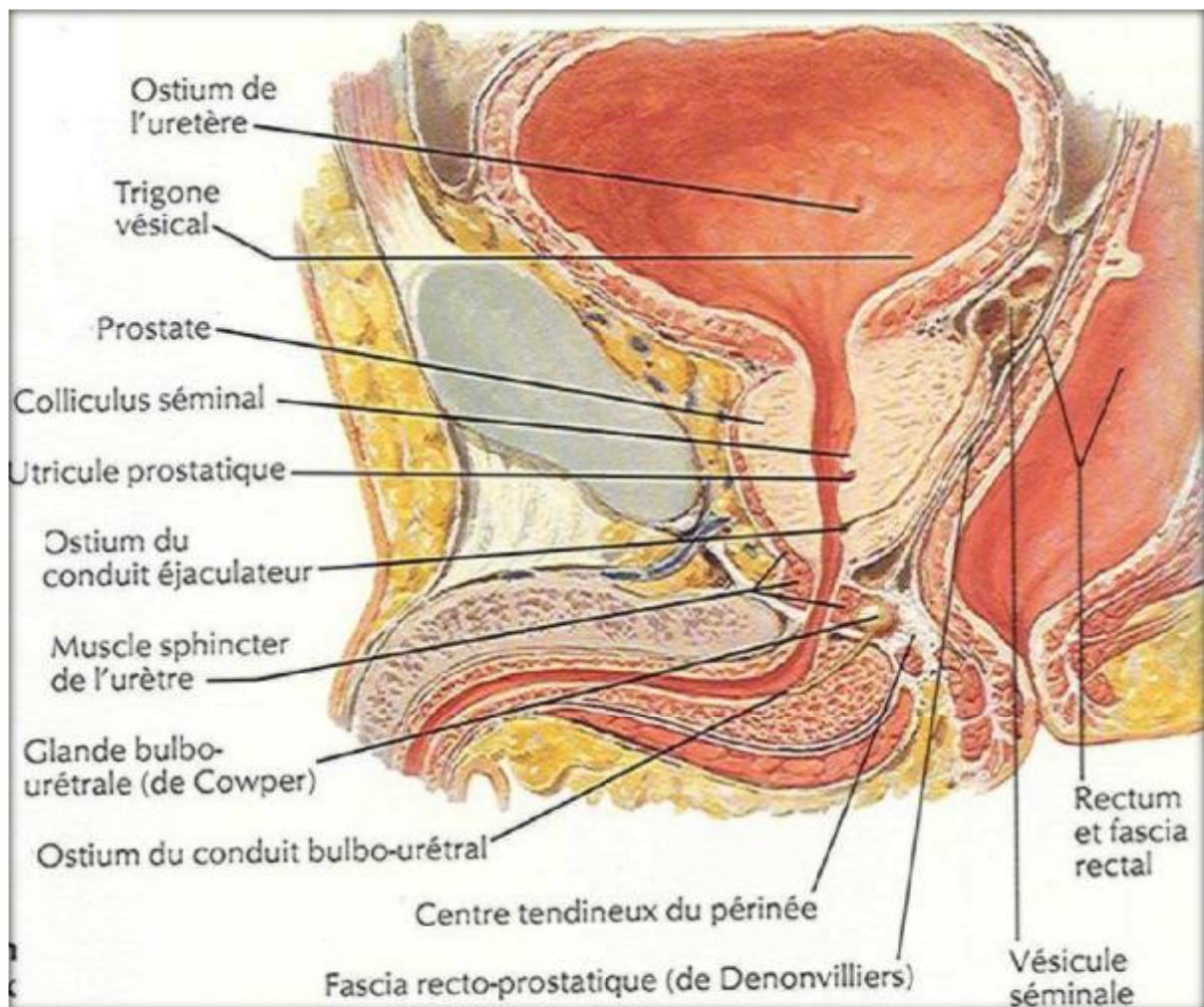


Figure 2: Coupe sagittale montrant la situation de la prostate au sein des organes génitaux masculins(9)

b) Configuration extérieure :

C'est une glande fibro-musculaire en forme de cône arrondi renversé (environ la taille d'une châtaigne).

Chez l'adulte, la prostate mesure en moyenne 25 à 30 mm de hauteur, 40 mm de largeur à la base et 25 mm d'épaisseur(10). Elle a un aspect lisse et homogène, et sa couleur varie en fonction de son activité, de gris blanchâtre à rose pâle, voire rouge. De 15 à 20 grammes durant toute la période d'activité génitale intense, elle n'augmente classiquement qu'après la quarantaine(11).

c) Configuration intérieure : anatomie zonale

Bien qu'étant macroscopiquement homogène, la prostate comporte plusieurs zones dont la classification diffère selon les auteurs. Aujourd'hui la référence est le modèle décrit par McNeal(12). Il est fondé sur de caractéristiques histologiques.

L'urètre est l'axe de référence anatomique divisant la glande en une portion fibromusculaire antérieure et une portion glandulaire postérieure.

L'urètre prostatique fait un angle antérieur de 35° dont le sommet correspond au verumontanum. Il divise l'urètre en deux segments de longueur équivalente : un segment proximal (ou urètre sus-montanal) et un segment distal (ou urètre sous-montanal), chacun mesurant environ 15 mm de long.

Il existe cinq zones anatomiques (**Figure 3**). Deux sont fibromusculaires et trois sont glandulaires. Les trois zones glandulaires (périphérique, centrale et de transition) occupent 70% de la prostate(13).(**figure4**)

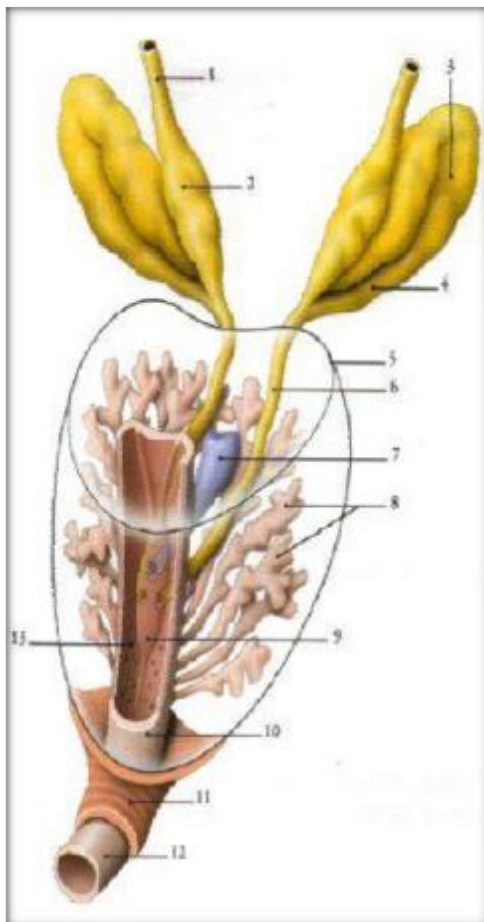
❖ **La zone périphérique** : occupe environ 75% du tissu glandulaire. C'est la partie postérieure et inférieure de la glande. Elle est constituée d'éléments glandulaires dont les canaux s'abouchent de chaque côté de l'urètre distal. Ses cellules ont un cytoplasme large avec de petits noyaux et il y a peu de stroma fibreux. Elle est le siège de 70% des cancers et de la plupart des prostatites ; cette zone est accessible au toucher rectal et aux ponctions biopsiques.

❖ **La zone centrale** : occupe 25% du tissu glandulaire. De forme conique à sommet inférieur, elle occupe la partie postéro supérieure de la glande. Elle entoure les canaux éjaculateurs. Elle est au contact de l'urètre sus-montanal seulement dans le segment situé au-dessus du verumontanum. Elle est constituée d'éléments glandulaires avec un stroma peu important et des noyaux beaucoup plus volumineux que ceux de la zone périphérique. Elle est le siège de 10% des cancers. Elle s'atrophie avec l'âge.

❖ **La zone de transition** : Elle n'occupe que 5% du tissu glandulaire. Elle est composée de deux petits lobes bordant les faces postéro latérales et inférieures de l'urètre proximal au-dessus du verumontanum. Elle est le site exclusif de l'hyperplasie prostatique bénigne (avec les éléments glandulaires du sphincter pré prostatique). Elle est le siège de 20% des cancers.

❖ **Le stroma fibromusculaire antérieur** : Occupe 30% de la prostate. Il recouvre la partie antérolatérale de la prostate. 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. Il est en continuité en haut avec les fibres musculaires du col vésical et en bas avec celles du sphincter strié externe de l'urètre. Son épaisseur maximale est de 0,5 à 1 cm.

❖ **La zone des glandes péri-urétrales** : Donne naissance au lobe médian et se situe dans la paroi musculaire lisse de l'urètre. Elle représente moins de 1% du tissu prostatique. Elle est le point de départ exclusif de l'hypertrophie prostatique du type lobe médian.



- 1-conduit déférent
- 2-ampoule du conduit déférent
- 3-glande séminale
- 4- conduit de la glande séminale
- 5-conduit de la prostate
- 6-conduit éjaculateur
- 7-utricule prostatique
- 8-glandes prostatiques
- 9-colliculus séminal
- 10-urètre prostatique
- 11-sphincter strié
- 12-urètre spongieux
- 13-sinus prostatique

Figure 3: Glandes prostatiques et conduit déférent. (Kamina P, 2005)

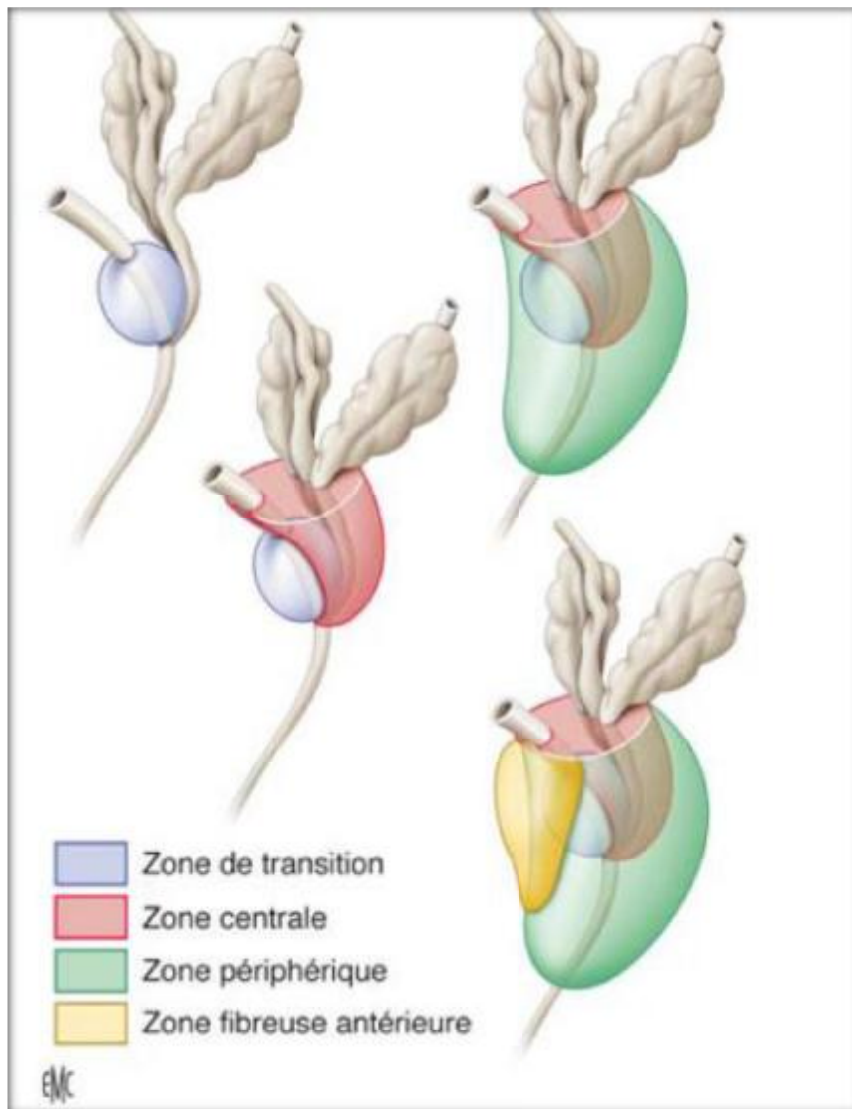


Figure 4: Anatomie zonale de prostate(14)

2. Anatomie topographique/Rapports :

La prostate est comprise dans une coque fibreuse (la capsule prostatique) et est en rapport (15):

- En haut avec le col de la vessie ;
- En bas avec le plancher pelvien ;
- En avant avec la symphyse pubienne par l'intermédiaire du fascia prostatique antérieur ;
- En arrière avec le rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers. On pourra donc apprécier la taille de la prostate par un toucher rectal.

La gaine hypogastrique (ou fascia hypogastrique) entoure toute la glande. C'est un tissu conjonctif de soutien qui se poursuit latéralement en s'épaississant avec le fascia pelvien (ou fascia pelvien latéral) recouvrant les structures musculaires latérales. Dans sa partie antérieure et antérolatérale, il fusionne avec la capsule prostatique et s'épaissit en avant, soutenant le plexus veineux de Santorini et la veine dorsale de la verge. À ce niveau il est dénommé aponévrose pré prostatique.

Le fascia hypogastrique s'épaissit à la base de la prostate, entourant la portion distale des vésicules séminales et du col vésical. Il est en continuité en arrière avec l'aponévrose prostato-péritonéale de Denonvilliers, espace contenant des éléments graisseux et fibro-musculaires. En bas, le fascia hypogastrique se poursuit avec les éléments de l'aponévrose périnéale profonde qui recouvre le diaphragme urogénital.

L'urètre traverse verticalement la prostate, de la base à son sommet ; on parle d'urètre prostatique. Il représente la structure-clef autour de laquelle s'arborescent les canaux de chaque région glandulaire. À la partie postéro-inférieure de l'urètre prostatique se trouve une protubérance : le verumontanum, aussi appelé colliculus séminal, et son centre présente une dépression appelée utricule prostatique. De

chaque côté de l'utricule prostatique s'abouchent les orifices des canaux éjaculateurs, formés par la réunion des vésicules séminales et des canaux déférents. Ainsi, la connexion entre les voies urinaires et de la reproduction se fait dans la partie prostatique de l'urètre (**Figure 5**). L'urètre prostatique 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.

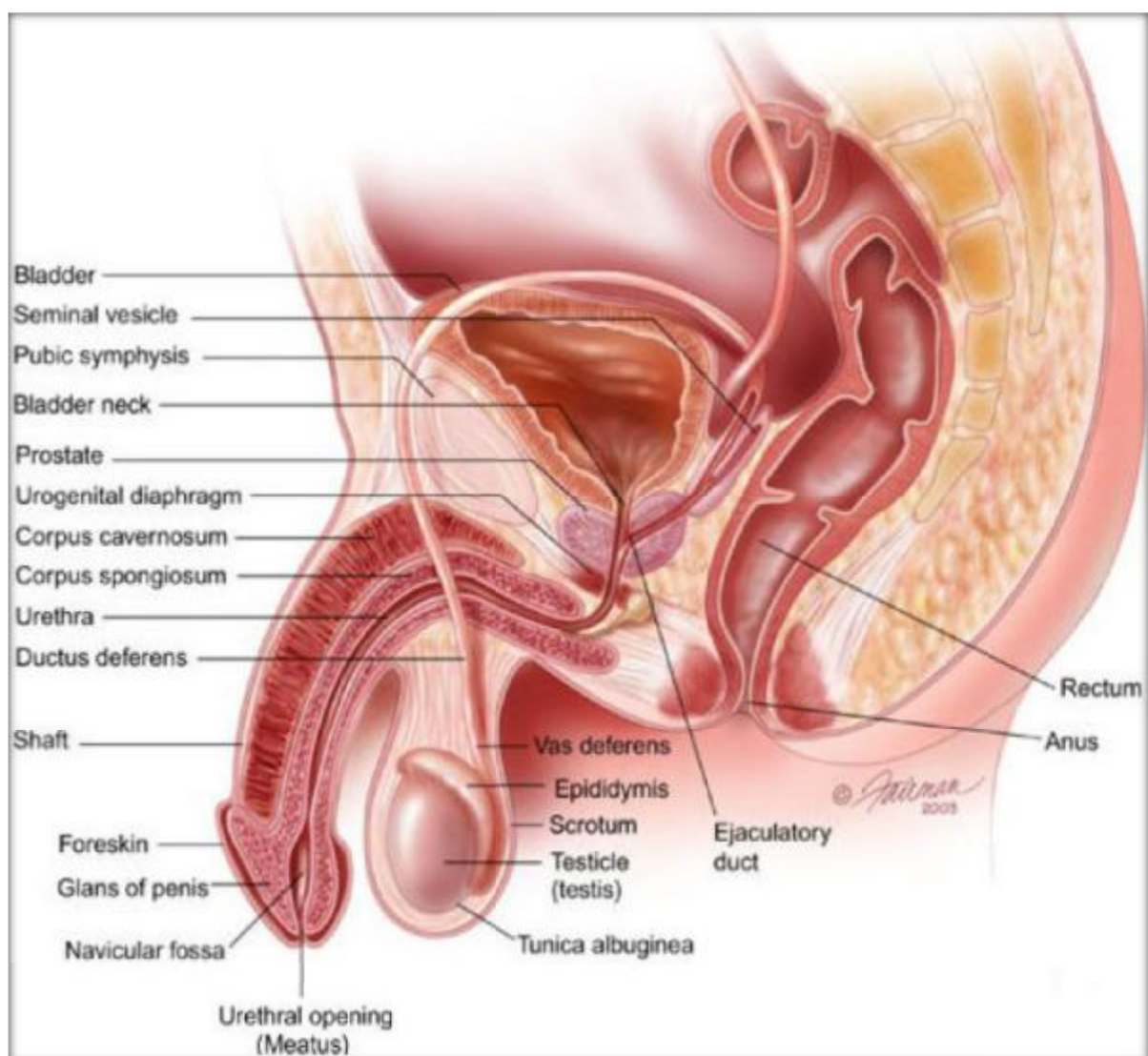


Figure 5: Rapports de la prostate (coupe sagittale)

3. Anatomie endoscopique : (16)

La connaissance de cette anatomie est d'une importance capitale dans la pratique de la résection endoscopique. Avant de commencer la résection endoscopique, la localisation des différents points de repères est indispensable (Figure6).

Les repères les plus importants tels qu'ils apparaissent avec un optique se présentent comme suit :

- trigone et orifices urétéraux ;
- le lobe médian intra vésical ;
- les lobes latéraux hypertrophiés tels qu'on les voit entre le col de la vessie et le verumontanum ;
- le sphincter externe et l'urètre membraneux.

Quand il existe une importante hypertrophie prostatique avec protrusion intra vésicale marquée, il se crée en arrière une zone aveugle à la cystoscopie, et les orifices urétéraux peuvent ne pas être visibles à l'optique .Le verumontanum est le repère le plus important, limite de sécurité pour le sphincter externe. Le sphincter externe commence juste au-dessous du veru-montanum, constitué de bandes circulaires qui se plissent lors du passage du cystoscope. À la résection des lobes apicaux autour du verumontanum, il y a un risque d'endommagement du sphincter externe en cas de non repérage.

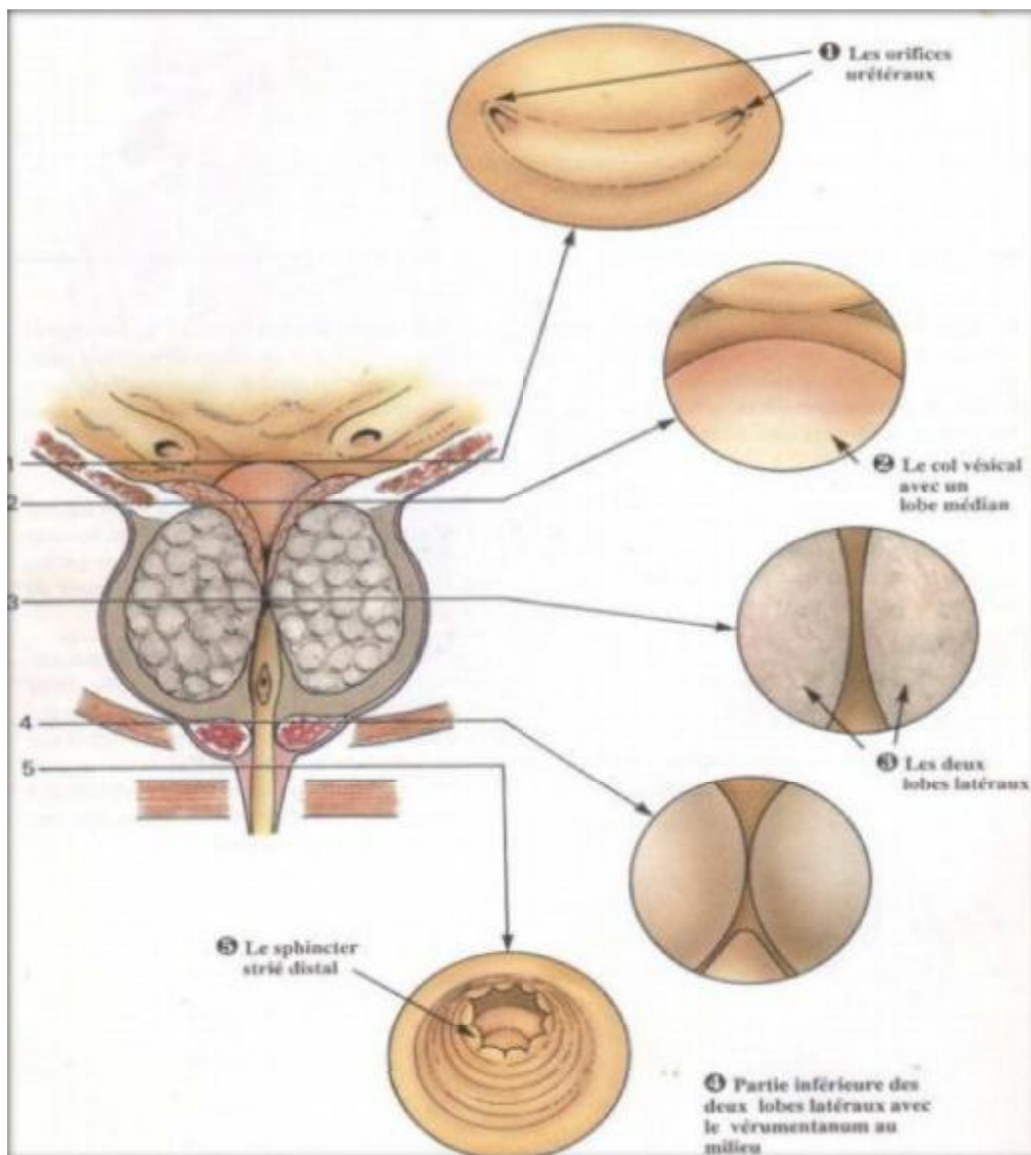


Figure 6: Repères anatomiques dans l'HBP(16)

4. Vascularisation et innervation :

a) Artères : (17)

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 7)
- Des branches prostatiques qui parcourent les faces latérale et postérieure avant de pénétrer dans la glande. Elles vascularisent la majeure partie de la prostate.
- L'artère honteuse interne qui participe à la vascularisation de la zone fibromusculaire.
- L'artère du conduit déférent et l'artère rectale moyenne participent accessoirement à sa vascularisation.

b) Veines : (17)

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 endo-pelvien. 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.

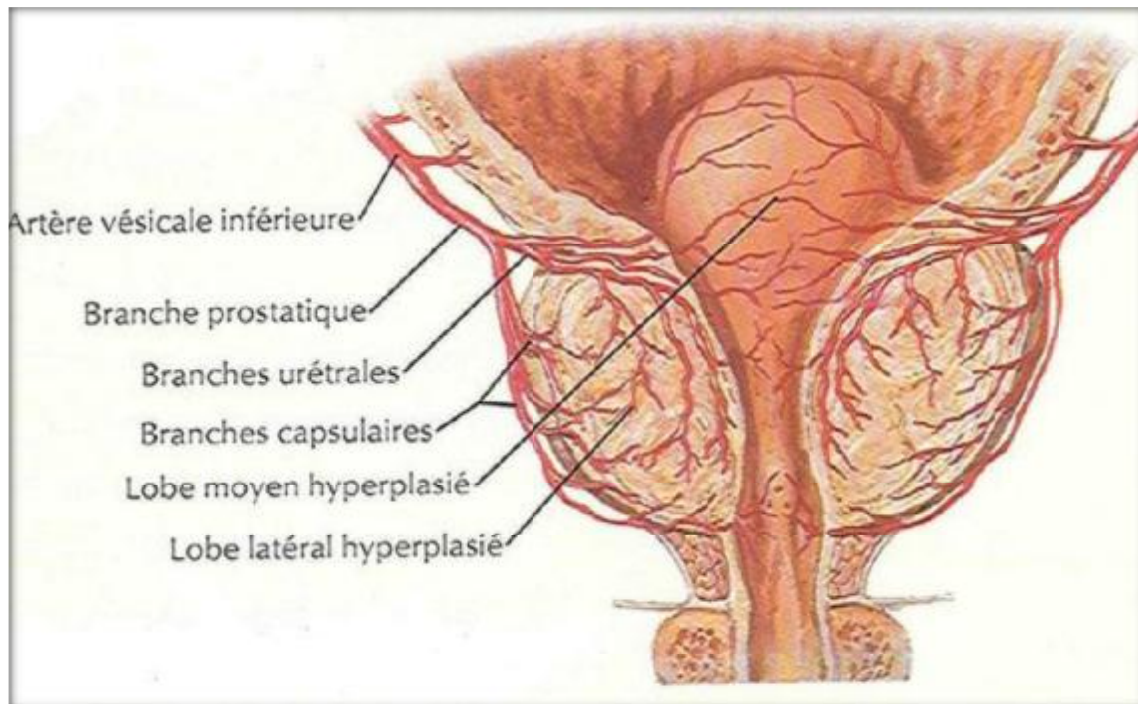


Figure 7 : vascularisation artérielle de la prostate

c) Drainage lymphatique : (18)

Il est proche de celui des autres organes pelviens avec la notion de lymphocentre ilio-pelvien qui reçoit tous les lymphatiques des organes pelviens et qui est subdivisé suivant les axes vasculaires en : (Figure 8)

- Iliaque externe, constant, comprenant trois courants artériels (trois ganglions), artério-veineux (deux ganglions) et sous-veineux (quatre à cinq ganglions).

- Iliaque interne, comprenant un ganglion à l'origine des branches de division de l'artère iliaque interne (ombilicale, vésico-prostatique, pudendale, rectale moyenne et sacrée latérale) :
- Iliaque commune, avec deux ganglions latéraux, deux ganglions postérieurs dans la fosse lombo-sacrée au niveau du promontoire.

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 ganglions sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les ganglions artério-veineux de la même chaîne. Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers le ganglion ombilical vésico-prostatique 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 ganglions sacrés latéraux du groupe iliaque interne ou vers les ganglions pré-sacrés du promontoire de la chaîne iliaque commune.

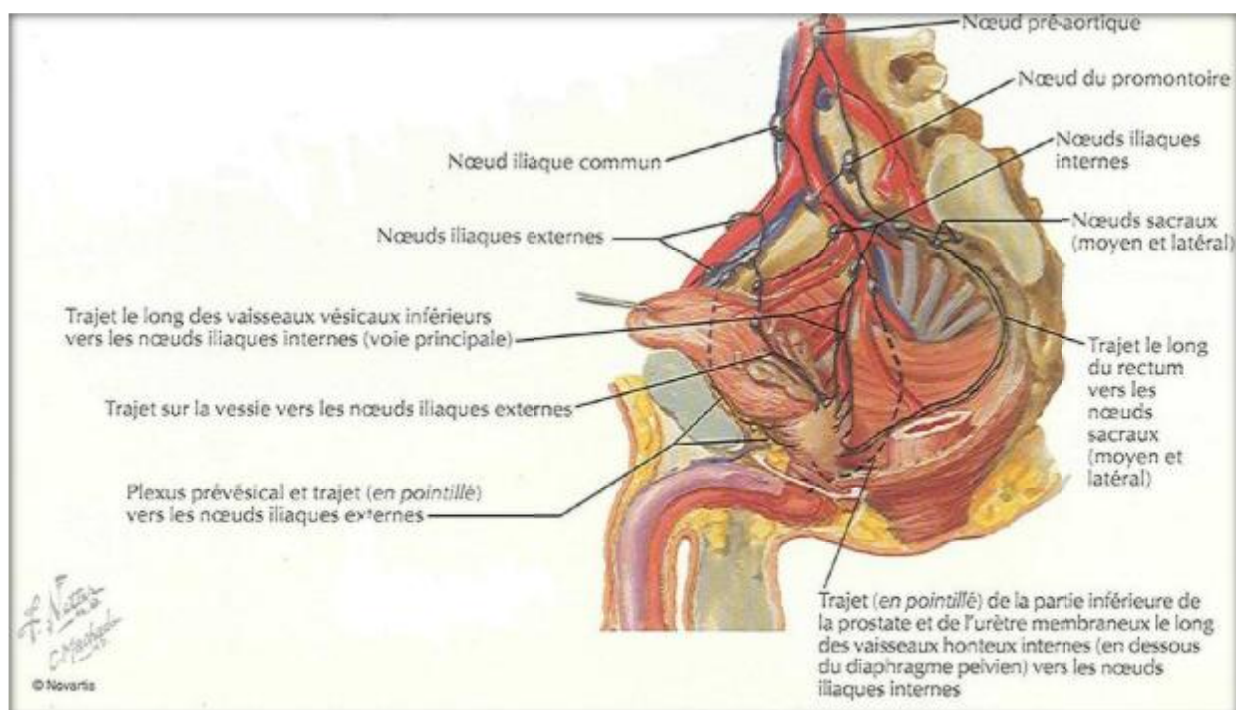


Figure 8 : Drainage lymphatique de la prostate

d) Innervation : (17)

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

C. Physiologie : (19)

La prostate est une glande essentielle au fonctionnement de l'appareil urogénital masculin. Son rôle est double, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone).

1. Types cellulaires prostatiques :

La prostate est composée, en volume, d'environ 30% de cavité, 30% de tissu épithélial, 10% à 20% de tissu musculaire et 20 à 30% de tissu conjonctif.

a) **Epithélium prostatique :**

L'épithélium prostatique comprend plusieurs types cellulaires :

- **Les cellules épithéliales** : elles produisent les sécrétions qui sont déversées dans les acini prostatiques. À l'examen histologique, ces cellules sont riches en PSA, en phosphatases acides prostatiques (PAP), en kératine. Ces cellules fonctionnent en lien étroit avec le stroma prostatique et sont dépendantes de l'action des stéroïdes sexuels.
- **Les cellules neuroendocrines** : Ces cellules n'expriment pas le PSA, sauf en cas exceptionnel. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine A, la neuron-specific enolase (NSE), la sérotonine et la synaptophysine.

Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium, via un contrôle autocrine et paracrine.

- **Les cellules intermédiaires** (transit-amplifying cells [TAC]) : intermédiaires entre les cellules souches basales de l'épithélium glandulaire et les cellules épithéliales matures de la couche supérieure. Leur croissance est indirectement dépendante des androgènes.

- **Les cellules basales** : sont petites, peu nombreuses, sécrètent peu ou pas de PSA et de PAP. Ces cellules n'expriment pas ou peu l'AR (récepteurs aux androgènes), mais sont sensibles à l'action des œstrogènes.

b) Stroma prostatique :

Les cellules stromales et le tissu conjonctif ont une importance primordiale pour le fonctionnement prostatique. La matrice extracellulaire est aussi le vecteur indispensable pour les facteurs de croissance et la communication intercellulaire pour les voies paracrines.

Séparé de l'épithélium par la membrane basale, le stroma contient la matrice extracellulaire, des fibroblastes, des capillaires, des cellules endothéliales lymphatiques, des cellules musculaires lisses, des cellules neuroendocrines et des axones.

2. Homéostasie prostatique :

a) Action des stéroïdes au niveau cellulaire .(Figure 9)

❖ **Testostérone :**

La testostérone biodisponible peut diffuser dans le tissu prostatique depuis le compartiment plasmatique. La séquence schématique des effets de la testostérone est la suivante :

- captation par les cellules prostatiques ;
- conversion en DHT (surtout par les cellules stromales, riches en 5 α RD) ;
- liaison de la DHT à l'AR (appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires) ;
- dimérisation et activation du récepteur (associant de nombreux cofacteurs) ;
- migration du récepteur dans le noyau (transport actif médié par l'adénosine triphosphate) ;

- Interaction avec la chromatine (présence de nombreux corécepteurs et régulateurs) ;
- transactivation ou transrépression (faisant intervenir l'histone acétyltransférase) ;
- régulation génique de séquences particulières, selon un mécanisme biologique moléculaire complexe, aboutissant à la sécrétion de protéines.

AR : récepteurs aux androgènes

17 β -HSD : 17 β hydroxystéroïde déhydrogénase

DHT : Dihydrotestostérone

5 α RD : 5 α réductase

T : testostérone

E : œstrogène

DHEA : Dihydroépiandrostérone

PSA : antigène spécifique de la prostate

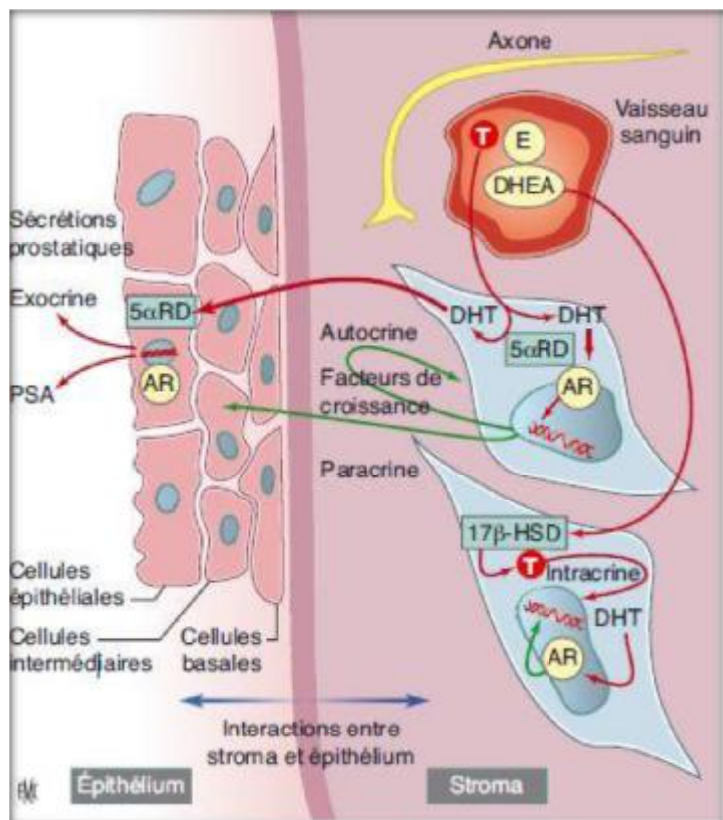


Figure 9: Fonctionnement de la prostate normale

❖ **Estrogènes :**

Le rôle des estrogènes au niveau des cellules prostatiques est complexe et mal connu ; des rôles inhibiteurs mais aussi potentialisateurs des effets androgéniques ont été décrits.

b) Sécrétions prostatiques épithéliales :

Les sécrétions prostatiques participent à la formation du sperme :

❖ **Sécrétions non protéiques :**

- L'acide citrique : est un anion présent dans l'éjaculat à un niveau 1000 fois supérieur à celui du plasma.
- Le fructose : est produit par les vésicules séminales, il est une source d'énergie, de motilité pour les spermatozoïdes et influe sur la viscosité du sperme.
- Les polyamines (spermine, spermidine et putrescine) : leur rôle est peu clair, mais elles semblent impliquées dans les processus de croissance cellulaires prostatiques.
- Les prostaglandines (PG) : sont présentes à un taux élevé dans le sperme et ont été impliquées dans la modulation de l'immunité (via les prostasomes) et la motilité des spermatozoïdes.
- Les lipides du sperme (cholestérols, sphingomyélines, éthanolamine, phosphatidylsérine) ont un rôle stabilisateur.
- Le zinc joue un rôle important antibactérien et stabilisateur.

❖ **Sécrétions protéiques :**

- **PSA** : c'est une glycoprotéine de 33 KDa agissant comme une sérine protéase, présente dans le sperme où elle joue un rôle important de liquéfaction. Il est également présent dans le sang et est le marqueur le plus utilisé pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate. Le PSA

est présent dans le sperme à une concentration 10 000 fois supérieure à celle du sang. Il existe sous forme libre et sous forme complexée.

- **Humankallikrein 2 (hk2, gène KLK2)** : cette kallikréine possède une homologie importante avec le PSA, et est présente à un taux d'environ 1% de celui du PSA dans le sang, le sperme et le tissu prostatique.
- **Transglutaminases et séménogélines** : La transglutaminase 4 (TGM4) est une molécule produite par la prostate responsable de la création de liens glutamines, et qui a pour substrat les séménogélines I et II, qui provoquent la coagulation du sperme.
- **Prostate-spécific_membrane antigen (PSMA)** : cette molécule au rôle pour l'instant inconnu est exprimée par les cellules épithéliales, enchâssée dans la membrane cellulaire.
- **PAP** : Particulièrement abondantes dans le sperme, leur rôle dans la prostate est peu connu.
- **MSMB< Prostate secretoryprotein of 94 aminoacids (PSP-94) (B-inhibine, B-microséméinoprotéine)>** : Protéine sécrétée en grande abondance par les acini prostatiques, cette molécule est inhibitrice de follicle stimulating hormone (FSH). MSMB a été également mise en évidence comme suppresseur de tumeur.

III. Physiopathologie et histoire naturelle de L'HBP :

A. Physiopathologie de l'HBP (19):(Figure10)

La physiopathologie de l'HBP fait intervenir plusieurs paramètres perturbant les fonctions et les interactions cellulaires. Ces paramètres sont :

- Les anomalies locales du système nerveux autonome ;
- Les fonctions endocrines prostatiques ;
- Les cellules neuroendocrines ;
- Les interactions entre stroma et épithélium ;
- Les anomalies épithéliales ;
- Le système immunitaire ;
- Les anomalies génétiques.

AR : récepteurs aux androgènes
DHT :Dihydrotestostérone
5 α RD : 5 α réductase
T : testostérone
E : œstrogène
DHEA : Dihydroépiandrostérone
FGFR :fibroblast growth factor receptors
ROS :espèces réactives de l'oxygène
FGF : fibroblast growth factor

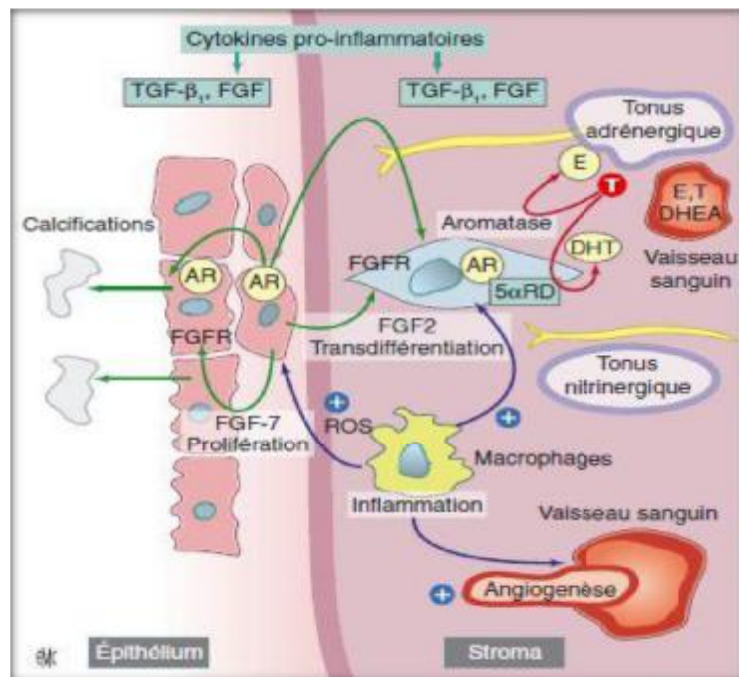


Figure 10 : Physiopathologie de l'HBP

1. Anomalies locales du système nerveux autonome :

Au cours de l'HBP, des modifications ont été constatées pour le système enképhalinergique et nitrinergique, en lien avec un tonus α -1 adrénergique augmenté (ce qui constitue le substratum physiopathologique de l'utilisation des α -bloquants dans cette indication). Ces éléments aboutissent à une baisse de la relaxation des cellules musculaires lisses de la prostate. En particulier l'activité NO-synthase est abaissée dans les tissus prostatiques avec HBP.

2. Fonctions endocrines prostatiques :

Les niveaux intra prostatiques de testostérone biodisponible sont significativement abaissés chez les patients atteints d'HBP, et le rapport estradiol/testostérone biodisponible augmente.

Le métabolisme des androgènes n'est pas radicalement modifié dans l'HBP, et la physiopathologie en reste peu claire. Une régulation positive des AR est cependant rapportée avec l'âge. Par ailleurs, il a été noté une corrélation entre le gène CYP17 de la 17 α -hydroxylase, enzyme clé de la synthèse de la testostérone, et le poids de la prostate.

3. Cellules neuroendocrines :

Le rôle des cellules neuroendocrines est mal connu, leur densité semble abaissée dans les nodules de l'HBP mais à la périphérie de ces nodules, des concentrations élevées ont été rapportées.

4. Interactions entre stroma et épithélium :

De nombreuses modifications dans les sécrétions paracrines entre l'épithélium et le stroma ont été rapportées dans les tissus d'HBP, en lien avec le déséquilibre androgènes/estrogènes accompagnant l'avancée en âge.

Les cellules basales produisent une quantité augmentée de FGF-2 et TGF- B_1 , qui génère un stroma « réactif », avec croissance des cellules musculaires, production

de matrice extracellulaire abondante et transdifférenciation des fibroblastes en myofibroblastes. Cette hyperplasie fibromusculaire médié par le FGFR (IIIc) s'accompagne avec des phénomènes d'angiogenèse. La production d'andromédines (facteurs de croissance régulés par les androgènes) tel FGF-7 induit une hyperplasie épithéliale via la stimulation des FGFR (III et IV).

Tous ces mécanismes semblent favoriser la progression cellulaire et le défaut d'apoptose, pour mener à l'HBP.

5. Anomalies épithéliales :

L'HBP s'accompagne de l'apparition dans les cellules épithéliales luminales, de granules de sécrétions dites « corpora amylacea », ainsi que de calculs et calcifications intraprostatiques qui perturbent le drainage canaliculaire et favorisent les épisodes d'inflammation. Le TGF- B_1 accentue la croissance des cellules épithéliales et augmente ce phénomène.

6. Système immunitaire/ inflammation :

L'association entre inflammation chronique et HBP a souvent été évoquée. Les cellules inflammatoires, nombreuses dans l'interstitium (essentiellement LT4 dans le stroma et LT8 dans l'épithélium) et les cytokines (interleukine [IL] 5 dans le stroma, interféron gamma [IFN- γ] dans le stroma, interféron gamma [IFN- γ] dans les cellules basales et stromales et IL8 dans les cellules épithéliales) ont donc été impliquées dans le mécanisme de l'HBP.

L'inflammation chronique dans l'HBP repose également sur la présence en excès de PGE₂. La PGE₂ est produite en excès à partir de l'acide arachidonique inclus dans les phospholipides membranaires par la voie de la cyclo-oxygénase (COX). Ainsi l'infiltration macrophagique avec régulation positive de la COX2 et de PG produit un cercle vicieux impliquant un stress oxydatif permanent. Il existe par ailleurs

d'authentiques cas d'infection chronique (prostatite chronique) aggravant les troubles cliniques de façon marquée.

7. Anomalies génétiques :

Aucune mutation génétique ni polymorphisme génique ne sont connus pour être associés à l'HBP. Cependant, l'expression de nombreux gènes est modifiée dans les tissus d'HBP, en particulier ceux associés aux facteurs de croissance et aux cytokines (certains oncogènes sont aussi exprimés différemment.

Par ailleurs, un défaut de méthylation de l'ADN a été mis en évidence dans les tissus d'HBP. Les gènes des protéines impliquées dans le métabolisme des androgènes sont corrélés positivement avec le poids de la prostate (AR, récepteur de la vitamine D, récepteur α 1-adrénergique, nicotinamide adénine dinucléotide [phosphate] hydrogéné : NAD [P] H quinone oxydoréductase, CYP17).

B. Histoire naturelle de l'HBP :(20)

Le processus prend des années et évolue de façon très progressive.

Les symptômes liés à l'adénome évoluent de façon lente et insidieuse sur plusieurs années. Quand la prostate augmente de volume, elle tente à comprimer l'urètre et gêne ainsi la vidange normale de la vessie. Ce mauvais fonctionnement se traduit par des symptômes : diminution de la force du jet, jet intermittent, difficulté à démarrer le jet, envies pressantes d'uriner, gouttes retardataires, envies fréquentes d'uriner en particulier la nuit.

Au début, la diminution de la force du jet est surtout perceptible le matin au réveil ou après s'être retenu pendant longtemps. La paroi de la vessie devient plus épaisse (vessie de lutte) et tolère moins bien le remplissage entraînant des envies d'uriner fréquentes et une mauvaise vidange de la vessie.

L'obstacle à la vidange vésicale est d'abord bien compensé par la contraction du detrusor, puis entraîne une phase d'hypertrophie du detrusor, puis une phase de décompensation avec un detrusor atone, un résidu post mictionnel important avec distension de la vessie et des reins. Le traitement doit intervenir avant que la vessie et les reins ne se détériorent de façon irréversible.(figure11)

Le volume de la prostate n'a pas d'influence directe sur la gravité des symptômes. Certains hommes avec une prostate très volumineuse ont peu de symptômes tandis que d'autres avec une prostate peu volumineuse vont être très gênés. Cela est probablement dû à la différence de composition de l'adénome qui peut être plus ou moins glandulaire ou plus ou moins fibreux. Le volume de la prostate ou l'augmentation du volume ne sont donc pas à eux seuls des facteurs de gravité de la maladie, et ne sont pas des arguments pour décider un traitement ou une intervention.

Parfois, les symptômes sont minimes jusqu'à la survenue d'un blocage complet et brutal avec impossibilité complète d'uriner malgré une envie pressante. Cette "rétention aigue des urines" peut survenir sans cause particulière ou être déclenchée par la prise de certains médicaments. Parfois, l'hypertrophie bénigne de la prostate peut causer des problèmes plus sérieux : infections urinaires, dilatation rénale avec insuffisance rénale, calculs vésicaux, incontinence urinaire, distension vésicale. Le traitement doit être suffisamment précoce pour éviter le passage à ces complications.

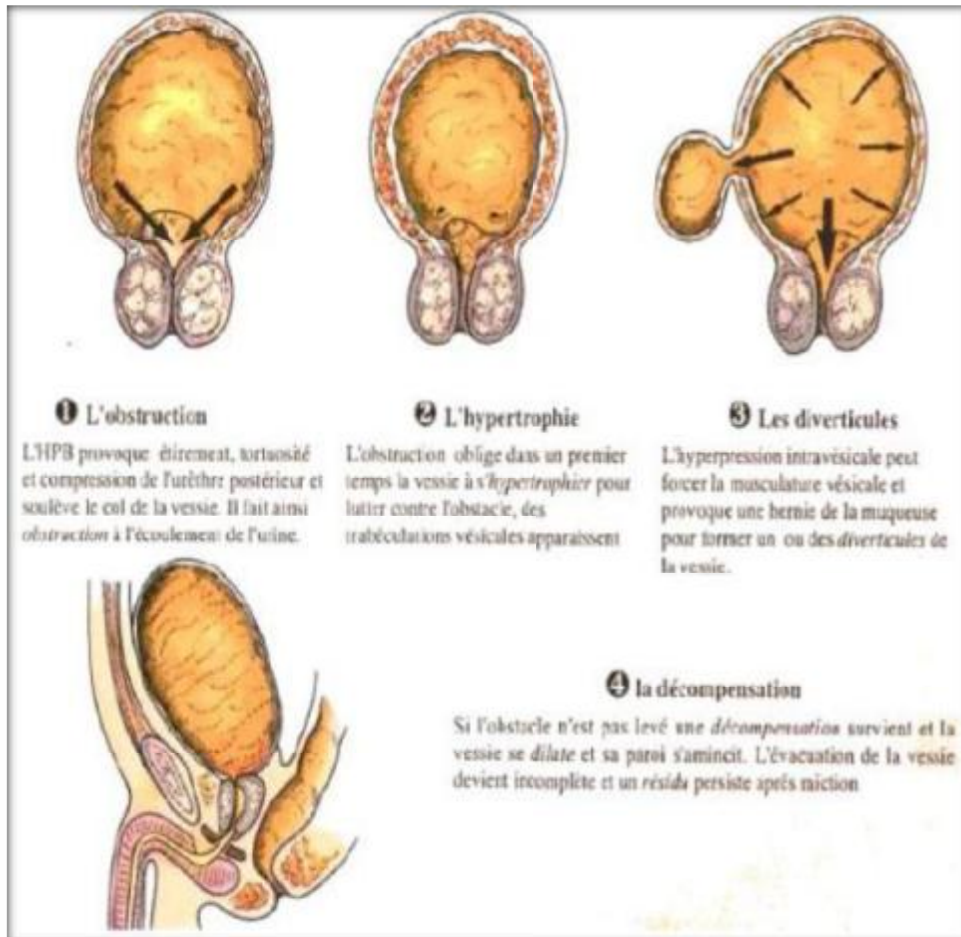


Figure 11 : Réponse de la vessie à l'HBP (Mostofi FK)

IV. ANATOMOPATHOLOGIE :

A. Caractéristiques 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 alpha 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.

B. Développement de l'hypertrophie :

Si l'on se réfère à la classification anatomique de Mc Neal, schématiquement l'HBP se développe aux dépens de la zone de transition et celles des glandes péri-urétrales, 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 :

- Cette extension proliférative, bien que pouvant être importante, ne franchit jamais une barrière naturelle : la capsule externe ;
- 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.

V. EPIDEMIOLOGIE :

L'hypertrophie bénigne de la prostate est très fréquente

(2ème intervention chirurgicale après la cataracte chez les hommes > 65ans).

- Incidence : 9/1000 entre 40-49 ans

30/1000 entre 50-59 ans

50/1000 entre 60-69 ans

60/1000 \geq 70 ans. (20)

Malgré la grande prévalence de l'HBP et la fréquence de sa prise en charge clinique, son épidémiologie est aussi difficile à définir que l'HBP elle-même. En effet, la définition histologique de l'HBP est inapplicable et sans intérêt dans le cadre d'études épidémiologiques.

Une définition plus clinique se heurte au fait que les symptômes ne sont pas spécifiques (les scores symptomatiques d'une population masculine et féminine ayant été retrouvés identiques), que l'hypertrophie glandulaire, imparfaitement appréciée

par le toucher rectal, ne résume pas la maladie, de même qu'il existe diverses causes d'obstruction sous-vésicale. (21)

Il y'a plusieurs facteurs qui permettent d'apprécier le risque de progression de l'HBP :

- ✓ Le 1^{er} facteur de risque est l'âge du patient :

La prostate augmente de taille avec l'âge alors que la vessie s'altère. Au-delà de 60 ans, le risque de RAU est 2 fois supérieur à celui des patients plus jeunes, ce risque est linéaire et augmente avec l'âge. (22)

- ✓ Le 2^{ème} facteur de risque est le volume de la prostate :

Lorsque le volume de la prostate est $>30\text{ml}$, le risque de progression de l'HBP est significativement augmenté : progression de l'IPSS, du risque de RAU et du risque de traitement chirurgical. (23)

- ✓ Le 3^{ème} facteur mis en évidence est le PSA avec un seuil $>1.6\text{ng/ml}$ associé à une augmentation de risque de progression.

De même Un IPSS >7 ou une débitmètrie diminuée ($Q_{\text{max}} < 12\text{ml/min}$) sont des facteurs prédictifs de risque de RAU (24). D'autres facteurs de risque potentiel font l'objet de travaux expérimentaux, comme le syndrome métabolique, l'inflammation chronique, l'activité physique, l'état dépressif ou la consommation d'alcool.

VI. DIAGNOSTIC :

A. Bilan de première intention :

Le bilan initial a pour objectifs de :

- Rechercher les éléments susceptibles d'orienter vers le diagnostic d'HBP ;
- Rechercher des signes évocateurs de complications évolutives de l'HBP (Tableau 1) ;
- Evaluer de façon précise la gêne liée à l'HBP ressentie par le patient et son retentissement sur la qualité de vie.

Le bilan initial actuellement recommandé comprend :

1. Interrogatoire : (25) (26)

Dans l'HBP, l'objectif principal est d'apprécier les signes fonctionnels qui peuvent être classés en signes d'obstruction cervicoprostatique ou en signes d'irritation vésicale.

a) Signes obstructifs :

- faiblesse du jet,
- poussées abdominales,
- retard à l'initiation du jet,
- mictions en plusieurs temps,
- sensation de mauvaise vidange vésicale,
- pollakiurie par vidange incomplète,
- gouttes retardataires.

b) Signes irritatifs :

- pollakiurie diurne, pollakiurie nocturne, besoins impérieux, Fuites par impériosité.

Afin d'évaluer au mieux la symptomatologie des patients Un consensus international propose d'utiliser international Prostate Symptom Score (IPSS) avec évaluation de la qualité de vie (QdV).

Tableau 1 : SCORE INTERNATIONAL SYMPTOMATIQUE DE LA PROSTATE (IPSS)

	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 en 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 levés pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin) ?	0	1	2	3	4	5	
IPSS score : 0 - 7 = léger 8 - 19 = modéré 20 - 35 = sévère							
EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE LIEE AUX SYMPTOMES URINAIRES							
	Très satisfait	Satisfait	Satisfait plutôt	Partagé	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé
Vous venez d'expliquer comment vous urinez. Si vous devriez vivre le restant de votre vie de cette manière. Diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6

2. Examen physique :

✓ Toucher rectal : (TR)

Le TR est l'élément fondamental du diagnostic de l'HBP. Il est pratiqué après vidange vésicale et rectale

Il admet 2 positions :(figure 12)

- en décubitus dorsal avec les jambes repliées à 90° sur le bassin et les poings placés sous les fesses de manière à décoller le plan de l'anus par rapport à la table d'examen ;(A)
- le patient est debout penché en avant tandis que le praticien est accroupi derrière lui.(B)

Il examinera successivement l'anus, l'ampoule rectale et la prostate.

Chez l'adulte jeune, la prostate a grossièrement la dimension d'une châtaigne. Sa consistance est souple, régulière et élastique. Ses bords sont bien délimités. On perçoit un sillon médian séparant les lobes latéraux.

En cas d'HBP, la prostate est augmentée de taille. Sa consistance reste élastique et régulière. Ses bords sont bien délimités. Le sillon médian est effacé. Il n'y a pas de douleur à la pression.

✓ Examen des organes génitaux externes :

Examen du méat urétrale, du prépuce et du contenu scrotal : recherche de nodule épидидymaire, hernie inguino-scrotale.

✓ Examen abdomino-lombaire : recherche de globe vésical gros rein.

✓ Examen général : terrain, antécédents, tares associées. Ainsi il faut rechercher des signes évocateurs de complications évolutives de l'HBP.

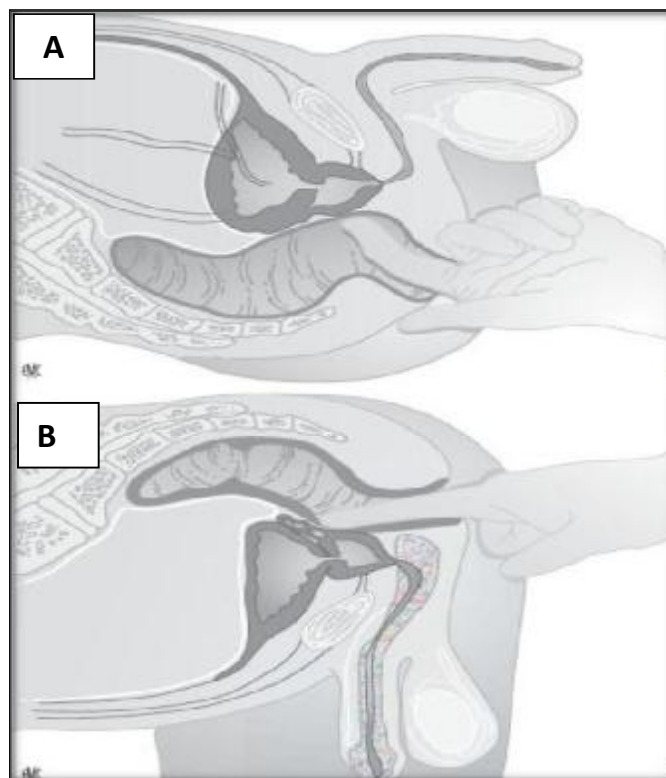


Figure 12 : Modalités pratiques de la réalisation du toucher rectal : A : position gynécologique, B : position genu-pectorale

3. Para clinique :

Tableau 2 : Examens complémentaires pour le diagnostic de l'HBP recommandations HAS(27)

Examens	Réalisations systématiques	Conditions
Bandelette urinaire	Oui	
Créatininémie	Non	Si symptômes anciens ou autres facteurs de risque d'insuffisance rénale
Prostate specific antigen (PSA)	Non	Dans le cadre d'un dépistage individuel de cancer de la prostate
Débitmétrie urinaire	Oui (chez l'urologue)	
Bilan uro-dynamique	Non	Si doute diagnostique Pour préciser les indications thérapeutiques
Echographie de l'arbre urinaire par voie abdominale	Non	Si doute sur vessie de lutte, calcul vésical ou dilatation du haut appareil
Echographie par voie transrectale	Non	Si doute sur le volume prostatique et la technique chirurgicale ou endoscopique
Urétrocystoscopie	Non	Si doute diagnostique ou hématurie

a) Bandelette urinaire ou ECBU :

- Bandelette urinaire : examen recommandé à la recherche : d'une hématurie, d'une protéinurie, des nitrites...
- ECBU+Antibiogramme : examen pour vérifier la stérilité des urines par bandelette urinaire, surtout en cas de signe évocateur ou d'antécédent d'infection urinaire.

b) Mesure de résidu post-mictionnel :

Volume d'urines restant dans la vessie après avoir fait uriner le patient. L'échographie peut détecter un résidu post-mictionnel même minime, de l'ordre de 15 à 20 cc. Le résidu est en général surestimé par l'échographie du fait de la distension vésicale qu'on fait habituellement subir au patient pour le temps prostatique de l'échographie. En pratique, on estime qu'un résidu post-mictionnel est vraiment anormal au-dessus de 100 cc.

B. Bilan de seconde intention :**1. Créatininémie : (2) (28) (29)**

L'insuffisance rénale chronique est une complication rare de l'HBP. Sa mesure n'est pas proposée à titre systématique. Elle n'est recommandée que chez les patients présentant un facteur de risque d'insuffisance rénale. Selon l'étude MTOPS, le dosage de la créatininémie ne serait utile qu'en présence de troubles de la vidange vésicale (résidu post-mictionnel important). La mise en place d'une sonde vésicale permettant d'abaisser la créatininémie apporte la preuve de l'origine prostatique de l'insuffisance rénale.

2. Échographie vésico-prostatique et rénale : (6)

L'échographie en mode B est un examen peu onéreux et non invasif qui peut être pratiqué par voie trans-abdominale ou transrectale .Il permet:

- . d'évaluer le retentissement de l'obstacle prostatique sur l'appareil urinaire.
- . d'éliminer les complications suivantes : résidu post-mictionnel, présence d'un diverticule vésical, calcul vésical de stase et urétéro-hydronephrose ;
- . d'apprécier les caractéristiques morphologiques et le volume de la prostate. L'appréciation du volume permet d'orienter la prise en charge thérapeutique. Les coupes sagittales permettent de rechercher un lobe médian ;
- . d'éliminer la plupart des diagnostics différentiels en recherchant une anomalie vésicale (polype, épaissement...).

3. Débitmètrie urinaire :

C'est un examen non invasif qui mesure, à l'aide d'un appareillage spécifique, la durée de la miction, le volume uriné, le débit maximal et le débit moyen. Le débit urinaire maximal (Qmax) normal se situe entre 20 et 30 mL/s. La débitmètrie permet d'objectiver les troubles de la phase de vidange (6).L'enregistrement doit être réalisé dans des conditions aussi proches que possible d'une miction normale et pour être interprétable, le volume uriné doit être supérieur à 150ml. (6)

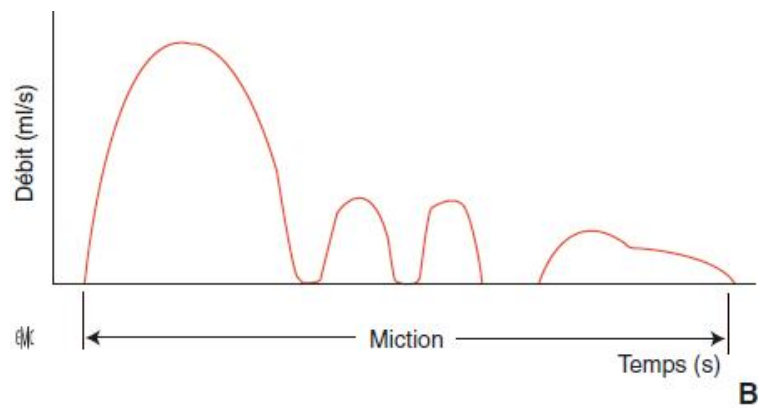
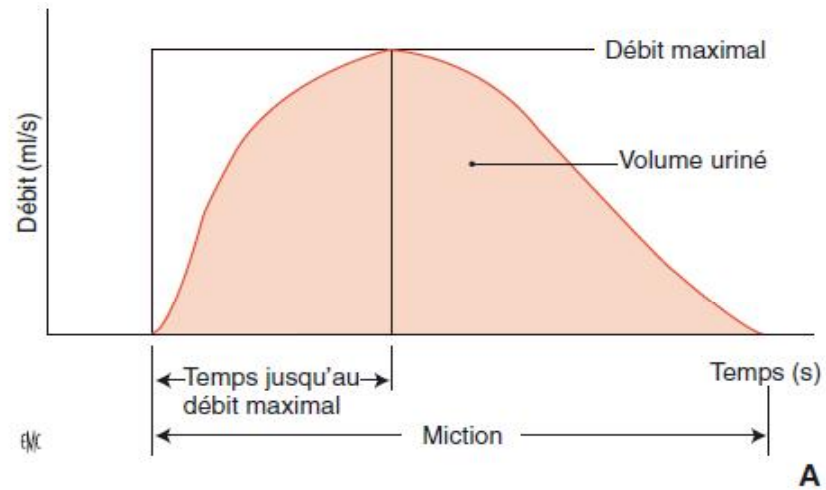


Figure 13: Courbe de débitmètrie : A : NORMALE B : PATHOLOGIQUE (13)

4. Dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) :

C'est une protéine produite exclusivement par les cellules prostatiques. Le rôle du PSA est de participer directement à la liquéfaction du sperme après l'éjaculation. Le PSA est spécifique du tissu prostatique mais il n'est pas spécifique du cancer de la prostate. Les valeurs seuils de la normale sont définies statistiquement pour chaque méthode de dosage du PSA, et n'ont qu'une valeur indicative.

Le dosage du PSA a deux intérêts dans le cadre du bilan de l'HBP :

- permet tout d'abord de poser l'indication de biopsies de la prostate dans le cadre du dépistage personnalisé chez les patients répondant aux critères ;
- Une estimation indirecte du volume prostatique et oriente ainsi la prise en charge thérapeutique. (6)

5. Le bilan urodynamique : (6)

Le bilan urodynamique est un examen invasif qui a pour objectif de mesurer la capacité vésicale, l'évolution des pressions intra-vésicale et intra-urétrale au cours des phases de remplissage et de miction (étude pression-débit qui permet notamment de mettre en évidence l'OSV). Cet examen est optionnel et n'est indiqué que lorsque l'on suspecte une vessie neurogène.

C. Diagnostic différentiel :

Les mécanismes principaux impliqués dans la survenue des SBAU de l'homme sont l'OSV, l'hyperactivité vésicale, l'hypoactivité vésicale, et la polyurie des 24 heures ou nocturne. En présence d'une OSV avérée et d'une augmentation marquée du volume de la prostate, il est cohérent de relier des SBAU à une HBP. En dehors de cette situation, d'autres causes doivent être évoquées.

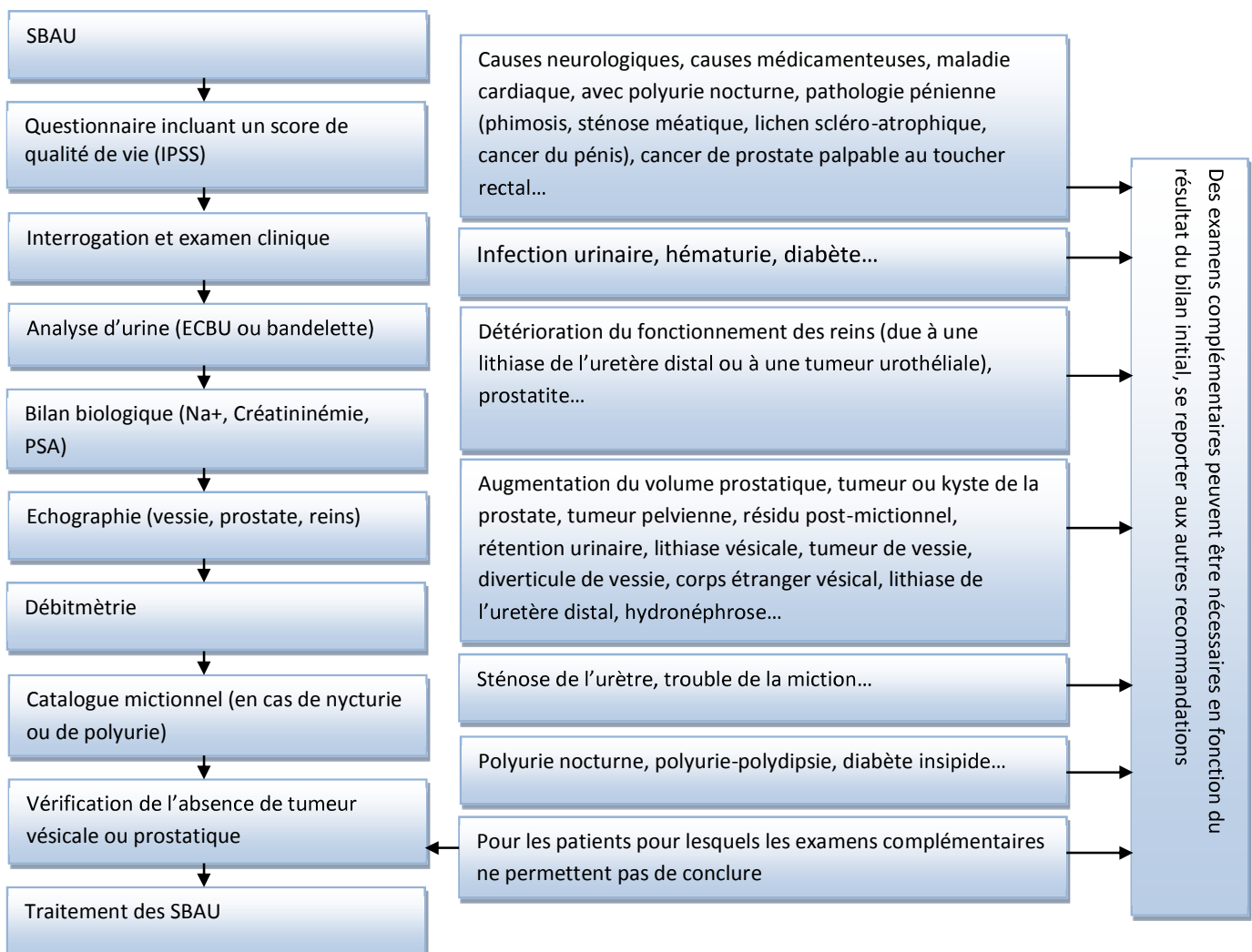


Figure14 : Algorithme diagnostique pour l'évaluation des symptômes du bas appareil urinaire de l'homme (SBAU) après 40 ans.

(Le cheminement s'interrompt lorsqu'une étiologie a été identifiée.) (29)

VII. Evolution, complications : (30)

L'évolution naturelle de l'HBP se fait vers l'augmentation de volume. Mais cette augmentation se fait de manière non linéaire, par poussées, sans qu'il existe une véritable corrélation entre volume et symptômes.

Toutefois, selon une étude, 25 % des patients observés vont s'améliorer, tandis que 62 % vont progresser et 13 % resteront stables. Cette même étude montre que cette augmentation de volume est plus fréquente chez les patients ayant déjà atteint un volume supérieur ou égal à 40 ml en début d'étude.

Au plan symptomatique, des études longitudinales de population ont montré une aggravation lente de la symptomatologie et de la débimétrie avec des variations individuelles majeures (**Tableau 3**).

Les évolutions considérées sont : l'augmentation de quatre points d'IPSS, la survenue d'une rétention aiguë d'urine, la nécessité d'une intervention chirurgicale, la survenue d'insuffisance rénale ou d'infection urinaire, ces deux items apparaissant en nombre négligeable dans l'étude (**Figure 15**).

Les conclusions globales peuvent être ainsi résumées :

- l'aggravation des symptômes constitue le critère évolutif le plus fréquent ;
- l'incidence de la rétention urinaire et des interventions chirurgicales est réduite chez les patients recevant un inhibiteur de la 5 α - réductase ;
- les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients recevant une association d'alpha bloqueur et d'inhibiteur de la 5 α - réductase ;
- les patients présentant en début de traitement un volume prostatique (ou un PSA) plus élevé, des symptômes plus importants ou un volume résiduel plus élevé, ont un plus grand risque de voir leur maladie évoluer.

Enfin reste à évoquer deux complications de l'obstruction sous- vésicale : la lithiase vésicale et les diverticules vésicaux. La lithiase vésicale est due à la stase et à

la vidange incomplète. Souvent asymptomatique et de découverte échographique, elle se manifeste parfois par des blocages mictionnels (le calcul obstruant le col lors de la poussée), obligeant à des mictions en plusieurs temps, et par des hématuries, avec souvent des signes irritatifs importants. Considérée comme une complication, elle constitue une indication opératoire de l'HBP. Les diverticules vésicaux, hernies muqueuses parfois volumineuses à travers les fibres détrusoriennes, peuvent séquestrer une grande partie des urines, constituant un point d'appel à des calculs ou des infections urinaires à répétition. Ce n'est que dans ces cas qu'ils méritent un traitement spécifique, les autres s'effaçant au décours du seul traitement de l'HBP.

Tableau 3 : Evolution spontanée de l'hyperplasie bénigne de la prostate dans les études de cohortes : variations annuelles

	IPSS	Q max	Volume	Incidence RAU
Olmsted county	+0,18	-2%	+1,9 ml	0,3%
PLESS	+0,32	-0,04 ml/s	+3,8 ml	0,7%

IPSS: International prostate scoring system ; Q max : Débit urinaire maximale

RAU: Rétention aiguë d'urine ; PLESS : Proscar Longterm Efficacy and Safety Study

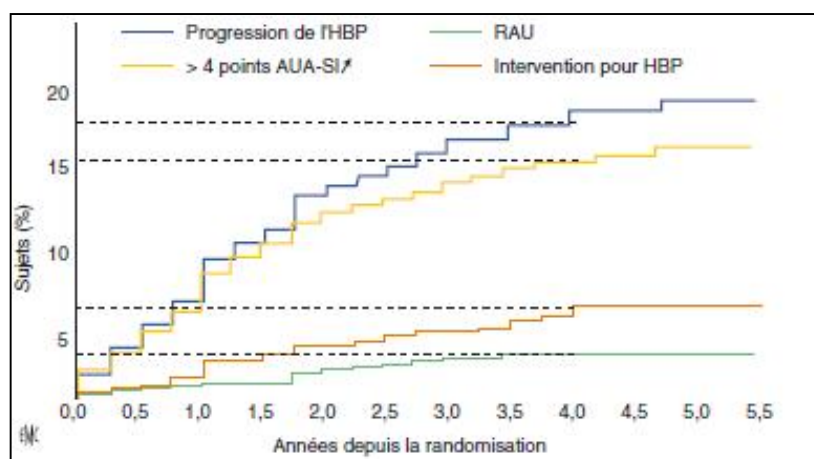


Figure 15 : Progression de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) dans l'étude MTOPS (d'après Mc Connel et al).

RAU : rétention aiguë d'urine ; AUA-SI : American Urological Association symptom index

VIII. Les traitements de l'hyperplasie bénigne de prostate :

L'hyperplasie bénigne de prostate est une pathologie qui affecte la qualité de la vie mais pas sa durée. La gêne causée par les symptômes est l'élément fondamental qui incite à consulter en vue d'un traitement, et la plupart des traitements sont donc indiqués dans le but de soulager ces symptômes.

A. Abstention/surveillance :

L'HBP anatomique étant beaucoup plus fréquente que l'HBP symptomatique, la simple surveillance est une option raisonnable chez les patients pauci symptomatiques. Elle paraît d'autant plus justifiée que les symptômes liés à l'HBP fluctuent avec le temps, s'aggravant parfois, mais aussi s'amendant spontanément pour de longues périodes (31) .

Toutefois, cette option doit être réservée aux patients dépourvus de facteurs de risque évolutifs. L'obstruction peut être silencieuse au plan symptomatique tout en aboutissant à une détérioration majeure du détrusor, source ultérieure de symptômes et de gêne irréversibles. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive. Une explication claire sur l'origine des troubles et leur caractère bénin permet à elle seule une amélioration des SBAU (32) (niveau de preuve 1). En revanche, bien qu'elles soient efficaces de manière transitoire, les règles hygiéno-diététiques (La réduction de la quantité de boissons, la diminution de la consommation d'alcool et de caféine, l'éviction des médicaments contre-indiqués, le traitement d'une constipation associée ou l'aide à la mobilisation pour les patients invalides sont les mesures minimales à conseiller qui font actuellement consensus (33) (34)) ne sont pas suffisantes pour modifier l'histoire naturelle de la maladie. (35)

B. Traitement médical :

Les années récentes ont été marquées par une diminution notable du nombre d'interventions chirurgicales faites pour l'HBP. Cette évolution s'explique par l'apparition de traitements médicaux efficaces et par l'attrance des patients vers ces solutions non chirurgicales. Le traitement médical de l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP) a pour objectifs l'amélioration des symptômes urinaires, l'amélioration de la qualité de vie et la prévention des complications (36).

Les recommandations de prise en charge ont longtemps consisté à hiérarchiser les traitements disponibles en fonction de leur « efficacité » pour les faire correspondre avec la sévérité des symptômes évalués (IPSS). Ces arbres décisionnels sont utiles et ont largement participé à la standardisation des pratiques, mais ils sont aujourd'hui dépassés. En effet, d'un côté, les symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) des phases de vidange et de stockage se côtoient et sont responsables d'une gêne très variable d'un individu à l'autre. De l'autre, les molécules disponibles ont évolué pour offrir des mécanismes d'action et des profils de tolérance très différents.

Enfin, les patients ont également changé, avec l'association croissante de pathologies associées et de poly-médications. Chaque patient doit donc faire l'objet d'une prise en charge individuelle, adaptée à sa symptomatologie, à ses plaintes et à ses antécédents(33).

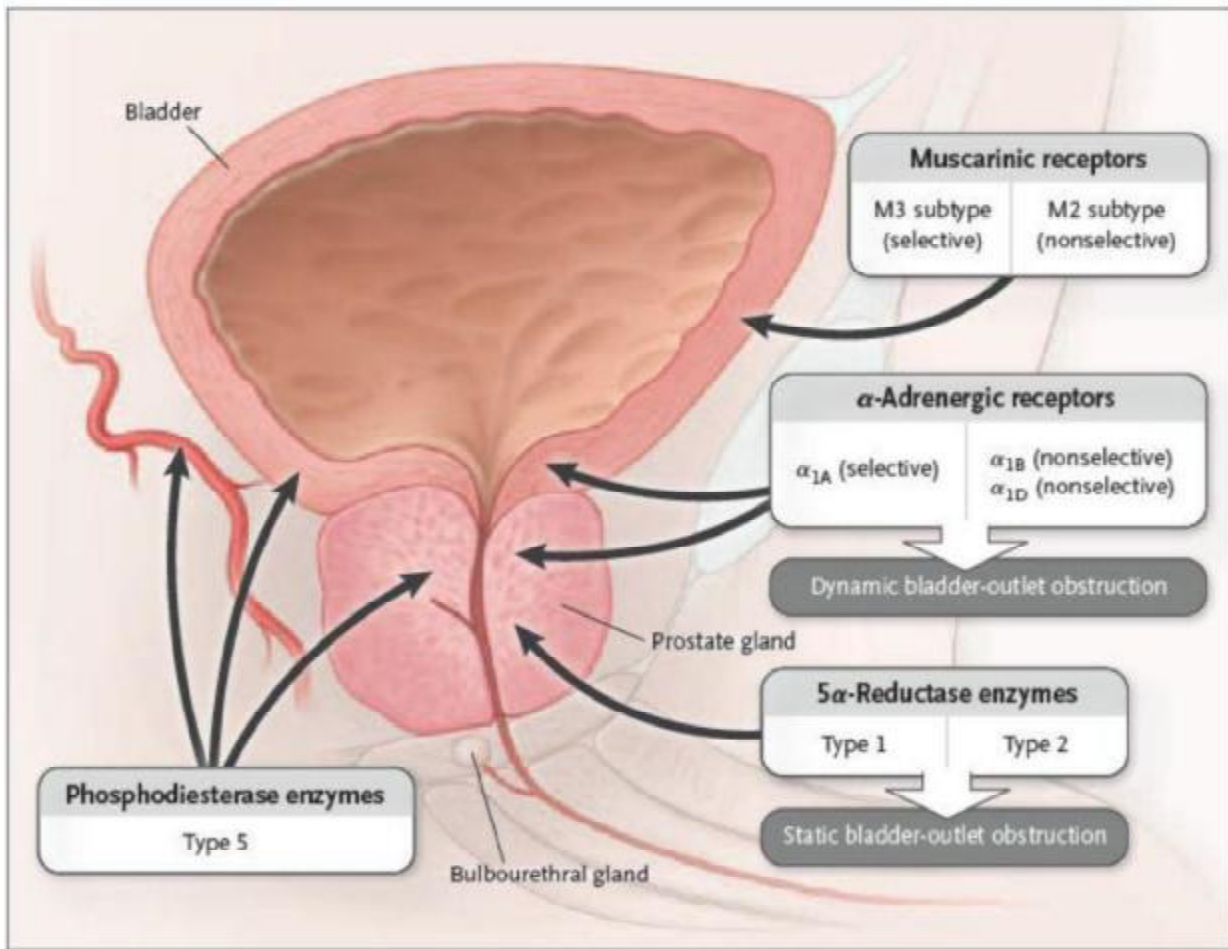


Figure 16: Mécanisme d'action et cibles des différents médicaments (37)

1. Traitements à base d'extraits de plantes (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, sawpalmetto)
- Urtica dioica (racines d'orties). (37)

Il existe seulement deux extraits de plantes qui sont disponibles : le serenoa repens (extrait des baies d'un palmier américain dont l'état de Floride est particulièrement riche) et le pygeum africanum (extrait d'écorce de prunier africain). Leur principe actif ne peut être isolé, de même que leur mode d'action reste largement inconnu même si des activités anti-androgéniques, anti-ostrogéniques et anti-inflammatoires voire d'inhibition des facteurs de croissance ont été mises en évidence.

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 (38). En revanche, les études randomisées versus placebo ont mis en évidence des résultats discordants ou présentaient d'importants problèmes méthodologiques (39) .

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 (40). 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.

Selon les recommandations de l'AFU 2012 : Les extraits de plantes peuvent être proposés aux patients ayant une HBP associée à une symptomatologie urinaire. En revanche, dans les recommandations de l'EAU 2012, il est spécifié que le comité des recommandations n'est pas en mesure d'établir des recommandations à propos de la phytothérapie dans les traitements des SBAU, en raison de l'hétérogénéité des produits et des problèmes méthodologiques associés aux méta-analyses.

a) **Posologie et présentation :**

Tableau 4 : Posologie et présentation des extraits de plantes disponibles au maroc(41)

Produits	DCI	Dosage/ présentation	Prix DH ancien prix nouveau prix	posologie
Tadénan*	pygeum africanum	caps 50mg/Bte 30	208.00 181.70	caps x 2/j pdt 6 à 8 Sem
Permixon*	Serenoa repent	Gel 160mg/Bte 60	153.30 153.30	2 gél/j au moment des repas. durée max 6mois

b) **Indications :**

Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'HBP.

c) **Effets secondaires :**

❖ Tadenan :

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).

❖ Permixon :

Des troubles gastro intestinaux à type de nausées et douleurs abdominales peuvent parfois survenir ;

- . Rarement œdème et éruption cutanée ;
- . Exceptionnellement gynécomastie réversible à l'arrêt du traitement.

d) **Contre-indications :**

❖ TADENAN :

En raison de la présence d'huile d'arachide, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

❖ PERMIXON :

En cas d'allergie à l'un des constituants.

e) Etudes :

Tableau 5 : Etudes portant sur les extraits de plante chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une HBP (42)

Etudes	Durée (semaines)	Traitement	Patients (n)	Evolution des SBAU (IPSS)	Evolution du Qmax (ml/s)	Evolution du RPM	NP
Bach et al, 2000	52	Placebo Cucurbitapepo (Prosta Fink® forte)	243 233	-5.5 -6.7 ^a	ns ns	ns ns	1b
Wilt et al, 2002	4-18	Placebo Pegeumafricanum (bêta-sitostérol)	1562	RR 2.07 ^b	+2.5 ^k	-13.2 ^b	1a
Wilt et al, 2000	12-24	Placebo Secale cereal (Cernilton®)	444	RR 2.4 ^b	-1.6	-14.4	1a
Wilt et al, 2002	4-48	Placebo Serenoarepens/ Sabalcerullata	3139	-1.41 ^b	+1.86 ^b	-23 ^b	1a
Bent et al, 2006	52	Placebo Serenoarepens	113 112	-0.7 -0.7	-0.01 +0.42	-19 -14	1b
Carraro et al, 2006	26	Finastéride Serenoarepens (Permixon®)	545 553	-4.4 -4.4	+1.9 +1.8	-	1b
Debruyne et al, 2002	52	Tamsulosine Serenoarepens (Permixon®)	354 350	-4.7 -5.7 ^a	+2.9 +3.0	-4 -5	1b
Schneider & Riibben, 2004	52	Placebo Urticadioica (Bazotomuno®)	122 124	-4.7 -5.7 ^a	+2.9 +3.0	-4 -5	1b
Safarinejad 2005	26	Placebo Urticadioica	316 305	-1.5 -8.0 ^a	+3.4 +8.2 ^a	0 -37	1b

^a : résultat significatif comparé au placebo/groupe contrôle (p<0.05) ; * : valeur absolue

^b : en faveur de l'extrait de plante ; ns : non significatif

2. Traitement de référence :

a) Alpha bloquants :

5 molécules disponibles : tamsulosine, terazosine, alfuzosine, doxazosine, silodosine.

❖ Mécanisme d'action : (43)

Les α_1 - bloquants sont le traitement médical de première intention des symptômes du bas appareil urinaire en rapport avec l'hyperplasie bénigne de prostate (SBAU-HBP).

Les récepteurs adrénergiques sont impliqués dans la régulation des maladies cardiovasculaires, génito-urinaires et la fonction du système nerveux central. La deuxième génération (alfuzosine, la doxazosine, et la térazosine)et la troisième génération (tamsulosine) ont démontré plus de sélectivité pour les récepteurs α_1 -adrénergiques que pour les récepteurs α_2 -adrénergiques (médiateurs de la régulation cardiovasculaire et le système nerveux central).La principale hypothèse est que le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques provoque la relaxation des muscles lisses de la prostate et le col vésical, ce qui améliore l'écoulement urinaire ainsi que les symptômes du bas appareil urinaire. contrairement à la doxazosine et la térazosine, qui ont été initialement développés pour le traitement de l'hypertension, l'alfuzosine et la tamsulosine sont considérés comme cliniquement urosélectifs , ce qui signifie que chaque agent agit de façon plus importante sur la prostate que sur le système vasculaire , réduisant ainsi au minimum les effets sur la pression sanguine.

Trois sous-types de récepteurs α_1 -adrénergiques connus :

(α_1A , α_1B , et α_1D) .Il sont exprimés de manière différente dans le tissu humain. Dans la prostate, environ 70% de récepteurs α_1 -adrénergiques sont de sous-type α_1A , avec faible niveaux de sous-types α_1B et α_1D (Lepor et al 1993; Testa et al 1993).La contraction de la prostate est médiée essentiellement par le récepteur α_1A

adrénergique (Michel et Vrydag 2006), tandis que les récepteurs $\alpha 1B$ adrénergiques jouent un rôle croissant dans le contrôle de la pression artérielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus (Rudner et al 1999). Les récepteurs $\alpha 1D$ adrénergiques prédominent dans la vessie et la moelle épinière. Alfuzosine, la doxazosine et la térazosine ont démontré une affinité et une sélectivité égales pour les 3 sous-types de récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques. Tandis que la tamsulosine a démontré une sélectivité plus importante pour la liaison avec les sous-types $\alpha 1A$ et $\alpha 1D$ par rapport au sous-type $\alpha 1B$. Selon Foger et al 1995 le rapport de sélectivité $\alpha 1A / \alpha 1B$ pour la tamsulosine a été estimé à 20/1 par rapport à 0,33 au 0,43/1 pour l'alfuzosine, la doxazosine et la térazosine.

La 5ème molécule est la silodosine qui est un α -bloquant, récemment approuvé aux États-Unis (US), avec une grande affinité pour les récepteurs adrénergiques $\alpha 1A$ (44). Son affinité est 162 fois plus forte pour les récepteurs $\alpha 1A$ que pour les récepteurs $\alpha 1B$ (45). Le blocage de ces récepteurs entraîne la relaxation des muscles lisses, ce qui diminue la résistance à la miction sans affecter la contractilité du muscle détrusor (46).

Selon Lowe.2004, l'uro-sélectivité clinique de la tamsulosine résulte de son affinité de liaison et sa sélectivité pour les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques. Alors que l'uro-sélectivité clinique de l'alfuzosine résulte de sa distribution préférentielle au niveau de la prostate par rapport au système vasculaire (Martin et al 1997 ; Martin et al 1998 ; Mottet et al 2003) et sa capacité limitée de passer la barrière hémato-encéphalique (Martin 1999) (43).

❖ Terazosine :

Terazosine est le premier $\alpha 1$ bloquant longue durée d'action étudié pour le traitement de l'HBP. Lepor et ses collègues (47) ont rapporté la première étude randomisée, qui a été correctement effectuée pour montrer que les changements

statistiquement significatifs dans les symptômes de bas appareil urinaire ont également été cliniquement significatifs.

✓ Présentation : (48)

La térazosine n'est pas commercialisée au Maroc.

En France, elle est disponible en 2 dosages (sel de chlorhydrate dihydraté) : 1 mg et 5mg sous les noms de spécialité : DYSALPHA* et HYTRIN*.

✓ Posologie et mode d'administration :(48)

La dose initiale est de 1 mg de térazosine en une prise le soir au coucher.

À partir du 2ème jour du traitement, la dose est augmentée à 2mg par jour, en une prise unique, pendant une semaine.

À partir du 9 ème jour, la posologie habituelle est de 5mg au coucher.

✓ Indications : (48)

Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'HBP, notamment :

- Dans le cas où la chirurgie doit être retardée ;
- Au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est âgé.

✓ Effets secondaires :

Selon l'étude de Lepor et ses collègues :

Tableau 6 : Effets secondaires de la Térzosine(49)

	Terazosin (n= 636)	Placebo (n= 360)
Asthénie / fatigue	7.4%	3.3%
hypotension orthostatique	3.9%	0.8%
Vertiges	9.1%	4.2%
Somnolence	3.6%	1.9%
Congestion nasale/rhinite	1.9%	0.0%
Impuissance	1.6%	0.6%

✓ Contre-indications :(48)

- Hypersensibilité connue à la térazosine ou à d'autres médicaments de la même famille chimique (alfuzosine, prazosine) ;
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

❖ Doxazosine :

La doxazosine est le deuxième $\alpha 1$ bloqueur approuvé par la FDA (food and Drug Administration) pour le traitement de l'HBP symptomatique.

✓ Présentation et posologie :

Tableau 7 : Presentation et posologie de la Doxazosine

Produits	DCI	Dosage/ présentation	Prix/Boite (Dhs) Ancien prix Nouveau prix	Demi -vie	Posologie
Cardura*	Doxazosine	Cps1 mg/bte20 cps2mg/bte20 cps4mg/bte20	140.20 95.80 200.00 106.70 230.00 109.00	22H	1 mg/j pendant 1-2 semaines, puis augmenter la dose selon la réponse souhaitée à 2mg/j après 4mg/j (jusqu'au maximum 8mg/j) à intervalles réguliers de 1 à 2 semaines (prise unique le matin et le soir).

✓ Indications : (48)

- Traitement des symptômes fonctionnels liés à l'HBP, chez les patients normo tendus ou hypertendus ;
- Hypertension artérielle en thérapie de première intention en monothérapie, ou en association avec un diurétique thiazidique, un bêtabloquant, un inhibiteur calcique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

✓ Effets secondaires :

Deux études multicentriques randomisées ont été effectués en comparant différentes doses de Doxazosine avec le placebo. Les effets secondaires présentés sur le tableau 7 :

Tableau 8 : Effets secondaires de la Doxazosine(50)

	Doxazosine (n= 665)	Placebo (n= 300)
Asthénie / fatigue	8.0%	1.7%
Hypotension	1.7%	0.09%
Vertiges	15.6%	9.0%
Œdème	2.7%	0.7%
Dyspnée	2.6%	0.3%

✓ Contre-indications : (48)

- hypersensibilité connue aux quinazolines ou l'un des excipients ;
- Hypotension ou antécédents d'hypotension orthostatique ;
- Antécédents d'occlusion gastro-intestinale ou œsophagienne, ou réduction du diamètre de la lumière du tube digestif ;
- HBP associée à un retentissement sur le haut appareil urinaire ;
- Rétention urinaire, anurie ou insuffisance rénale évolutive.

❖ **Tamsulosine :**

La Tamsulosine est le troisième $\alpha 1$ bloqueur approuvé pour le traitement de l'HBP. C'est le seul antagoniste α ayant fait preuve in vitro d'une sélectivité $\alpha 1A$ et $\alpha 1D$.

Dans les essais cliniques versus placebo, une amélioration des scores a été observée autant sur les signes irritatifs que sur les signes obstructifs, le débit urinaire est augmenté de 16% (51) (52). Ses effets sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme (52) (53) (54).

✓ Présentation et posologie :**Tableau 9 : Présentation et posologie de la Tamsulosine(41)(55)**

Produits	DCI	Dosage/ présentation	Prix/Boite (Dhs)		Demi-vie	Posologie
			Ancien prix	Nouveau prix		
Umax*	Tamsulosine	-400ugLP gél(boite de10)	70.00	70.00	10à13h	1 gélule par jour, à heure fixe
		-400ugLP gél(boite de60)	295.00	213.00		
		-400ug gél (boite de30)	270.00	121.40		

✓ Indications : (48)

Le traitement des symptômes fonctionnels de l'HBP.

✓ Effets secondaires :**Tableau 10** : Effets secondaires de la Tamsulosine(56)

	0.4 mg (n= 501)	0.8 mg (n=492)	Placebo (n=493)
Vertiges	14.9%	17.1%	10.1%
Ejaculation anormale	8.4%	18.1%	0.2%
Asthénie / fatigue	7.8%	8.5%	5.5%
diminution de la libido	1.0%	2.0%	1.2%
Amblyopie	0.2%	2.0%	0.4%

✓ Contre-indications : (48)

- Hypersensibilité aux chlorhydrate de tamsulosine et/ou l'un des excipients ;
- Hypotension orthostatique ;
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- Grossesse ;
- Allaitement.

❖ Alfuzosine :

L'alfuzosine est le quatrième α_1 bloquant sélectif approuvé par la FDA pour le traitement de l'HBP symptomatique. C'est le seul α bloquant à avoir démontré son intérêt dans l'amélioration du taux de reprise des mictions après un premier épisode de rétention et par un suivi à 6mois dans la réduction du risque de récurrence ou de chirurgie liée à l'HBP (57).

Une étude a confirmé sa sécurité d'emploi au long cours (3ans)et souligne la nécessité de mesurer le score de la qualité de vie (58).

De même, Il a été noté que le traitement par Alfuzosine 10mg LP améliore à 1 an de traitement la sexualité des patients (59).

✓ Présentation et posologie :

Tableau 11 : Présentation et posologie de l'Afluzosine(41)(55)

Produit	DCI	Dosage/présentation	Prix/Boite		demi vie	Posologie
			Ancien prix	Nouveau prix		
Xatral*	Alfuzosine	Cps Pellic 2,5mg/Bte 30	153,50	104.80	4,8h	1 cp x 3/j sujet âge > 65 ans débuter par 1 cp x 2 /j et augmenter en fonction de la réponse clinique (max. : 10mg/j).
Xatral* LP	Alfuzosine	cps pellic LP 10 mg/bte 10	170,00	101.60	9,1h	1 cp le soir, immédiatement après le repas (cps 10 mg)
		cps Pellic LP 10 mg/bte 30	510,40	267.00		

✓ Indications :

- Traitement des symptômes fonctionnels liés à l'HBP, chez les patients normo tendus ou hypertendus.
- Traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aigue d'urine liée à l'HBP.

✓ Effets secondaires :**Tableau 12** : Effets secondaires de l'Alfuzosine(61)

	Alfuzosine (n=473)	Placebo (n=678)
Infection des voies respiratoires supérieures	3.0%	0.6%
Vertiges	5.7%	2.8%
Maux de tête	3.0%	1.8%
Fatigue	2.7%	1.8%

✓ Contre-indications :(61)

- hypersensibilité à cette substance ;
- Hypotension ou antécédents d'hypotension orthostatique ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) ;
- Insuffisance hépatocellulaire.

❖ Silodosine :

La 5^{ème} molécule est la silodosine qui est un α -bloquant, récemment approuvé aux États-Unis (US), avec une grande affinité pour les récepteurs adrénergiques α 1A.

✓ Présentation :(55)

La Silodosine est commercialisée en France et disponible en 2 dosage 4mg et 8mg sous les noms de spécialité : SILODYX et UROREC

✓ Posologie et mode d'administration :(55)

La dose recommandée est d'une gélule par jour.

La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe.

✓ Indications :(55)

Traitement des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de prostate.

✓ Effets secondaires : (55)

- Hypotension orthostatique : l'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études contrôlées contre placebo a été de 1.2% sous Silodosine contre 1.0% sous placebo.
- Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) : des cas de SIFP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte.

Tableau 13 : Effets secondaires de la silodosine :

Affection des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Ejaculation rétrograde, émission réduite ou nulle du sperme
Peu fréquent	Dysfonctionnement érectile
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Syndrome de l'iris flasque peropératoire
Affections psychiatrique	
Peu fréquent	Diminution de la libido
Affection du système nerveux	
Fréquent	Vertiges
Fréquence intermédiaire	Syncope
Affection vasculaire	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Nausées, sécheresse buccale

✓ Contre-indications :(55)

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

❖ Etudes : (62)

Tableau 14 : Sélection d'études contrôlées versus placebo portant sur les alpha1-bloquants

Etude	Suivi (semaine)	Traitement (dose)	Patients (n)	Evolution des SBAU(%)	Evolution du Qmax (ml/s)	Evolution du RPM (%)	NP
Van Kerrebroek Et al, Eur Urol 2000	12	Placebo	154	-27.7	+1.4	-	1b
		Alfuzosine 3x2.5 mg	150	-38.1 ^{a,b}	+3.2 ^{a,b}	-	
		Alfuzosine 1x10 mg	143	-39.9 ^{a,b}	+2.3 ^{a,b}	-	
Mac Donald Et Wilt, Urology 2005	12	Placebo Alfuzosine (différentes formulations)	1039 1928	-0.9 ^b (Boyarski*) -1.8* (IPSS*)	+1.2 ^b	-	1a
McCannell et al, NEJM 2003	234	Placebo Doxazosine 1 x 4-8 mg	737 756	-29 -39 ^b	+1.4 +2.5 ^{a,b}	- -	1b
Chapple et al, Eur Urol Suppl 2005		Placebo			-	-	1b
		Tamsulosine LP 1 x 0.4 mg	350	-32	-	-	
		Tamsulosine OCAS 1 x 0.4 mg	700 354	-43.2 ^b -41.7 ^b	- -	- -	
		Tamsulosine OCAS 1 x 0.8 mg	707	-42.4 ^b	-	-	
Wilt et al, Cochrane 2003	4-26	Placebo Tamsulosine LP 1 x 0.4-0.8 mg	4122	-12 ^b (-1.1 Boyarski*) -11 ^b (-2.1 IPSS*)	1.1 ^b	-	1a
Wilt et al, 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

b) Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase :

❖ Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) agissent en bloquant la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone. Il existe deux principales isoformes de cette enzyme : le type 1 et le type 2. Le finasteride inhibe l'isoforme 2 et le dutasteride inhibe les deux isoformes 1 et 2 si bien que les taux sériques de dihydrotestostérone sont plus effondrés sous dutasteride que sous finasteride sans que cela n'ait de conséquence évidente au niveau prostatique (63).

La découverte du rôle de la 5 α - réductase est due à Imperato McGinley (64), observant une population de République Dominicaine chez qui le déficit congénital en 5 α - réductase entraînait un pseudo-hermaphrodisme masculin avec une atrophie de la prostate persistant au-delà de la puberté sans jamais de développement d'HBP ni de cancer prostatique à l'âge adulte.

Les 5-ARI entraînent une apoptose des cellules épithéliales prostatiques. Ils conduisent ainsi à une réduction du volume prostatique de 20 % à 30 % et du PSA de 50 % après six à 12 mois de traitement (65), et qui peut être plus importante en cas de traitement prolongé (66). Le praticien doit donc toujours s'enquérir de la prise d'inhibiteur de la 5 α - réductase avant d'interpréter le résultat de ce dosage, et dans ce cas le multiplier par deux. Ils permettent une diminution de l'IPSS de 23 à 33 % et une augmentation du débit urinaire de 0,9 à 2,2 ml/s (67). La réduction du volume prostatique dépend du volume initial mais n'est significative que pour les prostates de plus de 30 à 40 ml (68). Aucune comparaison directe d'efficacité n'a été effectuée entre les deux molécules disponibles, mais elles sont habituellement considérées comme équivalentes du point de vue de leur efficacité sur les symptômes urinaires.

Les ISAR font partie des options thérapeutiques, selon les recommandations de la plupart des sociétés savantes :

- Selon l'EAU 2013, dès 30cc de volume prostatique ou si le PSA>1,4 ng/ml. (37)
- Selon l'AUA 2011, en cas d'hypertrophie prostatique ou PSA > 1,5ng/ml (69)
- Selon l'AFU 2012, dès 40 cc de volume prostatique (3);
- Selon le NICE 2010, dès 30 cc de volume prostatique ou si PSA>1,4 ng/ml(70).

❖ Finasteride :

C'est un inhibiteur spécifique et sélectif de la 5 α réductase type 2. Il diminue le taux de DHT intra-prostatique de 90%.

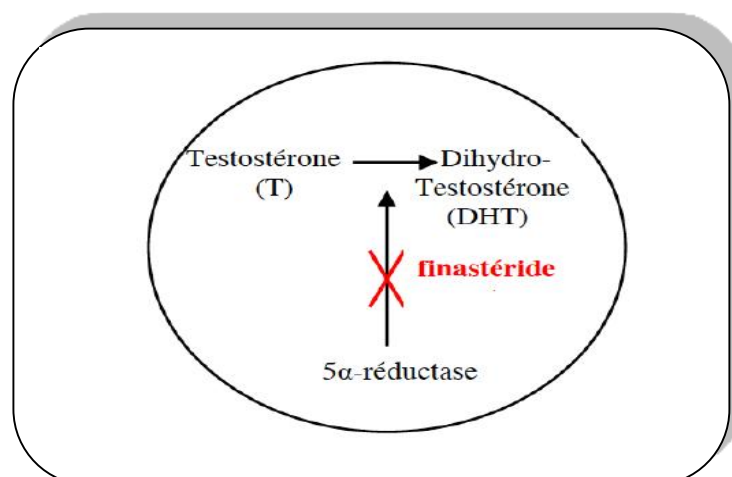


Figure 17 : Mécanisme d'action du finastéride sur une cellule glandulaire de la prostate(71)

Les principaux bénéficiaires du traitement avec le finastéride sont surtout les patients ayant une symptomatologie modérée à sévère avec une prostate de gros volume (supérieure à 40ml) (72) (73). D'autre part, une diminution des épisodes hématuriques a été observée, dans la période préopératoire, pour des patients traités par finastéride pendant une période de 2 à 4 mois avant la résection (74). De même, Il paraît qu'un traitement de 4 semaines de finastéride en préopératoire réduit

statistiquement la perte de sang pendant l'intervention quel que soit le volume prostatique et sans effet secondaire majeur (75). Dans une étude randomisée, versus placebo chez 3016 hommes suivis pendant quatre ans, le finastéride a réduit significativement le risque de rétention vésicale complète et d'adénomectomie(67) (76).

✓ Posologie et présentation :

Tableau 15 : Présentation et posologies de la Finastéride(41)(55)

Produit	DCI	Dosage/présentation	Prix/Boite Ancien prix Nouveau prix Dh	demi vie	Posologie
Finastéride GT	Finasteride	Cpcpellic 5mg/bte 30	190.00 190.00	6-8h	1 comprimé par jour, au moment ou en dehors du repas.
CHIBRO- PROSCAR		cpsPellic 5mg/bte 28	313.4 273.00		

✓ Indications :(55)

- Indiqué dans le traitement et le contrôle de l'HBP afin de :
- réduire l'hypertrophie prostatique, améliorer le débit urinaire ainsi que les symptômes associés à l'HBP.
 - réduire l'incidence des rétentions aiguës d'urine et des interventions chirurgicales, notamment les résections transurétrales de la prostate (RTUP) et les prostatectomies.
- Administré aux patients dont la prostate est supérieure à 40 ml.

✓ Effets secondaires :(55)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont l'impuissance et la diminution de la libido. Ces effets surviennent généralement en début de traitement et pour la majorité des patients disparaissent avec la poursuite du traitement. (Tableau16)

✓ Contre-indications :(55)

- Hypersensibilité au finastéride.
- Grossesse.

Tableau 16 : Effets secondaires de la Finastéride

Système d'organe	Fréquence : Effet indésirable
Troubles de l'éjaculation	Fréquent : diminution du volume de l'éjaculat
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée : palpitations
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : rash Fréquence indéterminée : prurit, urticaire
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, notamment, gonflement des lèvres et du visage
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques
Affections du système reproducteur et du sein	Fréquent : impuissance Peu fréquent : trouble de l'éjaculation, douleur mammaire, augmentation du volume mammaire Fréquence indéterminée : douleur testiculaire Très rare : sécrétion mammaire, nodules mammaires
Affections psychiatriques	Fréquent : diminution de la libido
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée : somnolence

❖ Dutastéride :

Le Dutastéride inhibe de manière spécifique et puissante les deux isoformes (type 1 et 2) de la 5 α -réductase (**Figure 18**). L'isoforme de type 1 est présent dans les tissus périphériques tels que la peau et le foie mais aussi dans les cellules épithéliales de la prostate. L'isoforme de type 2 est essentiellement présent au sein du stroma prostatique et joue un rôle primordial dans le développement normal de la prostate et dans son processus hypertrophique.(77)

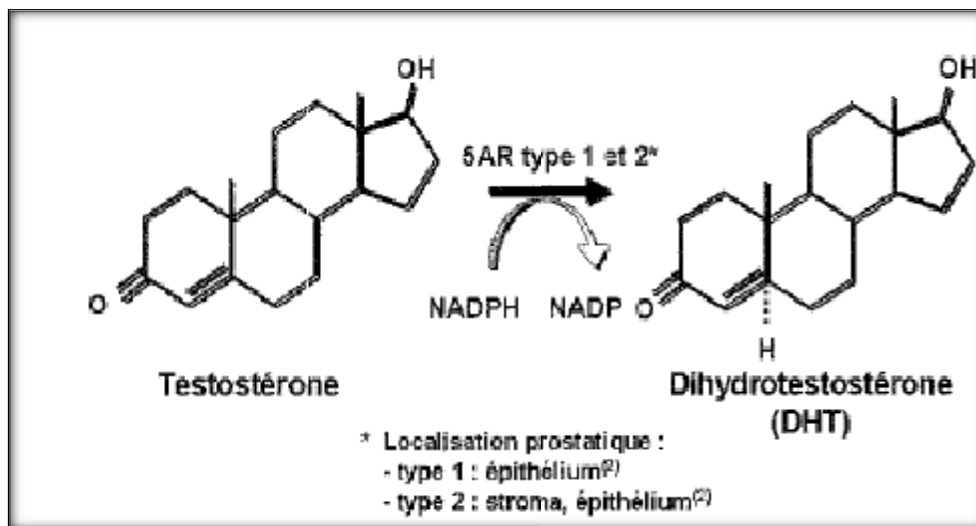


Figure 18: Dutasteride : inhibiteur des 2 isoformes (type1 et 2) de la 5 α réductase(78)

✓ Posologie et présentation :(41)(55)

Produits	DCI	Dosage/ présentation	Prix/Boite (Dhs)		Demi-vie	Posologie
			Ancien prix	Nouveau prix		
AVODART	Dutasteride	-0.5mg caps molle (boite de90)	795.00	791.00	3-5 sem	une capsule (0.5mg) par jour par voie orale pendant au moins 6mois.
		-0.5mg caps molle (boite de30)	272.00	272.00		

✓ Indications :(55)

- Traitement des symptômes modérés a sévères de l'HBP.
- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine et de chirurgie chez les patients ayant une symptomatologie modérée à sévère.

✓ Effets secondaires :(55)

Environ 19 % des 2167 patients qui ont reçu du Dutastéride dans les essais contrôlés versus placebo sur 2 ans ont développé des effets indésirables durant la première année de traitement. La majorité des effets étaient légers à modérés et concernaient le système reproducteur. Aucune modification du profil de tolérance n'est apparue au cours de l'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires des études cliniques.

Tableau 17 : Tableau décrivant les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés et après commercialisation :

		Incidence des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la 1 ^{re} année de traitement (n=2167)	Incidence pendant la 2 ^e année de traitement (n=1744)
Affection des organes de reproduction et du sein	Impuissance	6.0%	1.7%
	Modification (diminution) de la libido	3.7%	0.6%
	Trouble de l'éjaculation	1.8%	0.5%
	Affection du sein (incluant gonflement et/ou tension mammaire)	1.3%	1.3%

✓ Contre-indications :(55)

Femme, enfant, adolescent.

Hypersensibilité au Dutastéride et aux autres inhibiteurs des 5 α réductase.

Insuffisance hépatique sévère.

❖ Etudes :

Tableau 18 : Principales études randomisées portant sur les inhibiteurs de la 5- α -réductase chez les patients présentant des SBAU en rapport avec une augmentation du volume de la prostate(42)

Etude	Durée (semaine)	Traitement (dose)	Patients (n)	Evolution des SBAU (% IPSS)	Evolution Du Qmax (ml/s)	Evolution du volume de la prostate (%)	NP
Lepor et al, 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 et al, Urology 2003	52	Placebo	253	-33.1	+1.4	-	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	239	-38.6	+1.8	-	
McConnell et al, NEJM 1998	208	Placebo	1503	-8.7	+0.2	+14 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	1513	-22 ^{a,b}	+1.9 ^{a,b}	-18 ^{n,b}	
Marberger et al, Urology 1998	104	Placebo	1452	-9.8 [*]	0.8	+9	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	1450	-21.4 ^{*b}	+1.4 ^b	-15 ^b	
McConnell et al, NEJM 2003	234	Placebo	737	-23.8	+1.4	+1.5 ^a	1b
		Finastéride 1 x 5 mg	768	-28.4 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-25.7 ^{a,b}	
Roehrborn et al, 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 ^{a,b}	-25.7 ^{ab}	
Roehrborn et al, 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 et al, EurUrol 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	

c) Association alpha bloquant+5alpha réductase :

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.

L'amélioration du débit urinaire par la myorelaxation immédiate induite par les alphas bloquants (action sur la composante dynamique) couplé à la réduction progressive de l'hypertrophie de la zone transitionnelle de la prostate, sous l'action hormonale des inhibiteurs de ta5-alpha-réductase (action sur la composante statique).

Les données actuellement disponibles dans la littérature concernent à la fois des essais avec ou sans groupe contrôle. Nous n'exposerons que celles récentes et contrôlées :

❖ L'étude MTOPS :

Cette étude randomisée contre placebo a inclus 3047 patients dans 4 bras thérapeutiques :Doxazosine, Finasteride, association Doxazosine-Finasteride et placebo. Le but principal de l'étude était de savoir si les différents traitements évalués étaient capables de ralentir l'évolution de l'HBP sur les critères d'évaluation suivants : survenue d'une rétention aigue d'urine, d'une insuffisance rénale liée à l'HBP, d'infections urinaires récidivantes, d'incontinence, ou d'une augmentation de plus de 4 points du score AUA-SI confirmé à 2-4 semaines d'intervalle(79).

Les résultats à 5 ans sont différents de tous ceux actuellement publiés puisque l'étude montre que l'association permet de réduire de façon plus efficace le risque de progression de l'HBP que la monothérapie, quelle qu'elle soit.

En chiffres bruts, l'amélioration globale de la sévérité des symptômes en fonction des traitements se répartit comme suit : la réduction du score

AUA-SI est de 7 points pour l'association, de 5 pour le Finasteride, de 6 pour le Doxazosine et de 4 pour le placebo (**Figure 19**).

De façon similaire, l'association Doxazosine + Finasteride offre une plus grande amélioration du débit urinaire maximal (**Figure 20**).

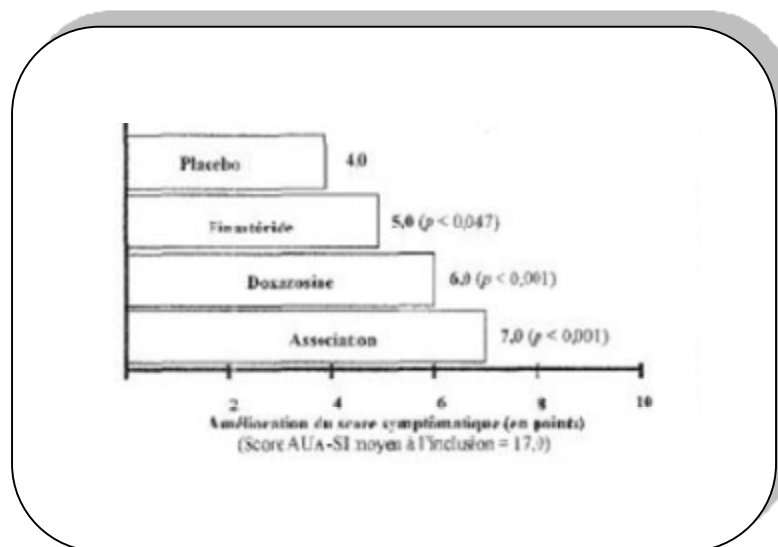


Figure 19 : Comparaison de l'évolution du débit maximal selon le groupe de traitement

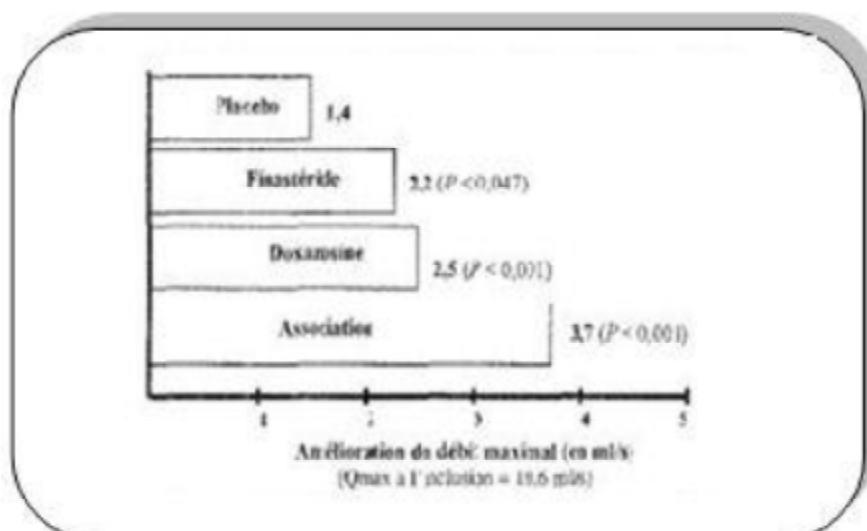


Figure 20 : Comparaison de l'évolution du score AUA-SI à 4 ans

Au total, l'association de l'alpha bloquant +l'inhibiteur de la 5-alpha réductase produit la plus forte amélioration sur les symptômes et les paramètres de jugement de l'évolution de l'HBP par rapport aux monothérapies. Cependant, ce bénéfice s'associe à un coût thérapeutique multiplié par deux et à un risque d'effets secondaires supérieur.(80)

Tableau 19 : Comparaison des effets secondaires en (%) les plus fréquents dans l'étude MTOPS :

Classes d'organe	Placebo N = 737	Doxazosine N = 756	Finastéride N = 768	Finastéride + Doxazosine N = 786
	En %	En %	En %	En %
Patient présentant un effet indésirable ou plus	46.4	64.9	52.5	73.8
Troubles généraux	11.7	21.4	11.6	21.5
Asthénie	7.1	15.7	5.3	16.8
Affections cardiaques	10.4	23.1	12.6	22.0
Hypotension, Hypotension orthostatique	0.7 8.0	3.4 16.7	1.2 9.1	1.5 17.8
Affection du système nerveux	16.1	28.4	19.7	36.3
Vertiges	8.1	17.7	7.4	23.2
Réduction de la libido	5.7	7.0	10.0	11.6
Somnolence	1.5	3.7	1.7	3.1
Troubles urogénitaux	18.6	22.1	29.7	36.8
Troubles de l'éjaculation	2.3	4.5	7.2	14.1
Gynécomastie	0.7	1.1	2.2	1.5
Impuissance	12.2	14.4	18.5	22.6
Autres anomalies de la fonction sexuelle	0.9	2.0	2.5	3.1

❖ L'étude COMBAT : (81)

Cette étude a inclus 4844 sujets repartis au hasard pour recevoir l'association médicamenteuse, la Dutastéride seul ou la Tamsulosine seule ont suivi le traitement à double insu pendant 4 ans.

- Effet sur les scores relatifs aux symptômes : Le traitement d'association s'est révélé supérieur sur le plan statistique à chaque agent en monothérapie au regard de la diminution du score IPSS au mois 24, principal temps d'évaluation de ce paramètre.
- Effet sur la progression clinique de l'HBP : Les taux de progression clinique sous traitement d'association, sous Dutasteride et sous Tamsulosine ont atteint 12,6 %, 17,8 % et 21,5 %, respectivement. Chez les sujets sous traitement d'association, le taux de progression clinique après 4 ans était significativement moindre sur le plan statistique que chez les sujets sous Tamsulosine.
- Effet sur le débit urinaire maximal (Qmax) : Au départ, le Qmax était d'environ 10,7 mL/s dans chaque groupe de traitement. Le traitement d'association s'est avéré statistiquement supérieur à chacun des agents employés en monothérapie au regard de l'augmentation du Qmax au mois 24, principal temps d'évaluation de ce paramètre. l'amélioration n'était pas statistiquement significative comparativement au Dutasteride en monothérapie au mois 48.
- Effet sur le volume de la prostate : Le volume moyen de la prostate au début de l'étude était d'environ 55 cc . Les variations moyennes, en pourcentage, du volume de la prostate par rapport aux valeurs initiales étaient significativement moindres sur le plan statistique sous traitement d'association comparativement à la Tamsulosine, mais pas moindre comparativement au Dutasteride en monothérapie au mois 24, principal temps d'évaluation de ce paramètre.

3. Autres traitements médicaux ayant fait la preuve de leur efficacité dans l'hyperplasie bénigne de prostate :

a) Les antagonistes des récepteurs muscariniques (les anticholinergiques) :

Tableau 20 : Anti-muscariniques commercialisés en Europe pour le traitement de l'hyperactivité vésicale ; principales propriétés pharmacocinétiques et posologies recommandées(62)

Molécule	Pic Plasmatique (heures)	Demi-vie (heures)	Posologie journalière recommandée
DarilfénacineLP ^a	7h	12h	1 x 7.5–15 mg
Fésotérodine ^{a,b}	5h	7h	1 x 4–8 mg
Oxybutynine LI	1h	2–5h c	2–3 x 5 mg
Oxybutynine LP	4–6h	13h	1 x 5–30 mg
Propivérine LI	2h	14–22h	2 x 15 mg
Propivérine LP	10h	20h	1 x 30 mg
Solifénacine	3–8h	45–68h	1 x 5–10 mg
TeltérodineLI ^a	1–2h	2h	2 x 2 mg
TeltérodineLI ^c	4h	7–10h	1 x 4 mg
Tospium LI	5h	18h	2 x 20 mg
Trospium LP	5h	36h	1 x 60 mg

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; ^a : une exposition plus importante peut se manifester chez les patients CYP 2D6 métaboliseurs lents ; ^b : seul le métabolite est détectable après administration orale de fesotérodine ; ^c : la demi-vie dépend de l'âge du patient

❖ Mécanisme d'action :

Les anticholinergiques agissent en bloquant l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques des cellules musculaires lisses vésicales. Ils agissent également au niveau d'autres récepteurs muscariniques situés sur les cellules épithéliales salivaires, les cellules urothéliales vésicales et les cellules du système nerveux central et périphérique (33). Ils ont une efficacité prouvée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Les causes d'hyperactivité vésicale sont multiples : pathologie vésicale, vieillissement vésical, idiopathique, obstruction sous-vésicale, neurologique (82).

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(83)(84). Or, l'HBP peut être une cause d'hyperactivité vésicale 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(3).

❖ Posologie et présentation : (41) (55)

Tableau 21 : Présentation et posologie de la Toltérodine

Produits	DCI	Dosage/ Présentation	Prix/Boite (Dhs) Ancien prix Nouveau prix	Posologie
DETRUSITOL SR	Toltérodine	-2mg gél (boite de28) -4mg gél (boite de28)	265.00 265.00	2 mg deux fois par jour, excepté chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale pour lesquels la dose recommandée est de 1 mg deux fois par jour.

❖ Contre-indications :(55)

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.

❖ Effets secondaires : (55)

Le tableau ci-dessous présente les données obtenues avec DETRUSITOL lors des essais cliniques et d'après les données disponibles depuis sa commercialisation.

Tableau 22 : Effets secondaires de la Toltérodine

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)
Infections et infestations		Bronchite		
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements, Somnolence, Paresthésies	Trouble de la mémoire	
Affections oculaires		Diminution de la sécrétion lacrymale, trouble de la vision dont trouble de l'accommodation		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques		Palpitations	Tachycardie, insuffisance cardiaque, arythmie	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, flatulence, vomissements, diarrhée	Reflux gastro-œsophagien	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sécheresse de la peau		Angio-œdème
Affection du rein et des voies urinaires		Dysurie, rétention urinaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, douleur thoracique, œdème périphérique		

❖ Etudes : (42)

Tableau 23 : Principales études randomisées portant sur les anticholinergiques :

Etude	Durée (semaines)	Traitement	Patients	Fréquence des mictions (%)	Nycturie (%)	Incontinence par urgenterie(%)	IPSS (%)	NP
Kaplan et al, J Urol 2005	25	Toltérodine 1x4 mg/j (après échec des alpha-bloquants)	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a		-35.3 ^a	
Roehrborn et al, BJU Int 2006	12	Placebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Toltérodine 1x4 mg/j	77	-12	-	-71 ^b		
Kaplan et al, Urology 2006	12	Placebo	374	-7.9	-17.6	-	-	1b
		Toltérodine 1x4 mg/j	371	-10.8 ^b	-18.8	-		
Kaplan et al, JAMA 2006	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-13	-44.9	1b
		Toltérodine 1x4 mg/j	210	-16.5	-20.1	-85 ^b	-54	
Dmochowski et al, EurUrol 2007	12	Placebo	374	-5.6	-17.6	-	-	1b
		Toltérodine 1x4 mg/j	371	-8.7 ^b	-18.8	-	-	
Höfner et al, J Urol 2007	12	Toltérodine 1x4 mg/j	741	-20 ^a	-42.9 ^a	-100	-37.9 ^a	2b
Herschorn et al, Urology 2010	12	Placebo	124	-10.2	-	-59.3	-	1b
		Fésotérodine 1x4 mg/j	111	-13.2 ^b	-	-84.5 ^b		
		Fésotérodine 1x8 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 ($p < 0.05$)

b) Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) :

L'apparition des inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) de type 5 a révolutionné la prise en charge de l'insuffisance érectile. Cette classe thérapeutique s'est imposée devant les autres composés d'action centrale (apomorphine) ou mixte, centrale et périphérique (yohimbine, phentolamine)(85). Récemment certaines études publiées ont apporté des arguments en faveur de l'usage des IPDE 5 dans le traitement des TUBA liés à l'HBP.

❖ Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action des IPDE5 dans l'HBP reste méconnu, mais il convient désormais de proposer des hypothèses sur l'action des IPDE 5 dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire liés à l'HBP.

Les IPDE-5 agissent sur la voie du monoxyde d'azote (NO), qui est l'une des voies principales de la contraction musculaire lisse calcium dépendante, par l'augmentation de la concentration et par la prolongation de l'activité intracellulaire guanosine mono phosphate cyclique (GMPc). Ce qui réduit le tonus musculaire lisse du détrusor, de la prostate et l'urètre.(86)

Des études laissent envisager que les IPDE 5 auraient une action sur la composante statique de l'HBP, en diminuant la croissance cellulaire et l'inflammation(87)(88)(89).

Cependant, l'absence d'amélioration significative du Qmax et du RPM malgré l'amélioration des symptômes liés à la phase mictionnelle et l'absence de données sur les modifications de la taille de l'adénome, nous permettent de faire l'hypothèse que les IPDE 5 pourraient agir sur d'autres tissus cibles chez des patients souffrants de TUBA(90).

Enfin, il est démontré qu'une diminution de la vascularisation des tissus prostatique et vésical par l'artériosclérose entraîne une modification de leurs

structures avec une perte de leur compliance impliquée dans la physiopathologie des TUBA. Il a été montré que les IPDE 5 amélioreraient l'oxygénation des tissus pelviens en augmentant le débit sanguin des artères pelviennes(87).

❖ Efficacité :

Tableau 24 : Inhibiteurs de PDE-5 :principales propriétés pharmacocinétiques et posologies(42)

Molécules	Pic plasmatique (heures)	Demi-vie (heures)	Posologie journalière dans les études pour le traitement des SBAU
Sildénafil	1* (0.5-2)	3-5	1 x 25-100 mg
Tadalafil	2 (0.5-12)	17.5	1 x 2.5-20 mg
Vardénafil	1* (0.5-2)	4-5	2 x 10mg

*dépend de l'alimentation (résorption plus lente et retard du pic plasmatique d'environ 1 heure après un repas riche en graisse)

Le sildénafil, le vardenafil et le tadalafil ont tous les trois montré dans des études contrôlées randomisées une efficacité supérieure au placebo pour le traitement des SBAU liés à l'HBP avec un niveau de preuve 1 (91) (92) (93).

À ce jour seul le Tadalafil 5 mg en prise quotidienne a une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des TUBA chez l'homme, avec ou sans la dysfonction érectile (82).

Tableau 25 : présentation et posologie du Tadalafil(41)(55)

Produits	DCI	Dosage/ Présentation	Prix/Boite (Dhs) Ancien prix Nouveau prix	Posologie
CIALIS	Tadalafil	-5mg comprimé (boite de 14)	626.00 623.00	5 mg à prendre au même moment de la journée.
		-5mg comprimé (boite de 28)	1118.00 1039.00	

Le Tadalafil 5 mg a été étudié dans 4 études cliniques d'une durée de 12 semaines portant sur plus de 1500 patients présentant des signes et symptômes d'HBP. L'amélioration avec Tadalafil 5 mg du score total du questionnaire IPSS dans les quatre études était de - 4,8, - 5,6, - 6,1 et de - 6,3 comparativement à - 2,2, - 3,6, - 3,8 et - 4,2 avec le placebo. Les améliorations du score total du questionnaire IPSS se sont produites dès la première semaine.

L'une de ces études a évalué l'amélioration de la dysfonction érectile ainsi que des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les patients présentant les deux pathologies. Les améliorations du score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF (International Index of Erectile Function) et du score total du questionnaire IPSS dans cette étude étaient de 6,5 et - 6,1 avec Tadalafil 5 mg, comparativement à 1,8 et - 3,8 avec le placebo. Le pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par sujet était de 71,9 % avec Tadalafil 5 mg comparativement à 48,3 % avec le placebo.

Le maintien de l'effet a été évalué en ouvert dans la phase de prolongation de l'une des études dans laquelle il a pu être démontré que l'amélioration du score total du questionnaire IPSS observé à 12 semaines était maintenue jusqu'à 1 année supplémentaire de traitement par Tadalafil 5 mg.

❖ Effets secondaires :(55)

Les effets indésirables connus les plus fréquents des IPDE5 dans le traitement de la dysfonction érectile (DE) sont les suivants : céphalées, bouffées vasomotrices, dyspepsie, congestion nasale, sensation vertigineuse.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études évaluant les IPDE5 chez les patients ayant des SBAU étaient identiques à ceux rapportés dans la DE.

❖ Contre-indications :(55)

Ils sont contre indiqués chez les patients présentant un angor instable, ayant eu un infarctus du myocarde récent (<3 mois) ou un AVC (<6 mois), une insuffisance cardiaque (stade > 2 selon la New York Heart Association), une hypotension, une hypertension artérielle mal contrôlée, une insuffisance hépatique ou rénale significative, ou si neuropathie optique ischémique antérieure ou une baisse soudaine de l'acuité visuelle est connue ou a été signalée après l'utilisation antérieure d'un IPDE5.

c) Les analogues de la vasopressine (desmopressine) :

❖ Principe et mécanisme d'action :

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(94) .

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(95)(96).

❖ Posologie et présentation (41) (55):

Tableau 26 : Posologie et présentation de la Desmopressine

Produis	DCI	Dosage/ présentation	Prix/Boite (Dhs) Ancien prix Nouveau prix	Demi- vie	Posologie
MINRIN	Desmopressine	-0.2mg comprimé (boite de 15)	270.00 268.00	3 h	60 µg par jour en cas d'efficacité insuffisante, augmenter à 120 µg par jour, puis à 240 µg par jour, en respectant un intervalle d'une semaine entre chaque palier. une prise unique le soir au coucher
		- spray10ug Flacon2.5ml	209.40 155.10		
		- spray10ug Flacon3.5ml	280.00 206.00		

❖ Effets secondaires : (55)

Tableau 27 : Effets secondaires de la Désmopressine

	Traitement à court terme		Traitement à long terme
Affections du système nerveux	Très fréquent (>1/10)	Fréquent (>1/100),(<1/10)	Fréquent (>1/100),(<1/10)
	céphalées	Etourdissements	Céphalées, vertiges
Trouble du métabolisme et de la nutrition		hyponatrémie	Œdèmes périphériques Prise de poids
Affections gastro- intestinales		Douleurs abdominales, nausées, sécheresse de la bouche	nausées
Affections du rein et des voies urinaires			Mictions fréquentes

❖ Contre-indications : (55)

- Hypersensibilité à la Desmopressine ou à l'un des excipients.
- Insuffisance cardiaque.
- État pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min).
- Hyponatrémie, Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24 h).
- Patients dans l'incapacité de respecter la restriction hydrique : troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique.
- Nycturie : sujets âgés de 65 ans et plus (en raison d'un risque accru d'hyponatrémie au-delà de 65 ans).
- Énurésie nocturne : enfants de moins de 6 ans.

d) Association médicamenteuse :

- ❖ Association alpha bloquant+5alpha réductase (page 73–76)
- ❖ 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 (97) (84)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'urgentiurie et a amélioré de manière significative la qualité de vie (QV) (84).

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 détroisor est été 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 (98) (99) . 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.

Tableau 28 : Effets de l'association anti-muscarinique et alpha-bloquant(42)

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	59	-29.6	-22.5	-	1b
		Tamsulosine 1 x 0.2mg/j +propivérine 1 x 20mg/j	75	-44.7	-44.4a	-	
Lee et al, J Urol 2005	8	Doxazosine 1 x 4mg/j	67	-11.8	-37.5	-54.9	1b
		Doxazosine 1 x 4mg/j +propivérine 1 x 20mg/j	131	-27.5 ^a	-46.7	-50.7	
Kaplan et al, JAMA 2006	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-44.9	1b
		Toltérodine 1 x 4mg/j	210	-16.5	-20.1	-54	
		Tamsulosine 1 x 0.4mg/j	209	-16.9	-40.3	-64.9 ^b	
		Toltérodine 1 x 4mg/j +Tamsulosine 1 x 0.4mg/j	217	-27.1 ^b	-39.9 ^b	-66.4 ^b	
Mac Diarmid et al, Mayo Clin Proc 2008	12	Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +Placebo	209	-	-	-34.9	1b
		Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +Oxybutynine 1 x 10mg/j	209	-	-	-51.9 ^b	
Kaplan et al, J Urol 2005*	25	Toltérodine 1 x 4mg/j	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a	-35.3	2b
Yang et al, Chin Med J 2007*	6	Toltérodine 2 x 2mg/j	33	-	-	-35.7 ^a	2b
Kaplan et al, J Urol 2009*	12	Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +Placebo	195	-6.2 ^a	-	-29	1b
		Tamsulosine 1 x 0.4mg/j +solifénacine 5mg/j	202	-9.1 ^a	-	-31.8	

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

❖ Association alpha bloquant+IPDE 5 :

Il y a eu une amélioration significative des IPSS et de la nycturie,PVR, et Q max après l'association des alphas bloquants et IPDE5.

Kaplan et al, ont entrepris une étude pilote pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de alpha-bloquant (Alfuzosine) 10mg une fois par jour (OD), l'inhibiteur PDE-5 (sildénafil) 25mg, et la combinaison des deux sur les SBAU dus à HBP et le dysfonctionnement érectile.

Une amélioration des IPSS a été significative avec les trois traitements , mais plus avec la combinaison (-24,1%) par rapport à l'alfuzosine (-15,6%) et le sildénafil

(-16,9%) seul ($p < 0,03$). Fréquence, nycturie, PVR, et Qmax ont été nettement améliorées avec l'alfuzosine seule et la combinaison. Amélioration de la IIEF a été légère avec l'alfuzosine (16,7%), marqués par le sildénafil (49,7%), le plus grand et avec la combinaison (58,6%). De même, l'augmentation de la fréquence de pénétration (Q3) et de l'érection maintenue (Q4) étaient plus élevés avec le traitement combiné (65,2% et 68,2%, respectivement) que le sildénafil (41,7% et 59,1%, respectivement) et l'alfuzosine (27,3% et 33,3%, respectivement) seul. Les trois traitements ont été bien tolérés.

Au total, cette étude pilote, a montré que la combinaison de l'alfuzosine 10 mg OD et le sildénafil 25 mg OD est sûre et plus efficace que la monothérapie avec chaque agent afin d'améliorer à la fois la dysfonction mictionnelle et sexuelle chez les hommes présentant des SBAU en rapport avec l'HBP.

Tableau 29 : Etudes comparant IPDE5+ alpha bloquant et monothérapie

Etude	Durée	Traitement	N	IPSS	Q _{max} (ml/s)	RPM (ml)
Kaplan et al.(8)	12 s.	Alfuzosine 1 x 10mg/j	20	-2.7 (-15.5%)	+1.1	-23
		Sildenafil 1 x 25mg/j				
		Alfuzosine 1 x 10mg/j	21	-2.0 (-16.9%)	+0.6	-12
		+Sildenafil 1 x 25mg/j	21	-4.3 (-24.1%)	+4.3	-21

Autres études sur l'association entre l'alpha-bloquant et IPDE5 suggère une efficacité supérieure à la monothérapie, mais faites sur de très faibles effectifs(100)(101).

4. Conclusion :

Tableau 30 : Options thérapeutiques médicamenteuses pour l'hyperplasie bénigne de prostate. Tableau inspiré des recommandations de l'Association française d'urologie 2012(33)

Traitement médical	Volume prostatique	Indication
Phytothérapie	Tout volume	SBAU peu gênants
Alpha-1-bloquants	Tout volume	SBAU gênants, 1 ^{er} épisode de rétention aigüe d'urine
Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase	Plus de 40 gr	
Alpha-1-bloquants et Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase	Plus de 40 gr	SBAU gênants
Alpha-1-bloquants et anticholinergiques	Tout volume	SBAU de la phase de remplissage
Alpha-1-bloquants et Inhibiteurs de la phosphodiétrase de type 5	Tout volume	SBAU associés à une dysfonction érectile

SBAU : Symptômes du bas appareil urinaire

C. Traitement chirurgical :

La chirurgie demeure une partie importante du traitement de l'HBP. Les différentes formes de chirurgie, classées en chirurgie ouverte, résection transurétrale de la prostate (RTUP) et techniques mini-invasives, sont actuellement couramment utilisées(102).

La RTUP est considérée comme la référence du traitement de l'HBP sur la base des résultats d'efficacité à long terme provenant d'essais randomisés contrôlés. Plusieurs nouvelles techniques mini-invasives qui utilisent différentes sources d'énergie pour la résection, l'ablation, ou la vaporisation de la prostate ont été développées pour réduire les complications observées avec la RTUP, et ces techniques invasives sont devenues des options fréquemment utilisées pour le traitement de l'HBP(103). Les systèmes d'énergie bipolaire et les systèmes laser ont été souvent présentés comme des technologies émergentes qui pourraient avoir des avantages par rapport à la RTUP en termes d'efficacité et de sécurité, et pourraient également être plus rentables en raison des économies de coûts associées à un séjour plus court à l'hôpital, voire à un traitement en ambulatoire(104).

1. Indications chirurgicales : (105)

La chirurgie peut être proposée en seconde intention aux patients ayant des SBAU liés à une HBP gênants et pour lesquels le traitement médical bien conduit est soit insuffisamment efficace, soit mal toléré.

La chirurgie est recommandée d'emblée en cas d'HBP responsable d'une insuffisance rénale obstructive, d'une rétention aiguë récidivante malgré un traitement alphabloquant, d'une rétention aiguë d'urine avec échec de sevrage de drainage vésicale, d'une hématurie macroscopique récidivante, d'infections urinaires récidivantes, d'une lithiase vésicale, ou d'une incontinence urinaire par regorgement.

Un premier épisode de rétention aiguë d'urine avec sevrage de sonde, d'hématurie ou d'infection urinaire ne constitue pas une indication chirurgicale formelle.

La simple présence de diverticules vésicaux ne constitue pas une indication chirurgicale, sauf si leur présence entraîne des infections urinaires à répétition. De même, les signes morphologiques de vessie de lutte ou la présence d'un résidu post-mictionnel non compliqué ne constituent pas à eux seuls des indications chirurgicales.

2. Traitement chirurgical de référence :

a) La résection transurétrale de prostate(RTUP) :

❖ La résection transurétrale de prostate classique mono polaire : (106) (107)

✓ Principe :

Elle consiste à enlever grâce à un résecteur endoscopique le tissu prostatique situé autour de l'urètre prostatique (zone transitionnelle), en taillant des copeaux. Cette technique permet d'évider la prostate et d'élargir la zone de l'urètre prostatique, dont l'épithélium repousse sur les parois de la loge de résection. **(Figure 21)**

✓ Préparation à l'intervention :

L'ECBU doit être stérile. Une antibioprophylaxie peropératoire est recommandée, car elle diminue de manière significative le risque de bactériémie postopératoire.

✓ Matériel :

➤ Appareil opérateur ou résecteur **(figure 22)**: Composé de plusieurs parties :

- gaine : elle est l'élément qui va permettre de calibrer l'urètre et d'effectuer la totalité de l'intervention à travers elle sans avoir recours à la ressortir ;
- Mandrin : la gaine est introduite dans l'urètre jusqu'au vers la vessie au moyen d'un mandrin axial qui rend son extrémité mousse ;

- Optique, gâchette et anses : l'optique est introduite dans une gâchette munie d'un ressort qui va permettre de déplacer dans le sens antéro-postérieur de la partie opératrice.

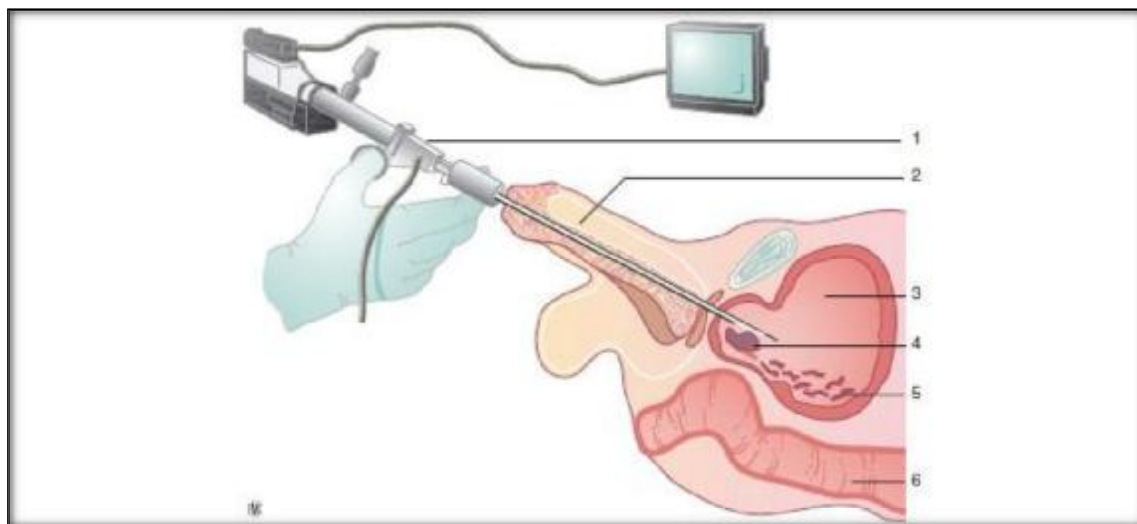


Figure 21: Résection transurétrale. 1. Résecteur ; 2. verge ; 3. vessie ; 4. adénome ; 5. fragments d'adénome (copeaux) ; 6. rectum(30)

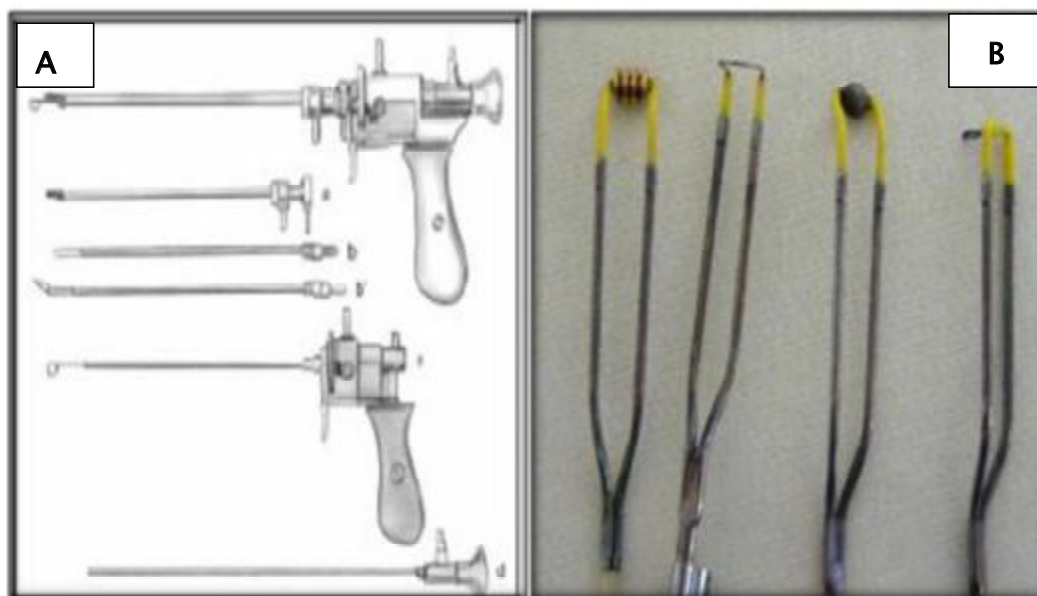


Figure 22:A : Résecteur:a :gaine.b, b': mandrins; c: gâchette; d :optique

B : Différentes anses de résection de gauche à droite :anse de vaporisation, anse de résection, boule, anse soc.(108)

✓ Installation du patient :

Sous anesthésie générale épidurale ou rachianesthésie. Le malade sera en position gynécologique, le bassin très avancé vers l'opérateur, l'extrémité des fesses dans le vide, les cuisses plus écartées que fléchies.

✓ Technique opératoire :

- Exploration : L'intervention débute par une exploration de la vessie pour éliminer une tumeur vésicale, diverticule ou un calcul associé. Il faut repérer des orifices urétraux.
- Résection du lobe médian ;
- Résection de la commissure postérieure et dégagement du veru Montanum
- Résection des lobes latéraux ;
- Résection de la commissure antérieure ;
- Résection des résidus appéxiens et régularisation de la loge ;
- Hémostase ;
- Récupération des copeaux ;
- Mise en place de la sonde et irrigation

Quand l'intervention est terminée, l'opérateur fait une dernière inspection pour s'assurer de l'intégrité des orifices urétéraux et du verumontanum, et doit remplir la vessie avant de retirer le résecteur. Cela permet de vérifier la bonne qualité de la résection en appuyant sur l'hypogastre de l'opéré, ce qui doit provoquer un bon jet par le méat urétral. On peut alors mettre en place la sonde vésicale à double courant.

❖ La résection transurétrale de prostate bipolaire :

La principale évolution technologique de la RTUP par coagulation électrique concerne le développement de résecteurs délivrant un courant électrique bipolaire. Ces résecteurs ont été conçus pour être utilisés dans du sérum physiologique, l'objectif étant d'éliminer le risque de TURP-syndrome.(105)

✓ Technique opératoire :

L'élimination du tissu prostatique au cours de la RTUP-B est identique à celle de la RTUP mono polaire. Cependant, la RTUP-B utilise un résecteur spécifique, qui intègre à la fois les électrodes d'entrée et de retour du courant .Elle permet la résection de tissu dans un milieu conducteur salin au lieu d'un fluide d'irrigation conducteur classique(109).

Après l'activation du courant à haute fréquence, le sérum physiologique autour de la boucle est chauffé jusqu'au point d'ébullition. Les bulles qui en résultent créent un environnement avec une résistance électrique élevée ; la tension entre l'électrode et les pics de solution saline forme un arc. Le tissu est chauffé indirectement par la chaleur de l'allumage de l'arc ; ce qui permet à la fois une résection et la coagulation. L'électrode utilise un générateur bipolaire à haute fréquence pour la vaporisation et la coagulation. Un résecteur 26 Fr à flux continu est utilisé avec un canal d'irrigation séparé. Le chlorure de sodium est utilisé pour l'irrigation. Cette intervention est effectuée en utilisant un contact quasi stationnaire technique, et le processus de destruction des tissus est réalisé de façon similaire à celle d'une RTUP monopolaire(102)(figure 23).

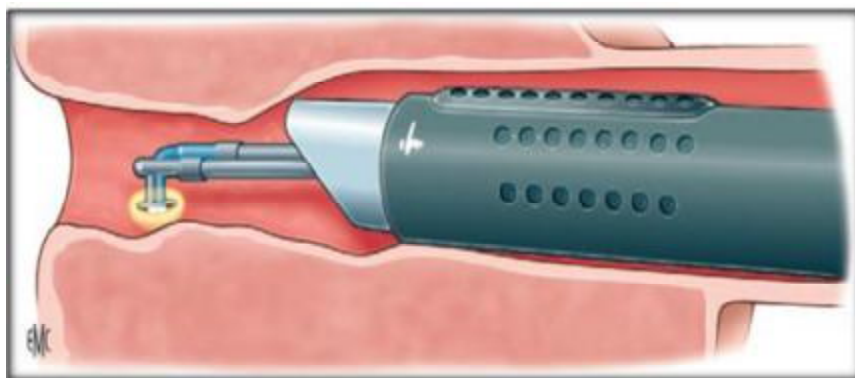


Figure 23 : Électrode bipolaire en forme de champignon(102)

❖ Efficacité :

L'efficacité de la RTUP-B a été démontrée dans des séries cliniques et dans des essais contrôlés randomisés. Trois revues systématiques ont fourni des informations importantes sur l'efficacité de la RTUP-B(110)(111). Des résultats presque identiques ont été rapportés avec RTUP-B et RTUP monopolaire, concernant l'amélioration du Qmax (10,5 versus 10,8 ml/s) et les American Urological Association Symptom Score/IPSS (-15,2 versus -15,1)(110). Dans une série, la durée de sondage (moyenne : 2,7 j) après RTUP-B est apparue légèrement plus courte par rapport à celle de la RTUP monopolaire.

Tableau 31 : Études d'efficacité de résection transurétrale(102)

Auteurs	Traitement	N	Suivi (ans)	IPSS préopératoire	IPSS	Qmax préopératoire (ml/s)	Qmax (ml/s)	Sondage (j)	RPM préopératoire (ml)	RPM (ml)
Yang et al,	RTUP-M	59	0.3	21.6	11.1	10.9	14.8	3.2	150	34.5
	RTUP-B	58		20.9	10.8	10.4	17.1	2.7	99	13.9
Singh et al,	RTUP-M	30	0.3	21.6	6.2	5.1	17.8	3.4	136	ND
	RTUP-B	30		20.5	5.3	5.8	19.0	2.5	124	ND
Seckiner et al,	RTUP-M	24	1.0	23.2	8.3	8.3	15.7	3.1	138	ND
	RTUP-B	24		24.1	8.7	8.5	18.8	3.1	88	ND
Fung et al,	RTUP-M	30	0.3	19.4	9.7	ND	14.7	1.2	ND	ND
	RTUP-B	21		15.8	7.0	ND	16.6	1.1	ND	ND
Patankar et al,	RTUP-M	51	0.1	23.7	7.7	6.4	20.7	1.8	ND	ND
	RTUP-B	53		23.3	6.1	5.9	19.2	0.8	ND	ND
Nuhođiu et al,	RTUP-M	30	1.0	17.3	4.7	7.3	17.9	3.2	88	ND
	RTUP-B	27		17.6	5.4	6.9	17.1	1.8	96	ND
Michielsen et al,	RTUP-M	120	1.5	ND	ND	ND	ND	4.5	ND	ND
	RTUP-B	118		ND	ND	ND	ND	4.0	ND	ND
De sio et al,	RTUP-M	35	3.0	24.3	6.2	6.9	21.5	4.2	75	20
	RTUP-B	35		24.2	6.8	7.1	20.5	3.0	80	25
Ho et al,	RTUP-M	52	1.0	24.6	ND	6.5	18.0	ND	ND	6
	RTUP-B	48		22.6	ND	6.8	18.0	ND	ND	6
Lori et al,	RTUP-M	25	1.0	20.0	6.7	8.7	23.2	1.3	96	27
	RTUP-B	26		21.0	7.0	7.0	24.2	1.0	99	20

RTUP-M : résection transurétrale de la prostate monopolaire ; RTUP-B : résection transurétrale de la prostate bipolaire ; IPSS : International Prostate Score Symptoms ; RPM : résidu postmictionnel. ND : non documenté

❖ Complications :

Dans une série, la durée de sondage (moyenne : 2,7 j) après RTUP-B est apparue légèrement plus courte par rapport à celle de la RTUP monopolaire. Le risque de transfusion sanguine dans les deux techniques est comparable, ce qui suggère une perte de sang similaire. La transfusion sanguine constitue la seule complication per-opératoire rapportée au cours d'une RTUP-B. Aucun des essais mentionnés n'a rapporté de syndrome de réabsorption comme événement indésirable (**Tableau 32**). Toutefois, la durée de résection était toujours inférieure à une heure, et le poids des copeaux ne dépassait pas 37g(112).

Les complications péri-opératoires sont les mêmes après RTUP monopolaire et RTUP-B (**Tableau 33**). Cependant, ces complications sont significativement moins fréquentes dans les groupes RTUP-B par rapport à la RTUP monopolaire(113).

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont suggéré que les sténoses urétrales étaient plus fréquentes après RTUP-B, avec comme facteurs prédictifs une plus grande taille de résecteur (27 Fr), le type d'électrode de retour et l'augmentation des densités de courant(114). Cependant, la revue la plus récente de la littérature n'a pas révélé de différences statistiquement significatives entre RTUP-B et monopolaire (1,7 versus 2,4 %, respectivement, $p = 0,280$)(115). En ce qui concerne l'impact de la RTUP-B sur la fonction sexuelle, il a été constaté que les éjaculations rétrogrades (57 versus 60 %)(115) ou la dysfonction érectile (à la fois d'environ 14 %)(110) ne diffèrent pas significativement entre les RTUP-B et monopolaire.

Tableau 32 : Complications peropératoires selon le traitement(113)

Procédure	Saignement	Perforation capsulaire	Conversion	Plaie vésicale muqueuse	Transfusion	Syndrome RTUP	Total
RTUP-M, % (intervalle)	0.3 (0-7.7)	0.1 (0-2.7)	0.0	0.0	2.0 (0-9)	0.8 (0-5)	3.2
RTUP-B % (intervalle)	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9 (0-3.7)	0.0	1.9

Tableau 33 : Complications péri-opératoires selon le traitement(113)

Procédure	Rétention d'urines, sondage	Rétention sur caillottage	Résection secondaire	Reprise pour hémostasie	Hémorragie secondaire	Episode d'hématuries récidivantes	Sepsis d'origine urinaire	Infection urinaire	Total
RTUP-M, % (intervalle)	4.5 (0-13.3)	4.9 (0-39)	0.1 (0-3.3)	1.0 (0-14.3)	0.5 (0-8)	3.5 (0-100)	0.1 (0-3.3)	4.1 (0-22)	18.7
RTUP-B % (intervalle)	3.6 (0-10.4)	4.3 (0-16)	0.0	0.0	0.5 (0-8)	1.0 (0-58)	0	2.6 (0-11.5)	12

Tableau 34 : Complications à long terme selon le traitement(113)

Procédure	Sclérose du col	Sténose urétrale	Réintervention pour persistance adénome	Traitement secondaire	Dysurie transitoire	Urgences	Incontinence urinaire d'effort	Total
RTUP-M, % (intervalle)	2 (0-21)	4.1 (0-2.7)	0.5 (0-7)	0.1 (0-4.3)	0.8 (0-22)	2.2 (0-38)	0.6 (0-5)	10.5
RTUP-B, % (intervalle)	0.5 (0-4)	2.4 (0-8)	0.2 (0-3)	0.2 (0-2.9)	0.0	0.2 (0-2)	0.0	3.5

RTUP-M : résection transurétrale de la prostate monopolaire ; RTUP-B : résection transurétrale ;

b) Incision cervicoprostatique :(106)(107)

Ce type d'intervention est principalement proposé au sujet jeune voulant conserver une éjaculation antérograde et dont la prostate n'excède pas 20 à 30 g.

❖ Principe :

L'incision cervicoprostatique consiste à inciser l'urètre prostatique et la prostate dans toute son épaisseur, au niveau de la commissure postérieure, entre le col vésical et le verumontanum. On crée ainsi une solution de continuité au niveau de la circonférence de la prostate, qui élargit le calibre de l'urètre prostatique.

❖ Technique opératoire :

L'incision est unilatérale et le choix du côté est indifférent. L'incision débute 3 à 4 mm sous l'orifice urétéral et descend en ligne droite jusqu'au point supérieur du verumontanum. Le saignement au niveau des berges de l'incision est habituellement minime.

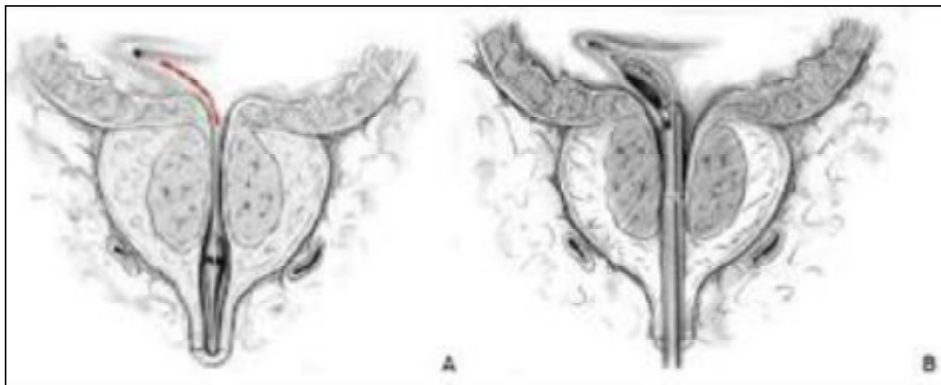


Figure 24: Incision cervicoprostatique

L'intervention dure entre 3 et 8 minutes. Elle se termine par la mise en place à vessie pleine d'une sonde vésicale à double courants rigidifiée par un mandrin pour éviter que la sonde ne s'engage dans l'incision et passe sous le trigone. La sonde vésicale est retirée à la 48ème heure. Le patient est autorisé à sortir de l'hôpital au 3ème ou 4ème jour post opératoire.

❖ Complications :

Elles sont rares ; non spécifiques fait essentiellement de :

- L'infection
- L'hémorragie
- La dysurie
- L'éjaculation rétrograde : rencontrée dans 20–30% dans l'ICV bilatérale presque nulle dans l'ICV unilatérale.

c) **Adénomectomie prostatique par voie haute :AVH**

L'AVH est la technique la plus ancienne et donc celle qui a été évaluée avec le plus long recul. Par rapport aux techniques chirurgicales réalisées par voie transurétrale, elle permet l'extraction la plus complète du tissu adénomateux(116). Pour cette raison, elle est considérée comme la technique de référence pour les patients ayant une prostate de gros volume (> 60—100 mL).

❖ Technique opératoire :

- ✓ Adénomectomie transvésicale :(117)(118)

L'intervention est réalisée sous anesthésie locorégionale ou plus volontiers générale. Le patient est placé en décubitus dorsal et un remplissage vésical par sonde urétrale est parfois réalisé pour faciliter l'ouverture de la vessie. L'incision est médiane sous ombilicale ou transversale sus-pubienne(**figure 25**). L'énucléation utilisant le plan de clivage entre l'adénome et le reste de la glande prostatique est effectuée au doigt en s'aidant si c'est nécessaire d'un doigt intra-rectal (**figure 26**).

L'hémostase de la loge est ensuite faite avec un fil à résorption lente. Il faut éviter d'utiliser autant que possible la coagulation, source de chute d'escarres en postopératoire.

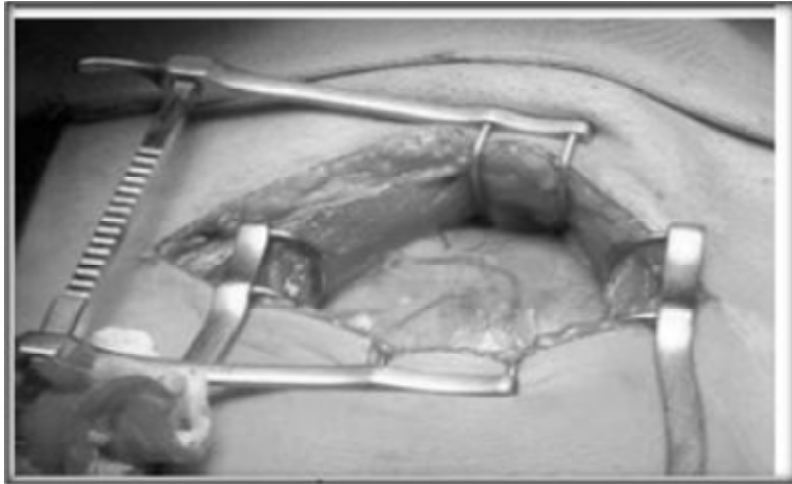
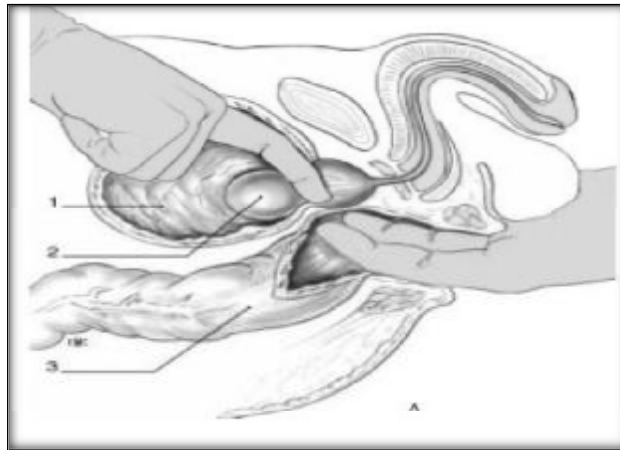


Figure 25 : Abord vésical (119)



**Figure 26 : Principe de l'adénomectomie transvésicale :
1.vessie 2.adénome 3.rectum (119)**

✓ Adénomectomie rétro-pubienne (MILLIN)(120)(121) :

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

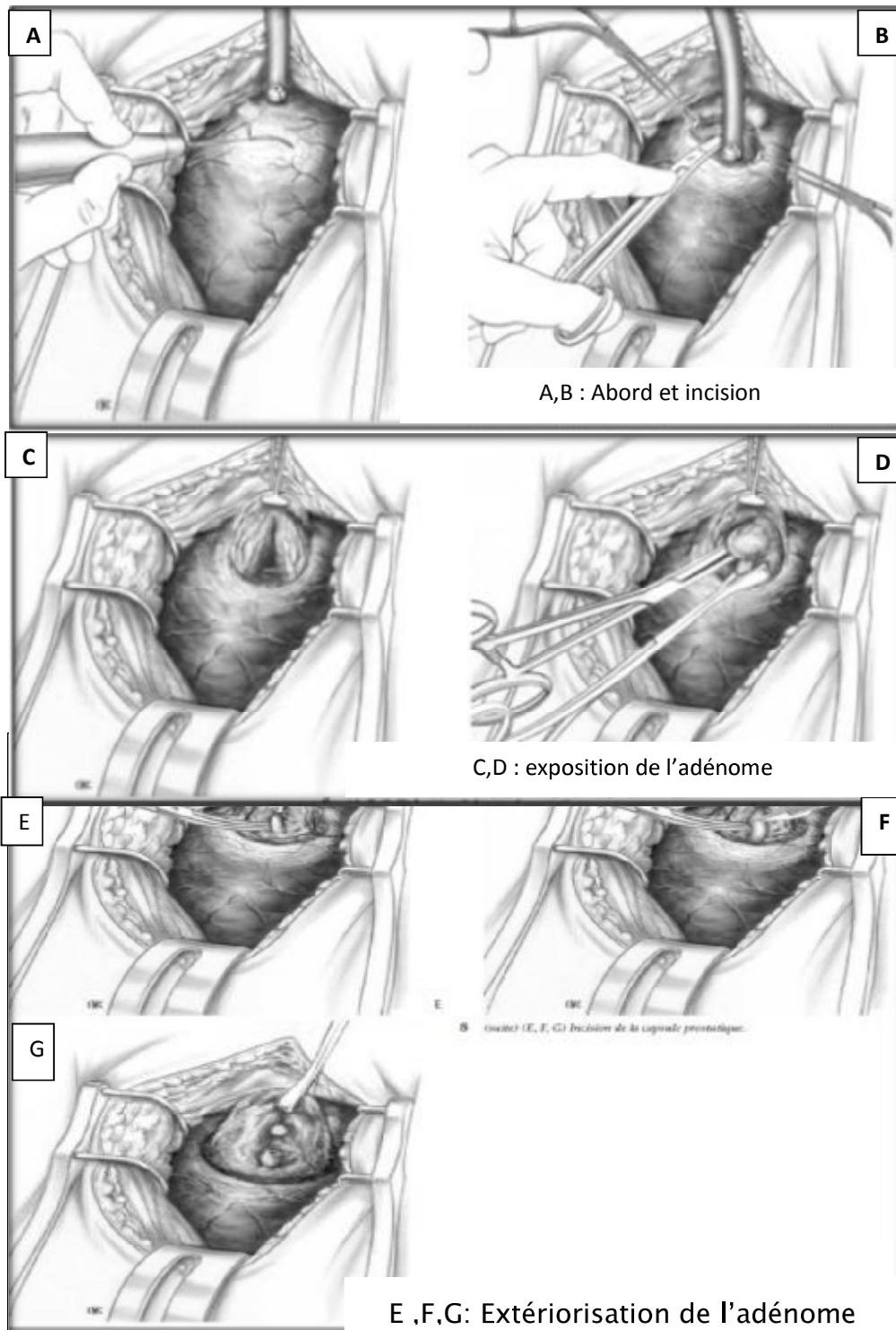


Figure 27: Etapes de l'adénomectomie rétro-pubienne(119)

❖ Efficacité :

L'AVH permet une amélioration des SBAU de 63 à 83 % et du score IPSS de 60 à 87 %. L'augmentation moyenne du débit urinaire maximal est de 375 % . La diminution du RPM observée après AVH est comprise entre 86 et 98 % (122). Le risque de réintervention pour HBP à cinq ans a été jugé quasi-nul par plusieurs études prospectives randomisées (123).

Tableau 35 : Résultats de l'adénomectomie par chirurgie ouverte dans le traitement des SBAU en rapport avec une obstruction prostatique(42)

Etude	Durée (semaines)	Patients (n)	Evolutions des symptômes (IPSS)		Evolution du Qmax		Evolution du RPM		Evolution du volume prostatique		NP
			Valeur	%	ml/s	%	ml	%	ml	%	
Kuntz et al, Eur Urol 2008	260	32	-18.2	86	21.4	677	-287	98	-	-	1b
Skolarikos et al, J Endo urol 2008	78	60	-12.5	63	7	86	-77	86	-86	88	1b
Naspro et al, Eur Urol 2006	104	39	-13.2	62	15.9	291	-	-	-	-	1b

❖ Complications :

• Complication précoces de la chirurgie à ciel ouvert :

- complications hémorragiques : dues soit à un défaut d'hémostase, soit à des troubles de la crasse sanguine,
- infectieuses : il peut s'agir d'une simple infection urinaire postopératoire favorisée par la présence d'une sonde urétrale, d'une septicémie,
- les fistules vésico-cutanées : elles sont la conséquence d'un défaut de fermeture vésicale associé à un problème infectieux local,
- une incontinence : peut s'observer en postopératoire immédiat dès l'ablation de la sonde urétrale. Il s'agit le plus souvent d'une incontinence partielle avec pollakiurie, une miction impérieuse et érétisme vésical.

▪ Plaintes postopératoires :

Certains malades ne sont pas satisfaits après une adénomectomie.

Il peut s'agir :

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

- **Complications tardives :**
 - Mortalité à distance par infarctus (124): la mortalité par infarctus après adénomectomie quelle que soit la voie utilisée est de 6% Après RTUP (14.4%), le risque de mortalité par infarctus myocardique n'a pas été significativement supérieur à celui après l'AVH (8.5%).
 - Rétrécissement urétral (125): sa survenue est peut-être inférieure après L'AVH qu'après une RTUP, mais il n'y a pas d'études prospectives comparatives permettant de le confirmer.

3. Autres traitements endoscopiques utilisant le courant électrique :

a) Vaporisation transurétrale de prostate : (105)

Développée initialement avec du courant électrique monopolaire, la vaporisation transurétrale de la prostate avait pour objectif théorique d'obtenir une hémostase immédiate et prolongée. La vaporisation est réalisée avec un résecteur classique muni d'une électrode endoscopique connectée à un générateur fournissant un courant d'une intensité pouvant être jusqu'à trois fois supérieure à celle de la RTUP monopolaire. Le passage de l'électrode sur le tissu prostatique provoque une vaporisation du tissu situé au contact de l'électrode. Cette technique ne permet pas d'obtenir de tissu pour l'analyse histologique.

❖ Vaporisation monopolaire :

Toutes les études randomisées ayant comparé la vaporisation et la résection monopolaire ont abouti aux mêmes conclusions. Le résultat symptomatique en terme d'IPSS ou de QDV semblait similaire, que ce soit à trois mois, 12 mois ou cinq ans (126) (127). Sur le plan urodynamique, les résultats étaient eux aussi identiques.

En termes de complications chirurgicales, il semblerait que la vaporisation monopolaire diminue de manière significative le risque de saignement par rapport à la RTUP monopolaire, avec une diminution du risque de transfusion sanguine d'un

facteur 5 (risque relatif = 0,19, $p = 0,0001$). Le taux d'infection urinaire paraît lui aussi être diminué par rapport à la RTUP monopolaire. En revanche, le taux de rétention urinaire à l'ablation de la sonde vésicale a été rapporté plus important après vaporisation, avec un risque relatif de 2,2. Enfin, plusieurs études ont suggéré une diminution d'environ 24 heures de la durée d'hospitalisation après vaporisation, données confirmées par la méta-analyse de dix études randomisées (128).

❖ Vaporisation bipolaire (129) (130) :

La vaporisation bipolaire est de développement plus récent et n'a été évaluée par rapport à la RTUP monopolaire que par deux études comparatives randomisées, une effectuée en Australie et l'autre en Grande-Bretagne. La durée opératoire était significativement plus longue chez les patients opérés par vaporisation bipolaire. Une seule de ces études a montré un avantage symptomatique (IPSS) à trois mois de la vaporisation bipolaire par rapport à la RTUP monopolaire. Néanmoins, aucune différence n'a été rapportée en terme de débit urinaire. Enfin, il n'y avait pas de différence significative de morbidité entre les deux procédures. Ces études de faible effectif et au suivi court ne permettent néanmoins pas d'évaluer de manière fiable cette technique, en particulier son avantage théorique lié à l'absence d'utilisation de glyocolle chez les patients ayant une prostate de volume élevé. Enfin, son avantage potentiel sur le risque de saignement reste à démontrer.

b) Vapo-résection transurétrale de prostate :

La combinaison de la résection et de la vaporisation prostatique aurait pour objectif théorique de bénéficier des avantages des deux techniques tout en évitant leurs inconvénients respectifs. En effet, la durée opératoire de la vaporisation est considérée comme plus longue que celle de la RTUP, bien que cela n'ait pas été clairement démontré. À l'opposé, le risque de saignement per et postopératoire est considéré comme inférieur avec la vaporisation, bien que cela n'ait été montré qu'avec la vaporisation monopolaire (128).

❖ Vapo-résection monopolaire (131) (132) :

Ce mode de vapo-résection est celui qui a été évalué avec le plus de recul. Son efficacité sur les symptômes (IPSS), le débit urinaire et la vidange vésicale (RPM) a été rapportée comme similaire à la RTUP monopolaire, que ce soit à trois mois, 12 mois, ou deux ans. Ces résultats ont été en outre confirmés par une méta-analyse de cinq études randomisées (niveau de preuve 1). Cette méta-analyse n'a par ailleurs pas montré de différence statistiquement significative entre vapo-résection et RTUP monopolaire concernant le taux de saignement ou le risque transfusionnel. La seule différence concernait la durée d'hospitalisation, légèrement inférieure après vapo-résection. Certains auteurs se sont intéressés plus spécifiquement à l'intérêt de la technique chez les patients ayant une prostate de volume élevé.

Dans une étude comparative randomisée versus RTUP n'ayant inclus que des patients ayant une prostate supérieure à 40 mL, la vapo-résection a permis de diminuer de manière significative les pertes sanguines, la durée d'irrigation vésicale ainsi que de sondage. Ces résultats suggèrent donc un bénéfice potentiel de la technique en cas de gros volume prostatique qui reste à confirmer par de larges études prospectives randomisées.

❖ Vapo-résection bipolaire (133):

L'utilisation d'un courant bipolaire permet d'effectuer la vapo-résection dans du sérum physiologique. Tout comme la vaporisation monopolaire, cette technique est de développement plus récent et l'évaluation de son intérêt est en cours. Peu de résultats sont donc disponibles. Une seule étude prospective a comparé de manière randomisée les résultats de la vapo-résection bipolaire par rapport à ceux de la RTUP monopolaire. Cette étude portait sur 51 patients et ne précisait pas le volume prostatique des patients opérés. Les résultats fonctionnels à trois mois n'étaient pas significativement différents en termes de score IPSS, QDV, et débit urinaire maximal. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence en termes de déglobulisation ou de diminution de la natrémie, bien qu'il existait une tendance vers une diminution moins importante de la natrémie en faveur des patients traités par vapo-résection bipolaire. Les durées de sondage vésical et d'hospitalisation étaient similaires dans chaque groupe. Cette étude suggère donc la faisabilité de la technique, mais ne permet pas de préciser ses avantages potentiels pour les patients ayant un gros volume prostatique ou étant à risque hémorragique.

4. Procédures mini invasives :

a) Procédure mini invasive utilisant le laser :

Le traitement chirurgical de l'HBP a changé au cours des 15 dernières années avec de nouvelles techniques telles que la thérapie au laser. Le mécanisme du principe de fonctionnement des lasers est un processus connu sous le nom d'émission stimulée de rayonnement. Les progrès de la technologie laser, une meilleure compréhension des interactions tissu-laser, des améliorations techniques et l'accumulation de l'expérience clinique ont produit des techniques et dispositifs concurrençant la RTUP.

Au cours des trois dernières décennies, divers types de lasers ont été introduits pour remplacer la RTUP(134) :

- néodymium : yttrium-aluminium grenat (YAG) ;
- holmium : yttrium-aluminium grenat (Ho : YAG) ;
- kalium de titanyle phosphate : YAG (KTP : Nd : YAG), et lithium : YAG (LBO : Nd : YAG) ;
- thulium (Tm) : yttrium-aluminium grenat (Tm : YAG) ;
- diode au laser.

Ces techniques consistent en la coagulation, la vaporisation, la résection, ou l'énucléation, en fonction de la longueur d'onde (**Figure28**), de la puissance et du type de l'émission laser (continu ou pulsé). Le principe du traitement au laser est basé sur l'interaction entre le faisceau laser et le tissu cible qui dépend de la réflexion, de la diffusion et de l'absorption(135)(**figure29**).

Historiquement, de nombreux traitements transurétraux par laser Nd : YAG ont été décrits pour le traitement de l'HBP : l'ablation laser visuelle de la prostate (VLAP) ; ablation laser de contact de la prostate (CLAP)(136); la coagulation interstitielle au

laser (CIT), et des techniques hybrides par Nd : YAG laser(137). Cependant, toutes ces techniques ont été remplacées par l'avènement de nouvelles techniques(138).

Au cours de la dernière décennie, le développement de la thérapie au laser, par coagulation, par vaporisation, par résection ou énucléation, a été spectaculaire. Les techniques HoLEP et photo-vaporisation de la prostate (PVP) sont les techniques les plus étudiées et dominant actuellement la scène du traitement au laser des TUBA associés à l'HBP(102).

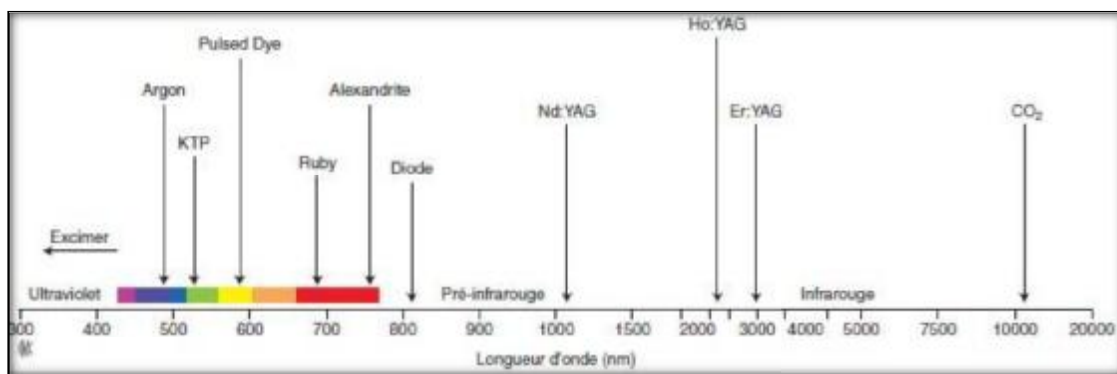
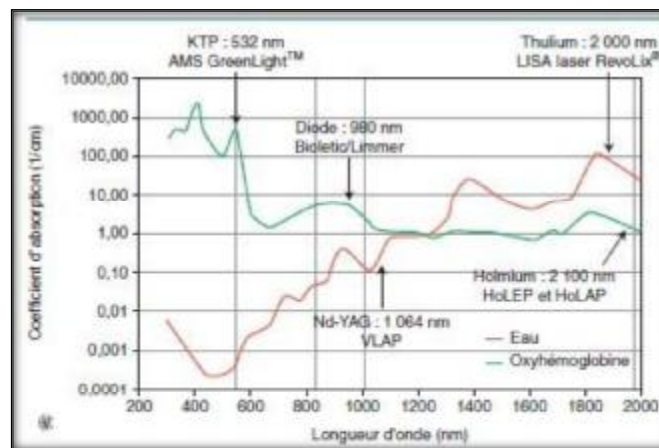


Figure 28 : longueur d'onde Laser(102)



HoLEP : énucléation de la prostate par laser holmium ; HoLAP : ablation de la prostate par laser holmium ; VLAP : ablation laser visuelle de la prostate

Figure 29 : Courbe de coefficient d'absorption en fonction des longueurs d'onde (101)

❖ Énucléation de la prostate par laser holmium (HoLEP) :

✓ Principe :

Le laser Ho : YAG fut d'abord testé pour vaporiser (HoLAP) ou résecter le tissu prostatique (HoLRP), puis on a développé l'HoLEP qui est un traitement endoscopique souvent comparé avec la RTUP et l'AVH, en termes de sécurité et d'efficacité(102).

L'énucléation laser représente l'équivalent endoscopique de l'adénomectomie par voie ouverte et est la forme la plus techniquement avancée de la chirurgie prostatique laser. L'HoLEP peut s'envisager pour toutes tailles de prostate, et les tissus peuvent être conservés pour l'histologie(139). Malgré ces avantages, la méthode HoLEP a été lente à se répandre. L'HoLEP est perçue comme étant une technique nécessitant une longue courbe d'apprentissage et exigeant une formation spécialisée.

L'avènement du morcellateur transurétral évite actuellement le processus fastidieux de fragmentation de la prostate, des lobes complets pouvant être retirés(140). Cette technique permet actuellement de traiter des prostates de grande taille qui auraient nécessité une intervention chirurgicale ouverte dans le passé.

✓ Equipement et technique opératoire :

- on utilise :(141)
 - un résecteur spécifique comportant une poignée dite de Gilling et un porte-fibre laser de Charrière 26 ;
 - le laser Holmium 100 watts ;(**figure 30**)
 - un néphroscope Ch 26 couplé à un morcellateur de tissus mous (**figure31, 32**).

Le morcellateur comprend une tige métallique à l'extrémité de laquelle tourne deux lames avec un système d'aspiration, une pièce à main, une pédale de commande, un générateur et un récipient de recueil pour le liquide d'aspiration et les copeaux de tissu. (**figure 33**)



Figure 30 : Générateur laser Holmium Luménis® 100 watts



Figure 31 : Poignée du morcellateur et néphroscope



Figure32 : morcellateur inséré dans le néphroscope



Figure 33 : Générateur du morcellateur

➤ Technique opératoire :(102)

- commencer la dissection du lobe latéral par incision muqueuse juste en dehors du verumontanum (**Figure 34.A**) ;
- étendre la dissection apicale d'arrière en avant autant que possible (**Figure 34.B**) ;
- disséquer la commissure antérieure (**Figure 34.C**) ;
- disséquer la partie distale de la muqueuse urétrale (**Figure 34.C**) ;
- compléter vers le col vésical et terminer l'énucléation du lobe latéral (**Figure 34.D, E**) ;
- utiliser le laser pour coaguler les saignements dès que nécessaire, assurer une hémostase complète ;
- changer pour un néphroscope : un néphroscope semi-rigide est placé dans la gaine avec les lames du morcellateur insérées dans le canal de travail ;
- initier le morcellement : le morcellateur est utilisé pour enlever les tissus de la prostate énucléée. Le morcellement ne doit commencer que lorsque le chirurgien est satisfait de la clarté de la vision. Il est crucial de maintenir une distension vésicale adéquate pendant le processus de morcellement afin d'éviter une plaie de la paroi de la vessie (**figure 34.F**) ;
- injecter 20 mg intraveineux de furosémide en fin d'intervention ;
- mettre une sonde urinaire 20 F à trois voies .La sonde urinaire est retirée une fois le patient rétabli de l'anesthésie ou le jour suivant.
- c'est une chirurgie ambulatoire ou parfois nécessite le séjour d'une nuit.

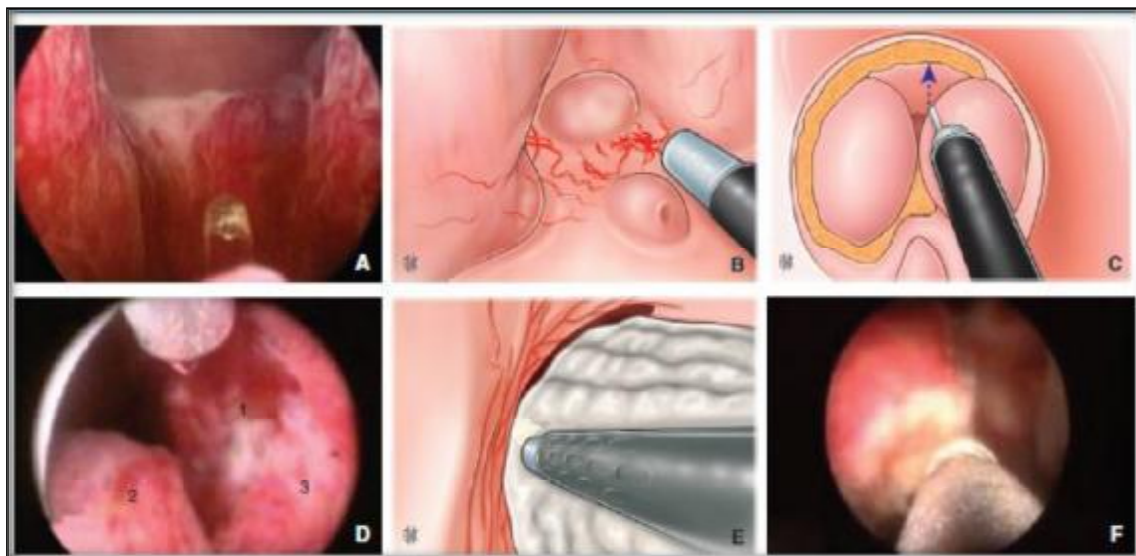


Figure 34: Procédure d'énucléation de la prostate par laser holmium (A à F). 1. Verumontanum ; 2. lobe latéral ; 3. sphincter

✓ Efficacité :

L'HoLEP a été évaluée par plusieurs études comparatives par rapport à la RTUP monopolaire(131) et l'AVH(142). D'après deux méta-analyses récentes, le résultat de l'HoLEP sur les symptômes (mesurés par l'International Prostate Symptom Score [IPSS]) et la qualité de vie (QDV) apparaissait au moins équivalent à la RTUP monopolaire à trois et 12 mois (niveau de preuve 1)(128)(143). Une étude prospective a suggéré un léger avantage de l'HoLEP sur la RTUP monopolaire en termes de diminution de l'IPSS à quatre ans, bien que la différence n'était pas significative(144). Sur le plan urodynamique, une étude comparant les deux techniques chez des patients ayant un volume prostatique supérieur à 40 mL a montré une augmentation plus rapide du débit urinaire maximal (Qmax) après HoLEP, mais la différence à 1 an n'était pas significative(145). Une autre étude a rapporté des paramètres urodynamiques similaires à 4 ans.

✓ Complications :

L'éjaculation rétrograde était un effet secondaire classique de l'HoLEP (96 %). Les complications rapportées étaient principalement : la sténose urétrale (10 %), la perforation vésicale par le morcellateur (9 %), la rétention aiguë d'urine (8 %) et la dysfonction érectile (8 %)(146). Les taux de rétention et d'incontinence urinaire, de sténose urétrale et d'infection urinaire n'étaient pas statistiquement différents après HoLEP et après RTUP monopolaire. En revanche, plusieurs études comparatives ont suggéré un bénéfice potentiel de l'HoLEP sur le risque de saignement, bien que le nombre trop faible de patients ne permettait pas de conclure(131)(144). Ces résultats ont été néanmoins appuyés par une méta-analyse de cinq études comparatives, concluant que le risque de transfusion après RTUP monopolaire était quatre fois plus important qu'après HoLEP(niveau de preuve 1).Ce bénéfice potentiel de l'HoLEP en a fait pour certains une technique de choix chez les patients à risque de saignement.

✓ Conclusion :

l'HoLEP est au moins aussi efficace que la RTUP. Malgré l'absence de différences statistiquement significatives en termes de morbidité globale, les complications semblent être moins fréquentes après HoLEP. En outre, le suivi à long terme des HoLEP montre d'excellents résultats postopératoires. Ces résultats, ainsi que le fait que la technique soit indépendante de la taille de la glande, contrairement à la RTUP, fait de l'HoLEP un concurrent sérieux au traitement de référence de l'HBP qu'est la RTUP(113).

❖ Photo vaporisation de la prostate par Laser Greenlight :

✓ Types de Laser Greenlight :

La gamme Greenlight Laser type AMS utilise trois sources de puissance différentes : PV d'une puissance de 80 watts, HPS (120 watts) et depuis peu de temps l' XPS (180 watts).(147)

✓ Laser Greenlight PV :(148)

Le laser KTP/532 utilise le même milieu laser que le laser Nd : YAG. Dans ce système, le faisceau infrarouge produit par la source Nd : YAG excité par une lampe flash passe au travers d'un deuxième cristal de phosphate de potassium et de titanyle (KTP). Le cristal de KTP convertit une partie de la lumière infrarouge en lumière visible dans la partie verte du spectre. La longueur d'onde de ce rayonnement est 532 nm.

✓ La fibre HPS :(149)

Ce laser est légèrement différent, puisqu'il ne s'agit plus d'une lampe flash excitante, mais d'une diode qui permet une excitation continue du YAG. Le cristal de ktp a été remplacé par un LBO (Lithium Triborate LiB_3O_5) permettant au laser une montée en puissance sans surchauffe jusqu'à 120 watts. La modification de la technologie permet une certaine amélioration notamment un refroidissement à l'air donc une suppression du refroidissement à l'eau et surtout l'utilisation d'une prise électrique standard de 32 A(**Figure 35**) et la suppression des volumineuses prises de 64 A que nous avons avec le laser ktp.



Figure 35 : Prise électrique du Laser Greenlight

Tableau 36 : Comparaison entre le GreenLight HPS et le GreenLight PV

	Greenlight HPS	Greenlight PV
Faisceau de sortie	<ul style="list-style-type: none"> -Faisceau laser à émission Continue. -Pas d'effet «flashing» 	<ul style="list-style-type: none"> -Star Pulse -Phénomène de «flashing» à l'écran
Interface utilisateur	<ul style="list-style-type: none"> -Sélection main libre de mode/état du système. -Contrôle du système par le chirurgien via la pédale « Quick Switch » permettant la sélection des modes VAPO/COAG 	<ul style="list-style-type: none"> -Commande manuelle par bouton rotatif -Etat et mode du laser contrôlés par un intervenant externe.
Performance	<ul style="list-style-type: none"> -Vaporisation plus rapide -Faisceau de haute qualité = faisceau plus focalisé = puissance max -Plus de souplesse sur la distance de travail fibre/tissus 	<ul style="list-style-type: none"> -Vaporisation efficace - Divergence du faisceau plus large.
Technique	<ul style="list-style-type: none"> -1-3 mm -Vaporisation constante et soutenue indépendamment de la distance de travail fibre/tissus - Technique chirurgicale sans contact 	<ul style="list-style-type: none"> -0,5 mm -Marge de manœuvre étroite fibre/tissus Inflexible sur la durée de vie de la fibre -Technique chirurgicale « au contact »

✓ La fibre XPS :(150)

Depuis sa description par Malek et al, le laser KTP (potassium titanyl–phosphate) 80W, a eu deux améliorations importantes dans son dispositif, à savoir un pouvoir accru avec l'utilisation du lithium triborate offerts par les systèmes HPS 120W (2006) et 180W XPS (2010) qui ont permis **un meilleur rapport temps–efficacité** dans le traitement du tissu. La seconde mise à niveau a été : la fibre MoXy à refroidissement liquide qui apporte une importante **amélioration de la vitesse et de l'efficacité** lors de la vaporisation en réduisant la dévitrification des débris de tissus (**figure 36**).

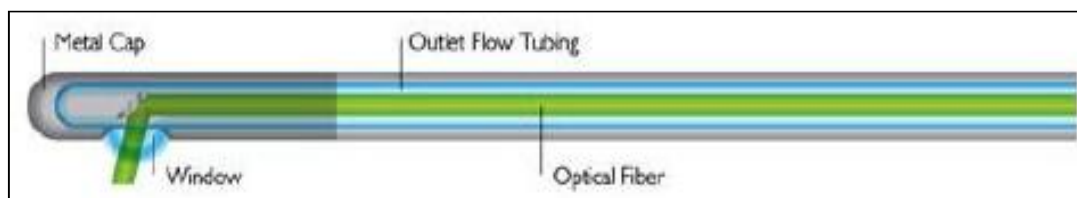


Figure 36 : la fibre MoXy à refroidissement liquide(150)

Pour obtenir le profil d'innocuité éprouvé du système Green Light HPS et améliorer le taux de vaporisation, la puissance du système XPS /Moxy a été augmentée de 50% tout en augmentant la surface traitée par le faisceau laser de 50% (0,28 mm² contre 0,44 mm²) (**figure 37**). L'avantage commun du système XPS et de la fibre Moxy est un effet de vaporisation plus large. Par rapport aux systèmes de première et deuxième génération, le dernier modèle XPS augmente considérablement la vitesse d'élimination de tissu (deux fois la vitesse du HPS) et la longévité des fibres (souvent 1 fibre par cas), (**figure 38**).

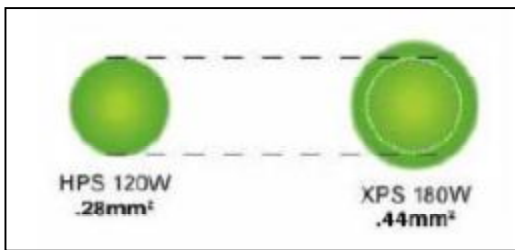


Figure 37: Différence de surface entre système HPS120 et XPS180

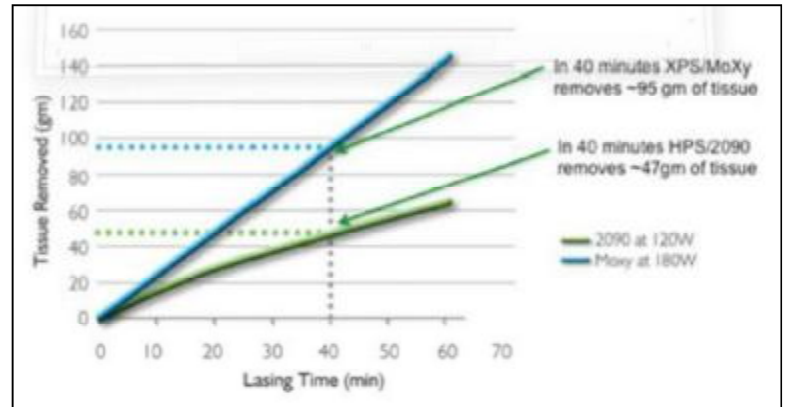


Figure 38 : Démonstration du modèle in vitro du gain de temps offert

✓ Méthode d'utilisation du Laser Greenlight :

La PVP est réalisée avec un Laser Greenlight HPS 120W ou XPS 180W avec une fibre à usage unique(**figure 39**), en utilisant un cystoscope CH 23(**figure 40**) avec un seul canal opérateur(**figure 41**), un optique de 30°, et sous irrigation par du sérum physiologique chauffé.



Figure 39: extrémité distale de la fibre laser



Figure 40: Endoscope CH 23 muni d'un canal opérateur



Figure 41 : La fibre insérée dans le canal opérateur

La PVP peut être réalisée sous anesthésie locale ou sous anesthésie locorégionale et en chirurgie ambulatoire. L'installation du patient se fait en position gynécologique(151).



Figure 42 : Chirurgien utilisant le laser Greenlight chez un malade en position gynécologique (152)

✓ Technique opératoire :(102)

Comme avec tous les lasers, le chirurgien doit impérativement porter des lunettes de sécurité. Ces lunettes doivent inclure un filtre coloré.

- Début de l'intervention : On débute par la cystoscopie elle-même afin d'évaluer les repères anatomiques et de déterminer le degré d'obstruction par un lobe médian éventuel.
- Vaporisation du lobe médian : On commence à vaporiser le lobe médian au col de la vessie par une rotation lente de la fibre de 30 à 40° et l'on continue jusqu'à ce que les fibres capsulaires soient visualisées avant de progresser vers l'apex et le verumontanum.(figure 43.b)
- Vaporisation des lobes latéraux : On applique l'effet laser à partir du col de la vessie jusqu'au verumontanum (d'abord d'un côté puis de l'autre) sur les lobes latéraux. L'objectif général est de créer une surface concave. On débute en haut au niveau du col vésical en utilisant un mouvement de balayage vers le bas. Puis on fait tourner le cystoscope de 60 à 90° tout en maintenant la caméra vidéo sur un plan vertical fixe. Une fois que le lobe latéral a été suffisamment vaporisé, on fait tourner doucement le champ d'application sur le lobe controlatéral et l'on répète le même processus.(figure 43.c)
- Traitement d'un tissu antérieur : On tourne la tête du cystoscope (180°) vers le bas, en maintenant la caméra vidéo à son plan vertical fixe original. On réduit la puissance en commençant par vaporiser au niveau du col de la vessie, en balayant de gauche à droite, en progressant vers le bas. Le tissu antérieur apical doit être vaporisé avec prudence, en conservant à l'esprit la position exacte de la structure sphinctérienne. (Figure 43.d)
- Endoscopie de contrôle : Lorsque la vaporisation du tissu est achevée, le cystoscope est positionné au verumontanum et orienté vers la vessie.

L'aspect doit être celui d'une cavité comme après RTUP. Puis on vide la vessie afin de vérifier que la loge prostatique reste bien ouverte.

- Vérification de l'hémostase ;
- Vérification des orifices urétéraux : Les deux orifices urétéraux et le trigone sont vérifiés en fin d'intervention. On remplit la vessie avec une solution saline, on retire le cystoscope et l'on contrôle le débit de vidange vésical et la couleur du liquide. (figure 44)

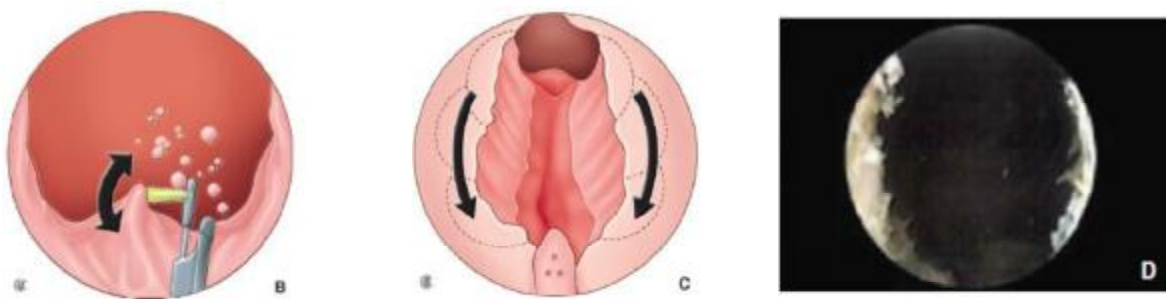


Figure 43: Procédure de la photo vaporisation de la prostate



Figure 44 : Image montrant le résultat dans le postopératoire immédiat

✓ Efficacité :

Bien que la VPP soit jugée efficace sur les symptômes et le débit urinaire, plusieurs études prospectives récentes(152), ainsi qu'une méta-analyse, ont suggéré une supériorité de la RTUP monopolaire à trois, six et 12 mois sur le score IPSS (niveau de preuve 1). En effet, des troubles irritatifs invalidants à type d'urgenturie et de pollakiurie sont souvent rapportés après VPP. Ces symptômes irritatifs concernent entre 10 et 26 % des patients(153). Ils sont le plus souvent spontanément résolutifs.

Sur le plan urodynamique, une méta-analyse a suggéré une augmentation plus rapide du Qmax après RTUP monopolaire(128). La différence entre les deux groupes diminuait avec le temps et n'était plus significative après la première année. Après trois ans, il n'existait pas de différence urodynamique (niveau de preuve 2)(154)(155).

Les résultats à long terme de la VPP sont encore insuffisamment évalués du fait de l'absence de recul. Il semblerait néanmoins que le taux de traitement itératif soit plus élevé après VPP qu'après RTUP monopolaire. Dans la méta-analyse de Lourenco, l'analyse des résultats de neuf études randomisées a montré un taux global de retraitement de 9,3 % après VPP versus 5,4 % après RTUP monopolaire, mais la différence n'était pas significative ($p = 0,06$). Le risque de traitement itératif semble être associé au volume prostatique(156), les patients ayant une prostate supérieure à 80 mL étant plus à risque que ceux ayant une prostate plus petite.

✓ Complications :

- Syndrome irritatif(157) : Le taux d'impériosités mictionnelles postopératoires a varié de 0 à 19% selon les séries.
- Hémorragie : Le principal avantage de la VPP réside dans son faible risque hémorragique. Dans une étude prospective récente ayant comparé VPP et RTUP monopolaire, le taux de transfusion était de 8 % après RTUP alors qu'il était nul après VPP.

- Les complications sexuelles(157) : Le pourcentage d'éjaculation rétrograde rapporté varie selon les séries entre 8 et 55% des cas. Ces résultats apparaissent très variables d'une série à l'autre mais sont toujours largement inférieurs à ceux rapportés pour la RTUP.
- Sténose de l'urètre et/ou du col vésical : Le nombre de sténoses de l'urètre et/ou du col vésical a varié selon les séries de 0.08 à 4.6%. Le manque de recul à long terme peut laisser supposer que ces chiffres soient plus importants que prévus.
- Rétention urinaire : Le taux de rétention urinaire postopératoire a été rapporté entre 3,5 et 15,3 % en fonction des séries(158). Cette complication apparaît être plus fréquente après VPP qu'après RTUP monopolaire (niveau de preuve 1).
- Les complications infectieuses : La vaporisation prostatique par laser Greenlight ne semble pas engendrer un taux de complications infectieuses supérieur à celui des résections transurétrales.

❖ **Vaporésection de la prostate au laser thulium :**

La résection laser de la prostate, qui avait été abandonnée il y a quelques années avec le Nd : YAG, s'est à nouveau développée récemment avec l'avènement du laser thulium (Tm : YAG), produisant un faisceau d'une longueur d'onde modulable entre 1,75 et 2,22 nm, et dont les propriétés de vaporisation et de coagulation ont été rapportées excellentes à une puissance de 50 W(159)(160).

L'effet obtenu est une section du tissu prostatique avec vaporisation concomitante. La technique consiste à positionner la fibre laser plus ou moins tangentiellement au lobe prostatique et à effectuer des mouvements d'arcs de cercle afin de couper des copeaux.

Une étude chinoise récente, prospective et randomisée, a comparé cette technique avec la RTUP monopolaire(161). 100 patients consécutifs ont été randomisés pour être opérés par laser Thulium (n = 52) ou RTUP monopolaire (n = 48). Il n'existait pas de différence de débit urinaire préopératoire entre les deux groupes. Les auteurs ont rapporté des temps opératoires équivalents. En revanche, la durée de sondage vésical ainsi que la durée d'hospitalisation étaient plus longues après RTUP ($p < 0,0001$).

Enfin, les auteurs ont rapporté une diminution significative du saignement après laser thulium. Ces résultats préliminaires suggèrent donc à la fois la faisabilité et le bénéfice potentiel de cette technique en termes de saignement (niveau de preuve 2). D'autres études sont nécessaires pour confirmer les propriétés hémostatiques du laser thulium et ses résultats à plus long terme.

b) Autres procédures mini invasives :**❖ Techniques mini-invasives utilisant les micro-ondes (TUMT) :****✓ Principe :(162)**

Le principe de cette technique consiste à augmenter la température locale au niveau de la zone adénomateuse en délivrant des micro-ondes par voie transurétrale. Le rationnel de la technique repose sur son caractère mini-invasif et sa faible morbidité.

✓ Technique :(162)

Les modules de thermothérapie sont composés d'un générateur, d'un système de refroidissement et d'un cathéter introduit jusque dans l'urètre prostatique. Le générateur permet de délivrer les micro-ondes et de mesurer la température au bout du cathéter urétral, et au niveau du rectum. Les appareils disponibles diffèrent principalement dans la forme du cathéter, les caractéristiques de l'applicateur et les logiciels d'administration de l'énergie et de contrôle de sécurité.

✓ Efficacité :**➤ Par rapport à la résection transurétrale de prostate monopolaire :**

Les résultats à un an en terme de débit urinaire et de symptômes sont en faveur de la RTUP monopolaire. Après thermothérapie, la diminution des symptômes est plus lente et faible (niveau de preuve 1)(163).

Plusieurs études comparatives ainsi que deux méta-analyses ont rapporté que le score IPSS à 3 mois et 12 mois était significativement plus bas après RTUP monopolaire. De plus, l'augmentation du Qmax est plus importante après RTUP monopolaire (niveau de preuve 1)(128)(164). D'après l'analyse de Hoffman et al. le Qmax des patients opérés par thermothérapie ne serait amélioré que de 70 % au bout d'un an. En comparaison, l'amélioration serait de 119 % après RTUP monopolaire.

À plus long terme, les taux de réintervention ont été rapportés significativement plus élevés après thermothérapie, suggérant une perte d'efficacité avec le temps. Les études ayant le recul le plus élevé concernaient des patients traités par thermothérapie à faible énergie : les taux de réintervention variaient de 20 à 80 % à deux ans et dépassaient 80 % à cinq ans (niveau de preuve 2)(165). Une étude comparative randomisée publiée récemment a rapporté la nécessité d'un traitement itératif chez 10 % des patients traités par thermothérapie et 4,3 % des patients traités par RTUP après cinq ans de suivi (niveau de preuve 2).

➤ Par rapport au traitement médical :

En comparaison avec les alpha-bloquants, la thermothérapie a prouvé sa supériorité en terme de score fonctionnel et de débit urinaire après 18 mois de suivi (niveau de preuve 2).

La thermothérapie a aussi été évaluée chez les patients en rétention d'urine. Malgré une efficacité initiale chez plus de 80 % des patients(166), le risque de récidence à cinq ans est voisin de 60 % (niveau de preuve 3)(167).

✓ Complications :(162)

Le principal avantage de la technique repose sur sa faible morbidité. En effet, plusieurs études comparatives, ainsi que plusieurs méta-analyses, ont rapporté une morbidité plus faible de la thermothérapie par rapport à la RTUP monopolaire .

Les taux de rétention par caillotage vésical, de ré-hospitalisation, de transfusion sanguine et de TURP syndrome ont été rapportés comme significativement plus élevés après RTUP monopolaire. Ces résultats ont été néanmoins pondérés récemment par la méta-analyse de Lourenco, suggérant des complications hémorragiques certes plus faibles après thermothérapie, mais de manière non significative.

À plus long terme, le risque de sténose urétrale est significativement plus faible après thermothérapie (niveau de preuve 1). En revanche, la durée du sondage vésical

a été rapportée plus longue après thermothérapie, et les symptômes postopératoires à type d'urgenterie et de dysurie ont été rapportés comme plus fréquents. Les taux rapportés de dysfonction érectile et d'éjaculation rétrograde sont significativement moins élevés par rapport à la RTUP monopolaire (niveau de preuve 1).

✓ Conclusion :

Bien que les résultats fonctionnels de la thermothérapie soient inférieurs à la RTUP monopolaire (niveau de preuve 1), son caractère mini-invasif et sa faible morbidité en font une alternative intéressante pour les patients âgés ou ayant de lourdes comorbidités. Néanmoins, plusieurs facteurs prédictifs d'échec thérapeutique sont à prendre en compte, en particulier l'âge élevé, un petit volume prostatique, et la délivrance d'une faible énergie au moment de la procédure(164)(167).

❖ Techniques mini-invasives utilisant la radiofréquence :

✓ Principe : (168)

La thermothérapie par radiofréquence d'une HBP est une procédure de thermothérapie prostatique à haute énergie.

Le système de radiofréquence monopolaire de type Prostiva® (auparavant appelé TUNA [transurethral needle ablation]), utilise un courant de radiofréquence monopolaire de basse fréquence qui entraîne une nécrose de coagulation par chauffage. Des électrodes sont plantées sous contrôle endoscopique dans la zone prostatique à traiter. Le courant qui circule (pendant 3 à 5 minutes) entraîne une élévation locale de température d'environ 100 °C dans un rayon de 0,5 cm autour de l'électrode. Le nombre d'applications des électrodes dépend de la taille de l'adénome à traiter (**figure 45**).

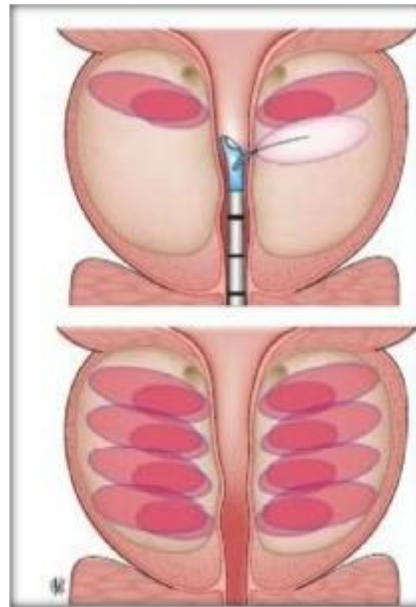


Figure 45 : Principe de traitement par Radiofréquence

✓ Technique opératoire :

➤ Matériel : **(Figure 46.47)**(168)

- un générateur de radiofréquences Prostiva® (réutilisable) qui délivre une énergie de radiofréquence par deux canaux de sortie de 15 watts ;
- une poignée de traitement (stérile à usage unique), fournie sous forme d'un kit composé de la poignée elle-même, de la tubulure d'irrigation et de l'électrode de masse ;
- un cystoscope 0° ;
- un échographe pour mesurer la taille de la prostate et pour réaliser l'anesthésie locale par bloc péri-prostatique.

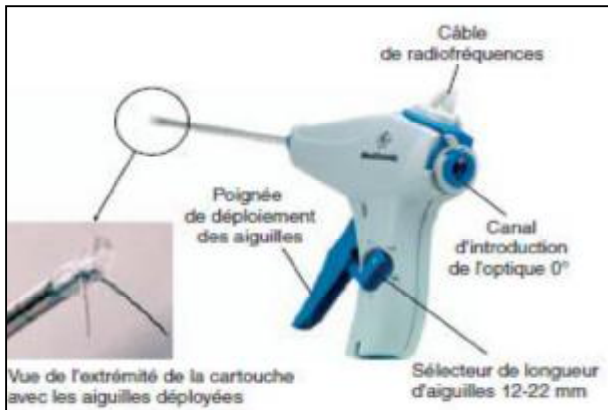


Figure 46 : Représentation de la poignée de traitement et du système d'aiguilles rétractables

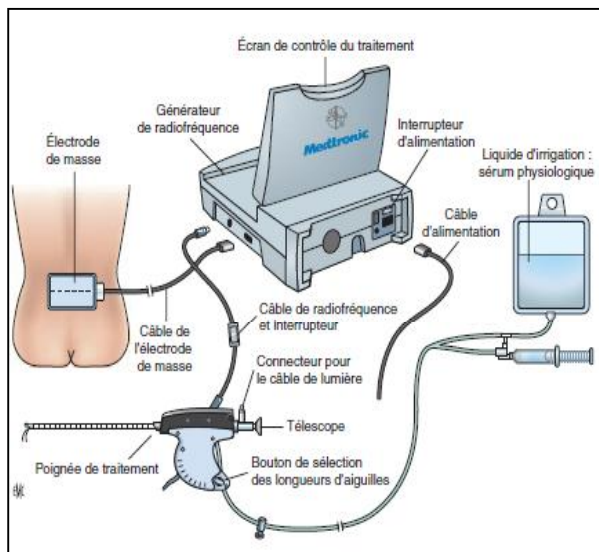


Figure 47 : Représentation schématique du matériel prêt avant utilisation avec le raccordement au générateur de radiofréquence, au système d'irrigation et à l'électrode de masse.

L'intervention est réalisée par voie transurétrale sous anesthésie locale ou sédation, et peut être organisée dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire. Le patient reçoit quelques heures avant le traitement une antibioprophylaxie (céphalosporine de troisième génération) et aura eu un lavement évacuateur de l'ampoule rectale(168).

Sous échographie transrectale on réalise la mesure de la largeur transversale de la prostate qui permet de définir la longueur à donner aux aiguilles, et aussi la longueur entre le verumontanum et le col vésical qui permet de définir le nombre de plans de traitement.

Le générateur est mis sous tension et le sélecteur de longueur d'aiguilles est mis sur la valeur appropriée .On procède à l'introduction de l'endoscope dans l'urètre. Le col de la vessie et le verumontanum sont repérés.

Le traitement de chaque lobe prostatique, droit, gauche, et lobe médian s'il existe est débuté à 5 mm de distance du col de la vessie. La poignée est tournée vers le lobe approprié et les aiguilles sont déployées, introduites dans le parenchyme prostatique (**figure 48**).La délivrance de l'énergie de radiofréquence est débutée, la durée de traitement est automatiquement programmée sur 2 mm 20 s .Il faut surveiller sur l'écran la température de l'urètre pendant le traitement ; si elle atteint 43°, il faut irriguer pour la faire redescendre.

À la fin du traitement, la vessie est semi-remplie de façon à savoir en peu de temps après le traitement si le patient peut uriner spontanément. Si ce n'est pas le cas une sonde est mise en place pour 48 heures. Un traitement associant anti-inflammatoire, alphabloquants et antibiotiques est prescrit pour 10 jours.

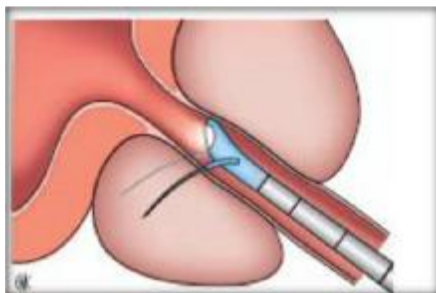


Figure 48 : Représentation schématique du traitement d'un lobe prostatique

✓ Efficacité :

Une amélioration des symptômes a été rapportée dans 40 à 70 % des cas(169). Cette amélioration semble persister avec le temps comme le suggère une étude prospective récente de la technique réalisée chez 188 patients(170). Après un suivi moyen de cinq ans, 78 % d'entre eux avaient toujours un score IPSS au moins inférieur à la moitié de leur score préopératoire (niveau de preuve 2). En revanche, cette même

étude a montré que seulement un quart des patients avaient une amélioration de plus de 50 % du Qmax préopératoire après cinq ans de suivi. Une reprise du traitement médical de l'HBP a été nécessaire chez 6 % des patients, une deuxième séance de TUNA chez 4 %, et un traitement chirurgical chez 11 % des patients(170). Une étude rétrospective réalisée en France a rapporté un taux de réintervention proche de 50 % à 20 mois.

Plusieurs études comparatives randomisées ont évalué la radiofréquence par rapport à la RTUP monopolaire (171). Les données de ces études ont été regroupées dans la méta-analyse récente de Lourenco et al (128). Les scores IPSS à trois et 12 mois était significativement plus améliorés après RTUP. De même, le débit urinaire à 3 et 12 mois était significativement plus élevé après RTUP (niveau de preuve 1). La qualité de vie à 12 mois était plus élevée après RTUP monopolaire, mais la différence n'était pas significative.

✓ Complications :

En post-opératoire, le taux de rétention urinaire varie de 13 à 42 %. Au bout de sept jours, 95 % des patients ont des mictions spontanées(169). La continence urinaire n'est pas affectée. Les symptômes irritatifs sont fréquents. Ils persistent pendant quatre à six semaines(169).

✓ Conclusion :

La radiofréquence apparaît être une technique simple et de morbidité faible. Bien que d'efficacité moindre par rapport à la RTUP monopolaire (niveau de preuve 1), ses résultats à court terme montrent une amélioration de plus de 50 % des symptômes et du débit urinaire. Néanmoins, la durabilité de cette amélioration est de plus en plus remise en question (162).

❖ Prothèses urétrales : (162) (172)

Les prothèses urétrales ou <stents prostatiques> sont utilisées dans l'HBP dans des indications diverses mais limitées. Ces prothèses peuvent être permanentes ou temporaires. Quel que soit le type de prothèse utilisé, elles sont le plus souvent mal tolérées en raison de l'exacerbation des symptômes et de douleurs périnéales.

✓ Prothèses permanentes :

Les prothèses permanentes s'épithélialisent. Elles peuvent être utilisées en cas de rétention urinaire chez des patients âgés dont l'état général contre-indique la chirurgie.

Le risque de migration, d'incrustation et de sténose est élevé, et leur retrait peut être difficile.

Les différentes prothèses permanentes développées ne sont actuellement plus commercialisées (figure 49).

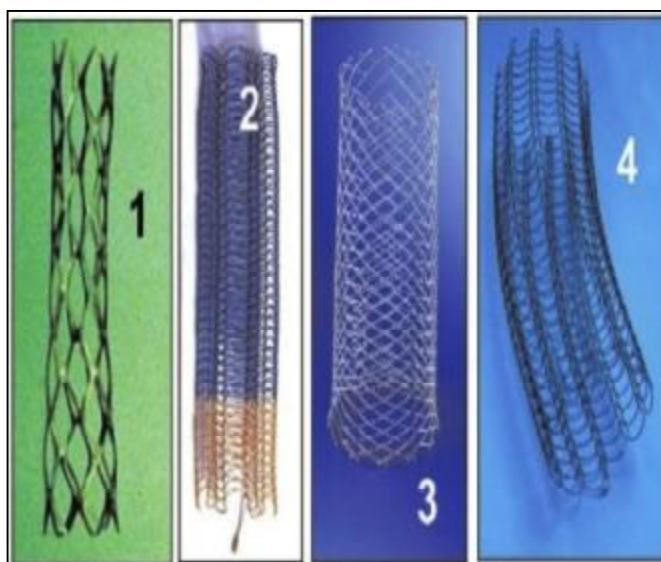


Figure 49 : Les prothèses urétrales prostatiques définitives

1. ASI® ou Titan®, 2. Memotherm®, 3. Urolume Plus®, 4. Ultraflex®.

✓ Prothèses temporaires :

Les prothèses urétrales temporaires (**figure 50**) peuvent être biodégradables ou non et ne s'épithélialisent pas. Elles ont été utilisées soit en attente de la chirurgie, soit après chirurgie mini-invasive telle que la thermothérapie par micro-onde. Seules les prothèses Urospiral (n 8) et Memokath (n11) sont disponibles en 2013 en France.

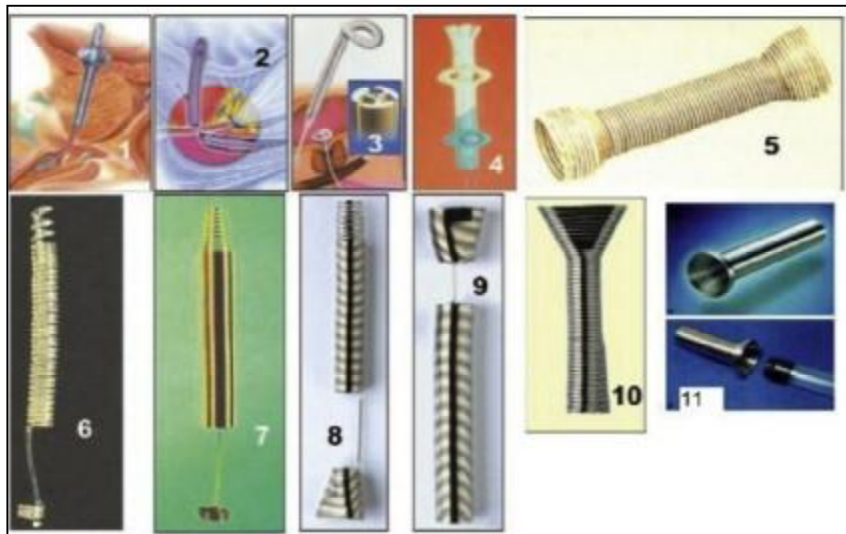


Figure 50: Les prothèses urétrales prostatiques temporaires

1. Spanner®.
2. Trestle®.
3. Conticath®
4. IntraUréthral Catheter® (IUC).
5. Enduro®
6. Biofix® ou Spiroflo®
7. Prostatkath®.
8. Urospiral®.
9. Urethrospiral®.
10. Diabolo®.
11. Memokath®028

La prothèse temporaire la mieux évaluée est la prothèse Memokath. Une étude a été publiée par Perry et al. Sur une série de 211 hommes qui ont été appareillés avec 217 prothèses sur une période de huit ans. Les résultats ont été donnés en fonction du score IPSS qui en préopératoire était de 20,3 et qui à trois mois a passé à 8,2. Cependant, 38 % des hommes sont décédés au cours des huit ans de suivi avec leur prothèse en place, 34 % sont restés en vie avec leur prothèse, 23 % ont vu leurs prothèses retirées en raison d'un échec et 4 % retirées car n'étaient plus nécessaire.

En cours de suivi, 13 % des prothèses ont migré et un repositionnement de celle-ci a été nécessaire chez 16 % des patients. La tolérance de ces prothèses était jugée acceptable avec 3 % de douleurs, 3 % d'hématurie, 6 % d'incontinence et 6 % d'infections urinaires.

✓ Conclusion :

En raison du taux de complications telles qu'incrustation, déplacement prothétique, infection urinaire et douleur périnéale, l'utilisation des prothèses urétrales devrait être exceptionnelle, et réservée aux patients en rétention chronique d'urine, ayant une sonde vésicale à demeure et pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée.

c) Techniques émergentes :

❖ Injections d'éthanol :

✓ Technique :

L'éthanol pur déshydraté (95 à 98%) est injecté dans le parenchyme prostatique. Il provoque une inflammation, une nécrose de coagulation avec une dénaturation des protéines et lyse de la membrane cellulaire et enfin, l'atrophie et l'ablation du tissu prostatique entraînant la formation de la cavité. Cependant, le mécanisme d'action exact n'est pas clair (37).

Les injections intra-prostatiques d'éthanol peuvent être effectuées par voie transurétrale (173) ou périnéale (174). Le volume d'éthanol à injecter dépend du volume prostatique et variait entre 2 et 14 ml dans les séries publiées. D'après les résultats d'une étude multicentrique randomisée, le résultat ne serait pas dose dépendant (175). Un cathéter spécifique peut être utilisé pour l'injection (Prostaject™). La procédure peut être réalisée sous anesthésie locale, bien qu'une anesthésie locorégionale ou générale soit souvent nécessaire. La plupart des patients nécessitent un sondage vésical en postopératoire.

✓ Résultats : (173) (176)

Il n'existe pas actuellement d'étude comparative ayant évalué les injections d'éthanol par rapport aux autres techniques chirurgicales. Les résultats fonctionnels ont été évalués par des études longitudinales, avec une durée moyenne de suivi allant de six à 48 mois. Bien que la plupart de ces études aient rapporté une amélioration symptomatique et urodynamique, les taux rapportés de réintervention (seconde série d'injections) étaient importants au cours de la première année.

Dans l'étude de Goya et al. ayant rapporté les résultats à 3 ans, 41 % des patients avaient eu une intervention additionnelle à la fin du suivi (niveau de preuve 2).

✓ Complications :

Deux cas de complication grave ont été rapportés. Il s'agissait de nécrose de vessie. Les complications les plus fréquentes sont les troubles irritatifs (40 %) et l'hématurie (40 %). D'autres complications ont été rapportées, incluant l'infection urinaire, la rétention aiguë d'urine, l'éjaculation rétrograde, la sténose urétrale et la dysfonction érectile.

✓ Conclusions :

L'injection d'éthanol est une technique mini-invasive faisable mais dont la place reste à déterminer au sein des différentes options chirurgicales. Une plus ample évaluation permettrait de préciser la reproductibilité de la technique, ainsi que d'évaluer les résultats à long terme. Des études comparatives randomisées sont nécessaires avant de pouvoir recommander cette technique en pratique courante.

❖ **Injections de Toxine botulique :**

✓ Principe :

La toxine botulique est une neurotoxine bactérienne produite par des bactéries Gram positif anaérobie, les clostridia. Sept séro-types (A à G) sont issus de la bactérie *Clostridium botulinum*, différenciés par leurs propriétés antigéniques. Seules les neurotoxines A (BONT-A) et B sont utilisées en thérapeutique(177).

En urologie, la toxine botulique est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne résistant aux traitements médicaux(178).

Plusieurs études expérimentales ont été menées afin d'évaluer le mode d'action de la BONT-A dans l'HBP. Elle semble agir en bloquant la contraction musculaire lisse (composante dynamique de l'HBP) et en réduisant le volume prostatique (composante statique de l'HBP).Les injections de BONT-A pourraient également engendrer une décroissance du nombre de récepteurs alpha 1a-adrénergiques(179). Cette décroissance est dose-dépendante et vient compléter l'efficacité du blocage en

diminuant la sensibilité des cellules musculaires lisses aux stimuli adrénérgiques. L'injection de la toxine peut s'effectuer par voie transpérinéale, transurétrale, et transrectale.

✓ Résultats : (162)

Deux revues systématiques de la littérature ont identifié une dizaine d'études ayant évalué la toxine botulique dans cette indication. Les patients sélectionnés avaient des troubles urinaires nécessitant un traitement médical ou une sonde à demeure en raison d'une rétention d'urine aiguë ou chronique. Le volume prostatique variait entre 20 et 106 ml. Par ailleurs, une étude prospective randomisée a comparé l'efficacité de la toxine botulique par rapport au placebo, mais le nombre de patients était limité (n = 30), ainsi que la durée du suivi (2 mois).

Toutes les études longitudinales ont suggéré une amélioration des symptômes après injection de toxine botulique A. La plupart d'entre elles ont montré une augmentation précoce et significative du Qmax, ainsi qu'une diminution du résidu post mictionnel. Chez les patients ayant une rétention urinaire avant injection de la toxine botulinique, la plupart pouvaient uriner spontanément après 1 mois. Le point commun à ces études était la durée de suivi courte, ne dépassant pas 20 mois. Le bénéfice induit par le traitement sur les symptômes variait entre trois et 12 mois en fonction des séries.

Dans l'étude de Maria et al. L'injection de toxine botulique A entraînait une réduction significative de l'IPSS à un et deux mois par rapport au placebo (niveau de preuve 2). La différence était aussi significative en termes de débit urinaire (Qmax). Le résidu post-mictionnel était significativement diminué après traitement dans le bras toxine botulique, de même que par rapport au bras placebo. Enfin, la réduction du volume prostatique était significativement plus importante après injection de toxine botulique.

✓ Complications : (162)

L'injection de toxine botulique A était bien tolérée dans les différentes études, et ne nécessitait pas de traitement antalgique en postopératoire. Les patients peuvent bénéficier d'un cathétérisme urétral ou effectuer des sondages intermittents après injection (1 semaine à 1 mois). L'injection de la toxine botulinique ne semble avoir aucun impact sur la fonction sexuelle. Les effets à long terme ne sont pas évalués, de même que les conséquences potentielles d'injections répétées de toxine.

✓ Conclusions :

Les études préliminaires ont suggéré la faisabilité de la technique ainsi que son intérêt potentiel chez les patients ayant des symptômes réfractaires au traitement médical. Néanmoins, le faible niveau de preuve apporté par ces études ne permet pas encore de recommander l'injection de toxine botulique A en pratique courante. Des études prospectives multicentriques et randomisées comparant ce traitement aux autres techniques chirurgicales permettront dans l'avenir de préciser la place des injections de toxine botulique A au sein de l'arsenal thérapeutique.

IX. Suivi :

A. 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.

B. 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 anti muscarinique), 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.

C. Traitement chirurgical :

Les patients doivent être revus 4 à 6 semaines après l'ablation de la sonde pour évaluer le résultat du traitement et les complications. Si les patients sont soulagés et ne présentent pas de complication, il n'est pas nécessaire d'organiser d'autre suivi.

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

X. Conclusion : synthèse globale (42)

Le choix du type de traitement dépend des données de l'évaluation initiale, des préférences du patient, des potentialités du traitement pour l'amélioration des symptômes, des attentes en termes de rapidité d'effet, d'efficacité, d'effets secondaires, de qualité de vie, de progression de la maladie (**tableau 37**).

Tableau 37 : Vitesse d'efficacité et influence sur les paramètres de base des traitements médicaux et chirurgicaux des SBAU non neurologiques de l'homme.

Traitement	Début d'efficacité	SBAU	Qmax	Volume prostatique	RPM	Progression de la maladie
Traitement conservateur						
Surveillance attentive	Mois	+	+	-	-	?
Alpha-bloquants	Jours	++	++	+--+	-/+	+++ (symptôme)
Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase	Mois	+	++	+--+	-	+++ (rétention)
Anti-muscariniques	Semaines	++ (symptômes de remplissage)			+(augmentation)	?
Extraits de plante	Semaines	+	-/+	-	-	+
Alpha-bloquants + Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase	Jours	++	++	+--+	-/+	+++ (symptômes +rétention)
Alpha-bloquants + anti-muscariniques	Jours	++	++	-	-/+	?
Inhibiteurs de la PDE5	Semaines	++	-	-	-	?
Traitement chirurgicale			Après ablation de la sonde urinaire			
RTUP-ICP	Heures	++++	++++	+++	++++	++++
Chirurgie ouverte	Heures	++++	++++	++++	++++	++++
TUMT	Semaines	+++	+++	++	++	+++
TUNA	Semaines	+++	+++	++	+	++
HoLeP	Heures	++++	++++	++++	++++	++++
KTP	Jours	+++	+++	++	++	+++
Stents prostatiques	Heures	++	++	-	+++	?
Injections intra-prostatiques d'éthanol	Semaines	++	++	+	+	?
Injections intra-prostatiques de toxine botulique	Semaines	++	+++	+	+	?

- : Pas d'influence ; + : Faible influence ; ++ : Influence modérée ; +++ : Forte influence ; ++++ : très forte influence ; ? : inconnue

Le traitement de première intention est habituellement conservateur associé ou non à un traitement médical.

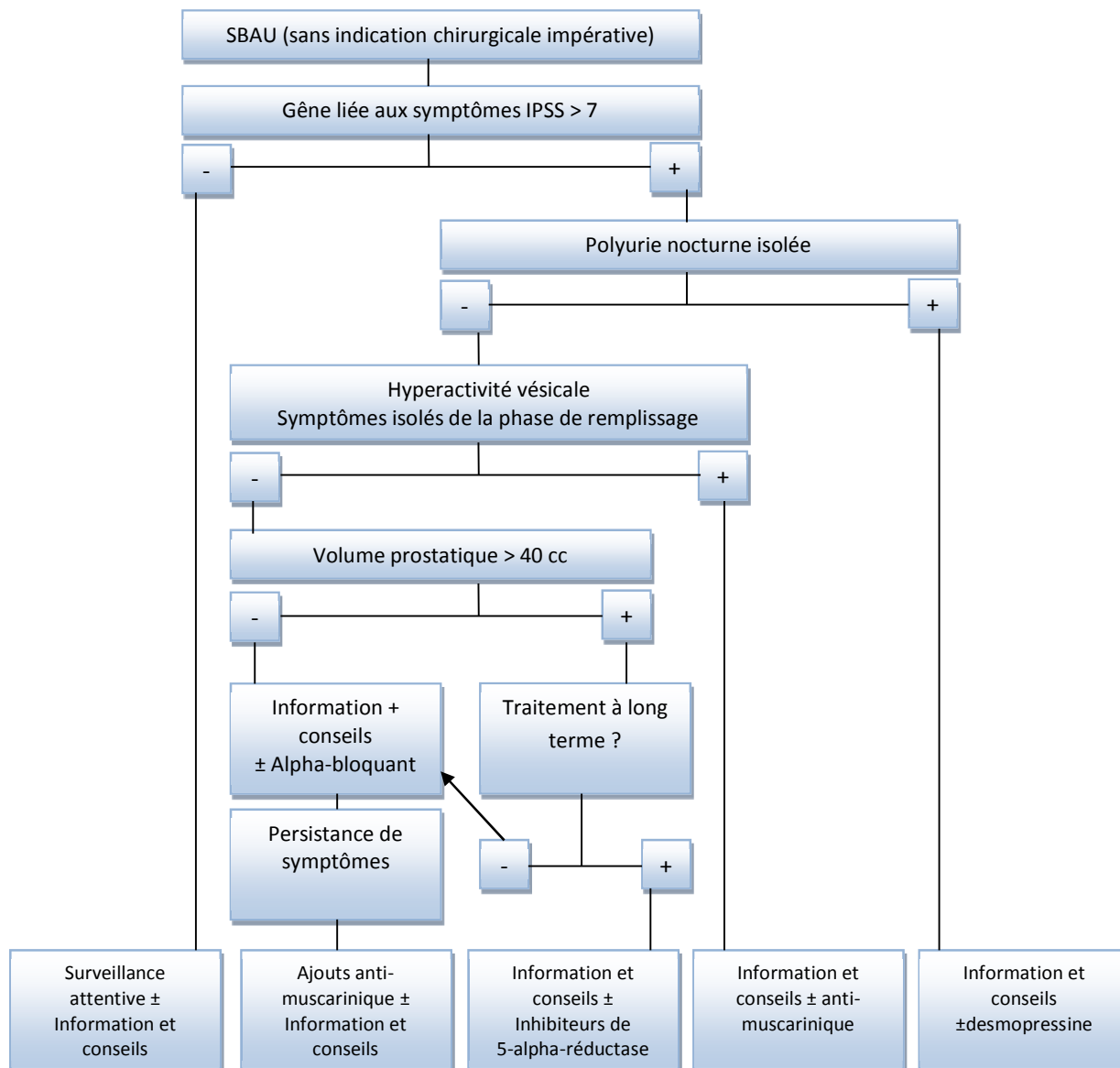


Figure 51 : Arbre décisionnel pour le traitement médical et conservateur des SBAU

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de rétention urinaire récidivante ou persistante, d'incontinence par regorgement, d'infection urinaire à répétition, de lithiase vésicale ou de diverticule, d'hématurie macroscopique persistante en rapport avec l'HBP, de dilatation du haut appareil urinaire en rapport avec l'obstruction prostatique. Le traitement chirurgical peut également être nécessaire chez les patients insuffisamment améliorés par le traitement médical. Le choix du traitement chirurgical dépend essentiellement de la taille de la prostate, des comorbidités, des possibilités d'anesthésie, mais aussi des préférences du patient, de son acceptation des effets secondaires, de la disponibilité des techniques chirurgicales et de l'expérience de l'opérateur.

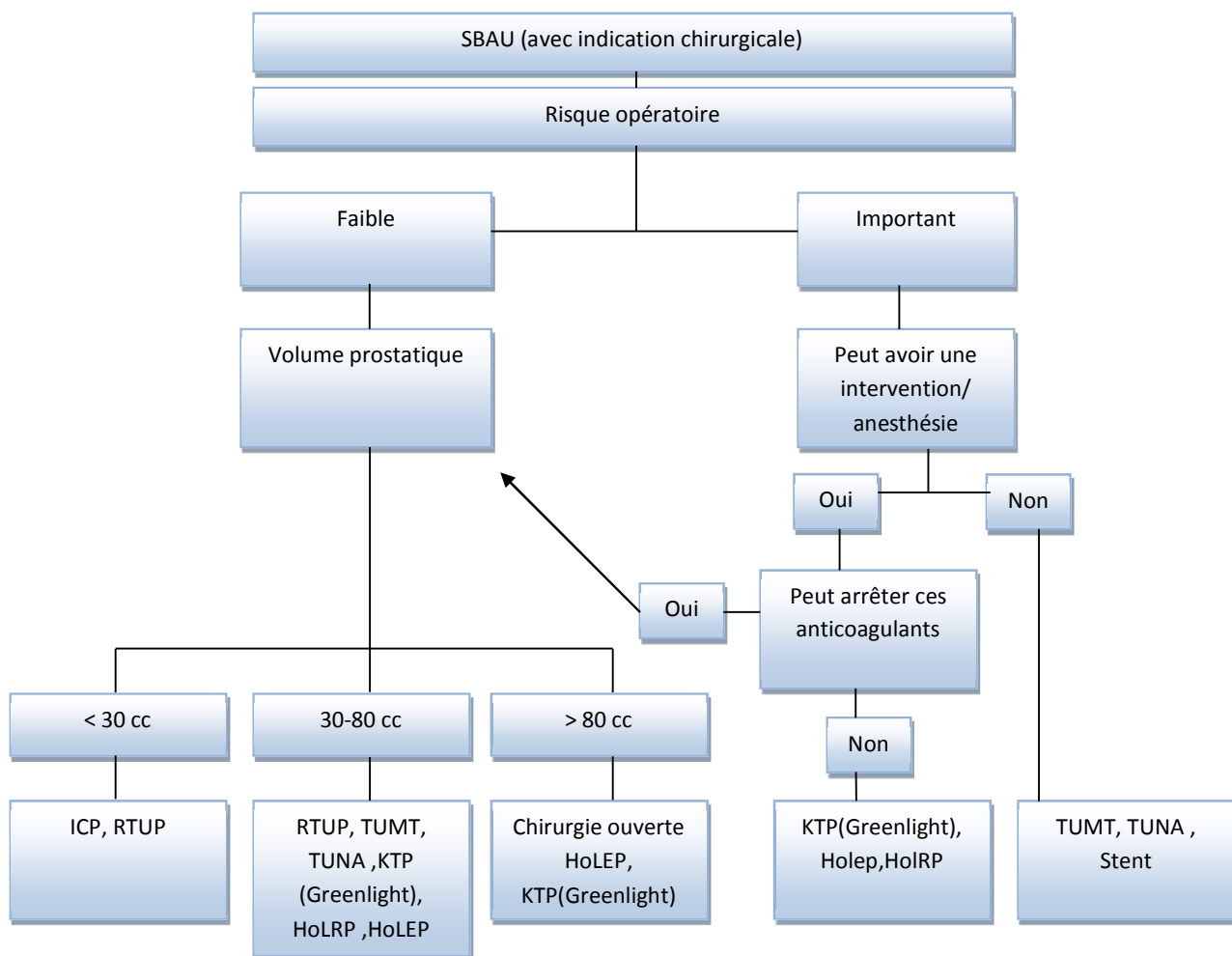


Figure 52 : Arbre décisionnel pour le traitement des SBAU gênants, réfractaires au traitement médical ou relevant d'une indication chirurgicale impérative

RESUME

RESUME

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une maladie chronique d'apparition progressive, qui affecte près de trois quarts des hommes après 60 ans.

Les HBP asymptomatiques ne requièrent pas de traitement. Les HBP «cliniques» doivent être traitées en tenant compte de plusieurs paramètres qui sont : les données de l'évaluation initiale, les préférences du patient, les potentialités du traitement pour l'amélioration des symptômes, les attentes en termes de rapidité d'effet, d'efficacité, d'effets secondaires, de qualité de vie, de progression de la maladie.

Les progrès dans la compréhension de l'épidémiologie et de la physiopathologie de l'HBP ont conduit à de nombreux changements dans le traitement de l'HBP. L'avènement de nouveaux traitements médicaux et chirurgicaux de l'HBP offrent maintenant un large éventail d'options thérapeutiques pour les symptômes du bas appareil urinaire secondaires à une HBP (troubles urinaires du bas appareil [TUBA]/HBP).

Aujourd'hui, grâce à une large gamme d'options thérapeutiques, de nouvelles thérapies interventionnelles peuvent être discutées avec les patients, et tous doivent être informés de ces alternatives thérapeutiques disponibles, acceptables et applicables à leur état clinique, ainsi que des avantages, des risques et des coûts de chaque modalité, afin qu'ils puissent participer activement au choix du traitement.

Une revue de la littérature a été réalisée à partir d'une sélection d'articles du plus haut niveau de preuve sur la prise en charge thérapeutique de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia is a chronic disease, which appears progressively affecting three quarters of men after the age of sixty.

Asymptomatic BPH does not require any treatment. Whereas “ Clinical” BPH must be treated, taking into account different criteria such as : The initial assessment of data, patient preferences, potential treatments for the improvement of the symptoms, the expectations in terms of treatment efficiency and the rapidity of its effect, side effects, the quality of life and the progression of the disease.

The progress made in the comprehension of BPH's epidemiology and pathophysiology, has led to multiple changes in its treatment. The advent of new surgical and medical treatments in BHP offer nowadays a wide range of therapeutic options for symptoms of the lower urinary tract, secondary to the disease. (Lower urinary tract symptoms [LUTS/BPH])

Today, thanks a large scale of therapeutic options, new interventional therapies can now be discussed with patients, who should all be informed of these therapeutic alternatives, acceptable and applicable to their clinical state thus the advantages, risks and cost of each modality, so that they can participate actively in the selection of the treatment.

A review of the literature has been performed from a selection of articles of the highest level of evidence on the therapeutic management of the Benign prostatic hyperplasia.

ملخص

يعتبر تضخم الموثة الحميد مرضا مزما يظهر تدريجيا عند أكثر من ثلاث أرباع الرجال الذي يتجاوز عمرهم ستين سنة.

لا يتطلب التضخم (الغير العرضي) علاجاً، بينما (العرضي) يتطلب مقاربة علاجية تأخذ بعين الاعتبار مجموعة من العوامل: معطيات التشخيص الأولى، اختيارات المريض، القدرات العلاجية للدواء، سرعة العلاج، النجاعة، المضاعفات الجانبية، جودة الحياة، تطور المريض.

أدى التطور الحاصل في المفاهيم الابدميولوجية والفسيوولوجيا المرضية لتضخم الموثة إلى اكتشاف أنواع جديدة من العلاجات الدوائية وكذا الجراحية التي تمنح نطاقاً واسعاً لاختيار العلاج الأكثر نجاعة ضد أعراض الجهاز البولي السفلي الناتجة عن التضخم.

حالياً يمكن مناقشة مجموعة من التدخلات العلاجية الجديدة مع المريض، بفضل الاختيارات المتعددة المتاحة وكذلك يجب إعلامه بإيجابيات أخطار وكذا تكلفة هاته التدخلات من أجل إشراكه بطريقة مباشرة لاختيار العلاج المناسب.

قمنا في هاته الأطروحة بمراجعة واسعة لمجموعة كبيرة من المقالات ذات المستوى العالي من المصداقية والتي تدارست موضوع علاج تضخم الموثة الحميد.

XI. Bibliographie

1. **Sarma AV, Wei JT. Clinical practice.** *Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms.* s.l. : N Engl J Med , 2012. 367:248–57.
2. **Oelke M, Bachmann A, Descazeaud 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.* s.l. : Eur Urol, 2013. 64:118–40.
3. **Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu JN, Saussine C, Haillet O, et al** *Bilan initial et suivi de l'hyperplasie bénigne de prostate : revue de littérature du CTMH de l'AFU.* s.l. : Prog Urol , 2012. 22:977–88.
4. **Anaes, Orvain J.** *Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Recommandations de l'Agence nationale d'accreditation et d'évaluation en santé (Anaes).* s.l. : Prog FMC 2003, 2003. 13(2):24–8.
5. **Droupy, S.** *Benign prostatic hyperplasia.* s.l. : Sexologies , 2014. 23 ,78–84.
6. **K. Lahlaïdi, M.M. Ariane , E. Fontaine.** *Actualités sur la prise en charge de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Quel adénome traiter et comment ?* s.l. : La Revue de médecine interne , 2014. 35;189–195.
7. **P, Kamina.** *Précis d'anatomie clinique tome V.* s.l. : Editions Maloine, 2005. 197-205.
8. **Kaplan SA, Gonzales RR, Te AE.** *Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction.* s.l. : Eur Urol , 2007. 51: 1717-23.
9. *Atlas d'anatomie humaine.* s.l. : 2007. 358.
10. **C, 116.Roy.** *Imagerie de la prostate : principes, applications et perspectives.* s.l. : Editions Masson, 2005. 2-6.
11. **PH, Doroz.** *Guide pratique des médicaments; 24ème Editions.* s.l. : Editeur : Maloine, 2004.
12. **D, Medico.** *Dysfonctions sexuelles masculines et rapport à l'autre. Perspectives sexo-analytiques.* s.l. : Andrologie , 2003. 13 (2) : 110-4.
13. **Sagnier PP, Girman CJ, Garraway M, Kumamoto Y, Lieber MM, Richard F et al.** *International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries.* s.l. : Eur Urol, 1996 . 29: 15-20.
14. **S.-J. Drouin, M. Rouprêt.** *Hypertrophie bénigne de la prostate.* s.l. : EMC, 2010. 5-0690.
15. **Kramer G, Mitteregger D, Marberger M.** *Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?* s.l. : Eur Urol , 2007. 51:1202-16.
16. **S, Khoury.** *Anatomie endoscopique de la prostate. L'HBP en questions.* s.l. : SCI Ed, 1991. 29-30.
17. **Nichol MB, Knight TK, Wu J, Barron R, Penson.** *Evaluation use patterns of and adherence to medications for benign Prostatic hyperplasia.* s.l. : J Urol , 2009. 5:2214-21.
18. **BROSSNER C, RINGHOFER H, HERNADY T, KUBER W, MADERSBACHER S, PYCHA A.** *Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation.* s.l. : Urology , 2001. 57:389-93.

19. **CHATELAIN.C.***Orientations thérapeutiques nouvelles dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.* s.l. : Chirurgie (PARIS), 1999. 124 : 223-231.
20. **Fourcade R.-O., Tamn M.***Hypertrophie bénigne de la prostate.* s.l. : Encyclopédie médico- chirurgicale, néphrologie Urologie , 2000. 18-550-A-10.
21. *Boyle P, Robertson C, Mazzetta C. A comparison of lower urinary tract symptoms in men and women in four centers.* 2000 : The Urepik study. J Urol . 163 (suppl):48.
22. **Meigs JB, Barry MU, Giovannucci U, Rimm EB, Stampfer MU, Kawachi U.***the health professionals follow-up study.* s.l. : Juro, 1999. 162;376.82.
23. **Crawford ED, Wilson SS, Mc Connel JD, Smith JA, et al.***Basline Factors as predictors of clinical progression of BPH in men treated with placebo .* s.l. : Juro, 2006. 175:1433-6 discussion 1426-7.
24. **Jacobson SJ, Jacobson DJ, Girman CG, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et Al.***Natural history of prostatism risk factors for acute urinary retention.* s.l. : Juro, 1997. 158;481-7.
25. **E., Chartier.***Adénome de la prostate.* s.l. : Medline, 2000. Chapitre 15, 115.
26. **Bitton A., Müller R.M., Madersbacher S., et al.***Hyperplasie bénigne de la prostate.* s.l. : RMH, 2008. n°1.
27. **De la Rosette J, Alivizatos S, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, et al.***Guidelines on benign prostatic hyperplasia.* s.l. : Arnhem: European Association of Urology , 2009. p. 5-3.
28. **Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, et al.***Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial.* s.l. : ControlClin Trials, 2003. 24:224–43.
29. **CG., Roehrborn.***BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE.* s.l. : BJU Int, 2008. 101(Suppl. 3):17–21.
30. **L. Bastien, R.O. Fourcade†, B. Makhoul, P. Meria, F. Desgrandchamps.***Hyperplasie bénigne de la prostate.* s.l. : Elsevier Masson SAS, 2011. 18-550-A-10.
31. **Lee AJ, Garraway WM, Simpson RJ, Fisher W, King D.***The natural history of untreated lower urinary tract symptoms in middle- aged and elderly men over a period of five years.* s.l. : Eur Urol , 1998. 34:325- 32.
32. **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.* s.l. : BMJ, 2007. 334(7583):25.
33. **G. Robert, A. Descazeaud, N. Barry Delongchampsd, J.-N. Cornue, A.R. Azzouzif, O. Haillet, M. Devonech, M. Fourmarieri, C. Ballereauj, B. Lukacse, O. Dumonceauk, C. Saussinel, A. de la Taillem.***Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de la prostate : revue de littérature par le CTMH/AFU.* s.l. : Progrès en urologie, 2012. 22, 7—12.
34. **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.* s.l. : BMJ, 2007. 334(7583): 25..
35. **Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O'Flynn E, Emberton M.***Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach.* s.l. : Eur Urol, 2004. 46(2):254—62 [discussion 263;].

36. **A., Descazeaud.***Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de prostate.* s.l. : Prog Urol, 2009. 19(12):890—2.
37. **Matthias Oelke, Alexander Bachmann, Aurelien Descazeaud, Mark Emberton, Stavros Gravas, Martin C. Michel, James N'Dow, Jørgen Nordling, Jean J. de la Rosette.***EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction.* s.l. : EUROPEAN UROLOGY, 64 (2013) 118–140. 64;118–140.
38. **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.* s.l. : Eur Urol , 2002. 41(5):497—506, discussion 506-497.
39. **Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ.***Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia.* s.l. : Cochrane Database Syst Rev, 2009. 2:CD001423.
40. **Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G.***Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia.* s.l. : Cochrane Database Syst Rev , 2002. 1:CD001044.
41. *Bulletin officiel.* 6245, Maroc : s.n. 3875,3843.
42. **Jean-Marie FERRIERE, Grégoire ROBERT.***Synthèse des guidelines de l'EAU Face aux particularités françaises Gestion des LUTS chez les hommes, y compris obstruction prostatique bénigne.* s.l. : Springer Science + Business Media France, 2012.
43. **Claus G Roehrborn, Raymond C Rosen.***Medical therapy options for aging men with benign prostatic hyperplasia: focus on alfuzosin 10 mg once daily.* s.l. : Dove Medical Press Ltd, 2008. 3(3) 511–524.
44. **Du W, Hou ZZ, Wang HZ, Wang ZP.***Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review.* s.l. : Asian J Androl , 2013. 15:121—8.
45. **Tatemichi S, Kobayashi K, Maezawa A, Kobayashi M, Yamazaki Y, et al***Alpha1- adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin.* s.l. : Yakugaku Zasshi, 2006. 126 Spec no:209—16.
46. **A. Descazeaud, J.-L. Davin , A. De La Taille ,G. Karsenty, G. Kourie, M. Zerbib, V. Morris,F.A. Allaert , P. Coloby.***Évolution des symptômes du bas appareil urinaire sous silodosine : facteurs influençant la satisfaction des patients.* s.l. : Progrès en urologie, 2014. 24, 196—202.
47. **Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al***A multicenter fixed-dose study of the safety and efficacy of terazosin in the treatment of the symptoms of benign prostatic hyperplasia.* .s.l. : J Urol., 1992. 148:1467-1474.
48. **maloine, Editions.** s.l. : Guide pratique des médicaments, 2003. 23ème édition.
49. **Laboratories, Abbott.***Terazosin.* 2003.
50. **Inc, Pfizer.***Doxazosin.* 2003.
51. **La lettre du pharmacologue.***Les médicaments de l'HBP:Les inhibiteurs α 1 adrénérgiques.* 1999. 13.n1 :18-22.

52. **NARAYAN.P, LEPOR.H.***Long-term, open label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia* . s.l. : Urology, 2001. 57, n3:466-470.
53. **O'LEARY.M-P.***Tamsulosin: current clinical experience*. s.l. : Urology, 2001. 58:42-48.
54. **WILT.T-J, MC DONALD.R, NELSON D.***Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign Prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects*. s.l. : The journal of urology , 2002. 167:177-183.
55. *Vidal 2013, mise à jour du 14/06/2013.*
56. **Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim.***Tamsulosin*. 2003.
57. **McNeill SA, Hargreave TB.***Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention*. s.l. : J. Urol. , 2004, . 171:2316-2320.
58. **Bertrand LUKACS, Jean-Claude GRANGE, Denis COMET, Christine Mc CARTHY.***Suivi prospectif de 3.228 patients souffrant d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) clinique traités pendant 3 ans par l'alfuzosine en médecine générale*. s.l. : Progrès en urologie , 1999. 9.171-280.
59. **G., Vallencien.***Sexual function assessed by the BSFI is improved with alfuzosin 10mg once daily*. s.l. : Eur .Urol., 2004. EAU04, abstract 353.
60. **Sanofi-Synthelabo.***Alfuzosin*. 2004.
61. **MOULI .M, COQUEREL.A.***Abrégé de pharmacologie : médicaments bloquants les récepteurs alpha-adrénergiques*. s.l. : Edit MASSON, 2002.
62. **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* . s.l. : Springer Science + Business Media France 2012.
63. **Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S***Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha reductase inhibitor*. s.l. : J Clin Endocrinol Metab , 2004. 89(5):2179—84.
64. **Mc Ginley I, Guerrero J, Gautier T, Peterson RE.***Steroid 5 α - reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism*. s.l. : Science , 1974. 186:1213- 25.
65. **Zhu YS, Imperato-McGinley JL.***5-alpha reductase isozymes and androgen actions in the prostate*. s.l. : Ann N Y Acad Sci, 2009. 1155:43—56.
66. **Thompson IM, Goodman PJ, Tanager CM.***The influence of Finasteride on the development of prostate cancer*. s.l. : N Engl J Med , 2003. 349:215- 24.
67. **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*. s.l. : Eur Urol . 37(5):528—36.
68. **Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG.***Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials*. s.l. : Urology , 1996. 48(3):398—405.

69. **McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al.** Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. s.l. : J Urol, 2011. 185:1793-803.
70. **Jones C, Hill J, Chapple C.** Management of Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Summary of NICE Guidance. s.l. : BMJ , 2010. 340:c2354.
71. **Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S.** Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha reductase inhibitor. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(5):2179—84.
72. **Lowe.F, MCCONNELL.j, HUDSON P, ROLAS.N.** Long-term 6 years experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. s.l. : Urology , 2003. 61, n4:791-796.
73. **EDWARDS.J, MOORE .R-A.** Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia : a systematic review of randomised trials. s.l. : BMC Urology, 2002. 2 :1-17.
74. **Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC.** Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate .s.l. : Urology, 2000. 55:684.
75. **O.L. Ozdal, C. Ozden, K. Benli , S. Gokkaya, S. Bulut, A. Memis.** Effet d'un traitement court par finastéride sur le saignement peropératoire chez les patients candidats à une résection transurétrale de la prostate:. s.l. : étude randomisée prospective. Prostate, 2005. 8, 215 - 218.
76. **McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, AndrioleG, 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. s.l. : New Engl J med, 1998. 338(9):557-63.
77. **leh[6 C, Radvanyi F, Gi[Diez de Medina S, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D, et al.** Differences in steroid 5 alpha reductase isoenzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. s.l. : J Steroid Biochem Mol Biol , 1999. 68:189-95.
78. **Le-Coent, R.** Dutasteride: main results in the treatment of the benign prostatic hyperplasia. s.l. : Annales d'urologie, 2004. 38 562-566.
79. **McConnetJD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriote GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al.** The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. s.l. : N Enl J, 2003. 349: 2387-98.
80. **Desgrandchamps, F.** Les traitements combines dans L'hypertrophie bénigne de prostate HBP. s.l. : Annales d'urologie , 2004. 38 ;524-528.
81. **Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al.** The effects of combination therapy with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. s.l. : Eur Urol, 2010. 57(1):123—31.
82. **J. Berger, G. Robert, F. Bruyère, P. Gaertner, A. Ruffion, A. Descazeaud.** Quelles nouveautés dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate ? s.l. : Prog Urol, 2013. 23, 03, 6-12, suppl. 2.
83. **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. s.l. : Eur Urol , 2009. 56(3):534—41.

84. **Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. I.** *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial.* s.l. : JAMA, 2006. 296(19): 2319—28..
85. **Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, Luz Macairan M, Cruz Santos PB, Tyler VE.** *Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens.* s.l. : Urology, 2001. 57: 999-1005.
86. **U. ckert S, Oelke M, Stief CG, et al.** *Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate.* s.l. : Eur Urol, 2006. 49:740—5.
87. **Azadzoï KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroki MB.** *Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit.* s.l. : J Uro, I 2003; . 170:659.
88. **Cook AL, Haynes JM.** *Protein kinase G II mediated proliferative effects in human cultured prostatic stromal cells.* s.l. : Cell Signal, 2004. 16:253-61.
89. **Werkstrom V, Hedlund P, Lee T, Andersson KE.** *Vardenafil induced relaxation and cyclic nucleotide levels in normal and obstructed rat urinary bladder.* s.l. : BJU Int , 2009. 104: 1740-5.
90. **Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, et al.** *Characterization and functional role androgen-dependent PDE5 activity in the bladder.* s.l. : Endocrinology , 2007. 148(3):1019-29.
91. **McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G.** **Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a rand.** *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial .* s.l. : J Urol, 2007. 177(3):1071—7.
92. **Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E.** *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* s.l. : Eur Urol , 2008. 53(6):1236-44.
93. **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.* s.l. : J Urol, 2008. 180(4):1228—34.
94. **Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, gaard JP, Djurhuus JC.** *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55–70 years.* s.l. : Eur J Clin Pharmacol, 2002.
95. **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.* s.l. : BJU Int , 2002. 89: 855—62.
96. **Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al.** *Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia.* s.l. : J Urol , 2004. 172:1021—5.
97. **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.

98. **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.
99. **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.
100. **Bechara.A, Romano.S,Casabé et al.***comparative efficacy assessment of Tamsulosin vs Tamsulosin+Tadalafil in the treatment of LUTS/BPH.* s.l. : J sex med, 2008. 5(9):2170-8.
101. **Ligouri, Trombetta C et al.***Efficacy and Safety of combined therapy with Tadalafil and Afuzosin.* s.l. : J sex med, 2009. 6(2):544-52.
102. **B. Djavan, Y. Bostanci, A. Kazzazi.***Traitement chirurgical de l'hypertrophie bénigne de la prostate : résection bipolaire et traitements laser.* s.l. : EMC - Techniques chirurgicales - Urologie, 2013. 41-273-M.
103. **Berardinelli F, Hinh P, Wang R.***Minimally invasive surgery in the management of benign prostatic hyperplasia.* s.l. : Minerva Urol Nefrol, 2009. 61:269–89.
104. *AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia.Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations.* s.l. : J.urol, 2003. 170:530–47.
105. **B.Delongchamps, G.Robert, A. Descazeaud, J.N. Cornue, A.R. Azzouzif, O. Haillot, M.Devonech, M.Fourmarieri, C.Ballereauj, B.Lukacse, O. Dumonceauk, C.Saussinel, A.de la Taillem.***Traitement de l'hyperplasie bénigne de prostate par techniques endoscopiques électriques et adénomectomie voie haute : revue de littérature du CTMH de l'AFU.* s.l. : Progrès en urologie , 2012. 22, 73—79.
106. **AQUAVIVA.J-L, GEFRIER Christine, DOSQUET Patrice et ses collaborateurs.***Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate.* s.l. : ANAES/Service des Recommandations et Références Professionnelles, Mars 2003.
107. **P Paulhac, F desgrandchamps, P teillac, A Le Duc.***Traitement endoscopique de l'HBP.* s.l. : Encyclopédie médico-chirurgicale . 41-273.
108. **P.-E. Briant, A. Ruffion.***Traitements chirurgicaux de l'hypertrophie bénigne de prostate.* s.l. : Progrès en urologie, 2009. 19, 274—278.
109. **O., Reich.***Bipolar transurethral resection of the prostate: what did we learn, and where do we go from here?* s.l. : 56:796–7, 2009. Eur Urol.
110. **MM., Issa.***Technological advances in transurethral resection of the prostate:bipolar versus monopolar TURP.* s.l. : J Endourol , 2008. 22:1587–95.
111. **Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ.***Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.* s.l. : Eur Urol , 2009. 56:798–809.
112. **Seckiner I, Yesilli C, Akduman B, Altan K, Mungan NA.***A prospective randomized study for comparing bipolar plasmakinetic resection of the prostate with standard TURP.* s.l. : Urol Int, 2006. 76:139–43.

113. **Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA.***Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement.* s.l. : Eur Urol, 2010. 58:384–97.
114. **Rassweiler J, Schulze M, Stock C, Teber D, De La Rosette J.***Bipolar transurethral resection of the prostate – technical modifications and early clinical experience.* s.l. : Minim Invasive Ther Allied Technol, 2007. 16:11–21.
115. **Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J.***Bipolar transurethral resection of the prostate: the ‘golden standard’ reclaims its leading position .* s.l. : Curr Opin Urol, 2009. 19:26–32.
116. **Tubaro A, Carter S, Hind A, et al.***A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia.* s.l. : J Urol , 2001. 166:172–6.
117. **AMUSSAT.***Leçons sur les rétentions d’urines causées par les rétrécissements du canal de l’urètre et sur les maladies de la prostate.* s.l. : Bailliere Ed (Paris). 1832.
118. **P.J., FREYER.***A new methode performing prostatectomy.* s.l. : Lancet , 1990 . 1 : 77-4.
119. **B. Doré, J Irani.***chirurgie ouverte de l’hypertrophie bénigne de la prostate .* s.l. : Elsevier SAS, 2001. 41-275.
120. **T., Millin.***Retropubic prostatectomy:A new extravesical technique.* s.l. : Lancet, 1945. 2-693.
121. —. *La chirurgie urinaire rétropubienne.* s.l. : Paris,Masson, 1948.
122. **Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G, et al***Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater Othan 80 cc.* s.l. : J Endourol, 2008. 22:2333–40.
123. **Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA.***Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial.* s.l. : Eur Urol, 2008. 53:160–6.
124. **Shalev.M, Richter.S.***Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for BPH.* s.l. : Urol, 1999. 161-491,93.
125. **Lutwack.Z, Lask.d.***Transvesical prostatectomy in elder patients.* s.l. : J urol, 1997. 175;2210-2211.
126. **Kaplan SA, Laor E, Fatal M, Te AE.***Transurethral resection of the prostate versus transurethral electrovaporization of the prostate: a blinded, prospective comparative study with 1-year follow-up.* s.l. : J Urol , 1998. 159:454–8.
127. **Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T.***5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection.* s.l. : Urology, 2003. 61:1166–71.
128. **Lourenco T, Armstrong N, N’Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, et al.***Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement.* s.l. : Health Technol Assess, 2008. 12:1–146.

129. **Hon NHY, Brathwaite D, Hussain Z, Ghiblawi S, Brace H, Hayne D, et al** *A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with plasmakinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term follow-up.* s.l. : J Urol , 2006. 176:205—9.
130. **Love CJ, Dowling C, Pham T, Tan A, McFarlane JP, Dunsmuir WD.** *bipolar electrovaporization versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year follow-up.* s.l. : J Urol , 2003. 169:390.
131. **Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A.** *Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of > 40 g.* s.l. : BJU Int, 2006. 97:85—9.
132. **Liu CK, Lee WK, Ko MC, Chiang HS, Wan KS.** *Transurethral electrovapor resection versus standard transurethral resection treatment for a large prostate: a 2-year follow-up study conducted in Taiwan.* s.l. : Urol Int, 2006. 76:144—9.
133. **Fung BT, Li SK, Yu CF, Lau BE, Hou SS.** *Prospective randomized controlled trial comparing plasmakinetic vaporesection and conventional transurethral resection of the prostate .* s.l. : Asian J Surg , 2005. 28:24—8.
134. **Gravas S, Bachmann A, Reich O, Roehrborn CG, Gilling PJ, De La Rosette J.** *Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia.* s.l. : BJU Int , 2011. 107:1030—43.
135. **Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T.** *Technical aspects of lasers in urology.* s.l. : World J Urol , 2007. 25:221—5.
136. **McAllister WJ, Absalom MJ, Mir K.** *Does endoscopic laser ablation of the prostate stand the test of time? Five-year results from a multicentre randomized controlled trial of endoscopic laser ablation against transurethral resection of the prostate.* 2000 : BJU Int . 85:437-239.
137. **Tuhkanen K, Heino A, Ala-Opas M.** *Two-year follow-up results of a prospective randomized trial comparing hybrid laser prostatectomy with TURP in the treatment of big benign prostates. .* s.l. : Scand J Urol Nephrol, 2001. 35:200—4.
138. **R., Muschter.** *Laser therapy for benign prostate hyperplasia.* s.l. : Urol , 2008. 39:359—68.
139. **RM., Kuntz.** *Laser treatment of benign prostatic hyperplasia .* s.l. : World J, 2007. 5:241—7.
140. **Fraundorfer MR, Gilling PJ.** *Holmium: YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results.* s.l. : Eur Urol , 1998. 33:69—72.
141. **M. Fourmarier, A. Van Hove, F. Arroua, C. Eghazarian.** *Holmium laser enucleation of the prostate.* s.l. : Progrès en Urologie – FMC, 2012. 22:F83—F86.
142. **Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, et al** *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 70 g: 24-month follow-up.* s.l. : Eur Urol, 2006. 50:563—8.
143. **Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y.** *Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction.* s.l. : Br J Surg , 2007. 94:1201—8.

144. **Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M.** *Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term follow-up* . s.l. : J Urol, 2004. 172: 616—9.
145. **Wilson LC, Gilling P, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, et al.** *A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years*. s.l. : Eur Urol, 2006. 50:569—73.
146. **Fourmarier M, Azzouzi AR, Robert G, Saussine C, Devonec M, Haillet O, et al.** *Review of literature concerning the use of laser treatment for symptomatic BPH*. s.l. : Prog Urol , 2008. 19:153—7.
147. **Fournier G, Perrouin-Verbe M.-A., Papin G., et al.** *Interet du controle échographique endorectal en temps réel dans le traitement de l'HBP par vaporisation Laser Greenlight®XPS (180W)*. s.l. : Progrès en urologie , 2011. 21, 383-386.
148. **A.-R, Azzouzi.** *Laser prostate : principes et présentation du matériel, partie II*. s.l. : Progrès FMC, 2009. 19, 2, F40-F47..
149. **F., Bruyère.** *Un point technique sur la photovaporisation prostatique à potassium-titanyl-phosphate (KTP)* . s.l. : Prog Urol, 2007. 17, 738-783.
150. **Zorn K.-C., MD., Liberman D.** *Greenlight 180W XPS photovaporization of the prostate: how I do it*. s.l. : The Canadian Journal of Urology, 2011. 18, 5, 5918-5926.
151. **Margerit A., Becq M., Boucebcj K.-J., et al.** *Anesthésie en chirurgie urologique de l'adulte*. s.l. : EMC - Anesthésie-Réanimation, 2004. 1,3,188-207.
152. **Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello.** *KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial*. s.l. : J Endourol, 2006. 20:580—5.
153. **Hamann MF, Naumann CM, Seif C, Van der Horst C, Jünemann KP, Braun PM.** *Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up*. s.l. : Eur Urol, 2008. 54:902—10.
154. **Shingleton WB, Farabaugh P, May W.** *Three-year follow-up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia*. s.l. : Urology , 2002. 60:305—8.
155. **Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM, Doll HA, Hancock AM, Turner K, et al.** *A double blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year followup*. s.l. : BJU Int, 2000. 85:74—8.
156. **Pfitzenmaier J, Gilfrich C, Pritsch M, Herrmann D, Buse S, Haferkamp A, et al.** *Vaporization of prostates of > = 80 mL using a potassium-titanyl-phosphate laser: midterm-results and comparison with prostates of < 80 mL* . s.l. : BJU Int , 2008. 102:322—7.
157. **Bruyere F., Traxer O.** *Photovaporisation de la prostate par laser KTP*. s.l. : Progrès en Urologie, 2007. 17, 4, 783-788.
158. **Naspro R, Bachmann A, Gilling P, Kuntz R, Madersbacher S, Montorsi F, et al.** *A review of the recent evidence (2006—2008) for 532-nm photoselective laser vaporisation and holmium laser enucleation of the prostate* . s.l. : Eur Urol, 2009. 55:1345—57.

159. **Fried NM, Murray KE.***High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 mm.* s.l. : J Endourol, 2005. 19:25—31.
160. **NM., Fried.***High-power laser vaporization of the canine prostate using a 110 W thulium fiber laser at 1.91 mm.* . s.l. : Lasers Surg Med, 2005. 36:52—6.
161. **Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN.***Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial.* s.l. : Eur Urol, 2008. 53:382—90.
162. **N. Barry Delongchamps, G. Robertb,A. Descazeaudc,J.-N. Cornu, A.R. Azzouzi,O. Haillot , M. Devonec, M. Fourmarier.***Traitement chirurgical de l'hyperplasie bénigne de la prostate par thermothérapie et autres techniques émergentes : revue de littérature du CTMH de l'AFU.* s.l. : Progrès en urologie , 2012. 22, 87—92.
163. **Hoffman RM, McDonald R, Monga M, Wilt TJ.***Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review.* s.l. : BJU Int, 2004. 94:1031—6.
164. **Hoffman RM, Monga M, Elliot S, Macdonald R, Wilt TJ.***Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia .* s.l. : Cochrane Database Syst Rev, 2007. 17(4):CD004135.
165. **Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, Ghawidel K, Marberger.M.***Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia.* s.l. : J Urol, 1999. 161:139—43.
166. **Kellner DS, Armenakas NA, Brodherson M, Heyman J, Fracchia JA.***Efficacy of high-energy transurethral microwave thermo-therapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. .* s.l. : Urology , 2004. 64:703—6.
167. **Gravas S, Laguna P, Kiemeny LA, de la Rosette JJ.***Durability of 30 minutes high-energy transurethral microwave therapy for the treatment of BPH: a study of 213 patients with and without urinary retention.* s.l. : Urology , 2007. 69:854—8.
168. **F. Desgrandchamps, A. de Gouvello, P. Mongiat-Artus, A. Cortesse, P. Meria.***Traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate par radiofréquences.* s.l. : Techniques chirurgicales - Urologie, 2008. 41-274-B.
169. **Minardi D, Garafolo F, Yehia M, Minardi D, Garafalo F, Yehia M et al***Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation.*s.l. : Urol Int , 2001. 66:89—93.
170. **Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schuman CC, et al***Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers .* s.l. : Eur Urol, 2003. 44:89—93.
171. **Kim TS, Choi S, Rhew HY, Ahn JH, Jang JH, Cho MH.***Comparative study on the treatment outcome and safety of TURP, ILC,TUNA and TEAP for patients with benign prostatic hyperplasia .* s.l. : Korean J Urol , 2006. 47:13—9.
172. **Saussine, C.***Les prothèses urétrales prostatiques .* s.l. : Progrès en Urologie – FMC, 2013. 23:F84—F89.
173. **Goya N, Ishikawa N, Ito F, Kobayashi C, Tomizawa Y, Toma H.***Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results.* s.l. : J Urol , 2004. 172:1017—20.

174. **Chiang PH, Chuang YC, Huang CC, Chiang CP.** *Pilot study of transperineal injection of dehydrated ethanol in the treatment of prostatic obstruction.* s.l. : Urology , 2003. 61:797—801.
175. **Plante MK, Marks LS, Anderson R, Amling C, Rukstalis D, Badlani G, et al.** *Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia.* s.l. : J Urol , 2007. 177:1030-5.
176. **Sakr M, Eid A, Shoukry M, Fayed A.** *Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up.* s.l. : Int J Urol , 2009. 16:196—201.
177. **Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, Wilson D.** *Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome.* s.l. : Cochrane Database Sys, 2007. (3):CD005493.
178. **Chartier-Kastler E, Castro-Diaz D, De Ridder D, Everaert K, Sievert KD, Spinelli M, et al.** *Le point sur les traitements de seconde ligne de l'hyperactivité vésicale idiopathique.* s.l. : Prog Uro, 2009. 19(8):530—7.
179. **Chuang YC, Huang CC, Kang HY, Chiang PH, Demiguel F, Yoshimura N, et al.** *Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland.* s.l. : J Urol, 2006. 175(3 Pt 1):1158—63.
180. **Aruna V. Sarma, Ph.D., and John T. Wei.** *Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms* . s.l. : N Engl J Med , 2012. 367:248-257.