

ALPHA-BLOQUANTS EN UROLOGIE

M Asseban*, Y Essatara, H Ouazize, H El Sayegh, A Iken, L Benslimane, Y Nouini
Service d'Urologie A, Hôpital Ibn Sina, Maroc

RÉSUMÉ

En urologie, les alpha-bloquants occupent une place prépondérante dans le traitement de nombreuses pathologies. Ils sont des dérivés de la quinazoline comme l'afluzosine, la térazosine et la doxazosine et des sulfones comme la tamsulosine, la silodosine et la prazosine. Ces molécules sont largement utilisées dans la pathologie prostatique et ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses au niveau du col vésical avec comme conséquence une amélioration considérable des troubles urinaires du bas appareil et de la fonction sexuelle. Ils partagent un avantage majeur, qui est leur rapidité d'action symptomatique avec amélioration de la qualité de vie. Ils ne modifient pas le volume de la prostate et leur association avec d'autres classes thérapeutiques est prometteuse et a montré son efficacité. Ils sont également utilisés dans le traitement de la maladie du col vésical, la dyssynergie vésico-sphinctérienne, la vessie neurologique, le syndrome douloureux pelvien chronique et peuvent favoriser l'expulsion des calculs de l'uretère en particulier pelvien. Cependant les alpha-bloquants ne sont pas dénués d'effets indésirables et leurs contre indications sont bien précisées.

Mots clés : Alpha-bloquants, prostate, indications, effets secondaires.

Abstract : Alpha-blockers in urology

In urology, alpha blockers are used widely in the treatment of many diseases. They are derivatives of the quinazoline as afluzosine, terazosin and doxazosin and the sulfones as tamsulosin, silodosin and prazosin. These molecules are widely used in prostate pathology and have a relaxing effect on smooth muscle cells of the bladder neck, therefore they improve the lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function. They share a major advantage, which is their fast acting and improvement of quality of life. They do not alter the volume of the prostate and their association with other therapeutic classes is promising and has shown its effectiveness. They are also used in the treatment of the bladder neck dysfunction, the detrusor sphincter dyssynergia, the neurogenic bladder, the chronic pelvic pain syndrome and they may promote the expulsion of pelvic ureteric stones. However, alpha-blockers have some side effects and their contraindications are well defined.

Keywords: Alpha-blockers, prostate, indications, side effects.

INTRODUCTION

La découverte, par Dale, des effets alpha-bloquants remonte à 1906, mais c'est au cours des années 70 que les récepteurs alpha ont été mieux étudiés. Ils ont été classés en post-synaptiques (alpha 1) et pré-synaptiques (alpha 2). Le premier alpha 1-bloquant sélectif mis au point est la prazosine, utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle depuis 1976. Par contre, l'action des alpha-bloquants sur les troubles du bas appareil urinaire (TUBA) fut découverte fortuitement lorsque l'on constat une amélioration des symptômes urinaires chez des patients hypertendus traités par ces médicaments.

Les symptômes urinaires liés à l'hypertrophie prostatique sont liés à des phénomènes dynamique et statique. La composante dynamique est déterminée par le tonus de la musculature lisse au niveau du trigone, du col vésical et de la capsule prostatique. Elle est principalement contrôlée par les récepteurs α_1 [1]. La composante statique est déterminée par l'effet de masse de l'adénome qui augmente à partir de la puberté de 0,2 à 0,5 ml par an. L'existence de ces deux composantes explique la faible corrélation entre le volume de la prostate et le degré des symptômes urinaires. Les alpha-bloquants agissent sur la composante dynamique en diminuant le tonus des cellules musculaires lisses prostatiques et du col vésical [2].

PHARMACOLOGIE DES ALPHA-BLOQUANTS

Les récepteurs alpha (α) sont classés en sous-types : α_1 (découverts par Caine dans les années 70) et α_2 . Les récepteurs α_1 adrénergiques sont subdivisés en α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{1D} , α_{1L} . Ces récepteurs se distinguent par les réactions spécifiques qu'ils provoquent et par leur union sélective aux médicaments qui les activent ou les inhibent. En général, ces récepteurs sont excitateurs. La noradrénaline stimule les récepteurs alpha beaucoup plus que l'adrénaline et entraîne une augmentation de la motilité au niveau de l'uretère, et une contraction du trigone et du sphincter lisse au niveau de la vessie.

L'utilisation des alpha-bloquants en urologie paraît logique sur le plan pharmacologique puisqu'ils réduisent le tonus sympathique. La distinction des récepteurs alpha post-synaptiques du muscle lisse vésical (α_{1B}) avec les récepteurs des fibres lisses vasculaires (α_{1A}) a favorisé la recherche d'alpha-bloquants post-synaptiques susceptibles d'agir beaucoup plus sur les symptômes urologiques que sur la pression artérielle. Aux doses thérapeutiques, cette spécificité reste le plus souvent incomplète.

Les α_1 bloquants n'inhibent pas la libération de noradrénaline. Ils peuvent être utilisés pour diminuer le tonus des muscles lisses au niveau de la prostate et favoriser la miction.

DIFFERENTES MOLECULES D'ALPHA-BLOQUANTS

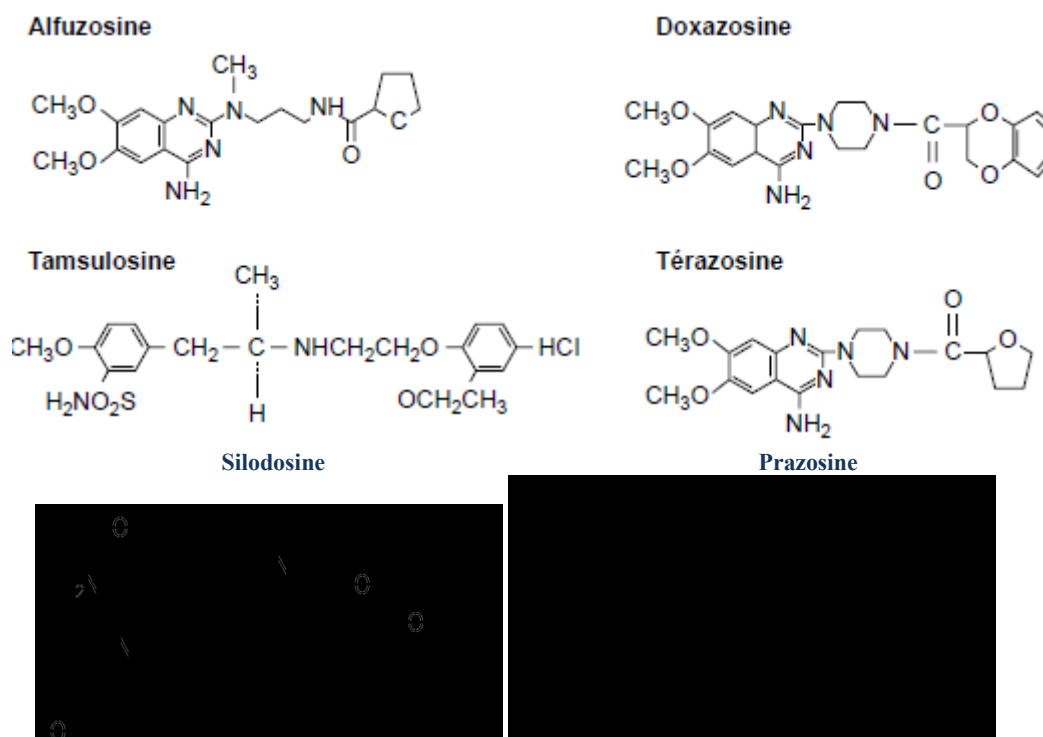


Figure1 : Représentation chimique des différentes molécules d'alpha-bloquants

• Alfuzosine

L'alfuzosine, dérivée de la quinazoline, a été un des premiers antagonistes α_1 ayant une spécificité urologique à être commercialisé. En formulation à libération prolongée et étudiée sur une période de 12 mois contre placebo, elle a montré une efficacité significative sur les symptômes obstructifs de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), avec une bonne tolérance et peu d'effets secondaires [3]. Elle entraîne une amélioration symptomatique de quatre à cinq points en moyenne le score IPSS (International Prostate Symptom Score) ainsi qu'une amélioration de 15–25% du débit mictionnel maximum (1,5 à 3,0 ml/sec).

L'alfuzosine est également efficace en cas de pathologie salivaire obstructive. Cette efficacité a été prouvée dans une étude réalisée chez des patients ayant des sténoses canalaire et des pseudo-parotidites allergiques en entraînant un relâchement des fibres musculaires lisses hyperactives [4]. En effet, les récepteurs alpha-1 adrénergiques sont également présents et même très prédominants au niveau des cellules myoépithéliales des canaux excréteurs salivaires. Le résultat obtenu pourrait s'expliquer par le relâchement, induit par l'alfuzosine, des fibres

musculaires lisses hyperactives responsables d'un spasme au siège de la sténose [5-6].

Après la prise de 10 mg d'alfuzosine, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 9 heures. Il subit une importante métabolisation par le foie, avec excrétion dans les urines d'environ 11 % du produit inchangé. La demi-vie d'élimination est de 9,1 heures. La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fecès (75 à 90 %). Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

• Tamsulosine

La Tamsulosine est un dérivé des sulfones. Elle a des propriétés α_1 -bloquantes, avec une meilleure sélectivité prostatique. C'est un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques, sélectif des sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1D} . L'amélioration du score symptomatique et du débit urinaire maximal, observée initialement, est maintenue sur le long terme. Globalement, 75% des patients ont une amélioration significative des symptômes, et une amélioration du débit urinaire maximal supérieur à 30% est observée chez environ 30% des patients [7].

Sa biodisponibilité est presque de 100%, c'est-à-dire qu'elle est rapidement et totalement absorbée au niveau du tractus intestinal. Elle est diminuée au moment des repas, mais peut être rendue uniforme par la prise régulière à la fin du dîner. La molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie. L'effet de premier passage hépatique est faible. Les métabolites obtenus ne sont pas plus actifs ou plus toxiques que la molécule initiale. Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines. La demi-vie d'élimination s'établit entre 10 et 13 heures.

Chez les sujets âgés et les insuffisants hépatiques, il existe une augmentation modérée des taux sanguins de tamsulosine qui ne justifie pas l'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose si un traitement par les antihypertenseurs (antagonistes de calcium) est entrepris. Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs.

- **Térazosine :**

Dérivée de la quinazoline, la structure chimique et les propriétés de la térazosine sont proches de celles de la prazosine. Sa demi-vie plasmatique est plus longue que celle de la prazosine. La posologie devra être ajustée selon la réponse individuelle du patient. Elle n'est plus prescrite dans le traitement de l'HBP.

- **Doxazosine**

La doxazosine (dérivée de la quinazoline) et la trimazosine sont des α_1 -bloquants également proches de la prazosine. L'augmentation du débit urinaire maximum est proche de 3 mL/s, avec une efficacité rapide dès les premières heures après la première prise. La formule 4 mg LP pouvant être augmentée à 8 mg en fonction de la réponse.

Au niveau du foie, elle est complètement métabolisée par l'O-déméthylation et hydroxylation, mais moins de 5 % est excrété sous forme inchangée. Son élimination est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale de 22 heures, ce qui autorise une administration quotidienne.

Une attention particulière doit être apportée aux patients hypotendus ou ayant des troubles orthostatiques connus. Chez l'insuffisant rénal, la pharmacocinétique de la doxazosine n'est pas modifiée ainsi la posologie habituelle peut être utilisée. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

- **Prazosine**

Chez un malade présentant à la fois une hypertension artérielle et des TUBA liés à l'HBP, la prescription

d'un α_1 -bloquant apparaît comme une solution susceptible d'améliorer les deux troubles.

L'effet principal de la prazosine est la vasodilatation par antagonisme α_1 . Comme elle n'inhibe pas les récepteurs α_2 présynaptiques, la noradrénaline endogène présente dans la fente synaptique freine sa propre libération. Elle est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle notamment le phéochromocytome (en préparation à la chirurgie), l'insuffisance cardiaque et le phénomène de Raynaud.

L'hypotension orthostatique avec lipothymies sont ses principaux effets indésirables. La prazosine ne traverse guère la barrière hémato-encéphalique et a peu d'effet sédatif.

La forme à libération prolongée régularise l'effet hypotenseur et réduit la fréquence et l'importance des effets indésirables. Pour réduire ces effets, il faut, en outre, commencer le traitement par des doses faibles prises le soir au coucher, les augmenter progressivement et les arrêter progressivement.

- **Silodosine**

Développée au Japon depuis 1995, la silodosine est un α_1 -bloquant adrénergique fortement sélectif vis-à-vis des récepteurs adrénergiques α_{1A} . Elle présente une affinité considérablement plus faible vis-à-vis des récepteurs α_{1B} situés principalement au niveau du système cardiovasculaire. Il a été montré in vitro que le ratio de liaison α_{1A}/α_{1B} de la silodosine est extrêmement élevé. Elle a une excellente tolérance cardiovasculaire et présente comme effet secondaire une baisse du volume de l'éjaculat dans 90 % des cas et une anéjaculation dans 20 % des cas [8].

INDICATIONS

A. Hypertrophie bénigne de la prostate

Les α -bloquants entraînent une amélioration symptomatique de quatre à cinq points du score IPSS en moyenne. Les deux tiers des patients obtiennent une amélioration symptomatique de 30 % [1].

Les α -bloquants améliorent considérablement la qualité de vie et partagent un avantage majeur, qui est leur rapidité d'action symptomatique. Les deux tiers de l'effet étant atteints dès les premières semaines et l'amélioration maximale étant atteinte au troisième mois [8]. Cet effet à court terme a été étudié au décours de rétentions aiguës d'urines avec reprise de miction après ablation de sonde vésicale dès le dixième jour. À moyen terme, une amélioration du débit maximal de 10 à 15% et une amélioration des scores symptomatiques dans 15 à 20% des cas ont été notées [9]. A long terme, l'amélioration par rapport au placebo est statistiquement significative en réduisant la progression des symptômes de la maladie par rapport au placebo [10].

B. Maladie du col vésical

Kawabe et Nijima ont rapporté une amélioration du débit urinaire et du résidu post mictionnel dans 80% des cas après l'utilisation d'un alpha-bloquant chez des patients ayant une maladie du col vésical [11]. Dans une étude réalisée par Kumar incluant 24 patients, les alpha-bloquants étaient efficaces dans 50% des cas [12]. Mishra et Trockman ont rapporté des effets bénéfiques des alpha-bloquants dans le traitement de la maladie du col vésical [13,14], tandis que Kaplan, Norlen et Blaivas n'ont noté aucun avantage [12,15]. Cependant, ces études étaient rétrospectives et la durée du traitement était variable.

C. Dyssynergie vésico-sphinctérienne et vessie neurologique

L'efficacité des alpha-bloquants est variable en cas de dyssynergie vésico-sphinctérienne. Ils entraînent une diminution du tonus sphinctérien, une amélioration de la dysurie et une réduction de l'hyperactivité vésicale réactionnelle [16,17].

Toutefois, il a été montré que la prise de tamsulosine était associée à une diminution du tonus urétral de repos [18]. De même, il a été rapporté un effet bénéfique des alpha-bloquants dans la prise en charge de l'obstruction fonctionnelle du col vésical [19]. Malheureusement, aucune étude n'a évalué à ce jour l'impact des alpha-bloquants dans le désordre primaire de la relaxation sphinctérienne.

Concernant les vessies neurogènes, l'effet des alpha-bloquants sur la compliance vésicale est peu rapportée. Swierzewski a étudié prospectivement l'effet de la térazosine sur la compliance de 12 traumatisés médullaires. La compliance vésicale était significativement améliorée après un mois de traitement [20]. Schulte-Baukloh a rapporté dans une étude concernant l'utilisation de l'alfuzosine chez dix sept enfants porteurs d'un myéloméningocèle, une augmentation de la compliance de 9,3 à 19,6 ml/cm d'eau [21].

D. Prostatite chronique (PC) / Syndrome douloureux pelvien chronique (SDPC)

Le traitement d'une prostatite chronique bactérienne (PCB) (type II du National Institute of Health NIH) est bien codifié et consensuel, ce qui est loin d'être le cas de la prostatite chronique/syndrome douloureux pelvien chronique (PC/SDPC) (type III du NIH). Ceci pour de multiples raisons : L'étiopathogénie de la PC/SDPC est certainement complexe et multifactorielle ; absence de test ou de marqueur diagnostique et il n'y a pas suffisamment d'études randomisées contrôlées contre placebo pour les traitements proposés y compris pour les plus utilisés.

En 2006, lors d'une méta-analyse regroupant neuf études (734 patients), Yang et al. ont noté une réduction du score NIH-CPSI (questionnaire NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index) sous alpha-bloquants en précisant qu'une durée de traitement de trois mois était requise [22].

En 2007 Tuğcu et al. ont comparé l'utilisation pendant six mois de la doxazosine seule, une association doxazosine/anti-inflammatoire/myorelaxant et un placebo, chez 90 patients présentant une PC/SDPC de type IIIB (inflammatoire) et n'ayant jamais été traités. Une réduction de 56 % du score NIH-CPSI à six mois était notée avec la doxazosine seule et l'association. Cette réduction était plus importante que celle obtenue avec le placebo et s'est confirmée lors d'une évaluation à 12 mois [23].

Deux études publiées en 2008, randomisées mais non contrôlées, ont comparé un antibiotique, un alpha-bloquant et l'association des deux. Jeong et al. n'ont pas trouvé de bénéfice à cette association tandis que Ye et al, chez 105 patients, ont noté une amélioration significative dans le groupe association comparé aux monothérapies [24,25]. La discordance entre les deux études et l'absence de contrôle contre placebo ne permettent pas de conclusion formelle.

E. Calcul de l'uretère et colique néphrétique

Les récepteurs α -adrénergiques agissent en augmentant le tonus basal, l'activité péristaltique et les contractions urétérales. Sur les quatre groupes de récepteurs α , le α_{1D} -adrénergique est abondamment présent au niveau de la portion intramurale de l'uretère lors du passage du détrusor. L'utilisation des alpha-bloquants sélectifs (tamsulosine) dans le traitement symptomatique de la colique néphrétique aigue permettrait une meilleure relaxation des fibres musculaires lisses. Cette myorelaxation diminue de manière significative le nombre d'épisodes douloureux et l'intensité de la douleur. La tamsulosine, à la dose de 0,4 mg/j pendant 30 jours, facilite l'expulsion des calculs distaux de moins de 10 mm et pourraient réduire la récurrence douloureuse, les complications de la maladie lithiasique et le recours à des traitements chirurgicaux. Une analyse de la littérature reprenant neuf études (693 patients) retrouve qu'un traitement par alpha-bloquant augmentait le taux d'expulsion d'un calcul du bas uretère de 65 % par rapport aux groupes ne recevant pas ce traitement. L'association à des anti-inflammatoires stéroïdiens ou non majorerait les chances d'expulsion [26].

F. Dysfonction érectile

Les alpha-bloquants peuvent entraîner une amélioration de la fonction sexuelle à la suite d'une amélioration des TUBA. Mais il est difficile de déterminer s'ils améliorent les TUBA et par conséquent la dysfonction

érectile DE, ou si le traitement vise à la fois les TUBA et la DE en ciblant une physiopathologie commune.

Dans une étude coréenne, la corrélation entre les TUBA et la fonction sexuelle a été étudiée chez 365 hommes présentant une HBP [27]. Après 3 mois de traitement par α -bloquants, les patients ont été réévalués pour voir l'efficacité du traitement. Divers paramètres de TUBA ont été corrélés significativement avec le score IIEF-5 (International Index of Erectile Function) qui permet d'évaluer la fonction sexuelle au cours des 6 derniers mois. Le changement des taux du débit urinaire était significativement corrélé avec l'amélioration du score IIEF-5.

Une étude a évalué l'effet de l'alfuzosine sur la fonction sexuelle chez 3076 hommes sur une période d'un an. Cette molécule a amélioré significativement les TUBA et en plus chez les hommes ayant une dysfonction sexuelle, il y avait une amélioration significative dans la rigidité de l'érection, la quantité de sperme et la douleur/gêne à l'éjaculation [28].

ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES ET ALPHA-BLOQUANTS

A. Alpha-bloquant et inhibiteur de la 5 α réductase

L'association doxazosine – finastéride peut être le traitement de première intention chez les patients ayant un adénome prostatique de grand volume (> 30 ml) [29].

La sévérité des symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, le volume prostatique, l'âge du patient (≥ 74 ans), l'existence d'un résidu post-mictionnel et la prévention des complications sont autant de facteurs en faveur de l'association : α -bloquant et inhibiteur de la 5 α -réductase plutôt qu'une seule prescription d' α -bloquant. L'étude MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) a montré qu'une association, α -bloquant et inhibiteur de la 5 α -réductase permettait de réduire de façon plus efficace le risque de progression de l'HBP et le traitement chirurgical qu'une monothérapie [10].

Ceci a été confirmé par l'étude ComBAT qui a montré que l'association de 0,5 mg de dutastéride et de 0,4 mg de tamsulosine améliore aussi bien les symptômes que la qualité de vie en comparaison aux résultats obtenus avec chacun de ces produits en monothérapie [30,31].

B. Alpha-bloquant et inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5

L'association dysfonction érectile (DE) et TUBA liés à l'HBP est fréquente chez l'homme vieillissant et affecte de façon significative la qualité de vie. Plusieurs essais cliniques récents ont évalué l'effet du traitement quotidien par IPDE 5 sur les TUBA liés à l'HBP chez des patients souffrant ou non de DE.

L'association d'un IPDE 5 à un α -bloquant améliorerait les symptômes des TUBA et la DE, sans majorer le risque d'hypotension orthostatique [2].

C. Alpha-bloquant et anti-cholinergique

L'association tamsulosine et tolterodine à libération prolongée a montré une efficacité sur les symptômes comparée au placebo et à chacun des traitements en monothérapie. Les effets secondaires sont similaires et, l'utilisation de cette association paraît efficace et sûre chez les patients atteints d'HBP avec composante irritative prédominante. Les anti-cholinergiques utilisés comme traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients atteints d'HBP, ont longtemps été contre-indiqués en cas de pathologie obstructive. Ceci est dû au risque théorique de rétention urinaire non confirmée dans les études cliniques [2]. L'association α -bloquant et anticholinergique a été étudiée au sein de l'étude TIMES, randomisée contre placebo chez des malades atteints d'HBP et d'hyperactivité vésicale [32].

EFFETS SECONDAIRES DES ALPHA-BLOQUANTS

Les différents $\alpha 1$ -bloquants ont probablement une efficacité similaire dans l'hypertrophie bénigne de la prostate; ils n'influencent pas le volume prostatique ni le taux du PSA (Antigène spécifique de la prostate) contrairement aux inhibiteurs de la 5 α réductase. Pourtant on leur reproche quelques effets secondaires liés à leur manque de spécificité :

- Hypotension orthostatique et vertiges, surtout chez les personnes âgées et en association à d'autres antihypertenseurs. L'alfuzosine montre une tolérance cardiovasculaire nettement inférieure chez le sujet âgé par rapport à la tamsulosine en ce qui concerne l'hypotension orthostatique [33]. Le traitement doit être pris le soir avant le coucher pour réduire cet effet. La tamsulosine donne peu d'effet d'hypotension et peut être prise le matin. La silodosine a peu d'effet sur le système cardiovasculaire.
- Céphalées.
- Fatigue et sédation.
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, maux d'estomac..).
- Troubles de l'éjaculation : Certains α -bloquants peuvent entraîner une éjaculation rétrograde réversible à l'arrêt du traitement [34]. La tamsulosine et la silodosine sont plus fréquemment responsables d'une diminution du volume de l'éjaculat d'environ 5% et d'une anéjaculation par paralysie du muscle lisse des vésicules séminales, du col de la vessie et de la prostate [8,35].
- Syndrome de l'iris flasque IFIS ("Floppy Iris Syndrome") : Cette variante du syndrome de

pupille étroite, observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités par tamsulosine, est caractérisée par l'association d'un iris détendu qui ondule sous l'influence des courants d'irrigation per-opératoires et d'un myosis per-opératoire progressif avec un risque accru de complications opératoires.

La tamsulosine est plus fréquemment associée à l'IFIS mais cet effet indésirable a été également rapporté avec d'autres $\alpha 1$ -bloquants. L'interruption du traitement par tamsulosine, une à deux semaines avant la chirurgie de la cataracte, peut s'avérer utile, mais le bénéfice et la durée de l'interruption du traitement avant l'intervention n'ont pas encore été démontré et déterminé [36].

- Palpitations, syncope.
- Manifestations cutanées à type d'éruptions ou de démangeaisons.

Contre-indications

Les alpha-bloquants sont contre indiqués en cas de :

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.
- Allergie aux molécules.
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Occlusion intestinale.
- Enfant de moins de 12 ans.

CONCLUSION

Les alpha-bloquants sont largement utilisés dans la pathologie prostatique. Ils réduisent le tonus musculaire et diminuent l'obstruction prostatique sans modifier le volume de la glande. Leur délai d'action est rapide avec une efficacité équivalente des différentes molécules. En plus de leurs effets sur les TUBA, les alpha-bloquants ne diminuent pas la libido, améliorent la dysfonction érectile et la qualité de vie des patients.

REFERENCES

- 1- Fourcade RO et Tahan H. Hypertrophie bénigne de la prostate. *Encycl Méd Chir, Néphrologie-Urologie*, 18-550-A-10, 2000, 13 p.
- 2- Caremel R, Oger-Roussel S, Behr-Roussel D, Grise P, Giuliano F. Traitement des troubles du bas appareil urinaire liés à une hyperplasie bénigne de prostate par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5. *Progrès en Urologie* (2010) 20, 616-626.
- 3- Van Kerrebroeck P. et al. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2,5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 37: 306, 2000.
- 4- Guerre A, Hartl DM, Katz P. Les Alpha-1-Bloquants (alfuzosine) en pathologie salivaire obstructive. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 111 (2010), pp. 135-139.
- 5- Dehaye JP, Turner RJ. Isolation and characterization of rat submandibular intralobular ducts. *Am J Physiol* 1991; 261: 490-6.
- 6- Baminster LH. Gray's anatomy of the human body. 40th ed. Churchill Livingstone; 2008, Chapter 2.
- 7- Schulman CC, Lock TM, Bozelin J. Tamsulosin 0.4 mg once daily: 2-year follow-up efficacy and safety in 516 symptomatic BPH patients. *J Urol.* 1997; 157(4 suppl): 137.
- 8- Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind placebo and active controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59(3): 342-52.
- 9- Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 1999; 36: 1-13.
- 10- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM and 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* 349 (2003), pp. 2387-2398.
- 11- Kawabe K. and Nijima T.: Use of an $\alpha 1$ -blocker, YM-12617, in micturition difficulty. *Urol. Int.*, 42: 280, 1987.
- 12- Kaplan SA, Te AE and Jacobs BZ.: Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol*, 152: 2063, 1994.
- 13- Mishra VK, Kumar A, Kapoor R, Srivastava A and Bhandari M.: Functional bladder neck obstruction in males: a progressive disorder? *Eur Urol*, 22: 123, 1992.
- 14- Trockman BA, Gerspach J, Dmochowski R, Haab F, Zimmern PE and Leach GE.: Primary bladder neck obstruction: urodynamic finding and treatment results in 36 men. *J Urol*, 156: 1418, 1996.
- 15- Norlen LJ and Blaivas JG: Unsuspected proximal urethral obstruction in young and middle-aged men. *J Urol*, 135: 972, 1986.
- 16- Perrigot M, Amarenco G, Chatelain C. Place des traitements médicamenteux dans la rééducation des troubles vésicosphinctériens de la sclérose en plaques. In : *Sclérose en plaques et rééducation*. Paris : Masson ; 1987. p. 69-71.
- 17- Perrigot M. Vessie neurologique, 20 ans après. *Presse Med* 1995 ; 32 : 1523-5.
- 18- Reitz A, Haferkamp A, Kyburz T, Knapp PA, Wefer B, Schurch B. The effect of tamsulosin on the resting tone and the contractile behaviour of the female urethra: a functional urodynamic study in healthy women. *Eur Urol* 2004; 46: 235-40.
- 19- Kumar A, Mandhani A, Gogoi S, Srivastava A. Management of functional bladder neck obstruction in women: use of alphablockers and pediatric resectoscope for bladder neck incision. *J Urol* 1999; 162: 2061-5.
- 20- Swierzewski S, Gormely E, Belville W. Sweetser P. Wan J, McGuire E: The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient. *J Urol*, 1994, 151, 4, 95 1-4.

- 21- Schulte-Baukloh H, Michael T, Miüer K, Knispel H: Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder. *BJU Int*, 2002, 90, 7, 716-20.
- 22- Yang G., Wei Q., Li H., Yang Y., Zhang S., Dong Q. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Androl* 2006; 27: 847-852.
- 23- Tuğcu V, Taşçi AI, Fazlıoğlu A, Gürbüz G, Ozbek E, Sahin S et al: A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol* 2007; 51: 1113-1117.
- 24- Jeong CW, Lim DJ, Son H, Lee S.E, Jeong H: Treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: levofloxacin, doxazosin and their combination. *Urol Int* 2008; 80: 157-161.
- 25- Ye ZQ, Lan RZ, Yang WM, Yao L.F, Yu X: Tamsulosin treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *J Int Med Res* 2008; 36: 244-252.
- 26- Carpentier X, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Physiopathologie de la colique néphrétique. *Progrès en urologie* (2008) 18, 844-848.
- 27- Jung JH, Jae SU, Kam SC, Hyun JS. Correlation between lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med* 2009; 6: 2299-2304.
- 28- Van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005; 95: 603-608.
- 29- Tarasov NI, Izmailov RI. Efficacy of combined treatment of large prostatic adenoma with doxazosine and finasteride. *Urologiia*. 2009 Sep-Oct; (5): 40-5.
- 30- Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Int* 2009; 103: 919-26.
- 31- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179: 616-21.
- 32- Cornu JN et Rouprêt M. Innovations thérapeutiques récentes dans le traitement médical de l'hypertrophie bénigne de prostate. *Progrès en Urologie* (2007), 17: 1029-1032.
- 33- Michel MC, Chapple CR. Comparison of the cardiovascular effects of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) and alfuzosin prolonged release (XL). *Eur Urol*, 2006; 49: 501-9.
- 34- AUA practice guidelines committee: AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). *J Urol* 2003; 170: 530-547.
- 35- Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006; 176 (4 Pt 1): 1529-33.
- 36- Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.