

# Le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal

Le reflux vésico-rénal répondant à une incompétence anatomique du système antireflux de la jonction urétéro-vésicale, peut être corrigé

- **par le temps** qui apporte souvent la «maturation» du dispositif antireflux,
- **par la chirurgie** qui répare l'insuffisance de la longueur du trajet sous muqueux,
- mais aussi **par l'apport local** endoscopique d'un "matériau" qui, en modifiant l'anatomie de la jonction urétéro-vésicale, va faire disparaître le reflux.

Cette dernière possibilité représente le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal. C'est probablement l'un des chapitres des plus controversés du traitement du reflux vésico-rénal.

En effet, si la communauté des Urologues est unanime pour reconnaître le caractère

- **séduisant, efficace, peu coûteux, peu invasif et prometteur** de cette technique, elle redoute tout autant d'éventuelles complications imprévisibles à partir du moment où on s'adresse à des enfants qui ont par définition... l'avenir devant eux.

De manière à donner à chacun les éléments analytiques et objectifs pour juger, nous envisagerons

1. La définition des bio-matériaux.
2. L'historique de leur utilisation en pratique humaine
3. Les principaux bio-matériaux utilisés dans le traitement du reflux vésico-rénal
4. Les conclusions

### A. QU'EST QU'UN BIO-MATÉRIAU ?

- C'est un matériau, faisant partie du cadre plus large des «dispositifs médicaux», conçu pour inter-agir avec des systèmes biologiques. Les dispositifs sont définis par le code de la Santé Publique à l'article L 665-3 comme *«tout instrument, appareil équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine... destinés par le fabricant à être utilisés chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques, ni par métabolisme mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens...»*
- Son utilisation en pratique humaine impose la notion de bio-compatibilité.
- **La bio-compatibilité d'un matériau** se définit comme *«sa capacité à être utilisée avec une réponse de l'hôte appropriée dans une application spécifique. Elle est la résultante d'interactions multiples et complexes qui siègent à l'interface du matériau et des tissus de l'hôte et qui idéalement aboutissent à l'intégration de l'implant.»*

La bio-compatibilité ne peut être évoquée que lorsque l'on a prouvé l'absence d'effets délétères et accumulé les données prédictives du comportement du "dispositif" in vivo et de ses chances de parfaite intégration aux tissus de l'hôte.

Ces données concernent entre autres les risques génétiques, tératogènes, carcinogènes, mutagènes, hémolytiques, pyrogènes et immunologiques.

- Le **marquage C.E.** d'un bio-matériau représente en fait son autorisation de mise sur le marché, au sein de la Communauté Européenne. C'est l'équivalent de l'A.M.M. pour un médicament. Le marquage C.E. précise pour chaque dispositif des indications engageant la responsabilité du fabricant. Toute utilisation en dehors de ces indications **engage la responsabilité individuelle de l'utilisateur** et peut amener les gestionnaires administratifs à demander une **décharge de responsabilité**. Il garantit en fait que le fabricant «*observe pour la fabrication de ces dispositifs médicaux, un système de qualité, approuvé par un organisme habilité et qu'il se soumette, dans la mise oeuvre de ce système, à la surveillance de cet organisme*»... (Décret N°95-292 du 19 mars 1995, J.O. du 16-03-1995).

L'article R 665-33 précise que le marquage C.E. «*ne peut être apposé que si tel dispositif médical répond aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers et a fait l'objet de procédures de certification qui lui sont applicables*».

En pratique, si le marquage C.E. apporte à l'utilisateur les garanties d'un produit conforme aux exigences de sa mise sur le marché *en l'état des connaissances du moment, ce n'est en aucun cas une assurance que ce bio-matériau marqué C.E. ne sera pas... plus tard, responsable d'un effet indésirable à plus ou moins long terme.*

A une époque où la responsabilité du médecin est de plus en plus observée, la prescription d'un dispositif médical doit susciter 5 types de précautions :

1. N'utiliser que des dispositifs médicaux dûment revêtus du marquage C.E..
2. Exiger des fabricants, des importateurs ou des responsables de sa mise sur le marché, de livrer bases et données scientifiques sur lesquelles s'est fondé l'organisme habilité pour accorder la marquage C.E.
3. S'assurer que le produit présenté est vraiment sorti de la phase d'évaluation expérimentale.
4. Se rappeler que les règles de prescription et celles du «principe de précaution» évaluant le rapport

Bénéfice-Risque, surtout chez des jeunes patients, prévalent sur un danger même rare voire potentiel *sauf en l'absence de solution de remplacement satisfaisante.*

5. Respecter les exigences de *la matériovigilance locale et nationale* par la traçabilité des implants et par la déclaration des éventuels incidents.

Le bio-matériau "idéal" doit donc en matière de traitement de reflux vésico-rénal

- Rester en place sans diminution de masse dans le temps.
- Ne pas migrer.
- Ne pas induire le moindre phénomène délétère, à son contact, à distance, dans les suites immédiates de sa mise en place et surtout dans le temps.

***Rappelons à cet instant qu'un bio-matériau utilisé chez un enfant de 5 ans ne devra poser aucun problème pendant au moins 80 ans !!!***

---

## B. HISTORIQUE

---

Depuis les années 50, de nombreux bio-matériaux ont été utilisés en pratique médicale humaine. La première observation biologique semble avoir été rapportée par QUACKELS [88] qui a injecté en 1955 de la paraffine pour réduire une incontinence urinaire après adénomectomie prostatique.

Par la suite, de nombreux bio-matériaux ont été utilisés [98], nous y reviendrons. Ils sont énoncés ci-après.

### • Les Bio matériaux hétérologues

1. le Polytetra-Fluoro-Ethylène (Teflon®)
2. le Poly-DiMethyl-Siloxane (Macroplastique®)
3. le Collagène (CONTIGEN®)
4. les autres dispositifs
  - le système «Deflux»
  - les «micro ballonnets»
  - l'alcool de Polyvinyl
  - les microbilles de verre

### • Les Bio matériaux autologues

- la graisse
- les «chondrocytes - Alginate»
- les cellules musculaires vésicales

Les plus représentatifs sont cependant les produits à base de silicone.

Le téflon est une matière plastique fluorée, polymère du tétra-fluoro-éthylène (PTFE). Il a eu 60 ans en 1998. Il a été inventé par le Dr ROY PLUNKETT [81] en 1938 qui travaillait pour le compte de la société Du Pont de Nemours.

Les propriétés du téflon sont nombreuses et remarquables. Il est chimiquement inerte, ne peut être attaqué par aucun produit chimique et par aucune enzyme. Sa stabilité thermique est grande. Son utilisation médicale est réellement marginale par rapport à son usage industriel. Le téflon est partout. On le retrouve au fond d'une poêle. Il protège la statue de la liberté contre la corrosion. Il est même allé dans la lune avec les missions Appolo. Il figure enfin dans le "Guinness Book" des records pour son très faible coefficient de friction !...

Il est intéressant de rappeler quelques dates de l'histoire médicale du téflon rapportée par LAUSTRIAT [56].

*Chez l'animal*, la première implantation in vivo a été pratiquée en 1949 chez un chien par LEVEEN et BARBARIO [60]. Comparé à d'autres polymères, le PTFE fut considéré comme le meilleur produit induisant le moins de réactions tissulaires.

En 1959, OPPENHEIMER [80] décrit des sarcomes suivant l'implantation de PTFE dans le tissu sous-cutané de la souris. Cette étude a suscité de vifs débats animés par ALEXANDER et HORNING [2] qui attribuèrent finalement l'effet carcinogène à la nature de l'enveloppe et non à la nature chimique de la poudre de téflon utilisée. Le téflon n'est pas a priori «carcinogène» mais le mot a été ... «lâché».

*Chez l'homme*, le téflon et ses dérivés ultérieurs ont été largement utilisés en pratique médicale :

- en chirurgie ORL et maxillo-faciale (prothèses auriculaires, implants orbitaires, maxillaires) ;
- en orthopédie (prothèses articulaires) ;
- en neurochirurgie (dérivations ventriculo-péritonéales, prothèses dure-mériennes) ;
- en chirurgie cardio-vasculaire (valves, prothèses, pace makers, divers raccords) ;
- en chirurgie plastique (implants mammaires...).

Le produit le plus utilisé a longtemps été le poly-tétra-fluoro-éthylène (PTFE), obtenu par polymérisation

de tétra-fluoro-éthylène gazeux à haute température et à haute pression. La taille des particules de PTFE varie de 1 à 100 µm avec 90 % de particules < 40 µm.

La pâte de PTFE est une suspension de 50 % de particules de PTFE dans de la glycérine et du polysorbate. Elle a été utilisée depuis les années 60 dans le traitement de la dysphonie par les O.R.L.

La première utilisation urologique a été rapportée par BERG [13] en 1973 qui l'a injectée localement dans la région cévico-urétrale pour le traitement d'une incontinence urinaire non curable pas la chirurgie.

Par la suite, ce procédé s'est largement répandu autour de l'expérience publiée par POLITANO [83] en 1974 et en 1984 par KAUFMAN [54] toujours dans le traitement de l'incontinence urinaire. D'importantes quantités de PTFE, jusqu'à plusieurs dizaines de ml ont été injectées.

## 1. L'histoire du «STING»

- **MATOUSCHECK [67] fut en réalité le premier à utiliser la pâte de téflon par voie endoscopique dans la cure du reflux vésico-rénal en 1981.** Reprenant cette idée,
- PURI et O'DONNELL publient en 1984, les premiers résultats d'une série de reflux traités chez 13 enfants par injection de PTFE avec un taux de réussite à 85 % [79].

Cette série avait été précédée par une expérimentation animale chez 8 porcs qui reçurent à vessie ouverte une instillation péri-méatique de 0,5 à 1 ml de pâte de téflon [86].

Sur les 14 reflux expérimentalement créés, 13 avaient disparu, un uretère était sténosé. 6 mois plus tard, ces animaux furent autopsiés. Les conclusions des auteurs furent les suivantes :

- il n'y avait pas de sténose urétérale,
- le téflon restait au niveau du site injecté,
- l'examen histologique limité à la région vésico-urétérale montrait :
  - une réaction fibreuse autour de la pâte de téflon,
  - un granulome à corps étrangers avec des histiocytes, des fibroblastes, des fibrocytes et des macrophages.

• **La technique originelle de PURI et O'DONNEL [79]**

Un cathéter de polyéthylène 5F se terminant par une aiguille 18 gauge est introduite dans un endoscope CH14. La vessie est remplie par du sérum salé physiologique. La ponction s'effectue à 2 ou 3 mm en dessous de l'orifice urétéral et enfoncée d'environ 5 mm dans l'espace rétro-urétéral. 0,2 à 0,5 ml de pâte de téflon sont injectés par une seringue à piston métallique spécifiquement conçue pour cette utilisation.

**Les résultats** de cette série de 13 enfants montraient la disparition complète du reflux pour 14 des 18 uretères. Un reflux de grade IV a été réduit à un grade II.

Les échecs ont concerné 3 uretères, tous guéris après une deuxième injection. Aucune obstruction n'a été constatée à l'U.I.V. de contrôle.

**Au total,**

- La correction du reflux a été obtenue.
- La durée de la manipulation a été de l'ordre de 15 minutes.
- La chirurgie ouverte a été évitée.
- L'hospitalisation n'a été que de 24 heures.

**Le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal venait d'être inventé. Ses auteurs l'appellèrent le Sting** (Sub-Ureteric Teflon Injection).

Cette dénomination ne pouvait être mieux choisie car la technique a littéralement aiguillonné et pour longtemps encore l'esprit des urologues et des chercheurs.

**2. La contestation**

Très vite, **la constestation du STING, intervient, apportée la même année, en 1984, par Malizia et coll [64] qui attirent l'attention sur deux inconvénients majeurs du téflon :**

**- Sa migration**

**- Et sa capacité à induire des réactions inflammatoires.**

Ces auteurs injectent chez l'animal de la pâte de PTFE autour de l'urèthre selon les critères et les méthodes décrits par POLITANO [82, 83]. Ils étudient à court (50 - 70 jours) et à long terme (10 mois), la migration et la réaction tissulaire au niveau et à distance du site d'injection. La dose administrée est équivalente au 1/8 de celle utilisée chez l'homme et proportionnellement au poids, à la moitié de cette dose. Leurs conclusions sont les suivantes :

**a) Le téflon migre**

Si l'implant est toujours retrouvé à l'endroit où il a été injecté, la migration de particules est constatée

- A court terme, sur 7 animaux sacrifiés
  - dans les ganglions lymphatiques chez 6 d'entre eux,
  - dans les poumons chez 4 d'entre eux.

Aucune particule n'est retrouvée dans la rate, le foie. Les reins et le cerveau n'ont pas été étudiés.

- A long terme, la migration de particules est retrouvée
  - chez tous les 7 animaux sacrifiés, dans les ganglions pelviens, le poumon, le cerveau
  - et chez 4 d'entre eux, dans les reins et deux fois dans la rate.

La taille des particules ayant migré varie de 4 à 80 µm.

**b) Le téflon induit des réactions inflammatoires**

A court terme et au niveau du site d'injection, la réaction inflammatoire est modérée. Une fine capsule fibreuse entoure des agrégats de PTFE mais on retrouve des particules libres. A l'opposé, à long terme, chaque agrégat de PTFE est entouré d'une importante réaction inflammatoire chronique. Des histiocytes ont phagocyté les particules libres, l'ensemble formant un granulome giganto-cellulaire qualifié par Aragona de "Téflonome".

A court terme et à distance du site d'injection, la réaction tissulaire de type inflammatoire est encore modérée avec des particules de PTFE libres à l'intérieur des sinusoides lymphatiques. Un animal a présenté une réaction sur le mode giganto cellulaire à corps étrangers au niveau du poumon.

A long terme, la réaction tissulaire est bien plus nette.

Ont été retrouvés :

- deux granulomes giganto-cellulaires à corps étrangers dans les ganglions,
- trois agrégats histocytaires à PTFE dans l'interstitium pulmonaire,
- quatre localisations rénales avec perte de glomérules

et bien que des particules biréfringentes libres «suspectes» aient été observées dans tous les espaces sous arachnoïdiens et le cerveau de tous les animaux, aucune réaction tissulaire n'a été retrouvée dans le cerveau lui-même.

---

## C. PRINCIPAUX BIO-MATÉRIAUX

---

### I. Le téflon

*Malgré ces réserves, l'attrait de la méthode utilisant le téflon a conduit de nombreuses équipes à publier d'impressionnantes séries.*

- Les indications se sont peu à peu élargies aux reflux primitifs de tous grades, de faible compliance ou résistant à la prophylaxie médicale
- et aux reflux secondaires à la chirurgie, aux vessies neurologiques et chez les transplantés rénaux.

Des échecs, attribués à des injections dans la musculature vésicale ou au-delà dans les espaces péri-vésicaux, trop près ou trop loin de l'uretère et à de trop petites ou trop grandes quantités de PTFE, ont rapidement conduit à préciser les bonnes pratiques d'une injection sous-urétérale dans le cadre du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

#### 1. La «bonne technique»

Décrite par de nombreux auteurs [34, 46, 53, 87, 91, 105], elle répond à quelques impératifs : l'extrémité de l'aiguille est enfoncée à 6 heures par rapport au méat, d'environ 4 à 5 mm dans la lamina propria de la portion sous-muqueuse de l'uretère. L'injection est contrôlée par l'aspect visuel endoscopique et la pression exercée sur le piston de la seringue. Si la pression chute brutalement, l'implant est certainement mal positionné. Il ne doit pas traverser le detrusor, ni ressortir par le méat urétéral. Une injection correcte doit progressivement soulever le méat urétéral jusqu'à effacer la lumière du méat urétéral. L'aiguille est progressivement retirée au fur et à mesure que l'injection se complète, mais pas trop tôt pour ne pas laisser s'échapper l'implant par le point de ponction (Fig. 1 et 2).

La quantité de produit injecté dépend du type de méat urétéral et de l'aspect final contrôlé comme précédemment décrit mais n'excède pas 1 ml et pas < 0,2 ml. [32, 108].

La surveillance de la disparition du reflux est échographique et cystographique, immédiate, à 3 mois, à

1 an et à 3 ans après l'injection, suivant les auteurs. En cas d'échec, certains utilisent une deuxième, plus rarement plusieurs injections, jusqu'à 4 [87].

#### 2. Les résultats

La littérature est maintenant riche de plusieurs milliers de reflux traités par le téflon.

Exprimés en pourcentages d'unités urétérales guéries de leur reflux, ils varient de 63 à 94 % après la première injection et de 74 à 97 % après la deuxième injection.

Sans vouloir être exhaustif, les résultats de la littérature figurent dans le tableau ci-après (tableau 1).

**- La duplicité pyélo-urétérale grève la qualité des résultats.**

Malgré tout, rares sont les auteurs qui considèrent la duplicité comme une contre-indication absolue avec le téflon [103]. L'injection se fait alors au mieux des présentations anatomiques VALLA et coll. [105] proposent

- Si les 2 méats sont très rapprochés, une injection sous le méat inférieur qui va permettre de soulever les 2 orifices et traiter le reflux de l'orifice supérieur.
- Si les 2 méats sont éloignés, la ponction n'intéresse que le méat supérieur correspondant au pyélon inférieur refluant, de préférence latéralisée pour ne pas léser l'uretère sous-jacent de l'autre pyélon (Tableau 2).

#### 3. Les échecs immédiats

sont surtout d'ordre technique et anatomique [105] et bien d'autres auteurs insistent sur des points très précis. Ces impératifs techniques tiennent compte :

- **du point et de l'axe d'injection** : pas trop près, pas trop loin du méat, dans un trajet parallèle à l'uretère pour éviter de le ponctionner et d'injecter dans sa lumière la plus grande partie de l'implant ;
- **de la profondeur de l'injection** pour ne pas diffuser l'implant au-delà du muscle vésical. Attention aux vessies trop fines ou trop épaisses ;
- **de la quantité injectée** qui dépend surtout de l'aspect du méat obtenu après l'injection. Les opérateurs ont d'abord été prudents. Ils ont injecté des quantités de 0,2 à 0,3 ml au début de leur expérience. Le taux des récurrences les a peu à peu conduits à augmenter

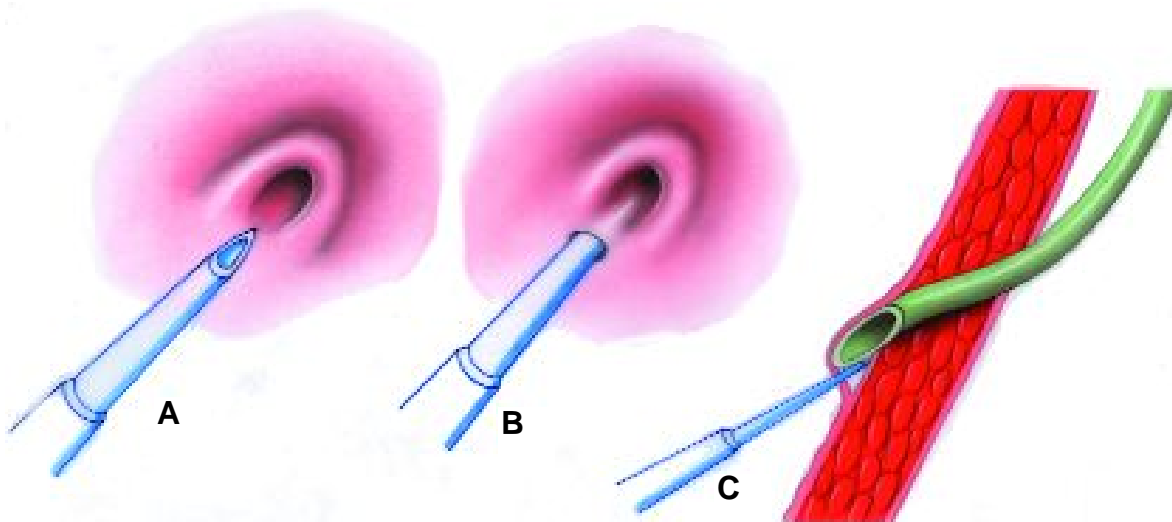
**Tableau 1 : Résultats dans les reflux sur système simple**

		<b>URU *</b> <b>Enfants</b>	<b>Après 1ère</b> <b>injection</b>	<b>Après 2ème</b> <b>injection</b>	<b>Nombre</b> <b>d'injections</b> <b>non précisé</b>
O' DONNEL & PURI [79 ]	1984	18 URU	77 %	94 %	
SCHULMAN [92]	1986	33 URU	94 %	97 %	
SCHULMAN [97]	1987		88 %	97 %	
VALLA [105]	1989	298 enfants	80 %	84 %	
DODAT [34]	1990	217 URU	85 %	89 %	
SAUVAGE [91]	1990	201 URU	75 %	92 %	
FARKAS [39]	1990	115 URU			92 %
GEISS [45]	1990	1 290 URU	82 %		
BOROWKA [17]	1991				91 %
SCHULMAN [95]	1990	256 URU	87 %	93 %	
SCHULMAN [96]	1992		84 %	93 %	
MICHAEL [74]	1993	100 URU	77 %	90 %	
MATTAR [68]	1994	68 URU	42 %	74 %	
DEWAN [32]	1994	60 URU	82 %	90 %	
MERCKX [72]	1995	100 URU	75 %	96 %	
VEREECKEN [108]	1995		70 %		
PURI [84,85]	1995	6216 URU	76 %	85 %	
DODAT [35]	1995	634 URU		83 %	

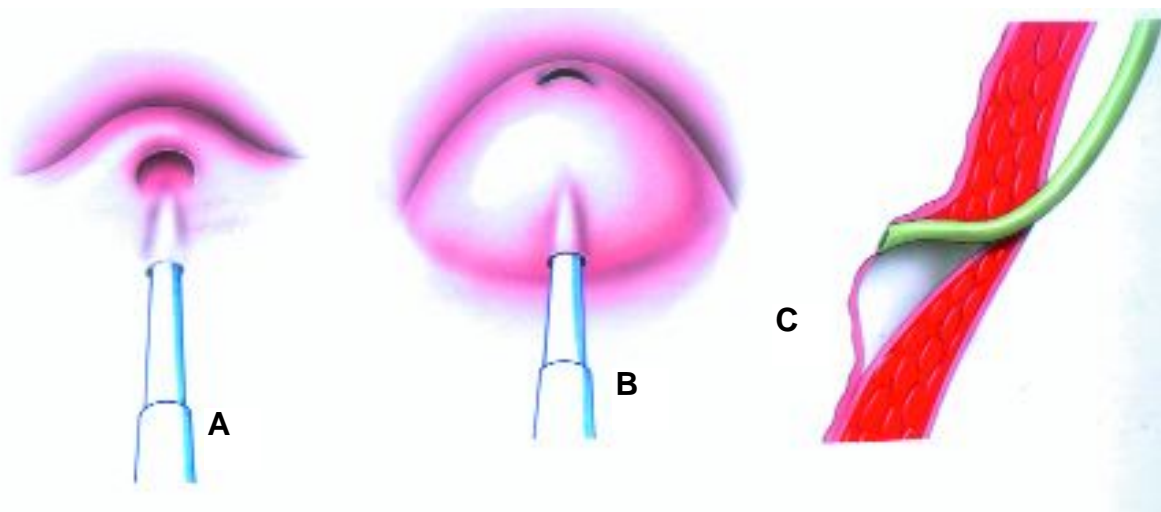
\* URU : Unité réno-urétérale.

**Tableau 2 : Résultats dans les reflux avec duplicité**

		<b>Après 1ère</b> <b>injection</b>	<b>Après 2ème</b> <b>injection</b>	<b>Nombre</b> <b>d'injections</b> <b>non précisé</b>
FARKAS (39)	1990	82 %	93 %	
SCHULMAN (95)	1990	58 %	74 %	
GEISS (45)	1990			70 %
MIYAKITA (76)	1993	59 %		
STEINBRECHER (103)	1995	39 %.	47 %	



**Figure 1 : Ponction sous-urétérale.** Noter la position de l'aiguille par rapport au méat (A) dans un axe parallèle à celui de l'urètre (B) et ne dépassant pas les couches musculaires de la vessie (C).  
D'après KAPLAN [53].



**Figure 2 : Injection de l'Implant.** Noter l'apparition d'un petit monticule (A) avec en fin d'injection surélévation du méat urétéral (B). Le bio-matériau a modifié la jonction urétéro-vésicale mais ne s'est pas échappé au-delà du muscle vésical (C).  
D'après KAPLAN [53].

les doses à 0,5 - 0,7 ml. Dès le début, PURI conseille d'injecter plus d'1 ml dans les reflux de haut grade IV et V.

**Des situations anatomiques particulières** de la jonction urétéro-vésicale sont pour certains de véritables contre-indications [105].

- **L'absence de trajet sous-muqueux avec extravésiculation de l'uretère** (méat en trou de golf), correspondant le plus souvent à des reflux de haut grade.
- **Le diverticule para-urétéral de Hutch.**

Il faut en effet un minimum de plancher musculaire pour que l'implant sous-muqueux remplisse sa fonction de système anti-reflux.

#### 4. Les échecs à moyen ou à long terme

**Les sténoses** sont rares. Il s'agit surtout de **réci-dives** du reflux. Elles sont expliquées par la disparition partielle ou totale du produit injecté du fait de la résorption des 50 % du volume initial de l'implant représentés par de la glycérine ou de l'effraction dans la lumière vésicale de la totalité de l'implant après déchirure musculaire.

SCHULMAN [94] est le seul à rapporter des résultats 10 ans après l'injection de téflon chez 29 enfants. Le reflux a disparu dans 95 % des cas. Aucun effet secondaire pouvant en particulier évoquer une migration n'a été constaté.

#### 5. En conclusion, est-il dangereux d'utiliser du téflon ?

**Avec un taux de bons résultats n'atteignant cependant pas celui du traitement chirurgical, même au prix de plusieurs injections**, le traitement endoscopique par le téflon a représenté une alternative séduisante dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant.

Si cette méthode a suscité l'enthousiasme chez beaucoup, ses détracteurs au nom de l'incertitude du devenir à très long terme des particules de téflon, ont insisté sur deux des inconvénients de ce bio-matériau :

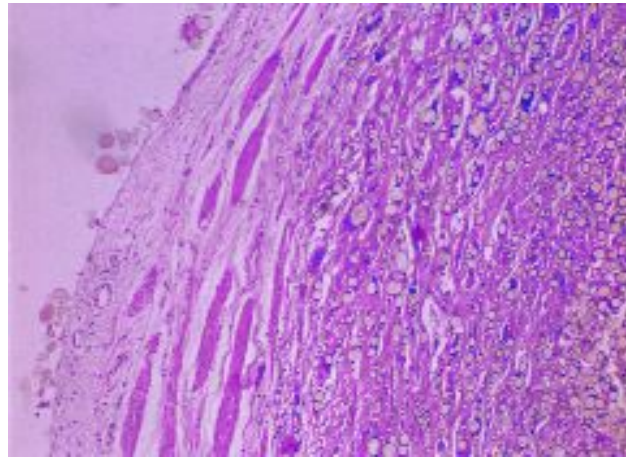
- la réaction locale qu'il suscite,
- et sa migration.

##### a) La réaction locale

Si le PTFE est une substance chimiquement inerte, il en est autrement sur le plan biologique. La littérature

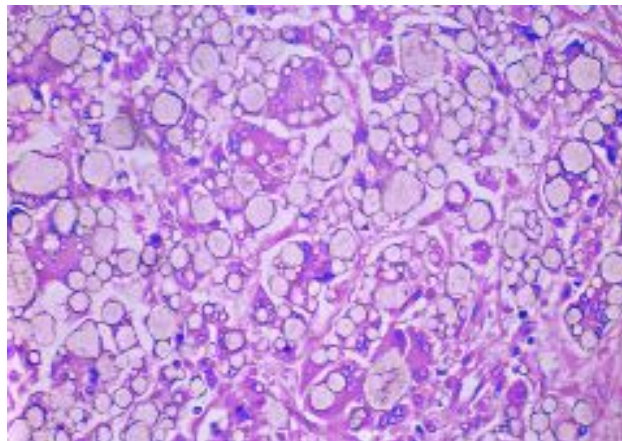
re [6], en pratique humaine et expérimentale nous apprend que :

- La formation d'une réaction à corps étrangers et d'un granulome inflammatoire est indiscutable.
- Le «téflonome» comporte à sa partie centrale des corps arrondis, réfringents (ils apparaissent biréfringents en lumière polarisée). Ce noyau central est entouré par des macrophages, de quelques cellules multinuclées renfermant également des sphérules de PTFE. [65, 30, 112] (Fig. 3 et 4).



**Figure 3 : Les particules de téflon sont entourées d'un réseau lâche de collagène (G x 40).** (Document M. AVEROUS - P. BALDET \*)

\* Service d'anatomie Pathologique - Montpellier



**Figure 4 : Particules de téflon à fort grossissement (G x 400).** (Document M. AVEROUS - P. BALDET)

- Cette réaction est identique chez l'homme et chez l'animal [64, 78, 86, 87, 107] et apparaît environ 2 mois après l'injection .
- Par la suite, on note une certaine stabilisation voire une régression dans le temps [30].
- Quelques rares observations d'augmentation tardive du granulome au site d'injection ont été décrites [15, 18, 40, 49, 63, 66]... jusqu'à 9 ans après, chez un homme de 82 ans qui avait subi une injection d'une grande quantité de PTFE (plus de 30 ml) pour une incontinence urinaire post-opératoire [70].
- ARAGONA [6] pense que la petite taille des particules de téflon est un facteur déterminant dans la réaction inflammatoire. Les particules de taille inférieure à 60 µm de diamètre sont captées par les macrophages de l'hôte. Elles ne peuvent être «digérées» et causent la mort de la cellule. Cette mort cellulaire relargue les particules de PTFE et les enzymes intra-cellulaires attirant d'autres cellules, perpétuant ainsi le mécanisme [38].
- Le granulome peut se développer prenant parfois un aspect tumoral [114].
- Les particules de taille supérieure à 60-80 µm semblent mieux tolérées dans la mesure où les macrophages du receveur ne sont pas capables de les phagocyter. Cette caractéristique semble expliquer la bonne tolérance locale et l'absence d'effets significatifs à distance du polytétrafluoréthylène tissé utilisé depuis de nombreuses années en chirurgie vasculaire.

### b) La migration

- La première observation de migration de PTFE a été publiée par BOEDT et coll en 1967 [14] qui rapportent la présence de particules de téflon dans les ganglions cervicaux d'un patient après injection du produit dans une corde vocale.
- En Urologie, c'est Malizzia et coll [64] qui attirent l'attention sur la migration du PTFE. Ces conclusions ont été vivement critiquées par les promoteurs de la méthode, notamment le fait que les particules retrouvées dans le cerveau n'étaient peut-être pas du PTFE [77] mais des cristaux biréfringents d'hypochlorite de soude ayant servi à la préparation des pièces anatomo-pathologiques !
- De plus, dans leur expérimentation initiale chez l'animal, PURI et O'DONNELL ne retrouvent

aucun indice de cette migration et évoquent à leur sujet des erreurs de la technique d'injection et des volumes trop importants de PTFE.

- En 1993, AARONSON et coll [1] retrouvent, 14 jours après, dans les poumons et le cerveau de tous les chiens ayant subi une injection de 0,4 à 1,2 ml de PTFE selon un protocole identique à celui du STING, de PURI et O'DONNELL, des particules dont les caractéristiques morphologiques et optiques sont identiques à celles de la pâte utilisée.
- VANDENBOSCHE et coll [107] font une étude similaire chez 14 lapins : 2 à 16 mois après une injection sous-muqueuse de 0,2 à 0,5 ml de PTFE, ils découvrent des particules dans un seul ganglion péri-aortique et dans les poumons d'un seul animal. Rien n'est retrouvé dans le cerveau.
- Pour AARONSON et coll [1], la migration provient d'une pénétration intra-vasculaire de PTFE qui après être passé dans la circulation systémique peut se déposer dans divers organes dont le cerveau et les poumons.
- Pour le même auteur, la migration du PTFE dépend
  - du volume injecté,
  - de la vascularisation au niveau du site,
  - de la taille des particules.

Mais le volume injecté est loin d'être toujours précisé dans la littérature. Des injections dont le volume dépasse 2 ml ne sont pas rares [34].

- La pénétration intra-vasculaire n'est pas toujours bien contrôlable notamment lorsque l'injection est pratiquée trop profondément dans la musculature de la vessie ou dans une région plus vascularisée. La technique demande une bonne connaissance de l'anatomie de la jonction urétéro-vésicale au travers de son observation endoscopique par l'opérateur.
- Selon la plupart des auteurs, c'est la taille des particules qui représente le facteur le plus important de la migration. **La taille critique semble définie par celle susceptible d'être ou non phagocytée par les macrophages.** Cette taille fait rejeter l'usage de toutes les particules inférieures à 65 µm, taille maximale dans la littérature d'une particule à avoir été phagocytée et retrouvée à distance [55].

Au total, cette notion de migration à distance du PTFE suscite chez l'homme de grandes inconnues et entraîne de grandes réserves.

**c) Quelles sont les complications réelles liées à l'utilisation du téflon ?**

La quête des complications n'est pas toujours aisée dans les nombreuses séries de la littérature. La morbidité paraît cependant faible.

- La présence d'adénopathies contenant des particules de PTFE a été confirmée par de nombreuses observations mais leur morbidité n'a pas été prouvée [54, 93, 94, 109].
- MITTELMAN [75] rapporte le cas d'un granulome pulmonaire à PTFE cliniquement asymptomatique découvert à l'autopsie d'un patient traité 1 à 2 ans avant son suicide par injections péri-urétrales de PTFE.
- Une fièvre transitoire est mentionnée par POLITANO [82] et par DEANE [29]. Une hyperthermie appelée fièvre des polymères a également été signalée par BRUBACKER [20] chez des travailleurs ayant inhalé du polytétrafluoroéthylène.
- La seule complication sévère est rapportée par CLAES et coll [28] sous la forme d'un état fébrile grave, d'une alvéolite lymphocytaire fébrile chez une jeune femme de 22 ans préalablement traitée par injections répétées de PTFE.

Comme le fait remarquer AARONSON et coll [1] dans son étude, ces complications sont rares et surviennent après des injections multiples et utilisant des volumes importants de PTFE, autour de l'urètre de patients incontinents, jusqu'à 10 à 20 ml pour VORTSMAN [109] alors que la réalisation du STING n'utilise que de petites quantités de pâte de PTFE.

Son apparente innocuité paraît prouvée par sa très large utilisation dans les nombreuses séries déjà signalées.

L'étude multi-centrique européenne rapportée par PURI et coll sur 6 216 uretères reflnants [84], outre la complication majeure amenant à l'obstruction urétrale dans 0,32 % des cas, ne déplore aucun effet secondaire.

En dépit de ces résultats rassurants, une récente communication par BORGATTI et coll [16] ravive l'incertitude sur les effets à long terme du STING à base de PTFE. Ces auteurs décrivent le cas d'une ischémie cérébrale survenue chez une fillette de 6 ans libre de toute pathologie ou de tout antécédent familial à risque si ce n'est... une injection de PTFE un an auparavant pour corriger un reflux vésico-rénal. La preuve

de la responsabilité du PTFE n'est pas apportée mais la notion d'une migration cérébrale ne peut qu'être envisagée... entretenant ainsi l'incertitude et la polémique.

A ce jour, aucun argument en faveur d'une dégénérescence maligne n'a été prouvé. Signalons enfin que la plus grande incertitude demeure sur le risque de voir se développer un jour une maladie auto-immune de révélation tardive [106, 111]. La réponse immunologique reste également une grande inconnue, HEGGERS [50] ayant rapporté l'existence d'anticorps anti-gel de silicone.

Enfin, bien que peu signalées dans la littérature, les réactions locales créées par le PTFE au niveau de la jonction urétéro-vésicale, **représentent une difficulté plus ou moins importante dans la chirurgie** [15, 57] des échecs du traitement endoscopique. Notre expérience nous a fait opérer une sténose et deux reflux persistants chez deux enfants ayant reçu une injection de téflon, 10 et 12 mois auparavant. D'importants remaniements ont été constatés au niveau du trigone et des jonctions urétéro-vésicales en raison de quantités de PTFE manifestement trop importantes et injectées trop profondément au travers du détrusor (Fig. 5). Une résection urétérale d'au moins 2 cm a été nécessaire après abord extra-vésical de l'uretère. Les suites ont été simples, sans reflux ni sténose résiduelle à 2 ans.



**Figure 5 : Aspect peropératoire d'un implant de silicone ayant entraîné une sténose. (document M. AVEROUS).**

En conclusion, la question qui entretient l'incertitude de tous concerne en fait et surtout, la migration des particules de PTFE. Il faut se rappeler que ces substances seront présentes chez ces enfants pour une période statistiquement supérieure à 60-70 ans.

Nous reprendrons la sage remarque d'AARONSON qui rappelle que la première et la principale considération concernant un nouveau traitement doit être sa sécurité à long terme. Aucun élément actuel n'existe pour affirmer que vivre avec quelques particules de téflon dans quelques ganglions ou quelques viscères nobles ne posera jamais le moindre problème. ***Aussi les modalités d'un tel traitement doivent-elles être très solidement évaluées et discutées avec les parents par rapport aux autres possibilités.***

## II. Le Macroplastique

Introduit en Europe en octobre 91, ce nouveau biomatériau devait répondre aux deux inconvénients majeurs du PTFE : sa tendance à induire des réactions inflammatoires et à migrer dans divers tissus nobles.

Diversement appelé, dans la littérature (Uroplastique, Bioplastique), actuellement Macroplastique distribué par Uroplasty Inc., cet implant est constitué de particules solides de polydiméthylsiloxane (PDMS) vulcanisées et texturées en suspension dans un gel vecteur de polyvinylpyrrolidone (PVP) pour en faciliter l'injection au travers d'une aiguille.

99 % des particules de PDMS ont une taille supérieure à 100  $\mu\text{m}$  et inférieure à 450  $\mu\text{m}$ , c'est-à-dire nettement au-dessus de 65  $\mu\text{m}$ , taille de la plus grosse particule de PTFE retrouvée dans la littérature à avoir été phagocytée et transportée à distance (Fig. 6).

### 1. Les données de l'expérimentation animale.

- SCHULMANN montre dès 1992 [93] que chez le lapin, après l'implantation *in vivo*, l'hydrogel de PVP, de bas poids moléculaire est repris par le système réticulo-endothélial et excrété comme tel par les reins sans être métabolisé, laissant place à un réseau de collagène endogène emprisonnant les particules de PDMS qui en l'espace de 6 à 8 semaines fixent l'implant sur le site.
- Chez le rat, DEWAN [31], après injection sous-cutanée et intraveineuse de PDMS et de PTFE constate

- que la réaction locale inflammatoire à 6 mois est identique pour les 2 dispositifs avec peut-être plus de cellules géantes avec le PDMS ;
- qu'il existe après injection intraveineuse des particules des deux implants dans les artérioles pulmonaires mais la plus petite taille des particules de PTFE semble les faire migrer plus loin dans le réseau vasculaire. Dans tous les cas, une réaction granulomateuse inflammatoire est retrouvée autour des particules de PDMS et de PTFE;
- enfin, qu'en dehors de ces localisations pulmonaires, aucune métastase dans un autre viscère n'a été découverte.

Dans un travail différent, le même auteur [33] injecte ces mêmes particules de PDMS et de PTFE dans la carotide de 4 brebis. Il constate chez les 2 animaux sacrifiés à 6 mois,

- que les particules de PTFE sont retrouvées dans tous les vaisseaux du cerveau et à l'intérieur du cerveau, entourées d'un granulome inflammatoire;
- que les particules de PDMS sont localisées dans les vaisseaux méningés entourés de cellules géantes. De rares agrégats de silicone sont également présents dans les vaisseaux profonds du cerveau.

Dans les 2 cas, aucune démyélinisation n'a été constatée.

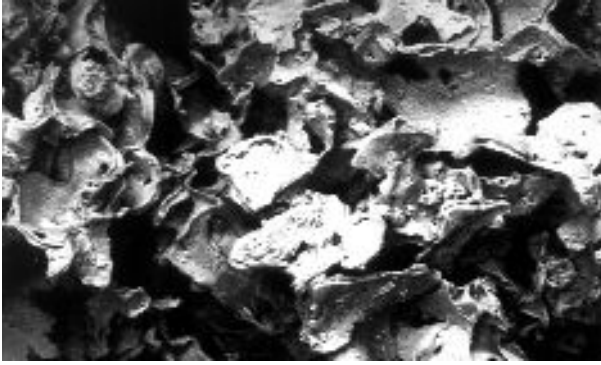
Toutes ces données confirment la moindre tendance à la migration du PDMS mais soulignent l'existence bien réelle d'une réaction granulomateuse par ailleurs retrouvée au contact de tout corps étranger quel qu'il soit (Fig. 7 et 8).

La récente expérimentation de HENLY et coll [51] chez le chien montre bien l'importance de la taille des particules de l'implant utilisé. Ces auteurs ont réussi à isoler au sein de macroplastique un matériau fait

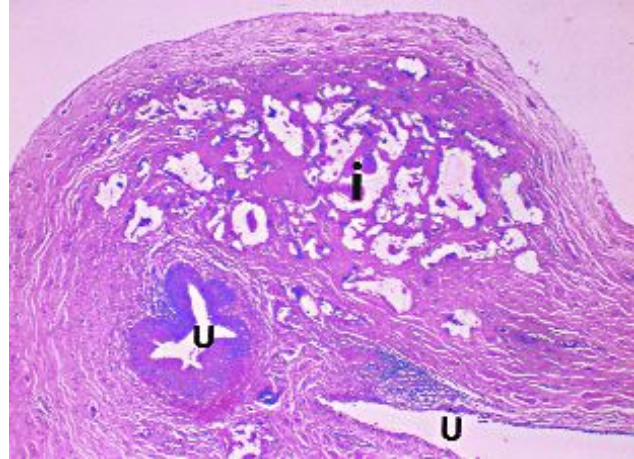
- de petites particules (diamètre moyen : 70  $\mu\text{m}$  : 11  $\mu\text{m}$  => 160  $\mu\text{m}$ )
- de grandes particules (diamètre moyen : 110  $\mu\text{m}$  : 32  $\mu\text{m}$  => 270  $\mu\text{m}$ ).

Après une injection autour de l'urètre de l'animal, ils ont étudié la réaction locale et la migration à 4 et 9 mois :

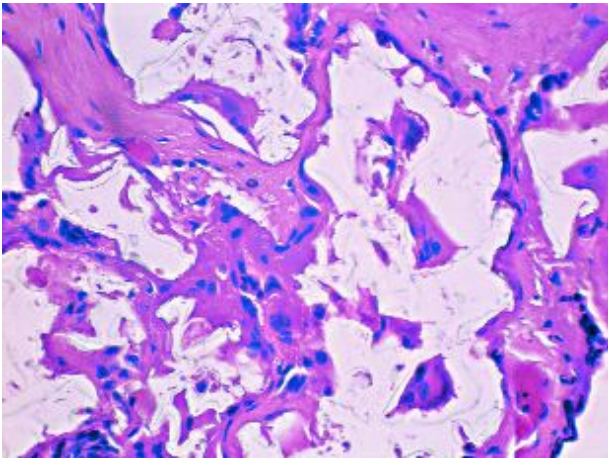
Avec les petites particules, on constate une perte de matériel à 4 mois devenant significative à 9 mois, alors qu'avec les plus grosses particules, le matériel



*Figure 6 Particules de Polydimethylsiloxane.  
(PDMS - Macropastique®). (Document UROPLASTY)*



*Figure 7 Les particules de PDMS, de grande taille, sont encapsulées au sein d'une réaction fibreuse bien limitée (G x 40). (Document M. AVEROUS - P. BALDET)  
U = Uretère - I = Implant*



*Figure 8 : Particules de PDMS à fort grossissement emprisonnées dans un filet de fibres de collagène (G x 400). (Document M. AVEROUS - P. BALDET)*

reste en place, est bien encapsulé par une membrane fibreuse, sans aucune migration locale.

- La migration est constante avec les petites particules dans les poumons (7/7), dans les ganglions lymphatiques (5/7), dans les reins (3/7) et le cerveau (2/7).

Aucune localisation n'a été retrouvée dans la rate, le foie, les ovaires ou le coeur.

- Une seule particule de relative petite taille (65  $\mu\text{m}$ ) a été découverte dans une petite veine pulmonaire chez 1 seul des 6 animaux ayant subi une injection avec des particules de macroplastique plus grosses.

La réponse inflammatoire à l'injection de PDMS a été particulièrement étudiée par BEISANG [12] chez le lapin. Ses constatations rejoignent celles des auteurs précités. De plus, à l'examen histologique et cytologique, la réaction à corps étranger observée correspond à une réaction non immunogène à partir d'un matériau inerte, non antigénique, défini type 1 A dans la classification de BOROS ne donnant pas de réponse immunologique spécifique, pas d'anticorps et une stabilité dans le temps au-delà de la phase aiguë initiale.

En 1994, SMITH [101] renforce ces données expérimentales par une étude chez le chien. Il conclut que la réaction tissulaire locale semble être stable et ne se modifie pas après l'injection. Six mois après l'injection, le dépôt de collagène endogène est intervenu. De même l'enveloppe fibreuse qui entoure les particules de l'implant macroplastique dès le premier mois ne se modifie pas, empêchant ainsi toute migration de particules. Quant à la migration à distance, elle n'a été retrouvée que dans un cas dans la séreuse vésicale, dans les ganglions lymphatiques urétéraux et dans la capsule splénique sous la forme d'une seule particule de 42  $\mu\text{m}$ , chez un animal qui avait subi deux injections dans des conditions techniques particulières et peut-être discutables.

## 2. L'utilisation en pratique humaine

Chez l'homme, dès 1992, l'usage du PDMS a rapidement remplacé le PTFE au sein de nombreuses équipes en particulier de chirurgiens plastiques et d'urologues [3, 21, 101, 102].

A ce jour, il n'y a pas encore de grandes séries publiées. La seule pouvant faire état de 454 ure-

tères refluant chez 297 enfants, avec 161 enfants bénéficiant d'un recul d'au moins un an a été publiée par DODAT [36]. L'auteur constate après un travail préliminaire en 1995 [35],

- **une amélioration** de ses résultats (91,2 % d'enfants guéris contre 85,7 % avec le téflon) ;
- **une facilité** dans l'utilisation liée à la plus grande viscosité du macroplastique limitant l'élimination du produit au point de ponction et à la possibilité d'injecter une quantité moindre de produit ;
- **une absence notable** de réactions inflammatoires à expression clinique.

Il semble cependant que beaucoup d'opérateurs ne se précipitent pas autant sur le macroplastique comme certains l'ont fait avec le téflon. La nécessité d'un temps de réflexion et d'informations paraît expliquer cette attitude.

ALLEN, en 1992, [3] étudie le devenir d'un implant macroplastique dans l'aine jusqu'à 6 mois chez l'homme. Ses conclusions sont similaires à celles proposées par BEISANG [12] chez l'animal : 24 heures après l'injection, la réponse de type inflammatoire aiguë et modérée avec présence de neutrophiles, cellules rondes et dépôt de fibrine.

A 48 heures, l'inflammation aiguë se transforme en inflammation chronique avec prédominance de monocytes. Un réseau de fibrine se constitue.

A J7, des cellules géantes à corps étrangers se forment. Les macrophages sont incapables de phagocyter les particules de l'implant du fait de leur taille élevée.

A 2 semaines, la réponse cellulaire reste modérée. Les fibroblastes sont dans le site mais on ne reconnaît pas encore de fibres collagènes. Elles apparaissent à la 4ème semaine.

A 6 semaines, les cellules géantes à corps étrangers sont toujours présentes, sans le moindre témoin de phagocytose. La richesse en collagène augmente.

A la 8ème semaine, apparaissent des signes d'inflammation chronique. Les dépôts de collagène sont importants et s'organisent en un véritable filet.

A 6 mois, les formations giganto-cellulaires deviennent stables et la réponse cellulaire reste modérée. Le volume de collagène s'est réduit mais

son réseau est devenu plus dense. Les fibroblastes sont devenus des fibrocytes.

Six mois après l'implantation, ses conclusions sont en fait comparables à celles de BEISANG chez le lapin. *Mais qu'en sera-t-il dans ... x années ?*

Nous avons, pour notre part, repris chirurgicalement une sténose secondaire et un reflux résiduel chez un enfant ayant subi 3 mois auparavant, une injection de macroplastique manifestement mal positionnée et d'un volume trop important. Les réactions locales étaient majeures et ont conduit à une résection de l'uretère terminal et à une réimplantation difficile de type POLITANO-LEAD-BETTER (Fig.9 et 10).



Figure 9 : Aspect échographique de l'implant macroplastique (I). I = Implant

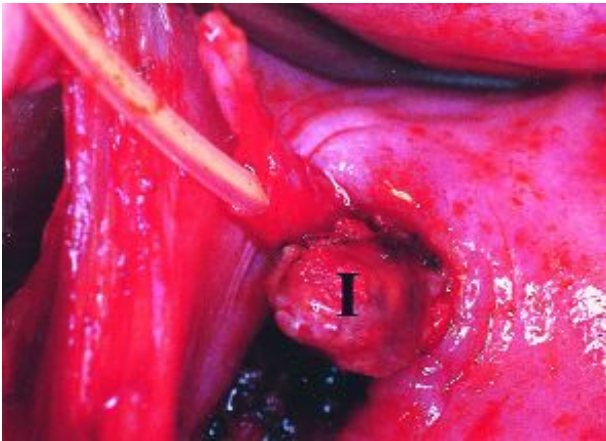


Figure 10 Aspect peropératoire d'un implant de PDMS n'ayant pas entraîné la disparition d'un reflux grade III. (Document M. AVEROUS)

### III. Le collagène.

Si la migration et les réactions inflammatoires liées à l'utilisation du téflon ont été expérimentalement démontrées sans la moindre ambiguïté et même si ces risques paraissent très limités avec le macroplastique, il n'en demeure pas moins que l'incertitude est totale sur le devenir à très long terme de tels implants dans le corps humain.

Dans cette quête du meilleur bio-matériau utilisable dans le traitement endoscopique du RVR chez l'enfant, le collagène bovin a semblé se rapprocher du produit idéal.

Le collagène représente 30 % des protéines du corps humain. Il existe chez l'homme cinq types de collagène, 80 à 99 % étant représentés par le type I, localisé dans les fibres et fibrilles épaisses extra-cellulaires.

Le collagène bovin a été utilisé de longue date en pratique médicale par les chirurgiens plasticiens, cardiovasculaires, ORL, orthopédistes....

Les implants utilisés ont été successivement :

- le ZYDERM I, suspension saline à 35 mg/ml de collagène dermique bovine (95 % de type I et 5 % de type II), purifiée et additionnée de Lidocaïne ;
- le ZYDERM II, suspension identique mais à une concentration de 65 mg/ml.
- le ZYPLAST est analogue au ZYDERM I. Il tire son originalité de la fixation à 0,0075 % de Glutaraldehyde rendant ainsi le produit plus résistant à la dégradation enzymatique et moins antigénique ;
- le récent implant CONTIGEN® distribué par BARD et LTD bénéficie de cet apport mais est dépourvu de Lidocaïne, source potentielle de réactions allergiques.
- Sous cette forme fixée à la Glutaraldehyde, l'implant proposé en 1980, a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration aux U.S.A. pour son utilisation chez l'homme.
- Les très nombreuses utilisations avec un minimum d'effets locaux et généraux indésirables décrits dans la littérature, ont contribué à considérer ce produit comme fiable et sûr.

## 1. Les effets généraux du collagène.

Ils ne sont pas négligeables :

- 1 à 4 % des patients développent une réelle réaction d'hypersensibilité [26, 48, 115] d'où la nécessité de pratiquer un test par voie dermique au moins 48 à 72 heures avant l'utilisation de l'implant *in vivo*.
- LIPSKY [61] a décrit une réaction anaphylactique chez un patient mais il n'a pas été possible de prouver si c'était le fait du collagène ou de la Lidocaïne présente dans l'implant.

Bien que peu d'effets généraux aient été déplorés, le collagène animal reste une substance immunogène susceptible de déclencher tout naturellement une réaction inconnue chez le receveur.

L'antigénicité du collagène a été décrite dès 1944 par HOPPS [52] qui a montré que des sutures de collagène pouvaient entraîner une hypersensibilité cutanée et la formation d'anticorps circulants. De telles réactions cutanées et sériques ont été constatées après des injections de Zyderm [24].

De même, FRANCK et FISCHER [41, 42] ont montré une élévation des anticorps anti-zyderm chez des patients même en l'absence de réactions cutanées identifiables.

La signification de ces anticorps est un sujet dont on a cherché depuis longtemps à évaluer l'importance potentielle dans la mesure où des maladies auto-immunes humaines peuvent être associées à la présence d'anticorps circulants anti-collagène humain.

ELLINGSWORTH [(37)] a étudié la spécificité des anticorps obtenus à partir du sérum de patients ayant des réactions cutanées au Zyderm. Ils n'ont pas trouvé de réactivité croisée avec le collagène humain.

*Cependant, malgré la faible antigénicité du collagène bovin, le risque qu'il puisse déclencher une réaction immune contre le collagène propre du patient est une possibilité encore non infirmée en l'état actuel des connaissances.*

CASTROW et KRULL [24] ont montré que des réactions systémiques par ailleurs observées dans le cadre des maladies auto-immunes, avaient été notées chez 0,2 % des 7 000 sujets ayant eu des injections de collagène bovin. La prudence doit être de règle, tant que la nature de la réponse immunitaire au collagène bovin n'est pas mieux comprise surtout chez

les sujets ayant une longue espérance de vie, en particulier chez l'enfant. Cette prudence est très pertinemment rappelée par ARAGONA [4, 5, 6] et pose une fois encore la question du devenir à long terme, d'autant que les récentes acquisitions sur les maladies à PRIONS imposent une grande retenue vis-à-vis de l'utilisation chez l'homme de protéines hétérologues et notamment...bovines pouvant transmettre l'encéphalopathie spongiforme.

## 2. Les études expérimentales et l'utilisation chez l'homme.

Les premières utilisations urologiques du collagène bovin ont été décrites par SHORTLIFFE [99] à la suite de l'extension de l'agrément de la F.D.A. au traitement de l'incontinence urinaire sévère, en injection para-urétrale en alternative à la mise en place d'un sphincter artificiel.

Outre l'absence remarquable de morbidité, SHORTLIFFE rapporte la seule observation humaine sur l'éventualité d'une migration du collagène. L'autopsie d'un patient décédé de sa tumeur prostatique, un mois après l'injection, n'a montré aucun signe macroscopique ni microscopique d'embolie ou de migration du collagène notamment au niveau du poumon, du foie et de la rate.

L'utilisation du collagène bovin lié à la glutaraldehyde dans le traitement du reflux vésico-rénal chez l'enfant est rapportée dans quelques séries.

La technique est identique à celle des injections de téflon ou de macropastique. Toujours rigoureuse et précise, elle ne demande cependant pas autant de matériel spécifique en raison de la plus grande fluidité de l'implant collagène.

Les quantités de collagène injecté sont souvent supérieures à celles utilisées avec le téflon et à plus forte raison du macropastique et varient de 0,15 à 2,75 ml avec une moyenne inférieure à 1 ml [35, 43, 58, 59].

Cet impératif technique est en grande partie lié à la fluidité de l'implant collagène pouvant entraîner au moment de sa mise en place quelques fuites difficilement contrôlables.

Les indications sont identiques à celles justifiant le traitement endoscopique en général. Seule la duplicité apparaît pour certains, une véritable contre-indication, en particulier pour REUNANEN [89] qui n'obtint que 23 % de bons résultats à 4 ans.

Précédant son utilisation humaine, des études expérimentales chez l'animal ont montré que dans sa forme liée à la glutaraldehyde, l'implant de collagène bovin était stable après injection intradermique [71] et sous la muqueuse urothéliale et qu'il n'induisait qu'une réponse inflammatoire des plus modérées [22, 23].

FREY [44] a clairement décrit le devenir de l'implant chez le porcelet : l'implant collagène bovin est largement colonisé par des fibroblastes de l'hôte produisant le collagène endogène de type I et III tel qu'on peut l'observer dans les cicatrises au bout de quelques mois. L'implant étranger est éclaté, fissuré et progressivement remplacé par le collagène endogène. Une inflammation périfocale modérée a été retrouvée deux fois sur les 14 animaux.

Le même auteur [43] rapporte, en 1992, une série humaine de 66 enfants porteurs de 97 uretères reflnants :

à 3 mois et après une injection, 58,8 % des uretères ne sont plus reflnants, après 2 injections le pourcentage est de 77,3 %. Mais le suivi moyen n'a été que de 18,5 mois.

Dans cette série, 33 % des malades sont soit remis sous traitement prophylactique, soit opérés.

Les constatations per-opératoires et histologiques concernant les 17 patients opérés (25 %) sont très instructives.

- Dans tous les cas, l'implant avait été injecté trop profondément dans le détrusor ou mal positionné par rapport à l'orifice urétéral quand il ne s'était pas échappé par la gaine de Waldeyer. A ce propos, l'auteur insiste sur la nécessité d'un trajet sous-muqueux minimum.
- Dans aucun cas, la chirurgie n'a été rendue difficile par l'état local des tissus.
- Les constatations histologiques ont été strictement identiques aux données expérimentales à savoir que le collagène bovin induit l'invasion de l'implant par des fibroblastes humains et la production active de collagène endogène de type I et III au sein d'un implant très bien néovascularisé. Quelques calcifications décrites chez l'animal n'ont pas été retrouvées chez l'homme.

A noter que cette constatation objective diffère avec la notion généralement admise par les utilisateurs de collagène, d'une diminution progressive du volume de l'implant, au fil du temps.

LEONARD [58], à partir de 7 réimplantations chirurgicales effectuées 3 à 19 mois après échec d'une injection de collagène ne constate lui aussi aucune difficulté chirurgicale mais est plus nuancé que FREY dans ses constatations histologiques.

Les implants de collagène sont macroscopiquement intacts même chez le patient opéré à 19 mois, et entourés par une capsule fibreuse. La réaction inflammatoire locale est réellement minimale sous la forme d'un seul amas giganto-cellulaire mais sans formation de granulome. La pénétration vasculaire et la colonisation de l'implant par les fibroblastes endogènes était toujours présente mais à des degrés différents. La plupart des implants étaient entourés par une fine capsule fibreuse. Il n'y avait aucune corrélation entre le temps écoulé depuis l'injection et les aspects histologiques.

Dans une série plus récente, LIPSKY [62] rapporte les résultats de l'injection de ZYPLAST chez 67 enfants et 7 adultes soit 115 uretères reflnants. 61 % des reflux ont disparu à 1 an de même que chez 69 % de sujets suivis avec un recul de 2 à 4 ans.

Ces résultats sont en accord avec ceux des autres séries [25, 43, 59]. De plus, LIPSKY développe un aspect très intéressant : sachant qu'un très grand nombre de patients porteurs de reflux de bas grade auraient pu guérir sans injection de collagène mais auraient nécessité un traitement antibiotique protecteur, *la question n'est pas tant de savoir si un reflux de bas ou de moyen grade doit bénéficier d'une injection de collagène ou être opéré mais plutôt s'il doit recevoir du collagène ou être soumis à un long traitement anti-infectieux.*

Dans ces cas, le traitement par injection endoscopique de collagène est une alternative au traitement médical long, coûteux et souvent difficile à accepter.

Depuis quelques séries mais plus limitées ont été publiées. DODAT [35] fait état de résultats décevants avec un taux d'échec de 52,6 %. La survenue de la maladie de la vache folle a manifestement donné un coup d'arrêt brutal à l'injection du collagène bovin et bien que l'on nous assure que les produits actuellement disponibles ne présentent aucun danger puisqu'ils disposent de l'agrément de la F.D.A. et du marquage C.E., des réticences plus ou moins fondées existent et sont bien réelles, du moins en Europe. Rappelons que le laboratoire BARD signale à propos du CONTIGEN® que «son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez les femmes enceintes et chez les enfants de moins de 18 ans».

## IV. Les autres dispositifs hétérologues.

### 1. Le bioglass

Le bioglass est une céramique “bio active” composée d’oxyde de silicium, d’oxyde de calcium et de silicium et d’oxyde de sodium.

Ses propriétés à se lier à des tissus avec un minimum de réactions inflammatoires ont été étudiées par WILSON [113].

Une suspension équilibrée de hyaluronate de sodium et de bioglass dont les particules mesurent de 120 à 355  $\mu\text{m}$  a été mise au point pour permettre son passage au travers d’une aiguille 16 gauge. Une étude chez le lapin et le cochon, conduite par WALKER [110], a démontré l’absence de réaction inflammatoire et de migration.

Une autre étude expérimentale menée par BALASZ [11] chez le porc a buté sur la difficulté à injecter le bio-matériau au travers d’une aiguille de petite taille. Les études se poursuivent.

### 2. Le “système DEFLUX”

Imaginé par STENBERG et LACKGREEN (104) en Suède, le “système DEFLUX” est une combinaison à part égale de microsphères de dextranone et de hyaluronate de sodium mesurant de 40 à 100  $\mu\text{m}$ . Après injection, les microsphères induisent un dépôt de fibroblastes et de collagène endogène. Les microsphères disparaissent en une semaine, les fibroblastes et le néo-collagène demeurent en place et restent stables.

Ce principe thérapeutique a été appliqué dans le traitement chez 75 patients porteurs de 101 reflux de grade III et IV. 88 % de bons résultats immédiats ont été obtenus dans ces reflux de grade III et 62 % dans les reflux de grade IV.

Mais le matériau est biodégradable et un suivi à long terme est nécessaire et manque actuellement pour en parler davantage.

### 3. Les micro-ballonnets

ATALA et coll [92] ont mis au point un véritable “ballon” de silicone gonflé et se refermant hermétiquement autour d’hydroxy-éthyl-méthyl-acrylate, un polymère hydrophile qui se solidifie au bout d’une à deux heures après l’adjonction de sulfate de fer.

Cette technique est utilisée en radiologie interventionnelle depuis plus de 15 ans dans le traitement des anévrismes cérébraux par embolisation. Les “ballons” utilisés étaient d’une taille relativement importante. Le travail d’ATALA a consisté à réduire la taille de ces implants de manière à pouvoir les injecter au travers d’un endoscope dans une aiguille 19 G.

Une expérimentation très prometteuse a été effectuée sur 6 porcelets chez lesquels un reflux vésico-rénal avait été créé.

2 à 4 semaines après la mise en place du ballonnet :

- le reflux avait disparu, sans obstruction urétérale ;
- l’analyse histologique faite à 4 semaines témoigne d’une inflammation modérée et d’une réaction fibreuse entre la paroi du ballonnet et les tissus avoisinants para-urétéraux ;
- aucune migration de particules ni aucune réaction inflammatoire ou granulomateuse n’a été mise en évidence dans les ganglions, les reins, le foie et la rate.

Ce système de “lâcher de ballons” vient de recevoir l’aval de la F.D.A. pour des essais cliniques dans le traitement de l’incontinence urinaire.

### 4. L’alcool de polyvinyl

Utilisé depuis plus de 50 ans comme biomatériau dans les suites de pneumotomies, pour la couverture cutanée des brûlés en chirurgie cardiaque et en radiologie interventionnelle pour des embolisations, l’alcool de polyvinyl a été utilisé expérimentalement chez le lapin dans le cadre du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal par MERGUERIAN [73]. La taille des particules est de 150 à 250  $\mu\text{m}$

Les propriétés uniques de l’alcool de polyvinyl (IVALON) ont eu des effets intéressants sur la prolifération fibroblastique au-delà de 3 mois au sein des implants mais l’apparition d’une tumeur sarcomateuse et fibromateuse a stoppé le passage à l’utilisation clinique de cet implant [23].

### 5. Les micro-billes de verre

Toujours dans le cadre de la recherche, SIMSEK [100] a très récemment proposé l’utilisation de micro-billes de verre de 200  $\mu\text{m}$  de diamètre mélangées à de la gelée d’AGAR. Une expérimentation conduite chez le lapin insiste sur le faible coût de l’implant, le caractère très modéré de la réaction locale du risque de migration.

## V. Les bio-matériaux autologues.

Quels qu'ils soient, les bio-matériaux hétérologues ont par définition les mêmes inconvénients potentiels de tout corps étranger introduit dans un organisme.

Ne serait-ce que pour supprimer la réaction immunitaire théoriquement obligatoire dès lors que le produit utilisé se comporte comme un antigène, de nombreux auteurs ont utilisé dans de nombreuses autres indications les tissus propres de l'individu.

### 1. La graisse

Utilisée depuis plus de 30 ans en chirurgie plastique, la graisse autologue a été proposée pour la première fois dans le traitement de l'incontinence urinaire par SANTIAGO-GONZALEZ [90] chez l'homme. Seuls 23 % des 20 sujets ont été améliorés.

Dans une étude chez le lapin, MATTHEWS a montré que la graisse autologue injectée dans la vessie disparaissait dans 66 % des cas, était stable dans 33 % des cas et se développait chez 1 % des animaux [69].

Cette forme de traitement a été ponctuellement utilisée pour le reflux vésico-rénal mais aucune série consécutive n'a été réellement publiée.

### 2. L'implant chondrocytes - Alginate

L'alginate synthétique, polymère biodégradable ensemencé de chondrocytes a été proposé par ATALA et coll [8]. Prélevé dans les cartilages des oreilles de porcelets et cultivé *in vivo* pendant 5 à 8 semaines, l'injection endoscopique du bio-matériau a été conduite avec succès chez 4 animaux [9].

L'implant semble conserver son volume, n'est pas antigénique, ne migre pas et retient l'attention pour des essais plus poussés d'ailleurs approuvés par la F.D.A.

### 3. Les cellules musculaires vésicales

Dans la même logique de raisonnement, les mêmes auteurs [7] utilisent des cellules musculaires vésicales.

Les résultats préliminaires expérimentaux chez le porcelet [27] montrent l'efficacité de la méthode avec 100 % de disparition du reflux, sans obstruction. Le bio-matériau ne migre pas, paraît stable, est bio-compatible, non antigénique.

A suivre...

## VI. Conclusion

- *En matière de progrès médical, le praticien est toujours dans la bonne voie et le patient toujours gagnant* dès lors qu'une intervention chirurgicale peut être évitée au profit d'une méthode moins agressive, moins coûteuse pour la société... *pourvu qu'elle soit assortie d'une efficacité identique sinon supérieure et d'une garantie de sécurité à long terme surtout s'il s'agit d'une indication pédiatrique.*
- *Si le principe du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal a de toute évidence séduit la majorité de la communauté des urologues, il est loin d'en être de même dans le choix du biomatériau ou du «dispositif» utilisé.*
- *Il ne faut jamais oublier ni surtout bousculer les lois incontournables imposées par la Nature à l'espèce Humaine à savoir que :*
  - l'introduction de tout corps étranger, quel qu'il soit, induit inévitablement chez le receveur une réaction cellulaire visant à le rejeter, totalement par expulsion pure et simple dans les formes extrêmes, partiellement par isolement plus ou moins évolutif dans les formes moindres ;
  - de même, l'injection de toute protéine induit tout aussi inévitablement et à des degrés différents, une réaction immunologique, spécifique ou non, sans parler du risque d'affection à Prions.
- *C'est dire l'extrême prudence qui doit présider à l'utilisation de tous les nouveaux dispositifs médicaux qui, statistiquement, chez le tout jeune enfant vont rester en place pendant au moins 80 ans.*
- *A l'opposé, trop de réserve ou de retenue risque de priver nos patients et la communauté médicale de réels progrès.*
- *Aussi la décision d'utiliser ces nouvelles techniques et ces nouveaux «dispositifs» doit-elle être le fruit d'une appréciation des*
  - *des avantages,*
  - *des risques connus ou potentiels**par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.*

tantes et en matière de reflux vésico-rénal, il ne faut jamais oublier que le **traitement chirurgical guérit définitivement 98 enfants sur 100.**

- Méfions nous des modes et des effets d'entraînement

- **le téflon a été largement implanté.** Qui n'a pas voulu l'utiliser de peur d'être dépassé ? Mais depuis que ses inconvénients sont connus et malgré sa très faible morbidité actuelle, **qui l'utilise encore ?**

- **le macropastique pour l'instant se rapproche au mieux du cahier des charges de l'implant idéal...** Mais qu'en sera-t-il demain ou ... après-demain ?

- **Quand au collagène, il semble décevoir et soulève pour l'instant le problème** autant dans la théorie que dans les esprits, du risque de transmission **de l'encéphalopathie spongiforme bovine.**

Faisons confiance aux quelques équipes déjà engagées dans ces techniques mais qui pourraient être mandatées pour ce type de recherche dans un cadre d'étude contrôlée. **Gardons-nous, sous prétexte de « progrès » de facilité ou autre bonne raison, que ces techniques non chirurgicales ne tombent progressivement dans des mains ou des esprits moins experts avec toutes les conséquences désastreuses que l'on peut imaginer.**

## REFERENCES

1. AARONSON I.A., RAMES R.A., GREENE W.B., WALSH L.G., HASAL U.A., GAREN P.D. Endoscopic treatment of reflux : migration of polytetrafluoroethylene to the lungs and brain. Eur. Urol., 1993, 23, 394-397.
2. ALEXANDER P., HORNING E. Observation on the OPPENHEIMER method of inducing tumors by subcutaneous implantation of plastic films. In : Carcinogenesis, Mechanisms of action, Ciba Found Symp. Boston, 1956, pp 12-22.
3. ALLEN O. Response to subdermal implantation of textured micro implant in humans. Aesth. Plast. Surg., 1992, 16, 227-230.
4. ARAGONA F. Le collagène bovin est-il sans danger ? J. d'Urol., 1991, 97, 279-281.
5. ARAGONA F. Letter to the Editor. J. Urol., 1992, 148, 895-896.
6. ARAGONA F., D'URSO F., SCREMIN E., SALMASO R., PASSERINI GLAZEL G. Polytetrafluoroethylene giant granulome and adenopathy : long term complications following subureteral polytetrafluoroethylene injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children. J. Urol., 1997, 158, 1539-1542.
7. ATALA A., CILENTO B.G., PAIGE K.T., RETIK A.B. Injectable alginate seeded with human bladder muscle cells as a potential treatment for vesico-ureteral reflux. J. Urol., 1994, 151, 362a.
8. ATALA A., CIMA L.G., KIM W., PAIGE K.T., VACANTI J.P., RETIK A.B., VACANTI C.A. Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potential treatment for vesico-ureteral reflux. J. Urol., 1993, 150, 745-747.
9. ATALA A., KIM W., PAIGE K.T., VACANTI C.A., RETIK A.B. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux with a chondrocyte alginate suspension. J. Urol., 1994, 152, 641-643.
10. ATALA A., PETERS C.A., RETIK, MANDELL J. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux with a self detachable balloon system. J. Urol., 1992, 148, 724-728.
11. BALASZ E.A., DENLINGER J.L. The biology of hyaluronan. In EVERED J (Ed) : Clinical uses of hyaluronan, New-York, John Whelan and sons, 265-280, 1988.
12. BEISANG A.A., ERSEK R.A. Mammalian response to subdermal implantation of textured micro-implants. Aesth. Plast. Surg., 1992, 16, 83-90.
13. BERG S. Polytef augmentation urethroplasty : 2 Correction of surgically incurable urinary incontinence by injection technique. Arch. Sur., 1973, 107, 379.
14. BOEDT D., ROELS H., KLUYSKENS P. Laryngeal tissue responses to polytetrafluoroethylene. Arch. Otolaryngol., 1967, 86, 562-567.
15. BONNET O., GRANDCOIN P., SIBERT L., GOBET F., HEMET J., GRISE Ph. Granulome periurétéral après injection de Téflon pour reflux vésico-urétéral. Prog. Urol., 1991, 1, 1046-1050.
16. BORGATTI R., TETTAMANTI A. and PICCINELLI P. Brain injury in a healthy child one year after periureteral injection of Polytetrafluoroethylene. Pediatrics, 1996, 98, 290.
17. BOROWKA A., HANECKI R., KUZAKA et al. Early results of endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux en children. Urologe A - 1991, 30, 264-266.
18. BOYKIN W., RODRIGUEZ FR., BRIZZOLARA J.P., THOMPSON I.M., ZEIDMAN E.J. Complete urinary obstruction following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. J. Urol., 1989, 141, 1199.
19. BROWN S., STEWART R.J., O'HARA M.D., HILL C.M. Histological changes following submucosal polytetrafluoroethylene injection in the bladder. J. Ped. Surg., 1991, 26, 546.
20. BRUBACKER R. Pulmonary problems associated with the use of polytetrafluoroethylene. J. Occup. Med., 1977, 19, 693.
21. BUCKLEY J., AZMY A.A., FYFE A., SCOTT R., PATERSON P.J., KIRK D., DEANE R.F., KYLE K.F. Injectable microparticulate silicone : a new treatment to correct vesico-ureteric reflux. Communication X Congress E.A.U., Genes, 1992.
22. CANNING D.A., PETERS C.A., GEARHART J.P., JEFFS R.D. Local tissue-response to glutaraldehyde cross-linked bovine collagen in the rabbit bladder. J. Urol., part 2, 1988, 139, 258 A Abstract 381.
23. CANNING D.A. New Implants for endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in the nineties and beyond. Dialogues Pediatr. Urol., 1981, 14 (2), 6-8.
24. CASTROW FF., KRULL E.A. Injectable collagen implant. Update. J. Am. Acad. Dermatol., 1983, 9, 889-893.
25. CENDRON M., LEONARD M.P., GEARHART J.P., JEFFS R.D.. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux using cross-linked bovine dermal collagen. Pediatr. Surg. Int., 1991, 6, 295-300.
26. CHALIHA C., WILLIAMS G. Periurethral injection therapy for the treatment of urinary incontinence. Br. J. Urol., 1995, 76, 151.

27. CILENTO B.G., ATALA A. Treatment of reflux and incontinence with autologous chondrocytes and bladder muscle cells. *Dialogues Pediatr. Urol.*, 1995, 18, 11.
28. CLAES H., STROOBANTS D., VAN MEERBEEK J., VERBEKEN E., KNOCKAERT D., BAERT L. Pulmonary migration following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. *J. Urol.*, 1989, 142, 821-822.
29. DEANE A.M., ENGLISH P., HEHIR M., WILLIAMS J.P., WORTH P.H. Polytetrafluoroethylene injections in stress incontinence. *Br. J. Urol.*, 1985, 57, 78.
30. DEDO H.H., CARLSOO B. Histologic evaluation of polytetrafluoroethylene granulomas of human vocal cords : a light and electron microscopic study. *Acta Otolaryngol.*, 1982, 93, 475.
31. DEWAN P.A., BYARD R.W. Histological response to injected polytef and bioplastique in a rat model. *Br. J. Urol.*, 1994, 73, 370-376.
32. DEWAN P.A., GON D.W. Subureteric polytef injection in the management of vesico-ureteric reflux in children. *J. Paediatr. Child. Health*, 1994, 30, 324-327.
33. DEWAN P.A., OWEN A.J., BYARD R.W. Histological response to injected polytef and bioplastique in the sheep brain. *Br. J. Urol.*, 1995, 75, 666-669.
34. DODAT H., TAKVORIAN P. Treatment of vesico ureteral reflux in children by endoscopic injection of Teflon : Review of two years of experience. *Eur Urol.*, 1990, 17, 304-306.
35. DODAT H., TAKVORIAN P., MURE P.Y., CANTINERO I., POUILLAUDE J.M. Analyse des échecs du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal par injections de Téflon ou de collagène et résultats préliminaires des injections de macroplastique. *Progrès en Urologie*, 1995, 5, 58-68.
36. DODAT H., VALMALLE A.F., WEIDMANN J.D., COLLET F., PELIZZO G., DUBOIS R. Traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez l'enfant. Bilan de 5 ans d'utilisation de macroplastique. *Prog. Urol.*, 1998, (sous presse).
37. ELLINGSWORTH L.R., DE LUSTRO F., BRENNAN J.E., SAWAMURA S., Mc PHERSON J. The human immune response to reconstituted bovine collagen. *J. Immunol.*, 1986, 136, 877-882.
38. ERSEK R.A., BEISANG A.A. Bioplastique : a new textured polymer microparticles promises permanence in soft-tissue augmentation. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1991, 87, 693-702.
39. FARKAS A., MORIEL E.Z., LUPA S. Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux : our experience with 115 ureters. *J. Urol.*, 1990, 144, 534-536.
40. FERRO M.A., SMITH J.H, SMITH P.J. Periurethral granuloma : unusual complication of polytetrafluoroethylene urethral injection. *Urology*, 1988, 31, 422-423.
41. FISHER J.C., FRANK H.D., OZKAN A.N. Further study of humoral immune response to injectable bovine collagen. *Surg. Forum*, 1987, 38, 583.
42. FRANK H.D., OZKAN A.N., FISCHER J.C. Antibody responsiveness of injected bovine collagen. In *Plastic Surgery Forum*, vol IX, ASMS Meeting. October 31 1986.
43. FREY P., BERGER D., JENNY P., HERZOG B. Subureteral collagen injection for the endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. Follow up study of 97 treated ureters and histological analysis of collagen implants. *J. Urol.*, 1992, 148, 718-723.
44. FREY P., CURSCHELLAS E., KAESLIN M. The long term histological results following glutaraldehyde cross-linked collagen injection into the suburotelial space of the mini-pig bladder. *Ped. Surg. Int.*, 1991, 6, 252.
45. GEISS S., ALLESSANDRINI P., ALLOUCH G. and al. Multicentric survey of endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. *Eur. Urol.*, 1990, 17, 328-329.
46. GELET A., MARTIN X., SALAS M., DUBERNARD J.M., Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux. *J. Urol.*, 1988, part 2, 139 : 185 A, Abstract 90.
47. GELET A., SALAS M., MARTIN X., FAURE J.L., DUBERNARD J.M. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral. *J. Urol.*, 1987, 93 N,S, 263-268.
48. HAAB F., ZIMMERN P.E., LEACH G.E. Urinary stress incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency : Experience with fat and collagen periurethral injections. *J. Urol.*, 1997, 157, 1283-1286.
49. HANAU C., CHANCELLAR M., ALEXANDER A. Fine-needle aspiration of a periurethral polytetrafluoroethylene-filled cyst following radical prostatectomy. *Diagn. Cytopath.*, 1992, 8, 614.
50. HEGGERS J.P. Immunologic response to silicone implants : Fact or fiction ? *Proc. ASPRS 59 th, Ann. Scientific Meeting*, Boston, MA, October 1990.
51. HENLY D.R., BARRET D.M., WEILAND T.L., O'CONNOR M.K., MALIZIA A.A., WEIN A.J. Particulate silicone for use in periurethral injections : local tissue effects and search of migration. *J. of Urol.*, 1995, 153, 2039-2043.
52. HOPPS H.C. Role of allergy in delayed healing and in disruption of wounds. *Arch. Surg.*, 1944, 48, 438.
53. KAPLAN W.E., DALTON D.P., FIRLIT C.F. The Endoscopic correction of reflux by polytetrafluoro-ethylene injection. *J. Urol.*, 1987, 138, 953-955.
54. KAUFMAN M., LOCKHART J.L., SILVERSTEIN M.J., POLITANO V.A. Transurethral polytetrafluoroethylene injection for post prostatectomy urinary incontinence. *J. Urol.*, 1984, 132, 463.
55. KIRCHER T. Silicone lymphadenopathy : a complication of silicone elastomer finger joint prostheses. *Human Pathol.*, 1980, 11, 243.
56. LAUSTRIAT S., GEISS S., BECMEUR F., BIENTZ J., MARCELLIN L., SAUVAGE P. Medical history of Teflon. *Eur. Urol.*, 1990, 17, 301-303.
57. LACOMBE A., BESANCENEZ A. Réimplantation vésico-urétérale après échec de traitement endoscopique par injection de Téflon. *Ann. Urol.*, 1989, 23, 83-84.
58. LEONARD M.P., CANNING D.A., EPSTEIN J.I., GEARHART J.P., JEFFS R.D. Local tissue reaction to the subureteral injection of glutaraldehyde cross-linked bovine collagen in humans. *J. Urol.*, 1990, 143, 1209-1212.
59. LEONARD M.P., CANNING D.A., PETER C.A., GEARHART J.P., JEFFS R.D. Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked bovine dermal collagen for correction of vesico-ureteral reflux. *J. Urol.*, 1991, 145, 115-119.
60. LEVEEN H.N., BARBARIO J.R. Tissue reaction to plastics used in surgery with special reference to Teflon. *Ann. Surg.*, 1949, 79, 129.
61. LIPSKY H. Endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux with collagen. *Ped. Surg. Int.*, 1991, 6, 301-303.
62. LIPSKY H., WÜRN SCHIMMEL E. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen. *Br. J. Urol.*, 1993, 72, 965-968.
63. LOPEZ J.A., VALDIVIA J.G. Diverticulo de uretra masculina secundario a inyección para ureteral de teflon. *Arch. Esp. Urol.*, 1987, 40, 291.
64. MALIZIA A.A., REIMAN H.M., MYERS R.P., SANDE J.R., BARHAM S.S., BENSON R.C., DEWANJEE M.K., UTZ W.J. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of Polytef (Teflon). *J.A.M.A.*, 1984, 251, 3277-3281.

65. MARCELLIN L., GEISS S., BECMEUR F., BIENTZ J., SAUVA-GE P. Ureteral lesions due to endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux by injection of polytetrafluoroethylene : Pathological study. *Eur. Urol.*, 1990, 17, 325-327.
66. MARTINEZ-PIÑEIRO L., JIMENEZ J., COZAR J.M., CUERVO E., MARTINEZ-PIÑEIRO J.A. Uropathia obstructiva secundaria a inyección periuretral de pasta de teflon. *Arch. Esp. Urol.*, 1989, 42, 571.
67. MATOUSCHEK E. Die Behandlung des vesikoureteralen Refluxes durch transurethrale Einspritzung von Teflon paste. *Urologe A* 1981, 20, 263-264.
68. MATTAR S.G., ORR J.D., MAC KINLAY G.A. Endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux in children by subureteric Teflon injection : The Edinburgh experience. *J. R. Coll. Surg-Edinb*, 1994, 39, 17-19.
69. MATTHEWS R.D., CHRISTENSEN J.P. and CANNING D.A. Persistence of autologous free fat transplant in bladder mucosa of rats. *J. Urol.*, 1994, 152, 819-821.
70. Mc KINNEY C.D., GAFFEY M.H.J., GILLENWATER J.Y. Bladder outlet obstruction after multiple periurethral polytetrafluoroethylene injections. *J. Urol.*, 1995, 153, 149.
71. Mc PHERSON J.M., SAWAMURA S., ARMSTRONG R. An examination of the biologic response to injectable glutaraldehyde cross-linked collagen implants. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1986, 20, 93.
72. MERCKX L., DE BOE V., BRACKMAN J., VERBOVEN M., PIEPZ A., KEUPPENS F. Endoscopic submucosal Teflon injection (STING) : an alternative treatment of vesicoureteric reflux in children. *Eur. J. Pediatr. Surg*, 1995, 5, 34-36.
73. MERGUERIAN P.A., Mc LORIE G.A., KHOURY A.E., THORNER P., CHURCHILL B.M. Submucosal injection of polyvini alcohol foam in rabbit bladder. *J. Urol.*, 1990, 144, 531-533.
74. MICHAEL V., DAVARIS P., ARHONTAKIS A., ANDROULAKAKIS P.A. Effect of submucosal Teflon paste injection in vesico-ureteric reflux : Results with 1 and 2 years follow-up. *Eur. Urol.*, 1993, 23, 379-381.
75. MITTELMAN R., MARRACINI J. Pulmonary polytetrafluoroethylene granulomas following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. Letter to the Editor, *Arch. Path. Lab. Med.*, 1983, 107, 611-612.
76. MIYAKITA H., NINAN G.K., PURI P. Endoscopic correction of vesicoureteric reflux in duplex systems. *Eur. Urol.*, 1993, 24, 111-115.
77. MIYAKITA H., PURI P. Particles found in lung and brain following injections of polytetrafluoroethylene paste are not polytetrafluoroethylene particles. *J. Urol.*, 1994, 152, 636-640.
78. NOE H.N., WILLIAMS R.S., CAUSEY J., SMITH D.E. Long term effects of polytetrafluoroethylene injected into the rat bladder submucosa. *Urology*, 1994, 43, 852-855.
79. O'DONNELL B., PURI P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br. Med. J.*, 1984, 289, 7-9.
80. OPPENHEIMER B.S. Studies on the mechanism of carcinogenesis by plastic films. *Act. Int. Cancer*, 1959, 15, 659.
81. PLUNKETT R.J. Biography. Wilmington, Dupont de Nemours, 1988.
82. POLITANO V. A. Peri urethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. *J. Urol.*, 1982, 127, 439-442.
83. POLITANO V.A., SMALL M.P., HARPER J.M., LYNN C.M. Periurethral Teflon injection for urinary incontinence. *J. Urol.*, 1974, 111, 180-183.
84. PURI P. Ten years experience with subureteric polytetrafluoroethylene injection (STING) in the treatment of vesico-ureteric reflux. *Brit. J. Urol.*, 1995, 75, 126.
85. PURI P, NINAN G.K., SURANA R. Subureteric Teflon Injection (STING). Results of a european survey. *Eur. Urol.*, 1995, 27, 71-75.
86. PURI P., O'DONNELL B. Correction of experimentally produced vesico-ureteric reflux in the piglet by intra-vesical injection of Teflon. *Br. Med. J.*, 1984, 289, 5-7.
87. PURI P., O'DONNELL B. Endoscopic correction of grade IV and V primary vesico-ureteric reflux : six to 30 months follow up in 42 ureters. *J. of Pediatr. Surg.*, 1987, 12, 1087-1091.
88. QUACKELS R. Deux incontinenes après adénomectomie guéries par injection de Paraffine dans le périnée. *Acta Urol. Belg.*, 1955, 23, 259-
89. REUNANEN M. Endoscopic collagen injection : its limits in correcting vesico-ureteral reflux in duplicated ureters. *Eur. Urol.*, 1997, 31, 243-245.
90. SANTIAGO-GONZALEZ de GARIBAY A.M., CASTRO M.J., CASTILLO J.M., SANCHEZ R.I., SEBASTIEN J.L. Endoscopic injection of autologous adipose tissue in the treatment of female incontinence. *Arch. Esp. Urol.*, 1989, 42, 143-146.
91. SAUVAGE P., GEISS S., SAUSSINE et coll. Analysis and perspectives of endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children with a 20 month follow-up. *Eur Urol*, 1990, 17, 310-313.
92. SCHULMAN C.C. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral chez l'enfant. *Chir. Pédiatr*, 1986, 27, 181-184.
93. SCHULMAN C.C. A new uro-implant for the endoscopic correction of reflux. Communication X Congress E.A.U., Gênes, 1992
94. SCHULMAN C.C. Résultats à 10 ans du traitement endoscopique du reflux. *Progrès en Urologie*, 1998 (sous presse).
95. SCHULMAN C.C., PAMART D., HALL M., JANSSEN F., AVNIFE. Vesico-ureteral reflux in children : endoscopic treatment. *Eur Urol*, 1990, 17, 314-317.
96. SCHULMAN C.C., SASSINE A.M. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux. *Eur. J. Pediatr. Surg*, 1992, 2, 32-34.
97. SCHULMAN C.C., SIMON J., PAMART D., AVNI F.E. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. *J. Urol*, 1987, 138, 950-952.
98. SCHULMAN C.C. Biocompatibility of injected materials in Urology and Endoscopic treatment of vesico-ureteral-reflux in implanted and injected materials in Urology. *Isis Medical Oxford* edited by J.M. BUZELIN, 1995, 1-35.
99. SHORTLIFFE L.M.D., FREIHA F.S., KESSLER R., STAMEY T.A., CONSTANDINO C.E. Treatment of urinary incontinence by the periurethral implantation of glutaraldehyde cross linked collagen. *J. Urol.*, 1989, 141, 538-541.
100. SIMSEK F., TUERKERI L., ERTOGRULL A., KUELLUE S., AKDAS A. Local tissue reaction to glass microspheres as an alternative material for the endoscopic correction of V.U.R. 9th Annual Meeting EPU Salzburg (Austria), 16-18 april 1998. *Br. J. Urol.*, 1998, 81, suppl 2.
101. SMITH D., PRESTON W.E., KAPLAN W.E., OYASU R. Evaluation of polydimet
102. hysilxane as an alternative in endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux. *J. of Urol.*, 1994, 152, 1221-1224.
103. SMITH D.P., KA, KAPLAN W.E. Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux. Communication X Congress E.A.U., Genes, 1992.

104. STEINBRECHER H.A., EDWARDS B., MALONE P. The STING in the refluxing duplex system. *Br. J. Urol.*, 1995, 76, 165-168.
105. STENBERG A., LACKGREN G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux : Experimental and short term clinical results. *J. Urol.*, 1995, 154, 800-803.
106. VALLA J.B., AUBERT D., DODAT H. and al. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral par injection sous-muqueuse de pâte de Téflon chez l'enfant. A propos de 337 patients (491 uretères). *Ch. Pédiatr.*, 1989, 30, 37-42.
107. VANDENBOSCHE F. Les asymétries mammaires et leurs corrections. *Journal de Médecine Pratique*, 1988, 20, 8.
108. VANDENBOSCHE M. DELHOVE O., DUMORTIER F., DENEFT F., SCHULMAN C.C. Endoscopic treatment of reflux : experimental study and review of polytetrafluoroethylene and collagen. *Eur. Urol.*, 1993, 23, 386-393.
109. VEREECKEN R.L., PROESMANS W. Results of endoscopic treatment for vesico-ureteric reflux. *Eur. Urol.*, 1995, 27, 76-79.
110. VORTSMAN B., LOCKHART J.L., KAUFMAN M.R., POLITANO V.A. Polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence in children. *J. Urol.*, 1985, 133, 248.
111. WALKER R.D., WILSON J., CLARK A.E. Injectable bioplak as a potential substitute for injectable polytetra fluoro ethylene. *J. Urol.*, 1992, 148, 645-647.
112. WEINER S.R., PAULUS H.F. Chronic arthropathy occurring augmentation mamoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986, 77, 2.
113. WENIG B.M., HEFFNER D.K., ORETEL Y.C., JOHNSON F.B. Polytetrafluoroethylenomas of larynx and neck. *Hum. Path.*, 1990, 21, 6A.
114. WILSON J., PIGOTT G.H., SCHOEN F.J., HENCH L.L. Toxicology and bio compatibility of bioglasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1981, 15, 805-817.
115. WILSON R.A., GARTNER W.S. Jr : Polytetrafluoroethylene granuloma mimicking a thyroid tumor. *Diagn. Cytopathol.*, 1987, 3, 156-158.
116. WINTERS J.C., APPELL R. Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphincteric deficiency in the female patients. *Urol. Clin. N. Amer.*, 1995, 22, 673.