

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

BODIN Thomas
Né le 6 Octobre 1979 à Gien (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 2012

TITRE :

**Mise en place et Résultats préliminaires de l'étude PRO-PIL 2012 :
Évaluation de l'impact de la PHOTOVAPORISATION PROSTATIQUE par LASER
GREENLIGHT à l'aide de l'IRM et l'ÉCHOGRAPHIE DE CONTRASTE
PROSTATIQUES.**

Jury :

- Président :** Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT, service d'urologie, CHRU de Tours.
- Membres :** Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT, service d'urologie, CHRU de Tours.
Monsieur le Professeur Franck BRUYERE, service d'urologie, CHRU de Tours.
Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU, service de radiologie et d'imagerie médicale, CHRU de Tours.
Monsieur le Professeur Jean-Louis GUILMOT, service de médecine interne, CHRU de Tours.
Madame la Docteur Aurore BLEUZEN, service de radiologie et d'imagerie médicale, CHRU de Tours.
Monsieur le Docteur Helder PEREIRA, service d'urologie, CHRU de Tours.

Résumé :

Objectifs : La Photo Vaporisation Prostatique (PVP) par le laser GREENLIGHT XPS™ est une alternative thérapeutique recommandée actuellement pour le traitement chirurgical de l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP). Elle présente comme effet secondaire post opératoire l'apparition de Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) de la phase de remplissage de l'ordre de 10 à 30%.

L'étude PRO-PIL 2012 est une étude, portant sur 10 cas, dont l'objectif est d'évaluer l'effet de la PVP par des moyens modernes d'imagerie en mesurant l'épaisseur de la zone nécrotique et d'établir un lien potentiel entre l'évolution de la nécrose et des SBAU de remplissage. Une phase pilote était le pré requis indispensable à la mise en place de l'étude finale avec respect des contraintes réglementaires et scientifiques.

Méthodes : Les 6 malades de l'étude pilote ont été suivis sur 12 mois de manière habituelle. L'épaisseur de la zone nécrotique induite a été mesurée par échographie de contraste et IRM prostatiques jusqu'à 12 mois en post opératoire. Parallèlement l'organisation réglementaire, financière et scientifique a permis la mise en place de l'étude PRO-PIL.

Résultats préliminaires : La mesure en échographie de contraste de l'épaisseur de la zone nécrotique était supérieure de plus de 7 mm aux résultats des études pré cliniques où elle était évaluée entre 1 et 3 mm. Sans établir de lien de corrélation, on observe que dans 50% des situations où il existait des symptômes liés à la phase de remplissage, le score IPSS était supérieur à 7 et le liseré inflammatoire était persistant. Ces données ont permis l'organisation et le début d'une étude de qualité qui devrait confirmer les résultats initiaux.

Conclusion : Il semble licite devant l'épaisseur de la nécrose de ne pas vaporiser jusqu'au niveau de la capsule prostatique pour éviter de potentielles lésions péri prostatiques. Il peut être aussi supposé que les SBAU de la phase de remplissage persistent le temps du phénomène inflammatoire lié à l'involution de la zone nécrotique induite et de la ré épithélialisation complète de la loge de vaporisation, cette dernière semble être objectivée par la présence du liseré inflammatoire sur l'IRM prostatique. Nous attendons les résultats finaux de l'étude PRO-PIL pour confirmer ces données.

Mots clés : Hyperplasie bénigne de la prostate, LASER, zone nécrotique, symptômes du bas appareil urinaire de remplissage, échographie de contraste, IRM.

« Implementation and preliminaries results of PRO-PIL 2012 study's :

Evaluation the effect of photoselective vaporization of the prostate by GREENLIGHT laser using magnetic resonance imaging and Contrast-enhanced sonography of the prostate »

Abstract :

Objective : The Photoselective Vaporization of the Prostate (PVP) by GREENLIGHT XPS™ laser is a recommended therapeutic alternative for the traitement of the Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).The adverse events are the Low Urinary Trouble Symptoms (LUTS) of the storage phase of the order of 10-30%.

The PRO - PIL 2012 study is based on 10 cases, and its objective is to assess the effect of the PVP by modern imaging methods by measuring the thickness of the necrotic area and a potential link between the evolution of necrosis and storage LUTS. A pilot phase was the prerequisite required for the establishment of the final study with scientific and regulatory constraints.

Method : The 6 patients from the pilot study were followed up 12 months in the usual way. The thickness of the necrotic area induced was measured by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) up to 12 months in post operative. At the same time the regulatory, financial and scientific organization allowed the set up the PRO - PIL study.

Preliminary results: measurement in CEUS of the thickness of the necrotic area was greater than 7 mm than pre-clinical studies in which it was valued between 1 and 3 mm. Without establishing a correlation link, we observed that in 50% of situations in which there were storage symptoms, the IPSS score was higher than 7 and the inflammatory edging was persistent. These data allowed the organization and the initiation of a high-quality study that should confirm the initial results.

Conclusion : It seems lawful to the thickness of the necrosis not to spray to the level of the prostatic capsule to avoid potential peri-prostatic damages. It can be also assumed that the LUTS of the storage phase persist the duration of the inflammatory phenomenon linked to involution necrotic area induced and the epithelialization full of the lodge of spray, the latter seems to be objectified by the presence of the inflammatory edging on MRI. We are waiting for the final results of the PRO - PIL study to confirm these data.

Key-words : Benign prostatic hyperplasia, LASER, depth necrosis, low urinary trouble symptoms, Contrast-enhanced ultrasound, magnetic resonance Imaging.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Michel ROBERT

Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - J.
BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER -
E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J.
THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et
	HERAULT Olivier	Immunologie clinique)
	HERBRETEAU Denis	Hématologie ; transfusion
Mme	HOMMET Caroline	Radiologie et Imagerie médicale
MM.	HUTEN Noël	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	LABARTHE François	Chirurgie générale
	LAFFON Marc	Pédiatrie
d'urgence	LARDY Hubert	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
	LASFARGUES Gérard	Chirurgie infantile
	LEBRANCHU Yvon	Médecine et Santé au Travail
	LECOMTE Thierry	Immunologie
	LEMARIE Etienne	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MM.	LESCANNE Emmanuel	Pneumologie
	LINASSIER Claude	Oto-Rhino-Laryngologie
	LORETTE Gérard	Cancérologie ; Radiothérapie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Dermato-Vénérologie
	MARCHAND Michel	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Gynécologie et Obstétrique
	MORINIERE Sylvain	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MULLEMAN Denis	O.R.L.
	PAGES Jean-Christophe	Rhumatologie
	PAINTAUD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
	PATAT Frédéric	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PERROTIN Dominique	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Franck	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PISELLA Pierre-Jean	Gynécologie et Obstétrique
	QUENTIN Roland	Ophthalmologie
	ROBIER Alain	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROINGEARD Philippe	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROSSET Philippe	Biologie cellulaire
	ROYERE Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	RUSCH Emmanuel	Biologie et Médecine du développement et de la
	SALAME Ephrem	Reproduction
	SALIBA Elie	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Reproduction	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Chirurgie digestive
Mme	SIRINELLI Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la
MM.	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Reproduction
	TOUTAIN Annick	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme	VAILLANT Loic	Radiologie et Imagerie médicale
MM.		Pédiatrie
		Génétique
		Dermato-Vénérologie

VELUT Stéphane
WATIER Hervé

Anatomie
Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMAN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM
930		
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT,

Professeur des universités en Urologie à la Faculté de Médecine de Tours,
Chef de service d'Urologie au CHRU de Tours.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Je vous suis très reconnaissant de la qualité des enseignements dont j'ai pu bénéficier à vos côtés.

Je vous remercie pour votre disponibilité lorsque j'étais interne dans le service d'Urologie et pour vos conseils avisés dans certaines situations cliniques.

Je vous suis très reconnaissant de me faire confiance et de m'avoir encouragé à prolonger les échanges et le travail amorcé durant mon internat, dans le cadre d'un poste de Chef de Clinique-Assistant dans votre service.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Franck BRUYERE,

Professeur des universités en Urologie à la Faculté de Médecine de Tours,
Membre du Comité d'Investigation Clinique et d'Innovation Technique du CHRU de Tours.
Investigateur principal de l'étude PRO-PIL 2012.

Je te remercie de m'avoir confié ce projet et d'avoir accepté de diriger ce travail, ainsi que de ta bienveillance et tes précieux conseils qui m'ont permis d'élaborer ce travail.

Travailler à tes côtés a été pour moi une chance et m'a permis de m'inspirer de ta rigueur clinique et chirurgicale afin de faire progresser mon expérience d'« urologue en herbe ».

Je te suis également très reconnaissant pour la transmission de ta perception dans le domaine de la recherche clinique, mais aussi pour cette capacité inépuisable à être un véritable « catalyseur » universitaire.

C'est donc avec une grande satisfaction que je poursuis ce cheminement pour les deux ans à venir.

Reçois ici le témoignage de mon immense gratitude et de ma sincère amitié.

A Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU,
Professeur des universités en Radiologie à la Faculté de Médecine de Tours,
Chef de service de Radiologie et d'Imagerie médicale au CHRU de Tours.
Collaborateur de l'investigateur pour l'étude PRO-PIL 2012.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement dont j'ai eu la chance de bénéficier notamment dans le cadre du D.I.U. d'échographie.

Je suis également très honoré d'avoir pu mettre en place ce projet commun d'Imagerie Médicale et d'Urologie.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis GUILMOT,
Professeur des universités en Médecine Interne à la Faculté de Médecine de Tours.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous suis très reconnaissant de la qualité des enseignements dont j'ai pu bénéficier à vos cotés.

Je vous remercie pour votre bienveillance, la confiance que vous m'avez accordée et pour les moments partagés lors de mon passage dans votre service.

Je vous suis infiniment reconnaissant.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Aurore BLEUZEN,

Docteur dans le service de Radiologie et d'Imagerie médicale au CHRU de Tours.

Membre du Comité d'Investigation Clinique et d'Innovation Technique du CHRU de Tours.

Collaboratrice de l'investigateur pour l'étude PRO-PIL 2012.

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je te remercie pour ton enseignement, ton soutien, ta disponibilité et ton altruisme que tu m'as accordé tout au long de la mise en place de cette étude.

Je t'en suis cordialement reconnaissant et je suis enchanté de poursuivre avec toi dans cette voie.

A Monsieur le Docteur Helder PEREIRA,

Docteur dans le service de Urologie au CHRU de Tours.

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je te remercie pour ton enseignement, ton soutien et ta confiance que tu m'as toujours accordés.

Je te remercie d'être un exemple pour moi à travers ton calme, tes qualités humaines et ton côté décalé.

Une chance t'avoir pu travailler à tes côtés, une fierté de prendre ta suite et un challenge de le faire aussi bien que toi.

Reçois ici le témoignage de ma grande reconnaissance et de ma sincère amitié.

A l'ensemble des équipes d'Urologie avec lesquelles j'ai travaillé et qui m'ont formé :

A l'ensemble de l'équipe du service d'Urologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours qui nous entoure au quotidien.

A notre maître à tous, Monsieur le Professeur Yves LANSON, un modèle pour son charisme, son humanité, son instinct clinique, sa maîtrise chirurgicale et son œil d'expert.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel BOUTIN,
Que je ne remercierai jamais assez de son soutien infailible même dans les situations cliniques les plus improbables.
Sans oublier ma première transplantation rénale en 2003, déjà la transmission d'une passion...

A Monsieur Benjamin FAIVRE D'ARCIER,
A ce jour, le meilleur urologue rock 'n' roll que je connaisse.

Aux Docteurs Michel CORDIER, Mohamed BENSENOUCI, Wassim JABER et Anne, les vestales du sommeil de nos patients.

Aux infirmiers, aides soignants et agents de service hospitaliers pour la transmission de leur expérience, la qualité de leurs soins apportés à nos patients et ces moments de convivialité.

A Mesdames les secrétaires pour votre disponibilité et votre bienveillance constante.

A Anne et Florence, sans elles, les consultations d'Urologie ne seraient jamais aussi chaleureuses.

A l'équipe du service d'Urologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers.
Aux Professeurs Bertrand DORE et Jacques IRANI et aux Docteurs Christophe PIRES, Alexis PICHAUD et Baptiste TISSERAND.

A l'équipe du service d'Urologie de l'hôpital COCHIN de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.
Aux Professeurs Marc ZERBIB, Bernard DEBRE, Thierry FLAM, Mickaël PEYROMAURE, Djillali SAIGHI et aux Docteurs Nicolas BARRY DE LONGCHAMPS, Sophie CONQUY, Thierry DAYMA et Delphine AMSELLEM-OUAZANA.

A mes Chefs de Cliniques d'Urologie,
Bertrand et Olivier si diamétralement opposés,
Helder et Xavier ainsi que Raïssa qui ont su me faire confiance pour me permettre de progresser à grands pas à leurs côtés.
Jean-Charles, sa précision et sa vitesse transforment une intervention chirurgicale en une véritable course automobile.
Vidal et Vincent, les Cerbères du « bastion Albaran ».

A mes co-internes d'Urologie,
Benjamin, Aurélie et Ziad.
François-Xavier, Colas et Beaudouin.
Elodie, Abéni et Romain.
Marouen et Anne-Sophie.

Aux équipes qui m'ont accueilli et formé :

A l'équipe des consultations de Pathologies Professionnelles.

Aux deux Elisabeth et nos premières consultations collégiales, Sylvie, et à Marie et Nathalie de SAMOTRACE.

A l'équipe du service de Médecine Interne des Maladies Vasculaires et Systémiques du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours.

Au Professeur Gérard LASFARGUES, Aux Docteurs Elisabeth DIOT, Julie MAGNAN et Nicole FERREIRA.

A l'équipe du service d'Orthopédie du Centre Hospitalier de Blois.

Aux Docteurs Giles GIRARD, Nordine ARZOUR et Alexandre TAVAN.

A l'équipe du service de chirurgie Digestive, Endocrinienne et Thoracique du Centre Hospitalier Régional d'Orléans - La source.

Aux Docteurs Arnaud PICARD, Olivier SAINT MARC, David METOIS, Bernadette BERLAND-DAI, Abdel ABOU-MRAD et Jean-Louis VAUR.

Ainsi qu'Hamza et Claire, mes co internes qui m'ont accompagné pendant ces 6 mois.

A l'équipe du service de chirurgie Digestive et Endocrinienne du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours.

Au Professeur Loïc DE CALAN, aux Docteurs Pascal BOURLIER, Caroline MOR, Céline BOURBAO, David ORY et Luc DALMASSO ainsi qu'à mes co internes Carl et Caroline.

A l'équipe du service de chirurgie Pédiatrique Viscérale et Plastique du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours.

Au Professeur Hubert LARDY, aux Docteurs Anne LE TOUZE, Caroline SZWARC, Karim BRAIK et Guénolé DE LAMBERT ainsi qu'à Marie et Bandar mes co internes.

A l'équipe du service de chirurgie Vasculaire du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours.

Aux Docteurs Robert MARTINEZ, Etienne MARCHAND et Alain MIRZA.

A Pierre et Thierry pour notre collaboration active autour d'une scie de Gigli...

A l'équipe du service de chirurgie Viscérale du Centre Hospitalier de Blois.

Aux Docteurs Yves MARBOEUF, Yves JEAN et Kévin KRAFT.

A Nicolas, Hamza et Marie pour cette équipe de choc.

A l'ensemble des anesthésistes croisés sur mon chemin d'interne, sans oublier que seul un champ nous sépare.

A l'équipe du service du CIC-IT du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours.

Au Professeur Frédéric PATAT, à Madame Catherine ROUSSEL et à Mademoiselle Katia CHENE.

Aux amitiés établies pendant cet internat : Azouz l'« américain » et Hamza, Thierry le « berger allemand », Francky et Grégory les « BUDeurs » du bout du monde et de la nuit, Yvan « Mendeleiev » et Hélène, Yohann (enfin on va pouvoir travailler ensemble, même si t'es « moche » !), Mélanie « on est pas des concierges ! », Bazam, Maxime, etc...

A ma Mère,
Attentionnée à tout instant,
Merveilleuse à tout moment.

A ma sœur Eglantine et à l'ensemble de sa petite famille,
Une cohésion permanente plus forte que l'océan qui nous sépare.

A l'ensemble de ma famille,
Mes valeurs naissent de mes racines.

A Géraldine,
La furtive étincelle qui a su m'embraser,
La chaleur d'une flamme à l'amorce d'un foyer,
De la clarté d'un astre, la vie engendrée.

A Augustine,
Etre Père est tout simplement magique.

A la famille Hernandez, René, Paule, Ariane et Bru, tous les cousins,
A Angèle et Paulette,
Si doux de se sentir adopté.

A Guy et Colette, Jean-Louis et Lison, Jean et Marie-Claire.

A mes amis qui sont toujours là,
Cédric, Olivier, Karine, Guillaume, Caroline, Fifi et Carole, Marie, Lise, Julia et Pierre, PG et Sarah, Elodie et Noël.

Au rugby, un équilibre, une passion, une école de la vie...
Au FCY rugby et à l'USJ rugby.
A Gali, Eric, Fabrice, Chacha « la Bestiole » et les chinonais, Thomas, Stéphane, Côme, Eric, Nicolas, « Chou », « Letégnieux » et tous les autres.
A la NR pour ces clichés dignes de « new look » ...

A Franck et sa famille,
Deux exilés en Touraine,
Une très belle amitié depuis.

A Marc et sa moitié,
Le seul italien qui parle plus avec les cheveux qu'avec les mains.

A mon Père,
Le premier chirurgien de mon chemin,
Tu as su me transmettre tes passions,
Je serai toujours si fier de Toi.

A tous ceux qui me manquent tant...

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	20
a. Hyperplasie bénigne de la prostate	20
i. Anatomie zonale prostatique selon McNEAL.....	21
ii. Physiopathologie	22
1. Processus cellulaire	
2. Retentissement organique	
iii. Epidémiologie.....	23
iv. Diagnostic de l’HBP	24
1. Interrogatoire	
2. Examen clinique	
3. Examens complémentaires	
v. Evolution et complications	26
1. Evolution spontanée	
2. Complications	
vi. Traitement de l’HBP	27
1. Surveillance	27
2. Traitement médical	27
a. Phytothérapie	
b. Alpha bloquants	
c. Inhibiteurs de la 5 alpha réductase	
d. Anti cholinergiques anti muscariniques	
3. Traitement chirurgical	28
a. Indications chirurgicales	
b. Traitements endoscopiques	
c. Adénomectomie voie haute	
vii. Suivi de l’HBP.....	32
b. Laser GREENLIGHT XPS™	34
i. Principes du LASER.....	34
ii. Evolution des techniques lasers prostatiques.....	36
iii. Etudes pré cliniques d’évaluation de la zone de nécrose.....	37
iv. Indications actuelles de la PVP laser.....	38
v. Description des techniques de réalisation de la PVP laser.....	39
1. Techniques de la PVP	
2. Principaux critères d’efficacité de la PVP	

c.	Principes de l'IRM et de l'échographie	41
i.	Principes de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	41
ii.	Principes de l'échographie médicale.....	43
d.	Etude PRO-PIL 2012	45
i.	But de l'étude PRO-PIL 2012 : évolution de la zone nécrotique et lien potentiel avec les signes urinaires irritatifs post opératoires.....	45
ii.	Justification de l'application de l'IRM à l'étude PRO-PIL.....	46
iii.	Justification de l'application de l'échographie de contraste à l'étude PRO-PIL.....	47
II.	Matériels et Méthodes	49
a.	Mise en place de l'étude PRO-PIL 2012	49
i.	Objectifs de l'étude.....	49
ii.	Conception de la recherche :.....	49
1.	Caractéristiques de l'étude	
2.	Sélection et exclusion des sujets	
3.	Durée de participation	
iii.	Méthodologie – plan expérimental.....	51
1.	Déroulement de l'étude	
2.	Méthodologie et analyse statistiques	
b.	Protocoles d'imagerie	53
i.	IRM prostatique.....	53
ii.	Echographie de contraste prostatique.....	54
c.	Démarches de mise en place de l'étude PRO-PIL 2012	55
i.	Titre de l'étude PRO-PIL 2012.....	55
ii.	Responsables de l'étude.....	55
iii.	Démarches et autorisations.....	56
iv.	Financement et assurance.....	56
v.	Sécurité et réglementation de l'étude.....	57
d.	Synthèse du suivi au cours de l'étude PRO-PIL 2012	58

III. Résultats	59
a. caractéristiques pré opératoires	59
i. caractéristiques cliniques et biologiques.....	59
ii. caractéristiques d'imagerie.....	61
b. données per opératoires	63
c. résultats post opératoires à J1.....	63
d. résultats post opératoires à 1, 6 et 12 mois.....	64
i. Evolution des données cliniques.....	64
ii. Evolution des données d'imagerie.....	68
iii. Evaluation d'une corrélation entre SBAU de la phase de remplissage et la zone nécrotique.....	73
 IV. Discussion	 74
a. effet de la PVP par laser GREENLIGHT XPS™ et la fibre MoXY™.....	74
b. Evolution des SBAU de remplissage, de la zone nécrotique et du volume prostatique sur 12 mois.....	75
c. limites des résultats préliminaires.....	76
d. Perspectives de cette étude pilote.....	77
 V. Conclusion :.....	 79

ANNEXES :.....81

Annexe 1 : Fiche descriptive du laser GREENLIGHT XPS™ et fibre MoXY™

Annexe 2 : Compte rendu des mesures de l'IRM prostatique

Annexe 3 : Compte rendu des mesures de l'échographie de contraste prostatique

Annexe 4 : Accord de mise en promotion par le CHRU de TOURS

Annexe 5 : Accord du CPP de TOURS – Région Centre –Ouest 1

Annexe 6 : Accord de l'ANSM

Annexe 7 : Budget de l'étude PRO-PIL 2012

Annexe 8 : Lettre d'information au patient

Annexe 9 : Formulaire de consentement éclairé

Annexe 10 : Tableau 12 : Données pré opératoires des 6 malades

Annexe 11 : Tableau 13 : Données per opératoires et Tableau 14 Données à J1

Annexe 12 : Tableau 15 : Données à 1 mois

Annexe 13 : Tableau 16 : Données à 6 mois

Annexe 14 : Tableau 17 : Données à 12 mois

Abréviations.....98

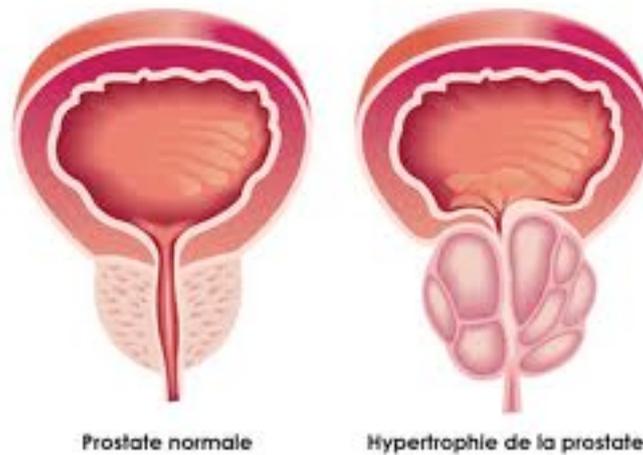
Bibliographie.....99

I. INTRODUCTION :

a. L'hyperplasie bénigne de la prostate :

L'Hyperplasie Bénigne de la Prostate ou HBP (BPH : Benign Prostatic Hyperplasia) est une maladie bénigne fréquente chez l'homme âgé qui se manifeste par un « prostatisme » ou Troubles du Bas Appareil Urinaire (TUBA) ou Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) non spécifiques (LUTS : Lower Urinary Tract Symptoms).

Figure 1 : Aspects d'une prostate normale et d'une Hyperplasie Bénigne de la Prostate



Il n'existe pas de définition claire de l'HBP.

La définition varie selon le référentiel, l'HBP se traduit (1) :

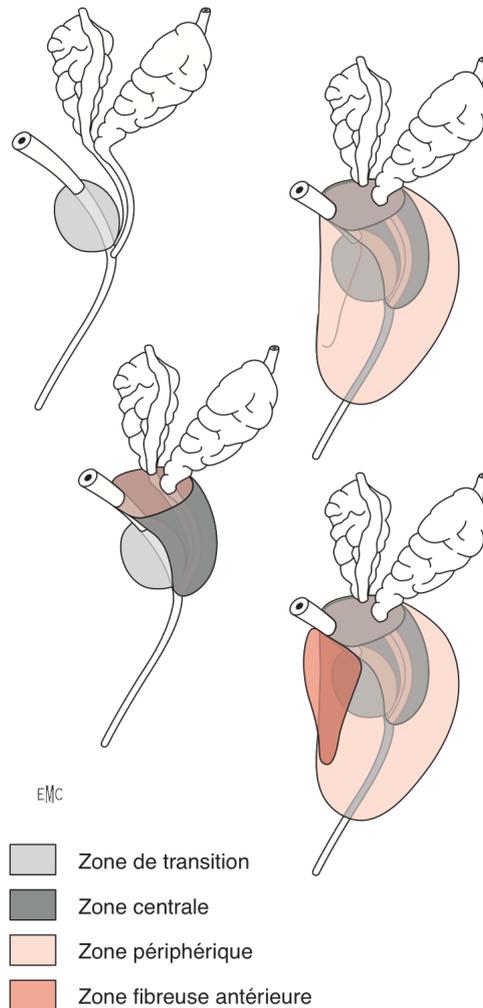
- En histologie par l'hyperplasie des cellules musculaires lisses et stromales péri urétrales prostatiques.
- En radiologie par l'augmentation du volume prostatique.
- Sur le Bilan UroDynamique (BUD) par l'augmentation de la pression vésicale per mictionnelle et la diminution du Débit mictionnel maximal (Qmax).
- En urologie par des SBAU avec retentissement sur la vie sociale, une augmentation du volume prostatique perçu au Toucher Rectal (TR) et des complications parfois associées.

Les caractéristiques histologiques sont quasiment physiologiques chez l'homme âgé, son caractère pathologique dépend de la gêne ressentie (évaluée par l'International Prostatic Symptoms Score et le retentissement sur la Qualité de Vie), du volume prostatique (évaluation par le TR et en échographie) et du retentissement vésical (Qmax, Résidu Post Mictionnel) voire du haut appareil urinaire (insuffisance rénale obstructive).

i. Anatomie zonale prostatique selon McNEAL (1) :

McNEAL a décrit, en 1981, l'anatomie prostatique selon des critères morphologiques et histologiques.

Figure 2 : Anatomie zonale prostatique selon McNEAL (1981)



La *zone de transition* correspond à 5% du volume prostatique, elle forme 2 lobes autour de l'urètre prostatique au dessus du veru montanum. Elle est l'unique constituant de l'HBP par une croissance progressive vers le haut et latéralement. Une barrière fibreuse la sépare de la zone périphérique qui correspond au plan de clivage dans l'adénomectomie voie haute (AVH). Elle est à l'origine de 25% des adénocarcinomes prostatiques (intérêt de l'analyse histologique des copeaux de résection prostatique).

La *zone centrale* correspond à 25% du volume prostatique, elle est de forme triangulaire et est traversée par les canaux éjaculateurs. Son origine mésoblastique lui confère une histologie proche de celle des vésicules séminales. Elle est à l'origine de 10% des adénocarcinomes prostatiques.

La zone *périphérique* correspond à 70% du volume prostatique, elle est le lieu le plus fréquent de développement des adénocarcinomes prostatiques.

La zone *antérieure* en continuité avec le sphincter lisse vésical correspond à du stroma fibromusculaire sans composante glandulaire, cette zone n'est pas à l'origine de pathologie prostatique.

ii. Physiopathologie :

L'hyperplasie Bénigne de Prostate (HBP) est secondaire à un déséquilibre entre la prolifération et la sénescence cellulaire du stroma fibreux péri urétral et de l'épithélium glandulaire de la zone de transition prostatique.

L'HBP est progressive avec l'âge et sous dépendance hormonale, des androgènes majoritairement (DHT : DiHydroTestostérone).

1. *Processus cellulaires* (2) :

L'hyperplasie prostatique est une augmentation du nombre de cellules épithéliales glandulaires et stromales péri urétrales, leur prolifération surpasse leur sénescence entraînant une rupture de l'homéostasie et ainsi un état pathologique.

Ce déséquilibre est complexe et fait intervenir plusieurs systèmes de régulation sous la dépendance des androgènes principalement, mais aussi des facteurs de croissance, du processus inflammatoire local et de l'interaction du système nerveux végétatif.

Sans qu'aucun gène spécifique de l'HBP ne soit identifié, il est actuellement suggéré une composante génétique multifactorielle par polymorphisme génétique au niveau ces différents processus de régulation.

2. *Retentissement organique* (1,2) :

a. Retentissement prostatique :

L'HBP se manifeste par une augmentation de la zone de transition modifiant progressivement l'architecture prostatique.

On observe une augmentation du volume de la zone de transition ; le développement d'un lobe médian (« clapet du col vésical ») lui est parfois associé.

L'élargissement du volume prostatique se heurte à la capsule prostatique peu extensible, ainsi l'augmentation de la résistance de urètre prostatique est responsable de l'obstruction progressive sous vésicale.

Cette obstruction entraîne l'activation du système sympathique, soit la contraction des cellules musculaires lisses prostatiques et du col vésical.

Cela a pour conséquence l'apparition de SBAU non spécifiques (pollakiurie diurne et/ou nocturne, urgenturie) et l'augmentation de la pression détrusorienne per mictionnelle.

L'HBP est

- soit simple par simple augmentation de son volume
- soit obstructive

Il est important de préciser qu'il n'existe aucune corrélation entre le volume prostatique et l'importance des SBAU.

b. Retentissement vésical :

La persistance de l'obstruction sous vésicale entraîne une dysfonction vésicale progressive.

Dans un 1^{er} temps, il existe une compensation vésicale par une hypertrophie des cellules musculaires lisses du détrusor qui permet de maintenir un débit urinaire stable malgré l'obstruction prostatique.

Cette phase peut déjà être accompagnée d'une instabilité vésicale avec contractions vésicales non inhibées qui se manifestent par une pollakiurie et des urgences parfois accompagnées par une incontinence urinaire.

Il s'opère progressivement une décompensation vésicale :

- un remaniement fibreux (surcharge en collagène) s'effectue au niveau du détrusor
- la compliance et la contractibilité vésicale vont diminuer
- des trabéculations vésicales vont se développer.

Au stade de vessie de lutte, elle est de moins en moins fonctionnelle et se caractérise par :

- une faible contractibilité
- des trabéculations de plus en plus importantes à l'origine des diverticules vésicaux
- l'apparition et l'augmentation progressive du Résidu Post Mictionnel (RPM).

Dès lors, les complications de l'HBP peuvent survenir favorisées par la stase urinaire.

iii. Epidémiologie (1,2) :

La prévalence est difficile à évaluer devant l'absence de définition de l'HBP mais il est établi qu'elle augmente avec l'âge. Elle varie en fonction des critères diagnostics utilisés.

Au niveau histologique, une étude autopsique ne retrouve aucune HBP avant 30 ans, 88% à 80 ans et environ 100% après 90 ans.

Les critères diagnostics utilisés par Chicharro-Molero (3) définissent l'HBP pathologique selon les éléments suivants :

- auto questionnaires de l'International Prostate Symptoms Score : IPSS >7 (cf. I.a.iv.1.)
- Qmax <15mL/s
- Volume prostatique > 30mL

Cette étude retrouve 4,5% d'HBP entre 41 et 50 ans et 8,7% d'HBP après 70 ans.

Les critères utilisés dans les essais cliniques pour définir une HBP pathologique en rapport avec des symptômes urinaires modérés et sévères sont un IPSS >7 et un Qmax <15mL/s.

La proportion d'HBP selon l'âge est alors de :

- 17% à 50 ans
- 27% à 60 ans
- 35% à 70 ans.

iv. Diagnostic de l'HBP :

1. *Interrogatoire :*

Les SBAU sont non spécifiques de l'HBP simple ou obstructive, même si elle en est l'étiologie la plus fréquente.

L'interrogatoire permet de rechercher les diagnostics différentiels pouvant être aussi à l'origine de SBAU (Hyper activité vésicale, Polyurie Nocturne, Tumeur Vésicale, Vessie Neurologique ou Hypotonique, Sténose de l'urètre, Calcul ou Infection du bas appareil urinaire, etc ...).

Les SBAU sont classés selon les différentes phases mictionnelles.

- Les SBAU de la phase de remplissage vésical, sont aussi qualifiés de signes urinaires irritatifs:
 - La pollakiurie est définie par des mictions trop fréquentes.
Elle est soit diurne (intervalle entre 2 mictions inférieur à 2 heures) et entraîne un retentissement social, soit nocturne (plus de 3 mictions par nuit) avec un retentissement sur le sommeil.
 - L'urgenterie est la sensation d'avoir besoin d'uriner de manière urgente, qui peut être accompagnée de fuites urinaires si la miction n'est pas effectuée à temps.
 - L'incontinence urinaire est définie par la perte d'urines non volontaire en dehors des mictions.
Elle est soit secondaire à des contractions vésicales non inhibées où l'urgenterie en est le prodrome, soit secondaire à une rétention chronique avec miction par regorgement.

- Les SBAU de la phase de vidange vésicale, sont aussi qualifiés de signes urinaires obstructifs :
 - La dysurie est la difficulté à uriner, elle est associée à la diminution du jet urinaire
 - La sensation de miction incomplète entraînant soit une miction en 2 temps soit une pesanteur pelvienne post mictionnelle en relation avec un RPM
 - L'effort de poussée abdominale pendant la miction.

- Les SBAU correspondant à la phase post mictionnelle sont :
 - Les gouttes retardataires
 - La sensation de vidange incomplète

Les SBAU/LUTS sont aussi évalués par des auto-questionnaires remplis par les patients.

L'AUA score et le score IPSS sont les deux questionnaires validés et les plus utilisés dans les essais cliniques.

Pour le score IPSS, les SBAU sont qualifiés de faibles pour un score entre 0-7, modérés entre 8-19 et sévères entre 20-35.

Dans l'IPSS, il existe une question supplémentaire qui évalue la qualité de vie selon le retentissement social des SBAU.

Ces auto questionnaires évaluent les SBAU en période pré thérapeutique mais aussi dans le suivi, ils permettent d'évaluer l'efficacité du traitement et/ou la progression de l'HBP.

2. Examen clinique :

Un examen clinique complet permet de rechercher des éléments en faveur de complications de l'HBP (exemple : globe vésical) ou d'un diagnostic différentiel à l'origine des SBAU non spécifiques à l'HBP (exemple : pathologie neurologique).

L'examen clinique d'une HBP non compliquée est pauvre et se limite à la palpation au Toucher Rectal d'une prostate ferme, lisse et régulière avec disparition du sillon médian qui bombe dans le rectum en l'absence de globe vésical.

Le TR permet d'évaluer le volume prostatique qui a un retentissement thérapeutique important, mais aussi de dépister un potentiel cancer de la prostate.

3. Examens complémentaires (2,4-6):

Les examens complémentaires sont seulement justifiés en cas de SBAU symptomatiques ou IPSS > 7 et devant la suspicion d'un diagnostic différentiel.

Les examens biologiques recommandés en première intention sont l'Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) et l'Antigène Prostatique Spécifique (PSA) pour éliminer respectivement une origine infectieuse ou un cancer prostatique.

La créatininémie n'est à réaliser seulement en cas de suspicion de retentissement sur le haut appareil urinaire.

La réalisation d'une débitmétrie avec Résidu Post Mictionnel par échographie sus pubienne est recommandée en première intention.

Le débit urinaire maximum (Qmax) normal est > 15mL/s, un résultat inférieur à la norme n'est pas spécifique de l'HBP et peut être du à une hypo contractibilité vésicale.

Le calendrier mictionnel est aussi recommandé en première intention dans le bilan initial d'un HBP symptomatique. Il permet d'évaluer la répartition des apports hydriques, des mictions et des SBAU.

Il est primordial dans le diagnostic de la Polyurie Nocturne, un des principal diagnostic différentiel de l'HBP.

En cas d'HBP compliquée ou de doute diagnostique, la réalisation d'une échographie de l'appareil urinaire, d'un Bilan UroDynamique (BUD) et/ou d'une cystoscopie est souvent contributive.

v. Evolution et complications :

1. *Evolution spontanée :*

Au cours de l'évolution naturelle de l'HBP, on observe une augmentation par poussée du volume de la zone de transition et parallèlement des SBAU (diminution du jet urinaire, pollakiurie nocturne et sensation de miction incomplète).

On retrouve dans la littérature actuelle, 43% d'augmentation des SBAU à 3-6 ans (2) ou 65% à 5 ans (4).

Des facteurs de risque de progression, de Rétention Aiguë d'Urines (RAU) et de nécessité d'un traitement chirurgical ont été identifiés : l'âge, l'IPSS, le volume prostatique, le taux de PSA, le Qmax et le RPM.

2. *Complications :*

Calcul vésical :

L'HBP favorise la formation des calculs vésicaux (2).

Infection urinaire :

Les infections urinaires sont favorisées par la stase urinaire secondaire à une obstruction sous vésicale de l'HBP.

Incontinence urinaire peut survenir:

Elle peut survenir

- Soit par contraction vésicale non inhibée qui se manifeste par des urgencies accompagnées de fuite urinaire en cas d'impossibilité d'assouvir à temps le besoin de miction.
- Soit une incontinence par regorgement en cas de rétention chronique.

Insuffisance rénale obstructive :

L'obstruction prostatique sous vésicale entraîne une augmentation de la pression vésicale. Elle est responsable d'un dysfonctionnement vésical progressif mais peut aussi dépasser le système anti reflux physiologique de la jonction urétéro-vésicale.

Il survient alors une dilatation urétéro-pyélo-calicielle avec augmentation de la pression rénale intra calicielle.

En cas de persistance de cette dernière, une détérioration de la fonction rénale se produit progressivement.

Hématurie :

Elle nécessite un bilan étiologique complet (échographie, cytologie urinaire, cystoscopie) afin de diagnostiquer des pathologies de pronostic plus grave (Tumeur Vésicale et Carcinome In Situ) ou nécessitant un traitement spécifique (Infection urinaire, Calcul du haut appareil urinaire).

En cas d'hématurie, l'HBP ne peut être qu'un diagnostic d'élimination.

Rétentions Aiguë d'Urines (RAU) :

La RAU est la complication la plus fréquente de l'HBP entre 1,1 et 1,4% (2).

Elle est synonyme d'un risque de récurrence important de l'ordre de 15% à court terme mais aussi d'un risque de traitement chirurgical à long terme de l'ordre de 75% (2).

Ces risques justifient la possibilité d'un traitement chirurgical en première intention en cas de survenue d'une RAU inaugurale, ce choix appartient au patient après lui avoir donné les informations sur l'évolution de l'HBP et les différentes possibilités thérapeutiques.

vi. Traitements de l'HBP :

1. *Surveillance :*

La surveillance peut être proposée dans l'HBP peu gênante (score IPSS ≤ 7 et sans retentissement social).

Elle est fondée sur les résultats de l'évolution spontanée de l'HBP qui entraîne 25% d'amélioration spontanée (1), une stabilité dans 85% à 1an et seulement 65% de détérioration des SBAU à 5ans (4).

La surveillance est basée sur une information au patient du risque de progression et de complications de l'HBP, de la nécessité d'un suivi médical régulier et d'une éducation pour la mise en place des mesures hygiéno-diététiques.

2. *Traitement médicamenteux (4,7):*

a. *Phytothérapie :*

Il n'existe pas de recommandation actuelle pour leur utilisation.

Cette classe thérapeutique est donc utilisée en traitement d'appoint de la surveillance dans l'HBP peu symptomatique.

b. *Alpha bloquants (α -):*

Les α - sont utilisés en 1^{ière} intention pour les SBAU modérés et sévères avec un volume prostatique inférieur à 50mL selon les recommandations actuelles.

L'association aux anti cholinergiques est possible pour des SBAU à prédominance irritative et en l'absence de rétention d'urines ou de RPM important.

c. Inhibiteur de la 5 alpha réductase (5ARI) :

Les 5ARI sont utilisés en 1^{ière} intention pour les SBAU modérés ou sévères avec un volume prostatique >50mL ou PSA > 1,4-1,6ng/mL.

Le traitement doit être poursuivi au moins 12 mois pour atteindre une efficacité optimale.

L'association avec un α - est justifiée en cas de facteurs de risque de progression de l'HBP. Les études MTOPS (8) et CombAT (9,10) ont montré une supériorité du traitement combiné par rapport au monothérapie dans les HBP à risque de progression ou de complications.

d. Anti cholinergiques – anti muscariniques :

Les anti cholinergiques de type anti muscariniques sont recommandés dans les SBAU modérés ou sévères à prédominance irritative et ayant une prostate de petit volume. Ce traitement implique une surveillance régulière du RPM.

3. *Traitement chirurgical :*

a. Les indications chirurgicales (4,6):

Les TUBA modérés et sévères sont la source la plus fréquente des indications chirurgicales.

Les autres indications sont secondaires aux complications de l'HBP :

La RAU est la complication la plus pourvoyeuse de traitement chirurgical d'autant plus si les SBAU lui étaient antérieurs.

Les autres complications détaillées ci-dessus justifient aussi un traitement chirurgical.

b. Traitements endoscopiques :

La Résection Trans Urétrale de Prostate (RTUP ou TURP) :

La RTUP est le traitement de référence du traitement chirurgical endoscopique dans HBP de 30-80mL, le volume de résection dépend de la vitesse de résection selon la taille du résecteur et de l'expérience du chirurgien.

- Efficacité (4):
 - L'amélioration des résultats fonctionnels est stable à 10 ans (amélioration des SBAU 71%, augmentation du Qmax de 125% et diminution significative du RPM).
 - Un taux de retraitement de 9%.
- Tolérance (4):
 - la mortalité péri opératoire est faible (0,1%).
 - un taux de saignement avec nécessité de transfusion de culots globulaires de 2,9-8,4%
 - la survenue d'un TURP syndrome 1,1%.

- Recommandations (1,2,4,6,11,12) :
 - la RTUP reste le traitement de référence pour le traitement chirurgical de l'HBP avec des SBAU moyens ou sévères et un volume prostatique de 30-80mL.

L'Incision Cervico-Prostatique (ICP ou TUIP) :

L'ICP est une incision en aval du méat urétéral jusqu'au veru montanum uni- ou bilatérale dans le but de diminuer la résistance à l'obstruction prostatique.

- Recommandations (2,4,6,11):
 - L'ICP est recommandée dans l'HBP avec des SBAU modérés ou sévères, volume prostatique inférieur à 30mL et une absence de lobe médian.
 - Elle est particulièrement utilisée chez le sujet jeune pour la préservation des éjaculations ou chez les sujets fragiles.

Traitement endoscopique LASER (4,12) :

Les principes du LASER sont développés dans le chapitre I.b.i.

Les lasers Ho:YAG et KTP/LBO sont les plus étudiés dans la littérature actuellement.

Le laser Ho:YAG est utilisé pour réaliser soit une résection prostatique (HoLRP) soit une énucléation prostatique associée à une morcellation intra vésicale (HoLEP).

Le laser KTP/LBO réalise quant à lui une Photo Vaporisation Prostatique (PVP).

- Efficacité :
 - Pour la PVP par le laser KTP/LBO:
 - La durée opératoire est plus longue que celle de la RTUP (13).
 - L'IPSS, Qmax, RPM et le taux retraitement sont équivalents à 5 ans avec ceux de la RTUP.
 - Certaines études montrent un IPSS inférieur (14) et un taux de RAU post opératoire plus important que pour la réalisation d'une RTUP.
 - La courbe d'apprentissage est relativement rapide et est évaluée à 10-20 cas (15).
 - Pour les techniques HoLEP ou HoLRP par le laser Ho:YAG :
 - On note une augmentation de la durée opératoire en comparaison avec la RTUP
 - Une amélioration du score IPSS similaire à 4 ans pour l'HoLRP et l'HoLEP par rapport à la RTUP.
 - Une amélioration du Qmax similaire pour l'HoLRP et supérieur pour l'HoLEP par rapport à la RTUP.

- A 5 ans l'HoLEP a des résultats fonctionnels et un taux de retraitement similaire par rapport à l'AVH.
 - La courbe d'apprentissage de l'HoLEP est assez longue (environ 50 cas) par sa difficulté technique de réalisation (15).
- Tolérance :
- Pour la PVP par le laser KTP/LBO :
 - Il existe, par rapport à la RTUP, une diminution des complications péri opératoires pour le saignement et le taux de transfusion de culots globulaires (14,16).
 - De plus il est objectivé de manière significative une diminution des durées de sondage vésical (13 vs 45 h dans la RTUP) et d'hospitalisation (1,1 vs 3,6 j dans la RTUP), confirmée par deux méta analyses (14,16).
 - De plus certaines études (16–18) ont montré des résultats équivalents chez des patients ayant un traitement anticoagulant/antiagrégant plaquettaire, une sonde vésicale à demeure ou des co morbidités importantes.
 - Pour les techniques HoLEP par le laser Ho:YAG :
 - Il existe, de la même manière, une diminution des complications péri opératoires pour le saignement et le taux de transfusion de culots globulaires.
 - De plus il est objectivé de manière significative une diminution des durées de sondage vésical (20 vs 37,2h dans la RTUP) et d'hospitalisation (26 vs 47h dans la RTUP).
 - Le taux d'éjaculation rétrograde est élevé à 75-80% proche de ceux de la RTUP et de l'AVH.
- Recommandations (4,12) :
- L'HoLEP et la PVP sont des alternatives thérapeutiques à la RTUP avec des résultats similaires à court et moyen terme, à long terme seul l'HoLEP a des études montrant des résultats similaires.
 - Ces 2 techniques sont réalisables en cas de traitement par anticoagulant/antiagrégant plaquettaire, de volume prostatique supérieur à 80mL ou de co-morbidités importantes (score ASA ≥ 3), ces situations augmentent le taux de complications et rendent la RTUP plus difficilement réalisable.

Traitements thermiques :

Ils sont de 2 types :

- la Trans Urethral Microwave Therapy (TUMT) consiste à introduire une sonde thermique dans l'urètre prostatique, l'élévation de la température à 70°C entraîne une apoptose des cellules prostatiques et une dénervation adrénergique.
 - la Trans Urethral Needle Ablation (TUNA) induit une coagulation prostatique par l'intermédiaire d'électrodes intra prostatiques placées sous cystoscopie.
- Recommandation :
- Les traitements thermiques sont une alternative à la RTUP, mais devant des résultats fonctionnels moindres et un taux de récurrence important, ils sont réservés aux patients fragiles ayant une contre indication à la réalisation d'un geste chirurgical ou une espérance de vie limitée.

Traitements mécaniques :

Ils correspondent à la dilatation prostatique à la bougie et aux prothèses prostatiques.

- Recommandation (4):
- Les traitements mécaniques sont une alternative à la RTUP et restent limités aux patients ayant une sonde vésicale à demeure et des contre indications à la réalisation d'un geste chirurgical.

Traitement par injection intra prostatique (4):

Les injections intra prostatiques d'éthanol et de toxine botulique restent limitées actuellement au domaine expérimental et ne sont utilisés que dans le cadre d'essais cliniques (absence d'autorisation de mise sur le marché actuellement dans cette indication).

c. Adénomectomie Voie Haute (AVH) :

Il s'agit d'une énucléation de la zone de transition prostatique par voie ouverte, de manière soit rétro pubienne selon MILLIN, soit supra pubienne selon FULLER-FREYER-HRYNTSCHAK.

C'est une technique chirurgicale rapide, efficace (étant la seule qui permet l'ablation de l'ensemble de l'adénome prostatique avec l'HoLEP) et sans risque de TURP syndrome, même en cas de volume prostatique important (19).

i. Indications de l'AVH :

Les indications classiques de l'AVH sont :

- Un volume prostatique supérieur à 75-80mL
- Une résection diverticule ou calcul vésical volumineux à réaliser dans le même temps opératoire
- Une contre indication à la position de la taille ou à la voie endoscopique (exemple : hypospadias, sténose urétrale).

ii. Efficacité (4):

L'amélioration des résultats fonctionnels pour l'AVH est d'autant plus importante que le volume prostatique est supérieur à 80mL et qu'il existe des diverticules ou calculs vésicaux traités dans le même temps.

Il est objectivé une amélioration des SBAU de 63-86%, de la QdV de 60-87%, du Qmax de 375% et du RPM de 86-96%.

Il est décrit une faible proportion de retraitement à 5 ans.

iii. Tolérance :

Elle reste une technique chirurgicale à risque, un taux de saignement avec transfusion de culots globulaires de 7-14% (4) et une mortalité péri opératoire évaluée à 0,5% le plus souvent secondaire à la survenue d'un infarctus du myocarde, d'une embolie pulmonaire ou d'un accident vasculaire cérébral (19).

Les complications tardives de l'AVH sont la sténose urétrale de 7,1% (19), la sclérose du col vésical de 2-5% (2), et l'éjaculation rétrograde de 80-90% pour l'intervention de Hryntschak et de 5% pour l'intervention de Millin par préservation de la lèvre postérieure du col vésical (19).

iv. Recommandations (2,4,6,19,20):

L'AVH est actuellement recommandée en cas de SBAU modérés ou sévères avec un volume prostatique supérieur à 80mL, et en l'absence de PVP ou d'HoLEP disponibles.

vii. Le suivi de l'HBP (4):

Le suivi de l'HBP est à 1 mois après toute modification thérapeutique, puis à 6 mois et annuellement ensuite.

Il permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement ainsi que l'évolution de l'HBP.

Il est recommandé de réaliser à chaque consultation de suivi un score IPSS, une débimétrie et un RPM.

.....

Ce rappel sur l'HBP montre qu'il s'agit d'une pathologie commune chez l'homme âgé qui nécessite fréquemment un traitement chirurgical, de l'ordre de 20 à 30% au delà de 50 ans. Les traitements chirurgicaux, tels que la RTUP, l'ICP et l'AVH, ont le plus de recul et restent les traitements de référence.

Les traitements lasers Ho:YAG ou KTP/LBO sont des alternatives actuellement recommandées, ils ont montré des résultats fonctionnels équivalents à moyen terme avec des durées de sondage vésical et d'hospitalisation plus courtes et une plus faible morbidité péri opératoire surtout en cas de volume prostatique important (>80mL), de traitement anticoagulant/antiagrégant plaquettaire ou de co morbidités associés.

Notre service utilise depuis plusieurs années le laser KTP/LBO (21–26), le suivi post opératoire a permis de constater une amélioration fonctionnelle (score IPSS, Qmax et RPM) mais qui est associée, chez certains patients, à la présence de SBAU de la phase de remplissage de l'ordre de 0-19% les premières semaines (23).

Il a parfois été nécessaire de réaliser une fibroscopie exploratrice devant l'importance des troubles, l'exérèse des débris nécrotiques retrouvés a permis une amélioration franche et rapide.

Nous avons donc supposé que la nécrose induite par la PVP laser pouvait être à l'origine de la persistance des SBAU de la phase de remplissage ou de type irritatifs post opératoires.

Dans le but d'évaluer l'évolution de cette zone nécrotique, nous avons utilisé des techniques modernes d'imagerie soit l'IRM et l'échographie de contraste prostatiques. Elles sont utilisées de manière courante au CHRU de Tours.

L'objectif était d'évaluer l'effet de la PVP selon l'évolution de l'épaisseur de la zone nécrotique en IRM et échographie de contraste, en parallèle le suivi urologique post opératoire habituel a été réalisé.

Une étude pilote a d'abord été réalisée pour permettre d'estimer la faisabilité dans l'analyse du parenchyme prostatique.

Les premiers résultats expérimentaux sur 6 malades, nous ont confortés dans cette démarche. Nous avons ensuite effectué les démarches réglementaires, financières et scientifiques de mise en place de l'étude PRO-PIL 2012.

Ce travail de thèse relate donc les résultats de l'étude pilote ainsi que la démarche d'organisation d'une étude de qualité sur le sujet.

b. Laser GREENLIGHT XPS™:

i. Principes du LASER (27–30) :

L'acronyme LASER signifie « Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation ».

La production d'un faisceau laser répond aux mécanismes de la physique quantique. La stimulation par un photon d'une matière dite « résonnante » (solide, gazeuse ou diode) entraîne, par variation de niveaux d'énergie, l'émission d'une source lumineuse dont la longueur d'onde et la direction de propagation lui sont propres.

Chaque type de laser a des caractéristiques propres :

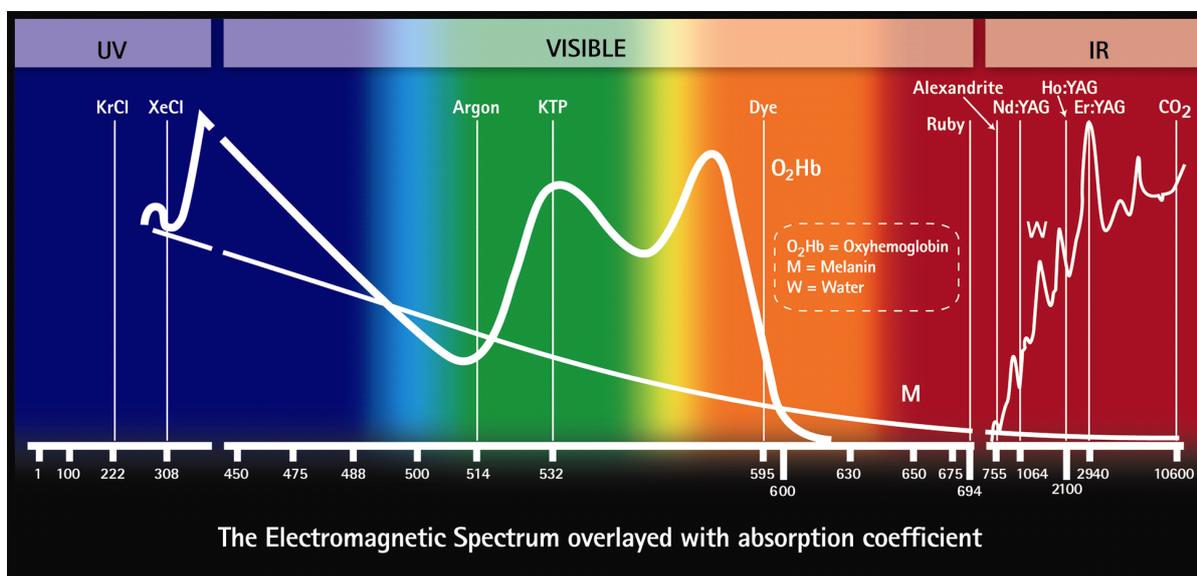
- le mode de stimulation continue ou pulsée
- la longueur d'onde
- le coefficient d'absorption
- la profondeur de pénétration tissulaire.

Les différents types de lasers utilisés actuellement sont :

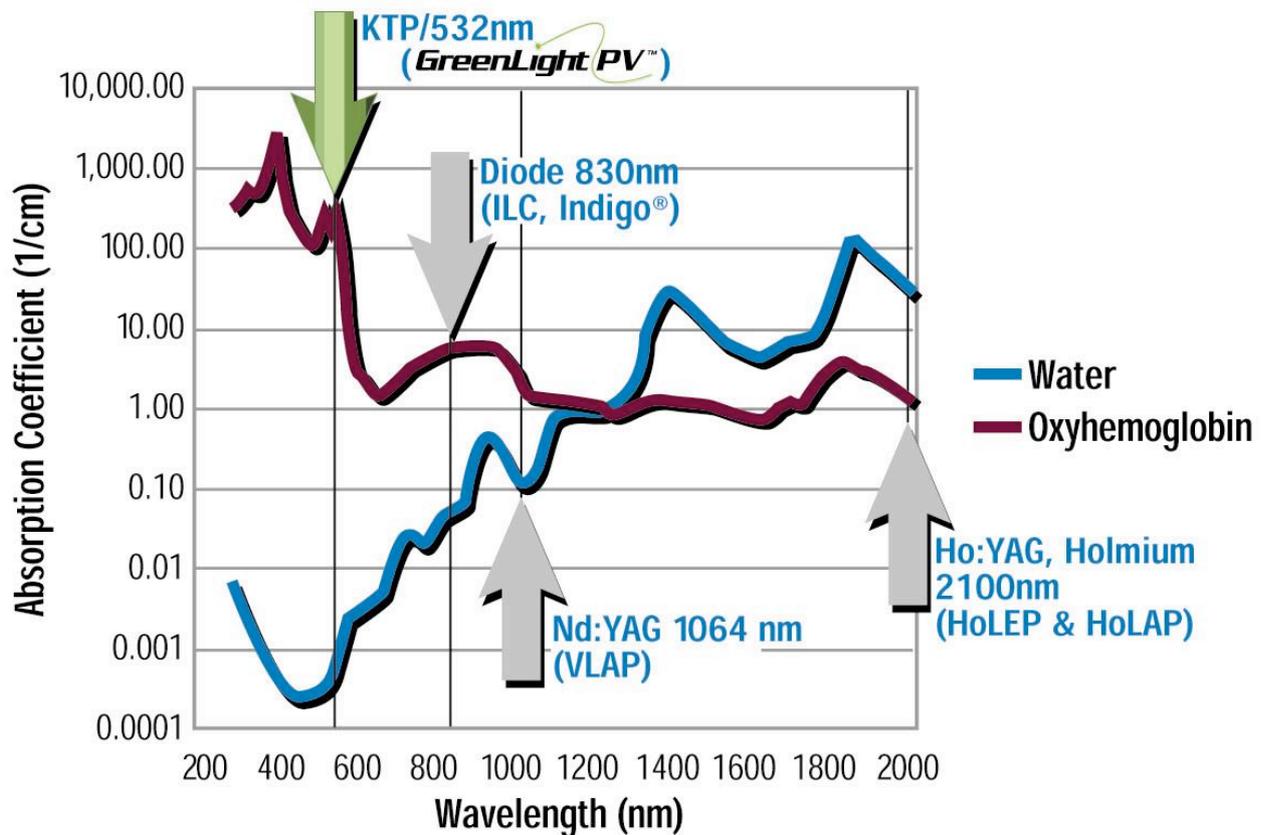
- l'Holmium : Yttrium-Aluminium-Garnet ou Ho:YAG pour le laser VERSAPULSE™.
- le thulium : Yttrium-Aluminium-Garnet ou Tm:YAG pour le laser REVOLIX™.
- le Néodymium : Yttrium-Aluminium-Garnet ou Nd:YAG de seconde harmonique, la substitution du néodymium par du Potassium-Titanyl-Phosphate (KTP) puis par du Lithium-Triborate (LBO) a permis la conception des lasers GREENLIGHT KTP ou HPS™ puis LBO 120W™ et XPS 180W™ depuis 2010.
- laser à système diode pour le laser DORNIER MEDILAS D UROBEAM™.

La **Figure 3**, ci-dessous, illustre les longueurs d'ondes des lasers dans le spectre électromagnétique :

- 2100 nm pour le laser Ho:YAG
- 1940 ou 2013 nm pour le Tm:YAG
- 1064 nm pour le laser Nd:YAG
- 532 nm pour le laser Nd:YAG et dérivés
- les lasers diode ont plusieurs longueurs d'ondes possibles



La **figure 4** permet de distinguer les coefficients d'absorption des lasers cités précédemment :



Le faisceau laser est absorbé par les chromophores tissulaires qui sont soit l'eau soit l'hémoglobine.

Selon le coefficient d'absorption, le laser agit plus spécifiquement sur les structures tissulaires riches en eau ou en hémoglobine.

L'effet tissulaire produit dépend de ces différentes caractéristiques propres à chaque laser.

L'application d'une source laser sur un tissu a un effet variable selon l'importance de l'augmentation de température engendrée.

Il peut se produire une coagulation au alentour de 60°C, une vaporisation vers 300°C et une dislocation au dessus de 1000°C.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des principaux lasers utilisés

Lasers	Longueur d'onde (nm)	Chromophore cible	Profondeur de pénétration (mm)	Type d'émission	Effet tissulaire
Nd:YAG	1064	hémoglobine	10	continu	vaporisation
SHG Nd:YAG, KTP et LBO	532	hémoglobine	0,8	continu	vaporisation
Ho:YAG	2100	eau	0,4	pulsé	réséction/énucléation
Tm:YAG	1940/2013	eau	0,25	continu	vaporisation, réséction/énucléation
Laser diode	Variable (940, 980, 1318, 1470)	Eau et hémoglobine	0,5-5	continu	

ii. Evolution des techniques de lasers prostatiques :

Depuis le début des années 1990, les techniques de prostatectomie laser par voie endoscopique se sont perfectionnées.

Les premières techniques de type TULIP (Trans Urethral Ultrasound guided Laser Induced Prostatectomy), VLAP (Visually Laser Ablation of the Prostate) ou ILC (Interstitiel Laser Coagulation) utilisaient un laser Nd:YAG et avaient comme principaux inconvénients une durée de cathétérisation vésicale et un taux de SBAU de la phase de remplissage/type irritatif post opératoires important (28,29,31–38).

Pour ces raisons, elles ont été abandonnées au profit des traitements de référence la RTUP, l'ICP et l'AVH, malgré une morbidité hémorragique péri opératoire moins importante.

Depuis d'autres lasers se sont développés, le laser Ho:YAG par Gilling en 1995 (39) et le laser KTP 60W (laser dérivé du laser Nd:YAG : doublement de la longueur d'onde soit 532 nm par traversée d'un cristal KTP) par Malek en 1997 (31).

Le laser Ho:YAG permet de réaliser soit une énucléation (HoLEP) soit une réséction (HoLRP) prostatique ; le laser KTP permet de réaliser une Photo Vaporisation Prostatique (PVP).

La PVP s'est perfectionnée ensuite par modification de sa source lumineuse (diode à émission continue) et du remplacement du cristal KTP par un LBO (lithium triborate) permettant ainsi une puissance de vaporisation pouvant atteindre 120W puis 180 W grâce à l'utilisation de la fibre MoXY™ depuis 2010 (40).

L'HoLEP par laser Ho:YAG ou VERSAPULSE™ (41,42) et la PVP par laser KTP/LBO ou GREENLIGHT™ (13,16,43–48) ont montré qu'ils bénéficiaient d'une morbidité péri opératoire (hémorragie et TURP syndrome principalement), durées de cathétérisation vésicale et d'hospitalisation (49) moins importantes que les techniques de références avec des résultats fonctionnels équivalents à moyen terme (15,30,50,51).

Malgré les progrès ainsi apportés par ces nouvelles techniques lasers prostatiques, il persiste comme effets secondaires des SBAU de la phase de remplissage ou signes urinaires irritatifs post opératoires. Ils se manifestent par une dysurie, une pollakiurie diurne et/ou nocturne, une urgenterie parfois associée à une incontinence urinaire transitoire de « stress ». Leur fréquence est de 0 à 26% selon la littérature récente (12,23,52–55).

Ces mêmes symptômes sont retrouvés avec les mêmes proportions dans le suivi de nos patients traités par le laser GREENLIGHT XPS™.

Dans l'objectif d'établir un lien entre ces effets secondaires et l'évolution de la zone nécrotique, nous nous sommes intéressés aux études portant sur l'analyse de la zone nécrotique après PVP réalisée avec ce même laser.

iii. Etudes pré cliniques d'évaluation de la zone nécrotique :

La PVP par le laser GREENLIGHT XPS™ et fibre type MoXY™ ont déjà fait l'objet d'études pré cliniques par le laboratoire AMS© (American Medical Systems) et par Malek en 2011 (56).

Les analyses pré cliniques, réalisées par le laboratoire AMS© sur un modèle in vitro de tissu prostatique bovin, évaluent une épaisseur de zone affectée par les effets thermique du laser XPS™ à 0,8 mm visuellement et à 1-2 mm d'épaisseur de coagulation sous jacente. Ces données sont établies sur le manuel d'utilisation du laser XPS™ édité en 2010.

L'étude de Malek a évalué les effets tissulaires de ce type de PVP sur des prostates de chiens vivants. Ils ont mis en évidence une diminution significative du volume prostatique : un volume prostatique échographique $85,9 \pm 29,5 \text{ cm}^3$ avant la PVP contre $67 \pm 24,4 \text{ cm}^3$ 8 semaines après la PVP ($p=0,03$).

L'étude histologique des prostates prélevées à 3h a montré une **zone coagulée nécrotique de 2mm** (0,9-3mm), une **zone transitionnelle de 0,8 mm** et une zone de tissu prostatique normal de 10,8mm ; celle des prostates prélevées à 8 semaines de la PVP a montré une ré épithélialisation complète de la loge de PVP sans zone œdémateuse ou fibreuse sous-jacente.

La comparaison de la loge de PVP sur les prostates prélevées à 3h et à 8 semaines après la réalisation de la PVP a montré une augmentation de son diamètre ($2,0 \pm 0,1$ vs $2,3 \pm 0,3$ cm), de sa surface de section ($3,6 \pm 0,5$ vs $4,9 \pm 1,0$ cm²) et de son volume ($9,2 \pm 2,7$ vs $14,4 \pm 4,1$ cm³).

Ces deux études sur modèle animal décrivent une épaisseur de zone nécrotique post PVP d'environ 3 mm.

De plus dans l'étude de Malek, on constate que la loge prostatique crée par la PVP augmente dans le temps sous l'effet de l'involution de la zone coagulée nécrotique mais l'évaluation histologique de l'épaisseur cette zone nécrotique semble inférieure à l'augmentation de la taille de la loge prostatique post PVP.

iv. Indications actuelles de la PVP :

L'indication de prise en charge chirurgicale de l'HBP symptomatique suit les recommandations de l'ANES 2003 (6): soit en première intention selon le choix du patient, soit en cas d'échec du traitement médical, soit en cas de complication secondaire liée à l'HBP (Rétention Aiguë d'Urines, Calcul vésical, Diverticule vésical ou Insuffisance rénale liée à l'HBP).

Les traitements chirurgicaux de référence de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) sont la Résection Trans-Urétrale Prostatique (RTUP), l'Incision Cervico-Prostatique (ICP) ou l'Adénomectomie Voie Haute (AVH) en cas de volume prostatique important (>80-100g).

La PVP par laser GREENLIGHT XPS™ est une alternative thérapeutique possible dans le traitement de l'HBP selon les recommandations françaises (12) et européennes (4) en parallèles des techniques de référence : de l'ICP pour un volume prostatique inférieur à 30 mL (en l'absence de lobe médian), de la RTUP pour un volume prostatique entre 30 et 80 mL et de l'AVH pour un volume prostatique supérieur à 80 mL.

De nombreux essais cliniques (57,31,58,59) ont été depuis réalisés dont l'étude prospective randomisée de Bouchier-Hayes (46,60), permettant d'affirmer que cette technique chirurgicale chez l'homme amène des résultats efficaces et durables, avec une morbidité significativement moins importante que la RTUP.

Ces études montrent que la PVP est aussi réalisable, pour des prostates volumineuses (61,62) ou chez des patients sous anticoagulant/antiagrégant plaquettaire (5,59) ou à risque opératoire important, sans modifications des résultats et de la morbidité péri opératoire.

La réalisation de la PVP n'impose pas l'arrêt des antiagrégants plaquettaires (ASPIRINE, CLOPIDOGREL) et ainsi n'augmente pas le risque cardiovasculaire secondaire à l'interruption de ce traitement chez ces sujets à risque (5,59).

La PVP laser permet le traitement de l'HBP de patients pour lesquels tout arrêt de ces antiagrégants est contre-indiqué et dont les seules alternatives étaient le sondage vésical à demeure ou l'abstention thérapeutique.

Les risques relatifs (dysurie à court terme, infection urinaire, sténose urétrale ou sclérose du col vésicale) au traitement de l'HBP par laser sont comparables à ceux de la RTUP.

Cependant, en comparaison avec la RTUP mono polaire, l'utilisation du laser permet de réduire les risques hémorragiques et les pathologies liées à la réabsorption du glycolcolle (« TURP syndrom ») (63).

L'utilisation de la PVP est utilisée dans le service d'urologie du CHRU de TOURS principalement en cas de facteurs de risque associés : traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant et un volume prostatique important rendant la résection prostatique mono polaire à risques d'épisodes hémorragiques et de « TURP syndrome ».

v. Description des techniques de réalisation de la PVP par laser :

La fiche descriptive détaillée du dispositif médical se trouve dans l'**annexe 1**.

a. Techniques de PVP :

Le laser GREENLIGHT XPS™ et la fibre MoXY™ sont utilisés de la manière suivante dans notre service (64,63):

Le geste chirurgical est réalisé sous anesthésie générale ou locorégionale.

On réalise une endoscopie urétrale et vésicale à l'aide d'un endoscope double courant Charrière 23 avec irrigation au sérum physiologique.

Puis on extériorise la fibre laser de l'endoscope au niveau du col vésical.

La distance fibre-tissu doit être entre 0,5 et 3 mm et il ne doit, si possible, y avoir aucun contact entre la fibre et les tissus selon les recommandations d'utilisation du laboratoire AMS©.

Dans un premier temps le laser est réglé sur une puissance de 80W et il est réalisé une coagulation de l'ensemble de la muqueuse de l'urètre prostatique, puis la PVP est débutée au niveau d'un lobe médian éventuel ou de la face dorsale du col vésical jusqu'au veru montanum à respecter pour ne pas léser le sphincter strié.

La PVP s'effectue par des mouvements de la fibre d'avant en arrière tout en laissant son extrémité visible à l'extérieur du cystoscope (afin d'éviter toute diffraction du faisceau laser pourvoyeur de lésion tissulaire ou de détérioration du matériel) et de rotation autour de son axe.

La PVP se porte ensuite sur les lobes latéraux puis la région ventrale si nécessaire.

Au cours de la procédure, la puissance du laser est augmentée progressivement à 120W puis à 180W selon le bon déroulement de la PVP et si le volume prostatique le nécessite.

La PVP se termine lorsqu'une cavité prostatique ainsi créée est bien régulière entre le veru montanum et le col vésical.

A la fin de la procédure, il est mis en place une sonde urinaire pour 24h et une irrigation par du sérum physiologique si nécessaire.

Habituellement, les urines claires à J1 de l'intervention permettent l'ablation de la sonde vésicale.

D'autres techniques de réalisation de la PVP sont décrites dans la littérature :

- Malek décrit une vaporisation des lobes latéraux du col vésical vers le veru montanum (65)
- Sandhu effectue des incisions du col vésical au veru montanum puis vaporise entre 2 incisions (66)

- La technique de vaporisation en « spirale » qui consiste à vaporiser pas à pas la zone de transition du col vésical jusqu'au veru montanum (67)
- La technique de vaporisation « à départ antérieur » dans laquelle la vaporisation débute de 11 à 1h du col vers le veru montanum puis est effectuée au niveau des lobes latéraux et de la commissure postérieure
- La technique de « Basel » où la vaporisation débute par une tunnélisation entre 5 et 7h puis se porte sur les lobes latéraux. En cas de lobe médian, il sera vaporisé en dernier (68).

b. Principaux critères d'efficacité de la PVP :

Plusieurs critères sont actuellement établis pour réaliser une PVP de manière optimale.

La distance entre la fibre laser et le tissu prostatique est primordiale pour une parfaite efficacité.

Elle doit être comprise entre 0,5 et 1,8 mm (68,69).

En cas de distance supérieure à 3 mm, l'effet thermique de la PVP diminue et entraîne une coagulation du tissu prostatique au lieu de sa vaporisation.

La durée du cycle de rotation de la fibre a aussi son importance, elle doit être de 0,5 à 1 seconde pour une vaporisation idéale (70).

L'énergie délivrée par volume de prostate vaporisée a été évaluée entre 5 et 6,1 kJ/mL pour que la vaporisation soit la plus efficace (groupe IGLU = International GreenLight Users, (25)).

Elle varie selon la qualité du tissu prostatique (fibreuse ou adipeux).

La courbe d'apprentissage de l'utilisation de la PVP est reconnue comme étant simple et rapide ; mais ces différents critères d'efficacité de la PVP laisse suggérer qu'elle ne peut être réalisée de manière optimale qu'après une certaine maîtrise d'une technique minutieuse.

La communication de Gourtaud, au congrès de l'Association Française d'Urologie 2009, montre sur une étude de 87 cas une amélioration des SBAU dès le début de la courbe d'apprentissage mais une amélioration fonctionnelle objective (Qmax et RPM) seulement après la réalisation d'au moins 30 PVP (25).

.....

La résultante de la PVP semble variable selon ces différents critères, on peut supposer que la proportion de vaporisation et de coagulation est différente selon les modalités de réalisation.

Ainsi la zone nécrotique post PVP pourrait varier selon la technique chirurgicale utilisée et le respect des consignes optimales de réalisation.

On peut alors émettre l'hypothèse, que l'importance de l'épaisseur de la zone nécrotique peut être à l'origine des SBAU de la phase de remplissage post opératoire dans certains cas seulement.

c. Principes de l'IRM et de l'échographie :

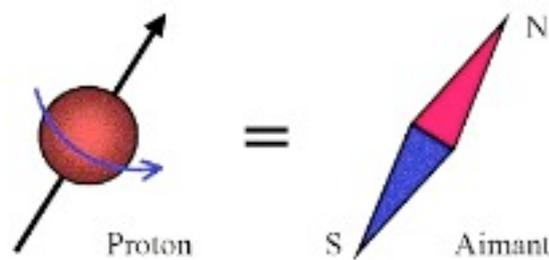
i. Principes de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

L'IRM est l'acronyme de l'Imagerie par Résonance Magnétique.

L'IRM consiste à analyser les tissus biologiques à travers les propriétés électromagnétiques (moment magnétique de spin) d'un des principes composants de l'organisme, le noyau d'hydrogène présent dans l'eau et les composants organiques.

A l'état naturel, les protons tournent sur eux même avec une orientation aléatoire, le spin est le vecteur qui représente leur axe de rotation.

Figure 5 : Champ magnétique de spin du proton de l'atome d'hydrogène

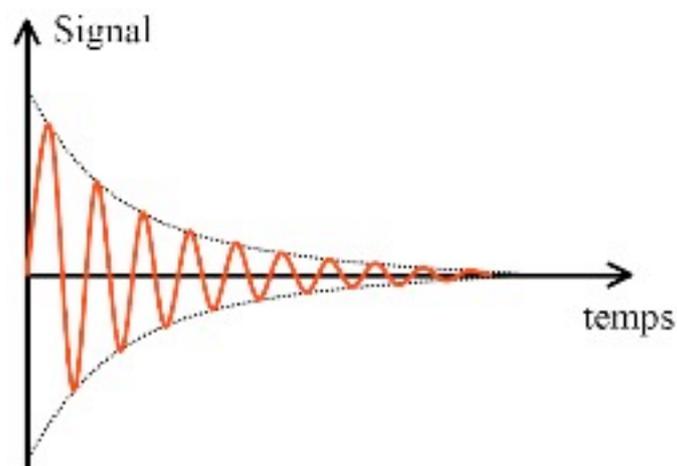


L'IRM est composée de 2 phases, une phase d'excitation et une phase de relaxation.

La phase d'excitation consiste à l'application, par un aimant supraconducteur, d'un champ magnétique (B_0) de fréquence défini dite de LARMOR (42Mhz/T pour l'hydrogène). Il entraîne la mise en résonance du proton du noyau des atomes d'hydrogène, leurs spins prennent l'orientation imposé par B_0 .

La phase de relaxation correspond par l'arrêt du champ magnétique au retour à l'état d'équilibre en restituant l'énergie sous forme d'onde de radiofréquence (sinusoïde amortie).

Figure 6 : Onde de radiofréquence émise à la phase de relaxation

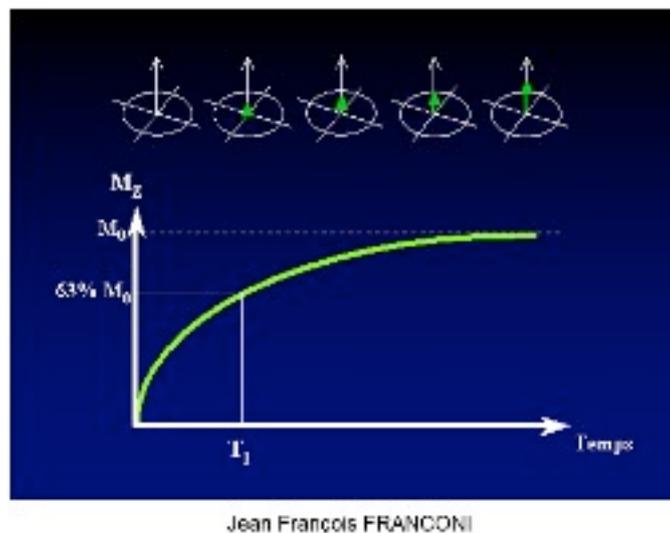


Cette dernière est recueillie par une antenne qui va différencier les composantes longitudinales et transversales.

La relaxation longitudinale correspond au retour à l'état d'équilibre des spins excités, elle est caractérisée par le temps T_1 qui est le temps au bout duquel 63% de son aimantation est maximale après une impulsion de 90° .

T_1 est dû à un transfert d'énergie entre le proton et le milieu dans lequel il se trouve. Il est donc caractéristique du tissu où sont engagées les molécules d'hydrogène dont les protons ont été excités.

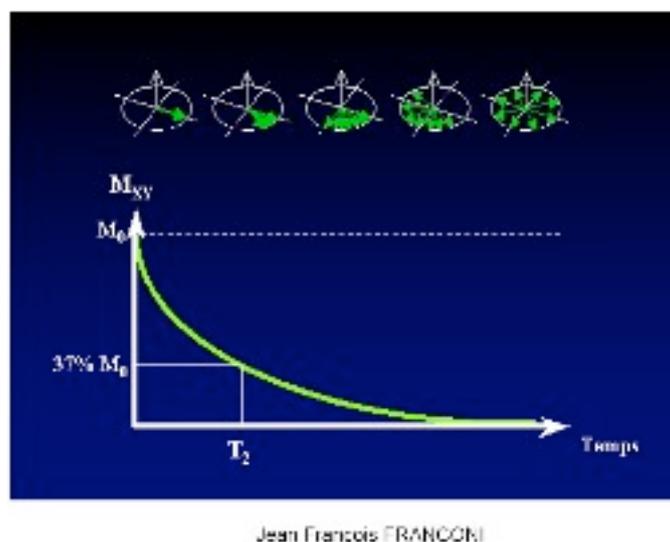
Figure 7 : composante longitudinale de la phase de relaxation



La relaxation transversale est due au déphasage des spins. Cette chute de l'aimantation transversale suit une courbe décroissante caractérisée par le temps T_2 qui est le temps au bout duquel un tissu a perdu 63% de son aimantation transversale maximale.

T_2 est dépendant aussi du tissu dans lequel le proton se trouve. Le déphasage des spins est dû à des interactions spins-spins.

Figure 8 : composante transversale de la phase de relaxation



T1 sera toujours supérieur à T2 (généralement 10 fois), quel que soit le milieu.

La localisation spatiale du signal est obtenue par un gradient directionnel sur le champ magnétique. La variation directionnelle du champ magnétique modifie la relaxation des protons. Des techniques de traitement du signal utilisant les algorithmes de transformées de Fourier rapides permettent alors de localiser l'origine du signal.

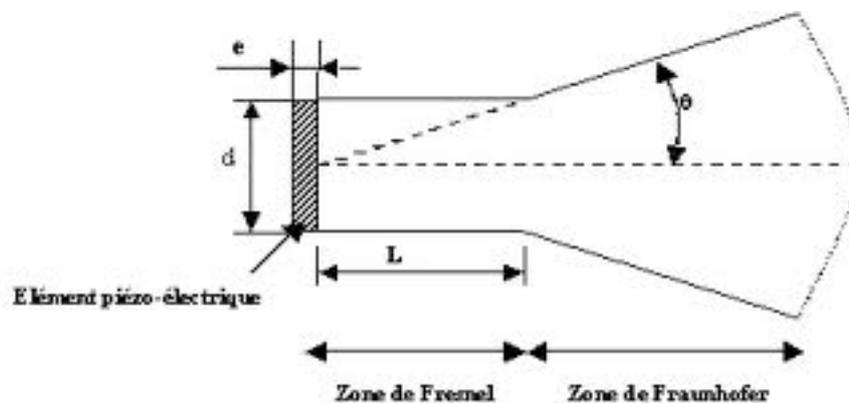
La résolution spatiale est liée à l'intensité du champ magnétique (entre 1 et 3 Teslas) et de la durée de l'acquisition, on atteint actuellement une résolution de l'ordre du millimètre.

La pondération en T1 ou en T2 des images par modifications des paramètres d'acquisition de l'IRM (temps de répétition, temps d'écho et degré d'impulsion) et l'utilisation de séquences spécifiques d'écho de spin (séquences écho de spin ou TSE/FSE), d'inversion-récupération (séquences IRT1, STIR ou FLAIR), ou de gradient (gradient de diffusion, saturation des graisses) permettent une étude plus spécifique en fonction du tissu à analyser.

ii. Principes de l'échographie médicale:

Au niveau des sondes d'échographie, les céramiques piézoélectriques permettent de transformer l'énergie ou onde électrique en énergie mécanique ou onde acoustique.

Figure 9 : schéma de l'élément piézoélectrique et de l'onde ultrasonore produite



Zone de Fresnel correspond au champ acoustique proche rectiligne, sa longueur est $L = d^2 / 4\lambda$
 Zone de Fraunhofer correspond au champ acoustique lointain divergent.

La fréquence (f) des ultrasons est comprise entre 20kHz et 200 MHz.

Chaque sonde d'échographie a une fréquence spécifique (F_0 = fréquence fondamentale) qui définit les résolutions axiale et latérale ainsi que la pénétration du faisceau ultrasonore.

Chaque onde acoustique ou faisceau ultrasonore se propage dans un milieu matériel en entraînant des variations de pression acoustique de type sinusoïdale avec une certaine longueur d'onde (λ) :

$$\lambda = c \times T = c / f$$

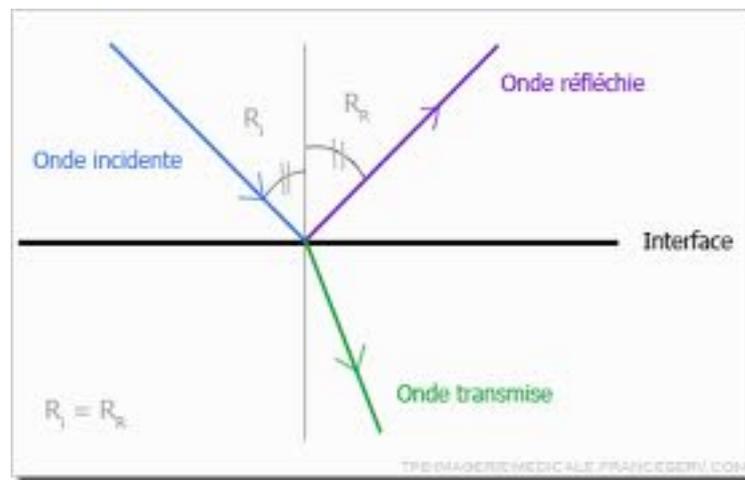
(c est la célérité soit environ 1540 m/s dans les tissus, T la période et f la fréquence).

L'interaction des ondes acoustiques et de la matière entraîne une atténuation du faisceau ultrasonore selon des phénomènes de réfraction, de diffusion et d'absorption :

La réfraction est observée lorsque qu'un faisceau ultrasonore passe l'interface entre 2 milieux, elle dépend de la variation d'impédance entre deux milieux.

Impédance : $Z = \rho \times c$ (ρ : densité du milieu, c : la célérité)

Figure 10 : Onde incidente du milieu 1 d'impédance Z_1 est réfractée (R) dans le même milieu et transmise (T) dans le milieu 2 d'impédance Z_2 .



Réfraction : $R = (Z_1 - Z_2)^2 / (Z_1 + Z_2)^2$

Transmission : $T = 4Z_1Z_2 / (Z_1 + Z_2)^2$

La diffusion (dépend du diamètre des particules rencontrées par le faisceau) et l'absorption (énergie ultrasonore transformée en chaleur) dépendent de la distance parcourue.

L'analyse du faisceau ultrasonore réfléchi permet la formation de l'image échographique :

La distance (D) du signal échographique est évalué par : $D = c \times T/2$
(avec c environ 1540 m/s et $T = 1 / f$).

Il est représenté à l'aide de niveaux de gris selon son intensité qui dépend des propriétés mécaniques du milieu (impédance et taille des particules).

Ce dernier est donc caractérisé selon la réfraction et la diffusion du faisceau ultrasonore qui le traverse.

Des procédés d'amplifications, d'adaptation dynamique, de compression logarithmique et de mémoire d'images du signal échographique permettent sa visualisation sur un moniteur.

Différentes techniques d'échographie sont employées :

- En mode A : L'échographie explore, au niveau d'une ligne de profondeur définie, l'amplitude du signal échographique.
- En **mode B** ou « temps réel » : Elle analyse simultanément l'acquisition et la restitution après traitement de l'image.
- En mode « temps – mouvement » : Elle permet d'enregistrer le mouvement des structures situées sur une ligne d'exploration définie.
- En mode doppler : Elle analyse les flux par la variation de leur fréquence en fonction qu'ils s'éloignent ou se rapprochent de la source acoustique. Une échelle de couleur permet d'objectiver ce phénomène.

Le développement de l'imagerie ultrasonore non linéaire a permis le perfectionnement des techniques échographiques.

Le faisceau ultrasonore réfléchi est analysé à partir des fréquences harmoniques de F_0 , les structures ainsi étudiées en échographie non linéaire sont caractérisées par leur capacité de résonance par rapport à la fréquence fondamentale émise.

Deux applications en découlent :

L'étude des propriétés non linéaires des tissus (index mécanique entre 0,3 et 0,7) améliore la qualité de l'image échographique par la diminution de l'effet « lobes latéraux » du champ acoustique analysé et par l'augmentation de la résolution axiale et du contraste de l'image.

L'angiographie ultrasonore dynamique en temps réel ou **échographie de contraste** (index mécanique $> 0,7$) est basée sur les propriétés non linéaires des agents de contraste ultrasonores (micro bulles) qui en se rompant émettent un signal ultrasonore intense et permettent ainsi une analyse spécifique de la vascularisation tissulaire.

Les techniques d'échographie en mode B et plus spécifiquement d'échographie de contraste ont été utilisées dans notre étude.

d. Etude PRO-PIL 2012 :

- i. But de l'étude PRO-PIL 2012 : évolution de la zone nécrotique et lien potentiel avec les signes urinaires irritatifs post opératoires :

Nous nous sommes interrogés sur la raison de la présence ou non de SBAU de la phase de remplissage post PVP (pollakiurie, urgenturie voire incontinence transitoire de « stress »), ils sont retrouvés dans 10-26% des cas de manière équivalente entre les résultats obtenus dans le suivi de nos patients et ceux de la littérature.

Nous avons constaté que dans certaines situations où ces SBAU de type irritatif étaient intenses, des dépôts nécrotiques pouvaient être retrouvés en fibroscopie et leur ablation permettait une franche amélioration.

L'analyse des études pré cliniques décrit une épaisseur de zone nécrotique post PVP d'environ 3 mm ; mais il est aussi objectivé, dans l'étude de Malek (56), une augmentation du volume de la loge de vaporisation plus importante que l'involution correspondante à cette nécrose laissant supposer que l'épaisseur de cette nécrose a pu être sous évaluée.

Les techniques et le respect des modalités optimales (distance fibre-tissu, durée du cycle de rotation de la fibre, énergie délivrée par gramme de prostate vaporisé, courbe d'apprentissage) de réalisation de la PVP sont variables laissant présumer que l'épaisseur de la zone nécrotique ne soit pas constante d'une intervention à l'autre.

Nous avons donc supposé que l'épaisseur et l'évolution de cette nécrose pouvaient avoir un lien avec la présence des SBAU de la phase de remplissage/de type irritatif post PVP.

A notre connaissance, aucune étude humaine de la littérature actuelle ne rapporte d'analyse de la zone nécrotique inflammatoire sous jacente au tissu prostatique vaporisé.

Dans un premier temps, dans le but d'évaluer le plus objectivement possible l'évolution de la zone nécrotique, nous avons utilisé des techniques d'imagerie modernes dans une étude pilote à propos de 6 malades suivis sur 12 mois.

ii. Justifications de l'application de l'IRM à l'étude PRO-PIL :

L'IRM prostatique est utilisée de manière courante selon les recommandations actuelles dans le bilan d'extension des cancers de la prostate à risque de progression intermédiaire et élevé (71).

Elle permet de caractériser la tumeur par une analyse fine et sensible du parenchyme et de la capsule et de mesurer le volume prostatique total.

Les volumes des zones périphérique et de transition ainsi que le volume prostatique total sont évalués en IRM de manière fiable et courante dans l'HBP mais n'est pas recommandée dans la pratique clinique et reste du domaine de la recherche clinique (72).

L'IRM a déjà été utilisée pour l'analyse des tissus après coagulation thermique dans des études pré cliniques ex vivo animales et humaines depuis les années 90. Des paramètres d'acquisition ont pu être ainsi définis (73).

L'effet d'un traitement par laser a été évalué par IRM dans plusieurs études cliniques :

- Soit dans le cadre d'une HBP traitée par TULIP (74), par VLAP (75) ou par ILC (76,77).
- Soit dans le cadre d'un cancer où un traitement laser a été entrepris avant la réalisation d'une prostatectomie radicale, permettant une étude histologique en parallèle de l'analyse IRM (78–80).

- Soit plus récemment il a été expérimenté, dans des études canines et humaines, l'utilisation d'un traitement laser interstitiel focal pour les cancers prostatiques, l'IRM a permis de guider le positionnement de la fibre laser et d'en évaluer l'effet (81–85).

Dans l'ensemble de ces études, une zone faible signal en T2 et ne prenant pas le contraste en T1 est mise en évidence soit en péri urétral en cas de traitement endoscopique soit en périphérie de la cavité créée par l'ILC.

Cette zone est décrite comme une zone nécrotique post traitement laser.

Les études qui ont permis une analyse histologique après traitement laser montrent une corrélation significative avec les résultats IRM de cette zone nécrotique (78,79).

L'étude de Tazaki décrit un phénomène de ré épithélialisation après desquamation de la zone nécrotique sur les séquence T1 avec injection de GADOLINIUM (86).

.....

L'ensemble de ces descriptions nous a conforté dans l'utilisation de l'IRM prostatique pour évaluer l'effet de la PVP sur le parenchyme prostatique.

A notre connaissance, aucune étude radiologique des effets tissulaires d'un laser de longueur d'onde 532nm n'avait été menée jusqu'à l'heure actuelle par IRM et/ou par échographie de contraste prostatiques.

L'IRM prostatique est utilisée comme examen d'imagerie de référence par rapport à l'échographie de contraste prostatique qui reste expérimentale dans ce domaine.

iii. Justifications de l'application de l'échographie de contraste à l'étude PRO-PIL :

L'échographie de contraste a pour avantage par rapport à l'échographie doppler conventionnelle la détection de la micro vascularisation.

L'injection systémique des agents de contraste ultrasonores type hexafluorure de soufre - SONOVUE® permet la détection de ces microbulles de 3 µm au sein des capillaires en échographie non linéaire et ainsi l'analyse de la micro vascularisation de l'organe étudié.

Cette application a été utilisée initialement en oncologie pour la détection et le suivi des tumeurs primitives ou secondaires aux niveaux hépatique (87).

La différence de cinétique des agents de contraste ultrasonores permet de différencier le tissu sain du tissu tumoral siège d'une néo angiogénèse.

En s'appuyant sur les mêmes principes, son utilisation a ensuite été étendue à des structures non hépatiques tels que les voies biliaires, le pancréas, la rate, les seins, les reins ou la prostate (87).

Depuis la fin des années 90, de nombreuses études se sont intéressées à l'utilisation de l'échographie de contraste dans le cancer de la prostate (88).

Les premières ont permis de décrire une prise de contraste rapide et intense au niveau des foyers d'adénocarcinome prostatique et de guider les biopsies prostatiques réalisées sous contrôle échographique (89–91).

Les études plus récentes dans ce domaine ont montré que l'utilisation de l'échographie de contraste permettait d'augmenter le taux de détection de cancer prostatique mais aussi de diagnostiquer des cancers de plus haut grade (92–94).

L'intérêt de l'échographie de contraste ne se limite pas à l'analyse des tissus néoplasiques, elle est aussi utilisée :

- en traumatologie pour la détection des saignements et de hématomes dans les traumatismes abdominaux (87)
- dans le suivi de la micro vascularisation des greffons après une transplantation rénale afin d'établir une corrélation avec l'évolution de la fonction rénale (95–97)
- dans l'HBP pour l'étude de la perfusion du parenchyme prostatique (98,99)

Ces études objectivent un intérêt nouveau de l'échographie de contraste dans un domaine autre que l'étude des tissus néoplasiques, cet examen d'imagerie paraît avoir une sensibilité importante pour l'étude de la micro vascularisation des tissus cibles.

.....

La spécificité de l'utilisation de l'échographie de contraste pour l'analyse de la micro vascularisation d'un tissu, nous a incité à nous servir de cet examen d'imagerie moderne pour évaluer l'effet de la PVP dans l'hyperplasie bénigne de prostate.

Les études ci-dessus montrent qu'elle est réalisable au niveau prostatique.

Même si à notre connaissance aucune étude de la littérature ne s'est intéressée à la nécrose induite par une PVP laser, les résultats de l'étude de Atri révèlent qu'elle aussi applicable dans l'analyse d'une zone nécrotique prostatique induite par un traitement laser (100).

Nous avons donc mis en place cette étude pilote descriptive à propos de 6 pour permettre d'estimer la faisabilité de l'évaluation de l'évolution de la zone nécrotique post PVP par IRM et échographie de contraste prostatiques.

Nous avons remarqué sur les résultats d'imagerie correspondants que l'épaisseur de la nécrose était supérieure à celle retrouvée dans les études pré cliniques.

Devant nos interrogations et la constatation de ces résultats préliminaires, nous avons mis en place l'étude PRO-PIL 2012, où la Photo Vaporisation Prostatique (PVP) est réalisée à l'aide du laser GREENLIGHT XPS™ et d'une fibre type MoXY™.

Elle a pour but d'étudier l'évolution sur 12 mois de cette zone nécrotique post PVP, par ces deux techniques d'imagerie de pointe utilisées de manière courante au CHRU de Tours.

Le suivi urologique habituel post opératoire permettra d'établir un potentiel lien avec les SBAU de la phase de remplissage.

II. MATERIELS ET METHODES :

a. Mise en place de l'étude PRO-PIL 2012 :

L'étude pilote initiale, à propos de 6 malades, nous a permis d'établir un protocole nécessaire à l'organisation de l'étude PRO-PIL 2012.

Les démarches réglementaire, financière et scientifique ont ensuite été effectuées afin de permettre sa mise en place.

L'ensemble de ces éléments est détaillé ci-dessous.

i. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est de mesurer l'effet de la PVP sur la prostate par IRM et échographie de contraste prostatiques.

Le critère d'évaluation principal est la mesure de l'épaisseur de la zone nécrotique moyenne en millimètres sur les IRM et échographies de contraste prostatiques de suivi (pas d'hypothèse posée pour cette étude descriptive).

Les objectifs secondaires portent sur le l'évolution des signes irritatifs urinaires, de la zone nécrotique post opératoire ainsi que celle du volume prostatique.

Les critères d'évaluation secondaires sont cliniques et radiologique sur IRM et échographie de contraste prostatiques de suivi :

- l'évolution des signes irritatifs urinaires sur 12 mois.
- l'évolution de la zone nécrotique initiale sur 12 mois.
- évolution du volume prostatique sur 12 mois.

ii. Conception de la recherche :

1. *Caractéristiques de l'étude :*

Il s'agit d'une étude mono centrique, prospective et descriptive de la Photo Vaporisation Prostatique (PVP) par le laser GREENLIGHT XPS™ et la fibre MoXY™ (marquage CE N°01193).

En l'absence de donnée dans la littérature, l'effectif n'a pas été calculé selon une hypothèse quantitative et la taille de la cohorte a été fixée arbitrairement à 10 patients.

Dans cette étude le tirage au sort et les méthodes de mise in insu ne sont pas applicables.

Cette étude porte sur 10 patients traités par PVP de plus de 40 ans, sans limite d'âge supérieure, porteurs d'une hyperplasie bénigne prostatique nécessitant un traitement chirurgical.

Le nombre d'inclusions prévues pour atteindre cet objectif est de 12 (prise en compte des cas potentiels de sortie d'étude en fonction de l'IRM pré opératoire).

2. Sélection et exclusion des sujets :

a. Critères d'inclusion :

- Patient de plus de 40 ans sans limite d'âge supérieure.
- Informé oralement et par écrit, ayant signé un consentement et ceux correspondant à la recherche.
- Porteur d'une hyperplasie bénigne prostatique nécessitant un traitement chirurgical.
- Affilié à un régime de sécurité sociale.

b. Critères de non inclusion :

- Contre-indication à une IRM ou allergie au GADOLINIUM.
- Contre-indication à l'échographie de contraste, allergie au SONOVUE®, Biopsie prostatique < 30 jours ou pathologie anale.
- Patient porteur d'un cancer de prostate.
- Patient présentant une infection urinaire.
- Patient porteur de sonde vésicale en pré opératoire.
- Patient présentant une contre-indication à un geste chirurgical.
- Patient majeur faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

3. Durée de participation :

L'étude a débuté à partir de la réunion de mise en place du Comité de Protection des Personnes (CPP) du CHRU de TOURS, soit le 10/09/2012.

Il faut informer le sujet sur les modalités de l'étude puis recueillir son consentement éclairé après un délai de réflexion de minimum de 7 jours permettant ainsi son inclusion selon les critères définis.

La première IRM prostatique doit aussi être réalisée dans le mois précédent l'intervention.

Les malades seront suivis en post opératoire selon le suivi habituel du service, il sera aussi réaliser dans le cadre de cette étude des IRM et échographie de contraste prostatiques pendant 12 mois.

La période de recrutement est évaluée à environ 6 mois, soit du 10/09/2012 au 10/03/2013.

La fin de l'étude correspond à la fin du suivi du dernier patient inclus, soit 13 mois après la dernière inclusion (10/04/2014 approximativement).

La date de fin d'étude sera transmise à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et au CPP (Comité de Protection des Personnes) dans un délai de 90 jours.

ii. Méthodologie – plan expérimental :

1. *Déroulement de l'étude :*

Le bilan habituel qui est réalisé avant une PVP comprend :

- Les données sociodémographiques standards
- Les antécédents médico-chirurgicaux
- Les traitements médicamenteux
- L'examen clinique préalable : questionnaires IPSS et qualité de vie urinaire (question 6 de l'IPSS) à propos des symptômes urinaires, satisfaction globale et IIEF5 (International Index of Erectile Function) sur la fonction sexuelle, signes fonctionnels urinaires, toucher rectal (volume, consistance, douleur)
- Une débitmétrie mictionnelle : débit mictionnel maximal (Qmax) et résidu post mictionnel (RPM)
- Des examens biologiques : Hémoglobininémie, PSA, ECBU avec leucocyturie, créatininémie
- Une échographie prostatique endo rectale.

Le recueil habituel à chaque consultation dans suivi post PVP comprend :

- Les questionnaires IPSS et qualité de vie urinaire, satisfaction globale et IIEF5
- Les signes fonctionnels urinaires
- Des examens biologiques : ECBU, créatininémie et PSA
- Le Qmax et le RPM.

Le recueil spécifique à l'étude PRO-PIL 2012 se limite à:

- L'échographie de contraste prostatique endo rectale en pré opératoire, et post opératoire immédiat et pour les consultations à 1,6 et 12 mois

NB : les échographies prostatiques endo rectales habituelles en pré opératoire, à 6 et 12 mois seront donc réalisées avec injection de produit de contraste pour cette étude.

- L'IRM prostatique réalisée en pré-opératoire, à 1, 6 et 12 mois.

2. *Méthodologie et analyse statistiques :*

Les caractéristiques de l'échantillon seront décrites au moyen de statistiques descriptives.

L'étude se porte sur 10 cas donc on ne peut pas considérer que la population de l'échantillon suit une distribution normale.

Les résultats de valeurs quantitatives sont exprimés par leur médiane et leurs extrêmes soit les valeurs minimale et maximale entre crochets.

Ils seront rédigés de la manière suivant dans le texte et les tableaux, exemple : âge de 74 ans [64-81].

Les résultats pour les valeurs qualitatives sont exprimés en effectif et en pourcentage.

Ils seront rédigés de la manière suivant dans les tableaux, exemple pour le traitement médicamenteux pour l'HBP pré opératoire : 4 (67%).

L'analyse statistique des données quantitatives sera donc effectuée par un test non paramétrique de Wilcoxon, et celle des données qualitatives par un test de chi deux. Le degré de significativité prévu est de 5%.

L'analyse de corrélation entre les différentes valeurs étudiées sera effectuée par le calcul de coefficient de corrélation non paramétrique de Spearman.

b. Protocoles d'imagerie :

i. IRM prostatique:

Les données IRM seront acquises sur l'imageur IRM SIGNA HDxt 1,5T MRS1 (General Electric, Milwaukee, USA) ou 3T MAGNETOM VERIO (Siemens, Munich, Germany), situés au CHRU de TOURS. Les séquences d'acquisition seront celles utilisées en routine clinique pour un examen de la prostate avec quelques spécificités liées à la mesure du signal.

Le calendrier de réalisation des IRM prostatique est le suivant :

- la première (I0) est réalisée dans le mois précédent la réalisation de la PVP.
- La deuxième (I1) sera réalisée à 1 mois de l'intervention.
- La troisième (I2) sera réalisée à 6 mois de l'intervention.
- La quatrième (I3) sera réalisée à 12 mois de l'intervention.

Un protocole d'acquisition des IRM prostatiques est standardisé :

Utilisation d'une antenne externe, patient placé en pro cubitus sur un aimant de 1,5 ou 3 Tesla.

Réalisation de séquences centrées sur la prostate et les vésicules séminales :

- o Séquence T2 dans les 3 plans : coupes sagittale, coronale et axiale
- o Séquence T1 dans le plan axial
- o Séquence T1 dans le plan axial avec saturation de graisse et injection intraveineuse en bolus de Gadolinium (15cc de DOTAREM®) et acquisitions multiples dynamiques.

Réalisation de séquences complémentaires sur le pelvis pondérée en diffusion dans le plan axial et sur l'abdomen et le pelvis en pondération T2 dans le plan frontal.

Les images acquises seront lues et interprétées par un radiologue qui rédigera un compte-rendu.

Les images acquises en axial T2 serviront de support aux mesures de volumétrie de la prostate et des différentes zones prostatiques.

Une mesure de volumétrie totale comportant les différentes zones glandulaire sera réalisée, en pré et post opératoire, en soustrayant la zone de cavité résiduelle centrale.

Des mesures détaillées seront réalisées en fonction des différentes zones glandulaires prostatiques résiduelles, si elles sont différenciables :

- Zones périphériques
- Zones transitionnelles
- Zones de nécrose et remaniement cellulaire

La feuille de recueil des mesures de l'IRM prostatique utilisée pour l'étude PRO-PIL 2012 est fournie en **annexe 2**.

ii. Echographie de contraste prostatique:

Les échographies conventionnelles et de contraste seront toujours réalisées au moyen d'un échographe haut de gamme de dernière génération (APLIO XG, TOSHIBA, version V5-release 003, Japon) disposant de logiciels adaptés à l'étude ultrasonore en temps réel avec contraste (logiciel Contrast Harmonic Imaging) et par un investigateur expérimenté en échographie de contraste.

Les examens seront réalisés sur le même appareil, la même sonde endo-rectale PVT 681MV 6MHz avec les mêmes réglages tout au cours du suivi d'un même patient.

Le calendrier de réalisation des échographies de contraste prostatiques est le suivant :

- les deux 1^{ères} sont réalisées au bloc opératoire sous anesthésie générale ou locorégionale, la première (E0) juste avant et la seconde (E1) juste après la réalisation de la PVP.
- La troisième (E2) sera réalisée à 1 mois de la réalisation de la PVP.
- La quatrième (E3) sera réalisée à 6 mois de la réalisation de la PVP.
- La cinquième (E4) sera réalisée à 12 mois de la réalisation de la PVP.

Ces différents examens débiteront par une échographie conventionnelle, le volume prostatique sera ainsi établi par la mesure de la hauteur, de la profondeur antéropostérieure et de la longueur de la prostate.

Ensuite L'examen échographique sera réalisé avant et après injection de SONOVUE® (Altana-Bracco, Milan, Italie). Un maximum de 1 flacon sera utilisé par patient à chaque examen.

Lors de chaque échographie de contraste, l'administration de SONOVUE® sera réalisée dans le respect des contre-indications ainsi que des mises en garde et précautions d'emploi mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France de SONOVUE®.

Après injection de 4,8 ml de SONOVUE® (par voie veineuse ante brachiale au moyen d'une aiguille cathéter d'au moins 20 Gouges par une ligne de perfusion de moins de 15 cm suivie d'un flush de 10 ml de sérum physiologique), seront acquises une séquence sur une coupe transversale de la prostate au niveau de son diamètre le plus important. Le chronomètre de l'échographe devra figurer sur les images permettant ainsi de s'assurer de la bonne chronologie de l'acquisition des images et de l'injection du produit de contraste.

Les mesures seront effectuées en mode de séquence MFI (Micro Flow Imaging) qui permet le suivi du parcours des microbulles, la qualité de l'étude de la micro vascularisation prostatique en est ainsi améliorée.

La feuille de recueil des mesures de l'échographie de contraste prostatique utilisée pour l'étude PRO-PIL 2012 est fournie en **annexe 3**.

c. Démarches de mise en place de l'étude PRO-PIL 2012 :

i. Titre de l'étude PRO-PIL 2012 :

« Evaluation de l'impact de la photo vaporisation prostatique par laser GREENLIGHT à l'aide l'IRM et l'échographie de contraste prostatiques ».

Titre abrégé : PRO-PIL 2012
Code de l'étude: PHAO2012 FB/PRO-PIL
Référence : EudraCT N° 2012-001451-39

ii. Responsables de l'étude :

Les principaux responsables de cette étude sont :

- Le promoteur est le CHRU de TOURS.
- Monsieur le Professeur Franck BRUYERE, Service d'Urologie et membre du CIC-IT, Hôpital Bretonneau, CHRU de TOURS, est l'investigateur principal.
- Les collaborateurs de l'investigateur sont :
 - Pr Laurent BRUNEREAU, Groupement d'imagerie médicale, Hôpital Bretonneau, CHRU de TOURS
 - Dr Aurore BLEUZEN, Groupement d'imagerie médicale et CIC IT, Hôpital Bretonneau, CHRU de TOURS
 - Pr Frédéric PATAT, Service de Médecine Nucléaire et Ultrasons, CIC-IT Ultrasons / Radiopharmaceutiques, Hôpital Bretonneau, CHRU de TOURS
 - Et moi même par ma fonction d'interne en médecine (inscrit en DESC d'Urologie) dans le service d'Urologie de l'hôpital Bretonneau du CHRU de TOURS.
- Je serai également est le responsable de l'analyse statistique.
- Le Docteur Annie-Pierre JONVILLE-BERA et Mme Hédia BOIVIN, sont les responsables pharmacovigilance.
- Monsieur le Professeur Frédéric PATAT et Mme Catherine ROUSSEL du Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique Ultrasons/Pharmaceutiques (CIC-IT) du CHRU de TOURS, sont responsables de la coordination réglementaire et logistique de l'étude.

La recherche sera effectuée dans les services d'urologie, de radiologie et de médecine nucléaire ultrasons du CHRU de TOURS.

iii. Démarches et autorisations :

L'étude PRO-PIL 2012 a été enregistrée auprès de l'EudraCT, son numéro d'attribution est le 2012-001451-39.

Une demande de mise en promotion auprès du CHRU de TOURS a été effectuée le 16/01/2012.

L'étude a été acceptée (**Annexe 4**):

- par un avis favorable de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation de la région Centre (Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE, Président de la commission d'aide et d'évaluation de la DRC-I) le 13/03/2012
- par un avis de conformité de la direction générale du CHRU de TOURS (Mme Violaine MIZZI, Directeur des affaires médicales, de la recherche et de la qualité) le 14/03/2012.

Une demande auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) de TOURS, Région Centre – Ouest 1, a été acceptée avec un avis favorable (Docteur Philippe BERTRAND) le 17/04/2012 (**Annexe 5**).

Une demande auprès de l'AFSSAPS a été acceptée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité Médicale créée par la loi du 29/12/2012 et mise en place le 1^{er} mai 2012 suite à la publication du décret n° 2012-597 du 27 avril 2012) avec un avis favorable le 29/06/2012 (**Annexe 6**).

La réunion de mise en place au niveau du CPP de TOURS, le 10/09/2012, marque le début de l'étude.

iv. Financement et assurance :

1. *Budget :*

a. Nature des dépenses :

Les dépenses pour la mise en place de l'étude PRO-PIL 2012 se répartissent de 3 manières :

- Pour le personnel attaché au déroulement de l'étude, deux personnes ont été affiliées à cette étude :
 - o une attachée de recherche clinique (Mademoiselle Katia CHENE) du CIC-IT pour une durée de travail évalué à 17 jours soit 4 000 €.
 - o une technicienne d'étude clinique (Madame Aliette DECOCK-GIRAUDAUD) du service d'urologie financé par le service d'urologie.
- Pour la réalisation des examens médicaux spécifiques à l'étude PRO-PIL 2012 :
 - o Le coût des IRM prostatiques (soit 4 IRM prostatiques par patients) selon la cotation habituelle est de 11 308 €
 - o Le coût des échographies de contraste prostatiques correspond à la réalisation d'une échographie par voie endo rectale, le nécessaire d'injection par voie intra veineuse et un flacon de SONOVUE® (soit 5 échographies de contraste prostatiques par patient) soit 4 627 €

- Pour l'assurance nécessaire et obligatoire pour le déroulement de l'étude est d'un montant de 1 500 €

Le reste des dépenses sont liées au suivi et à la réalisation de la PVP habituelle et ne font donc pas partie du budget de cette étude.

L'ensemble des dépenses pour couvrir les besoins nécessaires à l'étude PRO-PIL 2012 s'élève à un montant total de 21 835 €.

b. Financements :

Une demande de subvention au fond de recherche de l'Association Française d'Urologie a été effectuée le 19 août 2011 et a permis, après réponse favorable, d'obtenir une enveloppe de participation à cette étude de 10 000 €.

Une partie du budget a pu être obtenue par l'arrêt prématuré de l'étude CREIN. Cette étude était menée conjointement par les services d'urologie et du CIC-IT du CHRU de TOURS, son arrêt prématuré a permis que l'excédant budgétaire bénéficie à l'étude PRO-PIL 2012, soit un montant de 9 521 €.

De plus, un stock de 25 flacons de SONOVUE® (reliquat de l'étude CREIN) a pu être obtenu par le service du CIC-IT pour cette étude, cela correspond à un montant de 2 314 €.

L'ensemble des financements de l'étude PRO-PIL 2012 s'élève à un montant total de 21 835 €, le budget de cette étude est donc équilibré (**Annexe 7**).

2. Assurance :

L'assurance nécessaire et obligatoire à la mise en place de l'étude PRO-PIL 2012 est sous la responsabilité du promoteur de cette étude, soit le CHRU de TOURS.

v. Sécurité et réglementation de l'étude :

Une lettre d'information spécifique à l'étude PRO-PIL 2012 (**Annexe 8**) a été conçue dans le but d'informer le patient de manière complète, loyale et en des termes compréhensibles.

L'inclusion n'est possible qu'en cas de signature du consentement écrit, libre et éclairé (**Annexe 9**) par le patient et l'investigateur principal. Il y est précisé que le patient a la possibilité à tout moment de ne plus participer à l'étude et de s'en rétracter avec l'assurance de la continuité des soins habituels.

Un cahier d'observation a également été confectionné et validé par le CPP pour permettre de recueillir l'ensemble des données habituelles dans le suivi d'une PVP laser et celles spécifiques à l'étude.

Il permet aussi de relever la survenue d'événements indésirables tout au long de cette dernière.

Les événements indésirables peuvent être relevés par tous les investigateurs de l'étude et doivent être signalés au service de pharmacovigilance, au CPP, au promoteur ainsi qu'à l'ANSM, dans les délais les plus brefs.

La saisie des données sera réalisée sous la responsabilité de Monsieur BODIN Thomas.
L'analyse statistique des données sera réalisée par Monsieur BODIN Thomas.

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006 selon les recommandations actuelles de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CLIN).

d. Synthèse du suivi au cours de l'étude PRO-PIL 2012 :

Tableau 2 : Synthèse du suivi au cours de l'étude PRO-PIL 2012

	Diagnostic et Pré inclusion	Inclusion	Mois précédent le J0	Intervention n= J0	Visite M1	Visite M3	Visite M6	Visite M12
Examens cliniques et para cliniques habituels	X				X	X	X	X
Information et consentement éclairé		X						
IRM Prostatique			I0		I1		I2	I3
PVP				PVP				
Echographie de contraste Prostatique				E0 E1	E2		E3	E4
Evénements indésirables			X	X	X	X	X	X

III. RESULTATS :

Les résultats présentés correspondent à une étude de faisabilité de la réalisation des examens d'imagerie (IRM et échographie de contraste prostatiques) dans le cadre d'une intervention type PVP par laser GREENLIGHT XPS™ avec fibre MoXY™.

Six patients ont été concernés par cette étude préliminaire, mais seulement 4 ont pu avoir un suivi complet sur 12 mois.

Un sujet n'a pu avoir une PVP complète et a été converti en RTUP classique en cours d'intervention devant le manque de visibilité (hémostase non contrôlée).

Un autre sujet est sorti du suivi de l'étude suite à la découverte d'un cancer de la prostate sur l'IRM prostatique réalisée à 1 mois après PVP.

a. caractéristiques pré opératoires :

L'ensemble des données pré opératoires des 6 malades est rapporté en **Annexe 10**.

i. caractéristiques cliniques et biologiques :

Les caractéristiques cliniques pré opératoires de cet échantillon sont :

- un âge de 74 ans [64-81]
- un score ASA de 1,5 [1-3] : un seul sujet avait un score ASA ≥ 3 synonyme de co morbidités importantes
- un IMC de 25,5 m²/kg [22,2-35,5]
- 67% avaient un traitement médicamenteux pour l'HBP (un par alpha bloquant, un par traitement associé alpha bloquant et phytothérapie et 2 par traitement associé alpha bloquant et inhibiteur de la 5 alpha réductase), 50% avaient un traitement anticoagulant/antiagrégant plaquettaire (1 sous anticoagulant et 2 sous antiagrégant plaquettaire)
- un volume prostatique évalué au TR à 73 mL [40-110] : soit 50% des sujets avaient un volume prostatique ≥ 80 mL
- un Qmax à 10 mL/s [5-15]
- un RPM à 113 mL [20-213]
- un score IPSS à 18 [14/24] avec une qualité de vie évaluée à 4 [4-6]
- un score de satisfaction générale à 3 [1-4].

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques pré opératoires

<i>Clinique</i>	Age (ans)	74	[64-81]
	ASA	1,5	[1-3]
	IMC (m ² /kg)	25,5	[22,2-35,5]
	traitement : nombre (%)		
	pour l'HBP	4	(67%)
	par AVK/AAP	3	(50%)
	Volume prostate au TR (g)	73	[40-110]
	Qmax (mL/s)	10	[5-15]
	RPM (mL)	113	[20-213]
	IPSS	18	[14-24]
	QdV	4	[4-6]
	IIEF5	13	[1-25]
	Satisfaction	3	[1-4]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]

Les 6 sujets étudiés ont les critères diagnostics habituels d'HBP avec un Qmax inférieur à 15 mL/s et un score IPSS supérieur à 7.

On observe également qu'ils ont des facteurs de risques de complications (score ASA \geq 3, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ou un volume prostatite \geq 80mL).

Les caractéristiques biologiques pré opératoires obtiennent :

- un PSA moyen à 3,7 ng/mL [1,6-4,9]
- une créatininémie à 102 μ mol/L [81-117]
- une hémoglobinémie à 149 g/L [136-159]
- 33% d'ECBU positifs soit 2 sur 6 : un à *Raoutella* et l'autre à *Escherichia coli*.

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques pré opératoires

<i>Biologie</i>	PSA (ng/mL)	3,7	[1,6-4,9]
	ECBU positif : nombre (%)	2	(33%)
	Créatininémie (μ mol/L)	102	[81-117]
	Hémoglobinémie (g/L)	149	[136-159]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]

ii. caractéristiques d'imagerie :

Les échographies de contraste pré opératoires mesurent :

- un volume prostatique à 61 mL [28-107]
- une largeur prostatique à 57 mm [45-62] en Mode B et à 57 mm [40-62] en mode MFI.

Il n'existe sur ces examens aucune loge prostatique, ni de zone hyper échogène ni de zone dévascularisée.

Tableau 5 : Caractéristiques d'imagerie pré opératoires

<i>Echographie de contraste prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	61	[28-107]
	Largeur mode B (mm)	57	[45-62]
	Largeur MFI (mm)	57	[40-62]
	cavité (mm)	0	[0-0]
	diamètre zone hyper échogène (mm)	0	[0-0]
	diamètre zone dévascularisée (mm)	0	[0-0]
	Epaisseur nécrose (mm)	0	[0-0]
	Epaisseur zone hyperécho (mm)	0	[0-0]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]

Les IRM prostatiques pré opératoires mesurent :

- un volume prostatique à 75 mL [32-110]
- un volume de la zone de transition à 77 mL [52-84]
- une largeur prostatique à 54 mm [47-62].

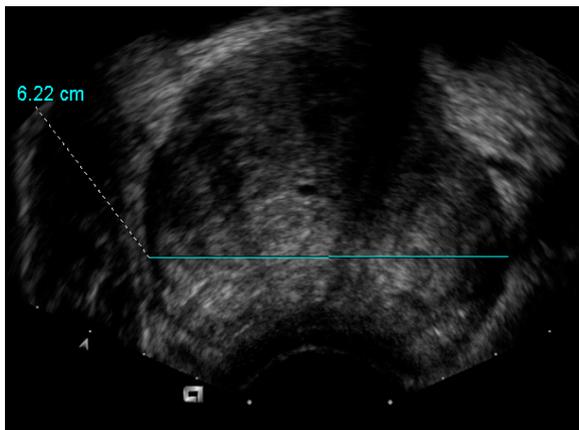
Il n'existe sur ces examens aucune loge de résection, ni liseré inflammatoire.

Tableau 6 : Caractéristiques d'imagerie pré opératoires

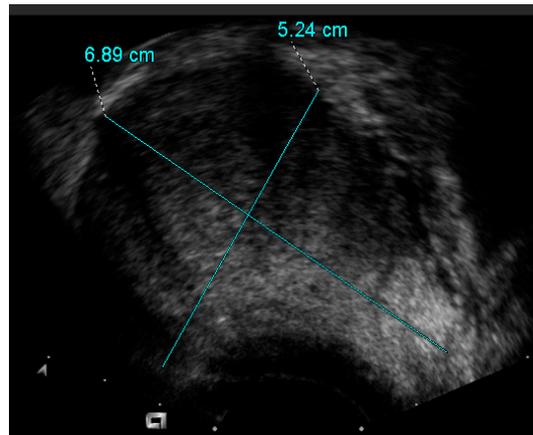
<i>IRM prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	75	[32-110]
	Vol. zone de transition (mL)	77	[52-84]
	Vol. loge résection (mL)	0	[0-0]
	Largeur prostate (mm)	54	[47-62]
	Largeur cavité (mm)	0	[0-0]
	liseré inflammatoire	0	[0-0]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]

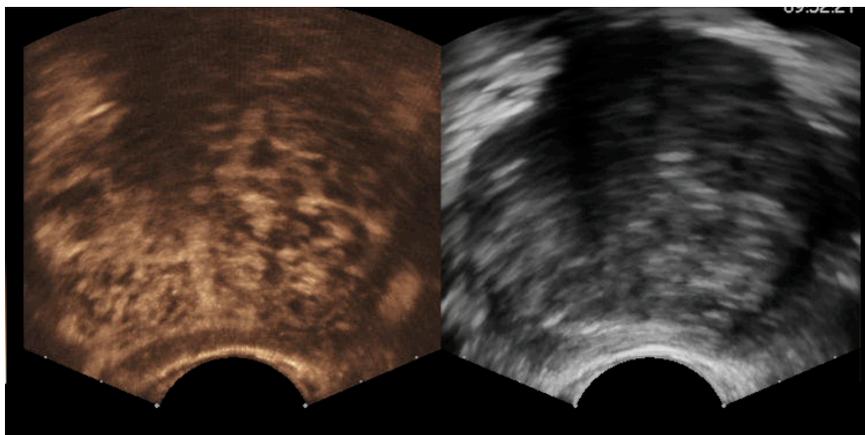
Illustration 1 : échographie mode B et de contraste pré opératoire (a,b,c)



a. échographie prostatique mode B en coupe axiale

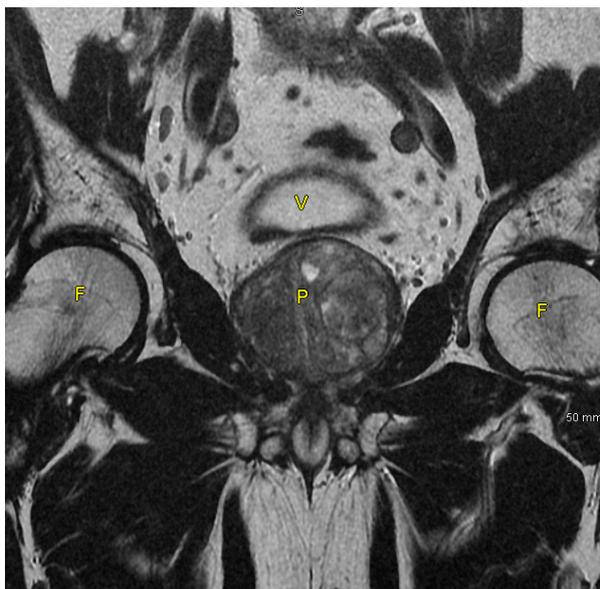


b. échographie prostatique mode B en coupe sagittale

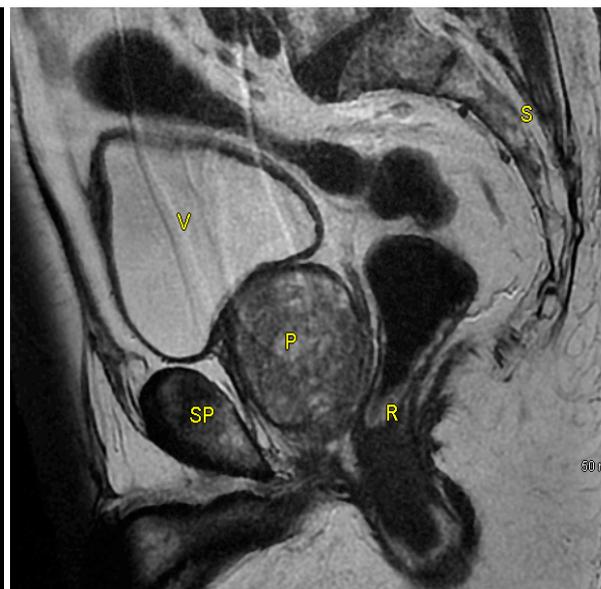


c. échographie de contraste prostatique mode MFI en coupe sagittale

Illustration 2: IRM prostatique pré opératoire (a,b)



a. IRM séquence T2 TSE en coupe axiale
P : prostate, V : vessie, R : rectum, F : tête fémorale.



b. IRM séquence T2 TSE en coupe sagittale

b. données per opératoires :

L'ensemble des données per opératoires des 5 malades est rapporté en **Annexe 11**.

Les données obtenues lors de la réalisation des PVP montrent la présence d'un lobe médian dans 40 % des cas (2 sur 5) et un aspect macroscopique de la paroi vésicale dans 100 % des cas (2 cas de vessie trabéculée et 3 cas de vessie diverticulaire).

Une fibre MoXY™ a été utilisée lors de chaque PVP.

Les interventions de PVP sont caractérisées par

- une énergie délivrée de 223 kilo joules (kJ) [54-357] et de 3,2 [1,7-3,9] kJ par gramme de prostate pré opératoire
- une durée opératoire de 45 minutes [30-57]
- une durée de vaporisation laser de 25 minutes [8-40]
- un volume d'irrigation de 6 litres de sérum physiologique [6-21].

La comparaison entre l'évaluation du volume prostatique au TR en pré et post opératoire évalue un volume prostatique vaporisé de 50 mL [30-80].

Tableau 7 : données per opératoires

<i>Intervention</i>	lobe médian : nombre (%)	2	(40%)
	aspect de vessie de lutte : nombre (%)	5	(100%)
	nombre de fibres utilisées	1	[1-1]
	énergie délivrée (kJ)	223	[54-357]
	énergie délivrée / volume prostatique (kJ/g)	3,2	[1,7-3,9]
	durée opératoire (min)	45	[30-57]
	durée vaporisation (min)	25	[8-40]
	liquide d'irrigation (L)	6	[6-21]
	Vol. prostate vaporisé (TR pré-post Op)	50	[30-80]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]

c. résultats post opératoires à J1 :

L'ensemble des données à J1 des 5 malades est rapporté en **Annexe 11**.

Dans les suites opératoires :

- aucun décaillotage n'a été nécessaire
- la durée de sondage a été de 1 jour [1-21] sur les 5 patients, 4 ont été désondés à J1, seul un patient a nécessité de garder la sonde vésicale jusqu'à J21
- 2 antibiothérapies ont été prescrites (elles correspondent au traitement des 2 ECBU positifs réalisés pendant la période pré opératoire)

- la durée d'hospitalisation a été de 1 jour [1-2].

Après l'ablation de la sonde vésicale, il a été réalisé :

- une débitmétrie retrouvant un Qmax de 13 mL/s [5-27]
- le RPM a été évalué à 43 mL [0-50].

Tableau 8 : résultats cliniques post opératoires à J1

<i>Cliniques</i>	décaillotage : nombre (%)	0	(0%)
	durée Sonde Vésicale (jours)	1	[1-21]
	antibiothérapie : nombre (%)	2	(40%)
	durée hospitalisation (jours)	1	[1-2]
	Qmax (mL/s)	13	[5-27]
	RPM (mL)	43	[0-50]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]

Les examens biologiques réalisés à J1 post opératoire retrouvent :

- aucun ECBU positif
- une créatininémie à 89 µmol/L [82-124]
- une hémoglobinémie à 139 g/L [121-143].

Les 2 ECBU pré opératoires positifs ont tous les 2 été traités par un antibiothérapie adaptée.

d. Evolution après PVP des données cliniques, biologiques et d'imagerie :

L'ensemble des données à 1, 6 et 12 des 6 malades ont été rapportés respectivement en **Annexes 12, 13 et 14** dans les **tableaux 15, 16 et 17**.

Les données à 3 mois de suivi étant quasiment manquante en totalité, n'ont pas été traitées.

i. Evolution des données cliniques :

1. Résultats à 1, 6 et 12 mois :

Le suivi clinique après PVP révèle :

- un cas d'hématurie à 1 mois seulement (soit 25%)
- aucun épisode d'infection urinaire ou de rétention aiguë d'urines sur 1 an.

Les SBAU de la phase de remplissage sont présents à :

- 75% (à type d'urgenterie dans 2 cas et de pollakiurie associée à une incontinence dans 1 cas) à 1 mois

- 50% (à type d'urgenterie et d'incontinence) à 6 mois
- 25% (à type de pollakiurie nocturne) à 12 mois.

Il est noté une amélioration respectivement à J1, 1, 6 et 12 mois :

- du Qmax à 15 mL/s [12-27], 21 mL/s [11-28] et 22 mL/s [12-32]
- du RPM à 33 mL [0-68], 67 mL [0-100] et 0 mL [0-42]

Il est noté une amélioration respectivement à 1, 6 et 12 mois :

- du Score IPSS à 8 [4-14], 6 [4-8] et 5 [4-9]
- de l'évaluation de la qualité de vie (QdV) à 3 [1-3], 1 [1-2] et 1 [0-3]
- du score de satisfaction globale à 5 [1-6], 5 [0-6] et 4 [3-4]

Le traitement du cancer de la prostate diagnostiqué sur l'IRM à 1 mois correspond au seul cas (20%) de retraitement nécessaire.

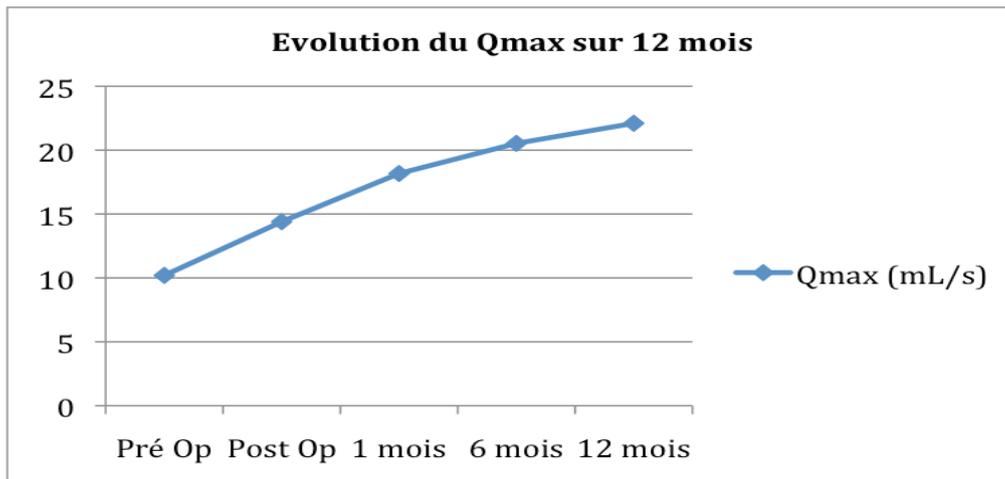
2. Analyse statistique des résultats cliniques et biologiques pertinents à notre étude :

Les données des résultats cliniques et biologiques réalisées en post opératoire immédiat, à 1, 6 et 12 mois sont synthétisées dans le **tableau 9**.

L'analyse statistique de comparaison de médiane du Qmax pré opératoire à 10 [5-15] mL/s avec ceux mesurés à J1 post opératoire, 1, 6 et 12 mois, retrouve une diminution significative seulement sur les résultats à 6 mois :

- Qmax post opératoire à 13 [5-27] mL/s, soit $p=0,594$.
- Qmax à 1 mois à 15 [12-27] mL/s, soit $p=0,093$.
- Qmax à 6 mois à 21 [11-28] mL/s, soit **$p=0,033$** .
- Qmax à 12 mois à 22 [12-32] mL/s, soit $p=0,071$.

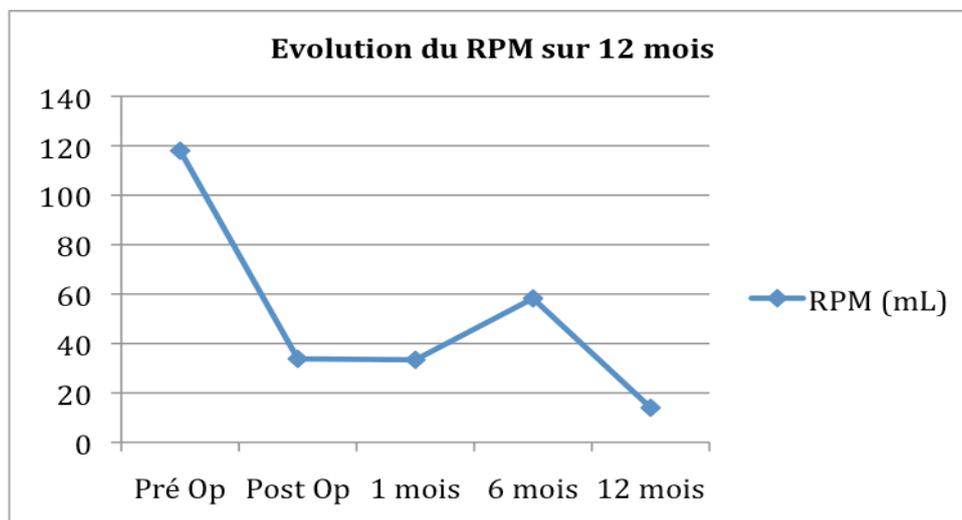
Figure 11 : Evolution du Qmax sur 12 mois



L'analyse statistique de comparaison de médiane du RPM pré opératoire à 113 [20-213] mL avec ceux mesurés à J1 post opératoire, 1, 6 et 12 mois, retrouve une diminution significative seulement sur les résultats à 12 mois :

- RPM post opératoire à 43 [0-50] mL, soit $p=0,088$.
- RPM à 1 mois à 33 [0-68] mL, soit $p=0,068$.
- RPM à 6 mois à 67 [0-100] mL, soit $p=0,286$.
- RPM à 12 mois à 0 [0-42] mL, soit $p=0,039$.

Figure 12 : Evolution du RPM sur 12 mois

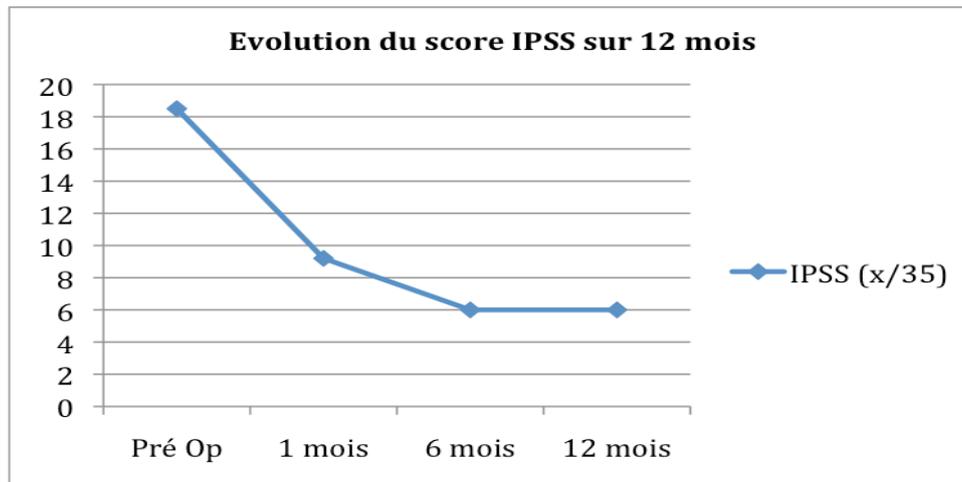


L'analyse statistique de comparaison de médiane du score IPSS pré opératoire à 18[14-24] avec ceux évalués à 1, 6 et 12 mois, retrouve une diminution significative sur l'ensemble des résultats :

- IPSS à 1 mois à 8 [4-14], soit $p=0,027$.
- IPSS à 6 mois à 6 [4-8], soit $p=0,021$.

- IPSS à 12 mois à 5 [4-9], soit $p=0,034$.

Figure 13 : Evolution du score IPSS sur 12 mois



L'analyse statistique de comparaison de médiane du taux de PSA en pré opératoire à 3,7 [1,6-4,9] ng/mL avec ceux à 1, 6 et 12 mois, ne retrouve pas de différence significative :

- PSA à 1 mois à 2,7 [0,4-3,9] ng/mL, soit $p=0,201$.
- PSA à 6 mois à 2,3 [0,3-3,5] ng/mL, soit $p=0,136$.
- PSA à 12 mois à 2,1 [0,2-3,3] ng/mL, soit $p=0,088$.

Figure 14 : Evolution du taux de PSA sur 12 mois

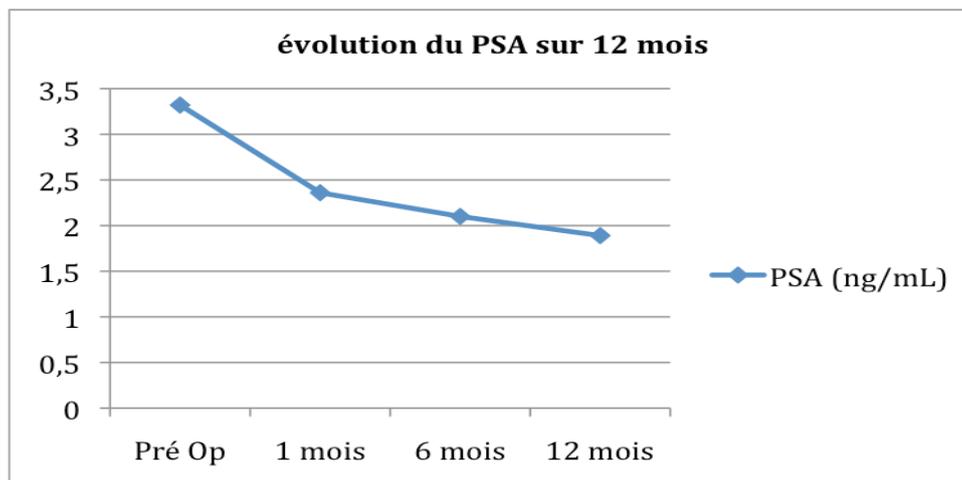


Tableau 9 : Evolution des données cliniques et biologiques sur 12 mois

Suivi		Pré Opératoire	Post Opératoire immédiat	à 1 mois	à 6 mois	à 12 mois
clinique	Qmax (mL/s)	10 [5-15]	13 [5-27]	15 [12-27]	21 [11-28]	22 [12-32]
	p		0,594	0,093	0,033	0,071
	RPM (mL)	113 [20-213]	43 [0-50]	33 [0-68]	67 [0-100]	0 [0-42]
	p		0,088	0,068	0,286	0,039
	IPSS	18 [14-24]		8 [4-14]	6 [4-8]	5 [4-9]
p			0,027	0,021	0,034	
biologie	PSA (ng/mL)	3,7 [1,6-4,9]		2,7 [0,4-3,9]	2,3 [0,3-3,5]	2,1 [0,2-3,3]
	p			0,201	0,136	0,088
Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]						
p : comparaison par rapport au pré opératoire						

ii. Evolution des données d'imagerie :

1. *Données des échographies prostatiques* :

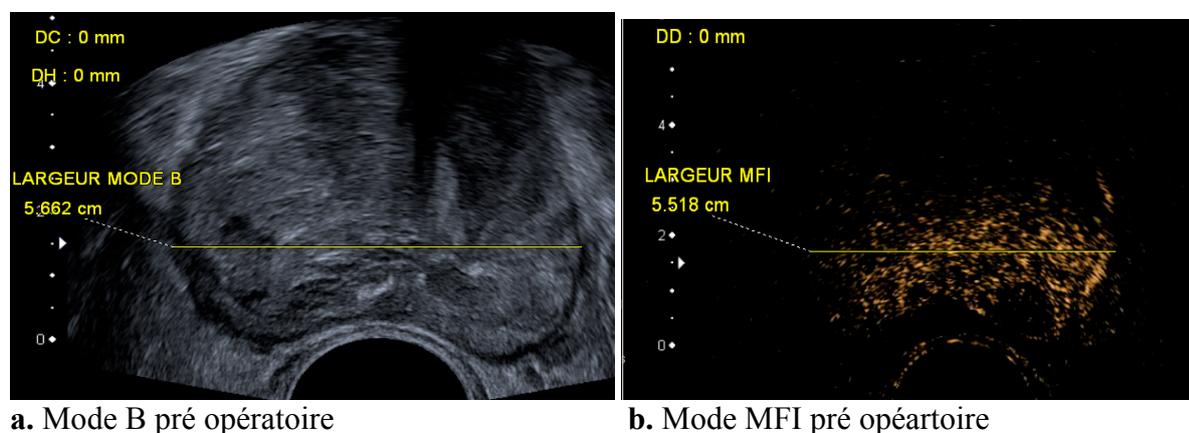
Les données des échographies prostatiques réalisées en post opératoire immédiat, à 1, 6 et 12 mois sont synthétisées dans le **tableau 10**.

On observe que la zone hyper échogène n'est présente qu'en post opératoire immédiat : 3 mm [3-5,5].

2. *Données des IRM prostatiques* :

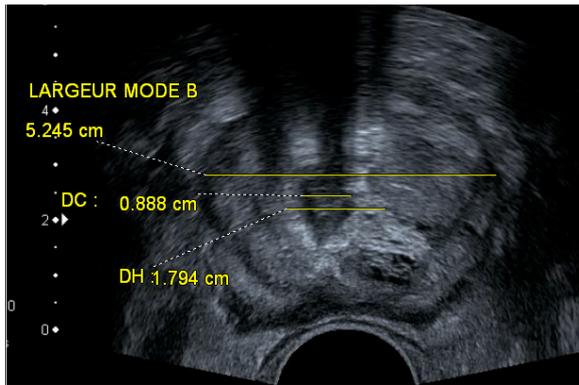
Les données des IRM prostatiques réalisées à 1, 6 et 12 mois sont réunies dans le **tableau 10**.

Illustration 3: échographie mode B et de contraste pré et post opératoire immédiat (**a,b,c,d,e**)



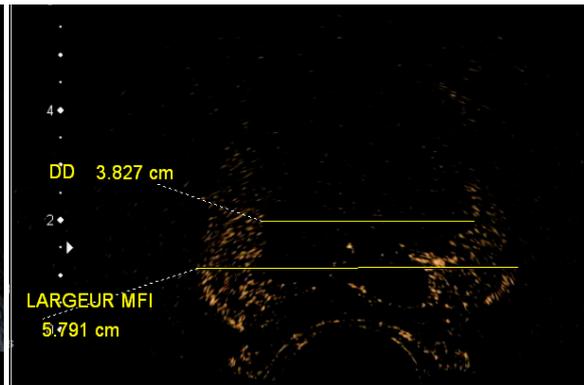
a. Mode B pré opératoire

b. Mode MFI pré opératoire

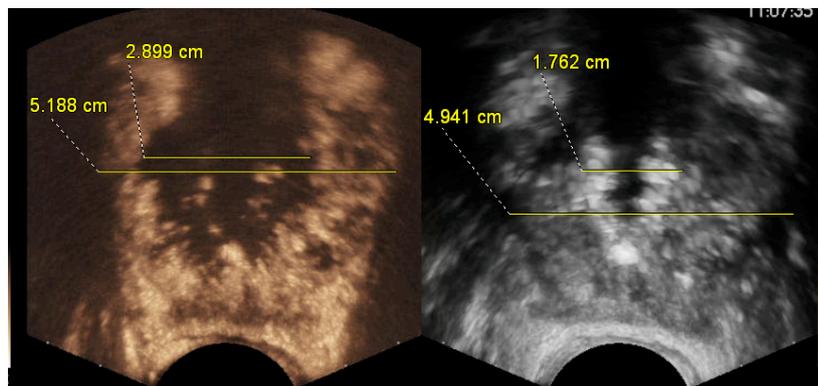


c. Mode B post Opérateur

DC = diamètre cavité, DH = diamètre zone hyper échogène, DD = diamètre zone dévascularisée



b. Mode MFI post opératoire

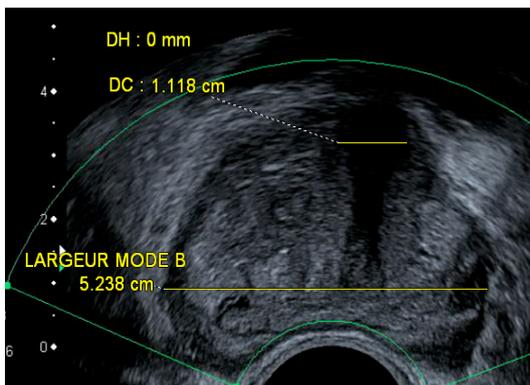


Mode MFI

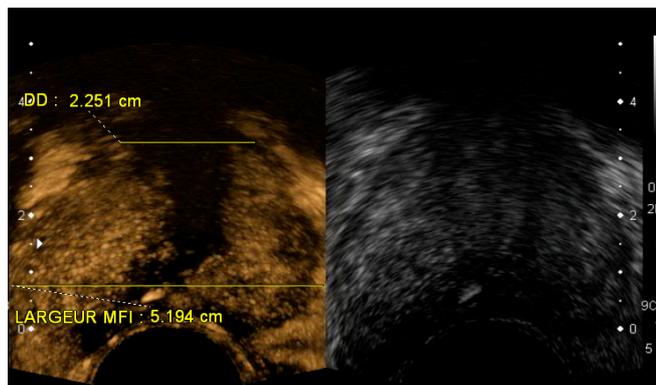
Mode B

e. post opératoire

Illustration 4 : échographie mode B et de contraste à 1 mois (a,b)



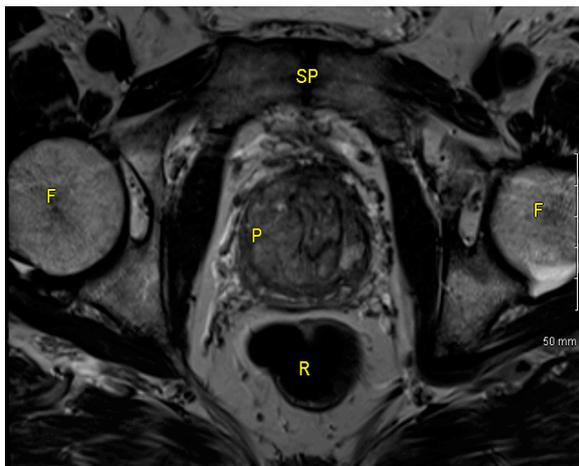
a. Mode B



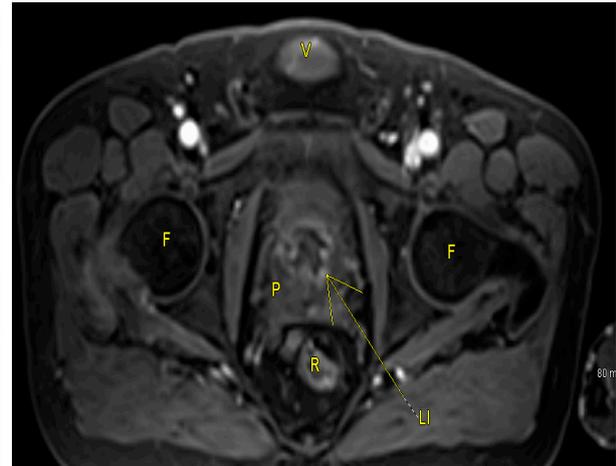
b. Mode MFI

DC = diamètre cavité, DH = diamètre zone hyper échogène, DD = diamètre zone dévascularisée

Illustration 5 : IRM à 1 mois (a,b)

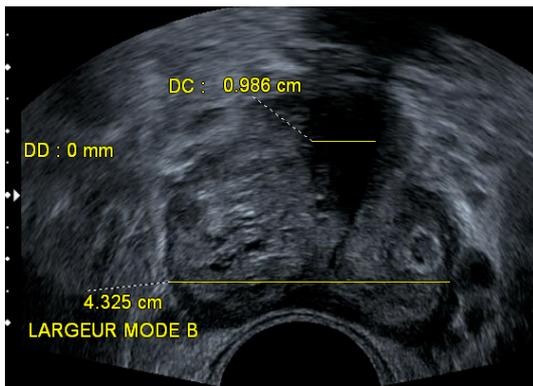


a. IRM séquence T2 TSE en coupe axiale
P : prostate, V : vessie, R : rectum, F : tête fémorale.
LI : Liseré inflammatoire



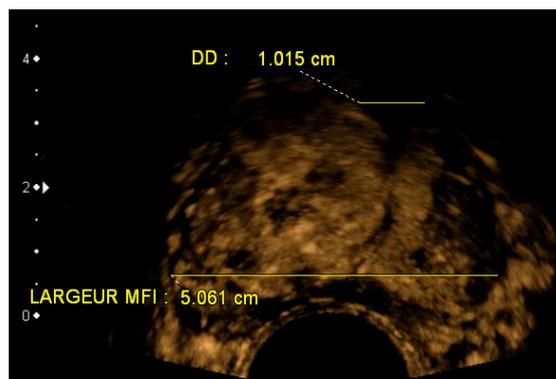
b. IRM séquence T1 dynamique en coupe axiale

Illustration 6 : échographie mode B et de contraste et IRM à 6 mois (a,b,c)

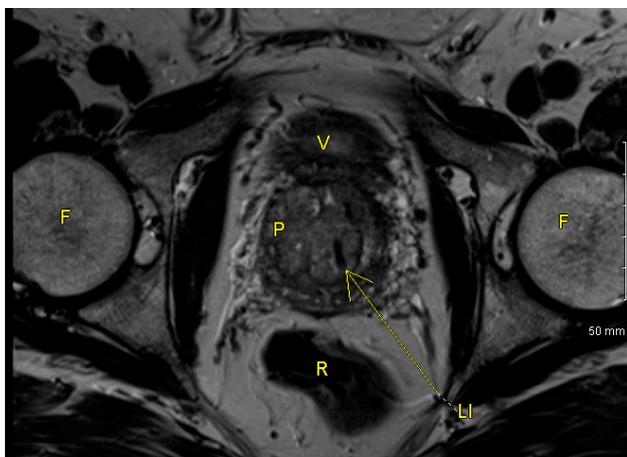


a. Mode B

DC = diamètre cavité, DH = diamètre zone hyper échogène, DD = diamètre zone dévascularisée



b. Mode MFI

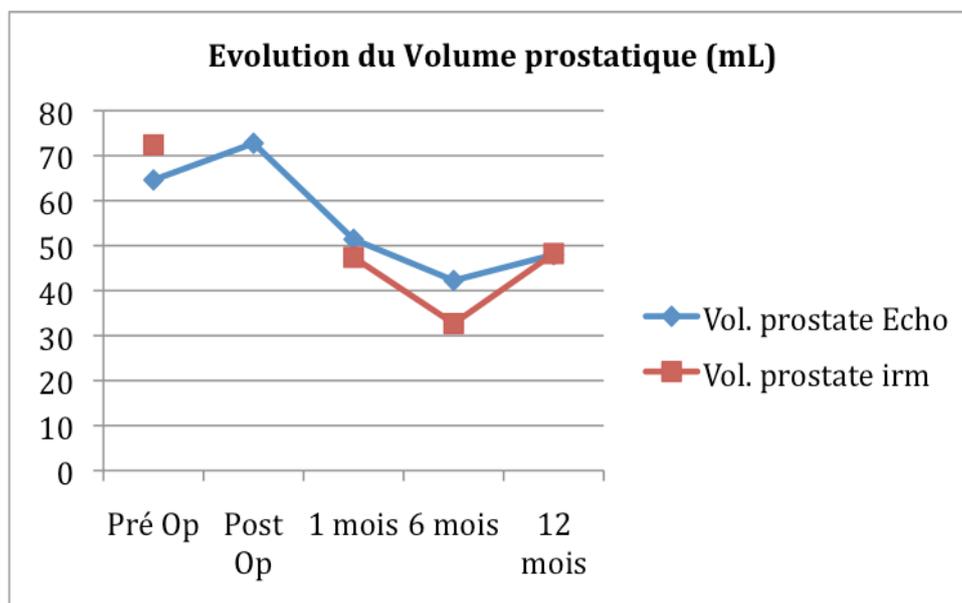


c. IRM séquence T2 TSE en coupe axiale
P : prostate, V : vessie, R : rectum, F : tête fémorale.
LI : Liseré inflammatoire

3. Analyse statistiques des données d'imagerie pertinentes à notre étude :

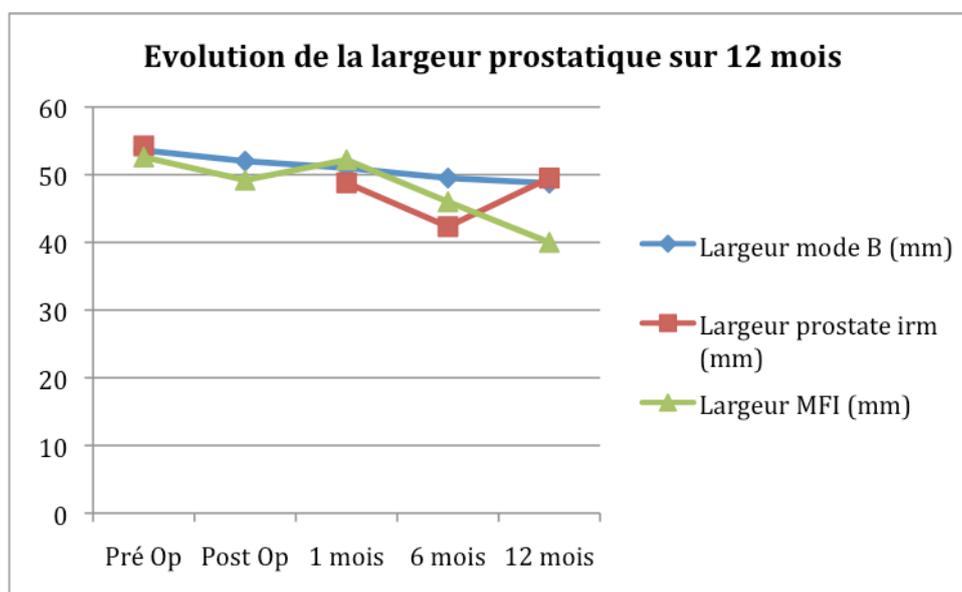
L'analyse statistique de comparaison de médiane des volumes prostatiques pré opératoires avec ceux mesurés en post opératoire immédiat, à 1, 6 et 12 mois par échographie et IRM prostatiques, ne retrouve pas différence significative (cf **tableau 10**)

Figure 15 : Evolution du volume prostatique sur 12 mois



L'analyse statistique de comparaison de médiane des largeurs prostatiques en pré opératoires avec celles mesurées en post opératoire immédiat, à 1, 6 et 12 mois par échographique mode B, mode MFI et IRM prostatiques, ne retrouve pas différence significative (cf **tableau 10**)

Figure 16 : Evolution de la largeur prostatique sur 12 mois



L'analyse statistique de comparaison de médiane de l'épaisseur de la zone nécrotique prostatique en pré opératoire avec celles mesurées en post opératoire immédiat, à 1, 6 et 12 mois par échographique mode MFI, objective que la zone nécrotique n'est présente de manière significative qu'en post opératoire immédiat et à 1mois de la PVP laser (cf **tableau 10**).

Figure 17 : Evolution de l'épaisseur nécrotique sur 12 mois

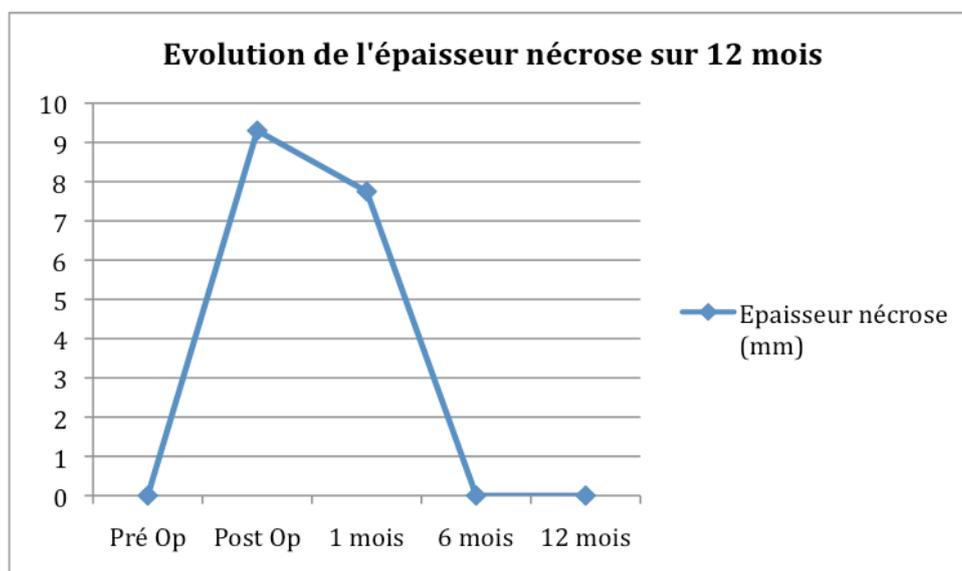


Tableau 10 : Evolution des résultats d'imagerie sur 12 mois

Suivi		Pré Opératoire	Post Opératoire immédiat	à 1 mois	à 6 mois	à 12 mois
<i>Echo.</i>	Vol. prostate (mL)	61 [28-107]	80 [31-100]	60 [10-84]	48 [14-59]	52 [20-68]
	p		0,624	0,465	0,142	0,462
Contraste	Largeur mode B (mm)	57 [45-62]	56 [44-58]	51 [41-59]	52 [38-56]	50 [40-55]
	p		0,465	0,676	0,327	0,327
	Largeur MFI (mm)	57 [40-62]	48 [40-56]	51 [44-61]	50 [34-54]	40 [38-42]
	p		0,403	1	0,297	0,121
	Epaisseur nécrose (mm)	0 [0-0]	10,5 [5,5-11,5]	8,5 [5,5-8,5]	0 [0-0]	0 [0-0]
	p		0,006	0,006	1	1
	Epaisseur Z. hyperécho (mm)	0 [0-0]	3 [3-5,5]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
<i>IRM</i>	Vol. prostate (mL)	75 [32-110]		75 [32-110]	34 [10-54]	50 [10-83]
	p			0,251	0,18	0,462
	Largeur prostate (mm)	54 [47-62]		44 [41-59]	42 [37-48]	52 [38-56]
	p			0,327	0,052	0,312
	liseré inflammatoire	0 (0%)		4 (80%)	2 (67%)	0 (0%)
Les valeurs quantitatives sont exprimées en : médiane [extrêmes]						
p : comparaison par rapport au pré opératoire						

iii. Evaluation d'une corrélation entre les SBAU de la phase de remplissage et la zone nécrotique :

A ce niveau de l'étude pilote, les résultats préliminaires sont obtenus avec un effectif réduit (6 sujets pour les données pré opératoires et 4 sujets seulement pour les données post opératoires).

Le test de Spearman ne peut donc pas être utilisé pour une analyse de corrélation avec les résultats actuels. Il a donc seulement été décrit les résultats observés entre la présence des SBAU de la phase de remplissage, de la zone nécrotique en échographie de contraste et le liseré inflammatoire décrit sur les IRM.

A 1 mois post opératoire on observe :

- 3 cas sur 4, soit 75%, ont des SBAU de la phase de remplissage.
- une zone nécrotique mesurée à 8,5 mm de médiane [5,5-8,5].
- un liseré inflammatoire présent chez 3 sujets sur 4 soit 75%.

Le seul sujet qui ne se plaint pas de SBAU de la phase de remplissage a une épaisseur de zone nécrotique de 5,5 mm alors qu'elle est mesurée à 8,5 mm chez les 3 autres sujets.

Sur les IRM prostatiques des 3 sujets qui rapportent des SBAU de type irritatifs, il est objectivé un liseré inflammatoire.

A 6 mois post opératoire on observe :

- 2 cas sur 4, soit 50%, ont des SBAU de la phase de remplissage.
- une absence de zone nécrotique sur les échographies de contraste.
- un liseré inflammatoire présent chez 2 sujets sur 4 soit 50%.

Chez les 2 sujets pour lesquels il est observé un liseré inflammatoire à l'IRM, seulement 1 sujet se plaint de SBAU de type irritatif.

A 12 mois post opératoire on observe :

- 1 cas sur 4, soit 25%, a des SBAU de la phase de remplissage.
- Une absence de zone nécrotique et de liseré inflammatoire chez l'ensemble des sujets.

IV. DISCUSSION :

a. effet de la PVP par laser GREENLIGHT XPS™ et la fibre MoXY™ :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'effet de la PVP par le laser GREENLIGHT XPS™ et la fibre MoXY™ par l'étude de l'évolution de l'épaisseur de la zone nécrotique par échographie de contraste et IRM prostatiques sur un suivi de 12 mois

Ces premiers résultats mesurent une épaisseur de la zone nécrotique :

- de 10,5 [5,5-11,5] mm en post opératoire immédiat
- de 8,5 [5,5-8,5] mm à 1 mois
- absente sur les examens à 6 et 12 mois.

Les études pré cliniques sur modèle animal réalisées par AMS© et par Malek (56) retrouvaient une épaisseur nécrotique à environ 3 mm en post opératoire immédiat.

Les résultats retrouvés dans notre étude laissent supposer que l'épaisseur de la zone nécrotique après PVP est supérieure de plus de 7 mm en post opératoire immédiat lors de la réalisation chez l'homme par rapport à ces études.

A 8 semaines de la PVP, Malek décrivait une loge prostatique complètement ré épithélialisée sans présence de tissu nécrotique sous jacent.

Dans notre étude, la zone nécrotique persistait sur les échographies de contraste réalisées à 1 mois pour une épaisseur moyenne mesurée à environ 8 mm soit un amincissement d'environ 1,5 mm en 1 mois et pour sa disparition complète sur les échographies de contraste à 6 mois de suivi.

Cela laisse supposer que l'involution de la zone nécrotique chez l'homme doit nécessiter un délai supérieur à 8 semaines, période à laquelle dans l'étude de Malek l'analyse histologique ne retrouvait aucune zone de nécrose.

Les résultats actuels laissent présumer que l'évolution de la zone nécrotique due à la PVP chez l'homme n'est pas superposable à son évolution dans le modèle animal ainsi que les phénomènes inflammatoires qu'ils lui sont dus.

De plus, on observe un phénomène particulier dans les suites immédiates de la réalisation de la PVP laser

Une zone hyper échogène était observée sur les échographies (mode B) en post opératoire immédiat, au niveau de la jonction entre la loge de résection et la zone nécrotique sous jacente.

Cette zone hyper échogène n'est pas retrouvée sur les échographies à 1,6 et 12 mois.

Elle semble correspondre aux artéfacts des bulles laissées au niveau de cette zone par la PVP, les mêmes images sont retrouvées dans l'étude de Fournier (101).

b. Evolution des signes urinaires irritatifs, de la zone nécrotique et du volume prostatique sur 12 mois :

L'objectif secondaire de cette étude était le suivi des signes urinaires irritatifs, de la l'épaisseur de la zone nécrotique et du volume prostatique sur 12 mois.

Les signes urinaires irritatifs sont retrouvés à 75, 50 et 25% respectivement à 1, 6 et 12 mois.

Selon la littérature, ils étaient équivalents à ceux retrouvés après la réalisation d'une RTUP (15,44,46,48) ou d'une AVH (45), même si les résultats divergent en faveur de la RTUP selon certaines études (15,47).

De nombreuses études relèvent l'importance de la dysurie dans le suivi de la PVP de 8,5 à 19,2% dans la revue de la littérature de Gravas en 2011 (30) mise à part les 94,3% retrouvé dans l'étude d'Al-Ansari (47).

Rares sont celles qui précisent à quel moment du suivi elle est évaluée ; une dysurie de 10,5, 10,6 et 5% est présente à 1, 3 et 6 mois du suivi dans l'étude de Bachmann (54).

Peu d'études apportent des résultats spécifiques sur les SBAU de la phase de remplissage post PVP laser, ils sont évalués entre 10 et 30% selon la littérature (12,57,23), ils sont de 6,5% à 1 an dans l'étude de Te (102).

Les résultats retrouvés dans notre étude sont supérieurs par rapport à ceux cités dans la littérature.

Cela peut être du au fait que dans cette étude d'effectif restreint, 50% des malades avaient un volume prostatique évalué en pré opératoire à plus de 80 grammes rendant ainsi la procédure plus difficile et que les signes urinaires irritatifs ont été recherchés spécifiquement au cours du suivi post PVP laser.

Cette hypothèse semble être étayée par les résultats présentés aux congrès de l'Association Française d'Urologie lors de communications orales sur les SBAU de la phase de remplissage en post opératoire de la PVP:

- l'étude de GOURTAUD à propos de 112 cas décrit 45 et 22% de SBAU de type irritatif à 1 et 6 mois post opératoire (25)
- l'équipe de l'hôpital TENON décrit 67% de signes urinaires de type irritatif à 1 mois post PVP (26)
- l'étude de VINCENEUX à propos de 204 cas montre que le diagnostic des SBAU de la phase de remplissage post opératoires doit être obtenu par l'interrogatoire et le score IPSS (73 et 33% à 1 et 12 mois), et non par le score IPSS seul qui les sous diagnostique (16 et 13% à 1 et 12 mois) (26).

L'évolution du volume prostatique au cours des 12 mois de suivi ne montre pas de variation significative par rapport au volume pré opératoire sur les examens d'imagerie.

La littérature décrit une diminution du volume prostatique suite à la réalisation de la PVP laser de l'ordre de 23 à 51 % (28,43,45,46,48,54,62,103,104).

Certaines montrent une diminution équivalente avec celle de la RTUP (46,48), d'autres une diminution plus importante du volume prostatique en cas de RTUP (43,62).

La diminution du volume prostatique (90% vs 50%) est plus importante en cas d'AVH (45).

Les résultats de notre étude tendent vers une diminution du volume prostatique tel que le suggère la **figure 15** mais cela n'a pu être démontré de manière significative.

De même, il existe une augmentation du volume prostatique entre les échographies pré (61 [28-107] mL) et post opératoire immédiat (80 [31-100] mL) de manière non significative ($p=0,624$) dans les résultats actuels de cette étude.

Cette constatation n'avait pas encore été décrite à notre connaissance dans la littérature.

c. limites des résultats préliminaires :

Les résultats de cette étude pilote ont pour but d'évaluer la faisabilité des examens d'imagerie (échographie de contraste et IRM prostatiques) pour apprécier l'effet de la PVP par la mesure de l'épaisseur de la zone nécrotique induite

Ces résultats sont préliminaires et doivent être interprétés avec précaution devant un effectif limité.

Les données ont été obtenues auprès de 6 patients dont 4 ont eu un suivi sur 12 mois.

Limitation du biais de mesure lors de la réalisation des examens d'imagerie

La réalisation des échographies et des IRM prostatiques a été limitée à deux radiologues seniors et référents pour ces deux techniques.

L'ensemble des échographies est réalisé sur le même appareil, l'échographe APLIO XG (TOSHIBA©).

Les IRM sont réalisées soit par l'IRM SIGNA HDxt 1,5T MRS1 (General Electric©) soit par l'IRM 3T MAGNETOM VERIO (Siemens©).

Les mesures ont été effectuées à deux reprises par deux opérateurs différents afin de s'assurer de la concordance des résultats pour cette étude expérimentale.

Ces modalités ont été établies pour limiter le biais de mesure inéluctable aux examens d'imagerie.

La significativité de nos résultats est difficilement interprétable par leur manque de puissance et par la fluctuation d'échantillonnage

Une amélioration significative des données pré opératoires a été retrouvée dans notre étude pour le score IPSS à 1 (p=0,027), 6 (p=0,021) et 12 mois (p=0,034), le Qmax à 6 mois (p=0,033) et le RPM à 12 mois (p=0,033).

Un effectif plus complet laisse penser qu'il aurait pu permettre d'obtenir une amélioration significative des résultats du Qmax et du RPM dans l'ensemble du suivi et une diminution significative du volume prostatique et du PSA à 1, 6 et 12 mois comme cela est suggéré par l'aspect des courbes des **figures 11, 12, 14 et 15** correspondant ainsi aux résultats retrouvés dans la littérature (28,29,31,54,59).

De la même manière, un effectif faible comme celui-ci peut entraîner l'apparition de résultats faussement significatifs par l'absence de lissage des fluctuations d'échantillonnage.

Les résultats cliniques du suivi post opératoire retrouvent une fréquence de SBAU de la phase de remplissage supérieure (75, 50 et 25% à 1, 6 et 12 mois) à celle décrite par la littérature (10 à 30%)

L'évaluation des SBAU de la phase de remplissage fait parti des objectifs secondaires de l'étude, ils sont évalués par le recueil à l'interrogatoire au cours des consultations de suivi.

Une recherche systématique à l'interrogatoire des SBAU de type irritatif établie dans la méthodologie de l'étude peut être à l'origine d'un biais d'évaluation pouvant ainsi majorer la fréquence des SBAU de la phase de remplissage post PVP par rapport à celle retrouvée dans la littérature.

Ce fait semble similaire dans les résultats des communications orales du congrès de l'AFU que nous avons citées ci-dessus.

d. Perspectives de cette étude pilote :

La réalisation de la PVP par le laser GREENLIGHT XPS™ et la fibre MoXY™ induit une zone nécrotique sous jacente d'environ 1cm

D'ores et déjà, au stade actuel de cette étude, l'épaisseur de la zone nécrotique post PVP est de 10,5 [5,5-11,5] mm soit plus épaisse de 7 mm par rapport à l'évaluation sur le modèle animal.

La conséquence pratique de ces résultats serait de ne pas réaliser la PVP jusqu'à la capsule prostatique, comme il est recommandé en résection classique ou comme les résultats des études pré cliniques peuvent le laisser suggérer par la faible épaisseur du tissu nécrotique, afin de ne pas engendrer de lésions péri prostatiques secondaires à l'involution de la nécrose.

Atteindre l'effectif complet de l'étude PRO-PIL 2012

La mise en place, en parallèle de cette étude pilote, de l'étude PRO-PIL 2012 va permettre d'atteindre un effectif complet de 10 patients avec un suivi de 12 mois pour aboutir aux résultats définitifs avec une valeur statistique réelle.

L'étude PRO-PIL a pour buts :

- de conforter les résultats déjà obtenus par rapport à la mesure de la zone de nécrose
- d'établir un potentiel lien de corrélation entre l'évolution des SBAU de la phase de remplissage, de la zone nécrotique et du volume prostatique.
- d'obtenir une amélioration du score IPSS, du Qmax et du RPM en post opératoire, à 1, 6 et 12 mois de suivi, et une diminution du volume prostatique et du taux de PSA à 1, 6 et 12 mois de manière significative à l'image de la littérature.
- et potentiellement de prouver statistiquement que le volume prostatique augmente sous l'effet de la PVP en post opératoire immédiat.

Premiers liens possibles entre les SBAU de la phase de remplissage et l'évolution de la zone nécrotique induite par la PVP laser

Dans cette étude pilote, le seul cas n'ayant aucun SBAU de la phase de remplissage à 1 mois, a une épaisseur de la zone nécrotique mesurée à 5,5 mm pour une énergie délivrée par le poids prostatique de 2,1 kJ/g alors que les 3 autres cas en ont une mesurée à 8,5 mm pour une énergie délivrée de 1,7, 3,2 et 3,7 kJ/g.

Il paraît donc intéressant par un effectif plus complet d'observer s'il existe d'autres cas où l'absence de SBAU de type irritatif à 1 mois post opératoire coïncide avec la présence d'une zone de nécrose peu épaisse.

Devant cette hypothèse, l'étude PRO-PIL devrait prendre en compte comme critère d'efficacité de la PVP le rapport entre l'énergie délivrée et le poids de tissu prostatique.

Cela permettrait d'évaluer la proportion de vaporisation et de coagulation lors de la procédure, cette dernière étant à l'origine d'une épaisseur variable de la nécrose induite.

Dans le suivi post PVP laser, on observe 6 situations où sont présents les SBAU de la phase de remplissage ; dans 50% cas ils sont associés à un score IPSS > 7 et à la présence d'un liseré inflammatoire sur l'IRM prostatique.

L'hypothèse qui peut être évoquée devant cette constatation serait de supposer que les SBAU de la phase de remplissage persistent le temps du phénomène inflammatoire du à l'involution de la zone nécrotique induite et de la ré épithélialisation complète de la loge de vaporisation prostatique, cette dernière semble être objectivée par la présence du liseré inflammatoire sur l'IRM prostatique.

Il pourrait donc exister un lien de corrélation entre la persistance de la zone nécrotique, la ré épithélialisation de la loge prostatique et la persistance des SBAU de remplissage avec retentissement fonctionnel (soit un score IPSS > 7).

V. CONCLUSION :

Les résultats préliminaires de l'étude pilote font naître des perspectives certaines

- A propos de l'évolution de la zone nécrotique :

La mesure par échographie de contraste de l'épaisseur de la zone nécrotique était de 10,5 [5,5-11,5] mm en post opératoire immédiat.

Ces mesures sont supérieures de plus de 7 mm par rapport aux études pré cliniques, où elle est évaluée à 3 mm.

Il semble alors licite pour éviter de potentielles lésions péri prostatiques de ne pas réaliser la PVP laser jusqu'au niveau de la capsule prostatique comme il est recommandé lors de la réalisation d'une RTUP ou comme le laisse présumer les résultats des études pré cliniques par une épaisseur nécrotique inférieure à 3 mm.

De plus, il est observé, sur les échographies en mode B post opératoire immédiat uniquement, une zone hyper échogène à la jonction entre la loge de vaporisation et le parenchyme prostatique restant.

Elle semble correspondre aux artéfacts produits par les bulles engendrées par la PVP laser.

- A de l'évolution des SBAU de la phase de remplissage :

Le suivi clinique au cours de cette étude révélait 75, 50 et 25% de SBAU de remplissage à 1, 6 et 12 mois.

Le seul patient, ne présentant pas de SBAU de type irritatif à 1 mois, avait une zone nécrotique de 5,5 mm pour une énergie délivrée de 2,1 kJ/g alors que les autres patients symptomatiques ont une zone nécrotique de 8,5 mm pour une énergie délivrée entre 1,7 et 3,7 kJ/g.

Le rapport de l'énergie délivrée et du volume prostatique vaporisé permet d'établir un critère d'efficacité de la procédure, il pourrait être le reflet d'une vaporisation efficace ou d'une coagulation intempestive responsable de l'épaississement de la zone nécrotique.

Dans les situations où il existe des SBAU de la phase de remplissage, on observe dans 50% des cas un score IPSS synonyme de gêne fonctionnelle et la présence d'un liseré inflammatoire sur l'IRM correspondante.

Nous en avons donc présumer que les SBAU de la phase de remplissage pouvaient persister le temps du phénomène inflammatoire du à l'involution de la zone nécrotique et à la ré épithélialisation de la loge de vaporisation.

- A de l'évolution du volume prostatique :

La diminution du volume prostatique n'a pu être mis en évidence de manière significative.

Le volume prostatique post opératoire semblerait être augmenter par rapport au volume pré opératoire selon nos résultats actuels, ce fait n'est pas connu dans la littérature actuelle.

L'étude PRO-PIL 2012

Cette étude pilote préalable a permis de démontrer la faisabilité de l'échographie de contraste et de l'IRM prostatiques dans cette indication expérimentale.

L'ensemble des accords et le budget nécessaires ont été obtenus pour permettre la mise en place le 10 Septembre 2012 et dès lors les premières inclusions de l'étude PRO-PIL 2012.

Des résultats définitifs à son terme permettront, si cela se confirme, d'établir quelques précisions quant à la réalisation de la PVP.

Premièrement qu'elle ne devrait pas être réalisée jusqu'au niveau de la capsule prostatique afin d'éviter de potentielles lésions péri prostatiques.

Deuxièmement que malgré une courbe d'apprentissage dite « facile », elle ne peut être réalisée de manière optimale que par l'application d'une technique minutieuse selon des critères d'efficacité définis ; cela permettrait d'éviter une coagulation intempestive à l'origine de l'épaississement de la zone nécrotique induite et ainsi de la persistance des SBAU de la phase de remplissage.

ANNEXES :

Annexe 1: FICHE DESCRIPTIVE LASER GREENLIGHT XPS 180 W™ ET FIBRE MoXy™

Spécifications du système à laser GreenLight XPS

Laser XPS	
Type de laser	Solide, à double fréquence
Longueur d'onde	532 nm
Puissance de sortie max. à 532 nm	180 W max., limitée par le dispositif de fibre optique
Distance nominale de risque oculaire (DNRO)	33,9 mètres (MPE = $1 \times 10^{-3} \text{ W/cm}^2$)
Fréquence de répétition	Vaporisation : Onde quasi-continue (15 – 22 kHz) Coagulation : Modulée à 12 Hz, cycle d'utilisation de 25 %
Puissance maxi. du faisceau de visée	5 mW
Divergence du faisceau de visée	Perpendiculairement à la fibre : $0,5 \pm 0,1$, Parallèlement à la fibre : 0,25 Angle complet + 0,1 radian à mi-hauteur avec fibre 10-2 090 dans l'air
Exigences électriques	Alimentation monophasée de 200-240 V ca. à 60 Hz ou 50 Hz, 20 A
Température d'utilisation	10 °C (50 °F) à 30 °C (85 °F)
Température de transport/stockage	10 °C (50 °F) à 40 °C (104 °F)
Humidité	10 - 90 %, sans condensation
Dimensions	Largeur : Moins de 55,9 cm ; Profondeur : Moins de 91,4 cm, Hauteur : Moins de 147,3 cm
Poids	Moins de 215 kg

Numéro de commande du laser XPS : 10-0210

Fibre MoXy	
Compatibilité laser	Système XPS
Stériorité	Fournie stérile pour un usage unique
Connexion d'entrée de la solution saline	Luer Lock ferrelle
Expédition et stockage	4 à 40 °C
Diamètre du cœur	750 µm
Sens d'émission du faisceau	Émission latérale
Puissance maximum	180 W avec solution saline pour une lumière de longueur d'onde de 532 nm
Longueur totale	3 060 ± 153 mm (120 ± 6 pouces)
Débit min. de la solution saline	0,3 ml/s

Numéro de commande de la fibre MoXy : 10-2400



SOLUTIONS FOR LIFE® Depuis plus de 35 ans, American Medical Systems fournit des dispositifs médicaux de classe mondiale utilisés pour le traitement des problèmes de santé pelvienne. Au cours de la dernière décennie, notre réputation de qualité et d'efficacité médicale s'est étendue dans les domaines des dispositifs et des thérapies de restauration de la santé pelvienne des hommes et des femmes. Nous offrons des solutions à plusieurs troubles médicaux dont l'incontinence urinaire masculine et féminine, le dysfonctionnement érectile, les troubles de la prostate (y compris l'HBP), les strictures urétrales, le prolapsus des organes du bassin et l'incontinence fécale.

Toutes les interventions chirurgicales présentent des risques inhérents et associés. Les risques les plus courants associés à la photovaporisation prostatique (VPP) sont les suivants : hématurie, dysurie de court terme et l'infection urinaire. Consulter la liste complète de risques et complications possibles dans le mode d'emploi du système à laser GreenLight ou dans le CD du guide de chirurgie.

- AMS internal in vitro testing on bovine prostatic tissue.
- AMS internal ex-vivo testing using a porcine perfused kidney model.
- Data from unpublished AMS post market evaluation.
- AMS internal in vitro testing on bovine prostatic tissue showing similar depth of tissue removal and thickness of residual coagulated tissue.
- Malek RS. Photoselective KTP laser vaporization of obstructive BPH (PVP) in Recent Advances in Endourology 8. Interventional management of urological diseases. Baba S and Ono Y (eds). Tokyo: Springer-Verlag 2006: 103-122.
- Spalivero M, Araki M, Wong C. Short-term outcomes of GreenLight HPS™ laser photoselective vaporization prostaticectomy (PVP) for benign prostatic hyperplasia (BPH). J. Endourol Oct 2008; 22 (10):2341-7.
- Bouchier Hayes D, Anderson R, Van Apeldoorn S, Rueda P, Costello A. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. J Endourol. Aug 2006; 20(8):580-5.
- Stovsky MD, Griffiths RI, Duff SB. A clinical outcomes and cost analysis comparing photoselective vaporization of the prostate to alternative minimally invasive therapies and transurethral prostate resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol Oct 2006; 176(4 pt 1):1500-5.
- Lumenis Corporate Website: http://www.surgical.lumenis.com/ut/content/aphr_downloaded/17/17_08R
- Revolve Duo Brochure. Healthtronics 2007
- Seitz M, Reich O, Gratzke C, Schlenker B, Karl A, Bader M, Khoder W, Fisher F, Stief C, Sroka R. High-power diode laser at 980nm for the treatment of benign prostatic hyperplasia: ex-vivo investigations on porcine kidneys and human cadavers. Lasers Med Sci. Mar 2009; 24(2):172-8.

AMS
Solutions for Life®

American Medical Systems Inc.
Siège international
10/00 Bren Road West
Minnetonka, MN 55343
ETATS-UNIS
Téléphone : 952 930 6000
Télécopie : 952 930 6157
www.AmericanMedicalSystems.com
www.amsgreenlight.com

American Medical Systems
Europe B.V.
Straatweg 66H
3621 BR Breukelen
PAYS-BAS
Téléphone : 31 346 258 100
Télécopie : 31 346 258 130

American Medical Systems
France
19 avenue de Norvège
Les Fjords - Bâtiment Nobel
91953 COURTABOEUF Cedex
FRANCE
Numéro gratuit : 0 800 91 90 58 (appel gratuit)
Téléphone : +33 (0) 1 69 59 97 00
Télécopie : +33 (0) 1 69 59 97 29

Annexe 3 : Compte rendu des mesures de l'échographie de contraste prostatique

I. Mode B :

- Mesures : largeur* mm dans le plan axial
- Epaisseur* mm dans le plan sagittal
- Hauteur mm dans le plan sagittal
- Volume : cm³ (La*Ep*Ht*0,523)
- Echostructure :
- Diamètre de la cavité de PVP* : mm = DC
- Diamètre de la zone hyper échogène mm = DH

II. Mode MFI après injection de produit de contraste type SONOVUE® :

(en mode MFI =Micro Flow Imaging, fréquence 5Hz, puissance acoustique à 89%)

Mesures *:

- Largeur prostatique mm
- Zone transitionnelle vascularisée : Oui/Non (Pré-opératoire seulement)
- Diamètre de la zone dévascularisée mm = DD

III. Calcul des épaisseurs post-PVP :

- Epaisseur de la zone nécrotique = $(DD-DC)/2$ mm
- Epaisseur de la zone hyper échogène = $(DH-DC)/2$ mm

NB : les mesures signalées par un* sont effectuées dans le plan prostatique axial où son diamètre est le plus grand.

Annexe 4 : Accord de mise en promotion par le CHRU de TOURS



DÉLÉGATION A LA RECHERCHE CLINIQUE ET A L'INNOVATION (DRC-I)

Président : Pr Philippe GOUPILLE
☎ 02.47.47.59.17 - 📠 02.47.47.46.39 – Courriel : philippe.goupille@univ-tours.fr



ATTESTATION

Objet : demande formulée le 16/01/2012 par le Professeur PATAT pour la mise en promotion par le CHRU de Tours d'un projet de recherche

Titre : Evaluation de l'impact de la PHOTO-VAPORISATION PROSTATIQUE par LASER GREENLIGHT à l'aide de l'IRM et l'ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE PROSTATIQUES

Version du protocole : 1-0 du 08/03/2012

Investigateur : Dr Franck BRUYERE

Date de transmission à CAE : 27/01/2012
CAE : commission d'aide et d'évaluation

Date retour demandée : 17/02/2012

Avis pharmacien sollicité	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non applicable
Avis vigilant sollicité	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non applicable

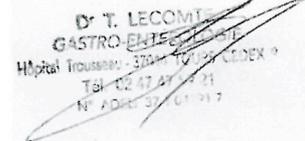
Après examen du projet par la commission de la DRCI

Avis de la DRCI		
X Favorable	<input type="checkbox"/> Favorable avec modification(s) (préciser sur texte libre en annexe)	<input type="checkbox"/> Défavorable motif :

Fait à Tours, le 13/03/2012

Signataire (nom et fonction)

Pr Thierry LECOMTE (Président de la commission d'aide et d'évaluation de la DRCI)



Avis du promoteur	Avis conforme	oui <input checked="" type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/> motif :
-------------------	---------------	---	---

Fait à Tours, le 14/03/2012

P/Le Directeur Général du CHRU de Tours
Le Directeur des Affaires Médicales, de la Recherche et de la Qualité,

Violaine MIZZI

V18/01/2012

Annexe 5 : Accord du CPP de TOURS – Région Centre –Ouest 1



**Comité de Protection des Personnes
TOURS - Région Centre - Ouest 1**
<http://cpp.med.univ-tours.fr>

Dr Philippe BERTRAND
Président ☎ 02-47-47-80-79
E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr
Mme Bettina MALIVOIR
Vice-Présidente ☎ 02-47-47-86-25
Mme Marie-Pierre ADAM
Secrétaire Générale ☎ 02-54-23-33-10
Mme Catherine ROUSSEL
Secrétaire Générale ☎ 02-47-47-97-89
M. Hervé GUYOT
Trésorier

Secrétariat Administratif
Mme Gaëlle BENHARRAT
Tél. : 02-47-47-82-21
Fax : 02-47-47-84-39
E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

**Madame Katia CHENE
ARC - CIT
Hôpital Bretonneau**

Tours, le 02 juillet 2012

Dossier CPP n° 2012-R10

Réf. étude : PHA012-FB/PRO PIL

N° ID RCB : 2012-001451-39

Investigateur : Dr F. BRUYERE, CHRU TOURS

cc : ANSM-DEMEB

Madame,

Le Comité de TOURS, dans sa séance du 17 avril 2012, a étudié le protocole intitulé :

◆ *Évaluation de l'impact de la photovaporisation prostatique par Laser Greenlight à l'aide de l'IRM et l'échographie de contraste prostatiques.*

Le Comité donne un Avis Favorable.

Respectueusement.

Le Président,

Docteur Philippe BERTRAND

Annexe 6 : Accord de l'ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
Unité essais cliniques (UEC)
Dossier suivi par Sylvie BORIE
Tél. +33 (0)1 55 87 37 22
Fax. : +33 (0)1 55 87 37 17
E-mail : dedim.dm@ansm.sante.fr
N/Réf : UEC/DA/2012- 231

Saint-Denis, le 29 JUIN 2012

Objet : Evaluation de l'impact de la Photovaporisation prostatique par laser Greenlight à l'aide de l'IRM et l'échographie de contraste prostatiques

N° d'enregistrement : 2012-001451-39

Madame,

Vous avez adressé à mes services une demande d'autorisation pour la recherche biomédicale référencée ci-dessus.

Au vu des réponses apportées aux objections émises par l'ANSM par courrier en date du 22/06/2012, j'autorise cette recherche biomédicale en France. En vertu de l'article L 1121-4 du code de la santé publique, je vous précise toutefois que cette recherche biomédicale doit bénéficier d'un avis favorable du CPP pour pouvoir être mise en place en France.

Je vous rappelle notamment que, pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM, toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L.1123-9 et R.1123-35 du code de la santé publique, les effets/événements indésirables graves ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes sont à déclarer en vertu de l'article L.1123-10 du code de la santé publique, la fin de l'essai est également à déclarer en vertu de l'article L.1123-11 du code de la santé publique.

Je vous prie, d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

CHRU de TOURS

Direction des Affaires Médicales et de la Recherche Hôpital Bretonneau
CIC Unité de Contrôle Qualité, Bât B2A 4^e étage
37044 TOURS CEDEX 9

A l'attention de Mme Violaine MIZZI
02-47-47-38-76

Copie : CPP "Ouest I"

Pour le Directeur Général et par délégation
Le Directeur de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux

Jean-Claude GHISLAIN

Annexe 7 : Tableau 11 : Budget de l'étude PRO-PIL 2012

ETUDE PILOTE / PHAO 2012 FB / PRO PIL				
PROMOTEUR CHRU				
TOURS				
INVESTIGATEUR PRINCIPAL : Pr F Bruyere				
CARACTERISTIQUES : 1 centre - 10 patients - suivi M-1 / JO/ M6 / M12- durée étude 18 mois (2012-2013)				
NATURE de la DEPENSE	DETAIL	2012	2013	Total k€
PERSONNEL				
Non médical, non permanent				
ARC CIC IT	17 jours	2,9	1,1	4
TEC Service Urologie	Financé par le service			
Pharmacovigilant	1 RAS		0	0
Data manager CIC	Cahier imprimé	0	0	0
Biostatisticien CIC	Etude pilote	0	0	0
<i>Sous-total 1</i>		2,9	1,1	4
DEPENSES MEDICALES				
IRM	4 IRM x 282,71/patient	8,481	2,827	11,308
	Inclus dans soins - non compté	0	0	0
Echographies standard	95€ x 5 / patient			
Sonovue	5 flacons x 92,55 / patient	3,701	0,926	4,627
Cotation injection contraste	5 injections x 8€ / patient	0,32	0,08	0,4
<i>Sous-total 2</i>		12,502	3,833	16,335
DEPENSES GENERALES				
Papeterie	Dotation Inserm CIC IT			
Petit matériel / informatique	Dotation Inserm CIC IT			
Assurance		< 1500	0	1,5
<i>Sous-total 3</i>				1,5
TOTAL 1 + 2 + 3				21,835
<i>Financement complémentaire</i>	AFU	10		10
<i>Financement complémentaire</i>	RELIQUAT CREIN BRACCO	6,172	0	6,172
<i>Financement complémentaire</i>	RELIQUAT CREIN PFIZER	5,726		3,349
<i>SONOVUE / Stock CICIT</i>	25 flacons disponibles	2,314		2,314
TOTAL APPORT				21,835

Annexe 8 : Lettre d'information au patient

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Version N°1.0 du 14/03/2012

ETUDE PHAO 2012 FB / PRO-PIL

PROMOTEUR : CHRU de TOURS

Evaluation de l'impact de la PHOTO-VAPORISATION PROSTATIQUE par LASER GREEN LIGHT à l'aide de l'IRM et de l'ÉCHOGRAPHIE DE CONTRASTE PROSTATIQUES

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a invité à participer à une étude clinique mais préalablement à votre décision, il est important que vous compreniez les buts et les raisons de cette étude. Prenez le temps de lire cette notice d'information et discutez-en avec votre médecin et vos proches, si vous le souhaitez. N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin si quelque chose n'est pas clair ou si vous souhaitez plus d'informations.

Votre urologue doit vous opérer d'une hypertrophie bénigne de la prostate et il vous a proposé de réaliser une **photo-vaporisation prostatique par laser Greenlight XPST[™]**, c'est à dire une intervention par les voies naturelles qui permet de supprimer la partie de la prostate qui a grossi. Il vous a remis la fiche d'information et vous a expliqué les avantages et les inconvénients de cette intervention.

Nous vous proposons de participer à une étude destinée à estimer l'évolution de l'inflammation du tissu prostatique et des signes irritatifs urinaires : envie fréquente et présente d'uriner, brûlure mictionnelle (le principal effet indésirable dans les semaines suivant cette intervention) dans les 12 mois suivant cette intervention. Cette étude portant sur un petit effectif de 12 patients est menée par les urologues et les radiologues du CHU de Tours.

La participation à cette étude implique que vous aurez des examens d'imagerie supplémentaires non irradiants destinés à mesurer l'évolution du volume prostatique et de la zone prostatique inflammatoire. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) prostatique est déjà utilisée pour l'étude de cette inflammation dans d'autres études scientifiques. L'échographie de contraste prostatique est une technique d'imagerie de pointe développée par le CHU de TOURS qui n'est pas encore étudiée dans ce domaine, d'où l'intérêt de la coupler à la réalisation d'une IRM afin de comparer leurs résultats. **L'objectif de cette étude est donc de mesurer l'effet de la photo-vaporisation prostatique par IRM et échographie de contraste.**

L'échographie de contraste prostatique se déroule de la même manière qu'une échographie prostatique conventionnelle (voie endo-rectale) habituellement utilisée pour le suivi post-opératoire de ce type d'intervention ; l'examen échographique (ultrasons) proprement dit est inoffensif et ne comporte aucune irradiation ; il est utilisé en plus un produit de contraste ultrasonore (liquide contenant des microbulles de gaz) injecté par voie intraveineuse à l'aide d'une perfusion, ce type de produit a pour but de mettre en évidence la microcirculation de la prostate lors de la réalisation de l'échographie. Le produit de contraste le plus utilisé est le Sonovue[®] (microbulles d'hexafluorure de soufre). Une injection intraveineuse de 2.4 ml pourra être effectuée ce qui correspond à un flacon ; le produit est éliminé de l'organisme en quelques minutes seulement.

L'administration de Sonovue[®] n'est pas douloureuse avec dans moins de 5% des cas une sensation de chaleur ou de froid au point d'injection qui disparaît sans soins particuliers. Les effets indésirables qui ont été rapportés suite à l'utilisation de SonoVue[®] sont en général bénins, transitoires et disparaissent spontanément de manière complète. Depuis l'autorisation de mise sur le marché, de rares cas d'effets secondaires considérés comme graves ont été observés après injection de Sonovue[®] (1 sur 15 000 patients), particulièrement des manifestations cardiaques de patients présentant une maladie cardiaque sous jacente et une hypotension marquée conduisant à respecter une surveillance prolongée. Cet examen est contre-indiqué en cas de troubles cardiaques récents datant de moins de 7 jours. De rares cas suggérant une hypersensibilité chez certains patients (ex. rougeur anormale de la peau, ou, rarement, choc anaphylactique) ont été également rapportés. Une surveillance médicale étroite est maintenue durant 30 minutes, tout en sachant que les effets graves s'observent uniquement dans les 2 minutes qui suivent l'injection.

Votre participation à cette étude implique de réaliser une IRM prostatique dans le mois précédent l'intervention. Les deux premières échographies de contraste prostatiques seront réalisées au bloc opératoire juste avant et après la réalisation de l'intervention sous anesthésie générale ou locorégionale. Ensuite vous réaliserez une IRM et échographie prostatiques à 1, 6 et 12 mois de l'intervention au préalable de la consultation de suivi habituel avec votre urologue. La réalisation des échographies de contraste prostatique dispense de réaliser les échographies conventionnelles prostatiques réalisées dans le suivi habituel.

L'IRM prostatique ne comporte aucun effet biologique connu. Les risques particuliers sont écartés par un contrôle systématique des contre indications. Les seuls désagréments liés à cet examen proviennent de l'obligation de rester allongé sans bouger et du bruit provoqué par le fonctionnement de l'IRM. Toute anomalie qui serait mise en évidence lors de l'IRM ou de l'échographie de contraste fera l'objet d'un suivi médical adapté et si nécessaire pourra conduire à l'interruption de votre participation à l'étude.

Ces 2 examens ne changent rien à la manière dont vous serez opéré et ne rallongent pas la durée d'hospitalisation. Votre participation à cette étude prend fin au bout de treize mois après la réalisation des derniers examens (IRM et échographie de contraste prostatiques).

Il vous est demandé de nous faire part de toute recherche à laquelle vous auriez déjà accepté de participer, ceci afin de valider votre participation dans celle que nous vous proposons.

DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES

Les investigateurs de l'étude et le promoteur ont suivi les dispositions de la Loi de Santé Publique n° 2004-806 du 9 août 2004 pour la protection des personnes participant à la Recherche Biomédicale : ce projet a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Tours - Région Centre / Ouest I le 17/04/2012 ainsi que l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité Médicale le 29/06/2012. Le CHRU de Tours, promoteur de l'étude, a souscrit une assurance de responsabilité auprès de la compagnie SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles – 18 rue E Rochet – 69372 Lyon cedex 08. Contrat n°..... afin de couvrir tout préjudice corporel ou toute incapacité que pourrait entraîner cette étude.

Confidentialité

Cette étude sera réalisée dans le respect du secret médical et de l'anonymat des personnes.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHRU de Tours vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHRU de Tours. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Votre participation à cette étude est purement volontaire, vous avez la possibilité d'accepter ou de refuser de prendre part à cette étude à tout moment de son déroulement, sans que cela ne change votre prise en charge médicale et vous pourrez recevoir les résultats de cette étude si vous en faites la demande auprès du médecin investigateur.

Aucune indemnisation n'est prévue pour votre participation à la recherche pour laquelle vous ne devrez engendrer aucun frais médical.

Vous avez désormais la possibilité de poser toute question concernant cette étude au médecin investigateur.

Nous vous remercions vivement de votre participation.

Dr F. Bruyère
Service d'Urologie- B2 A
Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours.
Tél : 02 47 47 43 72

Paraphe du patient
Date/...../.....

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

ETUDE PHAO 2012 FB/ PRO-PIL

Version N°1.0 en date du 14/03/2012

PROMOTEUR : CHRU DE TOURS

Le Dr/Pr..... (Service de, tél
.....) , médecin investigateur, m'a proposé de participer à une étude clinique organisée :

▪ **par le CHRU de TOURS, 2, bd Tonnellé 37044 Tours cedex 9**

▪ **intitulée** « Évaluation de l'impact de la PHOTO-VAPORISATION PROSTATIQUE PAR LASER GREEN LIGHT à l'aide de l'IRM et de l'ÉCHOGRAPHIE DE CONTRASTE PROSTATIQUES ».

Après avoir reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de cette étude, ses contraintes et ses risques éventuels ainsi que ce qui m'est demandé de faire dans le cadre de ma participation, et ayant pu disposer d'un délai de réflexion suffisant avant la signature de ce consentement,

- Sachant que je suis libre de refuser ou de décider à tout moment de ne plus participer sans que cela ait de conséquence sur la qualité de mes soins ; sachant que je peux à tout moment obtenir des informations complémentaires auprès du médecin investigateur.
- Sachant que mon médecin a le droit d'interrompre ma participation à l'étude s'il pense que cela est bénéfique pour moi.
- Sachant que cette étude est menée en conformité avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales
- Sachant que conformément à la loi, le CHRU de Tours, promoteur de cette étude a souscrit une assurance de responsabilité auprès de la compagnie SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles – 18 rue E Rochet – 69372 Lyon cedex 08. Contrat n°.....) afin de couvrir tout préjudice corporel ou toute incapacité que pourrait entraîner cette étude.

Je soussigné,

Mr (nom, prénom) :

Adresse :

Atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime et **ACCEPTÉ LIBREMENT ET VOLONTAIREMENT DE PARTICIPER A CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS LA NOTE D'INFORMATION (Version n° 1.0 du 08/03/2012)**

Fait à Tours, le

Fait à Tours, le

Signature de l'investigateur
(ou du médecin qui le représente)

Signature du patient

- Cet accord ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leur responsabilité à mon égard.
- J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 « Informatique, fichiers et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004. Mon identité restera confidentielle et les données me concernant seront codées. Elles ne pourront être consultées que par les organisateurs de l'étude ou leurs représentants ainsi que par des membres des Autorités de Santé. Conformément à l'article L. 1111-7 du code de la santé publique, je pourrai exercer mon droit de regard et de rectification sur les données me concernant par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

Fait en trois exemplaires : un exemplaire est remis au patient, l'original est conservé par le médecin investigateur, une copie est conservée dans le dossier médical.

Annexe 10 :

Tableau 12 : Données pré opératoires des 6 malades

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6	
<i>Clinique</i>	Age (ans)	81	77	75	81	66	64
	ASA	3	2	2	1	1	1
	IMC (M ² /kg)	31		35,5	24,5	25,5	22,2
	traitement						
	pour l'HBP	aucun	α -	aucun	α - +5ARI	α - +Phyto	α - +5ARI
	par AVK/AAP	AAP	AAP	AVK	aucun	aucun	aucun
	Vol. prostate au TR (g)	100	40	40	80	110	65
	Qmax (mL/s)	12,4	8,3	11	9,3	15,2	5
	RPM (mL)	50	213	200	150	75	20
	IPSS	14		15		24	21
	QdV			4		4	6
	IIEF5	4		1		25	22
	Satisfaction	1		3	4		
<i>Biologie</i>	PSA (ng/mL)	4	1,6	3,29	1,64	4,5	4,87
	ECBU	Raoultella	Negatif	E coli	Negatif	Negatif	Negatif
	créatininémie (μmol/L)	107	94	117	81	107	97
	Hémoglobininémie (g/L)	154	144	159	155	142	136
<i>Echographie de contraste prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	107	28	31	61	96	
	Largeur mode B (mm)	62	45	45	59	57	
	Largeur MFI (mm)	62	40	45	59	57	
	cavité (mm)	0	0	0	0	0	
	Z. hyper échogène	0	0	0	0	0	
	Z. dévascularisée	0	0	0	0	0	
	Epaisseur nécrose (mm)	0	0	0	0	0	
Epaisseur Z. hyperécho	0	0	0	0	0		
<i>IRM prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	110	32	37	75	108	
	Vol. Z. de transition (mL)	84			52	77	
	Vol. loge résection (mL)	0	0	0	0	0	
	Largeur prostate (mm)		51	47	62	57	
	Largeur cavité (mm)	0	0	0	0	0	
	liseré inflammatoire	Non	Non	Non	Non	Non	

Annexe 11 :

Tableau 13 : Données per opératoires

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	
<i>PVP</i>	Anesthésie	Rachi	AG	AG	AG	AG
	lobe médian	non	oui	non	oui	non
	aspect vésical	Diver ¹ .	Diver ¹ .	Trabé ² .	Trabé ² .	Trabé ² .
	nombre de fibre	1		1	1	1
	énergie (Joules)	223000	89150	54210	241000	256949
	énergie/poids prostate (kJ/g)	2,1	3,2	1,7	3,9	3,7
	durée opératoire (min)	50		40	30	57
	durée vaporisation (min)	25	14	8	25	40
	volume d'irrigation (L)	21	6	6	6	18
	incident	non	non	non	non	non
	urines post opératoires	claires			claires	claires
	volume vaporisé (g)	60	30	30	50	80
<i>Echographie de contraste prostatique Post Op</i>	Vol. prostate (mL)	99		31	61	100
	Largeur mode B (mm)	58	44	46	56	56
	Largeur MFI (mm)	48	40	46	56	56
	cavité (mm)	9	8	12	15	10
	Z. hyper échogène (mm)	15	19	18	21	16
	Z. dévascularisée (mm)	30	30	23	38	37
	Epaisseur nécrose (mm)	10,5	11	5,5	11,5	8
	Epaisseur Z. hyperécho (mm)	3	5,5	3	3	3

¹:Diverticules; ²: Trabéculations.

Tableau 14 : Données à J1

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	
<i>Clinique</i>	décaillotage	non	non	non	non	non
	durée Sonde Vésicale (jours)	1	1	21	1	1
	Antibiothérapie	BACTRIM	non	non	non	non
	AINS	non	non	non	non	non
	durée Hospitalisation (jours)	2	1	1	1	1
	Qmax (mL/s)	27	11		15	5
	RPM (mL)	50	35		0	50
<i>Biologie</i>	ECBU	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
	créatininémie (µmol/L)	124	83	95	82	
	Hémoglobininémie (g/L)	139	121	143	139	130

Annexe 12 :

Tableau 15 : Données à 1 mois

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6
<i>Clinique</i>	Hématurie	non	oui		non	non
	Infection urinaire	non	non		non	non
	RAU	non	non		non	non
	Tr. Érectile	non			non	non
	Ejaculation rétrograde	non			non	non
	SFU	non	urgenterie		IE+PKD ¹	urgenterie
	Qmax (mL/s)	27	15			12
	RPM (mL)	0	68	36	30	33
	IPSS	4	8	13	14	7
	QdV	1		3	3	2
	IIEF5				1	25
	Satisfaction	1	4		6	6
	re-traitement	non	non	RT:KP ²	non	non
<i>Biologie</i>	PSA (ng/mL)	3,9	0,5	3,9	0,8	2,7
	ECBU	Negatif	Negatif		Negatif	Negatif
	créatininémie (µmol/L)	104	80	106	89	107
<i>Echographie de contraste prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	84	10	30	73	60
	Largeur mode B (mm)	58	41	46	59	51
	Largeur MFI (mm)	61	44	46	59	51
	cavité (mm)	0	2	0	15	0
	Z. hyper échogène	0	0	0	0	0
	Z. dévascularisée	11	19	17		17
	Epaisseur nécrose (mm)	5,5	8,5	8,5		8,5
Epaisseur Z. hyperécho	0	0	0	0	0	
<i>IRM prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	78	14	24	67	54
	Vol. Z. de transition (mL)	60			32	34
	Vol. loge résection (mL)	8	3	3	15	7
	Largeur prostate (mm)	59	41	44	58	42
	Largeur cavité (mm)	25	19	18	33	19
	liseré inflammatoire	Non	oui	oui	oui	oui

¹:Incontinence d'Effort + Pollakiurie Diurne

²: Radiothérapie pour Cancer Prostatique

Annexe 13 :

Tableau 16 : Données à 6 mois

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6
<i>Clinique</i>	Hématurie	non	non		non	non
	Infection urinaire	non	non		non	non
	RAU	non	non		non	non
	Tr. Érectile	non			non	non
	Ejaculation rétrograde	non				non
	SFU	non	urgenterie		IE ¹	non
	Qmax (mL/s)	28	11		18	24
	RPM (mL)	0	98		35	100
	IPSS	4	8		5	7
	QdV		2		1	1
	IIEF5	0			0	25
	Satisfaction	0	4		5	6
	re-traitement	non	non	RT:KP ²	non	non
<i>Biologie</i>	PSA (ng/mL)	3,3	0,3		1,4	3,5
	ECBU	Negatif	Negatif		Negatif	Negatif
	créatininémie (µmol/L)	121	88		106	89
<i>Echographie de contraste prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	45	14		51	59
	Largeur mode B (mm)	56	38		54	50
	Largeur MFI (mm)		34		54	50
	cavité (mm)	5	6		20	0
	Z. hyper échogène	0	0		0	0
	Z. dévascularisée		0		20	0
	Epaisseur nécrose (mm)		0		0	0
	Epaisseur Z. hyperécho	0	0		0	0
<i>IRM prostatique</i>	Vol. prostate (mL)		10		34	54
	Vol. Z. de transition (mL)				32	34
	Vol. loge résection (mL)				6	1
	Largeur prostate (mm)		37		48	42
	Largeur cavité (mm)		24		16	7
	liseré inflammatoire		oui		non	oui

¹: Incontinence Urinaire d'effort

²:Radiothérapie pour Cancer prostatique

Annexe 14 :

Tableau 17 : Données à 12 mois

	Sujet 1	Sujet 2	Sujet 3	Sujet 4	Sujet 5	Sujet 6
<i>Clinique</i>	Hématurie	non			non	non
	Infection urinaire	non			non	non
	RAU	non			non	non
	Tr. Érectile	non			oui	non
	Ejaculation rétrograde	non				non
	SFU	PKN ¹			non	non
	Qmax (mL/s)	32			22	12
	RPM (mL)	0			0	42
	IPSS	5			9	4
	QdV	0			3	1
	IIEF5				4	25
	Satisfaction				4	3
	re-traitement	non	non	RT:KP ²	non	non
<i>Biologie</i>	PSA (ng/mL)	3	0,2		1,1	3,3
	ECBU	Negatif	Negatif		Negatif	Negatif
	créatininémie (µmol/L)	116	79		88	85
<i>Echographie de contraste prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	68	20		48	56
	Largeur mode B (mm)	49	40		55	51
	Largeur MFI (mm)		42			38
	cavité (mm)	6	10		14	19
	Z. hyper échogène	0	0		0	0
	Z. dévascularisée		0			0
	Épaisseur nécrose (mm)		0			0
Épaisseur Z. hyperécho	0	0			0	
<i>IRM prostatique</i>	Vol. prostate (mL)	83	10		49	51
	Vol. Z. de transition (mL)	58			6	28
	Vol. loge résection (mL)	1			6	1
	Largeur prostate (mm)	56	38		55	49
	Largeur cavité (mm)				17	
	liseré inflammatoire	non	non		non	non

¹: Pollakiurie Nocturne

²:Radiothérapie pour Cancer prostatique

Abréviations :

5AR	5 alpha réductase
5ARI	inhibiteur de la 5 alpha réductase
α -	alpha bloquant
AFSSAPS	agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	agence nationale de sécurité médicale
ASA	american society of anesthesia
AVH	adénomectomie voie haute
BUD	bilan urodynamique
CE	communauté européenne
CIC-IT	comité d'investigation clinique et d'innovation technique
CHRU	centre hospitalier régional universitaire
CNIL	commission nationale de l'informatique et des libertés
CPP	comité de protection des personnes
DHT	dihydrotestostérone
DRC-I	délégation à la recherche clinique et à l'innovation
ECBU	examen cyto bactériologique des urines
GF	facteur de croissance (grow factor)
HBP	hyperplasie bénigne de la prostate
Ho:YAG	holmium : Ytrium-Aluminium-Garnet
HoLEP	holmium laser enucleation prostatic
HoLRP	holmium laser resection prostatic
IIEF5	international index of erectile function
ILC	interstitiel laser coagulation
IRM	imagerie par résonance magnétique
IPSS	international prostatic symptoms score
KTP	potassium-titanium-phosphate
LASER	light amplification by the stimulated emission of radiation
LUTS	lower urinary troubles symptoms
MFI	micro flow imaging
Nd:YAG	neodymium : Ytrium-Aluminium-Garnet
PSA	prostatic specific antigene
PVP	photo vaporisation prostatique
QdV	qualité de vie (item de l'IPSS)
Qmax	débit urinaire maximal
RA	récepteur des androgènes
RAU	rétention aiguë d'urines
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RPM	résidu post mictionnel
RTUP	résection tans urétrale de prostate
SBAU	symptômes du bas appareil urinaire
TR	toucher rectal
TUBA	troubles urinaires du bas appareil
TULIP	transurethral ultrasound guided laser induced prostatectomy
TUNA	trans urethral needle ablation
TUMT	trans urethral microwave therapy
TURP	trans uréthral resection prostate
VLAP	visual laser ablation of the prostate

Bibliographie :

1. Fourcade R, Tahan H. Hypertrophie bénigne de la prostate. Encyclopédie Médico-Chirurgicale:18-550-A-10.2000.13p.
2. Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. Campbell-Walsh Urology: 4-Volume Set with CD-ROM, 9e (Campbell's Urology. 9^e éd. Saunders; 2006.
3. Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ, del Rosal-Samaniego JM, Rodero-Carcia P, Rodriguez-Vallejo JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. J. Urol. 1998 mars;159(3):878-82.
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. European Association of Urology (EAU) - Guidelines on the Management of male lower urinary tract symptoms (LUTS), Incl. benign prostatic obstruction (BPO).
5. Descazeaud A, Robert G, Azzouzi AR, Ballereau C, Lukacs B, Haillot O, et al. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia in patients on oral anticoagulant therapy: a review. BJU Int. 2009 mai;103(9):1162-5.
6. JL Acquaviva, M Budowski, JD Doublet, P Dosquet, G Geffrier d'Acremont, R Gontier, et al. Rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé :Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: Prise en charge diagnostic et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. 2003 mars.
7. Robert G, Descazeaud A, Delongchamps NB, Cornu J-N, Azzouzi AR, Haillot O, et al. Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de prostate: revue de littérature du CTMH de l'AFU. Prog. Urol. 2012 janv;22(1):7-12.
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole 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. N. Engl. J. Med. 2003 déc 18;349(25):2387-98.
9. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur. Urol. 2010 janv;57(1):123-31.
10. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J. Urol. 2008 févr;179(2):616-621; discussion 621.
11. Paulhac P, Desgrandchamps F, Teillac P, Le Duc A. Traitement endoscopique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.41-273.1998.13p.
12. Barry Delongchamps N, Robert G, Descazeaud A, Cornu J-N, Rahmene Azzouzi A, Haillot O, et al. Traitement chirurgical de l'hyperplasie bénigne de la prostate par laser: revue de littérature du CTMH de l'AFU. Prog. Urol. 2012 févr;22(2):80-6.

13. Lukacs B, Loeffler J, Bruyère F, Blanchet P, Gelet A, Coloby P, et al. Photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser compared with monopolar transurethral resection of the prostate: a multicenter randomized controlled trial. *Eur. Urol.* 2012 juin;61(6):1165-73.
14. 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. *Health Technol Assess.* 2008 nov;12(35):iii, ix-x, 1-146, 169-515.
15. Naspro R, Bachmann A, Gillig 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. *Eur. Urol.* 2009 juin;55(6):1345-57.
16. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-w and 120-w laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur. Urol.* 2012 août;62(2):315-23.
17. Sandhu JS, Ng CK, Gonzalez RR, Kaplan SA, Te AE. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. *J. Endourol.* 2005 déc;19(10):1196-8.
18. Reich O, Bachmann A, Siebels M, Hofstetter A, Stief CG, Sulser T. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J. Urol.* 2005 janv;173(1):158-60.
19. Doré B, Irani J. Chirurgie ouverte de l'hypertrophie bénigne de la prostate : Voie transvésicale, voie rétropubienne. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.*41-275.2001.13p.
20. Barry Delongchamps N, Robert G, Descazeaud A, Cornu J-N, Azzouzi AR, Haillet O, et al. Traitement de l'hyperplasie bénigne de prostate par techniques endoscopiques électriques et adénomectomie voie haute: revue de littérature du CTMH de l'AFU. *Prog. Urol.* 2012 févr;22(2):87-92.
21. Tanchoux C, Pereira H, Bricart N, Bruyère F. résultats périopératoires et postopératoires précoces de la photovaporisation prostatique au laser Greenlight XPS selon l'utilisation d'une fibre 4090 délivrant 120 watts ou d'une fibre MOXY délivrant 180 watts. *Prog. Urol.* 2012 juill;22(9):529-33.
22. Bruyere F. La photovaporisation laser de la prostate. *Prog. Urol.* 2011 nov;21(11):808-10.
23. Bruyere F, Traxer O. [KTP laser photovaporization of the prostate]. *Prog. Urol.* 2007 juin;17(4):783-8.
24. Bruyère F, Puichaud A, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Rouanet A, Floc'h AP, et al. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur. Urol.* 2010 août;58(2):207-11.

25. 103ième Congrès français d'Urologie. Communications orales sur l'hypertrophie bénigne de la prostate. Progrès en Urologie. 2009 nov;19(10):670-4.
26. 105ième congrès français d'Urologie. Communications orales sur la chirurgie de l'HBP: nouvelles technologies. Progrès en Urologie. 2011 nov;21(10):722-6.
27. Bach T, Muschter R, Sroka R, Gravas S, Skolarikos A, Herrmann TRW, et al. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. Eur. Urol. 2012 févr;61(2):317-25.
28. Kuntz RM. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Eur. Urol. 2006 juin;49(6):961-9.
29. Elzayat EA, Elhilali MM. Laser treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 2006 sept;24(4):410-7.
30. Gravas S, Bachmann A, Reich O, Roehrborn CG, Gilling PJ, De La Rosette J. Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2011 avr;107(7):1030-43.
31. Lee R, Gonzalez RR, Te AE. The evolution of photoselective vaporization prostatectomy (PVP): advancing the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 2006 sept;24(4):405-9.
32. Jepsen JV, Bruskewitz RC. Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. Urology. 1998 avr;51(4A Suppl):23-31.
33. Kaplan SA. Minimally invasive alternative therapeutic options for lower urinary tract symptoms. Urology. 1998 avr;51(4A Suppl):32-7.
34. Kabalin JN. Laser prostatectomy is a safer, better operation than electrovaporization of the prostate. Urology. 1997 févr;49(2):160-5.
35. Dixon CM. A comparison of transurethral prostatectomy with visual laser ablation of the prostate using the Urolase right-angle fiber for the treatment of BPH. World J Urol. 1995;13(2):126-9.
36. Dixon CM. Evaluating the efficacy, safety, and cost of lasers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 1995;13(2):130-3.
37. Schulze H. TULIP: transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy. World J Urol. 1995;13(2):94-7.
38. Keoghane SR, Cranston DW. A critical overview on the role of the Nd:YAG laser in the treatment of benign prostatic hypertrophy. Eur. Urol. 1994;26(3):193-6.
39. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. Eur. Urol. 1999 févr;35(2):155-60.
40. Bruyère F. Un point technique sur la photovaporisation prostatique à l'aide du laser Grenlight. Prog. Urol. 2008 févr;18(1 Suppl FMC):F19-23.

41. Tooher R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Maddern G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2004 mai;171(5):1773-81.
42. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int.* 2012 févr;109(3):408-11.
43. Bachmann A, Schürch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert H-H, Müller A, et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur. Urol.* 2005 déc;48(6):965-971; discussion 972.
44. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, Lehmann K, Abe C, Bonkat G, et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. *BJU Int.* 2008 nov;102(10):1432-1438; discussion 1438-1439.
45. Alivizatos G, Skolarikos A, Chalikopoulos D, Papachristou C, Sopilidis O, Dellis A, et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur. Urol.* 2008 août;54(2):427-37.
46. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int.* 2010 avr;105(7):964-9.
47. Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP, Al-Rumaihi K, Ghafouri A, Gul T, et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur. Urol.* 2010 sept;58(3):349-55.
48. Capitán C, Blázquez C, Martín MD, Hernández V, de la Peña E, Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur. Urol.* 2011 oct;60(4):734-9.
49. Stroepe SA, Yang L, Nepple KG, Andriole GL, Owens PL. Population based comparative effectiveness of transurethral resection of the prostate and laser therapy for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2012 avr;187(4):1341-5.
50. Fourmarier M, Azzouzi A-R, Robert G, Saussine C, Devonec M, Haillet O, et al. revue de la littérature sur l'utilisation des lasers pour le traitement de l'HBP symptomatique. *Prog. Urol.* 2009 mars;19(3):153-7.
51. Kuntz RM. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2007 juin;25(3):241-7.
52. Jumper C, Snyder P, Yap RL. Rapid ambulatory pathway laser prostatectomy is safe: results within the global period. *BJU international.* 2012 févr 28;

53. Shah HN, Mahajan AP, Hegde SS, Bansal MB. Peri-operative complications of holmium laser enucleation of the prostate: experience in the first 280 patients, and a review of literature. *BJU Int.* 2007 juill;100(1):94-101.
54. Bachmann A, Muir GH, Collins EJ, Choi BB, Tabatabaei S, Reich OM, et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures. *Eur. Urol.* 2012 mars;61(3):600-7.
55. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Abe C, Rieken M, Reich O, et al. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur. Urol.* 2008 oct;54(4):893-901.
56. Malek RS, Kang HW, Peng YS, Stinson D, Beck MT, Koullick E. Photoselective vaporization prostatectomy: experience with a novel 180 W 532 nm lithium triborate laser and fiber delivery system in living dogs. *J. Urol.* 2011 févr;185(2):712-8.
57. Bruyere F. [Photoselective vaporization of the prostate]. *Prog. Urol.* 2011 nov;21(11):808-10.
58. Fourmarier M, Azzouzi A-R, Robert G, Saussine C, Devonec M, Haillet O, et al. [Review of literature concerning the use of laser treatment for symptomatic BPH]. *Prog. Urol.* 2009 mars;19(3):153-7.
59. Chung DE, Wysock JS, Lee RK, Melamed SR, Kaplan SA, Te AE. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2011 sept;186(3):977-81.
60. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J. Endourol.* 2006 août;20(8):580-5.
61. Woo HH. Photoselective vaporization of the prostate using the 120-W lithium triborate laser in enlarged prostates (>120 cc). *BJU Int.* 2011 sept;108(6):860-3.
62. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology.* 2008 févr;71(2):247-51.
63. Bruyère F. quand faut-il arrêter une photovaporisation prostatique par laser greenlight? *Prog. Urol.* 2011 juin;21(6):387-8.
64. Bruyère F. [Greenlight laser prostatic photovaporization technique]. *Prog. Urol.* 2008 févr;18(1 Suppl FMC):F19-23.
65. Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. High power potassium-titanyl-phosphate laser vaporization prostatectomy. *J. Urol.* 2000 juin;163(6):1730-3.
66. Sandhu JS, Ng C, Vanderbrink BA, Egan C, Kaplan SA, Te AE. High-power potassium-titanyl-phosphate photoselective laser vaporization of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia in men with large prostates. *Urology.* 2004 déc;64(6):1155-9.

67. Gómez Sancha F, Bachmann A, Choi BB, Tabatabaei S, Muir GH. Photoselective vaporization of the prostate (GreenLight PV): lessons learnt after 3500 procedures. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(4):316-22.
68. Bachmann A, Ruzsat R, Wyler S, Reich O, Seifert HH, Müller A, et al. Photoselective vaporization of the prostate: the basel experience after 108 procedures. *Eur. Urol.* 2005 juin;47(6):798-804.
69. Zorn KC, Liberman D. GreenLight 180W XPS photovaporization of the prostate: how I do it. *Can J Urol.* 2011 oct;18(5):5918-26.
70. Kauffman EC, Kang HW, Choi BB. The effect of laser-fiber sweeping speed on the efficiency of photoselective vaporization of the prostate in an ex vivo bovine model. *J. Endourol.* 2009 sept;23(9):1429-35.
71. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010: Cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 2010 nov;20 Suppl 4:S217-251.
72. Turkbey B, Huang R, Vourganti S, Trivedi H, Bernardo M, Yan P, et al. Age-related changes in prostate zonal volumes as measured by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI): a cross-sectional study in over 500 patients. *BJU Int.* [Internet]. 2012 sept 14 [cité 2012 sept 29]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22973825>
73. Graham SJ, Stanisiz GJ, Kecojevic A, Bronskill MJ, Henkelman RM. Analysis of changes in MR properties of tissues after heat treatment. *Magn Reson Med.* 1999 déc;42(6):1061-71.
74. Takahashi S, Homma Y, Minowada S, Aso Y. Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy (TULIP) for benign prostatic hyperplasia: clinical utility at one-year follow-up and imaging analysis. *Urology.* 1994 juin;43(6):802-807; discussion 807-808.
75. Flynn RJ, de Souza NM, Puni R, Williams G, Kiely EA. Endoscopic laser ablation of the prostate (ELAP): changes in magnetic resonance imaging and clinical outcome at 1 year. *Br J Urol.* 1996 nov;78(5):747-51.
76. Mueller-Lisse UG, Thoma M, Faber S, Heuck AF, Muschter R, Schneede P, et al. Coagulative interstitial laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia: online imaging with a T2-weighted fast spin-echo MR sequence--experience in six patients. *Radiology.* 1999 févr;210(2):373-9.
77. Mueller-Lisse UG, Heuck AF. [Control and monitoring of focal thermotherapy with magnetic resonance tomography. An overview]. *Radiologe.* 1998 mars;38(3):200-9.
78. Böni RA, Sulser T, Jochum W, Romanowski B, Debatin JF, Krestin GP. Laser ablation-induced changes in the prostate: findings at endorectal MR imaging with histologic correlation. *Radiology.* 1997 janv;202(1):232-6.
79. Sulser T, Jochum W, Huch Böni RA, Heitz PU, Krestin GP, Hauri D. MRI-correlated morphological changes after Nd:YAG laser treatment of the human prostate with the SideFocus fiber. *Urol. Int.* 1997;59(1):34-40.

80. Sulser T, Jochum W, Huch Böni RA, Briner J, Krestin GP, Hauri D. [Laser treatment of benign prostatic hypertrophy: the correlation of histologic results to nuclear magnetic resonance imaging]. *Ann Urol (Paris)*. 1997;31(1):19-26.
81. Peters RD, Chan E, Trachtenberg J, Jothy S, Kapusta L, Kucharczyk W, et al. Magnetic resonance thermometry for predicting thermal damage: an application of interstitial laser coagulation in an in vivo canine prostate model. *Magn Reson Med*. 2000 déc;44(6):873-83.
82. Raz O, Haider MA, Davidson SRH, Lindner U, Hlasny E, Weersink R, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur. Urol*. 2010 juill;58(1):173-7.
83. Woodrum DA, Gorny KR, Mynderse LA, Amrami KK, Felmlee JP, Bjarnason H, et al. Feasibility of 3.0T magnetic resonance imaging-guided laser ablation of a cadaveric prostate. *Urology*. 2010 juin;75(6):1514.e1-6.
84. Stafford RJ, Shetty A, Elliott AM, Klumpp SA, McNichols RJ, Gowda A, et al. Magnetic resonance guided, focal laser induced interstitial thermal therapy in a canine prostate model. *J. Urol*. 2010 oct;184(4):1514-20.
85. Woodrum DA, Mynderse LA, Gorny KR, Amrami KK, McNichols RJ, Callstrom MR. 3.0T MR-guided laser ablation of a prostate cancer recurrence in the postsurgical prostate bed. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 juill;22(7):929-34.
86. Tazaki H, Nakashima J, Nakagawa K. MRI evaluation of cavitation induced by laser prostatectomy. *J. Endourol*. 1995 avr;9(2):171-3.
87. Xu H-X. Contrast-enhanced ultrasound: The evolving applications. *World J Radiol*. 2009 déc 31;1(1):15-24.
88. Aarnink RG, Beerlage HP, de la Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Contrast angiosonography: a technology to improve Doppler ultrasound examinations of the prostate. *Eur. Urol*. 1999 janv;35(1):9-20.
89. Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F, Gomella LG, Mattrey RF, Goldberg BB. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 juin;174(6):1575-80.
90. Sedelaar JP, van Leenders GJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, van der Poel HG, van der Laak JA, Debruyne FM, et al. Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer. *Eur. Urol*. 2001 sept;40(3):285-93.
91. Tang J, Yang J-C, Luo Y, Li J, Li Y, Shi H. Enhancement characteristics of benign and malignant focal peripheral nodules in the peripheral zone of the prostate gland studied using contrast-enhanced transrectal ultrasound. *Clin Radiol*. 2008 oct;63(10):1086-91.
92. Aigner F, Mitterberger M, Rehder P, Pallwein L, Junker D, Horninger W, et al. Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate. *J. Endourol*. 2010 mai;24(5):685-91.

93. Sano F, Terao H, Kawahara T, Miyoshi Y, Sasaki T, Noguchi K, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer. *BJU Int.* 2011 mai;107(9):1404-10.
94. Xie SW, Li HL, Du J, Xia JG, Guo YF, Xin M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography. *BJU Int.* 2012 juin;109(11):1620-6.
95. Lebkowska U, Janica J, Lebkowski W, Małyszko J, Lebkowski T, Leoniuk J, et al. Renal parenchyma perfusion spectrum and resistive index (RI) in ultrasound examinations with contrast medium in the early period after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2009 oct;41(8):3024-7.
96. Kay DH, Mazonakis M, Geddes C, Baxter G. Ultrasonic microbubble contrast agents and the transplant kidney. *Clin Radiol.* 2009 nov;64(11):1081-7.
97. Benozzi L, Cappelli G, Granito M, Davoli D, Favali D, Montecchi MG, et al. Contrast-enhanced sonography in early kidney graft dysfunction. *Transplant. Proc.* 2009 mai;41(4):1214-5.
98. Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, Bektic J, Horninger W, Fritsche G, et al. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *BJU Int.* 2005 nov;96(7):1073-8.
99. Tang J, Wang Z-L, Li J-L, Luo Y-K, Wang W, Xu J-H, et al. [A preliminary study of contrast-enhanced ultrasound in benign prostatic hyperplasia]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007 juill;13(7):584-7.
100. Atri M, Gertner MR, Haider MA, Weersink RA, Trachtenberg J. Contrast-enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer. *Can Urol Assoc J.* 2009 avr;3(2):125-30.
101. Fournier G, Perrouin-Verbe M-A, Papin G, Deruelle C. intérêt du contrôle échographique endorectal en temps réel dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate par vaporisation laser Grennlight XPS (180W). *Prog. Urol.* 2011 juin;21(6):383-6.
102. Te AE, Malloy TR, Stein BS, Ulchaker JC, Nseyo UO, Hai MA, et al. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first United States multicenter prospective trial. *J. Urol.* 2004 oct;172(4 Pt 1):1404-8.
103. Otsuki H, Kuwahara Y, Tsukamoto T, Nakamura K, Shiroki R, Hoshinaga K. Photoselective vaporization of the prostate: pursuing good indications based on the results of 400 Japanese patients. *BJU Int.* 2012 mars;109(6):874-9.
104. Hai MA, Malek RS. Photoselective vaporization of the prostate: initial experience with a new 80 W KTP laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Endourol.* 2003 mars;17(2):93-6.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

RESUME

Objectifs : La Photo Vaporisation Prostatique (PVP) par le laser GREENLIGHT XPS™ est une alternative thérapeutique recommandée actuellement pour le traitement chirurgical de l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP). Elle présente comme effet secondaire post opératoire l'apparition de Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) de la phase de remplissage de l'ordre de 10 à 30%.

L'étude PRO-PIL 2012 est une étude, portant sur 10 cas, dont l'objectif est d'évaluer l'effet de la PVP par des moyens modernes d'imagerie en mesurant l'épaisseur de la zone nécrotique et d'établir un lien potentiel entre l'évolution de la nécrose et des SBAU de remplissage. Une phase pilote était le pré requis indispensable à la mise en place de l'étude finale avec respect des contraintes réglementaires et scientifiques.

Méthodes : Les 6 malades de l'étude pilote ont été suivis sur 12 mois de manière habituelle. L'épaisseur de la zone nécrotique induite a été mesuré par échographie de contraste et IRM prostatiques jusqu'à 12 mois en post opératoire. Parallèlement l'organisation réglementaire, financière et scientifique a permis la mise en place de l'étude PRO-PIL.

Résultats préliminaires: La mesure en échographie de contraste de l'épaisseur de la zone nécrotique était supérieure de plus de 7 mm aux résultats des études pré cliniques où elle était évaluée entre 1 et 3 mm. Sans établir de lien de corrélation, on observe que dans 50% des situations où il existait des symptômes liés à la phase de remplissage, le score IPSS était supérieur à 7 et le liseré inflammatoire était persistant. Ces données ont permis l'organisation et le début d'une étude de qualité qui devrait confirmer les résultats initiaux.

Conclusion : Il semble licite devant l'épaisseur de la nécrose de ne pas vaporiser jusqu'au niveau de la capsule prostatique pour éviter de potentielles lésions péri prostatiques. Il peut être aussi supposé que les SBAU de la phase de remplissage persistent le temps du phénomène inflammatoire lié à l'involution de la zone nécrotique induite et de la ré épithélialisation complète de la loge de vaporisation, cette dernière semble être objectivée par la présence du liseré inflammatoire sur l'IRM prostatique. Nous attendons les résultats finaux de l'étude PRO-PIL pour confirmer ces données.

**Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais**

Faculté de Médecine de TOURS

BODIN Thomas

Thèse n°

110 pages – 17 tableaux – 17 figures – 6 illustrations

Résumé :

Objectifs : La Photo Vaporisation Prostatique (PVP) par le laser GREENLIGHT XPS™ est une alternative thérapeutique recommandée actuellement pour le traitement chirurgical de l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP). Elle présente comme effet secondaire post opératoire l'apparition de Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) de la phase de remplissage de l'ordre de 10 à 30%.

L'étude PRO-PIL 2012 est une étude, portant sur 10 cas, dont l'objectif est d'évaluer l'effet de la PVP par des moyens modernes d'imagerie en mesurant l'épaisseur de la zone nécrotique et d'établir un lien potentiel entre l'évolution de la nécrose et des SBAU de remplissage. Une phase pilote était le pré requis indispensable à la mise en place de l'étude finale avec respect des contraintes réglementaires et scientifiques.

Méthodes : Les 6 malades de l'étude pilote ont été suivis sur 12 mois de manière habituelle. L'épaisseur de la zone nécrotique induite a été mesuré par échographie de contraste et IRM prostatiques jusqu'à 12 mois en post opératoire. Parallèlement l'organisation réglementaire, financière et scientifique a permis la mise en place de l'étude PRO-PIL.

Résultats préliminaires: La mesure en échographie de contraste de l'épaisseur de la zone nécrotique était supérieure de plus de 7 mm aux résultats des études pré cliniques où elle était évaluée entre 1 et 3 mm. Sans établir de lien de corrélation, on observe que dans 50% des situations où il existait des symptômes liés à la phase de remplissage, le score IPSS était supérieur à 7 et le liseré inflammatoire était persistant. Ces données ont permis l'organisation et le début d'une étude de qualité qui devrait confirmer les résultats initiaux.

Conclusion : Il semble licite devant l'épaisseur de la nécrose de ne pas vaporiser jusqu'au niveau de la capsule prostatique pour éviter de potentielles lésions péri prostatiques. Il peut être aussi supposé que les SBAU de la phase de remplissage persistent le temps du phénomène inflammatoire lié à l'involution de la zone nécrotique induite et de la ré épithélialisation complète de la loge de vaporisation, cette dernière semble être objectivée par la présence du liseré inflammatoire sur l'IRM prostatique. Nous attendons les résultats finaux de l'étude PRO-PIL pour confirmer ces données.

Mots clés : Hyperplasie bénigne de la prostate, Laser, zone nécrotique, Symptômes du Bas Appareil Urinaire de la phase de remplissage, échographie de contraste, IRM.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT, service d'urologie, CHRU de Tours.

Membres : Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT, service d'urologie, CHRU de Tours.
Monsieur le Professeur Franck BRUYERE, service d'urologie, CHRU de Tours.
Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU, service de radiologie et d'imagerie médicale, CHRU de Tours.
Monsieur le Professeur Jean-Louis GUILMOT, service de médecine interne, CHRU de Tours.
Madame la Docteur Aurore BLEUZEN, service de radiologie et d'imagerie médicale, CHRU de Tours.
Monsieur le Docteur Helder PEREIRA, service d'urologie, CHRU de Tours.

Date de la soutenance : le 26 Octobre 2012.