

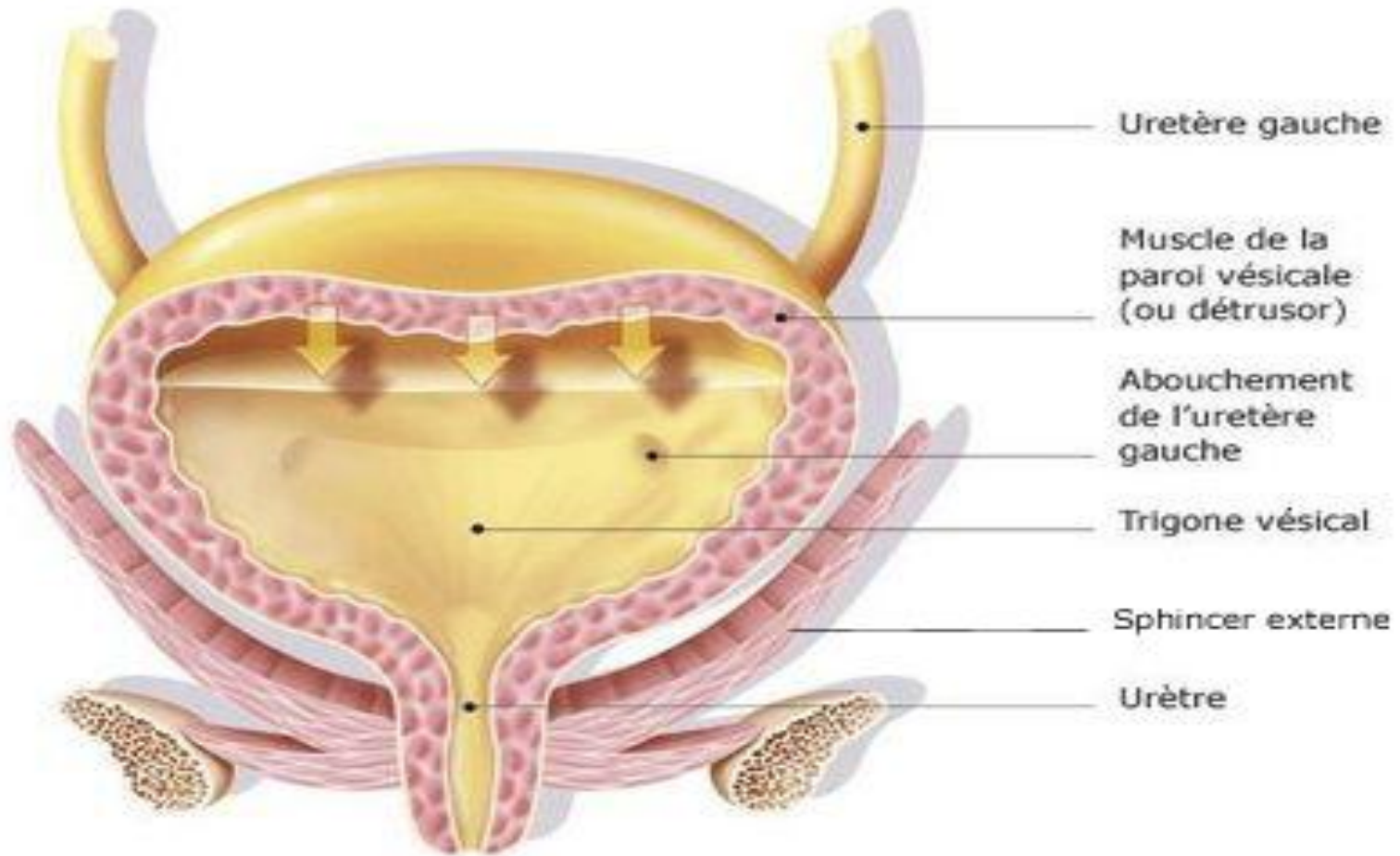
**Troubles vésico sphinctériens dans
la sclérose en plaques
intérêts de la toxine botulique dans
l'hyperactivité vésicale**

François Lun



Le fonctionnement normal de la vessie

Anatomie de la vessie



Coupe de vessie pleine - Vue de face

Phase de continence

- Lobe frontal : gyrus précentral permet le contrôle volontaire
- SNA sympathique assure la relaxation du détrusor et la fermeture du col vésical
- SN somatique : nerf pudendal (=nerf honteux) assure la contraction du sphincter strié
- La pression urétrale est donc supérieure à la pression vésicale

Phase mictionnelle

- Tc cérébral (protubérance),
centre mictionnel pontique
- SNA parasympathique :
contraction du détrusor et
ouverture du col vésical
- N pudendal : contrôle
volontaire avec
relâchement du sphincter
strié urétral et des muscles
périnéaux

SEP et Troubles vésico **sphinctériens**

SEP et Troubles vésico sphinctériens

- TVS apparaissent durant les 10 premières années de la maladie *Mayo ME. Urology 1992*
- 5% à 10% inaugurés par des TVS : prédictif de la sévérité du tableau clinique *Miller et al., 1965*
- Prévalence des TVS 30 à 96% *Hinson JL 1996*
- 44% à 80% d'hyperactivité vésicale *Araki I et Al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. J Urol. 2003; 169: 1384-7* // *Giannantoni A, et Al. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. Neurourol Urodyn. 1998; 17: 89-98.*
- Jusqu'à 93% de dyssynergie vésico-sphinctérienne *Araki I et Al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. J Urol. 2003; 169: 1384-7*
- Qualité de vie (I-QOL : incontinence quality of life)

1) Anomalies dans la SEP

Hyperactivité vésicale (HV) : l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique (HAS)

- Contractions non inhibées du détrusor avant 200 mL de remplissage (Pr. Amarenco)
- Impériosité avec ou sans incontinence
- Pollakiurie
- Nycturie

Complications chez 12% des patients ayant une HV

de Sèze et Al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines 2007

- Reflux vésico urétéraux
- Infections urinaires
- **Insuffisance rénale chronique**

2) Anomalies dans la SEP

Dyssynergie vésico-sphinctérienne : contraction du détrusor associée à une contraction de l'urètre

- Dysurie
- Miction en plusieurs jets
- Vidange incomplète jusqu'à rétention urinaire chronique

- Hypertrophie détrusorienne
- Augmentation de la pression en amont
- Insuffisance rénale
- Infections urinaires basses → pyélonéphrites

3) Anomalies dans la SEP

Troubles ano rectaux : constipation > incontinence fécale

Troubles sexuels : diminution de la libido

Bilan urodynamique

Débitmétrie

Etude du volume uriné par unité de temps après avoir uriné dans des toilettes spéciales

Etude de la puissance et de la régularité de la miction

Si dyssynergie vésico sphinctérien : miction en plusieurs jets, résidu

Cystomanométrie

Pression intra vésicale

Introduction d'une sonde de petit calibre par le canal de l'urètre dans le but de remplir la vessie avec du sérum physiologique. On étudie le comportement et la pression de la vessie lors d'un effort (de toux par exemple)

Si hyperactivité vésicale : absence d'inhibition du détrusor, diminution de la capacité vésicale

Autres

Iono : urée, créatinine

BU

ECBU

Echo vésicale et rénale : épaissement de la paroi, résidu post mictionnel, dilatation pyélocalicielles, taille des reins,

Prise en charge thérapeutiques : les diverses options

Rétention urinaire

- Autosondage 5 fois par jours
- Traitement de référence

Hyperactivité vésicale

TTT médicamenteux

Anticholinergique en 1^è intention (*Solifénacine succinate Vesicare, trospium chlorure Ceris, oxybutynine chlorydrate Ditropan*) : inhibe le SNA parasympathique

Toxine botulique ++

Desmopressine : efficacité ++ mais principal E.I : hyponatrémie

Cannabinoïdes : nycturie

Vanilloïds intravesical

Hyperactivité vésicale TTT non médicamenteux

Rééducation périnéale (intérêt controversé)

Neurostimulation transcutanée (efficace sur l'HV PHRC De Seze 2009)

Neuromodulation des racines sacrées (en cours de recherche)

Dyssynergie vésico sphinctérienne

Alpha bloquant : alfuzosine, tamsulozine

Auto sondage si rétention

Toxine botulique peu efficace

Traitement chirurgical : endoprothèse urétrale,
sphinctérotomie, Brikker..

La toxine botulique : zoom sur cette option thérapeutique

Toxine botulique

- Produit par la bactérie *Clostridium botulinum*
- Mécanisme : inhibe la libération d'Ach dans la jonction N-M : blocage de la synapse parasymphatique après injection dans le détrusor
- Réduit la pression dans le détrusor et dans l'urètre
- Réduit le résidu post mictionnel

Toxine botulique et dyssynergie vésico sphinctérienne

1 article

Etude Rennaise

- Etude randomisée, double aveugle, contre placebo, multicentrique
- 86 patients avec rétention u chronique et résidu post mictionnel entre 100 et 500 mL
- Injection de 100U de Botox dans le sphincter strié externe contre placebo
- Critère principal : résidu post mictionnel 1 mois après l'injection

Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients Galien 2005

Table 3 Voiding and urodynamic variables at D30

	Placebo	Botulinum A toxin	p value
Voiding variables			
Obstructive symptoms (cm)	4.8 (3.0) (n=40)	4.8 (2.3) (n=43)	0.97
Pollakiuria (cm)	5.6 (2.7) (n=40)	4.7 (3.2) (n=43)	0.18
Urgencies (cm)	6.0 (2.6) (n=40)	5.0 (2.8) (n=43)	0.11
Incontinence (cm)	6.9 (2.9) (n=40)	6.5 (3.0) (n=43)	0.52
International Prostatism Symptom Score	16 (7) (n=40)	18 (7) (n=43)	0.36
Voiding volume (ml)	128 (95) (n=34)	197 (143) (n=35)	0.02
Post-voiding residual urine volume (ml)	206 (145) (n=40)	186 (158) (n=43)	0.45
Urodynamic variables			
Maximal urethral pressure (cm of water)	81 (32) (n=34)	69 (31) (n=40)	0.11
Cloture urethral pressure (cm of water)	68 (32) (n=34)	54 (30) (n=40)	0.07
Basal detrusor pressure (cm of water)	11 (5) (n=33)	11 (6) (n=40)	0.98
Pre-micturition detrusor pressure (cm of water)	34 (18) (n=28)	24 (11) (n=34)	0.02
Maximal detrusor pressure (cm of water)	66 (25) (n=32)	52 (22) (n=35)	0.02
Detrusor compliance at functional bladder capacity (ml/cm of water)	33 (29) (n=33)	48 (67) (n=39)	0.19
Maximal bladder capacity (ml)	346 (138) (n=34)	355 (168) (n=40)	0.80
Maximal urinary flow (ml/s)	13 (9) (n=19)	15 (7) (n=25)	0.50

Data are means (SD) (numbers of patients). p values are those given by the sequential analysis for post-voiding residual urine volume (primary endpoint) and the Student's *t* test for the other variables (secondary endpoints). Obstructive symptoms, pollakiuria, urgencies, and incontinence were assessed using 10 cm visual analogue scales (0 = worst; 10 = best).

- Une injection de toxine botulique à la dose de 100U ne diminue pas le résidu post mictionnel

Toxine botulique et hyperactivité vésicale

6 articles

Etude Allemande Schulte-Baukloh 2006

- Etude prospective monocentrique
- 16 patients ayant une hyperactivité vésicale (11F, 5H)
- Botox 300U
- Injection vésicale et muscle sphincter externe
- Diminution du volume post mictionnel et de l'impériosité mictionnelle

Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. Schulte-Baukloh 2006

S.Deffontaines-Rufin et Al. En 2011

S.Deffontaines-Rufin et Al. Botulinum Toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients International Braz J Urol 2011

71 patients atteints de SEP avec hyperactivité vésicale considérés comme réfractaire (échec d'un traitement anticholinergique)

300U de Botox dans 30 sites du détrusor

S.Deffontaines-Rufin et Al. International Braz J Urol

Volume pour lequel survient la 1^è contraction involontaire de la vessie (FCV)

Capacité maximal vésicale (MCC)

Pression maximale du détrusor pendant le remplissage (P det. Max)

Table 1 - Global results. Urodynamics efficacy of the injection therapy in 71 patients with MS and refractory over-active detrusor.

	Before injection	After injection	p
Mean FCV (mL) / SD	159 / 83	301 / 120	p < 0.001
Mean MCC (mL) / SD	240 / 130	328 / 114	p < 0.001
Mean P det. max. (cm H ₂ O) / SD	61 / 23	36 / 27	p < 0.001

Dans deux études ouvertes comprenant 43 et 137 patients avec une SEP et une hyperactivité vésicale, respectivement, l'injection intravésicale de 300 U BoNTA montrent un bon résultat hémodynamique malgré un résidu post mictionnel important nécessitant une cathétérisation intermittente

Kalsi V, Gonzales G, Popat R, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. Ann Neurol 2007;62:452–7.

Khan S, Game X, Kalsi V, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. J Urol 2011;185:1344–9.

Etude Dignity 2011-2012, le tournant

Programme de recherche DIGNITY (Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex in neurogenic deTrusor overactivitY)

2 études multicentriques, internationales, de phase III, en double aveugle contre placebo

Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur. Urol. 2011

Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. J. Urol. 2012

Objectif : **Déterminer l'efficacité et l'innocuité de la toxine botulinique de type A** à la posologie de **200U et 300U** contre placebo chez les patients souffrant d'incontinence urinaire, liée à une hyperactivité vésicale neurologique ;

6 sem après une injection par voie intradétrusorienne chez des patients blessés médullaires ou ayant une SEP après échec d'un traitement anticholinergiques

Etude Dignity

Population cible :

- 18 à 80 ans
- SEP ou lésions traumatiques de la ME
- Incontinence urinaire (en relation avec une hyperactivité vésicale) depuis au moins trois mois
- Lié à la SEP (EDSS < 6,5) ou à un traumatisme de ME
- Prêtes à utiliser un cathétérisme intermittent
- Echec de traitement anticholinergique

Etude Dignity

Design de l'étude

Contrôlés en 3 groupes parallèles : plusieurs branches de traitement (toxine botulinique à 200U ou 300U ou placebo)

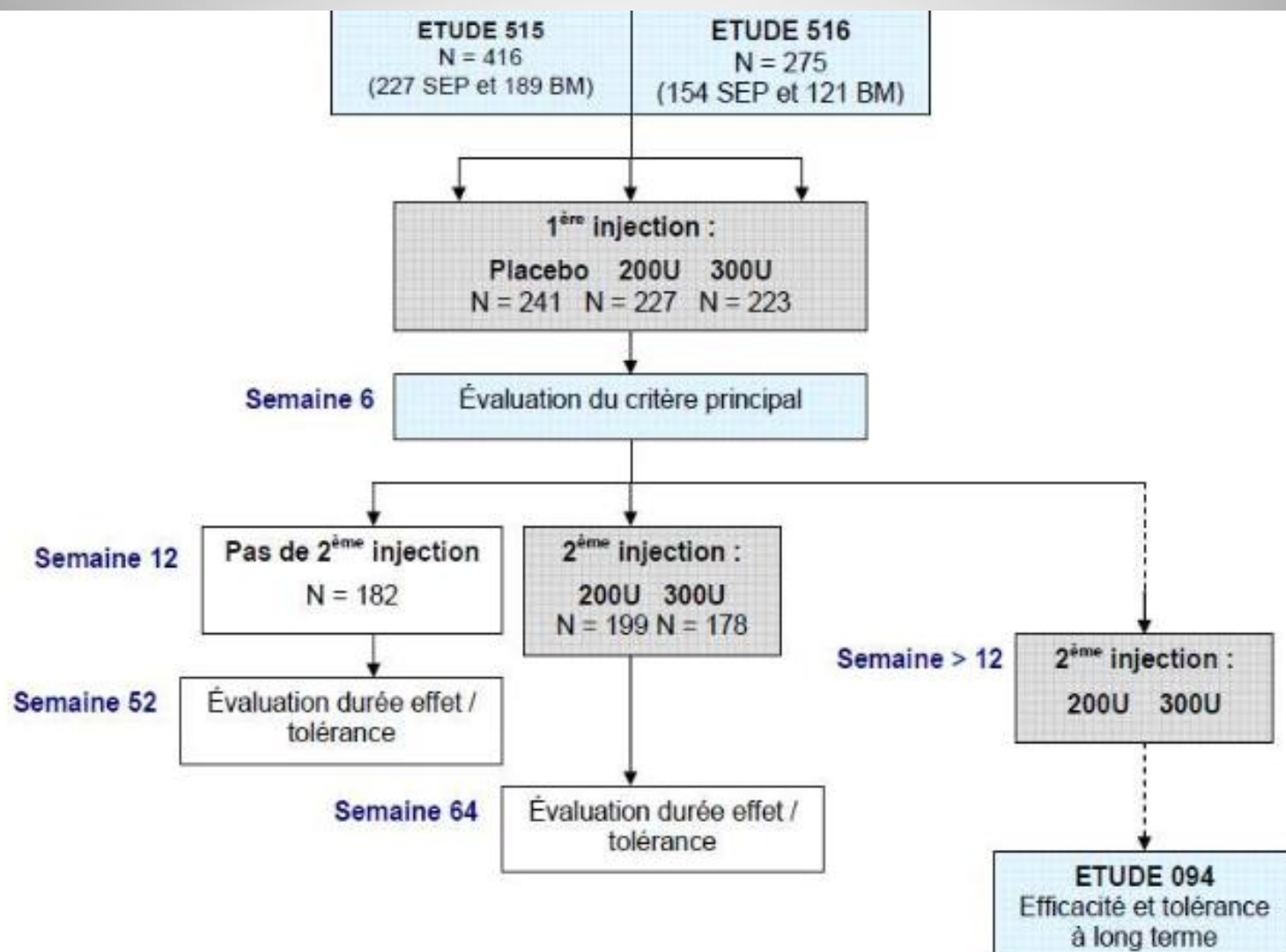
Injection dans 30 sites du détrusor

**Evaluation du critère principal de jugement à 6 sem :
réduction du nombre d'épisodes d'incontinence u**

12 semaines après la 1^è injection du médicament, les participants peuvent redemander un traitement supplémentaire à la même dose qu'initialement

Ce qui ont eu le placebo sont randomisés à nouveau pour recevoir 200U ou 300U de toxine

Suivi jusqu'à 64 semaines



Résultats : 691 patients inclus

- MCC = maximum cystometric capacity
- PdetmaxIDC = maximum detrusor pressure during first involuntary detrusor contraction
- I-QOL = incontinence quality

Table 1 Change from baseline in clinical and urodynamic data, at week 6

	Cruz <i>et al.</i> ¹			Ginsberg <i>et al.</i> ²		
	Week 6, 275 patients			Week 6, 416 patients		
	Saline	200 U	300 U	Saline	200 U	300 U
Incontinence episodes (<i>n</i>)	-13.2	-21.8*	-19.4*	-8.8	-21*	-22.7*
Fully continent (% of patients)	7.60%	38.00%*	39.60%*	0.00%	36.00%*	41.00%*
MCC mean ± (SD)	6.5 ± 144.8	157.0 ± 164.8*	157.2 ± 185.2*	16.0 ± 127	151.0 ± 171*	168.0 ± 170*
PdetmaxIDC, cmH ₂ O (mean ± SD)	6.4 ± 41.1	-28.5 ± 47.8*	-26.9 ± 33.2*	-2.4 ± (43.4)	-35.1 ± 35.7*	-33.3 ± 37.8*
Patients with no detrusor contraction (%)	17.40%	64.40%*	59.50%*	19.00%	64.00%*	69.0%*
I-QOL score	11.7	24.4*	24.3*	10.8	26.9*	32.9*

**P* < 0.05. Reproduced from Cruz *et al.*¹ and Ginsberg *et al.*² with permission.

Etude Dignity

Résultats

Toxine 200U et 300U plus efficaces que le placebo

Pas de différences entre les doses en terme d'efficacité

Plus d'effets indésirables avec 300U : infections urinaires, rétention urinaire, hématurie, dysurie

Toxine botulique de type B

Le seul article publié concernant la toxine botulique de type B était un case report.

Dykstra DD, Pryor J, Goldish G. Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis : A case report

Conclusion

Botox (toxine botulinique de type A)

Indications :

Adulte

SEP utilisant l'autosondage comme mode mictionnel

Lésion médullaire

Après échec ou intolérance des TTT anticholinergiques

Contre indications

I.U

RAU ou rétention chronique

Sondage intermittent refusé par le patient

Myasthénie, allaitement, hypersensibilité

Posologie : 200 U sur environ 30 sites avec intervalle minimum de 3 mois

Bénéfices : pendant environ 9 mois

- **Méthode**
- Bilan pré op : ECBU, hémostase, beta hCG, +/- bilan anesthésique, cystoscopie (absence de tumeur maligne)
- Au bloc opératoire ou salle d'endoscopie ou en ambulatoire
- Anesthésie locale voire locorégionale ou générale
- Injection sous contrôle endoscopique (urétrocystoscopie) en position gynécologique dans le détrusor (muscleuse superficielle)
- Nombres de sites variables 20 à 30 sites

Suivi post opératoire

Sondage évacuateur

Mictions spontanées ou autosondages

+/- ATB prophylaxie pendant 3 jours pour éviter IU

Effets indésirables

- Blocage vésical transitoire (capacité de contraction du détrusor diminué)
- Douleurs sur le trajet
- Hématurie transitoire
- Infection urinaire
- Dysurie
- Hyperréflexie autonome avec TA augmentée
- Inflammation, perforation
- Sténose urétrale