
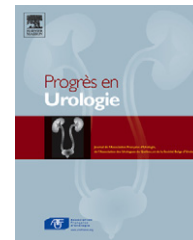




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Évaluation prospective du traitement de l'incontinence urinaire post-prostatectomie par injections intrasphinctériennes de cellules musculaires autologues[☆]

Prospective evaluation of intrasphincteric injections of autologous muscular cells in patients with stress urinary incontinence following radical prostatectomy

J.-N. Cornu^{a,*}, C. Doucet^b, P. Sèbe^a, C. Ciofu^a,
S. Gil Diez de Medina^a, G. Vallancien^c, G. Amarenco^d,
O. Cussenot^a, C. Pinset^e, F. Haab^a

^a Service d'urologie, hôpital Tenon, AP–HP, université Paris VI, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

^b CELOGOS, 15, rue Béranger, 75003 Paris, France

^c Service d'urologie, institut Mutualiste-Montsouris, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

^d Service de neuro-urologie et explorations périnéales, hôpital Tenon, AP–HP, université Paris VI, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

^e CECS/Istem 5, rue Henri-Desbruères, Genopole, Campus 1, Evry, France

Reçu le 22 août 2010 ; accepté le 4 mars 2011

Disponible sur Internet le 14 avril 2011

MOTS CLÉS

Thérapie cellulaire ;
Incontinence urinaire
d'effort ;
Myoblastes ;
Prostatectomie

Résumé

But. – La thérapie cellulaire pour le traitement de l'incontinence urinaire est une technique prometteuse. Notre objectif principal était d'établir la tolérance de la technique d'injection intrasphinctérienne de cellules musculaires autologues chez les patients atteints d'incontinence urinaire d'effort (IUE) après prostatectomie totale (PT). Les objectifs secondaires portaient sur l'efficacité et l'évaluation des complications.

Matériel. – Une étude ouverte, prospective, dans un centre a été menée chez 12 patients ayant une IUE après PT. Les patients ont eu une injection de cellules musculaires autologues, produites à partir d'une biopsie de muscle deltoïde. Le critère principal était la valeur du débit maximum

[☆] Niveau de preuve : 3.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jncornu@hotmail.fr (J.-N. Cornu).

(Q_{max}) à trois mois comparé à sa valeur de base. Les critères secondaires étaient les événements indésirables, et les paramètres évaluant l'efficacité (symptômes, qualité de vie, calendrier mictionnel, pad-test, et profil de pression urétral) à un, deux, trois, six et 12 mois.

Résultats. — Aucune complication immédiate ni aucune variation significative du Q_{max} n'a été mise en évidence. Les seuls effets secondaires recensés ont été trois cas d'infection urinaire traités par antibiotiques. Les résultats à un an sur l'efficacité étaient hétérogènes, avec réduction des épisodes de fuites chez quatre patients, une augmentation de la pression de clôture chez un patient et une amélioration du pad-test chez huit patients.

Conclusion. — Dans notre expérience, le traitement de l'IUE après PT par injection de cellules musculaires autologues était une technique faisable et sûre. Certains patients étaient répondeurs au traitement, mais l'efficacité clinique de cette approche reste à confirmer.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Urinary incontinence,
Stress;
Cell therapy;
Myoblast;
Prostatectomy

Summary

Purpose. — Cell therapy for urinary incontinence management has been experienced in animals with encouraging results, but studies in human beings are lacking. Our primary objective was to assess the safety of intrasphincteric injections of autologous muscular cells in patients with postprostatectomy incontinence (PPI). Secondary objectives focused on complications efficacy.

Methods. — We conducted an open, prospective study in a single center on 12 patients presenting PPI. Patients underwent intrasphincteric injections of autologous muscular cells isolated from a biopsy of deltoid muscle. The primary endpoint was the Q_{max} variation at the three month visit in order to assess potential bladder outlet obstruction. Secondary endpoints assessed side effects and efficacy parameters based on symptoms, quality of life score, voiding diary, pad-test, and urethral pressure profile at one, two, three, six and 12 months after injection.

Results. — No immediate complication occurred and no significant variation was noted on Q_{max} . The only side effects possibly product-related were three cases of urinary tract infection treated by antibiotics. An acceptable safety and tolerability of the procedure whatever the injected dose of muscular cells was demonstrated. Results on efficacy after one year were heterogeneous, with 4/12 patients describing reduced urine leakage episodes, 1/12 patient presenting increased maximal closure pressure, and 8/12 patients showing improvement on pad-test.

Conclusions. — Cell therapy consisting of intrasphincteric injections of autologous muscular cells in patients with PPI was a feasible and safe procedure. The results point out that some subjects may positively respond to this procedure, but clinical efficacy remains to be confirmed.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays européens [1]. La prostatectomie totale (PT) est une des principales options pour le traitement des CaP localisés, mais ce traitement est aussi responsable de troubles de la continence postopératoire [1]. L'incontinence urinaire d'effort (IUE) après PT concerne, selon les séries, 3 à 45% des patients, mais l'incidence de l'IUE post-PT dépend des définitions utilisées [2].

La prise en charge de l'IUE après PT repose d'abord sur des options non invasives (port de protections, systèmes collecteurs, pince à verge, rééducation, traitements pharmacologiques) [3]. La réduction pelvipérinéale postopératoire est recommandée en première intention. Les traitements chirurgicaux sont proposés après un délai de plusieurs mois en cas d'échec des mesures conservatrices. Les traitements les moins invasifs sont les injections périurétrales par agents de comblement, la mise en place de ballonnets périurétraux, la mise en place de bandelettes sous-urétrales [3,4]. Le traitement par implantation de sphincter artificiel reste l'option de référence, notamment en cas d'incontinence urinaire sévère [3].

Toutes ces techniques chirurgicales sont basées sur le fait qu'après PT, le sphincter strié urétral (rhabdosphincter) est la principale structure anatomique qui permet la conservation de la continence. En effet, les lésions du sphincter strié ont été identifiées comme la principale cause de l'IUE après PT [5], associées aux effets de l'âge [6].

La thérapie cellulaire par cellules autologues, utilisant des injections de cellules musculaires progénitrices, a été utilisée depuis 15 ans pour le traitement de la dystrophie musculaire ou les pathologies myocardiques [7,8], sans toxicité ni effet secondaire majeur. Ces traitements reposent sur la capacité des cellules musculaires progénitrices présentes chez l'adulte à se renouveler et régénérer le muscle strié déficient, pour restaurer la fonction musculaire. L'application de ce principe thérapeutique au sphincter strié urétral présente plusieurs avantages. Le nombre de cellules à injecter est faible en raison de la petite taille du muscle à traiter, l'utilisation de cellules autologues permet d'éviter le recours à des traitements immunosuppresseurs coûteux et toxiques, et sphincter strié est facile à atteindre par endoscopie [9]. Cette approche a été utilisée chez l'animal avec des résultats prometteurs [10–12]. Ce traitement a principalement été étudié chez la

Tableau 1 Critères d'inclusion.

Pad-test sur une heure positif entre 5 et 20 g
Au moins sept épisodes de fuite urinaire par semaine
Débit urinaire maximal ≥ 15 mL/s
Délai d'au moins un an entre la prostatectomie et l'inclusion
PSA < 1 ng/mL
Résidu post-mictionnel < 150 mL
Diurèse < 3 L per 24 h
Compliance vésicale normale
Absence d'obstruction sous-vésicale à l'examen urodynamique
Absence de maladie vésicale et de sténose urétrale

femme pour le traitement de l'insuffisance sphinctérienne [13,14].

Le but principal de cette étude prospective était d'établir la faisabilité et la sécurité de l'injection intrasphinctérienne de cellules progénitrices musculaires autologues chez des patients avec IUE après PT. Les objectifs secondaires portaient sur l'efficacité du traitement et les effets secondaires.

Matériel et méthodes

Patients

Entre janvier 2005 et septembre 2007 une étude ouverte, prospective, monocentrique (phase IIa) chez des patients avec IUE après PT a été menée. Le protocole a reçu l'approbation de l'Afssaps et du comité de protection des patients. Les données suivantes ont été collectées en préopératoire : âge, indice de masse corporelle (IMC), nombre de séances de rééducation pelvipérinéale avant inclusion, antécédents et modalités de traitement de l'IUE après PT, date de la PT, antécédents médicaux et chirurgicaux. Les patients ont été évalués initialement par uréthrocystoscopie, électromyographie, urethrocytographie, bilan biologique, débitmétrie, mesure du résidu post-mictionnel par bladderscan, examen cytobactériologique des urines (ECBU), questionnaire de qualité de vie King's Health questionnaires (KHQ) [15], pad-test sur une heure, calendrier mictionnel, cystométrie et mesure du profil de pression urétrale. Les critères d'inclusion sont résumés dans le Tableau 1.

Techniques opératoires

Après inclusion, chaque patient a eu une biopsie de muscle deltoïde sous anesthésie locale par xylocaïne. Chaque biopsie était immédiatement transportée à l'unité de thérapie cellulaire, autorisée à produire des myoblastes et préparer des produits à base de cellules humaines (Entreprise CELOGOS). Le processus de production des produits (prenant trois à quatre semaines) comprenait les étapes suivantes :

- extraction des cellules ;
- deux étapes d'amplifications ;
- congélation ;
- stockage.

La Fig. 1 décrit les différentes étapes de production ainsi que les contrôles qualité réalisés lors de la fabrication des produits. Le produit était conditionné par flacons de 1 à 2 mL.

La biopsie deltoïdienne ainsi que les injections de cellules autologues étaient réalisées en ambulatoire. Le protocole de l'étude prévoyait une seule injection par patient, avec trois dosages de cellules différents (quatre patients par groupe). Le dosage le plus bas a été utilisé en premier pour minimiser les risques d'effets secondaires. Les quatre premiers patients (groupe 1 [G1]) ont eu une injection intrasphinctérienne transpérinéale de 10^7 cellules sous contrôle électromyographique. Le produit a ensuite été injecté dans les deux autres groupes (groupe 2 [G2] et groupe 3 [G3]) par voie endoscopique à la dose de $2,5 \times 10^7$ cellules et 5×10^7 cellules respectivement, après accord d'un comité d'experts indépendants.

Suivi des patients

Les visites de contrôle avaient lieu à un, deux, trois, six et 12 mois postopératoires. À chaque visite étaient réalisés : une débitmétrie, une mesure de résidu post-mictionnel, un ECBU, un pad-test d'une heure, un calendrier mictionnel et une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire KHQ. Cystométrie et mesure du profil de pression urétrale étaient réalisées à trois et 12 mois.

Le critère principal était l'apparition de troubles obstructifs de novo en postopératoire, définis par un Q_{max} inférieur à 15 mL par seconde et significativement différent de la valeur de base. Les autres paramètres évaluant la sécurité et la tolérance étaient les critères secondaires suivants : ECBU, recherche d'un résidu post-mictionnel mesuré par bladder scan (significatif si supérieur de 100 mL à la valeur de base, recherche d'une obstruction sous-vésicale diagnostiquée par étude pression-débit selon le nomogramme d'Abrams-Griffith, et recueil des effets secondaires. Les critères secondaires relatifs à l'efficacité du traitement étaient ciblés sur les symptômes de l'IUE. L'évaluation était réalisée par un calendrier mictionnel sur sept jours, avec les définitions suivantes :

- réponse complète si absence de fuites ;
- réponse partielle si baisse du nombre d'épisodes de fuites de plus de 50 % comparé à la valeur de base ;
- non-réponse dans les autres cas.

Les autres paramètres pour évaluer l'efficacité étaient le pad-test sur une heure (patient répondeur si baisse supérieure à 5 g par rapport à la valeur de base), les données du questionnaire KHQ, et la variation de la pression de clôture maximale urétrale (définie comme significative en cas d'augmentation de 10 cm d'eau par rapport à la valeur de base).

Analyses statistiques

Compte tenu du caractère préliminaire de l'étude et du critère principal ciblé sur la tolérance, le nombre de patients étudiés était de 12. Les analyses descriptives ont été réalisées en intention de traiter.

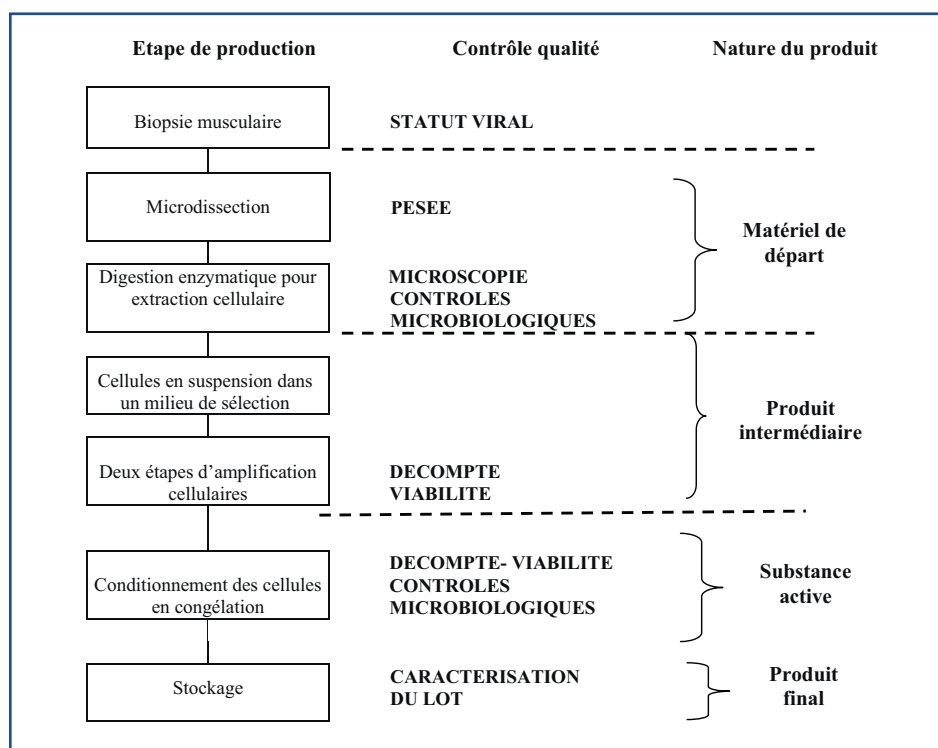


Figure 1. Étapes de la production des cellules et contrôles de qualité.

Résultats

Caractéristiques des patients

Douze patients ont été inclus dans l'étude, et aucun n'a été perdu de vue. L'âge moyen des patients était de $61,7 \pm 3,8$ ans (55–68), et l'IMC moyen était de $26,3 \pm 1,4$ (24,2–28,7). Tous les patients avaient eu une PT sans traitement adjuvant. Tous les patients sauf un avaient eu une rééducation pelvipérinéale postopératoire et le nombre médian de séance était de 35 (0–60). Trois patients avaient eu un traitement spécifique de l'IUE avant inclusion : un par oxybutinine, un par chlorure de tropsium, et un par injections périurétrales.

Tolérance

Toutes les biopsies deltoïdiennes et les injections périurétrales ont été réalisées sans complication. Tous les ECBU préopératoires et postopératoires immédiats étaient stériles. Aucune complication locale au site d'injection n'a été notée. La mesure de la douleur par échelle visuelle analogique réalisée au moment de l'injection était en moyenne de $3,5 \pm 1,2$ sur dix, sans différence entre les groupes. La douleur avait disparu le lendemain dans tous les cas.

Les valeurs du Q_{\max} au cours du suivi n'étaient pas différentes des valeurs de base. Un patient avait un Q_{\max} à 14 mL/s à trois mois mais avait un Q_{\max} initial faible à 15 mL par seconde. Ainsi, il n'y avait pas d'argument pour une obstruction urinaire à trois mois postopératoires selon le critère principal de l'étude. Le Q_{\max} médian est passé de 26,5 ml par seconde (valeur de base) à 17,2 mL par seconde à un mois, puis est remonté jusqu'à six mois pour atteindre

28 mL par seconde et est resté stable ensuite. Cependant, d'importantes variations interindividuelles ont été notées (Fig. 2).

Aucun patient n'avait d'augmentation significative du résidu post-mictionnel, à l'exception d'un cas à 12 mois. L'étude pression-débit n'a mis en évidence d'obstruction chez aucun patient à trois mois. Aucun sujet n'a eu de rétention aiguë d'urines.

L'ECBU était positif dans un cas à deux mois, dans un cas à six mois et dans un cas à 12 mois. Ces trois cas d'infection urinaires, symptomatiques, ont été traités par antibiothérapie et se sont résolus en quelques jours. Aucune autre complication liée au traitement n'a été notée au cours du suivi. Les autres effets secondaires sont détaillés dans le Tableau 2. Aucun des ces événements indésirables n'a conduit à l'arrêt de l'étude et 86,4% d'entre eux s'étaient amendés à la fin de l'étude.

Efficacité

Les données du catalogue mictionnel ont mis en évidence que quatre patients ont eu une réponse partielle à trois mois et à 12 mois (Tableau 3). Les résultats du pad-test étaient aussi hétérogènes, avec 7/12 patients à trois mois et 8/12 patients à 12 mois ayant une baisse significative du poids des protections (Tableau 4). Aucun patient n'avait d'amélioration selon le questionnaire KHQ. L'étude de la profilométrie urétrale, la pression de clôture était augmentée chez tous les patients à trois mois et persistait à 12 mois dans un cas.

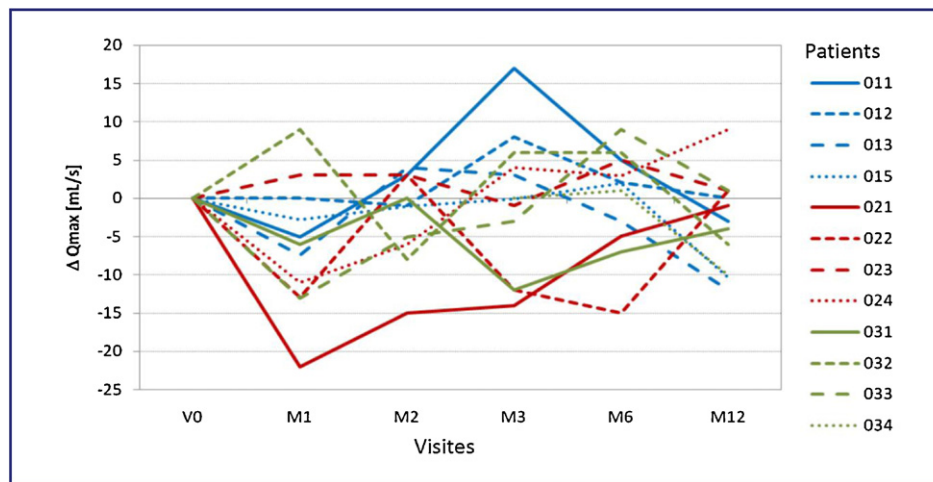


Figure 2. Différence de débit urinaire maximal comparé à la valeur de base (ΔQ_{\max}) au cours des évaluations successives.

Tableau 2 Effets secondaires dans l'année ayant suivi l'injection de cellules progénitrices musculaires.

Description	Nombre	Sévérité	Causalité	Traitement
Cholécystite aiguë	1	Sévère	Non liée	Cholécystectomie
Infarctus du myocarde	1	Sévère	Non liée	Stent coronaire
Infection urinaire	3	Modérée	Possible	Antibiotiques
Malaise pendant la pose d'un cathéter urétral	2	Modérée	Non évaluée	Aucun
Bactériurie	1	Faible	Non liée	Aucun
Céphalées	1	Faible	Non évaluée	Antalgiques
Hyperactivité dérusorienne	1	Faible	Non évaluée	Aucun
Hématurie après pose de cathéter	1	Faible	Non liée	Antibiotiques
Arthralgie du genou	2	Faible	Non liée	Anti-inflammatoires

Discussion

Les options chirurgicales actuellement disponibles pour le traitement de l'IUE après PT sont l'implantation d'un sphincter artificiel, d'une bandelette sous-urétrale, de ballonnets périurétraux et l'injection périurétrale d'agents de comblement. En addition à des taux de succès variables,

ces modalités opératoires génèrent des complications et aucune d'entre elles n'est pleinement satisfaisante [3]. La thérapie cellulaire a été introduite en supposant que l'injection de cellules musculaires dans le sphincter strié, si elle était possible, pourrait induire une amélioration de fonction de ce muscle et ainsi restaurer la continence. Cette approche constitue une réponse précise et sédui-

Tableau 3 Données brutes des catalogues mictionnels réalisés au cours du suivi (nombre de fuites par semaine).

Patient	Inclusion (V0)	Visite 3 (M1)	Visite 4 (M2)	Visite 5 (M3)	Visite 6 (M6)	Visite 7 (M12)
01	18	13	7	7	8	5
02	55	35	39	57	99	ND
03	63	96	90	76	73	76
04	7	54	64	98	106	ND
05	96	48	80	ND	137	125
06	8	58	38	20	15	26
07	7	5	10	11	2	ND
08	14	5	6	3	7	2
09	23	44	34	40	34	38
10	34	10	9	6	11	11
11	24	3	0	2	3	1
12	16	37	ND	ND	45	18

ND : non disponible.

Tableau 4 Données brutes des pad-tests réalisés au cours du suivi (nombre de fuites par semaine).

Patient	Inclusion (V0)	Visite 3 (M1)	Visite 4 (M2)	Visite 5 (M3)	Visite 6 (M6)	Visite 7 (M12)
01	19	0	2	2	2	0
02	19	28	183	202	124	ND
03	10	16	54	256	44	30
04	20	19	20	6	30	12
05	14	24	14	0	14	14
06	6	4	4	0	6	0
07	6	0	0	0	0	0
08	8	2	0	0	2	2
09	6	2	0	4	10	2
10	6	30	6	6	38	14
11	19	0	0	0	2	0
12	12	ND	ND	6	4	2

ND : non disponible.

sante à la physiopathologie de l'IUE post-PT, dans laquelle l'insuffisance sphinctérienne joue un rôle crucial [5]. Les travaux de recherche fondamentale ont mis en évidence que les progéniteurs de cellules musculaires pouvaient être isolées à partir du muscle, puis cultivées et multipliées et restaient viables après réinjection dans un tissu musculaire dans un but thérapeutique [16]. Les études précliniques sur modèle animal ont généré des résultats prometteurs, en démontrant que l'injection de progéniteurs de cellules musculaires chez des rats avec une insuffisance sphinctérienne permettait d'améliorer les paramètres de la continence urinaire [17,18].

Le but de notre étude était de déterminer la faisabilité et la tolérance d'un traitement de l'IUE après PT par thérapie cellulaire par injection intrasphinctérienne de cellules musculaires. Les résultats ont d'abord permis de confirmer la faisabilité de la technique, qui inclut obtention de cellules progénitrices musculaires à partir de tissu autologue, culture, multiplication, conditionnement, transport et enfin implantation de ces cellules. Aucune complication n'a été notée suite à l'injection quel que soit le dosage de cellules utilisé.

Le critère principal de cette étude était basé sur l'obstruction sous-vésicale, et aucune modification du Q_{max} en comparaison de la valeur de base n'a été notée sur les mesures successives. Aucun patient n'a été perdu de vue ni exclu de l'étude pendant le suivi. Les effets secondaires ont été limités à trois cas d'infection urinaire. Enfin, aucune donnée concernant la tolérance du traitement n'était significativement différente entre les trois groupes. Les autres études de thérapie cellulaire disponibles ont mis en évidence des résultats similaires en termes de tolérance dans le traitement de l'insuffisance sphinctérienne chez la femme notamment [13,14].

Les données concernant l'efficacité dans notre étude mettaient en évidence des résultats hétérogènes, avec moins d'un patient sur deux amélioré, sans qu'aucune relation dose-effet n'ait été constatée. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces résultats. D'abord, l'hétérogénéité des patients traités (âge, antécédents, sévérité de l'incontinence) peut expliquer l'efficacité variable du trai-

tement dans notre série. La fonction sphinctérienne de base est probablement aussi différente d'un patient à l'autre. Ensuite, certaines problématiques techniques spécifiques, comme la variabilité des sites et de la profondeur d'injection ont pu influencer les résultats, car le placement et la distribution des cellules sont essentiels. Par ailleurs, le devenir des cellules injectées est mal connu en termes de survie et de fonction [19]. En particulier, la technique d'expansion cellulaire lors de la préparation cellulaire a été décrite comme potentiellement délétère pour les capacités de différenciation [20]. Par ailleurs, la problématique de la réinnervation des cellules injectées est primordiale, dans la mesure où la physiopathologie de l'IUE après PT implique non seulement un remaniement de la paroi urétrale mais aussi des lésions neurologiques impliquant la boucle réflexe permettant l'adaptation à l'effort ; ces données restent aujourd'hui mal connues. En outre, le type de cellules injecté dans notre étude (cellules progénitrices musculaires) n'était peut-être pas optimal, bien qu'aucune étude dans la littérature n'ait utilisé de cellules à meilleur potentiel de différenciation.

Enfin, il n'a pas été prévu dans notre protocole de rééducation postopératoire, mesure qui aurait peut-être permis d'améliorer les résultats. Par ailleurs, notre étude avait plusieurs limites pour interpréter l'efficacité du traitement (nombre limité de sujets car il s'agissait d'une étude de faisabilité et absence de groupe témoin). Ainsi, les résultats concernant l'efficacité étaient à considérer avec précaution en tant que critères secondaires sur un petit effectif.

Ainsi, si la thérapie cellulaire est réalisable et ne génère pas beaucoup de complications, des études complémentaires randomisées, contrôlées et avec escalade de dose sont indispensables pour établir sa réelle efficacité, notamment à long terme. Enfin, le rapport coût/efficacité de cette approche est une question fondamentale qui ne pourra être abordée que sur des séries plus larges.

Conclusions

Dans notre expérience, la thérapie cellulaire basée sur l'injection intrasphinctérienne de cellules musculaires pro-

génitrices pour le traitement de l'IUE après PT était faisable et sûre, mais les résultats concernant l'efficacité du traitement étaient hétérogènes. Ainsi, l'efficacité de cette approche reste à confirmer sur une large population, de façon à estimer son rapport coût/efficacité avant de la considérer comme une alternative aux thérapeutiques actuellement disponibles.

Déclaration d'intérêts

J.N.C. Aucun conflit d'intérêt.

C.D. Employée par l'entreprise CELOGOS en tant que directeur de recherche.

P.S. Aucun conflit d'intérêt.

C.C. Aucun conflit d'intérêt.

S.G.M. Perception d'honoraires en tant qu'investigateur par HRA-PHARMA.

G.V. Aucun conflit d'intérêt.

G.A. Aucun conflit d'intérêt.

O.C. Aucun conflit d'intérêt.

C.P. Intérêts financiers dans l'entreprise CELOGOS et détenteur du brevet protégeant le procédé de fabrication des cellules musculaires.

F.H. Aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546–51.
- [2] Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138–44.
- [3] Bauer RM, Bastian PJ, Gozzi C, Stief CG. Postprostatectomy incontinence: all About Diagnosis and Management. *Eur Urol* 2009;55:322–33.
- [4] Grise P, Caremel R. L'incontinence urinaire d'effort chez l'homme: place des alternatives au sphincter artificiel urinaire. *Prog Urol* 2009;19:897–901.
- [5] Bourcier A, Haab F, Koelbl H, Rao S, Resnick N, Salvatore S, et al. Pathophysiology of urinary incontinence, fecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence*. Plymouth, United Kingdom: Health Publications Ltd; 2005. p. 423–84.
- [6] Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Bartsch G, Konwalinka G. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. *Lancet* 1999;354:918–9.
- [7] Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, Dantona G, Cogiமானian F, Pisati F, et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant* 2007;16:563–77.
- [8] Pouzet B, Vilquin JT, Hagège AA, Scorsin M, Messas E, Fiszman M, et al. Intramyocardial transplantation of autologous myoblasts: can tissue processing be optimized? *Circulation* 2000;102:210–5.
- [9] Strasser H, Berjukow S, Marksteiner R, Margreiter E, Hering S, Bartsch G, et al. Stem cell therapy for urinary stress incontinence. *Exp Gerontol* 2004;39:1259–65.
- [10] Praud C, Sèbe P, Biérinx AS, Sébille A. Improvement of urethral sphincter deficiency in female rats following autologous skeletal muscle myoblasts grafting. *Cell Transplant* 2007;16:741–9.
- [11] Peyromaure M, Sèbe P, Praud C, DeRocle G, Potin N, Pinset C, et al. Fate of implanted syngenic muscle precursor cells in striated urethral sphincter of female rats: perspectives for treatment of urinary incontinence. *Urology* 2004;64:1037–41.
- [12] Yiou R, Yoo JJ, Atala A. Restoration of functional motor units in a rat model of sphincter injury by muscle progenitor cell autografts. *Transplantation* 2003;76:1053–60.
- [13] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:881–3.
- [14] Yiou R. Recommandations concernant la thérapie cellulaire pour l'incontinence urinaire. *Prog Urol* 2010;20:S174–6.
- [15] Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR, Haab F, Ridder AM. Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int* 2005;95:81–5.
- [16] Yokoyama T, Pruchnic R, Lee JY, Chuang YC, Jumon H, Yoshimura N, et al. Autologous primary muscle-derived cells transfer into the lower urinary tract. *Tissue Eng* 2001;7:395–404.
- [17] Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, Fraser MO, Huard J, Chancellor MB. The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:31–7.
- [18] Chermansky CJ, Tarin T, Kwon DD, Jankowski RJ, Cannon TW, de Groat WC, et al. Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology* 2004;63:780–5.
- [19] Kwon D, Kim Y, Pruchnic R, Jankowski R, Usiene I, de Miguel F, et al. Periurethral cellular injection: comparison of muscle-derived progenitor cells and fibroblasts with regard to efficacy and tissue contractility in an animal model of stress urinary incontinence. *Urology* 2006;68:449–54.
- [20] Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, Yoshihara T, Hoshino M, Takeda S, et al. Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. *Science* 2005;309:314–7.