



# L'Hyperactivité Vésicale Réfractaire



GERARD AMARENCO & XAVIER DEFFIEUX



# L'hyperactivité vésicale réfractaire

**Ouvrage collectif sous la direction de Gérard Amarenco et Xavier Deffieux**

Le congrès QUID 2013 qui s'est tenu à Annecy le 24 Mai 2013 a permis de faire le point sur tous les aspects diagnostiques et thérapeutiques de l'hyperactivité vésicale réfractaire.

Ce concept émergent, est un problème d'une extrême fréquence en pratique quotidienne, qu'elle soit médicale ou chirurgicale.

Cet ouvrage est le résumé de toutes les communications de ce meeting.



Editions SarbaKane © 2013

# Liste des auteurs

*La liste des auteurs figure ci dessous par ordre alphabétique.*

Gérard Amarenco, Service de Neuro-Urologie, Hôpital Tenon, Paris, GRC01 UPMC

Emmanuel Chartier Kastler, Service d'Urologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, GRC01 UPMC

Xavier Deffieux, Service de Gynécologie, Hôpital Bécclère, Clamart, GRC01 UPMC

Brigitte Fatton, Service de Gynécologie CHU Nîmes

Xavier Gamé, Service d'Urologie, CHU Toulouse

François Haab, Service d'Urologie, Hôpital Tenon, Paris, GRC01 UPMC

Rebecca Haddad, Service de Neuro-Urologie, Hôpital Tenon, Paris, GRC01 UPMC

Jean-François Hermieu, Service d'Urologie, Hôpital Bichat, Paris

Marylène Jousse, Service de Neuro-Urologie, Hôpital Tenon, Paris, GRC01 UPMC

Jacques Kerdraon, Service de Rééducation Neurologique, Centre de Kerpape, Ploemeur

Jean-Jacques Labat, Service d'Urologie, CHU Nantes

Anne-Marie Leroi, Service d'Explorations Digestives, CHU Rouen

Alain Ruffion, Service d'Urologie, CHU Lyon

Marianne de Sèze, Clinique Saint Augustin, Bordeaux

Jean-Marc Soler, Service de Rééducation Neurologique, Centre Bouffard Vercelli, Cerbères

Alexis Schnitzer, Service de Rééducation Neurologique, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Renaud de Tayrac, Service de Gynécologie CHU Nîmes

Jean-Marie Vétel, Service de Gériatrie, CH Le Mans



# Quelles définitions de l'hyperactivité vésicale réfractaire ?

Gérard Amarenco

Réfractaire : « qui résiste à quelque chose, qui refuse d'obéir ou de se soumettre » (Petit Larousse 2013). Hyperactivité vésicale : syndrome clinique dont le symptôme clef est l'urgenterie, associant souvent pollakiurie, fuites sur impériosité, nycturie.

Il pourrait donc être simple de définir l'hyperactivité vésicale réfractaire (HVR) par une résistance d'une hyperactivité vésicale (HV) à un traitement de première ligne.

Mais ceci est d'une part réducteur (l'HV est parfois corrigée mais son facteur physiopathologique comme l'hyperactivité détrusorienne persiste en restant un facteur de risque comme ou cours des vessies neurologiques) ; d'autre part discutable car le terme de « résistance » nécessite de déterminer des bornes à partir desquelles on considèrera l'échec (au moins relatif) ; qu'ensuite il n'est pas toujours aisé de déterminer le (ou les) traitement(s) de première ligne ; et qu'enfin ne sont pas pris en compte les possibles effets secondaires des thérapies envisagées qui peuvent faire sursoir à la poursuite du traitement devant faire alors considérer le caractère « réfractaire » de l'HV.

Chacun de ces éléments sont donc à considérer.

## 1) Définir des paramètres d'évaluation et leurs bornes

L'HV est un symptôme clinique dont la définition est désormais claire (1), mais dont l'évaluation ne l'est pas toujours. En effet au delà de la quantification toujours possible des symptômes grâce à diverses échelles de mesure (2), se pose le pro-

blème d'une part du « cut-off » et d'autre part des autres aspects non symptomatiques de l'HV à savoir son retentissement en terme de gêne ou encore de qualité de vie.

Concernant la définition de la borne à partir de laquelle pourrait être considéré l'échec (et donc le caractère réfractaire), il est usuellement admis qu'une amélioration de moins de 50% peut définir l'échec, c'est du moins ce qui est habituellement considéré au cours des protocoles pharmaco-cliniques d'évaluation des molécules.

50% du nombre de mictions diurnes ? 50% du nombre d'épisodes de fuites ? 50% de la capacité vésicale fonctionnelle appréciée sur un catalogue mictionnel ? 50% du nombre de mictions nocturnes ? 50% d'amélioration du délai de sécurité ? Et « last but not least », tout ou partie de ces 5 items ? Il semble donc d'emblée bien difficile de décider du caractère réfractaire ....

Tout se complique encore avec l'appréciation de la gêne (l'utilisation de scores de gêne spécifique est difficile car ces scores sont souvent validés dans des populations spécifiques [féminine, neurologique, voire même dans des pathologies données]). Tout autant difficile est l'évaluation de la qualité de vie (3) avec les mêmes remarques concernant les valeurs limites. Reste donc entière la question quant à la nécessité ou non de choisir pour définir le caractère réfractaire de l'HV, le symptôme, la gêne ou la qualité de vie.

Il pourrait donc être intéressant d'adopter un score composite prenant en compte toute à la fois symptômes, gêne et qualité de vie. C'est ce que tente de faire le PGI (Patient Global Improvement) en évaluant le degré d'amélioration après traitement (4,5). C'est bien probablement ce type de score qui est à privilégier. La borne limite pourrait être le score  $\leq 5/7$  (Very much better/Much better/A little better/No change/A little worse/Much worse/Very much worse) pour parler d'HVR.

2) Prendre en compte des données de (non) amélioration non cliniques

Si dans le cadre de l’HV idiopathique, seules les données cliniques semblent nécessaires et suffisantes à prendre en compte, en revanche concernant l’HV neurogénique d’autres paramètres sont indispensables à évaluer. Ainsi la « guérison » d’une HV clinique ne va pas forcément de pair avec une amélioration urodynamique. Et c’est pourtant bien ce paramètre (régime de pression intravésical) qui est le plus important à considérer pour déterminer le caractère rebelle de l’hyperactivité vésicale/détrusorienne au cours des neuro-vessies. Il est donc probable que les définitions de l’HVR soient différentes au cours des deux conditions HV idiopathique / Hv neurogène.

### 3) Prendre en compte les effets secondaires

Tout particulièrement dans le cadre d’une pathologie fonctionnelle telle que l’HV idiopathique, la prise en compte d’éventuels effets secondaires est indispensable dans l’évaluation de l’efficacité. L’amélioration éventuelle des symptômes/gêne/qualité de vie peut être totalement remise en question en terme de bénéfice par l’existence d’effets secondaires. Ces derniers doivent donc être évalués, quantifiés et mis en balance avec les effets bénéfiques sur le plan symptomatique.

Il convient d’utiliser des échelles validées pour apprécier ces effets secondaires mais qui sont spécifiques d’une classe pharmacologique donnée (par exemple anticholinergiques). Le questionnaire AQUA présenté au cours d’une autre communication réponds à cette question. Mais d’autres classes pharmacologiques existent ou peuvent émerger, mais d’autres stratégies thérapeutiques non médicamenteuses sont disponibles (comportementales, rééducatives, chirurgicales) avec toutes des effets éventuellement délétères.

Un score global tel que le TSQ pourrait apporter une réponse globale à cette nécessaire prise en compte globale de l’effet positif sur les symptômes et sur les éventuels effets secondaires, quels qu’ils soient. En effet, outre les effets systémiques de certains médicaments, des complications induites par certaines chirurgies (douleurs, troubles fonctionnels induits), se pose encore le problème de la « contrainte de soins » vécue par le patient (nécessité de prendre des médicaments au long cours avec renvoi vers une image de handicap par la nécessité de prises médi-

camenteuses en chronique, ...) et donc de celui des « attentes » du patient en terme de prise en charge thérapeutique (6).

#### 4) Définir le traitement de première ligne et la hiérarchie des traitements

Réfractaire à quoi ? Cela revient à définir le traitement de première ligne puis les autres traitements successivement à essayer.

On peut se fonder sur les données d'EBM et sur les recommandations édictées par les sociétés savantes ou les autorités de santé (7).

Mesures hygiéno-diététiques, reconditionnement mictionnel, rééducation périnéale (mais laquelle ?), sont probablement à privilégier avant de débiter un traitement non comportemental, non instrumental, non médicamenteux, non chirurgical.

Mais ensuite ?

Quelle est la place dans l'algorithme thérapeutique en terme de traitement de première ligne de la neuromodulation par électrostimulation transcutanée du nerf tibial postérieur à la cheville ? D'emblée ou après les anticholinergiques ? Quel anticholinergique choisir en première ligne ? Quelle est la place (actuelle et future) des beta3 agonistes ?

Ce n'est qu'après que se poseront d'autres questions (place d'une augmentation des doses des anticholinergiques, de leur association, place respective de la neuromodulation sacrée et de la toxine botulique intradétrusorienne), tout ceci revenant à hiérarchiser tous les traitements de l'HV.

Mais à chacune de ces étapes (dont l'ordre sera sûrement ... mouvant au grès des modes, des expériences, de l'émergence de thérapeutique, de forces variées économiques ou de lobbying ..), la question de l'évaluation du traitement sera toujours entière et probablement résolu par un score composite de type TSQ (8)

## Références

1. Paul Abrams, Linda Cardozo, Magnus Fall, Derek Griffiths, Peter Rosier, Ulf Ulmsten, Philip van Kerrebroeck, Arne Victor, and Alan Wein. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics* 21:167-178 (2002)
2. Haab F, Richard F, Amarenco G, Coloby P, Arnould B, Benmedjahed K, Guillemin I, Grise P. Comprehensive evaluation of bladder and urethral dysfunction symptoms: development and psychometric validation of the Urinary Symptom Profile (USP) questionnaire. *Urology*. 2008 Apr;71(4):646-56.
3. Amarenco G, Arnould B, Carita P, Haab F, Labat JJ, Richard F. European psychometric validation of the CONTILIFE: a Quality of Life questionnaire for urinary incontinence. *Eur Urol*. 2003 Apr;43(4):391-404.
4. Yalcin I, Bump RC: Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189:98-101
5. Tincello DG, Owen RK, Slack MC, Abrams KR. Validation of the Patient Global Impression scales for use in detrusor overactivity: secondary analysis of the RELAX study. *BJOG*. 2013 Jan;120(2):212-6
6. Apostolidis A, de Nunzio C, Tubaro A. What determines whether a patient with LUTS seeks treatment? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012 Mar;31(3):365-9.
7. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, Hampel C, Neisius A, Schröder A, Tubaro A. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol*. 2011 Mar;59(3):387-400.
8. Amarenco G., Jousse M., Guinet-Lacoste and al. ASAP : Anticholinergic Satisfaction Profile. Un nouvel outil pour globalement évaluer et quantifier effets positifs et négatifs des anticholinergiques. Mise au point et validation. SIFUD-PP 2013, Nice



# Quelle stratégie diagnostique devant une hyperactivité vésicale réfractaire ?

Alain Ruffion

Depuis 2002, un consensus s'est établi suite aux travaux de l'ICS[1] pour la définition de l'hyperactivité vésicale. Les acteurs de l'époque ont compris l'importance d'une définition la plus standardisée possible afin de sortir du flou qui régnait jusque là, mêlant des données cliniques et para cliniques. C'est ainsi que les concepts terminologiques précis ont été traduits dans plusieurs langues, dont le français[2] pour que la littérature internationale puisse parler sur des concepts bien définis. Les auteurs reprennent ainsi la définition de l'ICS : « Le “syndrome clinique d'hyperactivité vésicale” (overactive bladder syndrome) ou “syndrome urgenturie–pollakiurie” (urgency-frequency syndrome) est défini par la survenue d'urgenturies avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie ou une nycturie ». Le terme « réfractaire » suppose une résistance ou une intolérance à un ou plusieurs traitements anticholinergiques aux doses maximales autorisées par l'AMM.

Sur le plan épidémiologique, même à ce stade, il est encore très probable qu'on ne trouve pas de cause évidente. On peut alors pudiquement parler d' « hyperactivité vésicale multi factorielle », plus réalistement d' « hyperactivité idiopathique » c'est à dire qu'on n'a pas encore compris la source exacte du dysfonctionnement vésico sphinctérien.

La stratégie diagnostique doit être rigoureuse, afin de rechercher une cause éventuellement traitable, ou un facteur aggravant.

Première étape : l'importance de l'interrogatoire sur les symptômes

L'interrogatoire doit être « policier ». Pour le structurer et ne pas risquer de perdre d'informations deux outils sont recommandés : les questionnaires de symptômes et le catalogue mictionnel.

- Les questionnaires de symptômes sont un outil très utile pour structurer l'interrogatoire d'un patient. En clinique courante il est important d'avoir des outils assez courts, avec un maximum de 7 à 10 questions comme le MHU ou le score USP. C'est parfois grâce à ces questionnaires qu'on peut se poser la question d'une incontinence à l'effort associée qui a été sous estimée initialement. De même le fait de préciser chacun des symptômes peut permettre de vérifier l'absence de douleur, qui pourrait faire hésiter sur un autre syndrome type « vessie douloureuse » dont l'algorithme de prise en charge est un peu différent[3].

- Aux questionnaires symptômes, il est souvent utile d'ajouter une question de gêne, comme on peut trouver dans le questionnaire de l'ICIQ-SF[4]. Cette question ne se suffit pas à elle seule, mais apporte un autre éclairage sur les attentes du patient.

- Le catalogue mictionnel, qui a souvent été omis dans un premier temps est à ce stade, absolument capital. Une durée de 72H est souvent suffisante en pratique clinique. L'objectif du catalogue est multiple. Elle permet de dépister les polyuries souvent sous déclarées par les patientes et qui peuvent de plus amener à une hyperactivité vésicale réflexe. Il peut également dépister des polyuries nocturnes, très fréquentes chez les patients âgés (jusqu'à 57% dans une étude récente[5]). Il permet de « photographier » de façon objective l'importance des symptômes, avant de débiter un traitement. Il a enfin une valeur également d'évaluation de la motivation de la patiente, voire peut avoir en lui même une valeur dans l'auto rééducation[6].

L'interrogatoire est aussi le moment de rassurer d'expliquer l'état des connaissances actuelles sur le sujet au patient. Cette étape, avec l'évaluation de la gêne est capitale pour adapter au mieux la prise en charge aux besoins ressentis du demandeur (« patient related outcomes »). Les notions élémentaires d'épidémiologie peuvent être transmises au patient, comme l'innocuité du syndrome, ainsi que la possibilité d'aggravation des symptômes mais aussi de rémission spontanée[7].

Deuxième étape : rechercher des facteurs éventuellement ignorés pouvant aggraver l'hyperactivité vésicale :

Les pathologies neurologiques ou périnéales associées (prolapsus, HBP, insuffisance sphinctérienne, chirurgies associées) seront traitées dans d'autres chapitres.

- Chez la femme il est important de rechercher une atrophie génitale pouvant être le témoin d'un déséquilibre hormonal. Ces dernières années ont amené en effet de plus en plus de preuves d'un rôle important des traitements locaux dans l'amélioration des symptômes urinaires, notamment ceux de l'hyperactivité vésicale[8].

- Le rôle de troubles endocriniens est également suggéré. Plusieurs éléments sont en faveur d'une « fragilisation des systèmes de régulation végétatifs » chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique par exemple[9]. Ces éléments sont peut être différents suivant les ethnies, une étude récente japonaise montrant qu'il existait peut être un biais d'analyse dans les différentes études sur le sujet, le syndrome métabolique étant plus fréquent chez les patients plus âgés[10].

- Si le rôle exact du « syndrome métabolique » doit encore être confirmé, celui de l'obésité (BMI>30) est régulièrement souligné pour les troubles pelvi-périnéaux. L'intérêt des études sur le sujet est qu'il semblerait que le traitement de l'obésité puisse améliorer un pourcentage élevé de patientes. (Jusqu'à 80% des patientes dans une étude récente après chirurgie de l'obésité[11]). Les données sont encore fragmentaires, principalement axées autour des symptômes d'incontinence à l'effort, mais l'amélioration d'une d'hyperactivité vésicale réfractaire semble également réaliste[12].

- La hantise de tout urologue qui prend en charge ces patients, (comme d'ailleurs les « syndromes de vessie douloureuse ») est de laisser passer le diagnostic d'une tumeur de vessie. Peu de littérature existe sur la fréquence du diagnostic dans la population consultant pour une hyperactivité vésicale. Un article récent montre une fréquence de 0,006%. Ces données semblent cohérentes avec les chiffres avancés par les centres spécialisés dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale. Il nous semble logique que lors du diagnostic du caractère « réfractaire » de l'hyperactivité vésicale soit recommandée une cystoscopie et/ou cytologie uri-

naire, pour éviter un éventuel retard à la prise en charge. De même, la discussion d'un TDM de contrôle ou d'une échographie à la recherche de lithiases urétérales « bloquées » dans la paroi intra murale de la vessie et agissant comme une épine irritative, peut être discutée.

Troisième étape : bilan spécifique de l'hyperactivité vésicale idiopathique :

- L'échographie vésicale et rénale est souvent demandée de principe chez les patients consultant pour hyperactivité vésicale. L'absence de résidu post mictionnel est évidemment importante et est à rechercher systématiquement. L'absence d'anomalie du haut appareil urinaire est également importante à connaître, même si dans ce contexte on dépistera plutôt des pathologies intercurrentes qu'un le retentissement d'une hyperactivité détrusorienne idiopathique. L'estimation par échographie de l'épaisseur de la paroi vésicale semble un sujet inépuisable de discussions dans la littérature internationale. Il est cependant assez clair que l'intérêt pronostic de ce type d'anomalie dans le contexte de l'HVR idiopathique est, au mieux modeste[13].

- Le bilan urodynamique reste aujourd'hui un examen important à ce stade de la prise en charge. Il est certain que ce test n'a pas la valeur de la biopsie dans la prise en charge du cancer. La plupart des auteurs aujourd'hui s'accordent à réduire la place de l'urodynamique dans la prise en charge de l'incontinence urinaire d'effort[14]. Dans l'HVR, il paraît important d'avoir une vision objective du comportement de la vessie, qui pourrait permettre de déterminer des sous groupes de patients à prendre en charge de façons différentes[15]. Il faut en revanche prendre cet examen avec le recul nécessaire, compte tenu de la variabilité intra individuelle de cet examen[16].

- L'apport de marqueurs urinaires ou sanguins, comme le NGF, pour l'analyse de l'HVR idiopathique laisse encore plus dubitatif. Les données actuelles ne permettent pas de conclure, notamment concernant la sensibilité, spécificité, le cout et, finalement le service médical rendu au patient[17].

En conclusion :

La stratégie diagnostique dans la prise en charge de l'HVR se base sur la volonté d'exclure les causes facilement traitables, mais aussi d'évaluer les symptômes gê-

nant le patient pour déterminer ensuite la stratégie d'évaluation et de traitement la mieux adaptée.

## Références

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics* 2002, 21(2):167-178.
2. Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat JJ, Chartier-Kastler E, Richard F: [Terminology of lower urinary tract dysfunction: French adaptation of the terminology of the International Continence Society]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2004, 14(6):1103-1111.
3. Elliott CS, Payne CK: Interstitial cystitis and the overlap with overactive bladder. *Current urology reports* 2012, 13(5):319-326.
4. Le Normand L: [Recommendations for the use of voiding diaries and symptom or quality of life questionnaires in the investigation of non-neurological female urinary incontinence]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2007, 17(6 Suppl 2):1252-1263.
5. Weiss JP, van Kerrebroeck PE, Klein BM, Norgaard JP: Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. *The Journal of urology* 2011, 186(4):1358-1363.
6. Kafri R, Deutscher D, Shames J, Golomb J, Melzer I: Randomized trial of a comparison of rehabilitation or drug therapy for urgency urinary incontinence: 1-year follow-up. *International urogynecology journal* 2012.
7. Heidler S, Mert C, Temml C, Madersbacher S: The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. *Neurourology and urodynamics* 2011, 30(8):1437-1441.

8. Robinson D, Cardozo L: Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourology and urodynamics* 2011, 30(5):754-757.
9. Amarenco G, Serikoff A, Chartier-Kastler E, Grise P, Fatton B, Bruyere F, Haab F: [Metabolic syndrome and urinary disorders]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2012, 22(4):207-213.
10. Ohgaki K, Horiuchi K, Kondo Y: Association between metabolic syndrome and male overactive bladder in a Japanese population based on three different sets of criteria for metabolic syndrome and the Overactive Bladder Symptom Score. *Urology* 2012, 79(6):1372-1378.
11. Whitcomb EL, Horgan S, Donohue MC, Lukacz ES: Impact of surgically induced weight loss on pelvic floor disorders. *International urogynecology journal* 2012, 23(8):1111-1116.
12. Legendre G, Fritel X, Capmas P, Pourcelot AG, Fernandez H: [Urinary incontinence and obesity]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction* 2012, 41(4):318-323.
13. Rachaneni S, Balogun M, Latthe P: Bladder-wall-thickness ultrasound scan in the investigation of LUTS in women: challenges and limitations. *International urogynecology journal* 2013.
14. Zimmern P, Litman H, Nager C, Sirls L, Krauss S, Kenton K, Wilson T, Sutkin G, Siddiqui N, Vasavada S et al: Pre-Operative Urodynamics in Women With Stress Urinary Incontinence Increases Physician Confidence, But Does Not Improve Outcomes. *Neurourology and urodynamics* 2013.
15. Giarenis I, Mastoroudes H, Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L: Is there a difference between women with or without detrusor overactivity complaining of symptoms of overactive bladder? *BJU international* 2013.
16. Frenkl TL, Railkar R, Palcza J, Scott BB, Alon A, Green S, Schaefer W: Variability of urodynamic parameters in patients with overactive bladder. *Neurourology and urodynamics* 2011, 30(8):1565-1569.

17. Seth JH, Sahai A, Khan MS, van der Aa F, de Ridder D, Panicker JN, Dasgupta P, Fowler CJ: Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? BJU international 2013, 111(3):372-380.



# Quelles stratégies diagnostiques devant une hyperactivité vésicale rebelle réfractaire neurologique ?

Jean Marc Soler

## Introduction

La démarche diagnostique d'une hyperactivité vésicale réfractaire neurogène paraît simple et stéréotypée. Quels sont les outils qui nous permettent d'affirmer le diagnostic d'HAV neurogène, ses mécanismes de dysfonctionnement et son étiologie ? Cet article a pour seul objectif de suivre le cheminement habituel du diagnostic neurologique et d'essayer de souligner l'intérêt et la valeur de ces différents bilans.

La présence d'une urgenturie, d'une pollakiurie avec ou sans fuite ou d'une nycturie impose la réalisation d'une série de bilans dont plusieurs font partis des recommandations de la prise en charge des dysfonctionnements périnéaux dans les pathologies médullaires (sclérose en plaques, myélo-méningocèle, blessés médullaires).

L'objectif est de réunir les différents éléments du bilan conduisant à un diagnostic de pathologie neurologique responsable de la symptomatologie clinique.

## L'interrogatoire

Il doit être rigoureux et précis, il ne recueille que les signes subjectifs qui justifient la plainte des patients. L'association de ces signes et des antécédents médi-

caux, chirurgicaux, des traitements pharmacologiques, de l'évolution des troubles, de l'existence d'un dysfonctionnement colorectal et sexuel associés, sont des arguments évocateurs d'une pathologie neurologique.

Parmi ces signes subjectifs nous retiendront l'altération de la sensation de besoin, la perte de la sensation du passage des urines et l'association de troubles vésico-sphinctériens, ano-rectaux et troubles sexuels comme des éléments de valeur diagnostique, même si dans la littérature il n'existe aucune donnée d'évidence (5).

### Le bilan neurologique clinique

Le bilan neurologique moteur, sensitif, réflexe et cognitif est indispensable. Il aura un intérêt diagnostique s'il met en évidence une série de signes pathologiques nécessitant une exploration plus précise et plus complète.

L'examen clinique du périnée ne sera pas plus contributif si le fonctionnement périnéal est dans les limites de la normale. Seule une hypoesthésie ou mieux une anesthésie locale auront une signification.

L'absence ou l'exagération des réflexes périnéaux ou l'altération de la commande motrice volontaire ne permettent pas de conclure à l'existence d'une pathologie neurologique. Cet examen permet également d'éliminer une hypertrophie prostatique ou un trouble de la statique pouvant contribuer au dysfonctionnement vésico-sphinctérien (3-5).

### Le catalogue mictionnel et les questionnaires

Le catalogue mictionnel et les questionnaires de symptômes et de qualité de vie permettent de mieux quantifier la sévérité des troubles vésico-sphinctériens et périnéaux ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients sans fournir d'argument spécifique d'une pathologie neurologique.

## Les explorations urodynamiques

### La débimétrie

La débimétrie ou les débimétries successives peuvent révéler un syndrome dysurique avec un résidu post-mictionnel qui n'apporte aucun élément diagnostic d'une pathologie neurologique.

### La cystomanométrie (1-3)

C'est le seul examen qui permet de révéler le mécanisme du dysfonctionnement vésico-sphinctérien. Il doit être réalisé après avoir éliminé les épines irritatives les plus fréquentes pouvant modifier le fonctionnement vésico-sphinctérien : infection urinaire, lithiase, obstacle sous vésical (ECBU, échographie rein vessie, prostate).

Pour pouvoir analyser les courbes de cystomanométrie d'une hyperactivité vésicale neurogène, il est nécessaire d'enregistrer au minimum une pression abdominale, une pression vésicale et un EMG du sphincter strié urétral. C'est un examen invasif qui fournit des éléments essentiels à la compréhension du mécanisme de dysfonctionnement.

Les conditions d'examen et la mise en place de sondes rectale et vésicale, d'un EMG du sphincter strié, le débit de remplissage sont autant d'éléments qui doivent nous conduire à une interprétation prudente des éléments fournis par cet examen indispensable dans la démarche diagnostique.

- La capacité cystomanométrique

La capacité cystométrique n'a pas de valeur diagnostique, elle est fortement influencée par le débit de remplissage vésical, le port de sondes multiples anal et urétral.

- La compliance vésicale

Le rapport  $\Delta V / \Delta P$  est influencé par de multiples facteurs neurologiques, myogènes, tissulaires mais également par l'inflammation et l'infection. L'hypo-compliance fréquente dans les pathologies neurologiques centrales et périphériques existe dans différentes pathologies non neurologiques.

- La sensation de besoin

La sensation de besoin normale se manifeste par une augmentation progressive du besoin au cours du remplissage vésical. Bien que subjective, l'altération de la séquence de besoin ou la perte du besoin d'uriner est un signe évocateur d'un dysfonctionnement du circuit neurologique de la sensation de besoin. On sait que dans les pathologies centrales, la sensation de besoin peut disparaître et se manifester par des équivalents (lésions médullaires) pour ne s'exprimer qu'en fin de remplissage par un besoin impérieux (lésions supra médullaires et médullaires).

- La contraction du détrusor

L'hyperactivité du détrusor est un diagnostic urodynamique qui se manifeste par l'existence d'une contraction involontaire du détrusor pendant la phase de remplissage. C'est un argument majeur du dysfonctionnement quant on peut éliminer un trouble comportemental. L'hyperactivité du détrusor est fréquente dans les pathologies neurologiques centrales, il existe également dans les syndromes obstructifs et des hyperactivités vésicales idiopathiques. Si l'amplitude et la durée exagérée des contractions du détrusor sont des facteurs importants de complications urologiques, il est difficile de les attribuer aux seuls dysfonctionnements neurologiques.

- Les pressions urétrales

- L'enregistrement des pressions sphinctériennes couplées à la prise des pressions du détrusor pendant le remplissage de la vessie et la miction n'apportent pas d'argument supplémentaire au diagnostic. Les pressions sphinctériennes exagérées pendant la phase de remplissage n'ont pas de signification étiologique ou physiopathologique.

- L'EMG du sphincter strié est beaucoup plus révélateur. L'absence de guarding reflexes est connue dans les lésions médullaires.

- La dyssynergie vésico-striée est pathognomonique des lésions médullaires.

Il est également décrit dans les lésions encéphaliques et les pathologies non neurologiques une altération de la relaxation des pressions sphinctériennes accompagnant la miction (4).

- La dyssynergie vésico-lisse a été décrite chez le blessé médullaire. L'enregistrement des pressions du col vésical, des pressions urétrales et des pressions au niveau du sphincter par sondes à multi capteurs révèle une activité du col vésical au moment de la contraction du détrusor et de la miction. Cette dyssynergie est retrouvée fréquemment chez le blessé médullaire (75%) mais également dans des pathologies neurologiques et non neurologiques. Il garde cependant une valeur certaine dans un contexte neurologique (10).

- L'étude de l'instabilité urétrale par enregistrement avec capteurs bloqués dans l'urètre peut expliquer la symptomatologie clinique imputée à tort au fonctionnement vésical mais n'a pas de signification neurologique.

- La miction : Quand une miction est possible au cours d'un examen cystomanométrique, quel que soit ses caractéristiques et la présence d'un résidu post-mictionnel, elle ne permet pas le diagnostic de pathologie neurologique. L'absence de

contraction du détrusor pendant la cystomanométrie, volontaire ou involontaire, chez tout patient qui présente une hyperactivité vésicale, doit conduire à la recherche d'une contractilité du détrusor.

- Les tests provocateurs : Les tests de sussette ou le test à l'eau glacée s'ils n'ont aucun caractère prédictif, permettent de dévoiler l'existence d'une contraction du détrusor dont l'amplitude peut orienter vers une origine neurologique (6-7).

- La présence d'un trouble de compliance, d'une altération du besoin d'uriner, d'une hyperactivité du détrusor, d'une dyssynergie vésico-sphinctérienne dans un contexte d'hyperactivité vésicale confirmée sont autant d'arguments en faveur d'une pathologie neurologique et de facteurs majeurs de complication urologique.

#### La cystographie avec clichés mictionnels

L'examen invasif est simple à réaliser, il apporte un complément d'information aux éléments fournis par la clinique et la cystomanométrie. Il permet également d'évaluer les complications urologiques (existence d'un reflux vésico-urétral, déformation vésico-sphinctérienne, du fonctionnement du col et du sphincter pendant la phase de remplissage et la miction).

#### La cystoscopie

Elle aura pour but d'éliminer une pathologie locale pouvant participer à la symptomatologie.

#### Les explorations électro physiologiques du périnée

Le bilan électro physiologique du périnée n'est pas une exploration de première intention, il peut cependant s'avérer indispensable dans le diagnostic d'une patho-

logie neurologique. Il permet de confirmer, de localiser et d'évaluer l'évolution de l'altération des circuits neurologiques somatiques (2).

## Les explorations du système nerveux autonome

### Les tests SNA (8-9)

Le fonctionnement du système vésico-sphinctérien est essentiellement contrôlé par le système nerveux autonome sympathique et para sympathique. Les tests du système nerveux autonome sont riches en enseignement sur le mécanisme du dysfonctionnement vésico-sphinctérien. Ils nécessitent cependant un matériel et une équipe spécialisés. Les dysautonomies sont souvent associées aux pathologies neurologiques et jouent un rôle essentiel dans les dysfonctionnements vésico-sphinctériens.

L'altération des tests du système nerveux autonome est cependant également corrélée à un dysfonctionnement vésico-sphinctérien des hyperactivités vésicales et hyperactivités du détrusor idiopathiques.

### L'activité cutanée sympathique

L'enregistrement de l'activité cutanée sympathique ou les réflexes cutanés sympathiques par stimulation sont des examens simples à réaliser, leur interprétation est parfois délicate. Il a été démontré une corrélation entre l'activité sympathique et les dysfonctionnements sphinctériens chez les blessés médullaires.

L'étude du système nerveux autonome est actuellement limitée au domaine de la recherche mais c'est certainement la technique d'évaluation des dysfonctionnements périnéaux du futur.

## CONCLUSION

Les hyperactivités vésicales sont fréquentes, leur étiologie et leur physiopathologies différentes. La démarche diagnostique neurologique impose la réalisation de différentes explorations cliniques urodynamiques, radiologiques, électro physiologiques associées, qui fournissent des arguments indispensables à l'orientation thérapeutique ciblée sur la prévention des complications urologiques et le confort du patient.

### Références bibliographiques :

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al (2002). The standardization of terminology of lower urinary tract function : report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21 : 167 – 78.
2. Amarenco G. (1991). Explorations neurophysiologiques périnéales. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-030-C-10 : 1-7
3. Amarenco G, Kerdraon J (2006). Vessies neurologiques. *EMC Neurologie* 17-012-L-10
4. Blaivas JG. (1981). Detrusor dyssynergia. *J Urol* ; 125 : 542-544
5. De Seze M. (2011). Données d'évidence en examen clinique en ... urologie. *Pelvi-périnéologie* 6 : 2. 123-125

6. Geirsson G, Fall M, Lindstrom S (1993). The ice-water test a simple and valuable supplement to routine cystometry. *Br J Urol* 71: 681-5.
7. Hirayama A, Fujimoto K, Matsumoto Y, et Al. (2003). Positive response to ice water test associated with high-grade bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 62: 909-13
8. Hubeau K, Deffieux X, Ismael SS, Raibaut P, Amarenco G. (2007 Déc). Autonomic nervous system activity during bladder filing assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *178 (6) : 2483-7.*
9. Hubeau K, Deffieux X, Raibaut P, Le Breton F, Jousse M, Amarenco G. (2011 Nov). Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn ; 30 (8) : 1467-72*
10. Schurch B, Yasuda K, Rossier AB. (1994). Detrusor bladder neck dyssynergie revisited. *J Urol ; 152 : 2066-2070*





# Quelle stratégie diagnostique devant une HVR post-opératoire ?

Renaud de Tayrac

## Introduction

### Définition

Une hyperactivité vésicale réfractaire (HVR) post-opératoire est la persistance, l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (urgentes avec ou sans fuites et/ou pollakiurie et/ou nycturie) après une intervention chirurgicale pour incontinence urinaire d'effort (IUE), généralement par bandelette sous-urétrale (BSU), et/ou pour prolapsus génito-urinaire (PGU), quelque soit la voie d'abord et la technique.

### **Données physiopathologiques**

La carence oestrogénique de la ménopause est directement responsable de symptômes d'HV (indépendamment de l'âge) par atrophie de l'urothélium et réduction de l'activité du système  $\alpha$ -adrénergique, mais également d'infections du bas appareil urinaire en raison des modifications de la flore vaginale 1. Ces symptômes sont généralement associés aux autres symptômes de la carence oestrogénique (brûlures vulvaires, sensation de sécheresse, dyspareunies). En pratique, il a été démontré que les œstrogènes locaux avaient une action synergique avec le traitement anticholinergique 2, et la prescription d'œstrogènes locaux 6 mois après chirurgie de l'IUE par TVT réduisait significativement le risque d'HV post-opératoire (4 vs 29%,  $p=0,01$ ) 3.

Une autre explication fréquente dans la période post-opératoire est l'inflammation urothéliale secondaire à la colonisation bactérienne. Un biomarqueur de cette inflammation est le nerve growth factor (NGF) urinaire. Vijaya G et al. ont récem-

ment montré qu'une antibiothérapie administrée pendant 6 semaines à 39 patients souffrant d'HVR permettait une réduction significative des symptômes d'HV et du taux de NGF 4.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier les co-morbidités (obésité, déséquilibre d'un diabète, poussée d'insuffisance cardiaque) et les co-facteurs de risques (constipation, prise de diurétiques) d'HV dans la période post-opératoire.

### **Stratégie diagnostique**

La stratégie diagnostique devant une HVR post-opératoire doit comprendre :

- une ré-analyse de la situation et des données, notamment urodynamiques, pré-opératoires
- une démarche diagnostique complète, débutant par l'interrogatoire et l'examen clinique

Interrogatoire : L'interrogatoire doit rechercher des signes d'infection et de rétention urinaire, ainsi que des facteurs déclenchants : diabète déséquilibré (pollakiurie), insuffisance cardiaque (nycturie), prise de diurétiques (pollakiurie et nycturie) et constipation.

Calendrier mictionnel : Un calendrier mictionnel sur 3 jours doit compléter l'interrogatoire.

Questionnaires spécifiques : Une échelle visuelle analogique et/ou des questionnaires spécifiques (USP®, Ditrovie, PFDI-20 ...) peuvent également compléter l'interrogatoire, a fortiori s'ils ont été administrés avant l'intervention 5. Si ce n'est pas le cas, un Patient Global Improvement Index (PGI-I), validé dans l'HV 6, peut être proposé pour évaluer la sévérité et le retentissement des symptômes.

Examen Clinique : L'examen clinique doit chercher une atrophie muqueuse, un prolapsus insuffisamment corrigé, une hypermobilité urétrale non corrigée avec positivité du test d'effort, une masse sous-urétrale, vaginale ou pelvienne (hématome) et un trouble sensitif (territoire S2-S4).

Test au pessaire : Un test au pessaire (pessaire en anneau mis en place au décours de l'examen clinique et laissé pendant 2-3 semaines) peut être proposé (après contrôle de la cicatrisation et en association à une estrogénothérapie locale) pour évaluer l'efficacité de la contention d'un prolapsus antérieur et/ou apical insuffisamment corrigé par la chirurgie.

Débitométrie : Une débitométrie avec évaluation du résidu post-mictionnel (bladder scan, échographie, voire sondage) est systématique dans un contexte d'HVR post-opératoire.

ECBU : Un ECBU est systématique dans un contexte d'HVR post-opératoire.

Echographie pelvienne, vésicale et périnéale : La mesure en échographie vaginale de l'épaisseur du détrusor (>5 ou 6,5 mm) est un outils fiable et moins invasif que la cystomanométrie pour le diagnostic post-opératoire d'hyperactivité détrusorienne 7.

L'échographie périnéale est un examen particulièrement utile pour rechercher une malposition ou une complication (érosion urétrale ou vésicale) d'une bandelette ou d'une prothèse synthétique en post-opératoire 8.

Cystomanométrie : La cystomanometrie, réalisée en deuxième intention, permet de rechercher un trouble de la compliance vésicale et/ou une hyperactivité détrusorienne.

Cystoscopie : La cystoscopie peut également être pratiquée en deuxième intention, notamment en cas d'infections urinaires post-opératoires récidivantes et/ou de douleurs urétrales ou vésicales, à la recherche de matériel intra-urétral ou intravésical (fil de Burch, BSU, bras de prothèse sous-vésicale).

### **Quid du bilan pré-opératoire : a-t-il une valeur prédictive dans l'HVR post-opératoire ?**

Si l'existence d'une hyperactivité détrusorienne pré-opératoire est, pour certains, prédictive d'une HVR post-opératoire 9, elle ne l'est pas pour d'autres 10,11.

Il a également été démontré que le simple fait de réaliser un bilan urodynamique avant une chirurgie d'IUE était significativement associé à l'augmentation de traitement post-opératoire de l'HV (OR 3,23, IC95% 1,46-7,14, p = 0,004) 12.

Quoi qu'il en soit, le risque d'HVR post-opératoire est un argument majeur pour la réalisation d'un bilan urodynamique pré-opératoire, que ce soit avant BSU ou chirurgie du PGU.

### **Quid de la chirurgie de l'IUE ?**

La prévalence de l'HVR après BSU a été évaluée entre 5 et 25% 13. Les trois causes à éliminer en priorité sont l'infection urinaire (ECBU), l'obstruction (débilité/résidu) et le corps étranger (échographie/cystoscopie). Si les BSU rétropubiennes sont généralement considérées à plus haut risque d'obstruction, une étude récente rapporte plus d'HV post-opératoire avec le TOT (48,5 vs 22,7%, p=0,014) 14, sans qu'une explication physiopathologique soit avancée.

Deux études ont évalué les facteurs de risque d'HVR après BSU dans un contexte d'IU mixte. La première 15 a retrouvé : l'âge avancé (OR 1,38; p=0,001), l'antécédent d'hystérectomie (OR 1,95; p=0,012), l'existence d'une nycturie pré-opératoire (OR 1,91; p=0,013), une faible capacité cystomanométrique maximale (OR 0,79; p=0,001), un faible volume d'apparition d'une hyperactivité détrusorienne (OR 0,83; p=0,006), la pression de clôture urétrale (OR 0,83; p=0,001), le débit urinaire maximal (OR 0,77; p=0,014) et le type de BSU (p=0,001). La deuxième 16 a retrouvé comme facteur aggravant l'existence d'une hyperactivité détrusorienne (OR 2,04 IC95% 1,39–3,01), la sévérité des symptômes pré-opératoires (OR 1,41, IC95% 1,10–1,78) et l'âge (OR 1,03, IC95% 1,02–1,04), et comme facteur protecteur le TOT (OR 0,61, IC95% 0,39–0,94) et une chirurgie de prolapsus associée (OR 0,54, IC95% 0,38–0,75).

### **Quid de la chirurgie du PGU ?**

L'association HV et PGU est fréquente, sans qu'il soit généralement possible de trouver une corrélation entre le stade et le type de prolapsus 17. La chirurgie du

PGU permet généralement d'améliorer les symptômes d'HV, sans qu'il soit possible de prédire l'HVR. Le principal mécanisme expliquant les liens entre HV pré-opératoire, HVR post-opératoire et PGU est l'obstruction urétrale. D'autres mécanismes sont également impliqués dans l'HVR post-opératoire, notamment l'âge avancé, le stage 3-4 et l'existence d'une hyperactivité détrusorienne pré-opératoire 18-20.

## Références

1. Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2002;60(5 Suppl 1):64-71.
2. Tseng LH, Wang AC, Chang YL, Soong YK, Lloyd LK, Ko YJ. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(1):47-51.
3. Zullo MA, Plotti F, Calcagno M, Palaia I, Muzii L, Mancini N, Angioli R, Panici PB. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2005;12(4):421-7.
4. Vijaya G, Cartwright R, Derpapas A, Gallo P, Fernando R, Khullar V. Changes in nerve growth factor level and symptom severity following antibiotic treatment for refractory overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2012 (sous presse).
5. Shy M, Fletcher SG. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2013;8(1):45-50.
6. Tincello D, Owen R, Slack M, Abrams K. Validation of the Patient Global Impression scales for use in detrusor overactivity: secondary analysis of the RELAX study. *BJOG* 2013;120:212-216.

7. Oelke M, Khullar V, Wijkstra H. Review on ultrasound measurement of bladder or detrusor wall thickness in women: techniques, diagnostic utility, and use in clinical trials. *World J Urol* 2013 (sous presse).
8. Yang JM, Yang SH, Huang C, Tzeng CR. Correlation of tape location and tension with surgical outcome after transobturator suburethral tape procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 458–465.
9. Araki I, Haneda Y, Mikami Y, Takeda M. Incontinence and detrusor dysfunction associated with pelvic organ prolapse: clinical value of preoperative urodynamic evaluation. *Int Urogynecol J* 2009;20(11):1301-6.
10. Kirby AC, Nager CW, Litman HJ et al. Preoperative voiding detrusor pressures do not predict stress incontinence surgery outcomes. *Int Urogynecol J* 2011;22:657-63.
11. Zimmern P, Litman H, Nager C et al. Pre-Operative Urodynamics in Women With Stress Urinary Incontinence Increases Physician Confidence, But Does Not Improve Outcomes. *Neurourol Urodyn* 2013 (sous presse).
12. Sirls LT, Richter HE, Litman HJ et al. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. *J Urol* 2013;189(1):204-9.
13. Sajadi KP, Vasavada SP. Overactive bladder after sling surgery. *Curr Urol Rep* 2010;11(6):366-71.

14. Athanasiou S, Grigoriadis T, Giannoulis G, Protopapas A, Antsaklis A. Midurethral slings for women with urodynamic mixed incontinence: what to expect? *Int Urogynecol J* 2012 (sous presse).
15. Gamble TL, Botros SM, Beaumont JL, et al. Predictors of persistent detrusor overactivity after transvaginal sling procedures. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:696.e1-696.e7.
16. Lee J, Dwyer P, Rosamilia A, Lim Y, Polyakov A, Stav K. Persistence of urgency and urge urinary incontinence in women with mixed urinary symptoms after midurethral slings: a multivariate analysis. *BJOG* 2011;118:798–805.
17. de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L et al. Pelvic Organ Prolapse and Overactive Bladder. *Neurourol Urodyn* 2012;29:30-39.
18. de Boer TA, Vierhout ME. Predictors for overactive bladder symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(5):366-70.
19. Long CY, Hsu CS, Wu MP et al. Predictors of improved overactive bladder symptoms after transvaginal mesh repair for the treatment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2011;22:535-42.
20. Miranne JM, Lopes V, Carberry CL, Sung VW. The effect of pelvic organ prolapse severity on improvement in overactive bladder symptoms after pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J* 2012 (sous presse).



# Composante sphinctérienne de l'hyperactivité vésicale réfractaire

Xavier Deffieux

## Introduction

L'hyperactivité vésicale (HAV) réfractaire est de définition imprécise car il n'existe pas de consensus national ou international sur ce point. On peut convenir qu'une HAV est « réfractaire » (HAVR) quand les traitements de première ligne (réduction pondérale, rééducation périnéale, anticholinergiques, neuromodulation périphérique) ne sont pas efficaces. Nous limiterons notre propos à l'HAV de la femme et plus précisément aux HAVR idiopathiques c'est-à-dire celles pour lesquelles le bilan étiologique n'a pas mis en évidence de pathologie neurologique, endocrinienne, obstructive, urologique ou gynécologique sous-jacente. Une meilleure compréhension de cette HAVR idiopathique est un défi important à relever car elle concerne des milliers de femmes en France et elle fait discuter des traitements invasifs comme les injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A (TBA) [1], la neuromodulation sacrée (NS), voire l'entérocystoplastie dans des cas extrêmes. Dans ce cadre nosologique, on peut se poser la question d'une éventuelle participation sphinctérienne à l'HAVR, par fatigabilité, insuffisance ou « instabilité » sphinctérienne. Nous excluons donc la problématique de la dyssynergie vésico-sphinctérienne quelle que soit son origine.

## Fatigabilité urétrale

On pourrait se poser la question d'une implication de la fatigabilité urétrale dans certains cas d'HAVR. Toutefois, Valentini et coll ont récemment montré dans une population de 40 femmes se plaignant d'HAV (moyenne d'âge 57 ans) que la pression de clôture urétrale maximum (PCUM) ne diminuait pas significativement après 10 efforts de toux successifs (pas de fatigabilité), quel que soit l'âge

des femmes, alors que la même expérience montrait une fatigabilité dans une population de 34 femmes ayant une incontinence urinaire à l'effort (IUE) [2]. Il est donc peu probable que ce mécanisme de fatigabilité urétrale puisse jouer un rôle dans les HAVR.

### Instabilité urétrale

L'instabilité urétrale (urethral relaxation incompetence (“urethral instability”)) est définie par la terminologie ICS-IUGA de 2010 comme étant des fuites urinaires liées à une relaxation urétrale en l'absence d'augmentation de pression abdominale ou de contraction détrusorienne

(Leakage due to urethral relaxation in the absence of raised abdominal pressure or a detrusor contraction) [3].

L'ICS et la IUGA ne donnent pas de valeur seuil mais les auteurs s'accordent sur une diminution de plus de 15 cmH<sub>2</sub>O de la pression urétrale pour caractériser l'instabilité urétrale [4]. Le mécanisme de cette « instabilité » (diminution de pression) peut être neuromusculaire (relachement du sphincter et/ou des muscles péri-urétraux), ou vasculaire

Certains auteurs ont observé qu'une diminution significative de la pression urétrale pouvait déclencher une contraction détrusorienne ou des urgenturies, respectivement dans une population de patients énurétiques [5] et une population de patientes rapportant divers symptômes urinaires [6]. Dans une étude portant sur 427 femmes ayant divers symptômes urinaires, il a été observé une corrélation entre l'existence d'une instabilité urétrale et l'existence de symptômes d'urgenturies, pollakiurie, nycturie et énurésie. Toutefois, dans cette étude, la corrélation était plus forte entre l'existence d'une hyperactivité détrusorienne et ces symptômes [7]. Une autre étude n'a pas observé de différence en termes de prévalence ou de sévérité de symptômes d'HAVR entre un groupe de patients ayant une instabilité urétrale et un autre groupe n'ayant pas d'instabilité [8]. Il a par ailleurs été montré que la neuromodulation sacrée peut corriger l'instabilité urétrale [9]. Il est donc possible que certains cas d'HAVR traités avec succès par NS étaient en fait liés à une instabilité urétrale ; il est toutefois également possible que l'instabilité urétrale ait été traitée de façon concomitante à l'HAVR sans lien entre les deux.

## Insuffisance sphinctérienne (IS)

Dans la plupart des séries d'HAVR, les valeurs de PCUM ne sont pas rapportées et il est donc difficile de se faire une idée de la prévalence exacte de l'IS en cas d'HAVR et d'un lien pathophysiologique éventuel. La terminologie ICS-IUGA décrit depuis 2010 une incontinence urinaire à l'orthostatisme pour laquelle les femmes rapportent fréquemment des urgences positionnelles qui ne sont pas sensibles aux traitements anticholinergiques. Hubeaux et al, ont étudié le rôle du changement de position dans le déclenchement d'une urgenturie chez les femmes, et spécifiquement lors du passage de la position couchée ou allongée à la position debout [10]. Trente-huit femmes sans pathologie neurologique ou urologique connue, se plaignant d'urgenturie, sans cause infectieuse urinaire, ont été incluses de manière prospective. Dans le but de définir différents groupes de patientes, ces dernières devaient remplir un questionnaire spécifique les interrogeant sur le caractère positionnel de leur urgenturie et/ou incontinence urinaire associée, en fonction de trois positions différentes (au lever). L'urgenturie au passage à l'orthostatisme (UPO) était définie comme la présence d'une urgenturie apparaissant au lever (c'est-à-dire au changement de position de la station assise ou allongée à la position debout). Toutes les patientes avaient une cystomanométrie en position debout, une mesure de la pression de clôture urétrale maximale (PCUM) ainsi qu'un Valsalva leak point pressure (VLPP). Les données urodynamiques étaient comparées entre les différents groupes définis par le questionnaire. L'UPO était associée avec une diminution de la PCUM (57 versus 77 cm d'H<sub>2</sub>O ;  $p = 0,017$ ), mais sans corrélation avec un VLPP positif ou une hyperactivité détrusorienne. Parmi les femmes avec une UPO, celles présentant une incontinence urinaire associée avaient également une PCUM diminuée (46 versus 73 cm d'H<sub>2</sub>O ;  $p = 0,019$ ) et des tests de provocation d'incontinence urinaire à la toux positifs (73 % vs 13 % ;  $p = 0,019$ ). À l'inverse, la présence d'une incontinence urinaire en position assise était corrélée avec la présence d'une hyperactivité du détrusor (46 % versus 0 % ;  $p = 0,02$ ), mais sans corrélation avec une diminution de la PCUM ou un VLPP positif.

## Conclusion

Il est possible que certains cas d'HAVR soient liés à une insuffisance sphinctérienne ou à une instabilité urétrale. Il conviendrait que les patients présentant une

HAVR soient explorés de façon de plus complète sur le plan urétral afin de déterminer quelle est la prévalence exacte de ces phénomènes uréthro-sphinctériens dans cette population.

## Références

[1] Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):834-9.

[2] Valentini FA, Robain G, Marti BG. Is a sequence of tests during urethral pressure profilometry correlated with symptoms assessment in women? *Int Braz J Urol.* 2012 Nov-Dec;38(6):809-17.

[3] Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.

[4] Groenendijk PM, Heesakkers JP, Ouwerkerk TJ, Lycklama A Nijeholt AA. Urethral instability: current pathophysiological concept. *Urol Int.* 2009;83(2):125-33.

[5] Penders L, de Leval J, Petit R. Enuresis and urethral instability. *Eur Urol.* 1984;10(5):317-22.

[6] Vereecken RL, Das J. Urethral instability: related to stress and/or urge incontinence? *J Urol.* 1985 Oct;134(4):698-701.

[7] Weil A, Miège B, Rottenberg R, Krauer F. Clinical significance of urethral instability. *Obstet Gynecol.* 1986 Jul;68(1):106-10.

[8] Wise BG, Cardozo LD, Cutner A, Benness CJ, Burton G. Prevalence and significance of urethral instability in women with detrusor instability. *Br J Urol.* 1993 Jul;72(1):26-9.

[9] Groenendijk PM, Heesakkers JP, Lycklama A Nijeholt AA. Urethral instability and sacral nerve stimulation-a better parameter to predict efficacy? J Urol. 2007 Aug;178(2):568-72;.

[10] Hubeaux K, Deffieux X, Desseaux K, Verollet D, Damphousse M, Amarrenco G. Stand up urgency: is this symptom related to a urethral mechanism? Prog Urol. 2012 Jul;22(8):475-81.



# QUID d'une composante cognitivo-psycho-émotionnelle de l'HVR

Marylène Jousse

## Introduction

L'hyperactivité vésicale réfractaire est un trouble du contrôle mictionnel, or si uriner est un besoin physiologique, basé sur une succession de boucles réflexes, le contrôle mictionnel est avant tout un comportement acquis pour se conformer aux normes sociales, faisant intervenir une intégration corticale de la sensation de besoin d'uriner et une analyse des conditions environnementales afin de déterminer si la miction immédiate est socialement acceptable ou doit être différée. Une composante à la fois cognitive et psycho-émotionnelle peut donc être suspectée dans certaines étiologies d'hyperactivité vésicale, et notamment réfractaire. Quelles sont les connaissances actuelles ?

### Quid du comportement mictionnel et de son acquisition?

Si uriner est un des besoins physiologiques essentiels pour assurer l'homéostasie, l'acquisition du contrôle mictionnel avec une phase de continence et de miction volontaire est un comportement acquis tant chez l'animal que chez l'homme.

En effet, déclencher volontairement une miction dans un lieu et à un moment adapté fait l'objet d'un apprentissage chez nombre d'animaux et bien sur chez l'enfant. Chez l'animal, uriner volontairement peut également faire partie d'un comportement social : marquage du territoire, mictions de soumission...

Lors de l'apprentissage du contrôle mictionnel, qui varie selon les cultures et qui fait toujours l'objet de nombreuses études , , , , l'enfant va intégrer peu à peu grâce à un conditionnement de type II si la miction à cet instant est adaptée ou non.

Cet apprentissage est réalisé par le biais de l'association d'un renforcement positif (d'un renforcement négatif (procédures par lesquelles la probabilité de fréquence d'apparition d'un comportement tend à augmenter suite à l'ajout ou au retrait d'un stimulus appétitif /ou aversif contingent à la réponse. Ex: Ajout d'une récompense, félicitations / retrait d'une obligation, d'une douleur...) et de punition positive et négative (procédures par lesquelles la probabilité de fréquence d'apparition d'un comportement tend à diminuer suite à l'ajout ou au retrait d'un stimulus appétitif /aversif Ex: Ajout d'une obligation, d'une douleur /Retrait d'un privilège, d'un droit...)

Cet apprentissage est donc réalisé dans un certain contexte émotionnel. Il fait aussi appel aux capacités cognitives de l'enfant.

Certaines études s'intéressent à la prévalence des troubles urinaires de l'enfant en fonction de la méthode d'apprentissage du contrôle mictionnel et de l'âge d'apprentissage , .

D'autres études retrouvent une association fréquente entre l'énurésie primaire et l'hyperactivité vésicale dans l'enfance et l'apparition ou la réapparition ou la persistance de l'hyperactivité vésicale à l'âge adulte, faisant suspecter des facteurs génétiques prédisposant et des éléments comportementaux / environnementaux.

Labrie rapporte une association entre la présence d'une hyperactivité vésicale chez des enfants et leurs parents au même âge ou à l'âge adulte.

S' il est très probable qu'une étiologie génétique, ou un trouble de la motricité détrusorienne soit responsable d'un grand nombre de ces hyperactivités vésicales présentes à dans l'enfance et persistant à l'âge adulte, il est possible qu'une fraction de ces hyperactivités vésicales réfractaires soient secondaires à un trouble de ce conditionnement.

## Quid d'une composante cognitive?

Lorsque des femmes sans troubles vésico-sphinctériens sont interrogées sur leur comportement mictionnel, elles décrivent très peu de mictions en lien direct avec leurs sensations vésicales.

Leurs motifs pour aller uriner reposent sur une analyse temporelle basée sur l'expérience du sujet entre les volumes des apports hydriques, le délai supposé d'apparition d'un besoin d'uriner, les activités prévues, la disponibilité des toilettes et leur « qualité ».

La majorité de leurs miction serait des mictions par opportunité, (présence de toilettes) et une minorité sur l'appréciation de la capacité vésicale / sensation de besoin témoignant de la composante cognitive du comportement mictionnel normal.

Il est donc logique de supposer que si certaines hyperactivités vésicales sont secondaires à une pathologie de la sensibilité vésicale, certaines à un trouble de la motricité vésicale, certaines hyperactivités vésicales sont possiblement secondaires à un trouble cognitif à minima,

Très peu d'études se sont intéressées aux relations entre capacités cognitives et fonctionnement vésicosphinctérien.

Lewis en 2009 étudie chez 8 adultes âge moyen 34 ans (2 femmes 6 hommes) leurs performances à une batterie de tests neuropsychologiques (tache de Détection : appuyer sur lettre D dès que la carte sur l'écran est retourné tache d'Identification : la carte est elle rouge ? et une tache de mémoire One back : la carte retournée est elle la même que la précédente? ) vessie vide puis toutes les heures jusqu'à un fort besoin d'uriner après ingestion de 250ml d'eau toutes les 15mn jusqu'à envie d'uriner irrésistible.

A fort besoin d'uriner la vitesse d'exécution des tests d'identification et de mémoire de travail est plus lente, témoignant de l'effet du besoin d'uriner sur les capacités cognitives.

Récemment une étude portant sur 21 volontaires sains a étudié à la fois l'effet d'un besoin d'uriner sur les capacités attentionnelles sur un test de performance

continue et la PASAT et réciproquement l'effet d'un test attentionnel sur le besoin d'uriner. Trois groupes se distinguaient. Dans le premier groupe (8/21) la passation des tests (soit 18minutes) était suivie d'une augmentation de la sensation de besoin, tandis qu'elle était suivie d'une diminution de la sensation de besoin pour 3/21 sujets et d'une absence de modification de la sensation de besoin chez 10 /21 sujets.

Le score d'erreur total du test de performance continu était augmenté à fort besoin d'uriner avec un temps de réaction diminué et un plus grand nombre d'erreurs de commission témoignant d'une précipitation.

Il existe donc une interaction entre capacités attentionnelles et besoin d'uriner. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude spécifique portant sur les capacités attentionnelles et cognitives des sujets souffrant d'hyperactivité vésicale.

Il serait intéressant de vérifier chez les patients présentant une hyperactivité vésicale réfractaire, qu'il n'existe pas un déficit attentionnel à minima avec une prédominance de l'attention portée aux signaux intéroceptifs (besoin d'uriner) par rapport aux signaux environnementaux.

En effet, le concept d' « afferent noise » a récemment émergé , le système nerveux central cerveau serait continuellement informé par une multitude de signaux afférents de l'état de réplétion vésicale en bruit de fond et les informations vésicales seraient prises en compte en fonction des conditions environnementales et autres afférences.

L'hyperactivité vésicale pouvant alors résulter d'une trop grande sensibilité à ce bruit de fond (signaux intéroceptifs), ou d'un déficit d'allégations des ressources.

Les études sur la perception intéroceptive se développent dans plusieurs pathologies notamment les troubles fonctionnels intestinaux mais manquent chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

## Quid des urgenturies circonstanciées?

Le maître symptôme de l'hyperactivité vésicale est l'urgenturie, défini par un besoin soudain et urgent d'uriner . Si certains patients décrivent la survenue d'urgenturie sans facteurs déclenchant, certaines urgenturies surviennent dans des circonstances particulières notamment le syndrome clé-porte, ou l'urgenturie à la vue des toilettes. Ces urgenturies sont assez fréquentes et vu leur circonstances d'apparition évoquent un phénomène de conditionnement, type pavlovien .

Le conditionnement classique s'effectue lorsqu'un stimulus neutre (porte d'entrée) est associé à un stimulus inconditionnel (besoin d'uriner). Le stimulus inconditionnel (besoin d'uriner) déclenche automatiquement une certaine réponse : la réponse inconditionnelle (aller aux toilettes). Puis, en présentant de façon régulière et fréquente un stimulus neutre (porte) en présence du stimulus inconditionnel (besoin d'uriner) une association habituellement inconsciente se crée entre les deux stimuli.

Ainsi, le stimulus neutre (porte) se transforme en stimulus conditionnel et reprend une réponse similaire, sinon une réponse identique, à celle du stimulus inconditionnel (donc, à la réponse inconditionnelle). Cette réponse est alors la réponse conditionnelle (aller aux toilettes puisqu'elle reste la réponse voulue, celle du conditionnement classique. Il existe de plus des phénomènes de généralisation et de discrimination. La réponse conditionnelle est non seulement obtenue avec un stimulus précis, mais avec des éléments qui ont une certaine ressemblance avec ce stimulus conditionnel et d'anticipation, passant de la vue de la porte des toilettes à celle de la porte d'entrée par exemple mais pas à d'autres portes en raison de la discrimination.

Si certaines urgenturies sont vraisemblablement liées à une anomalie de la motricité détrusorienne, certaines urgenturies pourraient être secondaires à un trouble psycho-comportemental.

## Quid d'une composante psycho-émotionnelle?

Plusieurs études ont montré un score d'anxiété ou de dépression plus élevés chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (avec ou sans incontinence) comparativement aux patients souffrant d'incontinence urinaire d'effort et aux sujets contrôles ,

Mais s'agit-il uniquement de la conséquence des troubles vésicosphinctériens chroniques ou un terrain psycho-émotionnel particulier peut-il favoriser l'apparition de TVS? Actuellement les données de la littérature sur l'être humain ne sont pas suffisantes, , mais les données sur l'animal se développent.

L'étude du stress sur les modèles animaux est ancienne , , et certaines observations rapportées à titre anecdotiques sur la modification du comportement mictionnel des rats ont menées plus récemment à des études spécifiques. Selon les espèces, leurs sexes et le type d'évènement stressant, les résultats divergent. Wood et al. retrouvent chez le rat male Sprague-Dawley soumis à un stress social (enfermé dans une cage avec un rat dominant agressif) une modification du comportement mictionnel avec une diminution du nombre de miction et un volume mictionnel plus élevé, une augmentation du poids vésical (alors qu'ils grossissent moins que les rats contrôles) corrélée négativement au temps nécessaire au rat pour prendre une position de soumission.

La cystomanométrie retrouve des mictions moins fréquentes pour des volumes plus élevés mais également un grand nombre de contractions détrusoriennes non accompagnées de miction, d'après l'auteur pouvant évoquer une hyperactivité détrusorienne.

Le corticotrophine-releasing-hormon (CRH)(peptide à la fois neurotransmetteur et hormone et surnommé hormone du stress) libéré au niveau du noyau paraventriculaire hypothalamique est retrouvé augmenté au niveau du noyau de Barrington. L'utilisation d'un antagoniste du CRH préviendrait les modifications du comportement mictionnel induite par le stress . Concernant l'interprétation de la

diminution du nombre de miction, le comportement de marquage du territoire par le rat male dominant doit probablement être pris en compte.

Smith et al. en 2011, étudie le comportement mictionnel, le nombre de selles, ainsi que l'histologie vésicale de 24 Rats femelles Wistar, prédisposées à l'anxiété séparées en 2 groupes : 12 rates soumises à un test intitulé « water avoidance stress » 1h/jr 10jrs de suite au cours duquel elles sont placées sur un support dans une bassine d'eau avec immersion des pattes dans l'eau et le groupe contrôle (12 rates) est placé dans les mêmes conditions sans eau.

Le caractère stressant du test est vérifié par l'augmentation du nombre de selles par jour en aigu (J1) et chronique (J10) et par le test de la boîte « light dark box » (boîte séparées en 2 parties 1 claire et 1 obscure avec analyse du comportement exploratoire de la souris) : 83% des rates soumises au test d'évitement de l'eau sont catégorisés comme ayant un comportement anxieux contre 17% des contrôles.

Le nombre de mictions en 2h, est statistiquement plus important chez les rates soumises au test d'évitement de l'eau que les contrôles et la latence de la première miction, le délai intermictionnel et le volume mictionnel sont statistiquement plus faibles, évoquant donc une pollakiurie avec de faible volume mictionnel. L'analyse histologique vésicale retrouvait chez les rates test un plus grand nombre de cellules mastocytaires activées et une augmentation de l'angiogénèse de la paroi vésicale, démontrant qu'un évènement stressant entraîne outre des modifications comportementales des modifications structurales vésicales.

Yamamoto et al retrouvent également chez des rats male soumis au test d'évitement de l'eau un délai intermictionnel diminué, un volume mictionnel diminué, et une expression augmentée chez les rats « stressés » au sein des cellules musculaires lisses vésicales de la protéine cyclooxygénase2 et de son ARN messager. Ils observent une diminution des symptômes en cas de prétraitement par un inhibiteur de la cyclooxygénase2.

Il est donc très vraisemblable que des situations psychologiquement stressantes puissent entraîner chez l'homme une altération du contrôle mictionnel.

## Quid de l'imagerie fonctionnelle ?

Depuis une dizaine d'année, les avancées de l'imagerie fonctionnelle ont permis de mieux connaître les structures cérébrales impliquées dans le contrôle mictionnel. Athwal montre en 2001 que l'augmentation du volume vésicale et non avec le besoin d'uriner entraîne une augmentation de l'activité de la substance grise périaqueducale, de la région centrale du pont, du cortex cingulaire et lobes frontaux et dans une moindre mesure au niveau du cervelet tandis que l'augmentation de la sensation de besoin est liée à la désactivation de hypothalamus, régions prémotrices et gyrus cingulaire.

Nour démontre au cours de l'initiation de la miction l'activation bilatérale du gyrus postcentral, du gyrus frontal inférieur, globus pallidus, cortex cérébelleux, vermis et pont, au niveau de l'hémisphère gauche : activation gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur, gyrus précentral supérieur, thalamus, partie caudal du gyrus cingulaire antérieur et au niveau de l'hémisphère droit : activation du gyrus supramarginal, mesencéphale et insula.

Au niveau physiopathologique, Griffiths et al montre chez les sujets atteints d'hyperactivité vésicale, une moindre activation de l'insula et du gyrus cingulaire lors d'un faible volume vésical, et une activation plus importante en intensité et en nombre de zones cérébrales à volume vésical plus important par rapport aux sujets sains.

Komesu retrouve également une activation plus importante chez les sujets d'hyperactivité vésicale système limbique (lié aux émotions) notamment du gyrus cingulaire antérieur et de l'insula lors du remplissage vésicale et de la sensation de besoin d'uriner.

L'insula est une aire impliquée à la fois dans l'intéroception mais également les émotions, tout comme le gyrus cingulaire antérieur également impliqué dans le contrôle de l'attention sélective dans des situations de tâches conflictuelles et module l'intensité du message douloureux en fonction du niveau d'attention. Il est donc vraisemblable que des interactions existent entre contrôle vésico-sphinctériens, émotions et cognition.

## Quid des thérapeutiques ?

Un des traitements de première intention dans l'hyperactivité vésicale repose sur les programmes d'entraînement vésical utilisés seuls ou associé aux anticholinergiques.

Les techniques utilisées pour contrôler les urgences vont de la respiration profonde, en passant par tâche cognitive complexe (réciter un poème, calcul mental) à apprendre à ne pas courir au toilette lors de l'urgenturie, s'arrêter, réaliser des efforts de contractions périnéales pour diminuer l'envie d'uriner ou encore se répéter « je peux le faire, je peux réussir ». Des changements dans les habitudes alimentaires et apports hydriques ainsi que la programmation de mictions à horaires régulières y sont fréquemment associées

Plus récemment certaines équipes se sont intéressées à l'hypnothérapie ou à la “mindfulness-based stress reduction” (thérapie basée sur l'absence d'importance à accorder aux symptômes) sur de très faibles effectifs mis avec quelques résultats.

Toutes ces techniques font appel soit à une distraction attentionnelle, soit à du conditionnement et agissent principalement au niveau cognitif et émotionnel. L'efficacité de certaines de ces thérapeutiques ajoute un argument de plus pour une composante non uniquement vésicale mais aussi cognitivo-psycho-émotionnelle à certaines formes d'hyperactivité vésicales.

Les mécanismes de l'hyperactivité vésical sont probablement très nombreux et leur meilleure connaissance permettra probablement de proposer des traitements adaptés à chaque mécanisme avec probablement de meilleurs résultats et des armes thérapeuthiques plus spécifiques à chaque type d'hyperactivité vésicale et notamment pour celles réfractaires aux traitements classiques.



# Responsabilité des troubles anorectaux dans l'hyperactivité vésicale réfractaire

Anne Marie Leroi

Il existe une association fréquente entre les symptômes urinaires et digestifs. Ainsi de nombreuses publications ont évalué la prévalence de l'incontinence fécale à 20 à 30 % chez des patients souffrant d'incontinence urinaire, soit une prévalence environ deux fois supérieure à celle observée dans la population générale (Jackson, 1997; Khullar, 1998). De la même façon la constipation est fréquemment associée aux troubles urinaires (Coyne, 2011). Cette association n'est pas surprenante si on considère les mécanismes physiopathologiques communs observés dans la double incontinence. Les efforts de poussée chronique (accouchements, constipation chronique, etc..) peuvent provoquer une descente périnéale avec neuropathie d'étirement et déficience sphinctérienne urétrale et anale conduisant à une double incontinence. Cependant, ce processus purement mécanique n'explique pas l'association fréquente entre les impériosités mictionnelles, le syndrome d'hyperactivité vésicale et les troubles digestifs. Dans une étude incluant 465 patientes, Khullar et al. ont démontré que 30% des patientes avec une hyperactivité détrusorienne démontrée au cours d'un bilan urodynamique souffraient d'incontinence fécale (Khullar, 1998). Dans une étude concernant 504 patientes souffrant de troubles urinaires, celles qui avaient une double incontinence présentaient plus fréquemment des impériosités mictionnelles que les autres (Soligo, 2003). Enfin, une étude effectuée sur une population de 2160 individus représentatifs de la population américaine âgée de plus de 40 ans a également conclu à une fréquente association entre les symptômes d'hyperactivité vésicale et la constipation chronique ainsi que l'incontinence fécale (Coyne, 2011).

Comment expliquer l'association entre hyperactivité vésicale et incontinence fécale ?

Lorsqu'on étudie plus en détail les symptômes digestifs et urinaires présentés par les patients ayant une double incontinence, il semble que les patients ayant une incontinence anale avec besoins exonérateurs impérieux (incontinence anale active) présentent d'avantage des symptômes d'hyperactivité vésicale (Soligo, 2003). L'incontinence anale passive (sans perception du besoin exonérateur au préalable) serait plus fréquente chez les patientes souffrant d'incontinence urinaire à l'effort (Soligo, 2003). L'incontinence anale active est secondaire soit à une hypercontractilité rectale, et/ou à un rectum de faible capacité fonctionnelle ou compliance, soit à une incompétence du sphincter anal externe. L'association des symptômes d'hyperactivité vésicale et d'une incontinence anale active est d'avantage en faveur d'une hypersensibilisation et/ou d'une hypercontractilité croisée. L'association fréquente entre le syndrome de l'intestin irritable (qui peut conduire à une incontinence anale active par hypercontractilité colo-rectale et/ou hypersensibilité rectale) et l'hyperactivité vésicale va dans ce sens (Whorwell, 1986). Cependant, si ce phénomène a été démontré chez l'animal au cours d'une cystite ou d'une colite induite par des agents inflammatoires (Pezzone, 2005), aucune étude à ma connaissance ne permet de préciser ces mécanismes croisés en dehors des processus inflammatoires.

Comment expliquer l'association entre hyperactivité vésicale et constipation ?

Le lien de causalité entre constipation et hyperactivité vésicale paraît plus clair. En effet, plusieurs études ont rapporté le rôle favorisant de la constipation sur la survenue de symptômes urinaires d'hyperactivité vésicale (Coyne, 2011). Le risque d'avoir une hyperactivité vésicale lorsqu'une patiente est constipée est multipliée par 2 à 4 par comparaison à une patiente non constipée (Zhang, 2006; Alling Moller L, 2000). La constipation semble favoriser l'hyperactivité vésicale puisque chez l'enfant et le sujet âgé, il a été démontré que le traitement de la constipation améliorerait la symptomatologie urinaire (Loening-Baucke, 1997; Charach, 2001, Borch, 2013 ; Veiga, 2013). Le lien entre constipation et hyperactivité vésicale pourrait être lié à des réflexes croisés entre la vessie et le rectum. Il a ainsi été démontré qu'une distension rectale induisait une perception du besoin d'uriner plus précoce chez des sujets volontaires sains (De Watcher, 2003), mais également chez des pa-

tientes souffrant d'hyperactivité vésicale (Panayi, 2011 ; Akl, 2012). La distension vésicale et rectale met en jeu les mêmes circuits neuronaux (noyau de Barrington, locus coeruleus, cortex pre-frontal, cortex cingulaire antérieur). Il est possible que les interactions entre le rectum et la vessie mettent en jeu ces circuits communs et pas seulement au niveau spinal. .

## Conclusion

L'hyperactivité vésicale est fréquemment associée aux troubles ano-rectaux, incontinence anale active et constipation. Il est important de rechercher ces désordres digestifs et de les traiter car leur traitement (en particulier celui de la constipation) peut améliorer la symptomatologie urinaire.

## Références

Akl MN, Jacob K, Klauschie J, Crowell MD, Kho RM, Cornella JL. The effect of rectal distension on bladder function in patients with overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn.* 2012; 31: 541-3.

Alling Moller L, Lose G, Jorgensen T. Risks factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 446-51.

Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr.* 2013; 102: e215-20.

Charach G, Greenstein A, Rabinovich P et al. Alleviating constipation in elderly improves lower urinary tract symptoms. *Gerontology* 2001; 47: 72-6.

Coyne KS, Cash B, Kopp Z et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder *BJU Int* 2011; 107: 254-61.

De Wachter S, de Jong A, Van Dyck J, Wyndaele JJ. Interaction of filling related sensation between anorectum and lower urinary tract and its impact on the sequence of their evacuation. A study in healthy volunteers. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 481-485.

De Wachter S, Wyndaele JJ. Impact of rectal distention on the results of evaluations of lower urinary tract sensation. *J Urol*. 2003; 169: 1392-4.

Jackson SL, Weber AM, Hull TL, Mitchinson AR, Walters MD. Fecal incontinence in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 1997; 89: 423-7.

Khullar V, Damiano R, Toozs-Hobson P, Carddozo L. prevalence of faecal incontinence among women with urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1211-3.

Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100: 228-32.

Panayi DC, Khullar V, Digesu GA, Spiteri M, Hendricken C, Fernando R. Rectal distension: the effect on bladder function. *Neurourol Urodyn*. 2011; 30: 344-7.

Pezzone MA, Liang R, Fraser MO. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. *Gastroenterology* 2005; 128: 1953-64.

Soligo M, Salvatore S, Milani R et al. Double incontinence in urogynecologic practice: a new insight. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 438-43.

Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U Jr. Constipation in children with isolated overactive bladder. *J Pediatr Urol.* 2013 Feb 22

Whorwell PJ, Lupton EW, Erduran D et al. Bladder smooth muscle dysfunction in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 1014-17.

Zhang W, Song Y, He X. prevalence and risk factors of overactive bladder syndrome in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn.* 2006; 25: 717-21.



# QUID de la responsabilité d'un trouble de la statique pelvienne dans une hyperactivité vésicale réfractaire ?

Brigitte Fatton

La première difficulté, mais nous aurons eu le temps d'en débattre plus tôt dans cette journée, est de définir l'hyperactivité vésicale réfractaire (HVR). Dans cet exposé nous prenons le parti de retenir une définition simple - largement utilisée mais néanmoins discutable - et de considérer comme réfractaire une hyperactivité vésicale rebelle aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne (traitements conservateurs et anticholinergiques usuels). Mais cette définition est elle adaptée au cadre nosologique spécifique qui nous préoccupe ici, à savoir celui d'une association HAV et prolapsus ? Nous y reviendrons plus loin, en discussion d'une littérature assez peu prolifique, en fait, sur le sujet.

Plusieurs études ont analysés la prévalence des symptômes du bas appareil urinaire et notamment de l'hyperactivité vésicale chez les femmes présentant un prolapsus génital. La prévalence des symptômes d'hyperactivité vésicale en cas de prolapsus est variable selon la population étudiée (population générale, femmes hospitalisées ou vivant en institution), les outils (questionnaire de symptômes et/ou de qualité de vie, examen clinique, calendrier mictionnel, pad test..) et les critères de mesure (fréquence et ancienneté des évènements, sévérité des symptômes) et enfin les paramètres évalués (pollakiurie, urgenturie, incontinence par urgenturie). Ces limitations énoncées, on retiendra des études épidémiologiques comparant femmes avec et sans prolapsus un risque relatif d'incontinence par urgenturie de 2,1 à 5,8 chez les femmes présentant un prolapsus (1). Dans la population générale la prévalence de l'incontinence par urgenturie chez les femmes présentant un prolapsus génital est estimée entre 22,5% et 52% (1). Dans une cohorte de 1397 femmes interrogées aux Pays bas (2), les prévalences de la pollakiurie, de l'urgenturie, de l'incontinence par urgenturie, de tout symptôme d'hyperactivité vésicale sont respective-

ment de 41,8%, 49,7%, 40,3% et 69,4% chez les femmes avec un prolapsus contre 26,9%, 32,4%, 28,3% et 46,6% en l'absence de prolapsus (différences significatives). Les mécanismes physiopathologiques en cause pour expliquer cette relation privilégiée Prolapsus-OAB sont encore imparfaitement connus (1) :

- l'obstruction vésicale pourrait être un des mécanismes essentiels. Elle serait sous-tendue par 3 mécanismes dont la prépondérance est encore largement discutée : la dénervation vésicale, les modifications histochimiques des fibres du détrusor et les variations au niveau des réflexes mictionnels spinaux.

- Les modifications des propriétés de l'urothélium sous l'effet de la distension vésicale dans les volumineuses cystocèles pourraient aussi être en cause (l'atteinte des récepteurs urothéliaux altère les échanges biochimiques)

- Enfin le phénomène de funneling (vésicalisation de l'urètre avec aspect en entonnoir bien décrit en échographie ou en radiologie avec opacification) lorsqu'il est présent et même si l'on n'en connaît pas l'étiopathogénie, est très certainement impliqué.

Les études sur l'influence du stade et du type de prolapsus sur la prévalence des symptômes d'HAV sont à la fois peu nombreuses et discordantes. Pour Miedel (3), il existerait une relation marquée entre symptômes d'HAV et prolapsus des compartiments antérieur et/ou postérieur, alors que cette relation n'existerait pas en cas de prolapsus du compartiment médian. Ces données ne sont pas confirmées ni par Bradley et Nygaard (4) ni par Sobhgol et Charandabee (5). Les données sur l'influence du grade du prolapsus sont plus éparses encore et pourraient montrer que les prolapsus de bas grade seraient les plus exposés (6).

Si la relation prolapsus - hyperactivité vésicale a fait l'objet de plusieurs travaux spécifiques, aucune, à ma connaissance, n'a réellement ciblé l'hyperactivité réfractaire. Dans une revue de la littérature publiée en 2010, de Boer (1) collige 3 études qui ont spécifiquement analysé l'impact du pessaire sur les symptômes d'hyperactivité vésicale. Ces 3 études avec un suivi de 2 à 4 mois rapportent une amélioration des symptômes d'hyperactivité vésicale pessaire en place, le risque relatif avant/pendant variant de 1,5 à 2,6. Aucun travail n'a spécifiquement analysé le résultat de la rééducation périnéale dans cette indication. De même, le résultat d'un traite-

ment médicamenteux anticholinergique dans ce contexte n'a été que rarement étudié : un travail (7) a retrouvé un bénéfice du traitement par toldérodine dans une population de 51 femmes présentant un prolapsus de grade  $> 2$  (la fréquence des symptômes passant de 100% avant le traitement à 39% sous traitement) mais le bénéfice reste inférieur à celui constaté dans le groupe contrôle (où la fréquence chute de 100% à 14%), ce qui pourrait signifier qu'une part au moins des symptômes d'HAV chez ces femmes porteuses d'un prolapsus ne sera contrôlée que par le traitement du prolapsus lui-même.

Puisque l'utilisation du pessaire a démontré son efficacité, la question se pose tout naturellement des conséquences de la chirurgie du prolapsus sur les symptômes d'HAV. La presque totalité des études publiées rapportent une amélioration des symptômes d'HAV après le traitement chirurgical du prolapsus (1). Le rapport incontinence par urgenturie pré-opératoire sur incontinence par urgenturie post-opératoire varie de 1,6 à 6,5 et seule une étude est discordante et ne confirme pas cette amélioration (1). Ce bénéfice serait aussi retrouvé, mais à un degré moindre, sur l'hyperactivité détrusorienne (1). Plusieurs auteurs ont recherché des facteurs prédictifs du succès chirurgical sur les symptômes d'HAV : seraient ainsi corrélée à la disparition des signes d'HAV après la chirurgie, une baisse de la pression détrusorienne d'ouverture en post-opératoire (8). A contrario les femmes présentant un prolapsus de haut grade auraient davantage de risque de voir persister pollakiurie et incontinence par urgenturie après la chirurgie (9) de même que celles ayant une pression détrusorienne à débit max ( $P_{det} Q_{max}$ ) élevée (10). Pour de Boer l'absence de symptômes gênants d'HAV en pré-opératoire est le meilleur facteur prédictif de l'absence de symptômes en post-opératoire (11).

Ainsi on retiendra que la relation symptômes d'HAV et prolapsus génital est bien établie. La question de l'HVR est elle plus floue. Une HAV résistante au traitement du prolapsus (qu'il soit conservateur avec le pessaire ou chirurgical) doit elle être considérée comme réfractaire ? A moins qu'il ne faille considérer comme réfractaire, dans un contexte de prolapsus avéré, une HAV résistance aux anticholinergiques seuls ou de façon plus pragmatique si l'on se réfère à la pratique clinique habituelle, à l'association pessaire ou chirurgie et anticholinergiques ? Le débat

reste ouvert et laisse entrevoir à la fois le caractère parcellaire de nos connaissances, la complexité à s'accorder sur un consensus sémantique et les progrès qu'ils restent à faire pour établir la stratégie thérapeutique la plus pertinente dans ces indications et informer nos patientes le plus justement.

## Références

1 - T.A de Boer, S. Salvatore, L. Cardozo, C. Chapple, C. Kelleher, P. van Kerrebroeck, M.G. Kirby, H. Koelbl, M. Espuna-Pons, I. Milsom, A. Tubaro, A. Wagg, M.E. Vierhout. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2010 ; 29 : 30-39

2 - T.A de Boer, M.C.P. Slicker-ten Hove, C.W. Burger, M.E. Vierhout. The prevalence and risk factors of overactive bladder symptoms and its relation to pelvic organ prolapse symptoms in a général female population. *Int Urogynecol J*, 2011 ; 22 : 569-575

3 - Miedel A., Tegerstedt G., Maehle-Schmidt M. et al. Symptoms and pelvic support defects in specific compartments. *Obstet Gynecol*, 2008, 112 : 851-858

4 - Bradley C.S., Nygaard I.E. Vaginal wall descensus and pelvic floor symptoms in older women. *Obstet Gynecol*, 2005 ; 106 : 759-766

5 - Sobhgol S.S., Charandabee S.M. Rlated factors of urge, stress, mixed urinary incontinence and overactive bladder in reproductive age women in Tabriz, Iran : a cross-sectional study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 ; 19 : 367-373

6 - Burrows I.J, Meyn L.A, Walters M.D, et al : Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*, 2004, 104 : 982-988

7 - Salvatore S., Serati M., Ghezzi F. et al. Efficacy of tolterodine in women with detrusor overactivity and anterior vaginal wall prolapse : is it the same ? *BJOG*, 207 ; 114 : 1436-1438

8 - M. Basu, J. Duckett. The association of changes in opening detrusor pressure with the resolution of overactive bladder symptoms after repair of pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn* 2011, 30 : 595-598

9 - J.M. Miranne, V. Lopez, C.L. Carberry, V.W. Sung : the effect of pelvic organ prolapse severity on improvement in overactive bladder symptoms after pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J*, 2013 Epub ahead of print

10 - S.G. Fletcher, R.M. Haverkorn, J. Yan, J. Lee, P.E. Zimmern, G.E. Lemack. Demographic and urodynamic factors associated with persistent OAB after anterior compartment prolapse repair. *Neurourol Urodyn*, 2010 ; 29 : 1414-1418

11 - T.A. de Boer, K.B. Kluivers, M.I.J. Withagen, A.L. Milani, M.E. Vierhout. Predictive factors for overactive bladder symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Int Urogynecol J*, 2010 ; 21 : 1143-1149



# Du syndrome d'hyperactivité vésicale au syndrome de vessie douloureuse

Jean Jacques Labat

## Introduction

Le syndrome d'hyperactivité vésicale et le syndrome douloureux de la vessie sont des pathologies fréquentes qui doivent être distinguées car elles ont de nombreux facteurs communs tant dans le domaine clinique que dans le domaine physiopathologique (1), (2),(3). Elles sont définies par des notions cliniques et les examens ne sont que complémentaires. C'est dire l'importance de définir des subtilités cliniques qui puissent les opposer ou les rapprocher avant tout dans un objectif thérapeutique présent et à venir.

## Les définitions

Définition du syndrome douloureux de la vessie / cystite interstitielle (SDV/CI) (4) : hommes et femmes présentant depuis plus de 6 mois une douleur une pesanteur ou un inconfort qu'ils perçoivent être en relation avec leur vessie avec au moins un symptôme urinaire tel que la pollakiurie (non liée à des apports hydriques excessifs) ou la perception d'un besoin pressant et constant d'uriner (« persistant urge »).

Définition du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) : présence d'une urgencurie avec ou sans fuite par urgence, habituellement associée à une pollakiurie et à une nycturie en l'absence de toute autre pathologie

On voit bien que les notions de pollakiurie et d'urgence font partie des deux définitions et que c'est la notion de douleur qui semble les distinguer.

## Les données cliniques

## La notion d'urgence

La notion d'urgenterie est elle discriminante du syndrome d'HAV et du SDV/CI ? une étude récente a étudié la question (5). La réponse est non car si 91% des patients HAV ont une urgenterie cela concerne aussi 81% des patients SDV/CI. On peut le concevoir car outre les associations possibles, un besoin douloureux est souvent considéré comme une forme d'urgence et une urgence peut devenir douloureuse quand on se retient trop.

Le type d'urgenterie est il différent ? Dans l'HAV, l'urgenterie est associée à la notion de risque de fuites et effectivement dans l'HAV la gêne est en rapport avec la peur de la fuite dans 49% des cas . 11% seulement des patients HAV n'ont aucune fuite contre 38% des SDV/CI. 56% des patients HAV ont une fuite dès qu'ils présentent une urgenterie contre 13% des SDV/CI (2).

Ainsi le terme d'urgenterie n'est pas discriminant de ces deux types de population et n'est plus retenu dans les critères de définition du SDV/CI.

## La notion de douleur

Le SDV/CI n'impose pas l'existence de véritables douleurs car il peut également s'agir d'un inconfort ou d'une pesanteur vésicale. Les efforts de retenue de l'urgenterie des HAV sont souvent générateurs d'une gêne proche de la douleur.

Ainsi si dans le SDV/CI , la notion d'urgenterie est associée à la notion de risque de douleur, d' inconfort ou de pesanteur vésicale dans 87% des cas , c'est également le cas de 42% des HAV.

L'augmentation de la douleur lors du remplissage vésical et le soulagement par la miction ne font plus partie du diagnostic, c'est logique car le patient HAV est également soulagé après avoir uriné. En revanche, il est possible qu'au sein des SDV/CI ce critère ait une valeur physiopathologique car il permet de rattacher de façon plus spécifique ce symptôme à une intolérance de la vessie au remplissage vis à vis des patients ayant une gêne constante (persistant urge).

Les questionnaires de retentissement de symptômes et de qualité de vie

Ils montrent dans une étude rétrospective (6) , une plus grande altération de la qualité de vie dans le SDV/CI que dans l'OAB, mais cela n'est bien sûr pas discriminant.

Ainsi ,

si la notion d'urgence n'est pas discriminante, la notion d'urgence par peur de la fuite et d'urgence par peur de la douleur semble plus pertinente pour différencier HAV et SDV/CI (7).

### Définir des groupes homogènes de patients

L'évolution des classifications de la cystite interstitielle et l'élargissement à la notion de SDV/CI, impose de définir des groupes plus homogènes de patients, notwithstanding des mécanismes physiopathologiques inconnus. Comment identifier les patients pouvant être inclus dans les protocoles des nouveaux traitements des SDV/CI ? Humphrey et al (8) ont développé un auto questionnaire qui n'est pas strictement un instrument diagnostique...mais un score validé permettant d'inclure dans les protocoles des patients ayant un minimum de points communs cliniques spécifiques du SDV/CI. Celui-ci est discriminant entre les patients SDV/CI, les témoins et les patients HAV

Ce score BPIC-SS Bladder pain /interstitial cystitis symptom score, comprend après réduction d'items, validation psychométrique, reproductibilité... etc.. 8 items: haute sensibilité (0,72) et spécificité 0,86) avec un cut score  $\geq 19 / 38$  max pour déterminer les inclusions

3 groupes sont retenus :

dimension urgenturie

1. Au cours des 7 derniers jours, lorsque vous avez uriné, combien de fois l'avez-vous fait à cause d'une douleur au niveau de votre vessie ? (de 0 à 4)

2. Au cours des 7 derniers jours, combien de fois avez-vous uriné pour éviter que la douleur ressentie au niveau de votre vessie ne s'aggrave ? (de 0 à 4)

besoin d'uriner constant ou persistant :

3 .Au cours des 7 derniers jours, combien de fois avez-vous encore ressenti le besoin d'uriner juste après avoir uriné ? (de 0 à 4)

dimension pollakiurie :

Le terme de gêne lié à la fréquence a été préféré à la fréquence car plus représentatif à la fois de la fréquence et de la sévérité. Ce terme est également plus spécifique que celui de « besoin brutal et urgence immédiate d'aller uriner » , qui caractérise les populations HAV mais aussi SDV/CI et qui n'est pas discriminatif

gêne associée à une pollakiurie diurne

4. Au cours des 7 derniers jours, à quel point étiez- vous gêné(e) par les mictions fréquentes pendant la journée ? (de 0 à 4)

gêne associée à une pollakiurie diurne

5. Au cours des 7 derniers jours, à quel point étiez- vous gêné(e) par le fait de devoir vous lever pendant la nuit pour uriner ? (de 0 à 4)

dimension douleur vésicale et « sensation de pression »

6. Au cours des 7 derniers jours, combien de fois avez-vous ressenti une pression au niveau de votre vessie ? (de 0 à 4)

7. Au cours des 7 derniers jours, combien de fois avez-vous ressenti une douleur au niveau de votre vessie ? (de 0 à 4)

8. Sélectionnez le chiffre qui décrit le mieux la pire douleur vésicale que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours (de 0 à 10)

### Carnet mictionnel

Le carnet mictionnel est l'élément de base de l'exploration d'une pollakiurie et d'une incontinence, et pourtant il n'apparaît pas dans les recommandations sur le SDV/CI élaborées récemment (4) . Le carnet mictionnel qui doit être utilisé dans le SDV/CI doit comporter non seulement les heures de miction, les volumes urinés mais également une quantification de la douleur à vessie pleine avant la miction et dans les suites immédiates, vessie vide. Les paramètres explorés comme la

capacité vésicale fonctionnelle, la survenue des besoins, le soulagement ou non par la miction, la variabilité ou la constance des volumes urinés, le nombre de mictions nocturnes sont des éléments qui peuvent permettre de définir des sous groupes de patients corrélés aux anomalies cystoscopiques et donc orientant soit vers une pathologie de la paroi vésicale (ancienne cystite interstitielle) soit vers un trouble de la sensibilité vésicale(9) .

Les données urodynamiques : quelle valeur ?

Syndrome d'hyperactivité du détrusor

L'urodynamique permet de définir la notion de syndrome d'hyperactivité du détrusor alors que la notion de syndrome d'hyperactivité vésicale est purement clinique. 25 à 50% des patients HAV n'ont pas de syndrome d'hyperactivité du détrusor.

Urodynamique et syndrome douloureux de la vessie

L'urodynamique n'est pas indispensable au diagnostic et au bilan du syndrome douloureux de la vessie. Elle est optionnelle réservée aux patients cliniquement complexes (4). Il y a cependant des profils urodynamiques différents entre HAV et SDV/CI. L'étude de Kim (10) a comparé les données urodynamiques de 78 patients ayant des critères cliniques de syndrome d'HAV idiopathique et celles de 40 patients ayant un diagnostic de SDV/CI vus consécutivement. Les volumes de perception des besoins (premier besoin, besoin normal, besoin pressant), les volumes maximaux de remplissage sont tous significativement plus faibles dans les SDV/CI que dans l'HAV. De même dans cette étude, aucune contraction involontaire du détrusor n'est observée dans les SDV/CI alors qu'elles sont retrouvées dans 68% des syndromes d'HAV. Ainsi l'urodynamique peut donc être une aide à la discrimination syndrome d'HAV et SDV/CI, sans pour autant en permettre un diagnostic différentiel définitif.

Les altérations pariétales

Si les diagnostics d'HAV et de SDV/CI sont cliniques, deux explorations sont proposées pour apprécier les altérations pariétales des SDV/CI. La cystoscopie avec hydrodistension sous anesthésie générale et le test au KCl.

La cystoscopie avec hydrodistension

Elle recommandée dans le SDV/CI

Elle permet de dépister des anomalies en faveur d'une fragilité pariétale et actuellement elle participe aux classifications des sous groupes de SDV/CI : avec ou sans anomalie cystoscopique (présence de glomérulations définissant les grades 2 et 3, présence d'un ulcère de Huner définissant le grade 4).

Elle permet aussi de réaliser des biopsies pour éliminer un cancer in situ et une étude histologique permettant de classifier les lésions ( infiltrats inflammatoires, mastocytose détrusorienne, tissu de granulation, fibrose intrafasciculaire)

Quelle spécificité des pétéchies et des glomérulations ?

L'existence de pétéchies lors de l'hydrodistension (grade 1) n'est absolument pas spécifique, celle de glomérulations semble plus spécifique. Seul l'ulcère de Huner est considéré comme pathognomonique de la cystite interstitielle.

42% des patientes qui ont eu une cystoscopie avec hydrodistension à l'occasion d'une ligature tubaire chez des femmes asymptomatiques, ont des glomérulations (11).

Quelle spécificité du test au KCl ?

Chung (2) a exploré 98 patientes, non douloureuses (sans anomalie urologique), avec un diagnostic d'HAV, aucune n'avait de douleur du plancher pelvien ou de l'abdomen. 42 auront une cystoscopie avec hydrodistension et 59 un test au KCl. Parmi les patientes HAV sans douleur qui ont eu les deux test : 74% ont un test au potassium positif. Ce qui est interprété comme une altération de la couche GAG et / ou une activation des fibres de type C. 78% ont des anomalies cystoscopiques lors de l'hydrodistension compatibles avec une cystite interstitielle. 62% ont à la fois un test au KCl positif et des glomérulations. Seulement 9,4% ont à la fois un test au KCl négatif et une absence d'anomalie cystoscopique

Ainsi

De très nombreuses patientes porteuses d'un syndrome d'hyperactivité vésicale ont aussi des anomalies susceptibles d'orienter vers une altération de l'urothélium. Ces tests ne sont aucunement discriminatifs et ne servent donc pas au diagnostic différentiel entre HAV et SDV/CI. Ils permettent en revanche d'évoquer des mécanismes communs de dysfonctionnement urothélial.

Les formes de passage

Les possibilités d'associations

Dans le registre américain des cystites interstitielles en 1997, 56 des 384 patients (14,6%) présentaient aussi des contractions involontaires du détrusor définissant un syndrome d'hyperactivité du détrusor.

Les formes de passage

Certains patients diagnostiqués syndrome d'hyperactivité vésicale vont évoluer sur un mode douloureux. Il s'agit souvent des syndromes d'HAV rebelles aux anticholinergiques. Dans l'étude de Minaglia (12), 47 patientes présentaient un syndrome d'hyperactivité vésicale rebelle aux anticholinergiques (c'est à dire améliorés de moins de 50% de leur symptômes). 40% d'entre elles avaient aussi des douleurs pelviennes. Parmi les 31 qui ont eu un test au KCl, 25 étaient aussi résistantes au changement ou aux associations d'anticholinergiques et le test était positif chez 24/25 alors que chez les 6 autres qui ont répondu au changement d'anticholinergiques seule 1/6 avait un test positif. Dans ce contexte de syndrome d'hyperactivité vésicale rebelle, il faut donc penser à la possibilité de l'évolution vers un SDV/CI surtout s'il existe des douleurs pelviennes associées et que l'urgenterie ne s'accompagne pas de fuite.

Les aspects physiopathologiques

Des hypothèses communes ont été évoquées pour expliquer le syndrome d'HAV et le SDV/CI, notamment les aspects concernant une altération ou un dysfonctionnement de la barrière urothéliale d'une part, le rôle de l'inflammation d'autre part.

Les altérations de la barrière urothéliale.

De nombreuses études ont mis en évidence des altérations de la barrière urothéliale dans le SDV/CI/CI. C'est la base du test au potassium. L'augmentation de la perméabilité de l'urothélium par altération de la couche de glycosaminoglycane (Couche GAG) dans le SDV/CI/CI, expliquerait les symptômes d'urgenturie, pollakiurie et de douleur avec hyperalgésie ou allodynie vésicale (13).

Cette augmentation de la perméabilité pariétale conduit à une activation des fibres afférentes de type C, habituellement silencieuses, à une dégranulation des cellules mastocytaires favorisant l'aggravation et l'entretien d'une inflammation neurogène.

Un tel mécanisme impliquant altération de l'urothélium, inflammation neurogène secondaire et activation des fibres C a aussi été impliqué dans l'HAV (14)

Les données de l'étude de Chung (2) suggère que de nombreux syndromes d'hyperactivité vésicale, qui n'ont pas de douleur, ont des signes de dysfonctionnement de la barrière urothéliale, surtout quand il s'agit d'un syndrome d'HAV sans fuite. Cela pourrait expliquer les échecs des anticholinergiques (efficaces dans seulement 60% des cas).

La restauration de la couche GAG peut améliorer l'HAV (15). Ainsi une étude randomisée de 2009 (16), réalisée chez 82 patients souffrant d'HAV, a montré que la réponse aux instillations de chondroïtine sulfate 0.2 % (Uracyst-S®), c'est à dire de glycosaminoglycane (GAG) apportait une meilleure réponse que la toltérodine (Détrusitol) : 73 % vs 43% à un an et 56% vs 14% à 2 ans.

Certains patients présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale, sans douleur, rebelles aux anticholinergiques pourraient donc bénéficier d'une prise en charge thérapeutique calquée sur le SDV/CI.

La notion d'inflammation

Le rôle de l'inflammation est évoqué à la fois dans l'HAV et le SDV/CI .

Le taux sérique de CRP est plus élevé de façon significative chez les sujets HAV (78 patients) et chez les sujets SDV/CI (48 patients) par rapports aux sujets témoins (33 patients) mais sans différence entre HAV et SDV/CI(17). Le rôle déclenchant des cytokines est évoqué dans ces deux pathologies (18). La présence de cellules mastocytaires, de l'inflammation, dans la paroi vésicale est une des caractéristiques de la cystite interstitielle. On ne sait pas comment intervient cette inflammation, elle pourrait induire des phénomènes de neuroplasticité participant soit à l'hyperactivité vésicale soit à l'entretien de la douleur. Cette inflammation chronique pourrait également participer à l'activation des fibres C (capsaïcine sensibles) expliquant la réponse possible aux drogues vanilloïdes (comme la capsaïcine) à la fois dans le syndrome d'HAV et dans le SDV/CI (19).

Les phénomènes de sensibilisation

Ce bombardement d'influx afférents, secondaire à la dysfonction urothélale, à l'inflammation neurogène peut donc entraîner des modification des circuits neuronaux en périphérie ( par réflexes d'axone). On dit que les organes se parlent les uns aux autres (20). Le taux urinaire de nerve growth factor (NGF) est augmenté dans l'hyperactivité du détroisor et dans la cystite interstitielle (17) suggérant des mécanismes neuronaux communs. Au niveau central , du fait de la neuroplasticité , se développent les circuits neuronaux pérennisant les circuits réflexes impliqués dans l'HAV et un développement des champs récepteurs participant à une sensibilisation vésicale puis régionale pelvienne.

Ces phénomènes peuvent permettre d'évoquer soit des phénomènes physiopathologiques communs au niveau des voies afférentes soit des phénomènes secondaires témoignant de réactions centrales réflexes ou de phénomènes de sensibilisation centrale. Les douleurs pelviennes (dont le SDV/CI) ou périnéales pourront alors s'accompagner de troubles urinaires secondaires : dysurie en cas de contraction périnéale réflexe par exagération du réflexe myotatique, pollakiurie, urgence en cas de développement d'une sensibilisation centrale.

Cette sensibilisation à la fois périphérique (réflexes viscéro-viscéraux) et centrale est illustrée par l'association des dysfonctionnement pelviens, fonctionnels du

plancher pelvien (urinaires et ano-rectaux) et douloureux (association SDV/CI, syndrome de l'intestin irritable et vulvodynies, douleurs myofasciales pelvi périnéales) (21). Cette sensibilisation peut également être préalable comme dans la fibromyalgie et expliquer la fréquence des troubles urinaires type HAV ou SDV/CI dans cette maladie (22). Cette vision élargie est sous tendue par l'appartenance de toutes ces douleurs au cadre des douleurs dysfonctionnelles sous tendues par une hypersensibilisation centrale (23).

### Les conséquences thérapeutiques

De nombreuses thérapeutiques communes sont proposées dans l'HAV et dans le SDV/CI (1). Leur efficacité apporte des arguments pour des phénomènes physiopathologiques communs. C'est le cas des traitements bloquant les messages afférents de la vessie comme la capsaïcine (guère appliquée en pratique courante) et surtout la neurostimulation sacrée . La toxine botulique intradétrusorienne a montré une efficacité majeure dans l'hyperactivité du détrusor, neurogène ou non, plus modérée mais semble t-il significative dans le SDV/CI (24), la différence est peut être liée à un effet plus intéressant sur les fibres efférentes dans l'hyperactivité du détrusor. La chirurgie de reconstruction vésicale n'a pas le même objectif dans le syndrome d'HAV où l'agrandissement vésical est suffisant et la cystite interstitielle avec réduction majeure de capacité vésicale par fibrose du détrusor où il est souhaitable de pratiquer une cystectomie supra trigonale.

### Conclusions

Syndrome d'hyperactivité vésicale et syndrome douloureux de la vessie ont en commun des mécanismes physiopathologiques mal connus. La notion de syndrome de vessie douloureuse reste encore trop large pour en faire un groupe homogène de patients.

Les liens existant entre syndrome d'hyperactivité vésicale et syndrome douloureux de la vessie entraînent des discussions à tous les niveaux .

Discussion clinique sur le diagnostic qui repose sur des notions purement cliniques avec des critères différentiels pas toujours formels.

Discussion physiopathologique et thérapeutique sur des mécanismes communs impliquant une activation anormale des fibres afférentes.

Discussion sur la notion d'un continuum entre les pathologies puisque certains patients avec des vessies hyperactives rebelles vont évoluer vers le syndrome douloureux de la vessie.

Discussion sur les phénomènes d'hypersensibilisation périphériques et centraux qui participent à la fréquence des co-morbidités de toutes les pathologies douloureuses dysfonctionnelles, notamment pelvienne.

#### références

1. DeLong J, Mourtzinou A. Interstitial cystitis and the overlap with overactive bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2012;7:1-6.
2. Chung MK, Butrick CW, Chung CW. The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder. *JSLs.* 2010;14:83-90.
3. Elliott CS, Payne CK. Interstitial cystitis and the overlap with overactive bladder. *Curr Urol Rep.* 2012;13:319-326.
4. Hanno P, Lin A, Nordling J et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:191-198.
5. Clemens JQ, Bogart LM, Liu K, Pham C, Suttrop M, Berry SH. Perceptions of "urgency" in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome or overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:402-405.
6. Kim SH, Oh SJ. Comparison of voiding questionnaires between female interstitial cystitis and female idiopathic overactive bladder. *Int Neurourol J.* 2010;14:86-92.

7. Greenberg P, Brown J, Yates T, Brown V, Langenberg P, Warren JW. Voiding urges perceived by patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2008;27:287-290.
8. Humphrey L, Arbuckle R, Moldwin R et al. The bladder pain/interstitial cystitis symptom score: development, validation, and identification of a cut score. *Eur Urol*. 2012;61:271-279.
9. Boudry G, Labat JJ, Riant T et al. Stratification of bladder pain syndrome with or without cystoscopic abnormalities based on voiding diary data: two-centre prospective study. *BJU International*,. 2013;en cours de soumission.
10. Kim SH, Kim TB, Kim SW, Oh SJ. Urodynamic findings of the painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a comparison with idiopathic overactive bladder. *J Urol*. 2009;181:2550-2554.
11. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol*. 1998;160:1663-1667.
12. Minaglia S, Ozel B, Bizhang R, Mishell DRJ. Increased prevalence of interstitial cystitis in women with detrusor overactivity refractory to anticholinergic therapy. *Urology*. 2005;66:702-706.
13. Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int*. 2011;107:370-375.
14. Macdiarmid SA, Sand PK. Diagnosis of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome in patients with overactive bladder symptoms. *Rev Urol*. 2007;9:9-16.
15. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn*. 2013;32:9-18.

16. Gauruder-Burmester A, Popken G. [Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate]. *Aktuelle Urol.* 2009;40:355-359.
17. Chung SD, Liu HT, Lin H, Kuo HC. Elevation of serum c-reactive protein in patients with OAB and IC/BPS implies chronic inflammation in the urinary bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:417-420.
18. Saini R, Gonzalez RR, Te AE. Chronic pelvic pain syndrome and the overactive bladder: the inflammatory link. *Curr Urol Rep.* 2008;9:314-319.
19. Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2007;26:920-927.
20. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:77-81.
21. Labat JJ, Riant T, Delavierre D, Sibert L, Watier A, Rigaud J. Approche globale des douleurs pelvi-périnéales chroniques: du concept de douleur d'organe à celui de dysfonctionnement des systèmes de régulation de la douleur viscérale. *Prog Urol.* 2010;20:1027-1034.
22. Rodriguez MA, Afari N, Buchwald DS. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol.* 2009;182:2123-2131.
23. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nomenclature for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:339-352.
24. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104:657-661.



# Les anticholinergiques dans l'HVR idiopathique

François Haab

## Généralités

Huit traitements anticholinergiques ont été évalués dans la littérature : fésotérodine, darifénacine, oxybutinine, propiverine, solifénacine, tolterodine, chlorure de trospium, et imidafénacine. Seuls l'oxybutinine, le chlorure de trospium, la toltérodine, la fésotérodine et la solifénacine sont commercialisés en France. Le mode d'action de tous les traitements anticholinergiques reposent sur le même mécanisme: l'inhibition des effets de l'acétylcholine produite par les terminaisons neuronales et l'urothélium, qui permet de réduire les signaux afférents lors du remplissage vésical sans compromettre la contractilité détrusorienne, ainsi que par une inhibition des messages efférents.

## Efficacité des traitements anticholinergiques

L'efficacité des traitements anticholinergiques contre placebo a été étudiée par de multiples études de niveau de preuve 1 et plusieurs méta-analyses. Toutes les drogues disponibles montraient une efficacité, d'ampleur variable, pour la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par jour, du nombre de mictions par jour, du nombre d'épisodes d'urgentes par jour, et pour l'augmentation du volume des mictions. L'importance de l'effet sur les symptômes était cependant modérée, même si la satisfaction des patients était plutôt élevée. Le niveau de preuve concernant chaque molécule n'est pas identique, eu égard au nombre d'essais thérapeutiques publiés. La grande majorité des études ne portaient que sur les effets du traitement au terme de 12 semaines.

## Tolérance et effets secondaires des traitements anticholinergiques

Les effets secondaires des anticholinergiques sont communs à tous les médicaments de cette classe thérapeutique. Ils sont dus à l'action des anticholinergiques sur les récepteurs muscariniques situés dans tout l'organisme. Les plus fréquemment rapportés étaient la sécheresse buccale, les effets secondaires digestifs (dysgueusie, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, nausées et vomissements, dyspepsie, gastrite), oculaires (sécheresse oculaire, vision trouble), urologiques (rétention urinaire, dysurie, infections urinaires), cardiaques (palpitations, hypertension, tachycardie), neurologiques (fatigue, somnolence, insomnie, confusion, troubles cognitifs, dépression, vertiges, céphalées), respiratoires (nasopharyngites, sécheresse nasale, infections respiratoires et ORL) et cutanées (prurit, peau sèche, exanthèmes) et allergiques (7-9, 16). Il existe ainsi des arguments forts dans la littérature pour affirmer que même si aucun anticholinergique n'échappe aux effets secondaires, il existe une probable relation effet dose pour la plupart des médicaments. Les effets secondaires des anticholinergiques sont un facteur déterminant de l'observance thérapeutique.

### Quel anticholinergique choisir ?

Il n'existe pas de comparaison deux à deux des différentes présentations selon toutes les combinaisons possibles dans la littérature. D'un point de vue théorique, le compromis permettant de prescrire l'anticholinergique idéal repose sur une efficacité optimale, associée à des effets secondaires les plus faibles possibles. Les résultats d'une méta-analyse récente privilégiaient l'utilisation de la fésotérodine 4mg/jour, du chlorure de trospium 20mg, de la solifénacine 5 et 10mg par jour, ou de la tolterodine LP 4mg. Néanmoins, issus d'une modélisation partielle, ces résultats ne sont pas directement transposables à la pratique clinique. De surcroît, ils ignorent les profils individuels des patients (pathologies associées, co-prescriptions, attentes générées par le traitement), qui sont l'essentiel de la problématique en pratique quotidienne.

Enfin, la question du rapport cout-efficacité pour les anticholinergiques reste ouverte, notamment à long terme, reposant pour l'instant principalement sur des modélisations.

## Les zones d'ombre

Malgré l'abondance de la littérature disponible, certains éléments sont mal connus. Le rôle des anticholinergiques à moyen et long terme en pratique clinique reste flou pour plusieurs raisons : le manque de données, l'absence d'une définition claire de l'échec thérapeutique, l'absence de score consensuel reflétant la satisfaction des patients, et la méconnaissance de facteurs pronostiques de réponse au traitement. Les rôles du sexe, de l'âge, de l'ethnie, du terrain urologique, de l'intensité des symptômes à la phase initiale, des comorbidités et traitements associés sont mal compris. Les données de l'examen urodynamique avant la prescription d'anticholinergiques (présence ou non d'une hyperactivité détrusorienne) ne sont pas non plus prédictives de la réponse au traitement. Ensuite, la rotation des anticholinergiques n'est pas codifiée, même si des arguments penchent en faveur d'une légitimité des anticholinergiques de nouvelle génération en cas d'échec d'un premier médicament. Enfin, peu d'études ont évalué le rôle de l'association des mesures hygiéno-diététiques à la prescription d'un anticholinergique. De manière plus globale, la disponibilité prochaine d'une nouvelle classe thérapeutique ( $\beta$ 3-agonistes), ainsi que l'évolution des techniques alternatives mini-invasives (injection intravésicale de toxine botulique, stimulation neurologique percutanée et neuromodulation) vont probablement également provoquer une évolution significative des indications thérapeutiques de l'HVI.

## Conclusion

Les anticholinergiques restent le traitement pharmacologique de première intention de l'HVI, en particulier chez la femme et chez l'homme en présence de troubles de stockage. Alors que la pharmacopée disponible en France s'élargit de nouvelles molécules sont à l'aube de leur développement clinique. Le rôle respectif de ces dernières reste à déterminer.



# Evaluation des complications des anticholinergiques

Rebecca Haddad

## Introduction

Le traitement par anticholinergiques est le traitement de première ligne du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale<sup>1</sup>. Leur efficacité est avérée même si elle n'est pas majeure, avec peu de différences entre les molécules disponibles. Cependant leur utilisation et partant la compliance du patient, est très limitée par l'existence d'effets secondaires atropiniques périphériques parfois sévères (sécheresse de la bouche, constipation, tarissement des sécrétions lacrymales, reflux, confusion, tachycardie). En effet on rapporte un taux important d'abandon des traitements anticholinergiques, allant jusqu'à 83% dans les 30 premiers jours de traitement<sup>2</sup>. Il n'existe guère d'outils actuellement disponibles pour évaluer et quantifier ces effets secondaires dans leur ensemble<sup>3 4</sup>. C'est l'objet de cette présentation que de recenser les principaux effets indésirables des anticholinergiques et de mettre au point un score spécifique évaluant qualitativement et quantitativement ces effets secondaires : AQUA (Anticholinergic side effects QUestionnAire).

## Les anticholinergiques, molécules disponibles et mécanisme d'action

Plusieurs molécules anticholinergiques sont disponibles à la prescription en France: Chlorure de Trospium (Ceris®), Chlorhydrate d'oxybutynine à libération immédiate (Ditropan®, Driptane®), Fumarate de fésotérodine (Toviaz®), L-tartrate de toltérodine à libération immédiate (Détrusitol®), Succinate de solifénacine (Vesicare®).

Ces molécules agissent par antagonisme compétitif des récepteurs muscariniques, via leur motif ammonium comparable à celui de l'acétylcholine<sup>5</sup>. Leur liaison

aux récepteurs muscariniques inhibe la contraction du detrusor qui est normalement obtenue par la libération d'acétylcholine par le nerf pelvien, sous contrôle parasympathique. En effet, l'acétylcholine stimule les récepteurs muscariniques M3 entraînant une activation de la Phospholipase C qui augmente la production d'inositol phosphate et favorise l'entrée du calcium en intracellulaire, facilitant la contraction musculaire. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs muscariniques M2 par l'acétylcholine entraîne une diminution de l'activité de l'adénylate cyclase et donc une baisse de la production d'Adénosine Monophosphate Cyclique qui est une substance relaxatrice<sup>6</sup>. Les différents sous types des récepteurs sont distribués sur l'ensemble des tissus de l'organisme et expliquent donc le spectre d'effets indésirables des anticholinergiques: M2 et M3 sur la vessie et le tractus digestif, M3 et M1 sur les glandes salivaires, M2, M3 et M5 sur le tissu oculaire, M2 au niveau cardiaque et M1 et M2 sur le cortex cérébral.

#### Effets secondaires des anticholinergiques

Une analyse de la littérature (Medline / Embase / Cochrane Database) a permis de recenser les articles rapportant les effets secondaires des anticholinergiques et ceux qui de manière spécifique, tentait de les répertorier et les quantifier.

Une revue de Oefelein de 2011 rapporte les fréquences des différents effets secondaires rapportés à l'utilisation des anticholinergiques<sup>7</sup>. A partir des informations d'essais contrôlés randomisés de 12 semaines, on retrouve les effets secondaires des anticholinergiques les plus fréquemment rapportés: la bouche sèche est de loin le plus fréquent avec une prévalence allant de 4,1% à 36,9% selon les essais, la constipation de 0,8 % à 24%, la survenue de céphalées de 0% à 9,2%, une vision trouble de 0% à 5,6% des cas. Les données des informations de prescription quant à eux font part d'autres effets indésirables: présence de vertige de 0,9% à 16,6% des cas, d'une somnolence chez moins de 1% à 14% des patients, dyspepsie dans 1,2% à 8,4% des cas. Ces effets sont dose dépendants et sont plus marqués chez les personnes âgées chez qui on retrouve une « charge » en anticholinergiques de toutes classes plus importante.

Les effets sur les glandes salivaires : ils sont de loin les plus fréquents puisque la survenue d'une xérostomie est rapportée pour toutes les molécules; néanmoins elle

semble plus fréquente avec l'utilisation de l'oxybutinine (jusqu'à 60%), moins avec celle de la toltérodine à libération prolongée ainsi que de l'oxybutinine par voie transdermique.

Les effets oculaires: ils comprennent la sécheresse oculaire<sup>8</sup>, qui survient dans moins de 1% à 16% des cas suivant les études et les molécules et la survenue de troubles de l'accommodation avec une vision trouble survenant moins fréquemment avec la toltérodine par rapport à la solifénacine<sup>1</sup>.

Les effets sur le système digestif : on retrouve une constipation dans 0,8 % à 24% des cas avec une incidence la plus faible constatée avec l'utilisation d'oxybutinine par voie transdermique et gel et une incidence la plus élevée avec la darifenacine et la solifenacine; par ailleurs on peut retrouver une dyspepsie ainsi que des douleurs abdominales et des nausées plus rarement.

Les effets sur le système nerveux central <sup>9</sup>: Outre les céphalées qui surviennent dans 0 à 10% des cas suivant les études, peuvent survenir somnolence, vertiges, dépression, troubles cognitifs, insomnie, modifications de l' EEG, hallucinations, confusion , troubles du comportement et ce particulièrement chez les personnes âgées. Ces effets surviendraient uniquement pour les petites molécules neutres lipophiles qui peuvent passer la barrière hémato encéphalique.

Les effets cardiovasculaires <sup>10</sup>: ils sont rares et vont des palpitations à l'augmentation de la fréquence cardiaque, en passant par l'allongement du QT et le risque de torsades de pointes. Les anticholinergiques actuellement sur le marché n'entraînent pas de sur-risque de FV, de TV, ni de mort subite. Il faut néanmoins rappeler que la terodiline a été retirée du marché pour des effets cardiovasculaires graves.

Les effets sur la phase mictionnelle <sup>11</sup>: De façon similaire, la survenue d'une dysurie est rarement décrite. Il s'agit d'un critère d'exclusion dans de nombreuses études rendant difficile l'appréciation de sa fréquence et pour les études où la survenue d'un résidu post mictionnel est évaluée, les résultats sont contradictoires. Néanmoins, il semblerait que la tolterodine soit bien tolérée sur le plan des symptômes de la phase mictionnelle, avec une absence de différence versus placebo. D'autres études mettent en évidence une augmentation du résidu post mictionnel surtout pour les patients âgés >70 ans, avec un  $Q_{max} < 10 \text{ml/sec}$ .

## Mécanismes des effets secondaires des anticholinergiques

Il existe donc des différences dans la survenue des effets secondaires en fonction de la molécule utilisée. Ces différences peuvent être expliquées par plusieurs mécanismes<sup>12</sup>. Tout d'abord, il existe une sélectivité des anticholinergiques pour les récepteurs muscariniques. Moins une molécule est sélective, plus il y a de risque d'effets indésirables. Le meilleur profil d'efficacité serait lié au ratio d'affinité M2/M3: plus il est bas, plus il y a de risque de constipation et de sécheresse buccale. Le profil pharmacologique des molécules peut aussi expliquer ces différences. L'existence d'un métabolite actif et une demi-vie longue entraîne plus d'effets indésirables comme pour l'oxybutinine. Le poids moléculaire, la polarité, l'affinité à l'eau déterminent aussi la survenue de certains effets indésirables: seulement les petites molécules lipophiles non polarisées peuvent traverser la barrière hémato encéphalique comme l'oxybutinine, tandis que le poids moléculaire du chlorure de trospium l'empêche de la traverser et donc d'occasionner des effets sur le système nerveux central. L'existence de différentes formulations permet d'améliorer la tolérance de certaines molécules. On assiste à une diminution des pics de concentration sérique des métabolites dans les formes à libération prolongée avec une diminution des effets secondaires. Par ailleurs la libération continue des métabolites actifs permettrait un meilleur contrôle du symptôme.

### Evaluation des effets secondaires des anticholinergiques dans la littérature

Après une analyse de la littérature, on ne retrouve aucune étude évaluant de façon quantitative et qualitative les effets indésirables atropiniques survenant lors de l'utilisation des anticholinergiques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. Des études réalisées chez des patients gériatriques se sont attelées à évaluer la « charge en anticholinergiques » chez ces patients ayant en moyenne 6 molécules sur leur ordonnance. Mais cette échelle n'est pas applicable chez nos patients puisqu'elle évalue le risque d'effets indésirables en fonction de la somme des molécules à propriété atropinique prises par les patients<sup>4</sup>. Une méta analyse en réseau a tenté d'évaluer les effets secondaires des anticholinergiques, afin de déterminer le profil d'efficacité et de tolérance des antimuscariniques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale<sup>13</sup>. Malheureusement cette évaluation n'était pas pondérée en fonction de la gravité de l'effet secondaire (modérée, sévère...), et aucune analyse d'hété-

rogénéité n'était disponible. Par ailleurs il est toujours possible d'évaluer chaque effet secondaire séparément de manière objective (débitmétrie salivaire, test de Shirm, ECG, temps de transit colique, pHmétrie oesophagienne) et subjective. Mais en pratique quotidienne et dans les activités de recherche, cela deviendrait très contraignant en termes de temps.

### Vers un questionnaire d'évaluation et de quantification des effets secondaires des anticholinergiques

A partir de ces éléments, une banque de questions se rapportant aux signes atropiniques périphériques ressentis par les patients, a été élaborée. Les questions ont été regroupées dans 7 dimensions représentant les classiques effets secondaires des médicaments parasympholytiques. Un panel d'expert a été interrogé pour valider le regroupement des questions et en valider l'exhaustivité. A partir de cette version initiale du questionnaire, une validation psychométrique a été effectuée. Des entretiens structurés sur 30 patients ont permis de vérifier la compréhension des questions, leur pertinence et leur acceptabilité. L'exhaustivité a été pareillement vérifiée. Ensuite la reproductibilité du questionnaire a été validée sur une épreuve de test-retest à 7 jours d'intervalle chez des patients sous anticholinergiques, n'ayant pas modifié la dose du médicament prescrit, ni n'ayant pris de nouvelles médications concomitantes susceptibles de modifier la tolérance du parasympholytique ou d'induire leurs propres effets secondaires.

Le questionnaire définitif AQUA comprends 8 questions évaluant chacune un domaine différent : sécheresse de la bouche, sécheresse des yeux, dysurie, trouble de l'accommodation, constipation, dyspepsie, troubles cognitifs, vertiges-maux de tête-somnolence. Chacune des réponses à ces questions est gradée (absent, moyen, sévère) avec un score attribué aux différentes modalités de réponse. Le score total maximal est de 25. C'est le pire score ; le meilleur score est 0 (aucun effet secondaire). La reproductibilité (test – retest) a été parfaite (99%) de même que la compréhension et l'acceptabilité (100%). La vérification de la cohérence interne du questionnaire par le calcul du coefficient alpha de Cronbach sera dans un deuxième temps effectuée.

### Conclusion

Le traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale est soumis à deux écueils à savoir celui de l'efficacité de la drogue et celui de sa tolérance. Ainsi, une éventuelle efficacité peut être nuancée, outre par la contrainte de soins (image de soi en face d'un traitement chronique, coût d'utilisation, dépendance thérapeutique, ...), par l'existence d'effets secondaires très gênants pouvant conduire à l'arrêt du traitement. AQUA permet de dépister et de quantifier ces effets secondaires atropiniques des anticholinergiques. Ce questionnaire dont nous avons vérifié la compréhension, l'acceptabilité et la reproductibilité, pourrait être utilisé en pratique clinique pour le suivi des patients afin d'envisager les mesures correctrices (modification de dose, adjonction de moyens techniques ou de molécules spécifiques pour contrer les effets atropiniques) devant des effets secondaires. Il devrait aussi pouvoir être utilisé en recherche afin de comparer objectivement les effets indésirables des différents anticholinergiques, de quantifier les effets secondaires d'un atropinique donné et enfin de juger de l'impact de ces effets secondaires sur la compliance, l'observance et in fine la qualité de vie des patients. Une validation psychométrique sur une importante série de patients, tant non neurologique (hyperactivité vésicale idiopathique) que neurologique, est en cours.

## Références

1. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* 2008;54(3):543–562. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.047.

2. Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int. J. Clin. Pract.* 2011;65(5):567–585. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02626.x.
3. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006;46(12):1481–1486. doi:10.1177/0091270006292126.
4. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(5):508–513. doi:10.1001/archinternmed.2007.106.
5. Abrams P, Andersson K-E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *Bju Int.* 2007;100(5):987–1006. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07205.x.
6. Andersson K-E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004;3(1):46–53. doi:10.1016/S1474-4422(03)00622-7.
7. Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 2011;34(9):733–754. doi:10.2165/11592790-000000000-00000.
8. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Aydin Akova Y, Guvel S, Ozkardes H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005;59(5):588–592. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02356.x.
9. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *Cns Neurosci. Ther.* 2012;18(2):167–174. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x.
10. Andersson K-E, Campeau L, Olshansky B. Cardiac effects of muscarinic receptor antagonists used for voiding dysfunction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011;72(2):186–196. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03813.x.

11. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and Tolerability of Tolterodine for the Treatment of Overactive Bladder in Men With Bladder Outlet Obstruction. *J. Urol.* 2006;175(3):999–1004. doi:10.1016/S0022-5347(05)00483-0.

12. Andersson K-E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur. Urol.* 2011;59(3):377–386. doi:10.1016/j.eururo.2010.11.040.

13. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et al. Adverse Event Assessment of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: A Network Meta-Analytic Approach. Hernandez A, ed. *Plos One.* 2011;6(2):e16718. doi:10.1371/journal.pone.0016718.

**AQUA : Anticholinergic side effects Questionnaire**

**Ce questionnaire évalue les possibles effets secondaires du médicament prescrit pour vos troubles urinaires.**

(Pour chaque question, cochez une seule case, celle qui correspond le plus à votre situation)

Ces questions portent sur la gêne ressentie DEPUIS la prise du médicament et non sur les symptômes déjà présents

AVANT le début de ce traitement.

Avez-vous une sécheresse de la bouche depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu: sensation de sécheresse de la bouche, de la gorge, de la langue, désagréable mais avec conservation d'une partie de la salive et n'empêchant pas de mâcher ou de parler	2	<input type="checkbox"/> Beaucoup : difficulté pour la parole (sensation de difficulté à articuler), difficulté pour mâcher (nécessité de s'aider de gorgées d'eau pour avaler), parole difficilement compréhensible	5
Avez-vous une sécheresse des yeux depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu : picotement des yeux, clignement répété des yeux	1	<input type="checkbox"/> Beaucoup : sensation de sable dans les yeux, sensation de devoir se gratter, yeux collés, douleurs des yeux	2
Avez-vous une difficulté à vider la vessie depuis la prise du médicament ? (si vous aviez déjà une telle difficulté, s'est-elle aggravée ?)	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu : nécessité de pousser avec le ventre pour commencer ou terminer de vider la vessie, jet faible	1	<input type="checkbox"/> Beaucoup : nécessité de pousser avec le ventre et avec les mains pour vider la vessie ; sensation de mal vider la vessie; vidange en plusieurs jets	2
Avez-vous des troubles de la vue depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu : sensation de voir flou lors du passage de la vision de près à la vision de loin (accommodation)	1	<input type="checkbox"/> Beaucoup : vision floue permanente avec risque de chute ou de déséquilibre	2
Êtes-vous constipé ou avez-vous aggravé votre constipation depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu : 1 à 2 selles par semaine, poussée pour évacuer les selles	2	<input type="checkbox"/> Beaucoup : nécessité d'évacuer les selles avec un doigt, douleurs abdominales, moins d'une selle par semaine	5
Avez-vous des difficultés à digérer depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu : sensation de mauvaise digestion, lourdeur de l'estomac	1	<input type="checkbox"/> Beaucoup : remontée acide, brûlure	2
Avez-vous des troubles de la mémoire ou du comportement depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Un peu : troubles de la mémoire, difficulté de concentration	2	<input type="checkbox"/> Beaucoup : difficulté à se repérer dans le temps ou dans les lieux ; Hallucinations	5
Avez-vous des vertiges, des maux de tête, une fatigue, ou des endormissements fréquents depuis la prise du médicament ?	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Une peu : fatigue, sensation de déséquilibre, légers maux de tête	1	<input type="checkbox"/> Beaucoup : importants vertiges, importants maux de tête, endormissements fréquents	2
<b>TOTAL</b>					<b>25</b>



# Les nouvelles pistes médicamenteuses de l'hyperactivité vésicale réfractaire

Jacques Kerdraon

## Introduction

Plusieurs pistes pharmacologiques sont désormais identifiées pour agir sur des cibles d'action périphérique ou centrale de l'hyperactivité vésicale, et par des mécanismes distincts de ceux des anticholinergiques. Certaines molécules ont validé l'étape de preuve de concept et sont en phase de développement clinique, d'autres constituent des pistes thérapeutiques potentielles de développement pré cliniques ou non pourvues de l'AMM chez l'homme dans cette indication ( Table I).

## Les développements cliniques prochains

- Les  $\beta_3$  agonistes

Un des mécanismes prévalents semble être une relaxation de la fibre musculaire lisse pré contractée par activation de l'adenyl cyclase et la formation subséquente d'AMP cyclique . Cette relaxation induite est non seulement retrouvée en réponse à un large spectre de stimuli inducteurs de la contraction lisse , mais d'amplitude supérieure pour la plupart de ceux testés à celle de la stimulation cholinergique, désignant ainsi clairement un mécanisme d'action distinct des anticholinergiques . Outre l'augmentation de la capacité vésicale et du délai inter mictionnel , les études de phase pré clinique ont relevé une préservation de la pression détrusorienne per mictionnelle et l'absence d'augmentation du résidu post mictionnel. Les  $\beta_3$  agonistes ont aussi pour effet de déprimer l'activité afférente du réflexe mictionnel par un mécanisme qui reste encore mal compris : action directe sur les récepteurs au sein de l'urothélium des myofibroblastes et des afférences primaires, ou

une action indirecte sur le seuil d'activation de la volée afférente via une dépression des contractions non mictionnelles du détrusor. Des études de preuve de concept sont désormais disponibles pour le Mirabegron et le Solabegron. Seul le Mirabegron a pour l'instant reçu l'autorisation de mise sur le marché aux USA et au Japon ainsi qu'un accord de l'Agence Européenne des médicaments en Octobre 2012. Dans une étude récente de phase III [1], l'efficacité de 50 mg/j, 100mg/j de Mirabegron et de Toltérodine 4 mg sont comparés au placebo sur une période de 12 semaines chez des patients hyperactifs présentant au moins 8 mictions par jour et au moins 3 épisodes d'urgenterie avec ou sans incontinence. Lorsque comparé au placebo, il existe une réduction significative du nombre moyen de mictions (1,93/ -1,77/ -1,34;  $p < 0,005$ ) et du nombre moyen d'épisodes d'incontinence (-1,57/-1,46/-1,17;  $p < 0,005$ ) respectivement pour les doses de 50 et 100 mg/j. L'incidence globale des effets indésirables est ainsi identique à celle de la Toltérodine 4 mg, mais l'incidence de bouche sèche est plus de trois fois moindre et observée identique dans le groupe placebo à la dose de 50 mg/j. L'incidence des effets cardio vasculaires était de même non identique aux groupe placebo sur la durée d'étude. En dépit d'une amplitude d'effet assez similaire aux anticholinergiques pour les critères et les doses spécifiés, le profil d'action et la tolérance désignent donc cette nouvelle classe de médicaments comme une alternative aux anticholinergiques. Ses indications seront également à préciser dans l'algorithme des traitements médicamenteux, en particulier son bénéfice supérieur aux anticholinergiques chez les patients à risque de troubles de la vidange vésicale ( obstruction , maladie neurologique, âge) .

- Les Inhibiteurs de la Phosphodiesterase (IPDE)

Les IPDE sont des enzymes qui interviennent dans la régulation intra cellulaire de l'AMPc et leurs cibles d'action intéressent autant la prostate, l'urètre , la vessie que la vascularisation vésicale. Leur effet sur l'activité détrusorienne est illustré par la modification des paramètres urodynamiques chez des patients porteurs de neurovessie par lésion médullaire [2]. Bien que des études contrôlées existent pour d'autres classes d'IPDE, les données disponibles concernent pour l'instant les IPDE 5 chez l'homme porteur de troubles mictionnels avec dyserection. Dans une revue avec méta analyse des résultats portant sur l'efficacité et la tolérance des

IPDE 5 chez les patients porteurs d'une hyperactivité vésicale avec hypertrophie prostatique, leur utilisation en monothérapie améliore significativement les scores de l'IPSS (-2,8;  $p < 0,0001$ ) sans modifier le débit maximal [3]. Les populations cibles concernent des patients porteurs à la fois d'une hyperactivité vésicale avec dysfonction érectile, et les meilleurs répondeurs parmi ceux-ci sont les patients les plus jeunes avec les indices de masse corporels les moins élevés et des symptômes urinaires modérés à sévères. L'indication du Tadalafil à la dose de 5 mg/j est désormais reconnue chez l'homme présentant des troubles mictionnels avec ou sans dysfonction érectile (NP 1b, Grade A) [4]. Leur efficacité à long terme n'a pour l'instant pas été étudiée de même que leur place dans l'hyperactivité vésicale idiopathique chez la femme.

### Quelques cibles thérapeutiques plus lointaines

Bien que leurs cibles d'action soient le plus souvent ubiquitaires, les nouvelles classes pharmacologiques peuvent être intéresser plus spécifiquement des cibles périphériques (muscle lisse, urothélium, terminaisons primaires) ou différentes cibles des voies ou centres du contrôle spinal et cortico sous cortical.

#### Les ouvreurs des canaux Potassium

Les canaux Potassium situés au niveau des membranes cellulaires de l'urothélium et du détrusor constituent des cibles thérapeutiques potentielles. La Rétigabine est un ouvreur des canaux KCNQ/Kv7, qui a reçu l'agrément dans le traitement de l'épilepsie chez l'homme. Il a montré son efficacité dans la réduction de la fréquence mictionnelle par augmentation de la capacité vésicale et réduction des pressions mictionnelles dans un modèle d'hyperactivité détrusorienne induite par la Capsaïcine chez le rat [5].

#### Les antagonistes des Neurokinines

Plusieurs isoformes de récepteurs aux Neurokinines sont identifiés dans la vessie chez l'homme dont le blocage détermine pour certains d'entre eux une dépression du réflexe mictionnel dans les modèles d'animal spinalisé. Les essais de phase II les plus récentes avec les molécules testées (Apepritant, Serlopritant) n'ont pas

permis de démontrer une efficacité similaire aux anticholinergiques sur les critères cliniques objectifs habituels de l'hyperactivité vésicale , en dépit cependant d'une tolérance globalement satisfaisante [6].

### Les inhibiteurs des Rho kinases

Une surexpression des enzymes Rho kinases est associée aux remaniements de la vessie du diabète, de l'obstruction sous vésicale et également lors de l'hyperactivité détrusorienne idiopathique . L'Elocalcitol est un analogue de la Vitamine D3 exerce un effet inhibiteur sur cette voie de signalisation Rho kinase et a confirmé son activité sur les paramètres de l'hyperactivité détrusorienne chez l'animal. Une seule étude de phase II chez des femmes porteuses d'une hyperactivité vésicale idiopathique a montré une réduction modeste mais significative du nombre d'épisodes d'incontinence , mais sans correspondance urodynamique [7].

Les récepteurs canaux TRP sont une large famille de récepteurs impliqués dans la nociception et la transduction mécano sensorielle de plusieurs organes. Parmi ceux ci, un focus a été mis sur les récepteurs vanilloïdes TRPV1 en raison de leur surexpression dans des modèles d'hyperactivité vésicale par spinalisation chez l'animal. Les seules phases de développement clinique chez l'homme ont jusqu'à ce jour concerné la douleur neuropathique [8], mais des effets secondaires sérieux ( hyperthermie, ischémie myocardique) avec les molécules testées n'ont pas conduit à des développements cliniques

### Les cibles thérapeutiques d'action centrale

La Cizolirtine est un modulateur du relargage de substance P et de CGRP ( Calcitonine Gene-Related Peptid) au niveau spinal et cet effet s'exerce via une augmentation des taux extra cellulaires de Norépinéphrine et de Sérotonine. Ces deux neuro transmetteurs exercent sur la voie noradrenergique une diminution du relargage de substance P et CGRP à partir des afférences primaires au niveau supra spinal et constituent ainsi une cible potentielle de l'hyperactivité vésicale par désensibilisation périphérique des afférences primaires . Une étude de phase II en bras parallèles évaluant l'efficacité clinique et urodynamique de 800 mg/j de Cizolirtine avec l'Oxybutinine 15 mg/j et placebo sur 12 semaines chez des patients présentant une hyperactivité détrusorienne idiopathique confirme une amplitude d'ef-

fet comparable aux anti cholinergiques sur le nombre d'épisodes d'incontinence ( 1,4 vs 0,6 ) mais un bénéfice moins net sur la réduction moyenne du nombre de mictions par rapport aux données des méta analyses publiées pour les anticholinergiques. Les effets indésirables comportent significativement moins de sécheresse buccale mais des vertiges (9,3% vs 3,7% p) et nausées ( 5,6% vs 0%p) [9]. D'autres études de phase II sont requises pour confirmer ces résultats.

La Gabapentine est un anti épileptique d'action Gaba ergique dont le mécanisme d'action sur le contrôle mictionnel est mal connu, comportant pour une part un effet de désensibilisation central à partir des afférences primaires. Chez des patients présentant une hyperactivité vésicale avec nycturie réfractaire aux anticholinergiques, un bénéfice est observé sur la fréquence mictionnelle ( -4/24h ) à la dose de 600 mg/j avec un maintien du bénéfice sur une période de 12 mois, avec une tolérance satisfaisante ( taux d'échappement à un mois pour effets secondaires chez 6/31) [10]

Le Tramadol est un agoniste des récepteurs  $\mu$  qui exerce aussi, par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, un effet inhibiteur de la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline et constitue ainsi un candidat pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. Une seule étude contrôlée randomisée clinique et urodynamique en double aveugle a été conduite visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du Tramadol à libération prolongée à la dose de 200 mg/j chez 76 patients présentant une hyperactivité détrusorienne idiopathique sur une période de 12 semaines[11]. Il est observé une amélioration significative du nombre d'épisodes d'incontinence ( 3,2 à 1,6,  $p < 0,001$ )(95% CI -2-0,3) avec amélioration des paramètres urodynamiques pour des posologies similaires à celles de son effet antalgique. Aucune étude n'a depuis validé ces résultats.

## Conclusion

En alternative aux anticholinergiques qui restent actuellement le traitement médicamenteux de première ligne de l'hyperactivité vésicale , quelques nouvelles classes pharmacologiques ont passé le stade de la preuve de concept. Elles constituent des indications potentielles de l'hyperactivité vésicale réfractaire car elles possèdent

des mécanismes d'action nouveaux. Les autres pistes émergentes nécessitent, pour certaines, la poursuite des études pré cliniques et pour toutes les autres des données supplémentaires sur l'efficacité et la tolérance.

1. Khullar, V., et al., Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*, 2013. 63(2): p. 283-95.
2. Gacci, M., et al., Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol*, 2007. 178(5): p. 2040-3; discussion 2044.
3. Gacci, M., et al., A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2012. 61(5): p. 994-1003.
4. Oelke, M., et al., EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 2013.
5. Svalo, J., et al., K(v) 7 Positive Modulators Reduce Detrusor Overactivity and Increase Bladder Capacity in Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011.
6. Frenkl, T.L., et al., A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol*, 2010. 184(2): p. 616-22.
7. Digesu, G.A., et al., Phase IIb, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to determine effects of elocalcitol in wo-

men with overactive bladder and idiopathic detrusor overactivity. *Urology*, 2012. 80(1): p. 48-54.

8. Avelino, A. and F. Cruz, TRPV1 (vanilloid receptor) in the urinary tract: expression, function and clinical applications. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006. 373(4): p. 287-99.

9. Zat'ura, F., et al., Cizolirtine citrate is safe and effective for treating urinary incontinence secondary to overactive bladder: a phase 2 proof-of-concept study. *Eur Urol*, 2010. 57(1): p. 145-52.

10. Kim, Y.T., et al., Gabapentin for overactive bladder and nocturia after anticholinergic failure. *Int Braz J Urol*, 2004. 30(4): p. 275-8.

11. Safarinejad, M.R. and S.Y. Hosseini, Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 61(4): p. 456-63.



# Place de la neuromodulation des racines sacrées dans l'Hyperactivité Vésicale Réfractaire idiopathique

Xavier Gamé

La neuromodulation sacrée proposée en 1988 par Tanagho et Schmidt [1] constitue aujourd'hui le traitement de deuxième ligne de l'hyperactivité vésicale après les traitements comportementaux et les anticholinergiques oraux. Il est donc possible de considérer qu'il s'agit du traitement de première intention de l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire. Toutefois, alors qu'il n'y a pas à ce jour d'AMM, certaines sociétés savantes telles que l'EAU ou les experts de l'International Consultation on Incontinence proposent dans cette situation d'autres alternatives comme la toxine botulique.

## Fonctionnement de la neuromodulation sacrée

La neuromodulation sacrée consiste à placer une électrode au contact de la racine sacrée S3 et à créer un champ électrique entre une anode positive et une cathode négative réalisant ainsi une stimulation bipolaire de la racine nerveuse. Le champ électrique peut être réalisé soit entre deux contacts de l'électrode soit, après implantation, entre le boîtier de stimulation et un ou plusieurs contacts de l'électrode.

Le courant électrique utilisé est un courant carré qui va être caractérisé par sa fréquence de stimulation, la largeur d'impulsion et l'amplitude de stimulation. La fréquence correspond au temps entre les différentes impulsions. Elle est classiquement de l'ordre de 14 Hertz. La largeur d'impulsion correspond à la durée de stimulation électrique lors d'une impulsion et cette dernière est dans le cas présent de 210 $\mu$ s. L'amplitude de stimulation correspond à l'intensité électrique et va dépendre de la distance que le courant devra parcourir entre l'électrode et la racine nerveuse.

## Mode d'action de la neuromodulation sacrée

Le mode d'action de la neuromodulation reste très mal connu. L'idée est d'obtenir une modulation du réflexe mictionnel ce qui dans le cas de l'hyperactivité vésicale consisterait à le ralentir.

Plusieurs hypothèses existent :

- Un effet inhibiteur de la stimulation des voies afférentes pelviennes sur les voies efférentes vésicales conduisant chez l'animal à une diminution de la contractilité du détroisor, cet effet pouvant être direct au niveau médullaire, de type gate control par exemple, ou faire intervenir des centres inhibiteurs supra-spinaux [2]
- L'activation à partir d'une stimulation de la voie sensitivo-motrice de centres inhibiteurs centraux ou de l'innervation orthosympathique vésico-sphinctérienne [3]
- Un mécanisme d'épuisement du muscle détroisor par stimulations répétées permanentes [4]
- Rééquilibrage du rapport entre les centres inhibiteurs et excitateurs en agissant aux différents niveaux de régulation de l'équilibre vésico-sphinctérien [5].

## Aspects chirurgicaux

L'implantation d'un neuromodulateur sacré est réalisée en deux temps avec initialement un premier temps correspondant à la mise en place de l'électrode au contact de la racine nerveuse qui est suivie par une phase de test puis un second temps constitué de la mise en place du boîtier permanent si la phase de test a été positive.

Depuis les travaux de Spinelli en 2004, l'électrode utilisée pour la réalisation du test est une électrode permanente à ailette. Cela a permis de diminuer les risques de migration de l'électrode pendant la phase test et ainsi d'améliorer les résultats et par ailleurs de s'assurer que le siège de la stimulation sera le même après implantation [6]. L'implantation de l'électrode est réalisée en chirurgie ambulatoire sous contrôle radioscopique sous anesthésie locale ou générale.

Les patients sont revus en consultation entre 2 et 4 semaines après la pose de l'électrode.

L'évaluation du test repose sur les données du catalogue mictionnel réalisé pendant toute la durée du test et qui sera comparé avec celui réalisé dans les jours précédant l'implantation et sur l'utilisation d'une échelle visuelle analogique. Le test est considéré comme positif si les symptômes de l'hyperactivité vésicale ont été améliorés de plus de 50 % et s'ils récidivent à l'arrêt de la stimulation. Si le test s'est révélé négatif, l'électrode est retirée sous anesthésie locale. S'il est positif, un boîtier de stimulation est placé en position sous-cutanée au niveau de la fosse lombaire homolatérale à la racine sacrée stimulée. Le boîtier de neuromodulation est mis en route soit au bloc opératoire si l'implantation a été réalisée sous anesthésie locale soit au lit du patient le soir de l'implantation en cas d'anesthésie générale.

Un suivi régulier est ensuite nécessaire pour s'assurer des résultats cliniques et de la bonne tolérance de l'implant.

Une modification de la programmation peut s'avérer nécessaire soit du fait de troubles de la tolérance avec en particulier des douleurs au niveau du boîtier ou dans la zone stimulée soit du fait d'une perte d'efficacité avec une réapparition des symptômes.

### Résultats de la neuromodulation sacrée

Les taux de succès rapportés lors de la phase de test fluctuent entre 52 et 80 %. Toutefois, une analyse récente des données provenant du Medicare et des assurances privées américaines montre que seulement 35,4 à 50,9 % des patients testés ont un implant [7]. Six mois après implantation, le taux de succès rapporté (amélioration > 50%) à partir d'une métaanalyse de quatre essais contrôlés randomisés entre traitement conservateur et implantation, était de 80 % contre seulement 3% dans le groupe non implanté [8]. En revanche, l'analyse des études non contrôlées montrait un taux de succès de 67% [8]. Même si la neuromodulation reste efficace à 5 ans, les résultats peuvent diminuer dans le temps. Ainsi, Groen rapportant des résultats à 5 ans indiquait que le taux de succès passait de 87 % à 1 mois après implantation à 67 % à 5 ans [9]. Il a été rapporté que les patients voyant une altération des résultats à long terme étaient ceux qui avaient eu besoin de l'amplitude de stimulation la plus élevée initialement [10].

En terme de tolérance, les principaux effets secondaires sont les douleurs en regard du boîtier ou de l'électrode qui surviennent dans 15,3 à 25 % des cas, la migration de l'électrode survenant jusque dans 16 % des cas et une infection du dispositif dans 5 à 7,9 % des cas. Certains facteurs de risque de perte d'efficacité ont été rapportés : une modification de l'index de masse corporelle et un traumatisme. Ces différents effets indésirables conduisent le plus souvent à une révision chirurgicale du système. Enfin, la batterie du stimulateur ayant une durée de vie limitée, un changement du boîtier est en général nécessaire entre 5 et 7 ans après l'implantation.

### Questions en suspend ?

Malgré une utilisation depuis près de 25 ans, de multiples questions restent en suspend concernant la neuromodulation sacrée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire. Il s'agit du mode d'action, des facteurs prédictifs de réponse, du meilleur côté à stimuler, de l'optimisation de la programmation, de l'intérêt d'une double stimulation... et surtout, aujourd'hui devant l'apparition de nouveaux traitements, de sa place dans la hiérarchie de l'algorithme de prise en charge de l'hyperactivité vésicale.

### Références

- 1 Tanagho EA and Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol* 1988;140:1331-9.
- 2 Fall M and Lindstrom S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991;18:393-407.
- 3 Chancellor MB and Chartier-Kastler EJ. Principles of Sacral Nerve Stimulation (SNS) for the Treatment of Bladder and Urethral Sphincter Dysfunctions. *Neuromodulation* 2000;3:16-26.
- 4 Gross M, Boone TB and Appell RA. Surgical management of overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2002;3:388-95.
- 5 van der Pal F, Heesakkers JP and Bemelmans BL. Current opinion on the working mechanisms of neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Curr Opin Urol* 2006;16:261-7.

6 Everaert K, Kerckhaert W, Caluwaerts H, Audenaert M, Vereecke H, De Cuypere G, Boelaert A, Van den Hombergh U and Oosterlinck W. A prospective randomized trial comparing the 1-stage with the 2-stage implantation of a pulse generator in patients with pelvic floor dysfunction selected for sacral nerve stimulation. *Eur Urol* 2004;45:649-54.

7 Cameron AP, Anger JT, Madison R, Saigal CS and Clemens JQ. National trends in the usage and success of sacral nerve test stimulation. *J Urol* 2011;185:970-5.

8 Brazzelli M, Murray A and Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 2006;175:835-41.

9 Groen J, Blok BF and Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol* 2011;186:954-9.

10 White WM, Mobley JD, 3rd, Doggweiler R, Dobbmeyer-Dittrich C and Klein FA. Incidence and predictors of complications with sacral neuromodulation. *Urology* 2009;73:731-5.



# Place de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale idiopathique

Jean-François Hermieu

Après la première injection de toxine botulique dans le sphincter strié de l'urètre, après l'utilisation de la toxine dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique, l'idée d'étendre ses indications à l'hyperactivité vésicale réfractaire non neurologique s'est développée. Cette idée se heurtait à plusieurs difficultés : définir le caractère réfractaire de l'hyperactivité, définir le niveau de gêne motivant un traitement plus invasif, prendre le risque de remplacer les symptômes de l'HAV par un défaut de vidange vésicale chez des patients ayant, à la différence du patient neurologique, des mictions spontanées.

Sur le plan physiopathologique, l'effet de la toxine sur les voies neurologiques efférentes est démontré avec une réduction significative des pressions détrusorienes lors des contractions non inhibées du détrusor (CNI) et lors de la miction. Plus récemment, alors qu'une réduction des urgenturies a été observée après injection détrusorienne de toxine dans l'hyperactivité vésicale idiopathique, qu'il y ait ou non des CNI, une action sur les voies efférentes a été évoquée. La toxine botulique modifie la libération de nombreux neurotransmetteurs tels que l'ATP, la substance P, la calcitonine gene related peptide, réduit le niveau de sensibilité des récepteurs et du NGF dans la paroi vésicale. Ainsi une modification des réflexes vésicaux via une action sur les voies sensibles, paraît s'associer à l'action purement motrice de la toxine.

Depuis la première publication signalant l'utilisation de la toxine dans l'HAD non neurologique par Zermann en 2001, de très nombreuses publications ont signalé son intérêt dans cette indication. Ces études préliminaires, souvent de faible niveau de preuve, ont récemment été renforcées par plusieurs études randomisées

contre placebo permettant de valider l'efficacité et la sécurité d'emploi de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale idiopathique (HVI).

La première étude réalisée par Sahai [1] incluait 34 patient(e)s présentant une hyperactivité détrusorienne avec ou sans fuites par urgenturie, pour laquelle un traitement par anticholinergiques d'au-moins 6 semaines avait échoué par manque d'efficacité ou par mauvaise tolérance. Sahai autorisait la poursuite de l'anticholinergique pendant l'étude. Les patients recevaient, sous anesthésie locale, 20 injections détrusoriennes de Botox sous fibroscopie vésicale, en épargnant le trigone, pour une dose totale de 200 UI.

L'évaluation se faisait à 4 et 12 semaines par un calendrier mictionnel, un bilan urodynamique, des questionnaires de qualité de vie (IIQ-7, UDI-6, KHQ) et la recherche d'effets secondaires.

A 4 semaines et à 12 semaines, il existait une réduction significative de la pollakiurie, des épisodes de fuites par urgenturie ainsi qu'une augmentation significative de la capacité vésicale.

A 4 semaines et à 12 semaines, il existait une amélioration significative des scores IIQ-7, UDI-6, KHQ (sous-score impact de l'incontinence, émotions, limitations physiques et sociales, sévérité)

A 4 semaines, il existait une augmentation significative du résidu post-mictionnel nécessitant pour 6 patients le recours temporaire à l'autosondage avec un nombre accru d'infection urinaire

L'étude de Flynn[2] incluait 22 patient(e)s se plaignant d'au-moins 2 épisodes quotidiens de fuites par urgenturie et de la perte d'au-moins 100g d'urines par 24H. Une HAD prouvée n'était pas un critère de recrutement. Au moins un échec d'un traitement anti-cholinergique et de mesures comportementales était exigé. Aucun traitement anti-cholinergique n'était autorisé pendant l'étude. Les patients recevaient 200 ou 300 UI en 10 à 12 injections détrusoriennes en cystoscopie sous anesthésie locale en épargnant le trigone.

L'évaluation se faisait à 3 et 6 semaines par un calendrier mictionnel, un pad test, des questionnaires de qualité de vie (UDI-6, IIQ-7), un bilan urodynamique et la recherche d'effets secondaires.

Il existait une diminution significative du nombre quotidien d'épisodes de fuite, de la quantité d'urines perdues au pad-test, des scores IIQ-7 et UDI-6. Il n'y avait pas de différence en terme de nombre de mictions diurnes ou nocturnes ou de débit maximum, capacité vésicale ou volume à la première contraction détrusorienne. 26% des sujets traités par toxine présentaient un volume résiduel supérieur à 200 ml nécessitant pour l'un d'entre eux le recours à l'autosondage pendant 3 semaines.

L'étude de Brubaker [3] incluait 43 patientes se plaignant d'au-moins 6 épisodes de fuites par urgenturie sur 3 jours et d'une hyperactivité détrusorienne après au-moins l'échec de 2 lignes de traitement comportant 2 anticholinergiques et une prise en charge rééducative. Les patientes recevaient 200 UI en 15 à 20 injections épargnant le trigone, sous cystoscopie, sous anesthésie locale.

L'évaluation se faisait tous les mois pendant 1 an par un questionnaire PGII, un questionnaire UDI, un calendrier mictionnel et la recherche d'effets secondaires.

60% des femmes traitées par Botox avaient une amélioration du score PGII (2,7 vs 4,  $p = 0,003$ ) dont la durée moyenne était de 373 jours contre 62 jours dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Il existait une diminution significative du nombre d'épisodes de fuites urinaires. 43% des femmes traitées par Botox avaient une augmentation du volume résiduel dont 75% présentaient des infections urinaires.

Tincello [4] rapporte une importante série de 240 patientes se plaignant d'au-moins 8 mictions et 2 urgenturies modérées ou sévères avec ou sans fuite quotidiennes avec hyperactivité détrusorienne. Les symptômes évoluaient depuis au-moins 2 années et n'étaient pas améliorés par 8 semaines d'anticholinergiques. Aucun traitement anti-cholinergique n'était autorisé pendant l'étude. Les patientes recevaient 200 UI en 20 injections, trigone exclu, sous anesthésie locale ou générale.

L'évaluation se faisait à 6 semaines, 3 et 6 mois par un calendrier mictionnel, des questionnaires ICIQ-SF et IQOL, la recherche d'effets secondaires.

Il existait une réduction significative de la fréquence des mictions, des urgenturies, des épisodes de fuites urinaires. La continence était plus fréquente dans le groupe « toxine ». Les infections urinaires et les difficultés mictionnelles nécessitant le recours à l'autosondage étaient plus fréquentes dans le groupe « toxine ».

Dowson [5] rapporte la seule série négative pour l'efficacité du botox dans l'HA-VI. Sa série comportait 23 patient(e)s présentant une hyperactivité vésicale sans description plus précise des symptômes, réfractaires à une prise en charge rééducative et au-moins un anticholinergique. Les patients recevaient 100 UI en 10 sites, trigone exclu, sous fibroscopie vésicale et anesthésie locale.

L'évaluation se faisait par un bilan urodynamique à 12 semaines et, à 4 et 12 semaines, un calendrier mictionnel, des questionnaires UDI-6, IIQ-7, PPBC et la recherche d'effets secondaires.

A 12 semaines, il existait une augmentation significative de la capacité vésicale (+ 105 ml,  $p = 0,009$ ) mais pas des autres paramètres urodynamiques (premier besoin, besoin normal, résidu post-mictionnel). Cette constatation urodynamique n'avait pas de conséquence clinique (pas de différence du nombre de miction, quotidiennes, d'urgenturies avec ou sans fuite, des paramètres de qualité de vie). 3 patients avaient recours à l'autosondage dans le groupe Botox.

La publication la plus récente de Nitti porte sur la plus importante série publiée de 557 patients se plaignant d'au-moins 3 épisodes de fuites par urgenturie sur 3 jours et d'au-moins 8 mictions quotidiennes après échec d'un traitement anticholinergique. Les patients recevaient 100 UI de Botox en 20 points épargnant le trigone, sous endoscopie souple ou rigide, sous anesthésie locale.

L'évaluation se faisait à 2, 6 et 12 semaines par un calendrier mictionnel, une échelle d'évaluation du bénéfice du traitement (TBS), un questionnaire I-QOL et KHQ, la recherche d'effets secondaires.

A 12 semaines, il existait une réduction significative du nombre d'épisodes de fuite par urgenturie (-2,65 vs -0,87  $p < 0,01$ ) ainsi que des autres symptômes d'OAB ( $p < 0,05$ ). 22,9% versus 6,5% des patients retrouvaient une continence complète. Il existait une réponse positive sur l'échelle TBS (60,8% vs 29,2%  $p < 0,001$ ) ainsi qu'une amélioration des paramètres de qualité de vie ( $p < 0,001$ ).

Concernant les effets indésirables, l'infection urinaire était le plus fréquent (15,5% vs 5,9%). Le résidu post mictionnel augmentait significativement avec une valeur maximale à 2 semaines (+ 49,5ml vs +1,1 ml,  $p < 0,001$ ). 8,7% des patients du groupe Botox présentaient un résidu supérieur à 200 ml et 6,1% avaient recours à l'autosondage pour en général moins de 6 semaines.

Parallèlement à ces études comparant une dose de Botox au placebo, 2 études portent sur la comparaison de différentes doses avec l'objectif de trouver le meilleur ratio efficacité-tolérance.

Rovner [6] rapporte une série de 313 patients présentant depuis au-moins 6 mois, au-moins 8 épisodes de fuites par urgenturie par semaine et au-moins 8 mictions quotidiennes n'ayant pas répondu à au-moins un anticholinergique prescrit pendant au-moins 1 mois à dose optimale (manque d'efficacité ou effets secondaires). Les patients recevaient un placebo ou 50, 100, 150, 200, ou 300 UI de botox, en 20 injections épargnant le trigone, sous endoscopie rigide ou souple, sous anesthésie locale +/- sédation.

L'évaluation se faisait à 2, 6, 12, 18, 24, 30, 36 semaines par un calendrier mictionnel, un bilan urodynamique, un questionnaire IIQ et KHQ, la recherche d'effets secondaires

A 12 semaines, une augmentation significative de la capacité vésicale et du volume lors de la première contraction a été notée pour des doses supérieures à 100 UI, avec une relation dose/efficacité. 15,9% des patients sous placebo et 29,8-57,1% des patients sous Botox n'avaient plus d'épisodes de fuites par urgenturie. Une dose injectée supérieure à 150 UI d'accompagnait fréquemment de résidu post-mictionnel supérieur à 200 ml avec un effet maximum à 2 semaines. Les résultats étaient semblables qu'il y ait ou non une hyperactivité détrusorienne à l'inclusion.

Denys [7] rapporte une série de 99 patients présentant au-moins 3 urgenturies sur 3 jours avec ou sans fuite, au-moins 8 mictions par 24h et une hyperactivité détrusorienne, après échec d'un anti-cholinergique (inefficacité ou effets secondaires). Les patients recevaient un placebo ou 50, 100 ou 150 UI de botox en 15 injections épargnant le trigone.

L'évaluation se faisait à J8, M1, M3, M5 et M6 par un calendrier mictionnel, un questionnaire I-QOL, une échelle visuelle analogique, un bilan urodynamique, la recherche d'effets secondaires.

A 3 mois, une amélioration de plus de 50% du nombre d'urgentes et d'urgentes avec fuite a été observée chez 65% et 56% des patients ayant reçu 100 UI de Botox ( $p = 0,086$ ) et 150 UI ( $p = 0,261$ ) et une amélioration de 75% chez 40% (100 UI  $p = 0,058$  ; 150 UI  $p = 0,022$ ). Une continence complète était observée chez 55% des patients (100 UI) et 50% (150 UI). Une augmentation significative du volume uriné et du volume à la première contraction a été observée pour les doses de 100 et 150 UI. La pollakiurie et la qualité de vie était améliorée à 6 mois. 3 patients avaient un résidu post-mictionnel supérieur à 200 ml dans le groupe 150 UI. L'auteur conclut à l'intérêt d'une dose de 100 UI pour obtenir le meilleur rapport efficacité-tolérance.

En conclusion, l'efficacité de la toxine botulique dans l'HAVI est démontrée par de nombreuses publications dont certaines de bon niveau de preuve. Cette efficacité existe qu'il y ait ou non une hyperactivité détrusorienne. Cette efficacité porte sur les symptômes de l'HAVI (urgente avec ou sans fuite), certains paramètres urodynamiques et la qualité de vie des patients traités. Plus la dose injectée est importante, plus le risque de résidu post-mictionnel est élevé. Une dose de 100 à 150 UI paraît être optimale en terme de rapport efficacité tolérance.

#### Références :

[1] Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2007;177:2231-6.

[2] Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009;181:2608-15.

[3] Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008;180:217-22.

[4] Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol.* 2012;62:507-14.

[5] Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65:698-704.

[6] Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:556-62.

[7] Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol.* 2012;61:520-9.



# Place des stimulations électriques périphériques et magnétiques dans l'hyperactivité vésicale réfractaire

Marianne de Sèze

L'intérêt thérapeutique de la stimulation électrique périphérique dans la pathologie vésico-sphinctérienne est connu depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Le principe de la stimulation électrique est d'activer une voie de conduction nerveuse pour stimuler ou inhiber la conduction d'une autre voie. Différentes modalités de stimulation ont été proposées dans l'indication de l'hyperactivité vésicale. Nombre d'entre elles ne se sont pas avérées faisables en pratique quotidienne [Bourcier 2005, de Seze 2008, Van Balken 2004]. Seules les techniques faisant appel aux stimulations électriques périphériques et magnétiques seront si, après rappelées.

## Neurostimulation tibiale postérieure (NTP):

Principes et modalités: Elle consiste en la stimulation transitoire répétée du nerf tibial postérieur, nerf mixte composé de fibres nerveuses issues des segments L4-S3, impliquées dans l'innervation périnéale et vésicale, à la cheville, soit par une électrode implantée (voie percutanée, PTNS) ou deux électrodes adhésives sus et sous malléolaires internes (transcutanée, TTNS). Les électrodes sont reliées à un stimulateur externe portable. Les paramètres de stimulation usuels sont une fréquence de 10 à 20 Hz, une intensité infra-douloureuse (0 à 20 mA pour PTNS, 0 à 70 mA pour TTNS) et des stimulations de 200  $\mu$ s en mode continu [Amarenco 2002, de Seze 2008, Burton 2012]. Les durées de stimulation le plus souvent utilisés sont pour la voie TTNS des séries de stimulation de 20 minutes quotidiennes pendant 3 mois, et pour PTNS des séances de stimulation de 30 minutes, 1 à 3 fois par semaine, avec un minimum de 12 séances [Amarenco 2002, de Seze 2011, Burton 2012]. Pour les deux voies, ces séries peuvent être renouvelées.

Les stimulateurs peuvent être dotés d'une mémoire enregistrant les paramètres de stimulation, la durée totale de stimulation, le temps et le nombre d'utilisation et la moyenne des intensités utilisées. Ces appareils sont inscrits à la LPRR, remboursés à 75% par la sécurité sociale et peuvent être loués ou achetés. Un dispositif (Urostim2, Schwa Medico) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans l'hyperactivité vésicale. Les électrodes transcutanées autocollantes sont réutilisables 30 à 40 fois. Le dispositif PTNS a obtenu l'aval de la FDA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale en 2000 mais il n'est pas disponible ni labélisé en France.

Les contre-indications de la STP sont les troubles cutanés, l'existence d'une prothèse métallique dans la région stimulée, une neuropathie périphérique documentée (troubles de la sensibilité locale) et le port d'un pacemaker.

Validation clinique: L'intérêt thérapeutique de la NTP dans l'HVR bénéficie aujourd'hui d'un niveau de preuve établi par les dans l'HVR idiopathique et neurogène de l'adulte et de l'enfant.

En mode aigu, une suppression des contractions désinhibées du détrusor et une augmentation du volume reflexe est rapporté chez près de 50% des patients par voies PTNS et TTNS [Amarenco 2002, de Seze 2011].

Après application chronique, les bénéfices cliniques apportés par les deux voies semblent superposables avec une

amélioration significative de la fréquence des mictions, de la continence urinaire, de l'urgenterie et de la qualité de vie chez plus de 70% des patients, y compris chez des patients réfractaires aux anticholinergiques oraux [Bourcier 2005, Burton 2012, de Seze 2008, Van Balken 2004]. Une récente meta-analyse colligeant les données de 6 essais contrôlés randomisés (4 versus fausse stimulation, 2 versus anticholinergiques) et 10 études de cohortes menés sur près de 1000 patients adultes présentant une hyperactivité vésicale non neurologique bénéficiant de PTNS conclue à un niveau de preuve établi sur l'urgenterie, l'incontinence urinaire sur urgenterie et la satisfaction sous traitement, et à moindre niveau sur la nycturie [Burton 2012]. Sous PTNS, l'amélioration des paramètres cliniques (calendrier mictionnel, taux de satisfaction) était 7 fois plus fréquente que sous place-

bo. Toutes études de cohortes confondues, le taux de succès subjectif (satisfaction globale) et objectif (calendrier mictionnel, échelle de mesure) sous PTNS était de 61.4% et 60.6% des patients respectivement [Burton 2012]. Sous TTNS, des résultats convergents sont rapportés dans l'HAVR idiopathique avec un taux d'amélioration des symptômes cliniques de 60 à 70% sur la pollakiurie, l'incontinence sur urgenturie et l'urgenturie [Bourcier 2005, de Seze 2008]. Ces résultats satisfaisants sont également observés dans l'HVR neurogène, par un essai multicentrique mené chez 70 patients SEP rapportant un bénéfice clinique chez plus de 80% des patients au terme de 3 mois de TTNS [de Sèze 2011]. Des premiers résultats encourageants obtenus dans d'autres populations neurogènes (AVC, Parkinson) ont incités la mise en place d'études multicentriques en cours.

Le maintien à moyen terme de la NTP semble satisfaisant avec une efficacité maintenue chez 90 % des patients répondeurs à 6 et 12 mois après un cycle 21 séances de PTNS [Burton 2012]. L'intérêt du renouvellement des cycles thérapeutiques chez les patients initialement répondeurs, récidivant à long terme, est suggéré par la démonstration d'un bénéfice identique à la reprise de la stimulation [Van Balken 2004].

Il n'existe pas de travail comparant l'efficacité et la tolérance des deux modalités de STP. Le caractère auto-administré, totalement atraumatique et la disponibilité en France d'appareils de stimulation transcutanés labélisés dans l'HVR plaident pour l'avantage de la faisabilité de la voie transcutanée.

Place de la NTP par rapport aux autres modalités conservatrices de l'HVR : Deux essais contrôlés comparant la PTNS aux anticholinergiques (Toltérodine ES) et la PTNS à l'association PTNS/anticholinergiques n'objectivent pas de différence significative en terme d'efficacité sur le calendrier mictionnel, mais une amélioration subjective plus importante dans le groupe PTNS, analysée comme le fruit d'une meilleure tolérance dans les groupes sans anticholinergiques [Burton 2012]. Il n'existe pas d'études contrôlées comparant l'intérêt des différentes modalités de stimulation électrique périphérique et magnétique dans l'HAVR.

La neurostimulation du nerf pudendal:

Il s'agit d'induire une réduction de l'activité du détrusor par stimulation aigue ou chronique du nerf pudendal ou d'une de ses branches [Bourcier 2005, Van Balken 2004].

Les techniques de stimulation aigue transcutanées du nerf dorsal de la verge sur le pénis ou celle du clitoris ont été abandonnées en pratique quotidienne en raison d'une mauvaise faisabilité [Bourcier 2005, Van Balken 2004].

Des alternatives permettant une stimulation chronique permanente du nerf pudendal dans le canal d'Alcock par l'intermédiaire de stimulateur posé par voie percutanée ou chirurgicale (système Bion®, Advanced Bionics Corporation, Valencia CA) [Bosch 2005] ou par électrode quadripolaire similaire a celle utilisée pour la neuromodulation sacrée (NMS) [Spinelli 2005], ont fait l'objet de premiers travaux encourageants dans l'HVR, avec amélioration des troubles mictionnels irritatifs y compris chez les patients réfractaires à la NMS. Les publications sur ce thème se sont depuis raréfiées et ces techniques ne font pas aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique usuel de l'HAVR.

Les techniques de stimulation magnétiques extracorporelles (SME)

Le recours aux champs électromagnétiques pulsés, a fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans l'HVR [Goldberg 2005]. Le champ magnétique est le plus souvent induit par un aimant placé au centre d'un siège muni d'un système de refroidissement, sur lequel s'assoit le patient habillé. La bonne position de l'anus au regard de l'aimant est estimée par l'existence d'une contraction du sphincter anal. Les paradigmes de stimulation varient selon les auteurs, en termes de durée et de nombre de séances. Si un effet urodynamique aigu a été rapporté avec suppression des contractions désinhibées du détrusor volo-induites, le bénéfice clinique dans l'HVR n'est pas clairement démontré. Quelques études, de faible niveau de preuve rapporte l'intérêt de la SME versus absence de traitement, placebo, ou anticholinergiques, avec une tolérance satisfaisante, mais la disparité des protocoles et population étudiées a conduit la coconsultation sur l'Incontinence à n'accorder qu'un grade de recommandations C, non prouvé, à la SME dans l'HVR [Goldberg 2005, Wilson 2005].

## Conclusion:

Au sein des différentes modalités de stimulation électrique périphérique, il apparaît cohérent de retenir la place de la NTP dans l'arsenal thérapeutique de l'HVR. Sa parfaite tolérance et son efficacité démontrée plaide pour son indication précoce, avant de recourir à des traitements plus invasifs comme la neuromodulation des racines sacrées ou les injections intradétrusoriennes de toxine botulique. Si leur réponse à l'objectif thérapeutique fonctionnel, visant à l'amélioration des signes irritatifs mictionnels et de leur retentissement sur la qualité de vie semble satisfaisante, on ne dispose cependant pas ce jour d'argument pour affirmer leur pertinence curative et préventive sur les facteurs de risque uro-néphrologiques tels que les régimes de hautes pressions vésicales permanentes. Il paraît donc raisonnable de réserver leurs indications aux patients indemnes de facteurs de risque uro-néphrologique et d'assurer parallèlement un suivi notamment destiné au dépistage de ces facteurs de risque et à l'adaptation des modalités thérapeutiques.

L'intérêt des techniques de neurostimulation pudendale reste possible et à confirmer. L'intérêt des autres modalités de stimulation périphériques externes et de la stimulation magnétique extracorporelle est loin d'être établi actuellement.

## Références:

-Amarenco G, Sheikh Ismael S, Even-Schneider A et al. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol* 2003; 169: 2210-2215.

-Bourcier A. Electrostimulation. In *Dysfonctionnement du plancher pelvien. Traitement et prise en charge*. Bourcier A, Mc Guire EJ, Abrams P ed. Elsevier 2005, pp :41-52.

-Bosch JL. The bion device: a minimally invasive implantable ministimulator for pudendal nerve neuromodulation in patients with detrusor overactivity incontinence. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 109-112.

-Burton C, Sajja A, Latthe PM. . Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2012; 31:1206-1216.

-de Sèze M, Delleci C, Denys P, Amarenco G. [Peripheral electrical stimulation and neurogenic bladder]. *Ann Readapt Phys Med* 2008; 51:473-478.

-de Sèze M, Raibaut P, Gallien P, Even-Schneider A, Denys P, Bonniaud V, Gammé X, Amarenco G. Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation for treatment of the Overactive Bladder Syndrome in Multiple Sclerosis : results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn*, 2011;30:306-311.

-.Goldberg RP, Galloway NTM, Sand PK. Stimulation magnétique extracorporelle. In *Dysfonctionnement du plancher pelvien. Traitement et prise en charge*. Bourcier A, Mc Guire EJ, Abrams P ed. Elsevier2005, pp :53-60.

-.Spinelli M, Malaguti S, Giardiello G, Lazzeri M, Tarantola J, Van der Hombergh U. A new minimally invasive procedure for pudendal nerve stimulation to treat neurogenic bladder: description of the method and preliminary data. *NeuroUrol urodyn* 2005; 24: 305-309.

-Van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BLH. The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: a review of methods. *J Urol* 2004; 172: 846-851.

- Wilson PD and al. Adulte conservative management. In *Incontinence*. Plymouth, Plymbridge 2005, Chapter 15, pp: 855-964.



# Place de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité réfractaire du detrusor neurologique

Emmanuel Chartier-Kastler

La toxine botulique A, et tout spécialement l'onabotulinum toxine A appelée commercialement Botox® (Allergan, Irvin, USA) est désormais, au plan national et international, un traitement reconnu de l'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique, tout spécialement chez le patient utilisant l'autodonsage en France.

Sa place dans l'algorithme thérapeutique est celle d'un traitement de deuxième ligne, ce qui suppose une prise en charge diagnostique de l'incontinence neurologique déjà réalisée pour avoir abouti à un traitement de première ligne (e.g. les anticholinergiques). L'autosondage pour assurer la vidange vésicale est un traitement adjuvant souvent rendu nécessaire par la pathologie (dyssynergie vésicosphinctérienne de l'atteinte médullaire d'un traumatisé médullaire ou d'une sclérose en plaques induisant un trouble de vidange).

Si son rôle est désormais reconnu et validé par les deux études de phase 3 qui font référence pour avoir abouti à une AMM, de nombreuses questions restent encore non fixées.

La dose de 200 U Botox a été validée comme nécessaire et suffisante pour nos patients dans le but d'atteindre des objectifs de continence, de protection rénale, de qualité de vie et de diminution de nombreux autres symptômes (Hyperréflexie autonome, infections urinaires symptomatiques,...). Sa modalité d'application est de 30 points d'injection répartis dans le détrusor, définissant de fait une dilution validée.

Les questions que notre pratique quotidienne ne manque pas de soulever sont nombreuses et n'obtiennent souvent de réponse que par l'expérience des centres multidisciplinaires de neurourologie :

La dose de 200 unités est-elle aussi efficace dans la durée que celle de 300 Unités ?

Les traitements anticholinergiques doivent-ils être suspendus, diminués ou supprimés à la mise en route du traitement par onabotulinum toxine A ?

Le rythme de réinjection doit-il être dicté par la clinique ou programmé pour éviter au patient une période de retour des symptômes et/ou facteurs de risques urodynamiques ?

Les pathologies neurologiques médullaires doivent-elles nous faire modifier nos stratégies (SEP vs. TM) en fonction de leur ancienneté et/ou de leur évolution ?

Est-il logique de proposer ce traitement à des pathologies neurologiques non médullaires (encéphaliques) et quel risque peut-on ou doit-on accepter ?

Quelle limite d'utilisation (prolongation ou non des réinjections) faut-il donner à l'usage individuel de la toxine en cas d'efficacité partielle ou limitée dans le temps ?

Est-on en droit de refuser la toxine botulique A ou sa réinjection, à un patient et sur quel critère ?

En dehors de l'AMM actuelle, des questions pour le futur se posent, lesquelles pourraient pousser au démarrage de certains projets de recherche clinique :

La toxine botulique A ne devrait-elle pas être utilisée en première ligne ? Pour quels patients et dans quel objectif ?

Quelle définition a été admise de l'échec du traitement de première ligne et quelle définition donnons nous de l'échec de Botox chez nos patients ?

Les effets secondaires généraux sont exceptionnels mais rapportés : ne faut-il pas les recenser prospectivement ?

L'urologie et la médecine physique et de réadaptation ont vu arriver ce traitement avec satisfaction pour nos patients et dans le cadre d'un développement clinique conventionnel et conforme à celui de toute drogue pharmaceutique. Il appartiendra aux équipes de prise en charge du handicap urinaire de savoir ne pas dévoyer son utilisation par une évaluation pré-thérapeutique non conforme aux règles de bonnes pratiques ou par un suivi méconnaissant la nécessaire évaluation urodynamique annuelle.



# Les complications de la toxine botulique

Alexis Schnitzler

Les neurotoxines botuliques sont des protéines produites par les bactéries du genre *Clostridium*. Associées à des protéines non toxiques, elles forment un complexe appelé toxine botulique, utilisée en thérapeutique. Cette toxine bloque la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque neuromusculaire, entraînant une paralysie transitoire des muscles striés et lisses. Cette propriété a de nombreuses applications cliniques : traitement de la spasticité du membre supérieur de l'hémiplégique, blépharospasme, torticolis spasmodique. Ces dernières années s'est développé l'utilisation de la toxine botulique en urologie. De nombreuses études ont démontré l'effet thérapeutique de la toxine botulique intradétrusorienne pour le traitement de l'hyperactivité vésicale d'origine neurologique. Dans cette indication, cette pratique a dernièrement obtenue une autorisation de mise sur le marché en France. La toxine est injectée par voie endoscopique avec un endoscope rigide en 30 points d'injection répartis sur toutes les faces du. Il est admis que les effets secondaires de ce traitement sont peu fréquents et généralement liés à la méthode d'injection (douleur, saignement...). Néanmoins certains cas évoquant une diffusion généralisée rapportés dans la littérature entretiennent le questionnement sur la sécurité de ce traitement. Après injection de toxine botulique, les patients se plaignent fréquemment d'une fatigue inhabituelle dont la cause est incertaine et des cas de pseudo-botulisme ont été rapportés. Ces symptômes pourraient être en rapport avec une diffusion généralisée de la BoNTA. Les mécanismes pouvant expliquer ces effets à distance du site d'injection sont mal établis. Une diffusion par voie axonale rétrograde qui a été mise en évidence chez l'animal, une diffusion par voie sanguine ou lymphatique ou encore le long des fascias sont discutées dans la littérature. L'ana-

lyse des terminaisons nerveuses en histologie serait en faveur d'une diffusion par voie sanguine.

Chez l'homme, la recherche d'une diffusion à l'aide de l'électrophysiologie (EMG en fibre unique ou jitter neuromusculaire) a déjà fait l'objet de plusieurs travaux. Ces études analysaient la diffusion à des muscles distants des muscles striés injectés. Ces études sont anciennes et le nombre de patients inclus par groupe était faible mais très fréquemment était signalé, chez des patients asymptomatiques par ailleurs, un allongement du jitter moyen de muscles sains non injectés et donc la possibilité d'une diffusion. La seule étude faite dans le cadre des injections de toxine intra-detrusorienne n'a pas retrouvée d'argument en faveur d'une diffusion musculaire striée à distance.

Au delà de la diffusion aux plaques neuromusculaire, une atteinte nerveuse plus diffuse pourrait exister. En effet, Dans le cadre des injections intramusculaires, deux études sont en faveur d'un effet sur le système nerveux autonome et un cas de bloc atrio-ventriculaire complet survenu 3 semaines après injection de BoNTA, suggérant un effet sur le système nerveux autonome, a été décrit

Enfin, les causes de survenue d'une fatigue inhabituelle peuvent être très diverses telles une autre affection somatique ou psychiatrique, un surmenage par modification des sollicitations musculaires après traitement ou la pathologie initiale elle-même. Elle pourrait également être liée à une réaction immunitaire secondaire à l'injection de la toxine ou de ses excipients. Une fatigue isolée correspondrait alors à un syndrome pseudo grippal de faible intensité comme il en a déjà été décrit.



# Hyperactivité vésicale, cognition et population âgée

Jean-Marie Vétel

3 aphorismes sur l'urgence mictionnelle en gériatrie

« On ne trouve cette maladie que si on la recherche »

« Eponger n'est pas traiter »

« Entre l'abandon coupable et l'acharnement malsain il y a la persévérance raisonnable »

Population cible ? Typologie gériatrique (avec ou sans démence!) c'est le royaume de la diversité !

LOL (LITTLE OLD LADY) petite grand mère

OCTO+

Vieux vieux

Très très vieux

Vieux frêles

Trop vieux

Hors d'âge

Vieillard phénomène

Population cible : la personne âgée fragile, méfiance tant sur la fiabilité des informations que sur l'observance et la tolérance aux médicaments.

En absence de définition standard, la fragilité peut être définie comme un état médico-social instable rencontré à un moment donné de la vie d'une personne âgée.

Les principales caractéristiques d'une personne âgée fragilisée sont :

l'âge supérieur à 85 ans,

la polymédication,

l'altération des fonctions cognitives

la dépression,

la dénutrition,

les troubles neurosensoriels,

l'instabilité posturale,

la sédentarité,

la perte d'autonomie pour les actes de la vie quotidienne et

l'isolement socio-familial.

2 points cruciaux en gériatrie:

 Dans quel état sont les fonctions cognitives?

MMSE incontournable et de fait utilisé en routine en gériatrie: si <20 et/ou si troubles du comportement, c'est mal parti tant pour le diagnostic que pour la prise en charge

 Quelle est la demande de la personne? paramètre important de l'observance future.

Ce qui ne dispense pas de rechercher les causes de l'urgence mictionnelle même si détérioration++ et/ou si pas de demande

### L'urgence mictionnelle

En gériatrie elle est rarement pure, le plus souvent mixte: insuffisance du sphincter lisse+détrusor hyper actif+faiblesse sphincter strié+défaut de transmission.

Suivant l'état de son sphincter strié la personne âgée est au minimum pollakurique, aux pires fuites urinaires à chaque contraction

Elle représente 70% des causes d'incontinence en gériatrie

Le diagnostic est fait à l'interrogatoire :

En fonction de la fiabilité de l'interrogatoire (et donc des fonctions cognitives) au grand âge...Le diagnostic clinique de mécanisme de l'incontinence: simple urgence ou de association fuite d'effort + urgence est fait sur les dires de la personne et/ou de l'aide soignante.

La cystomanométrie est à débattre....mais tout cela ne dispense pas de l'incontournable examen clinique sur table gynécologique+++

### Etiologies multiples en gériatrie

Première question fondamentale: depuis quand le symptôme urinaire est-il apparu?

Lorsque l'incontinence est d'apparition récente, il y a de bonnes chances pour qu'un facteur précipitant soit en cause....souvent facile à diagnostiquer et éventuellement à éliminer

Étiologies souvent intriquées:

Causes locales

Causes neurologiques et/ou psychologiques

Attention la gériatrie c'est le domaine de la polypathologie (7 maladies simultanées) et donc la polymédication.

Causes locales: tout ce qui peut « irriter la vessie »

Chez la femme âgée la carence oestrogénique est un élément fortement favorisant++

Infection urinaire (35%) basse silencieuse ou haute parlante

Inflammations: lithiases, sondes, tumeurs vésicales ou pelviennes

Réduction de capacité vésicale et appui sur la vessie: fécalome, prolapsus, tumeurs pelviennes

Traitement

Le diagnostic fait, on traite la cause....et les anti cholinergiques n'ont pour l'instant rien à faire ici....et pourtant!

Causes locales: tout ce qui peut « boucher » c'est-à-dire les divers obstacles mictionnels:

adénome prostatique,

rétrécissements urétraux,

sclérose du col++(femme)

prolapsus

Traitement:

Tout cela est du ressort du seul chirurgien....

Les anticholinergiques n'ont encore rien à faire ici...pour le moment en tout cas

Mais: La levée d'obstacle ne suffit pas à faire disparaître l'urgence mictionnelle persistant dans 30%

Causes neurologiques: tout ce qui lève l'inhibition du contrôle vésical

De la « neurotonie »

- majorée par thé, café, alcool

- majorée et/ou par les diverses agressions psychologiques

Aux pathologies neurologiques caractérisées

- AVC, Hématomes intracrâniens, hydrocéphalie, parkinson, diabète, DE-MENCE++(Alzheimer ou autre)

Mais aussi tout ce qui baisse la vigilance:

- Neuroleptiques, benzo, antidépresseurs,

- Anémie, hypoxie, troubles ioniques...

Traitement

Si iatrogène....supprimer le(les) médicaments en cause...facile à dire

Si organique et étiologie non traitable, ou si l'hyper activité persiste après le geste chirurgical ou après traitement médical se pose alors et alors seulement la question des œstrogènes locaux, des anti cholinergiques.

Autres mesures à discuter en fonction des performances cognitives et de l'environnement :

- Adaptation des apports liquidiens, avec reprogrammation mictionnelle

- Tenue d'un calendrier mictionnel

- rééducation périnéo-sphinctérienne avec bio-feedback (isolée ou associée à une électrostimulation fonctionnelle)

La Cochrane Database, conclue à la supériorité des anticholinergiques en comparaison à la rééducation vésicale, et à la supériorité de l'association anticholinergiques-rééducation en comparaison à chacune de ces options prise

Oestrogènes locaux un must...

L'association anticholinergique+traitement local hormonal serait supérieure au traitement anticholinergique seul

AU TOTAL :oestrogènes locaux tous les jours pendant 3 semaines puis un jour sur 2

Les anticholinergiques et les personnes âgées: le débat! Si l'efficacité est indiscutable, tout est problème de tolérance....et d'observance

Tous les atropiniques(ou antimuscariniques) ont des effets périphériques

+/-« recherchés »selon les indications.

Les effets sont directement liés à la dose:

Cœur

Poumon

Œil(uniquement si on en met dedans)

Intestin

Sécrétions (salive)

Et vessie....

Mais hélas ils ont également des effets centraux :Action sur le système nerveux central

Il existe une importante perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à l'atropine (L'atropine a été pendant longtemps le seul médicament à avoir une efficacité dans la maladie de Parkinson « tremblante »)

Chez le sujet âgé, des effets sur la mémoire voire des effets confusiogènes sont possibles, au maximum un « syndrome atropinique » : syndrome confusionnel, désorientation troubles mnésiques, hallucinations visuelles, délires agitation, irritabilité, agressivité....

Pour en quantifier la fréquence avec les différents médicaments encore faudrait-il rechercher les effets atropiniques centraux dans les études ce qui est loin d'être systématiquement le cas.....(et inclure des personnes âgées)

### Retour sur la barrière hémato encéphalique

Pour introduire des médicaments dans le système nerveux central, il est nécessaire de leur faire franchir la barrière hémato-encéphalique, ce qui est très difficile

La barrière hémato encéphalique est imperméable à un grand nombre de molécules. Ainsi elle protège le cerveau contre les variations de la concentration des ions et des neuro transmetteurs, des neuro hormones dans le sang et des médicaments.....

Seules les molécules très lipophiles la franchissent.

La liposolubilité de certaines substances comme l'atropine, l'alcool et l'héroïne explique leur action centrale

Comment prévenir les effets centraux ?

➤ Privilégier les anticholinergiques qui ne passent pas la Barrière hémato-encéphalique

Atropine et propriétés atropiniques d'un médicament : ne pas confondre...

De très nombreux médicaments possèdent « entre autre » un effet anticholinergique..ils sont légions et si les plus classiques sont connus, quantité d'autre sont méconnus.

Dans la base BIAM(banque informatisée Automatisée sur les médicaments)

244 CI dans le glaucome, 199 CI dans adénome de la prostate)

Les Anticholinergiques à visée urinaires

Pas tous identiques: attention en particulier chez la personne âgée particulièrement sensible aux effets centraux

Préférer à priori d'emblée ceux qui ne passent pas ou le moins possible la barrière hémato-encéphalique

Susceptibilité individuelle variable, démarrer à faible dose!

Peu/pas de travaux comparatifs sur la tolérance chez les alzheimeriens légers à modérés(et ne pas en donner aux Alzheimeriens qui reçoivent déjà pour leur maladie un cholinergique+++)

Attention aux Associations médicamenteuses additionnant les effets atropiniques.

Souvent ce n'est pas l'anticholinergique urinaire qui est le seul responsable d'un syndrome confusionnel...mais c'est le fait qu'il est rajouté à plusieurs anti cholinergiques «masqués» dans des médicaments déjà pris du fait de la poly pathologie....

Par ailleurs: Risque de rétention vésicale silencieuse: Evaluation/contrôle après une semaine de traitement+++

En conclusion en gériatrie

☒ Les personnes âgées sont des sujets plus sensibles que les jeunes aux EI centraux de tous les médicaments et exposées éventuellement à un risque d'aggravation de leurs troubles intellectuels préexistants.

☒ les médicaments directement atropiniques ont un passage variable de la barrière hémato encéphalique en particulier selon leur lipophilie

☒ Les personnes âgées sont polypathologiques et polymédiquées et donc l'imputabilité des effets centraux à tel ou tel médicament est difficile..d'autant plus si il y a additivité

Attention aux « Faux Alzheimer » alors que la personne âgée prends divers médicaments à effet anticholinergiques à visée urinaire ou non !

En définitive, lorsqu'on doit prescrire un anticholinergique en gériatrie se soucier:

De l'âge du patient et de l'état intellectuel de départ(fragile ?)

Du passage ou non de la barrière hemato encéphalique

De la dose de début, d'entretien (rein?)

De la durée nécessaire du traitement

Des médicaments associés (2 ou3 autres médicaments avec propriétés anticholinergiques?)

Surveiller le patient (effets périphériques et centraux?) gage de l'observance

En cas de problème: Réfléchir avant d'imputer automatiquement (confusion=a-nticholinergique mais peut être aussi rétention d'urine!)