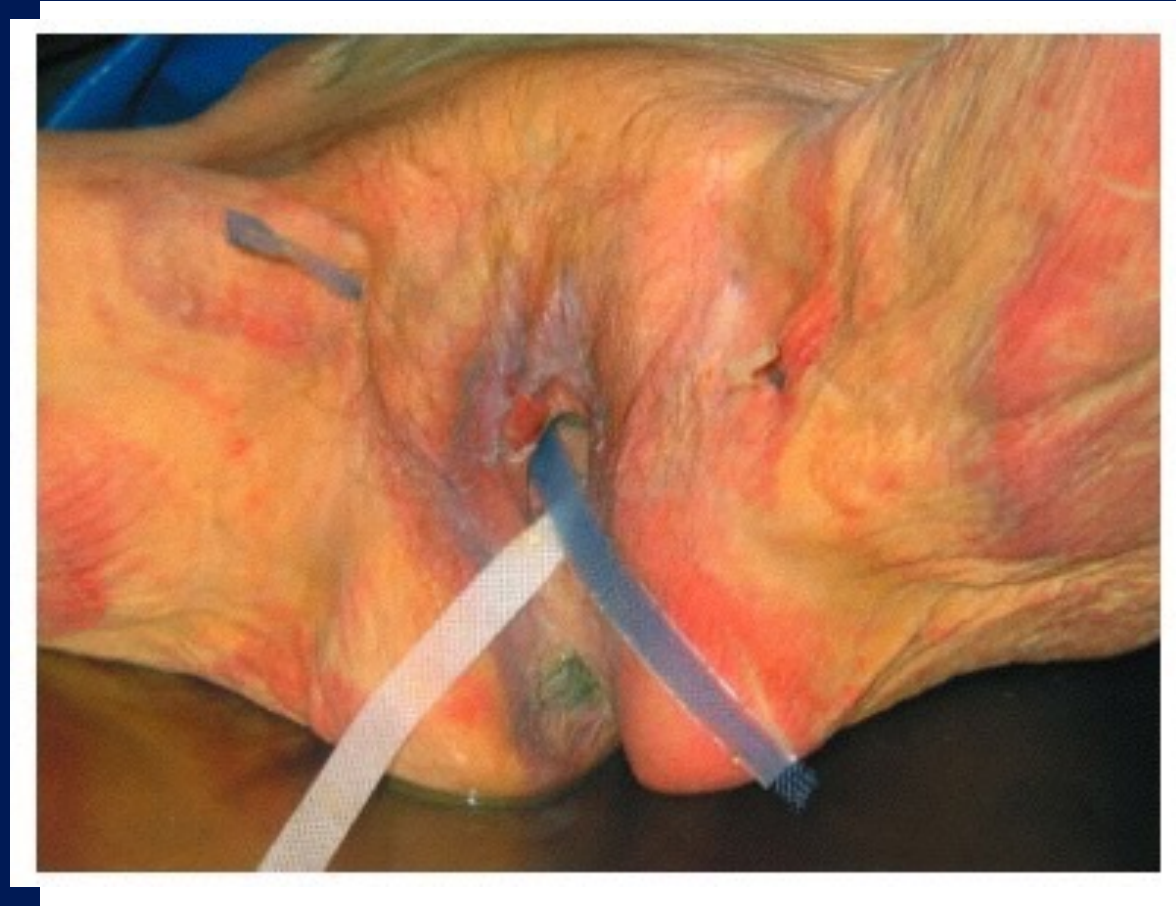


Neuropharmacologie de l'appareil vésicosphinctérien

Pr Pierre Denys
Hopital Raymond Poincaré
Garches UVSQ

Pharmacologie vésicale

Incontinence urinaire d'effort



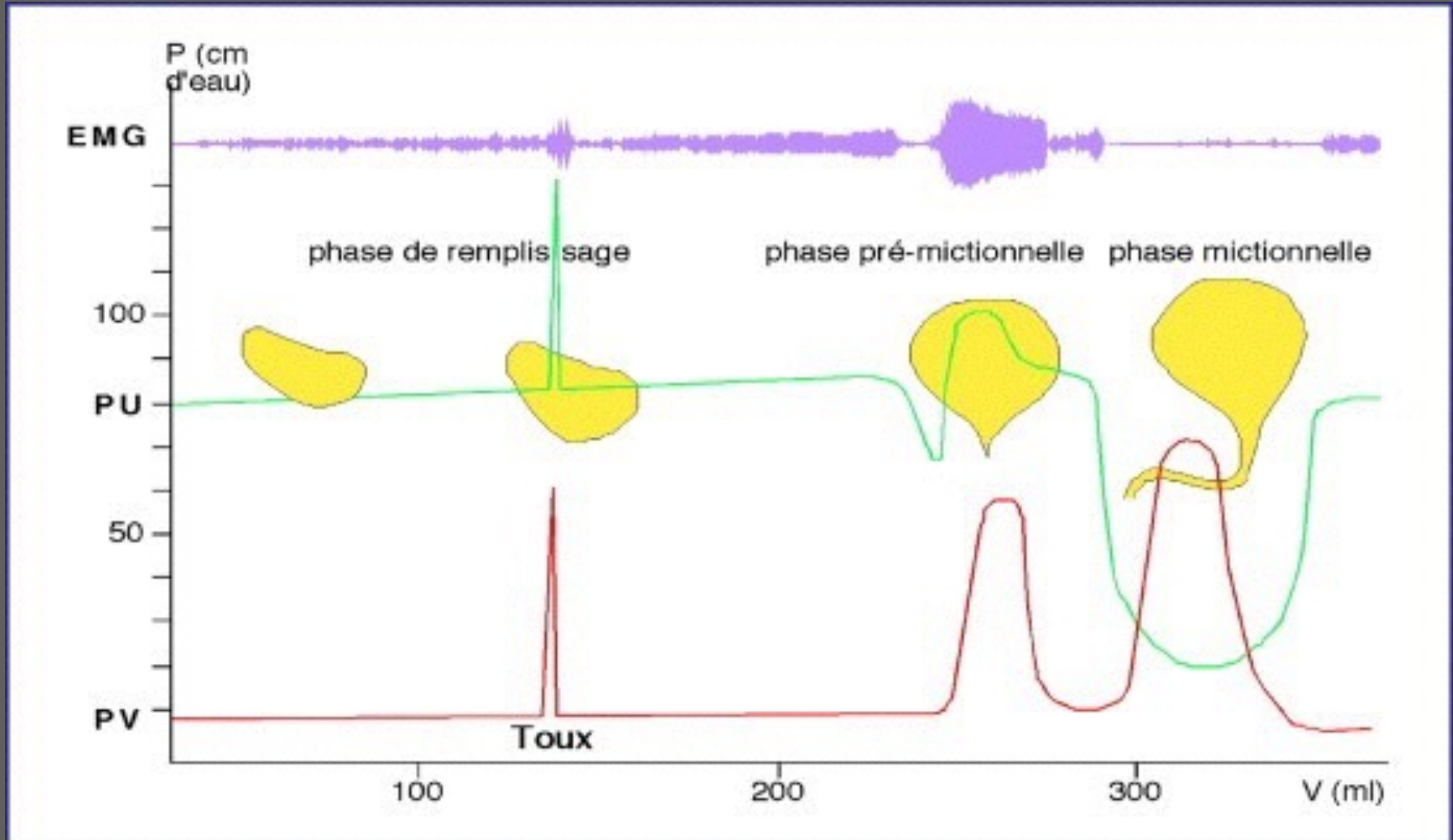
A : physiologie

B : déchirure du hamac
(Hypermobilité du col vésical)

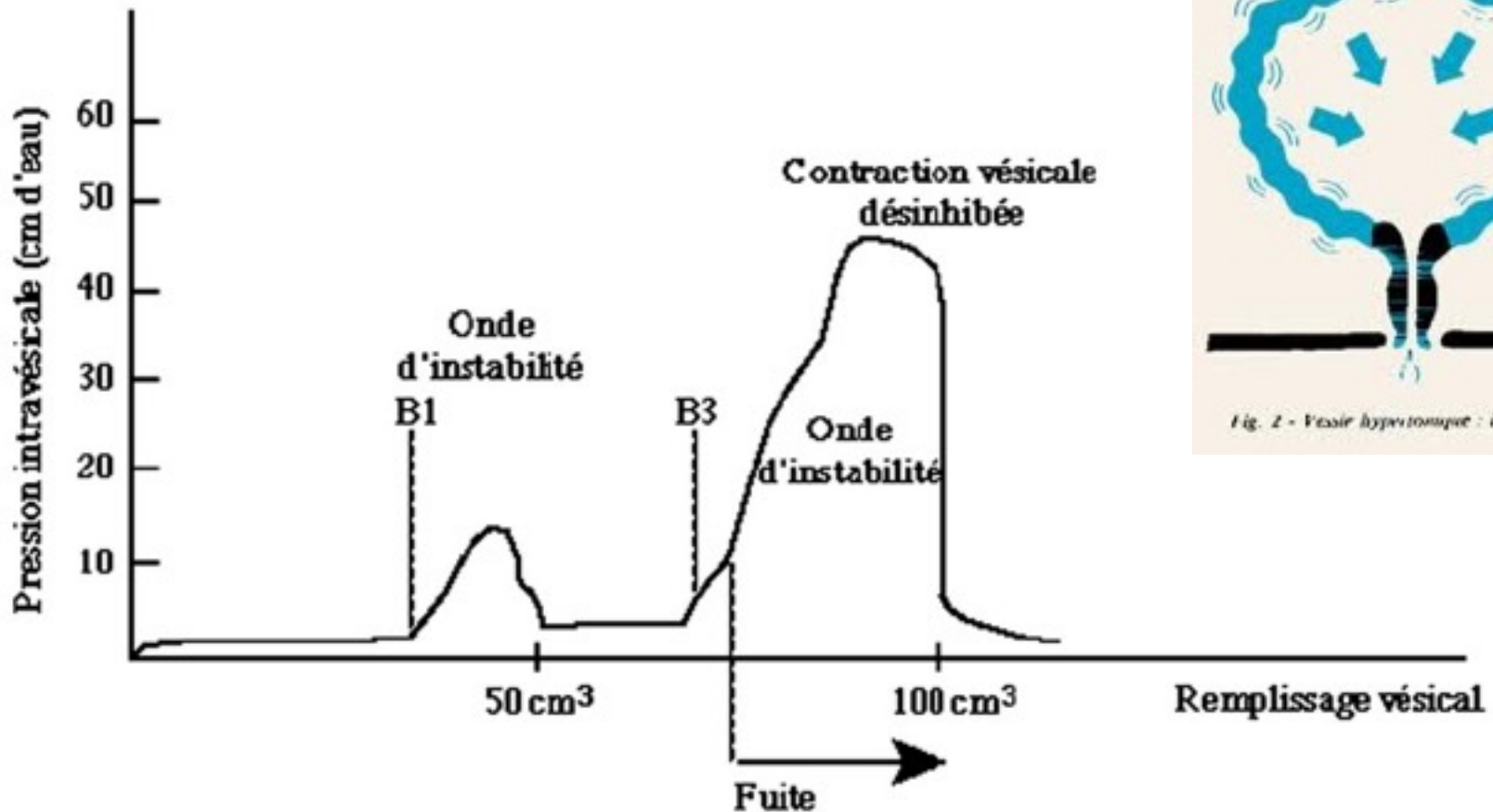
Traitement des fuites urinaires par impériosités

Traitement de l'hyperactivité vésicale

Cycle mictionnel normal



Hyperactivité vésicale



Traitement des fuites urinaires par impériosités Traitement du syndrome d'hyperactivité vésicale

essentiellement les anticholinergiques

chlorydrate d'oxybutinine : 5mgr trois prises par jour

solifenacine : vesicare 5mgr ou 10mgr une prise par jour

tropium : Ceris 20mgr deux prises

Traitement de l'hyperactivité vésicale

De première intention, les anticholinergiques/ antimuscariniques :

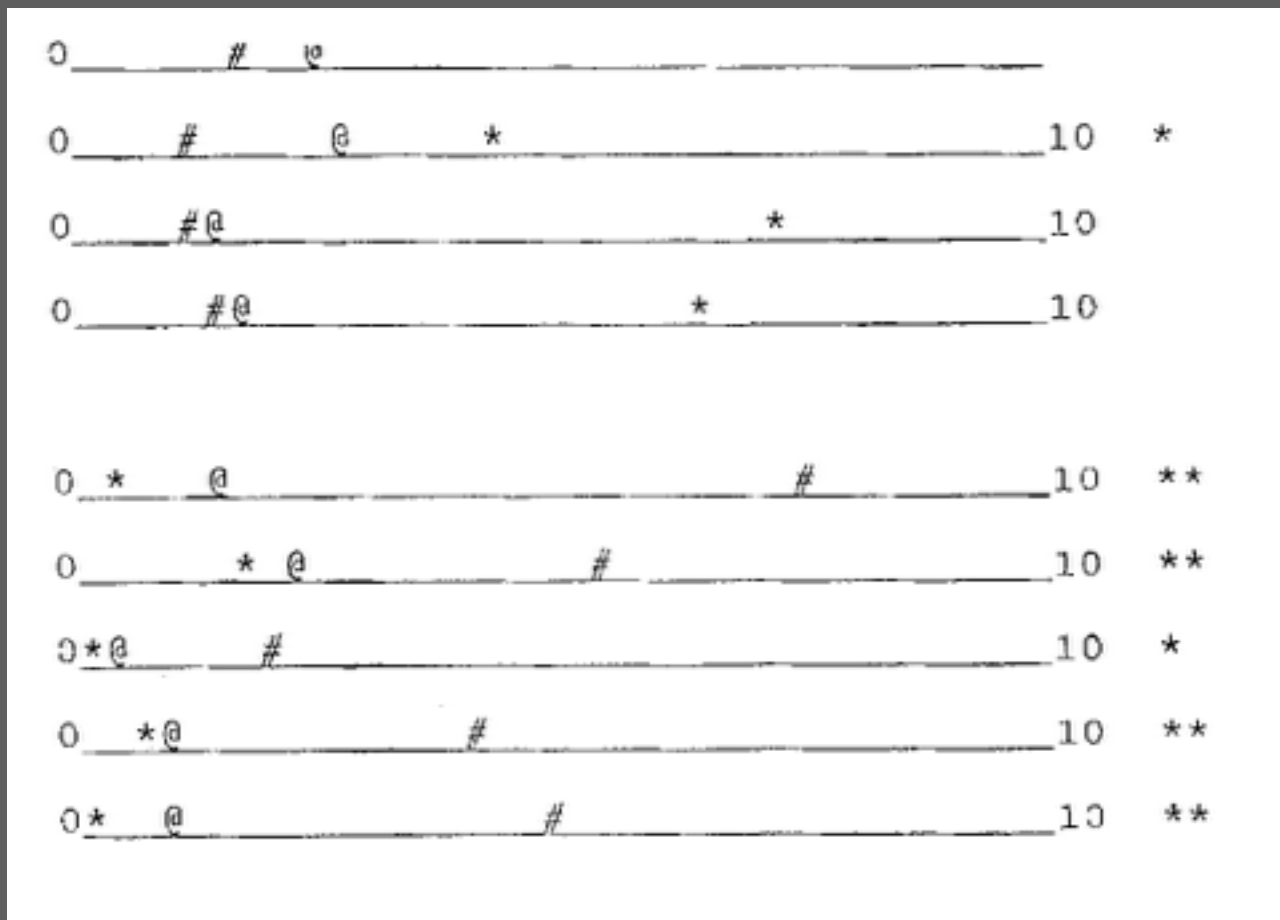
- *oxybutinine* (Ditropan@, Driptane@),
- *trospium chloride* (Céris@),
- *toltérodine* (Détrusitol @),
- *solifénacine* (Vésicare@),
- *darifénacine* (Enablex@) en développement.

Mode d'administration des anticholinergiques

- Contre-indications absolues, rares :
glaucome à angle fermé, myasthénie
- À doses progressives
- Vérifier la tolérance (constipation, sécheresse buccale, troubles visuels..)
- Efficacité maximum au bout de quelques semaines

Anticholinergiques : comparaison à la demande@ ou systématique tid# sur l'efficacité et les effets secondaires

Pollakiurie
Nycturie
Impériosité
Fuites



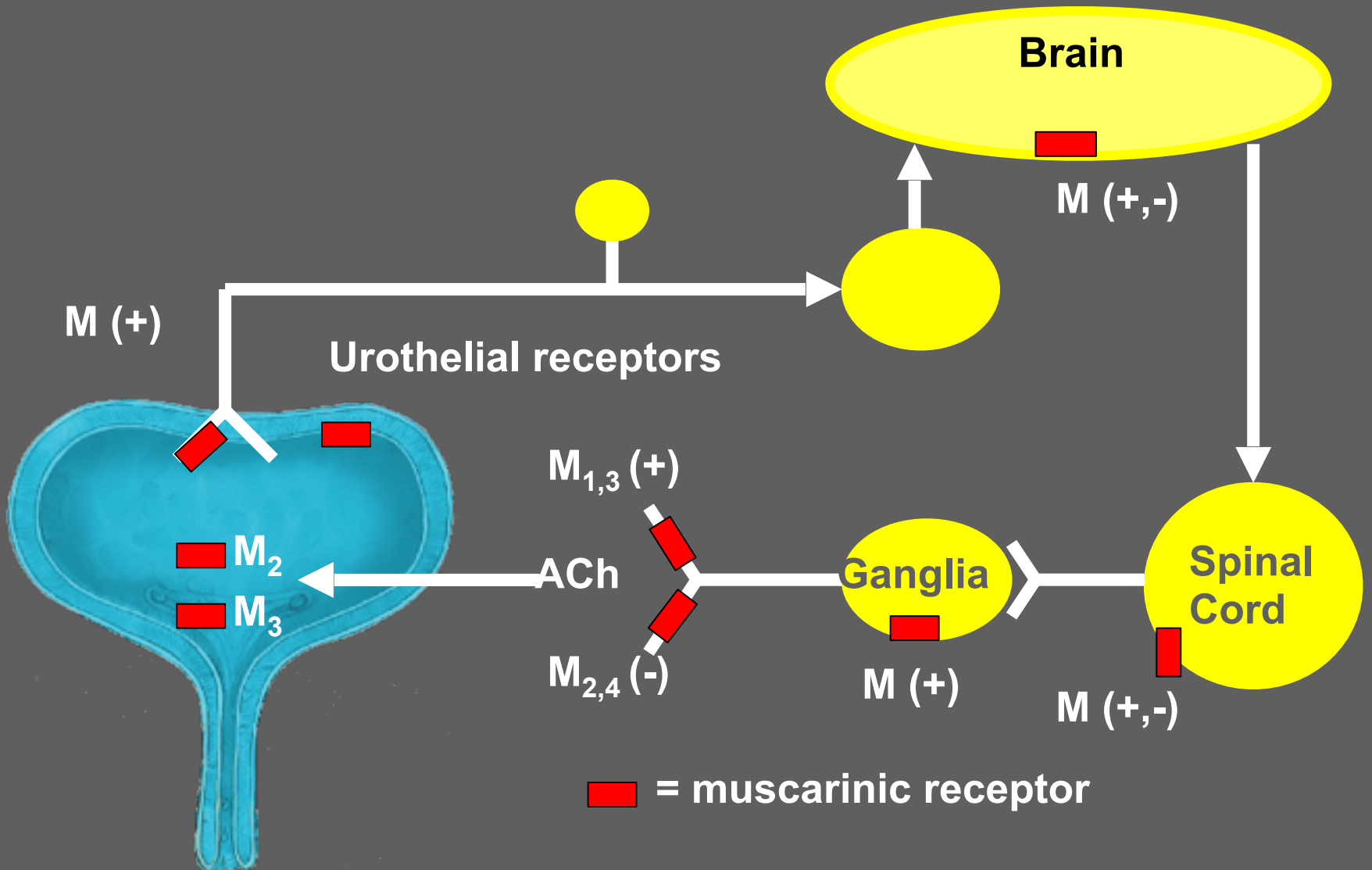
Bouche sèche
Constipation
Somnolence
Nausée
Vision

* avant traitement, # 3 fois par jour, @ à la demande

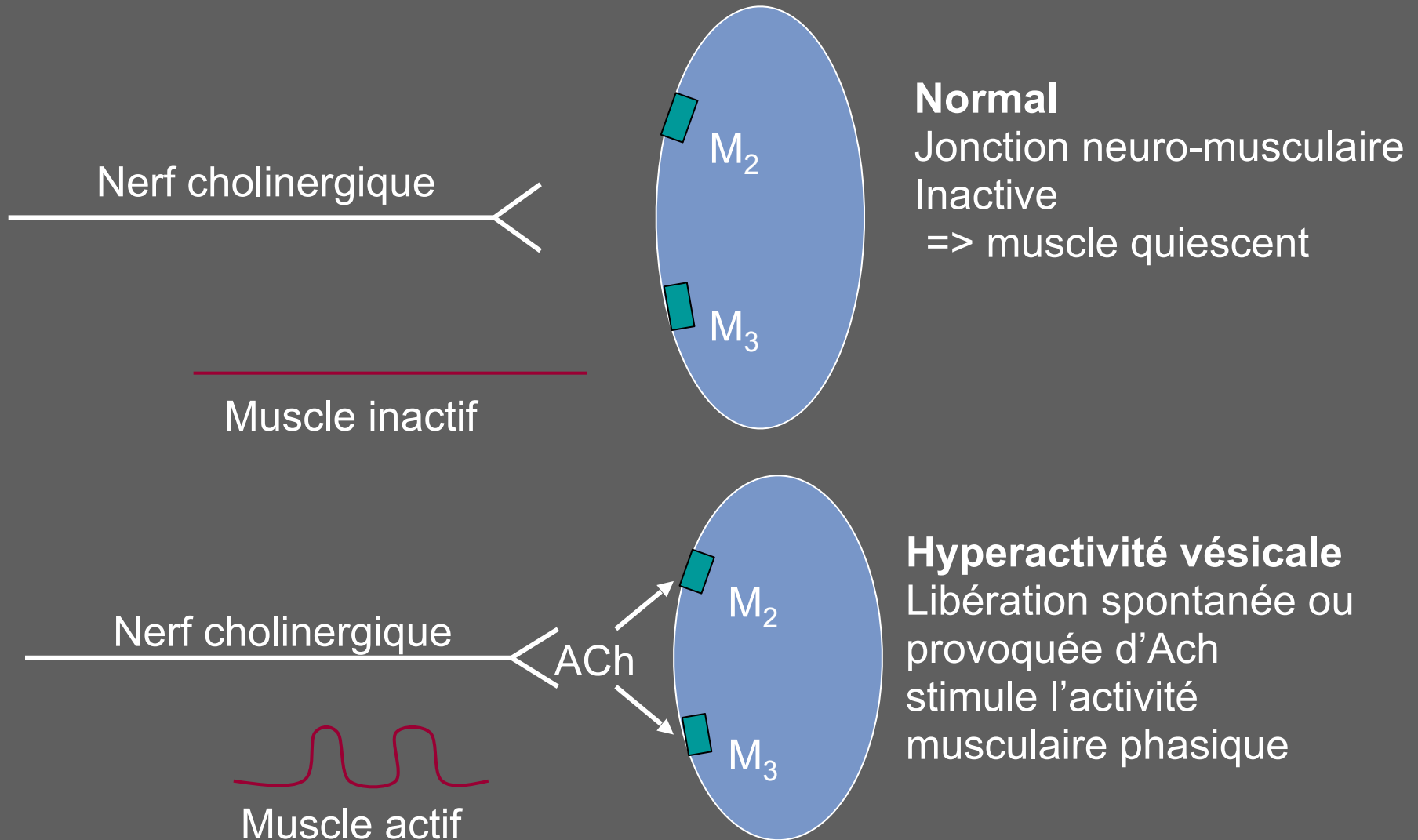
•*Significatif
•**très significatif

G. Burton,
a randomised cross over trial comparing oxybutinin taken three times a day or taken « when needed »
Neuro Uro and Urodyn, 1994, 13, 4, 351-2 (proceedings of the ICS 24th meeting)

Muscarinic Receptors



Contrôle du tonus du muscle lisse vésical

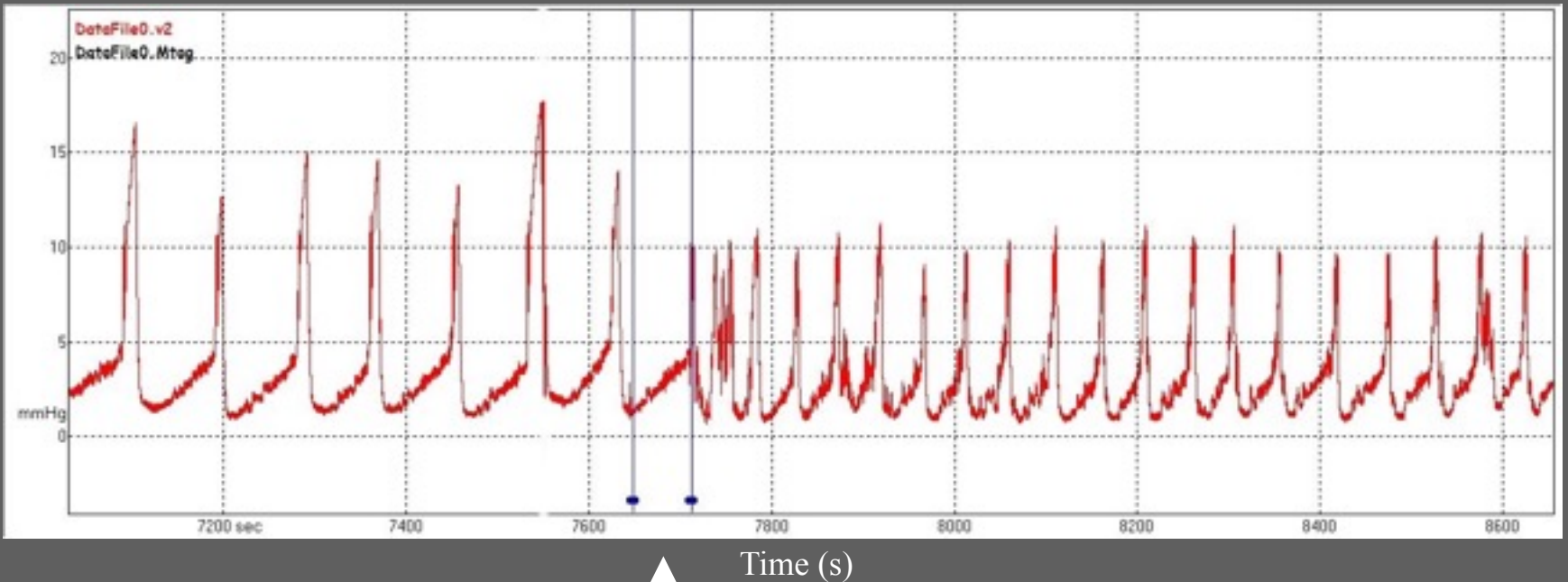


Modèle expérimental : effect de l'oxybutinine sur l'hyperactivité vésicale induite par l'acide acétique chez le cobaye anesthésié

Representative cystometrogram (infusion rate 300 μ l/min)

Intravesical acetic acid (0.1%) perfusion

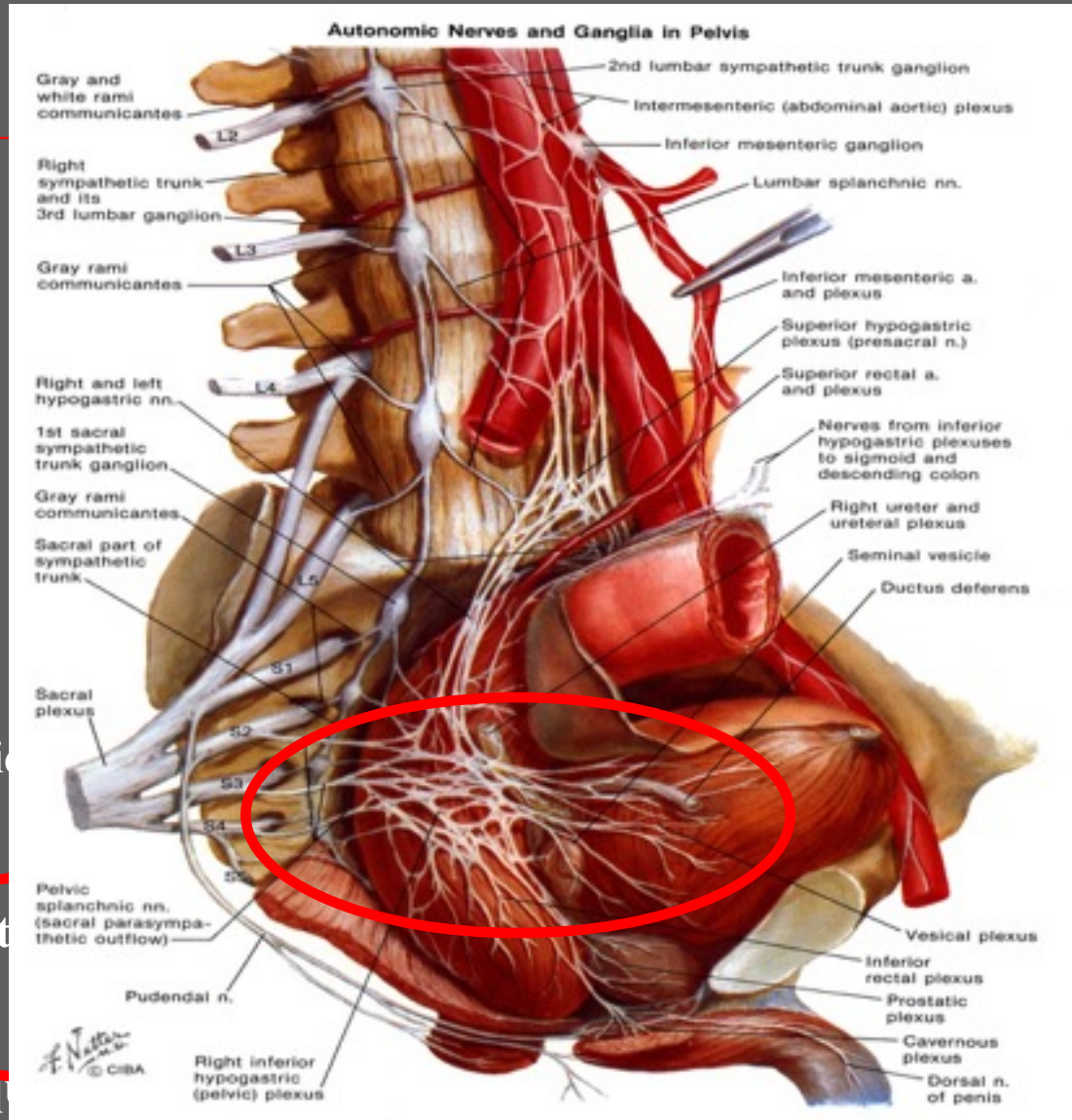
Intravesical pressure
(mmHg)



1 mg/kg oxybutynine
i.v administration

Antimuscariniques
=
parasympathicolytiques

Organisation neurologique du contrôle



ction

ction

Sympathic
lombaire

Parasympat

Somatique

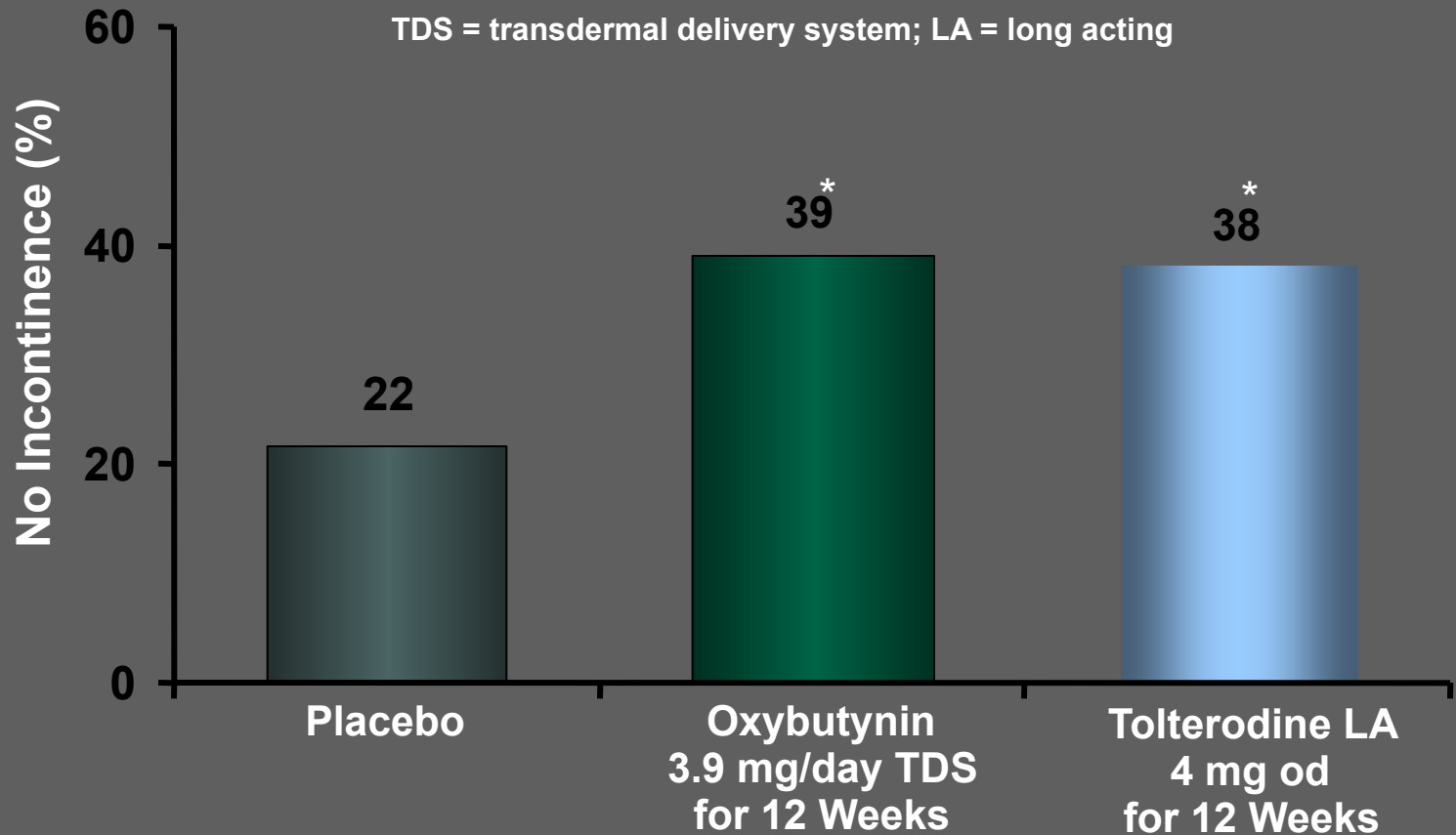
nerf pudenda

Antimuscariniques

- Evaluation de l'efficacité

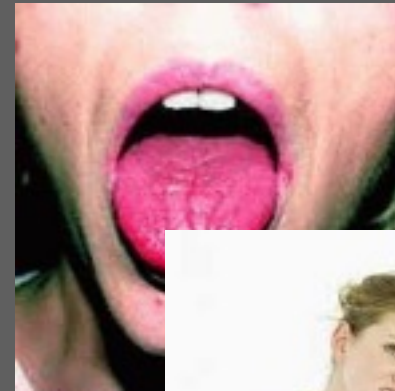
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	Score
1. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	
2. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
3. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption de jet d'urine, c'est à dire démarrage du jet, puis arrêt, puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	
4. Au cours du dernier mois écoulé, après en avoir ressenti le besoin, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre envie d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
5. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	
6. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois ou plus	
7. Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin) ?	0	1	2	3	4	5	
Total I-PSS score S =							

Patients secs sous traitement



Effets indésirables périphériques des antimuscariniques

- Sécheresse buccale
- Constipation
- Troubles de l'accomodation



Poursuite ou abandon du traitement à 12 mois sous anticholinergiques

	Maintien du traitement	Abandon pour manque d'efficacité	Abandon lié aux effets secondaires
Oxybutynine ⁽¹⁾ (5 à 30 mg/j)	46,2 %	10,1 %	24 %
Toltérodine ⁽²⁾ (4 mg/j)	70,6 %	10 %	9,9 %
Trospium ⁽³⁾ (20 mg/j)	74,6 %	3 %	5,9 %
Solifénacine ⁽⁴⁾ (5 à 10 mg/j)	81,4 %	4,7 %	4,8 %

1 -Diokno A, et al. *Int Urol Nephrol*. 2002;34:43-9.

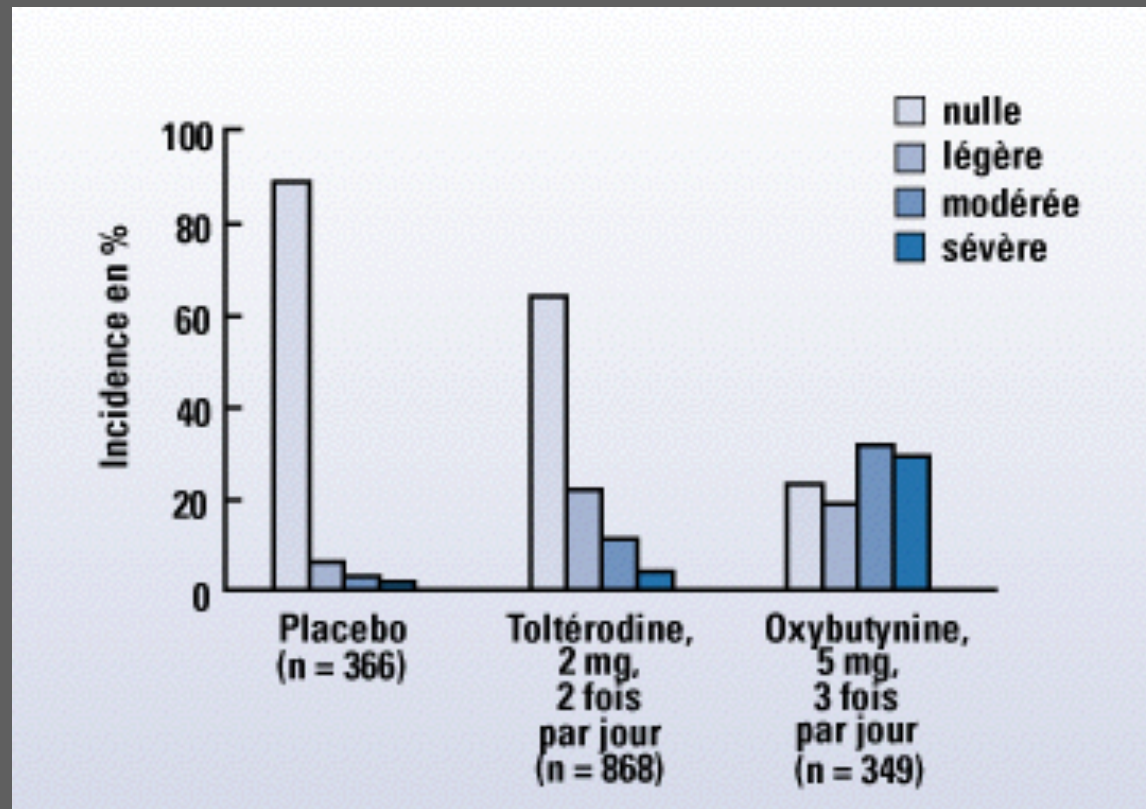
2 - Kreder K, et al. *Eur Urol*. 2002;41:588-95.

3 - Halaska M, et al. *World J Urol*. 2003;20:392-9.

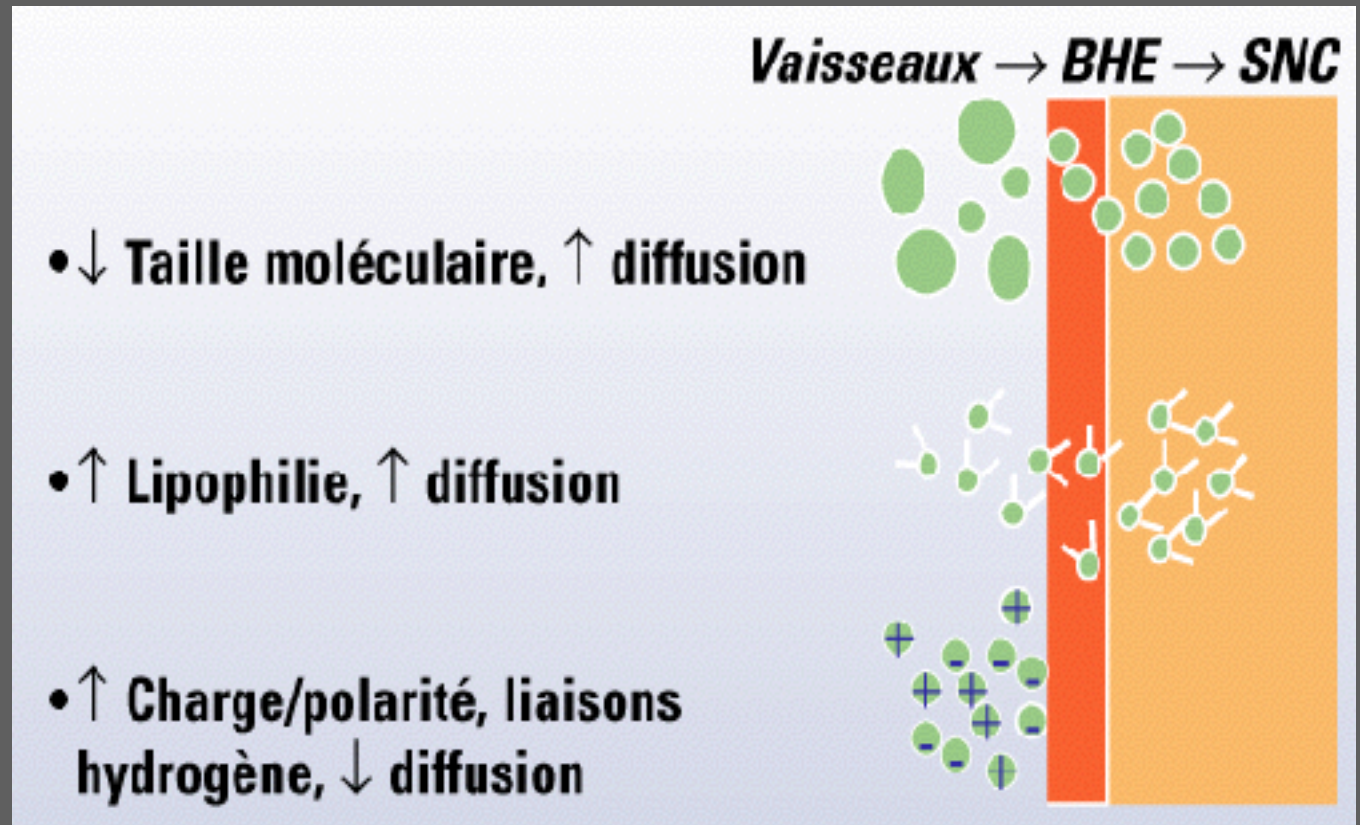
4 – Yamanouchi Dossier d'AMM

- Les arrêts de traitement ne sont pas plus fréquents sous solifénacine qu'avec un placebo ⁽⁴⁾
- Les causes les plus fréquentes sont la bouche sèche et la constipation

Effets secondaires (sécheresse buccale)




Effets secondaires centraux



Franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les différents antimuscariniques

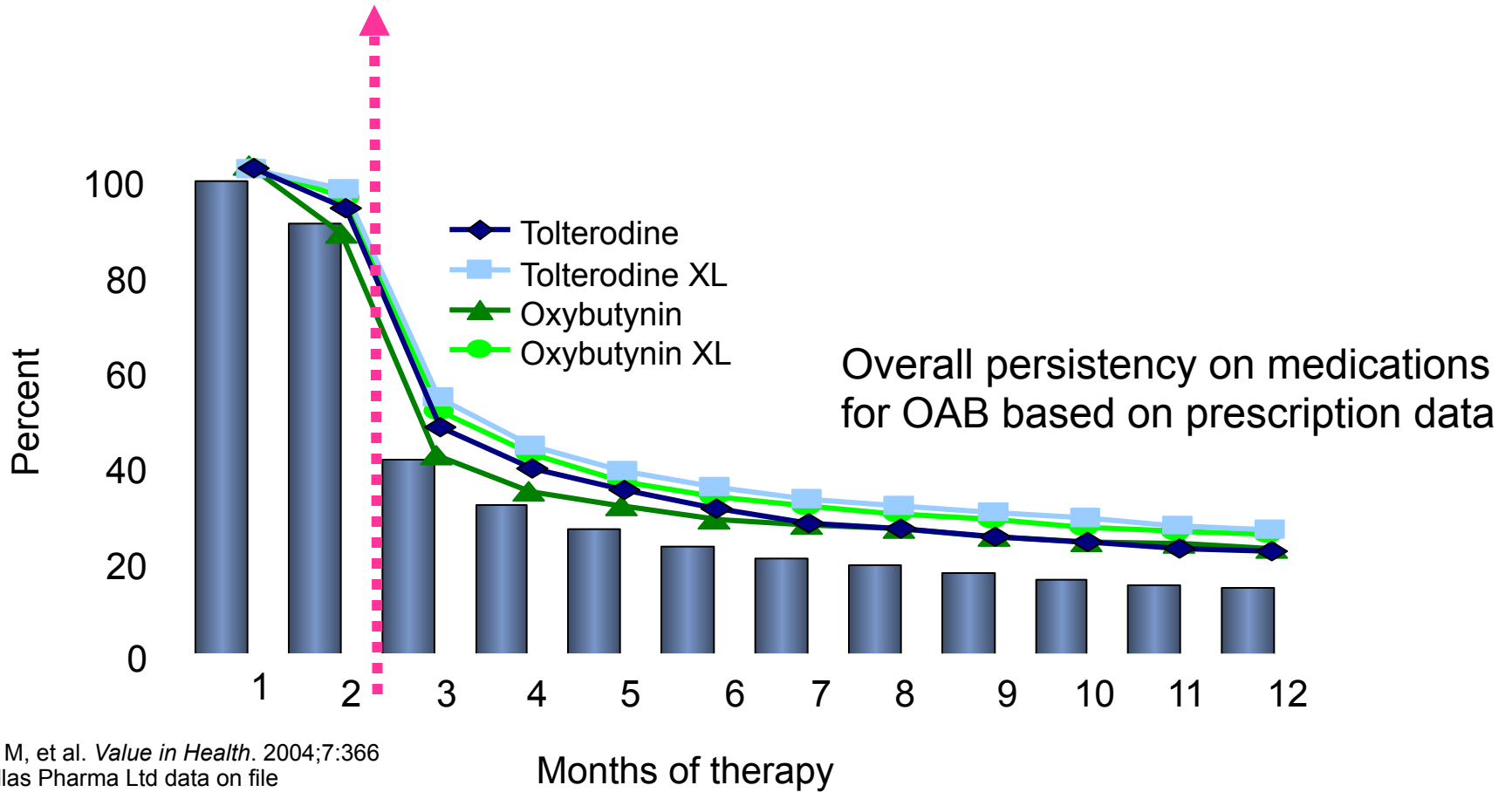
Vaisseaux → BHE → SNC

Toltérodine/ méta- bolite actif	+	Faiblement lipophile, chargée, poids moléculaire relativement élevé	+	+	+
Oxy- butynine	+	Fortement lipophile, neutre			
Chlorure de trospium	+	Hautement polaire			

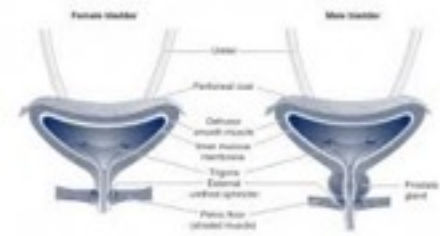


Dimpfl W. J Urol 2000; 163(4): 226 abs

Antimuscarinique et persistance de traitement



Chui M, et al. *Value in Health*. 2004;7:366
Astellas Pharma Ltd data on file



β -adrenoceptor is classified into β_1 , β_2 and β_3 subtypes

- **β_1 -receptors** are located primarily in the heart, but also in the salivary glands, platelets, and the gastrointestinal tract.
- **β_2 -receptors** are also mainly post-synaptic and can be found in blood vessels, bronchi, skeletal muscle, liver and mast cells, as well as the gastrointestinal tract.
- **β_3 subtype** was first identified in adipose tissue, but has also been identified in bladder smooth muscle tissue (detrusor muscle)
- **Stimulation of the β_3 receptors** in the detrusor muscle of the bladder elicits relaxation of the bladder muscle during the storage phase of the micturition cycle

FDA **JUNE 2012**



MIRABEGRON CAS# 223673-61-8

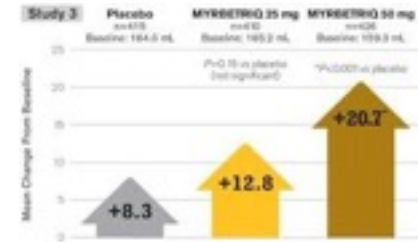
The image shows the chemical structure of Mirabegron, which consists of a benzene ring attached to a chiral center (a carbon atom bonded to a hydroxyl group, a hydrogen atom, and an ethyl group). This chiral center is further attached to a propyl chain, which is connected to a 2-aminothiazole ring. A large, red, textured stamp with the word "APPROVED" is superimposed over the structure. The entire graphic is enclosed in a blue border with "FDA" and "JUNE 2012" at the top and "MIRABEGRON CAS# 223673-61-8" at the bottom.



Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder

- Nitti et al
- J Urol. Ap. 2013

A randomized, double-blind, placebo controlled trial was conducted in the United States and Canada.

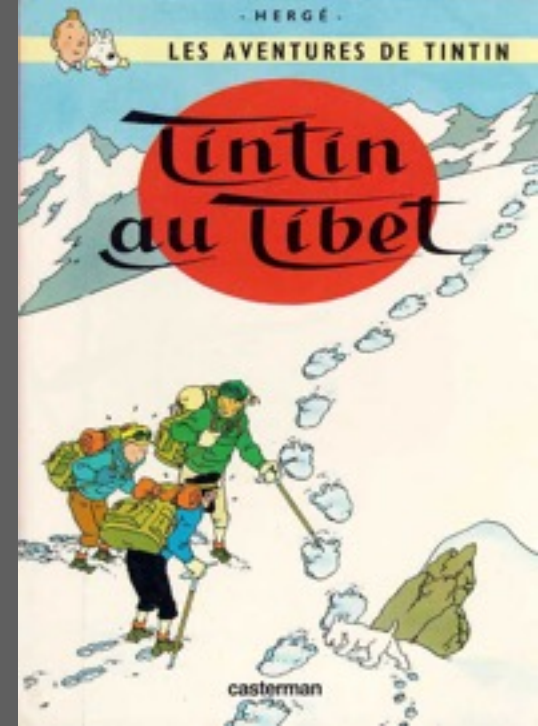


Compared to placebo, 50 and 100 mg mirabegron groups demonstrated statistically significantly greater mean decreases (95% CI) from baseline for incontinence episodes and micturitions per 24 hours ($p < 0.05$)

The incidence of frequently reported treatment emergent adverse events (hypertension, urinary tract infection, headache, nasopharyngitis) was similar in the mirabegron and placebo groups.

Dry mouth was reported for 1.5%, 0.5% and 2.1% of patients in the placebo, 50 and 100 mg mirabegron groups, respectively.

Capcaicine

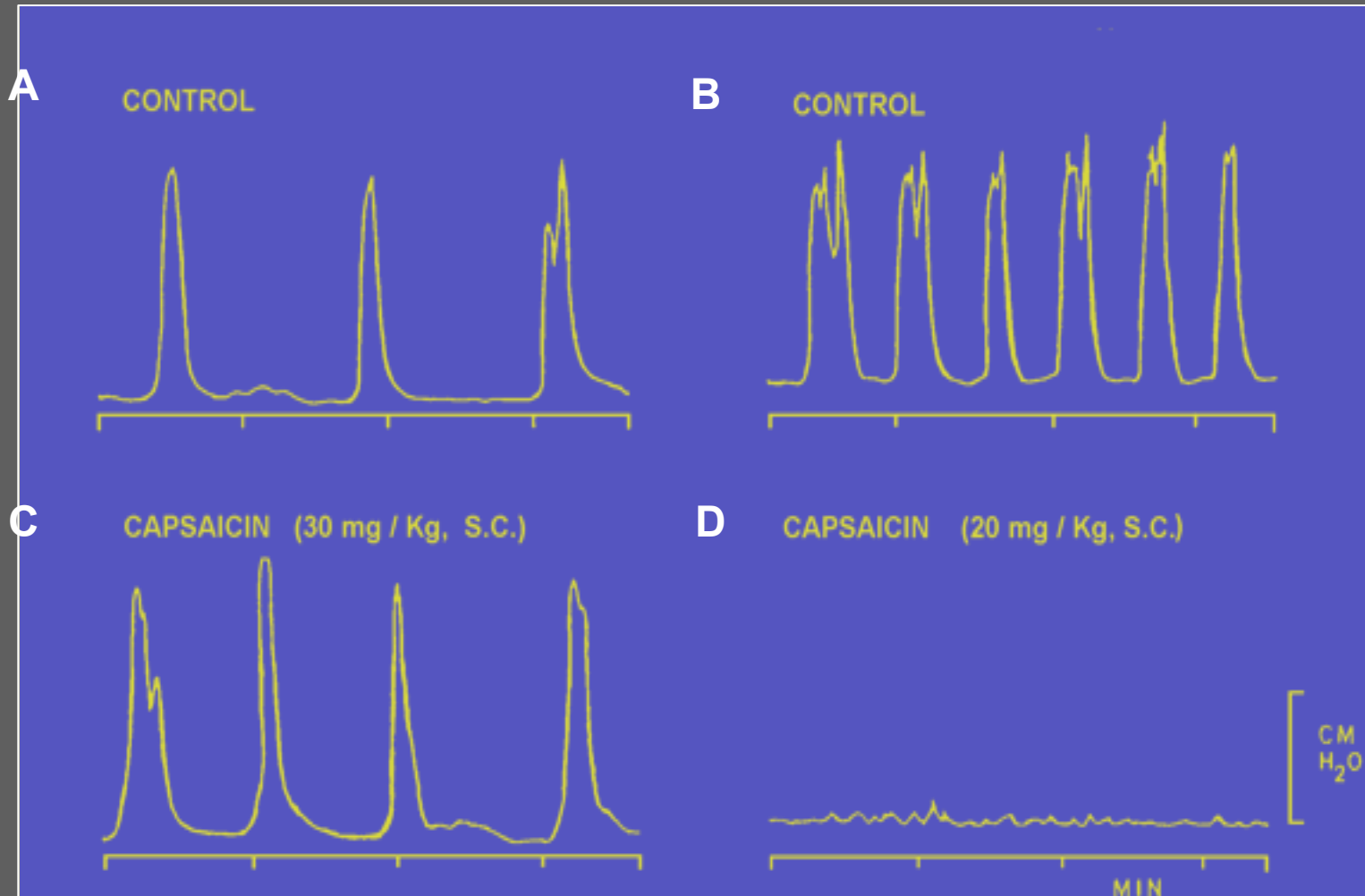


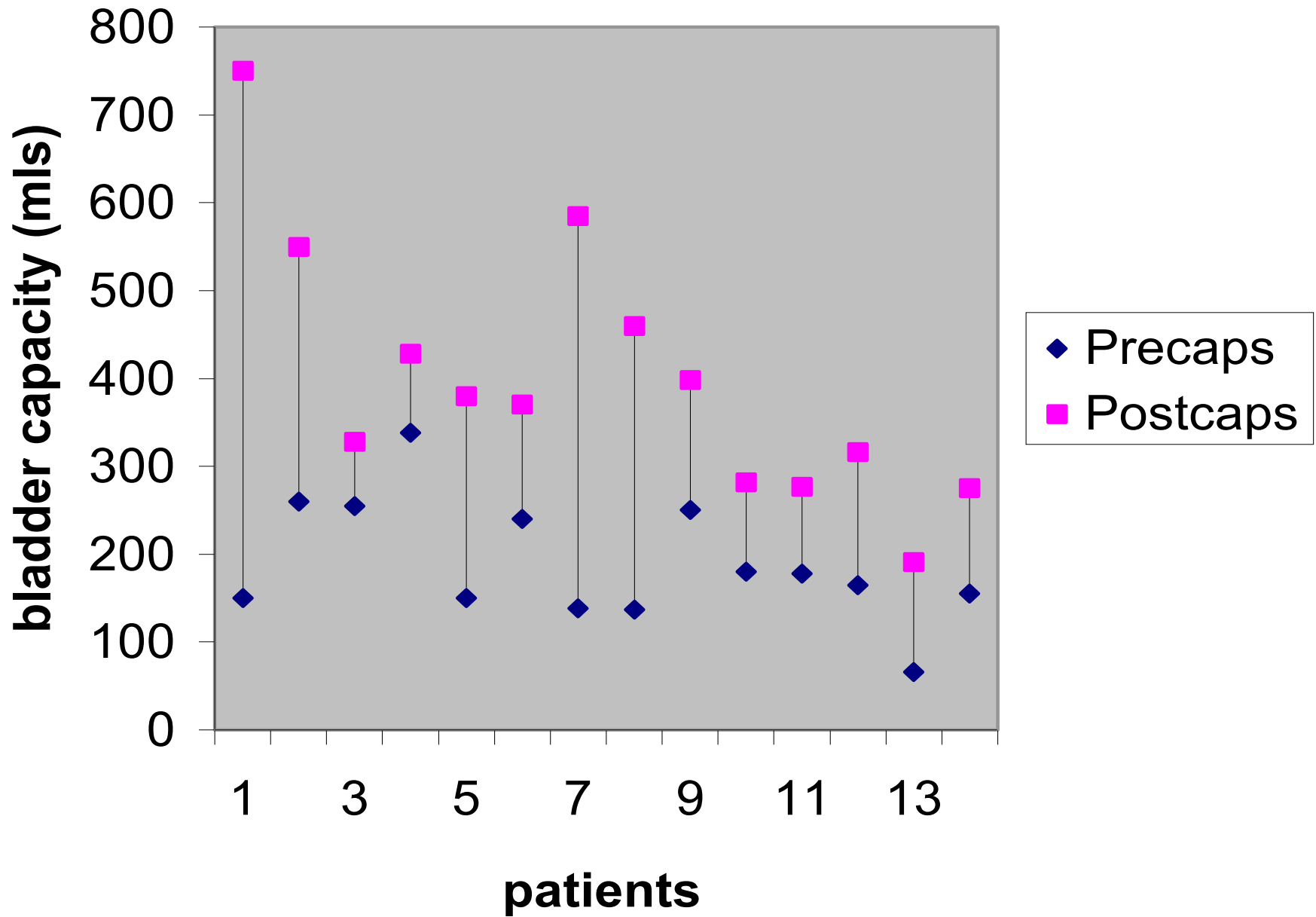
Fowler et al., Lancet letter 1992

Hyperactivité du detrusor chez le chat

Moelle intacte

Lésion spinale chronique

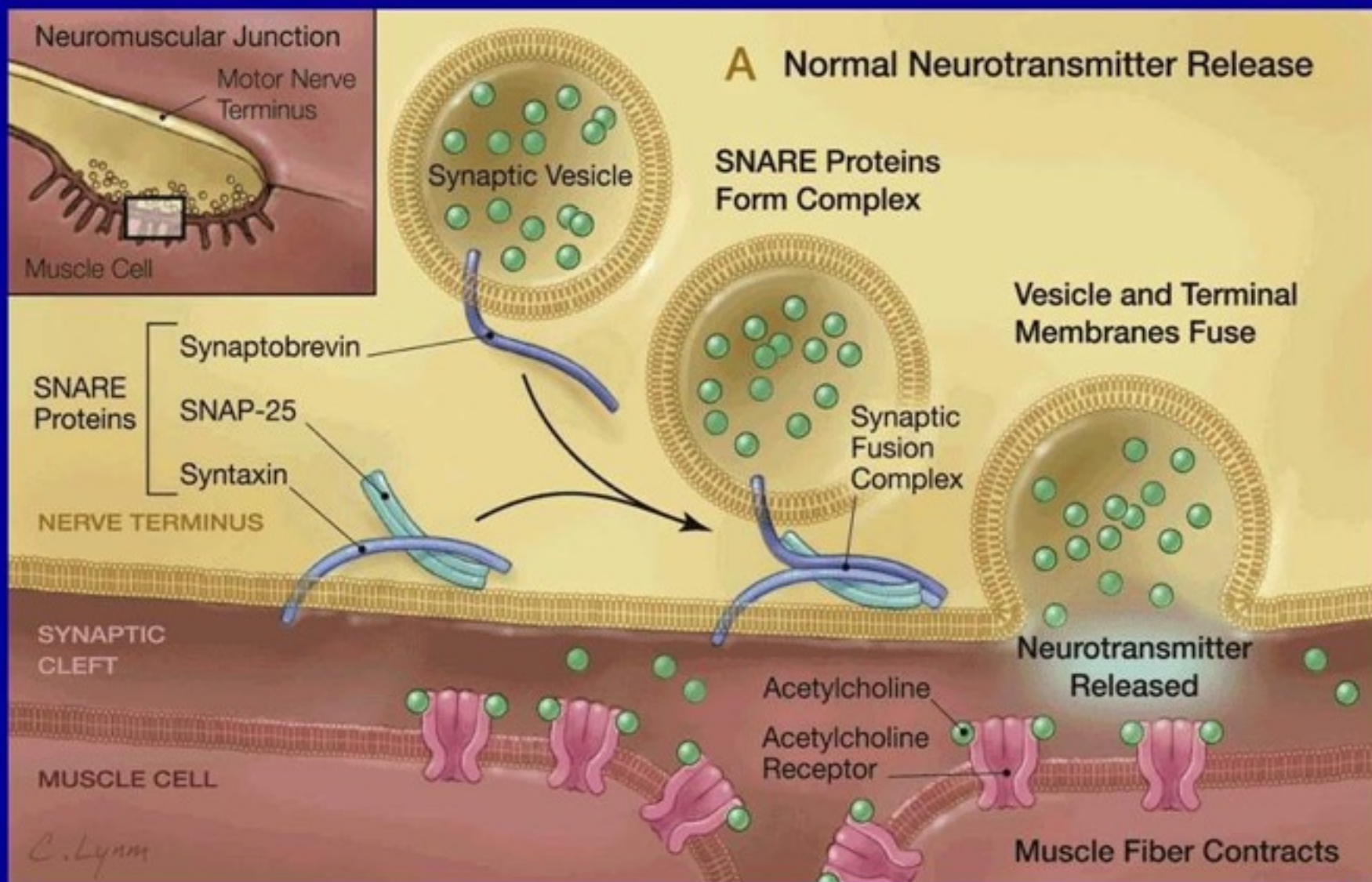




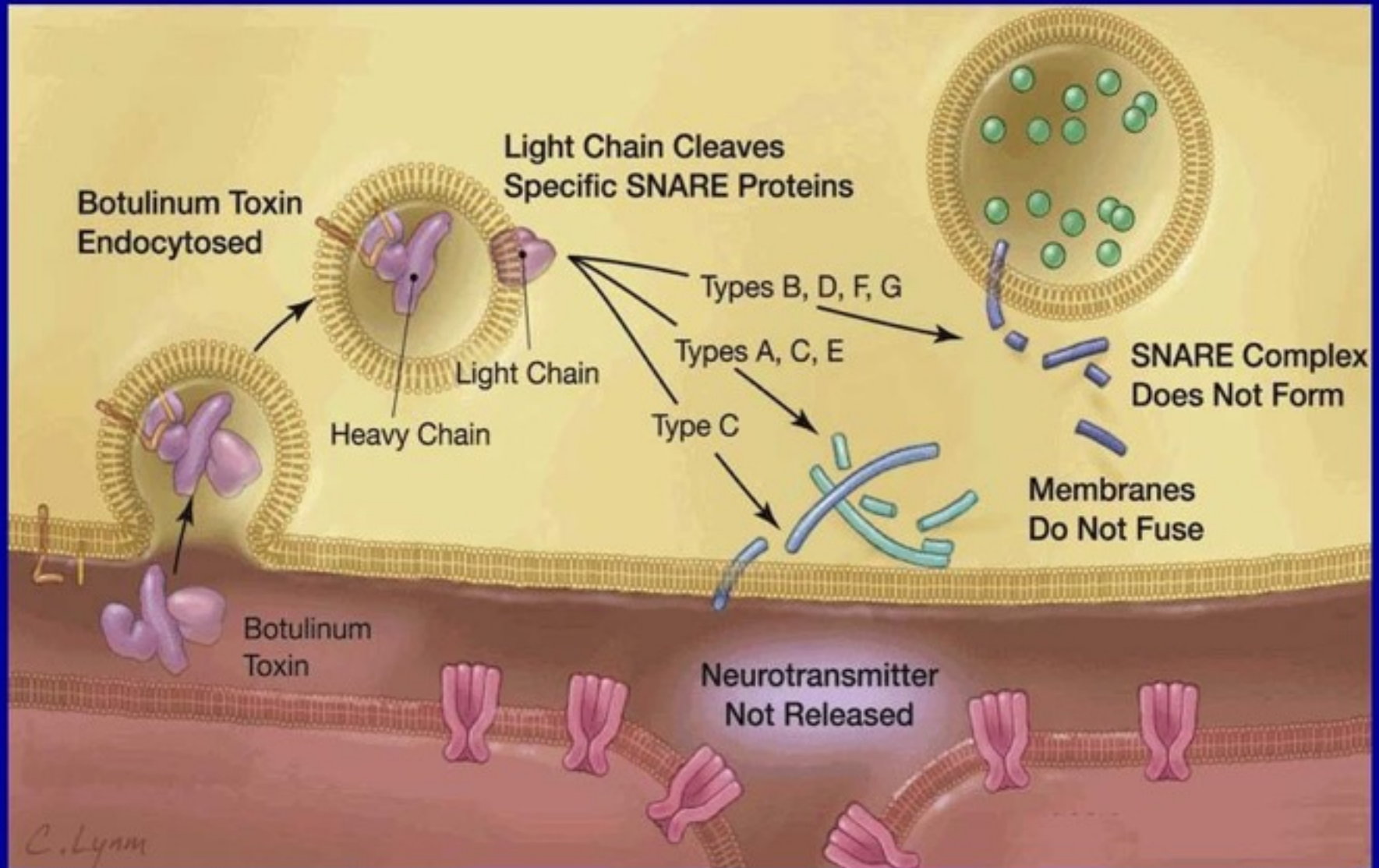
La toxine botulique



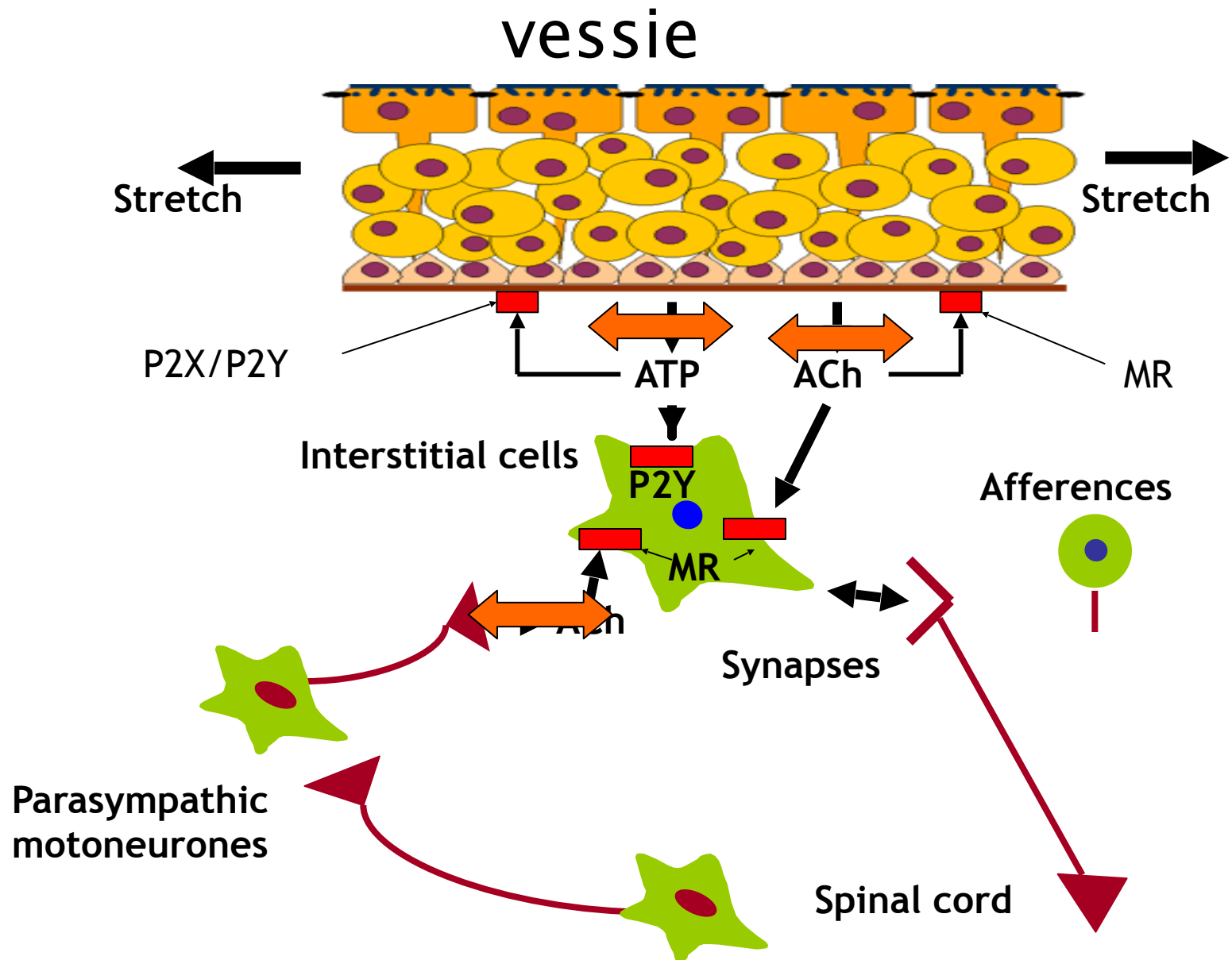
Normal Neurotransmitter Exocytosis



Neurotransmitter Exocytosis: Intracellular Inhibition with BoNT



Action mixte motrice et sensitive dans la



Les différentes toxines disponibles pour une utilisation clinique

	BOTOX® 1989	Dysport® 1991	Myobloc® 2000	Xeomin® 2005
Serotype	A	A	B	A
Complex Mr (kDa)	900	> 500	700 *	150
Package (units)	100	500	2,500 5,000 10,000	100
Neurotoxin Protein (ng/vial)	~5	12.5	25 50 100	0.6
Form	Vacuum-dried	Lyophilized	Solution	Lyophilized
pH	~7	~7	5.6	~7

* Elan data. Literature reports largest complex for B is 500 kDa and largest complex for A is 900 kDa

Toxine botulique A et hyperactivité vésicale

➤ Technique d'injection

- 30 injections de 1 ml chacune dans le détrusor



AMM sept 2011 : incontinence urinaire secondaire à une hyperactivité du détrusor neurologique chez les patients blessés médullaires ou sclérose en plaques réalisant l'autosondage

ANESTHÉSIE :

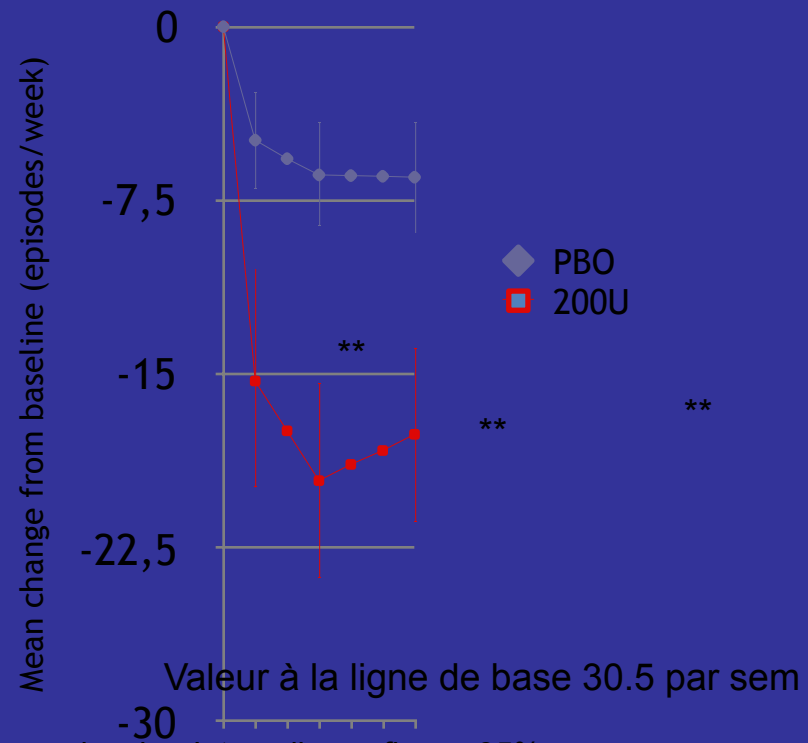
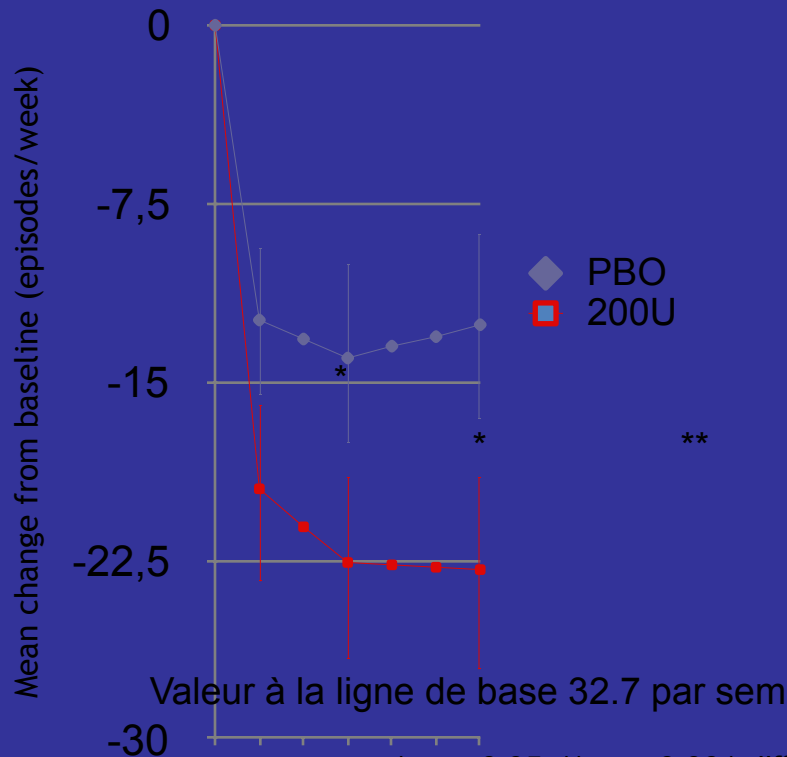
- Locale : lidocaïne endo-vésicale



Changement par Rapport à la Ligne de Base du Nombre d'Episodes d'IU par Etiologie (515/516 "poolées")

Patients SEP (N=381)

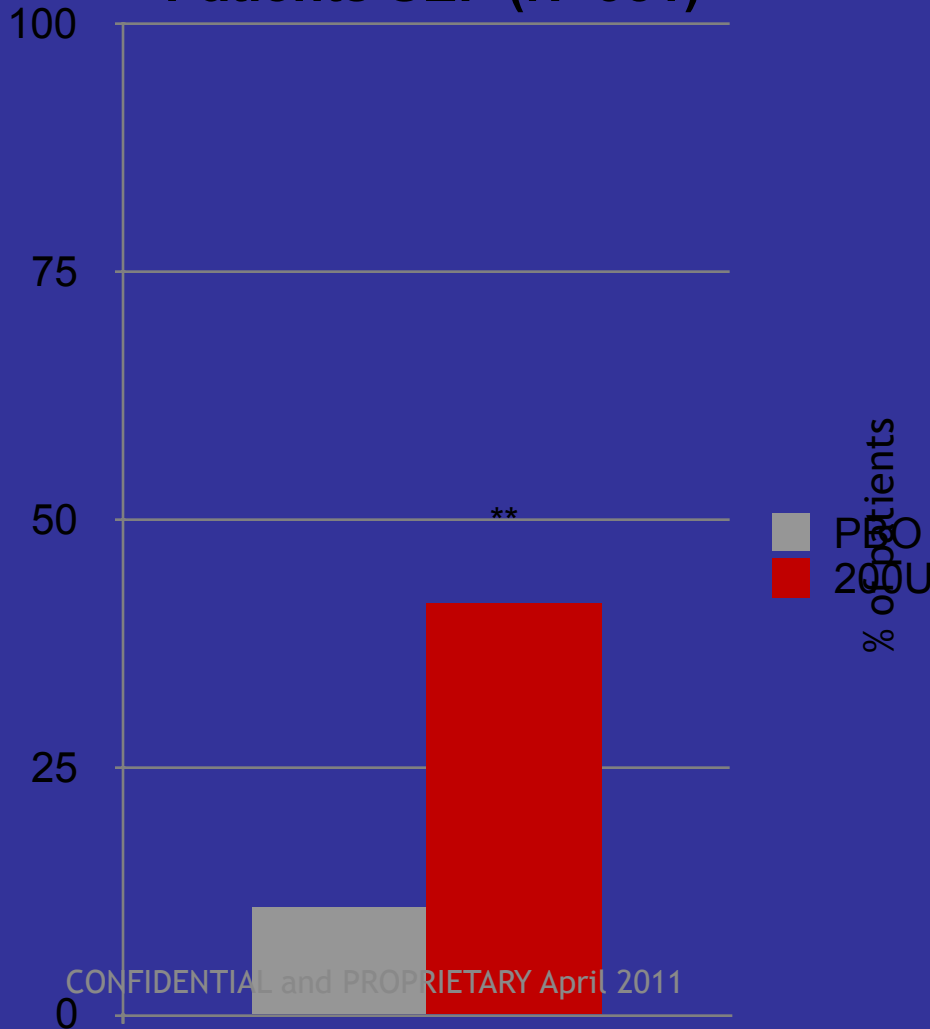
Patients BM (N=310)



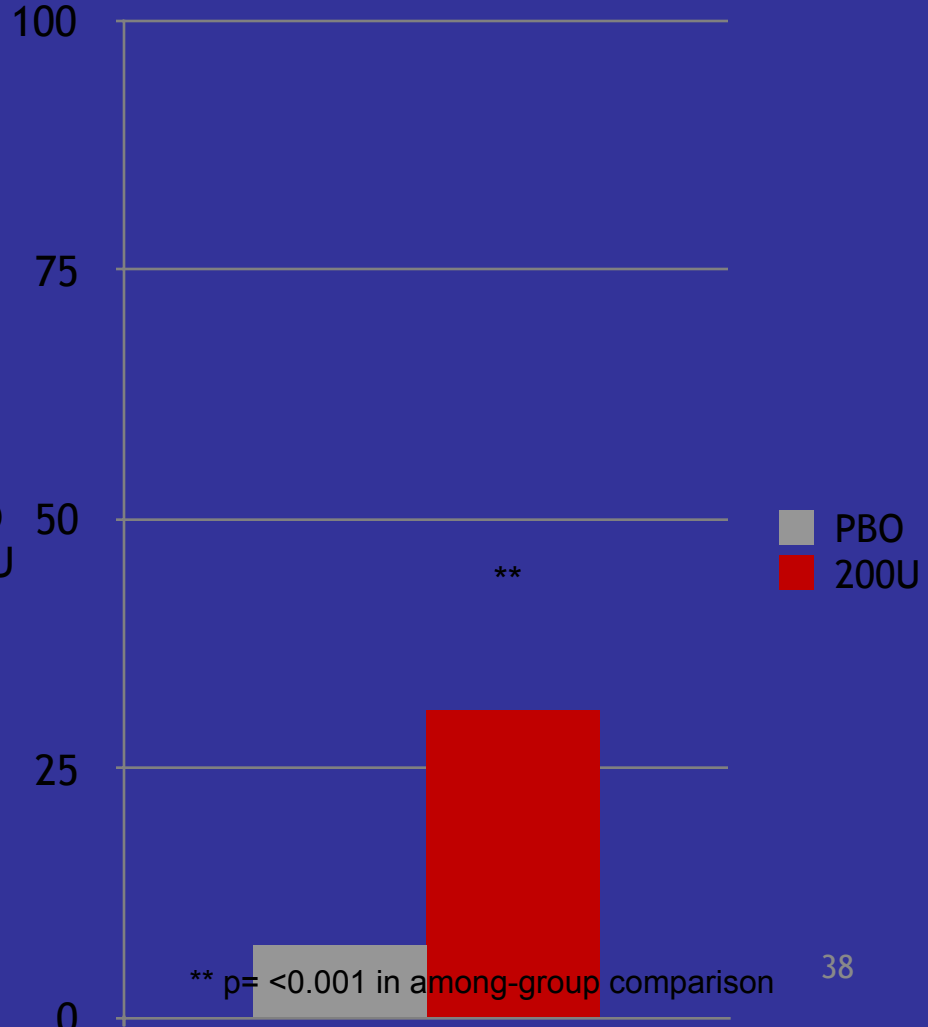
* p= <0.05; ** p= <0.001 différence vs placebo; Intervalle confiance 95%

Proportion de Patients 'Continents' à Sem 6 par Etiologie (515/516 "poolées")

Patients SEP (N=381)



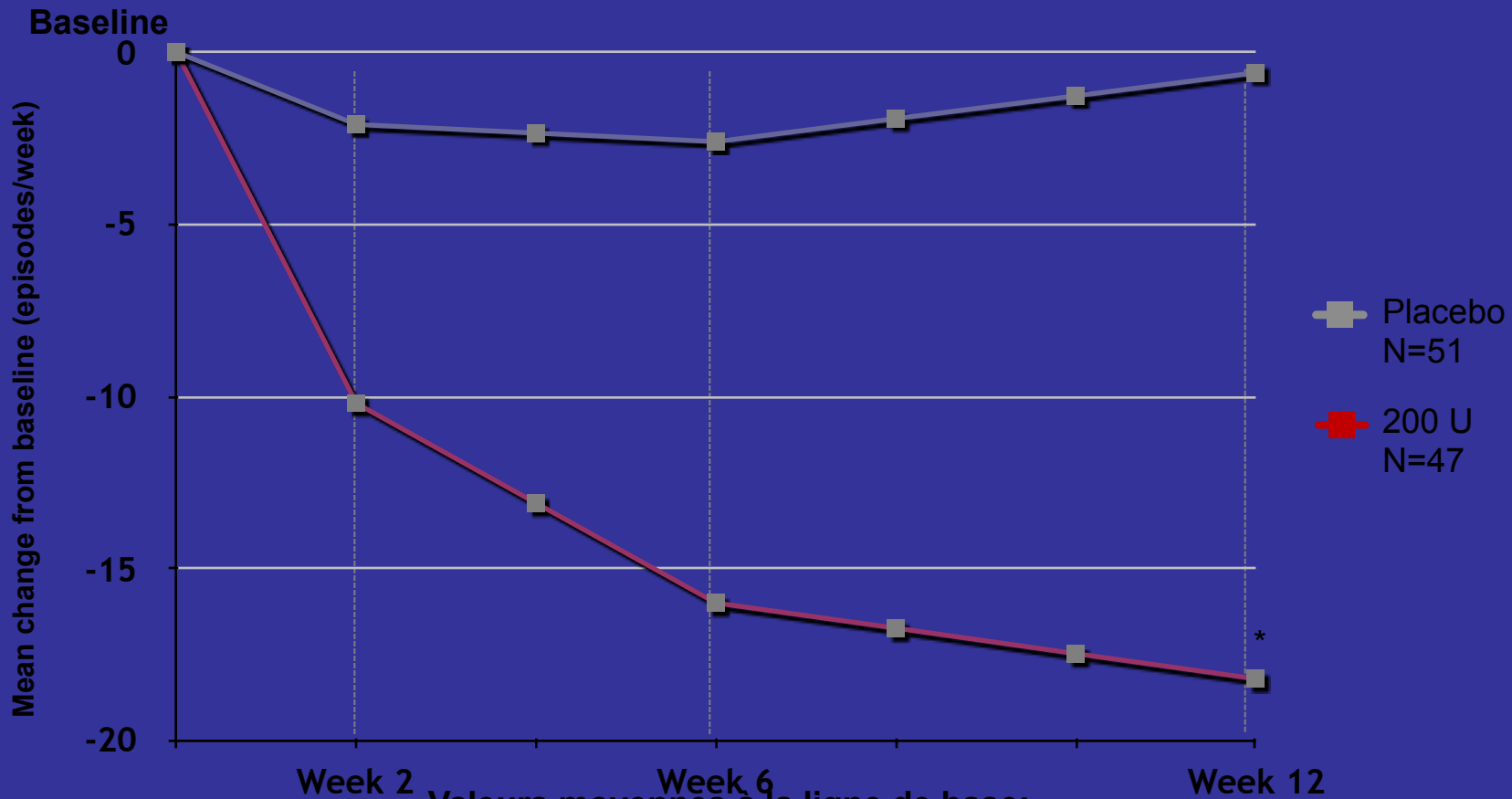
Patients BM (N=310)



Changement par Rapport a la Ligne de Base du Nombre de Mictions (patientsSEP)

- ▶ Pooled
- ▶ 515/516
- ▶ MS

Chez patients n'ayant pas recours à l'ASIP à aucun moment

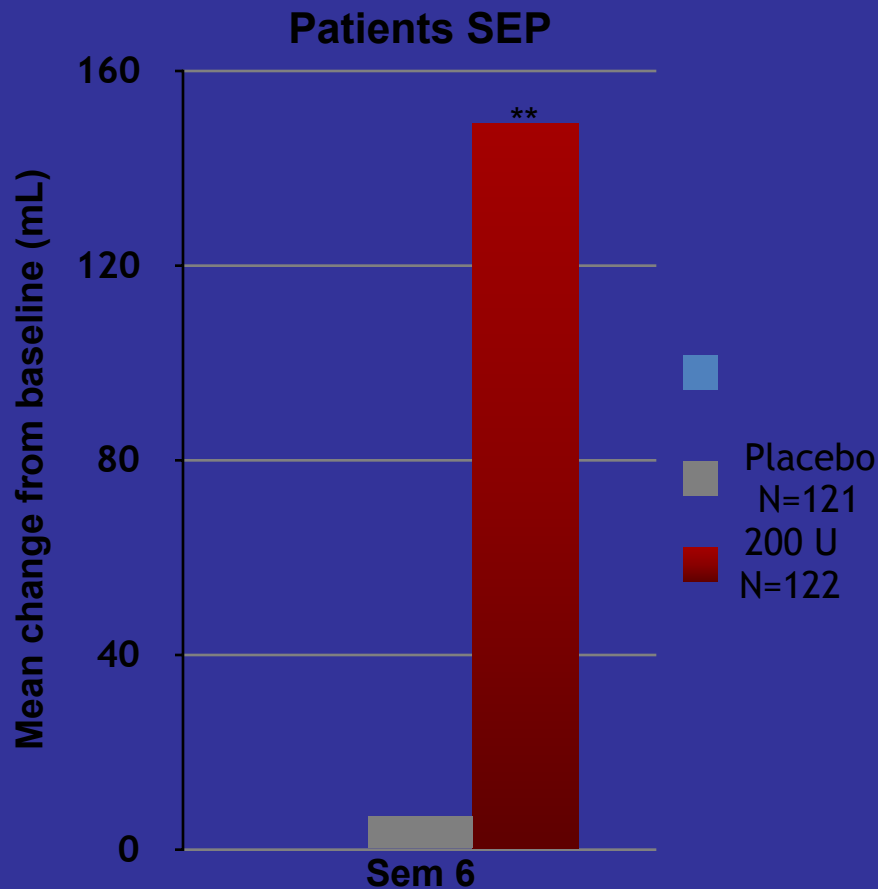


Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 60.4/wk, 200 U = 68.4/wk

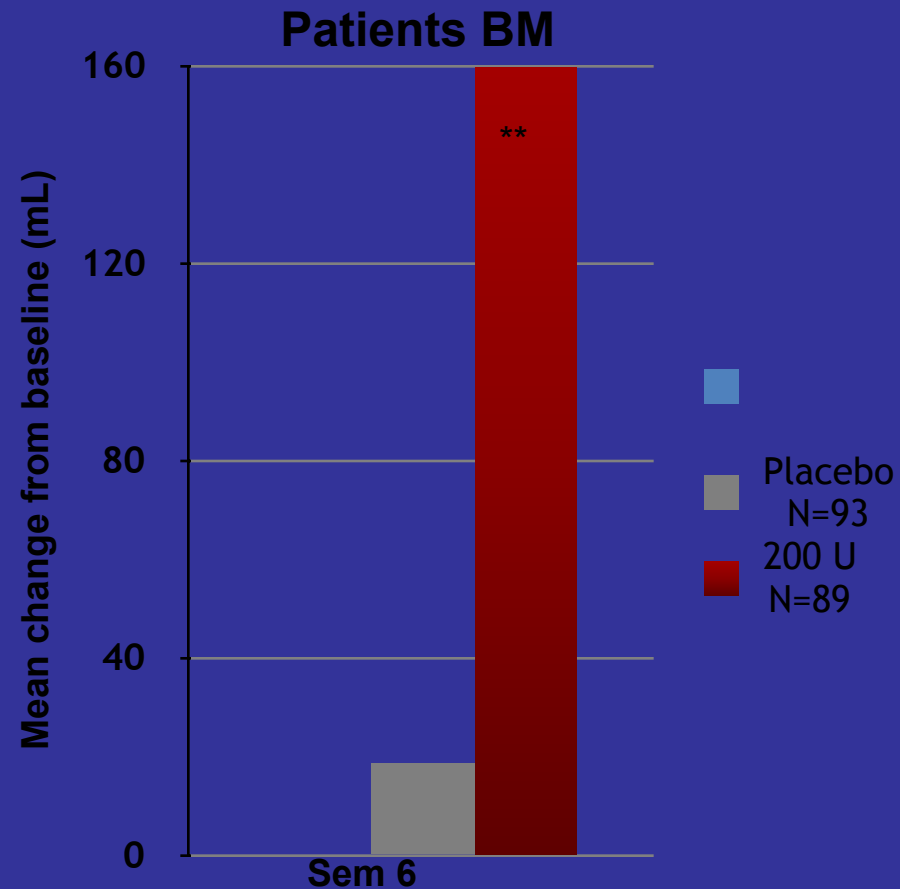
* p= <0.05 différence vs placebo

Changement par Rapport à la Ligne de Base de la CCM à Sem 6

- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP, BM



Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 240.5 mL, 200 U = 251.3 mL

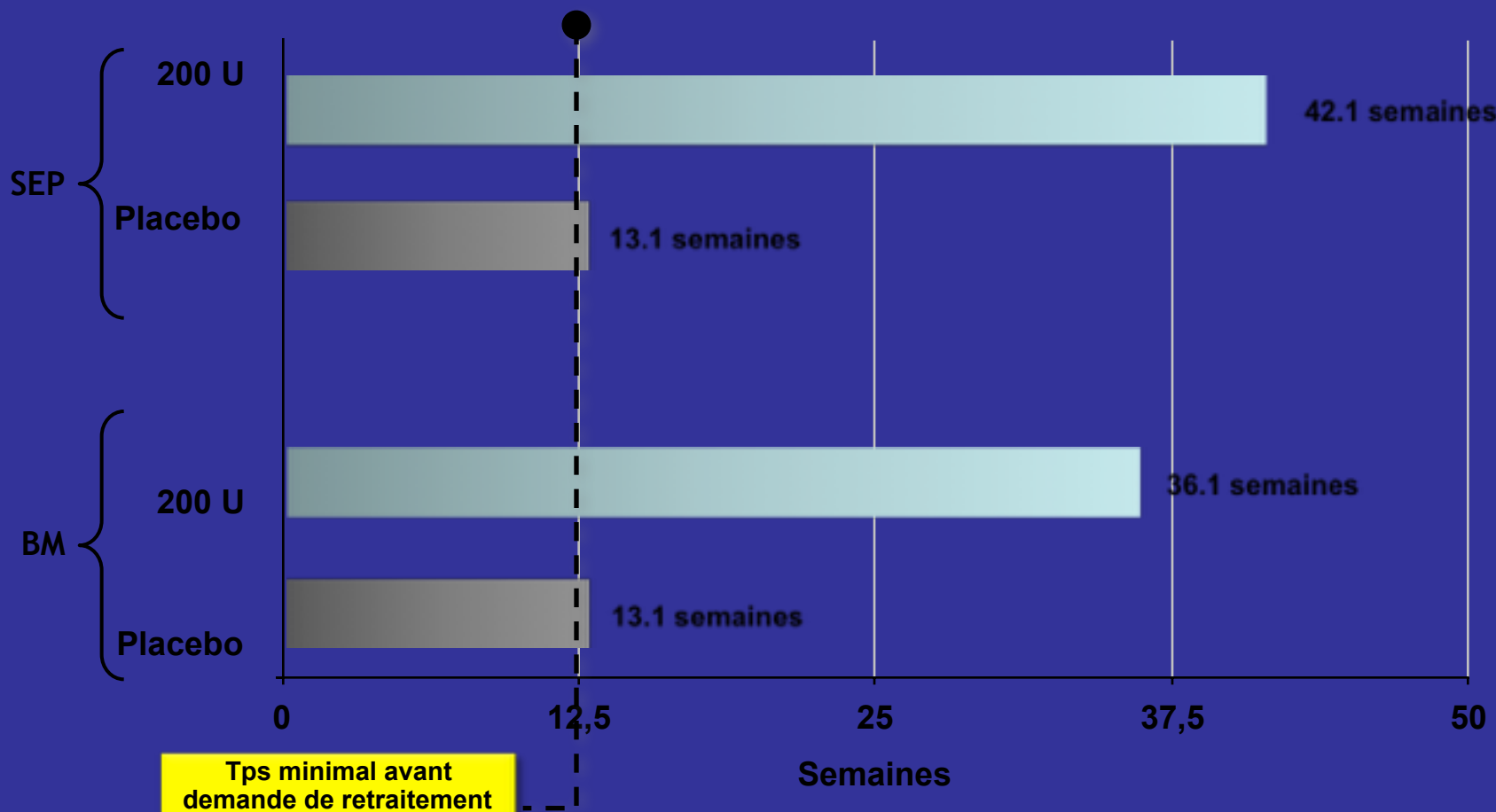


Valeurs moyennes à la ligne de base :
Placebo = 269.0 mL, 200 U = 248.9 mL

** p= <0.001 différence significative versus placebo

Durée Médiane de l'Effet

- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP,BM

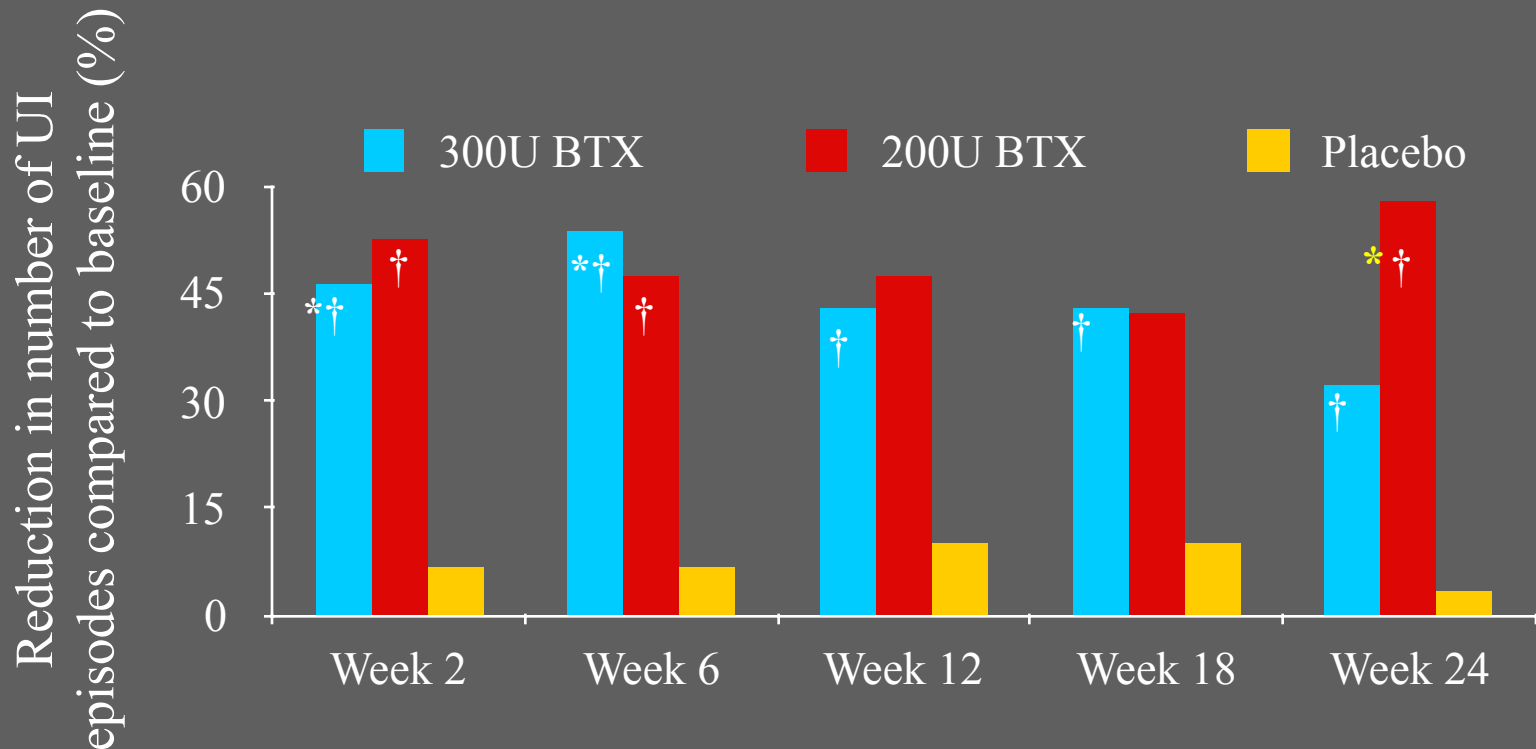


* patients ne peuvent demander un re-traitement avant 12 Sem post-1er traitement

+ patients devaient avoir une réduction par rapport à la ligne de base $\leq 50\%$ sur le IU dans l'étude 515 versus $\leq 30\%$ dans l'étude 516

patient défini comme répondeur si réduction $\geq 50\%$ des symptômes d'IU à Sem 6

Results: UI Episodes



* $p < 0.05$ for differences between BTX (BOTOX[®]) group and placebo

† $p < 0.05$ for difference within-group changes from baseline

Toxine botulique et hyperactivité vésicale réfractaire non neurologique

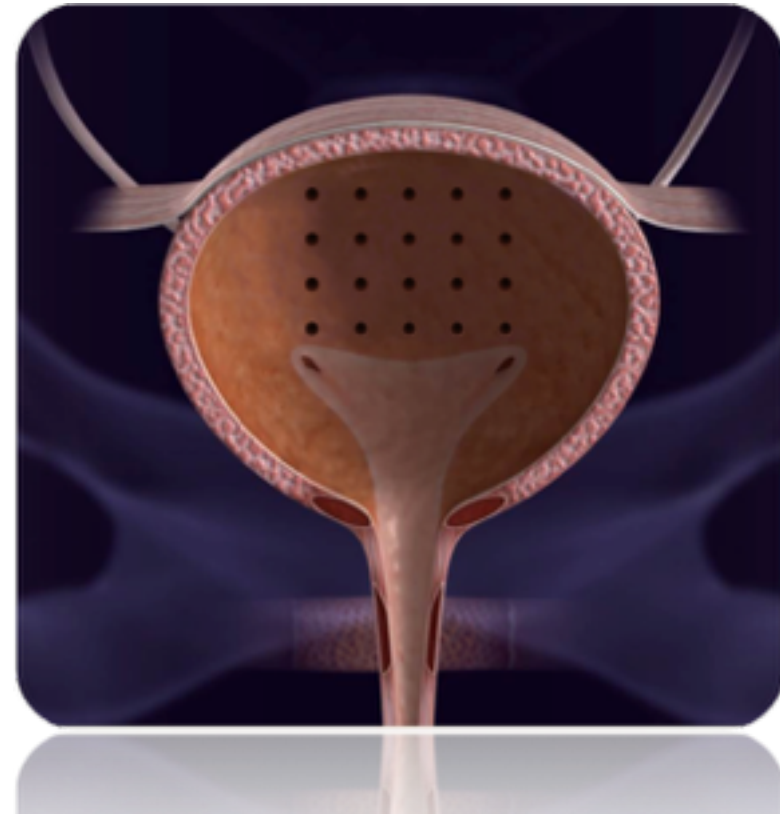
- Comment en définir l'indication
 - Echec des anticholinergiques
 - Contre-indications et effets secondaires intolérables
 - Perte d'efficacité
 - Désir du patient d'aller vers un traitement à efficacité supérieure
 - Attente des patients

Les études dans l'hyperactivité idiopathique : Botox

- 12 études contrôlées : 1129 patients
- Plutôt chez patientes (70 à 100% femmes) incontinentes
- Critères habituels
 - > 8 mictions jour
 - > 3 épisodes de fuites par urgenturie par jour
 - Critères urodynamiques variables (hyperactivité ou non)
 - Pas de rétention (RPM < 100 ou 150ml)
 - Pas de dysurie (critères de débitmétrie)
- Très peu de données avec les autres toxines A (Maneshka Eur Urol 2013, Dysport) ou B (Hirst 2007 Urology, Ghei J Urol 2005, Myobloc)

Le mode d'administration

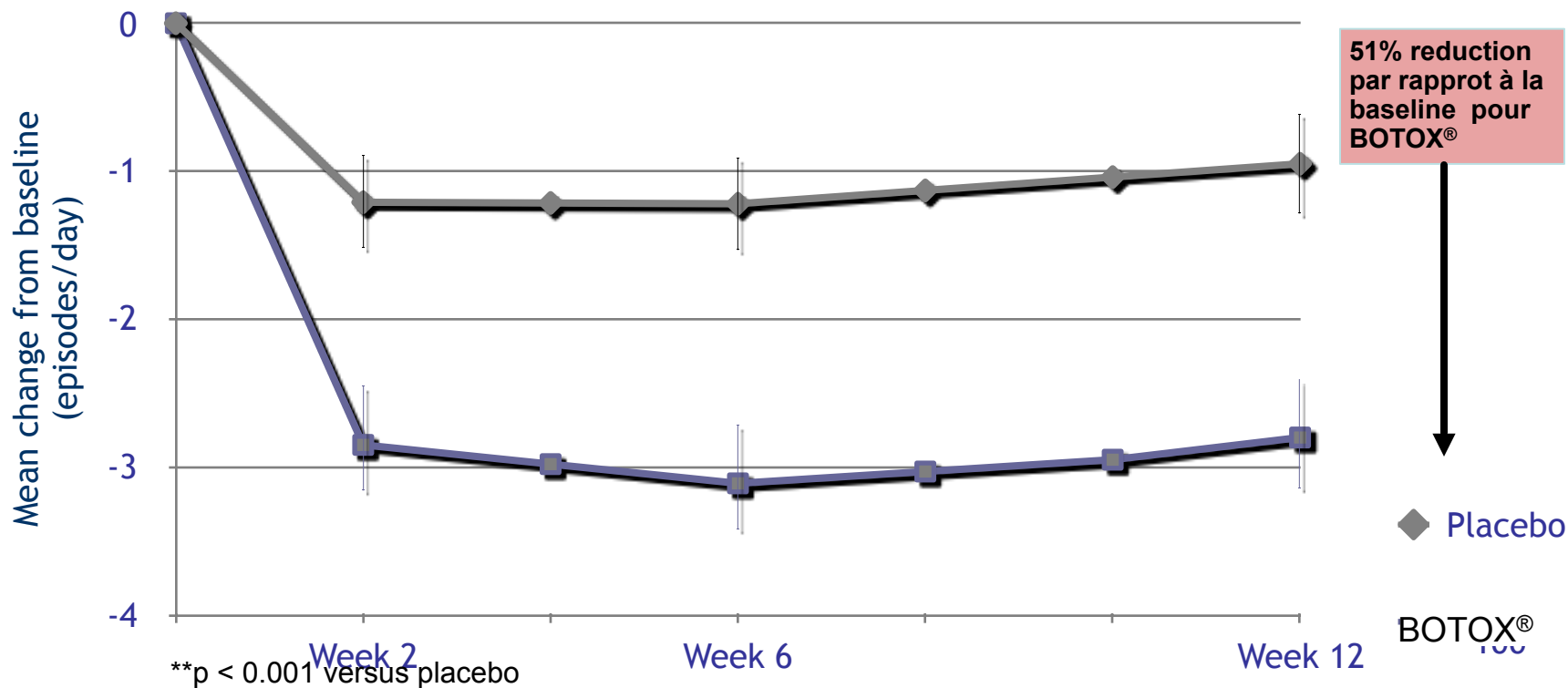
- Sous contrôle endoscopie
- Injection intra-detrusorienne
- Épargnant le trigone
- 10 à 20 points
- Anesthésie variable mais la plus part du temps sous locale



La dose efficace

- Deux études de doses
- Pas d'effet significativement du placebo différent à 50U
- Effet dose dépendant sur
 - Pollakiurie
 - Résidu post mictionnel
- 100U Botox est le meilleur compromis entre efficacité et tolérance

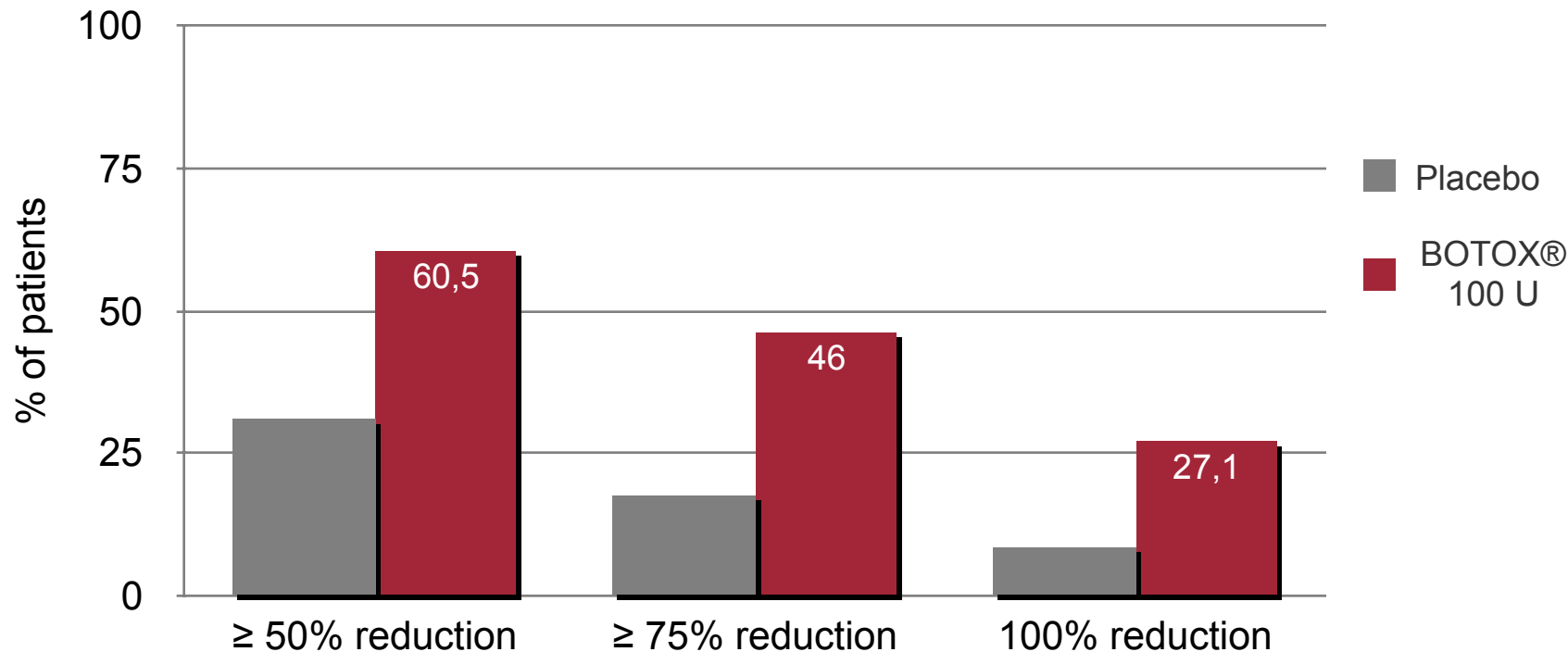
Diminution significative de l'incontinence urinaire



Baseline values
Placebo: 5.39/day N548
BOTOX[®] 100 U: 5.49/day N=557

Durée d'effet 24 semaines

Effet sur l'incontinence (données phase 3 Botox) à 12 semaines



Comparable aux autres études de la littérature (100% de continence)

Tincello 31.3% vs 12% (200U)

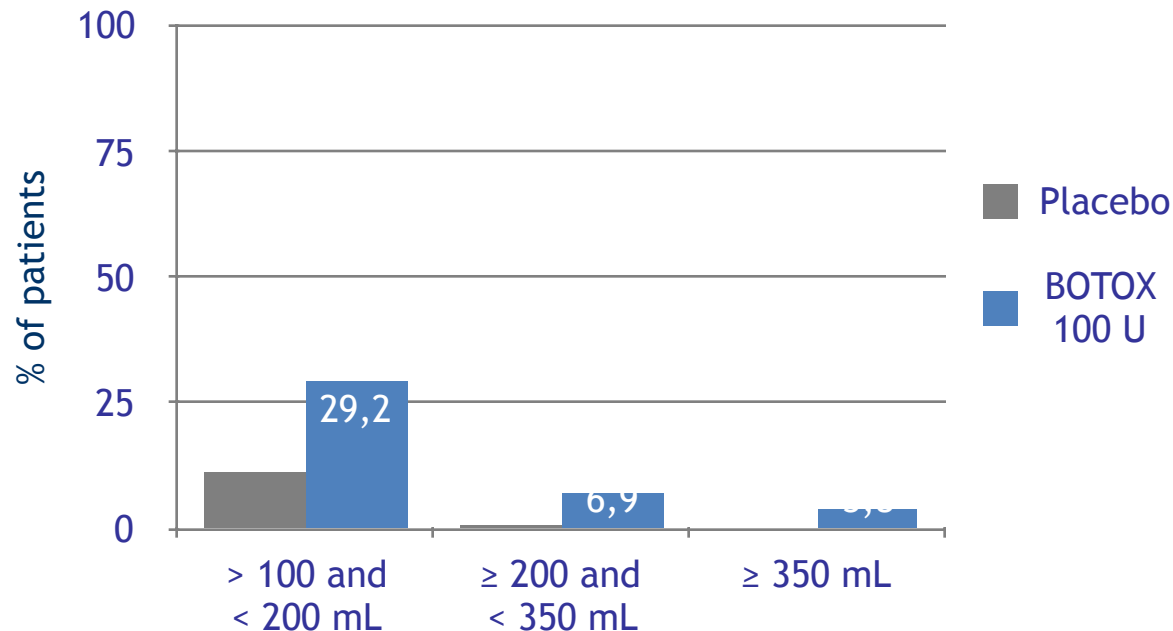
Visco 23% vs 11% (100U)

Effets associés

- Significatif sur les autres paramètres du catalogue mictionnel
 - Pollakiurie
 - Nycturie
- Urodynamique
 - Volume à la première contraction
 - CCM
- Qualité de vie
- Satisfaction des patientes

Effets secondaires: la rétention d'urines et les infections urinaires

- Effet dose dépendant démontré dans les études de dose
- Risque lié à l'âge
- Pas d'autres facteurs de risques individualisés mais patients sélectionnés
- Cause probable de dégradation du résultat fonctionnel



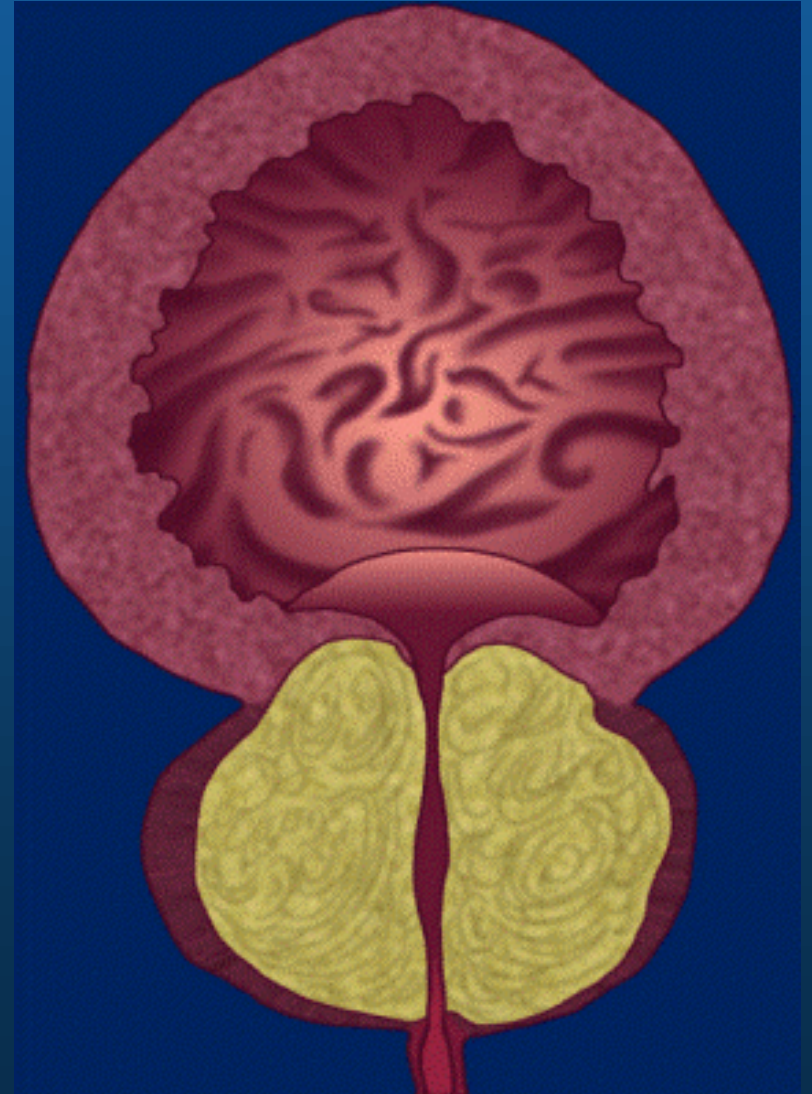
Botox et OAB idiopathique réfractaire

- Une efficacité bien démontrée
- Une profil de safety qui est lié au mécanisme d'action de la drogue
- Une alternative innovante en traitement de deuxième ligne
- Une information éclairée pour les patientes ainsi qu'une organisation de prise à charge en particulier pour l'autosondage

Hypertrophie bénigne de prostate

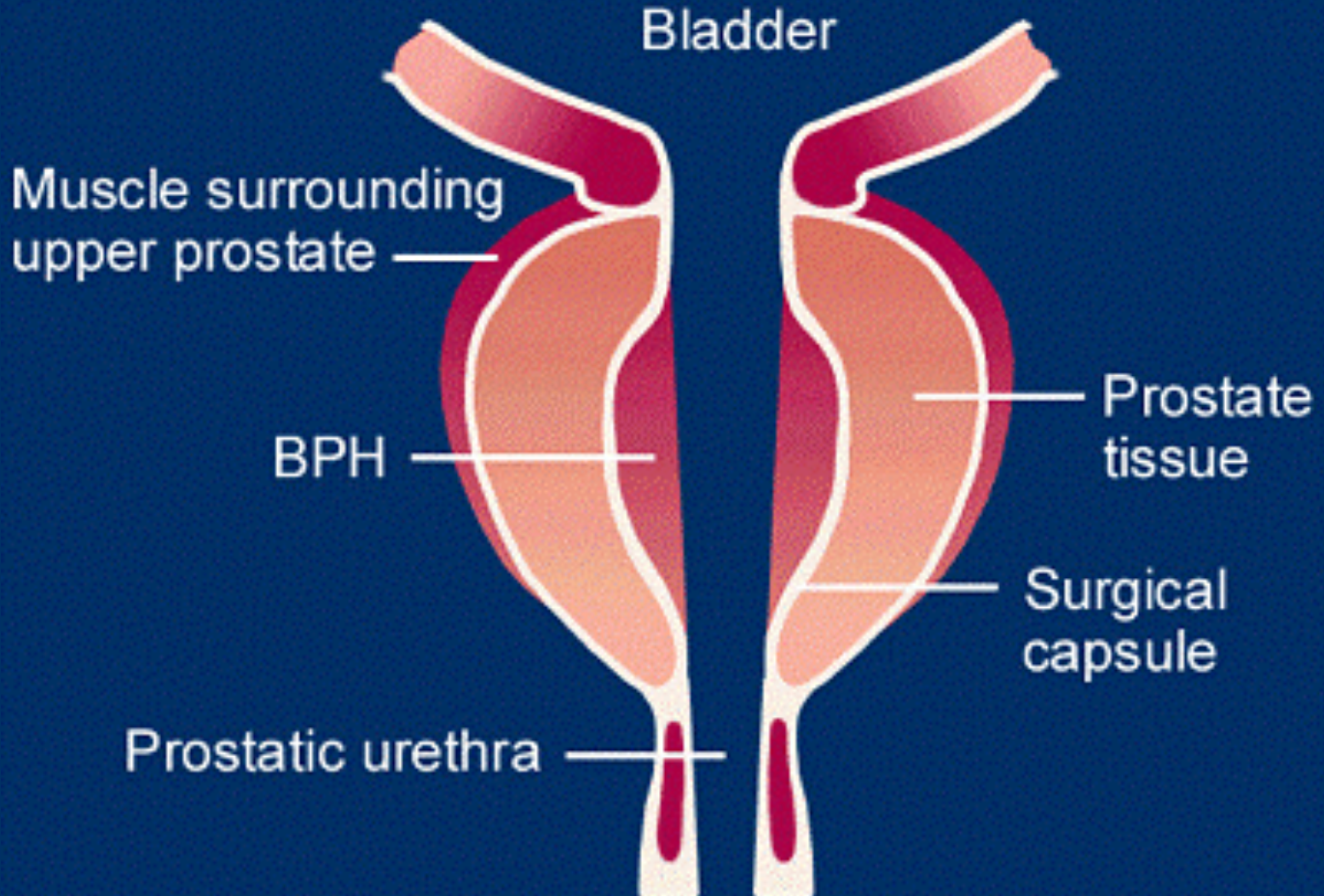


**Obstruction du col
vésical**



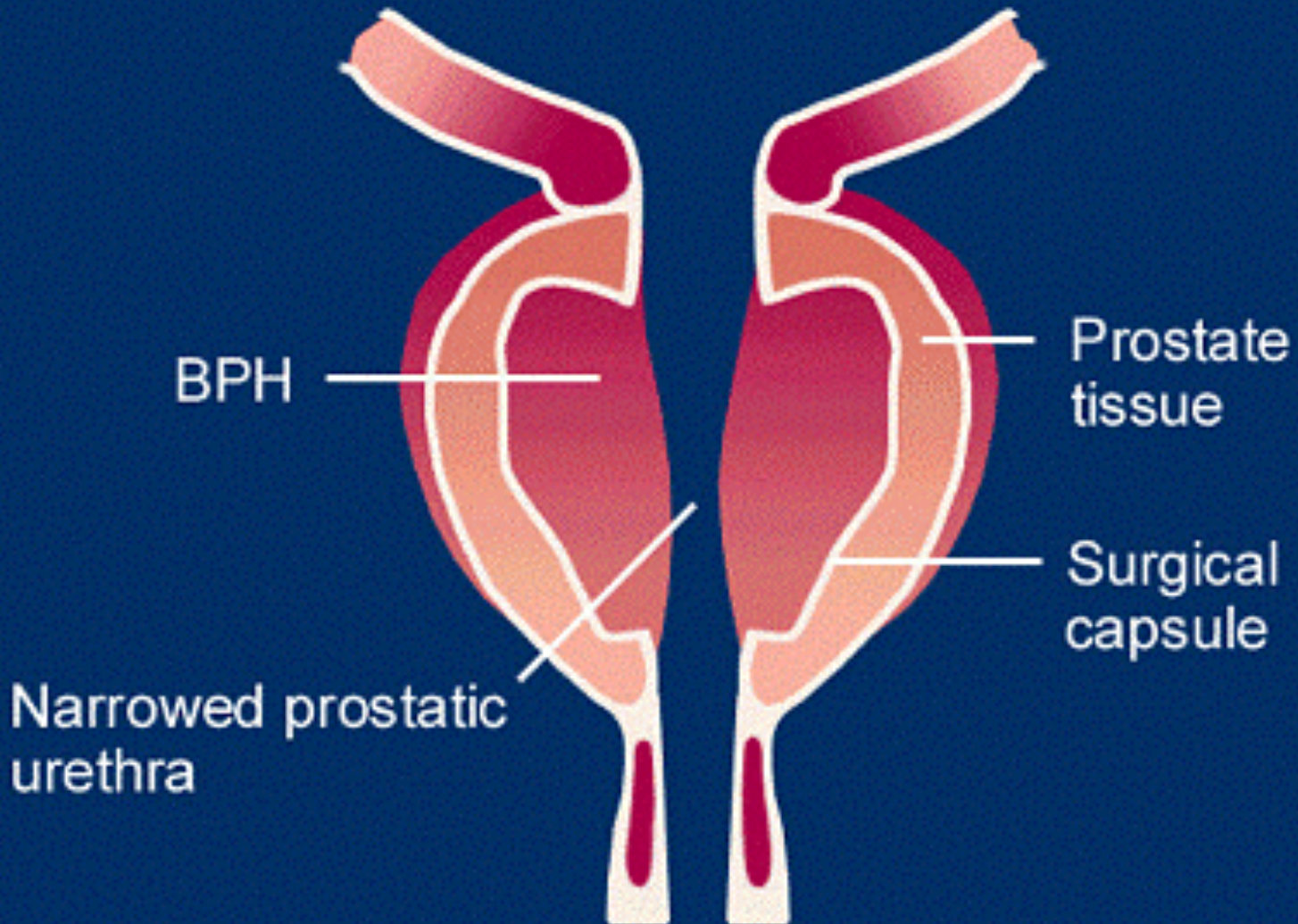
Development of BPH : Early

Slide 1 of 3



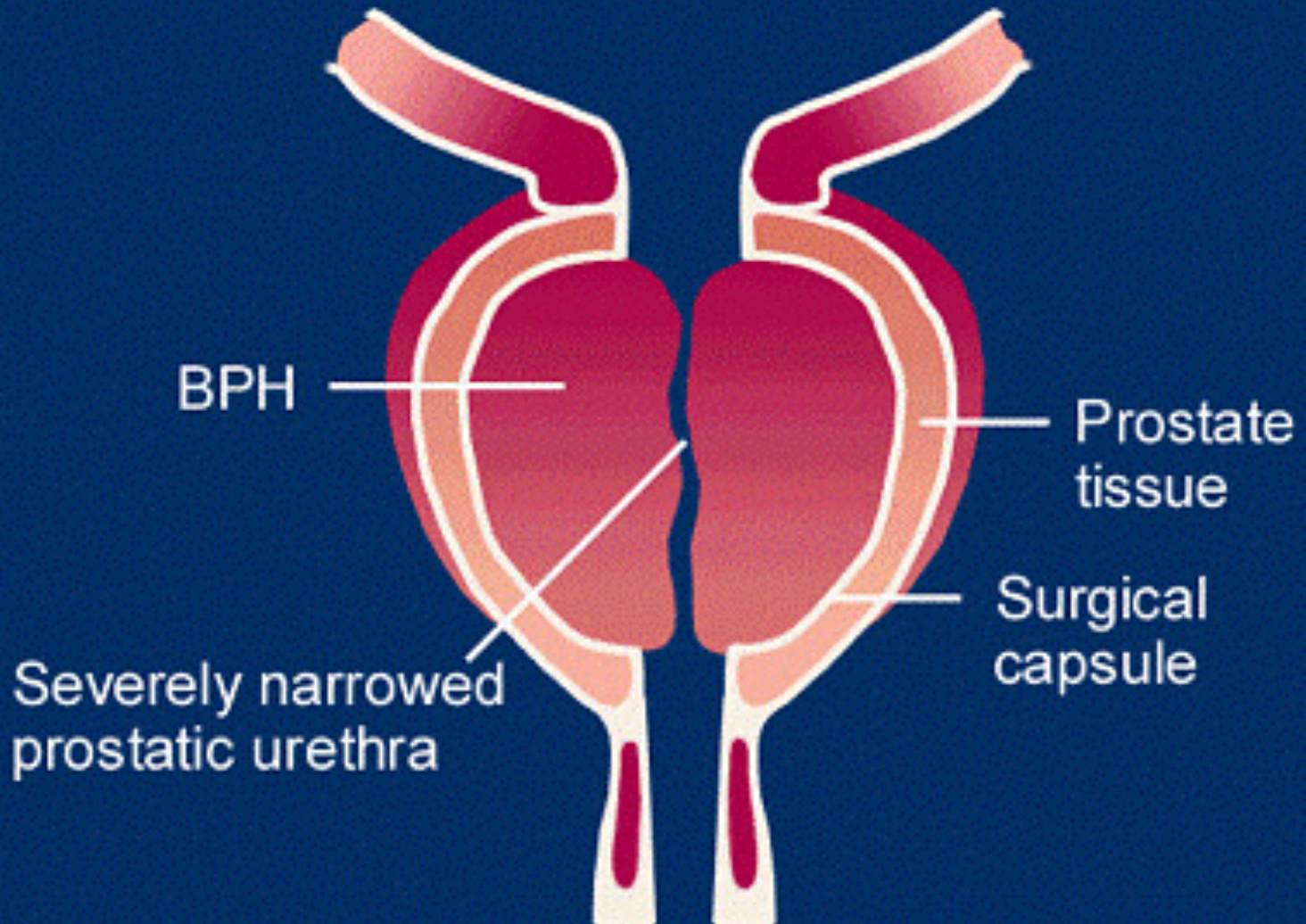
Development of BPH : Intermediate

Slide 2 of 3

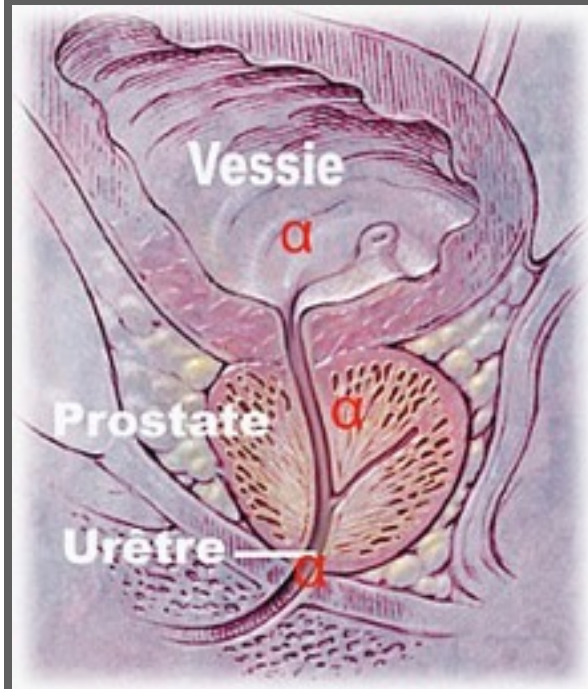
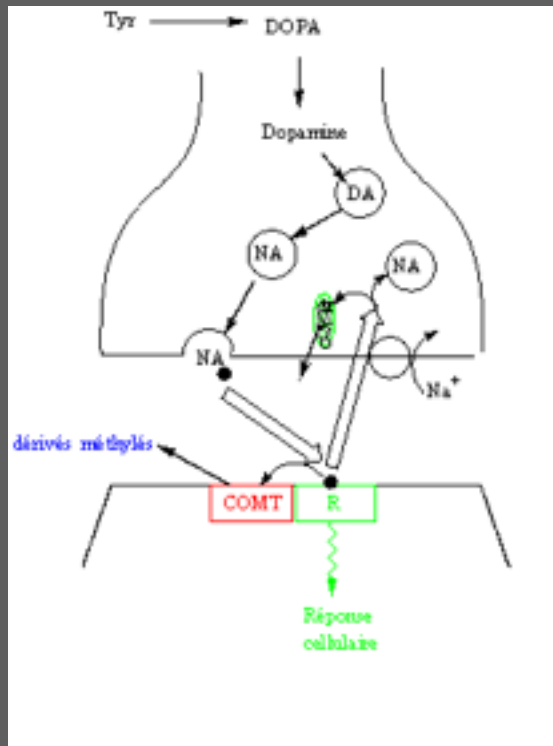


Development of BPH : Late

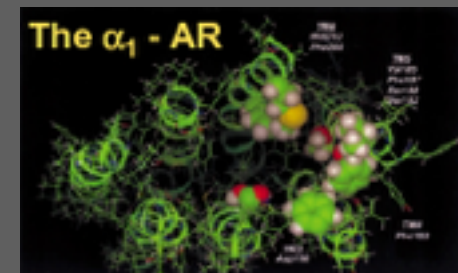
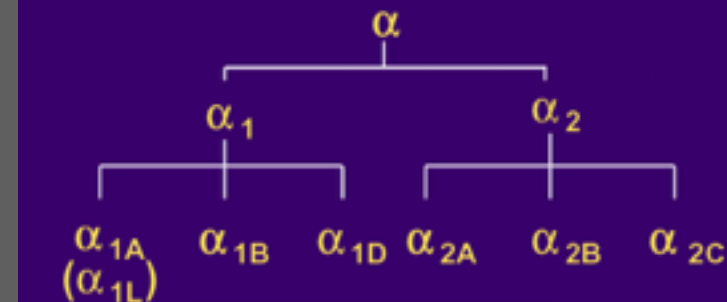
Slide 3 of 3



Le tonus du muscle lisse prostatique et du col vésical est contrôlé par l'innervation sympathique



α-Adrenoceptors



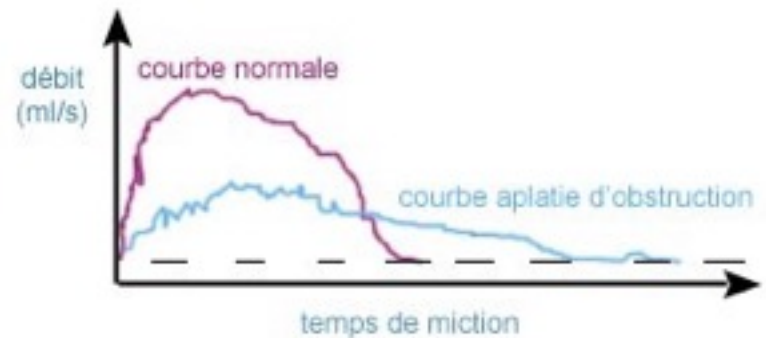
ALPHA1-BLOQUANTS

- alfuzosine : Xatral LP (10 mg) 1 cp/j,
Urion (2,5 mg), alfuzosine 2,5 mg (G) 1cp 2 à 3 fois par jour
- doxazosine : Zoxan LP 4 mg, 8 mg 1cp /j
- tamsulosine : (0,4 mg) Josir , Omix 1gel/j
- térazosine : Hytrine 1mg, 5 mg, Dysalfa 1 mg, 5 mg 1cp 2 à 3 fois par jour, térazosine 5 mg (G)
- prazosine : Minipress 1mg, 5 mg

ALPHA1-BLOQUANTS

- Efficacité (modérée) démontrée pour traiter les troubles mictionnels en rapport avec l'hypertrophie bénigne de prostate

	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	Score
1. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	
2. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
3. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption de jet d'urine, c'est à dire démarrage du jet, puis arrêt, puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	
4. Au cours du dernier mois écoulé, après en avoir ressenti le besoin, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre envie d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
5. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	
6. Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois ou plus	
7. Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin) ?	0	1	2	3	4	5	
Total I-PSS score S =							

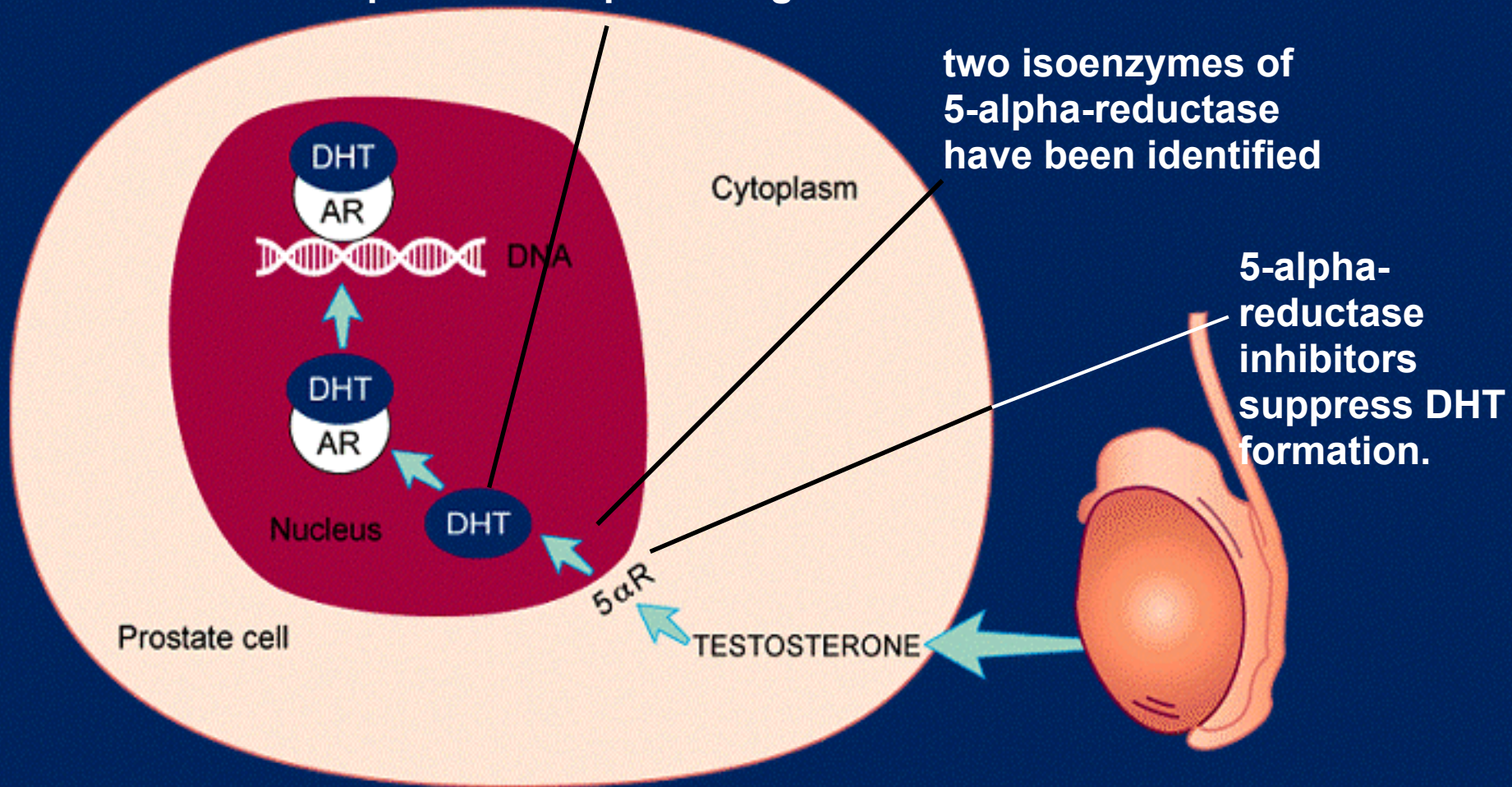


EFFETS SECONDAIRES DES ALPHA-1 BLOQUANTS

- Hypotension artérielle
- Lipothymies
- Fatigue
- Troubles de l'éjaculation
(tamsulosine)

Rôle de la dihydrotestostérone dans la croissance prostatique

Dihydrotestosterone (DHT) is the main androgen responsible for prostate growth.



Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

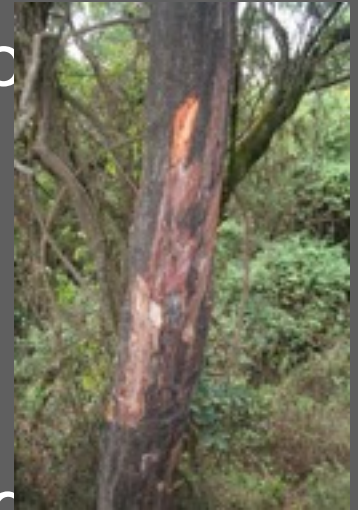
- finastéride : Chibro-Proscar 1 gel / jour
- dutastéride : Avodart 1 caps/jour
- Supériorité sur le placebo pour traiter les troubles mictionnels en rapport avec l'HBP lorsque le volume prostatique est supérieur à 30 - 40 ml [volume normal : 20 ml]
- L'effet des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase nécessite jusqu'à 6 mois, pour s'installer
- Réduction relative du volume prostatique

Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

- Effets indésirables : insuffisance érectile, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation

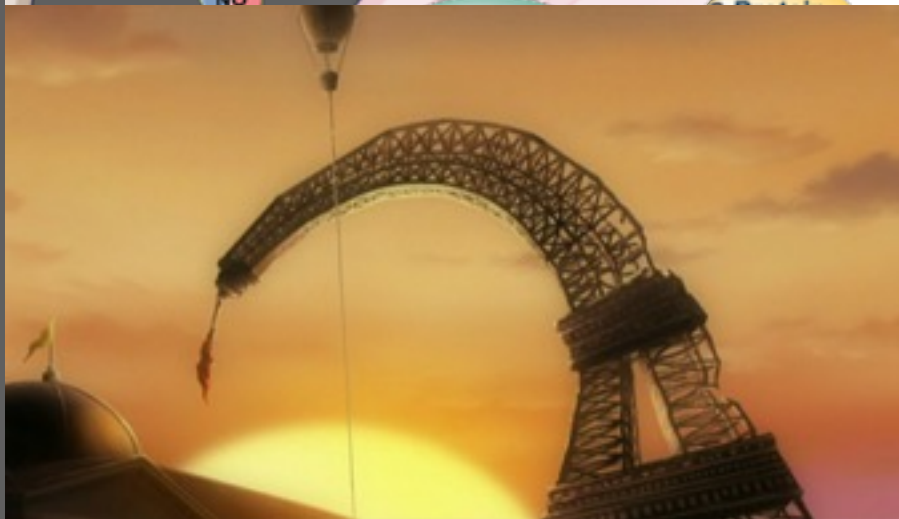
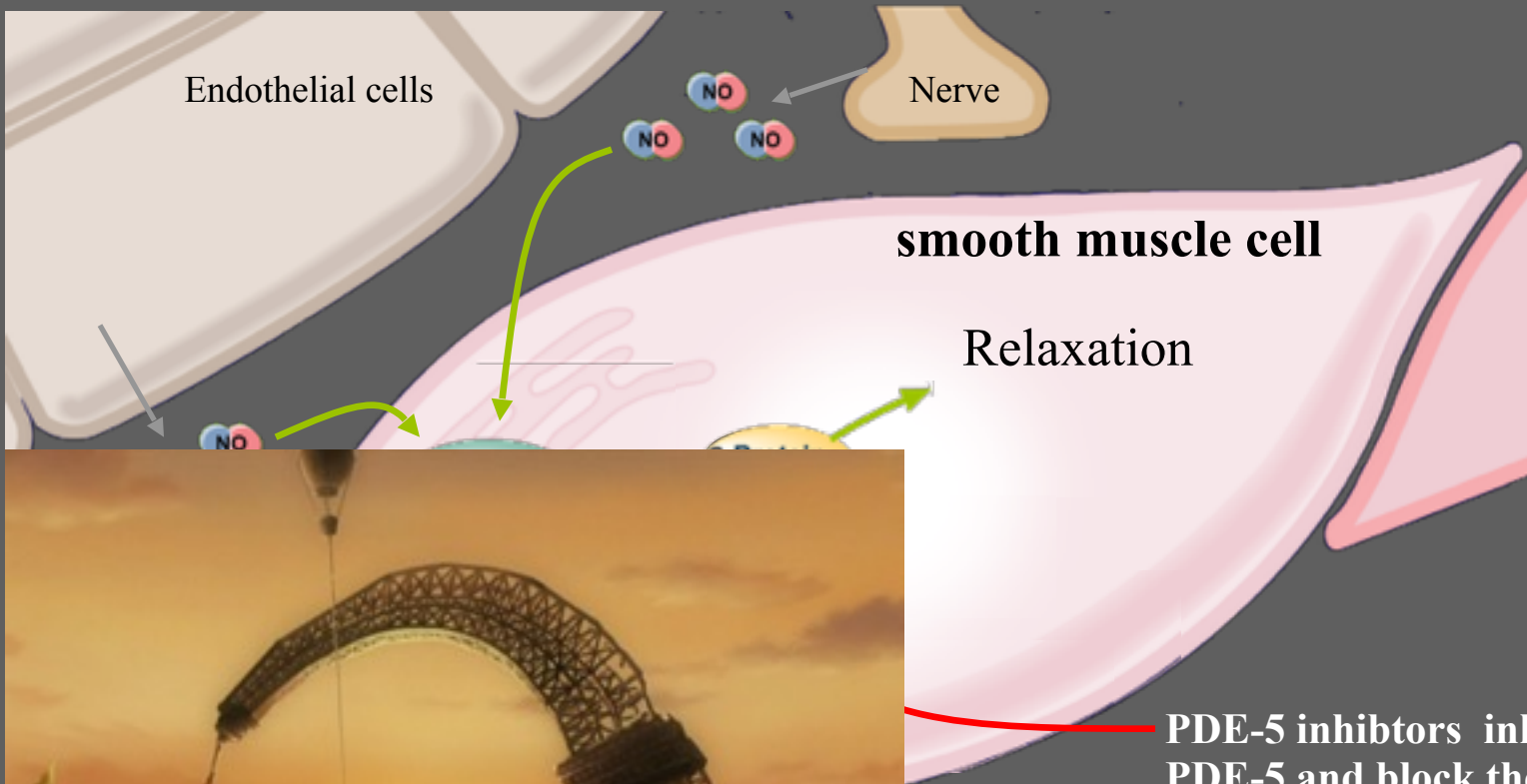
Traitements phytothérapeutiques (plantes)

- serenoa repens : Permixon 1 gel x 2 / jo
- pygeum africanum : Tadenan 1 caps x 2 / jo



- N'ont pas fait l'objet d'études de méthodologie satisfaisante les comparant au placebo

Inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5



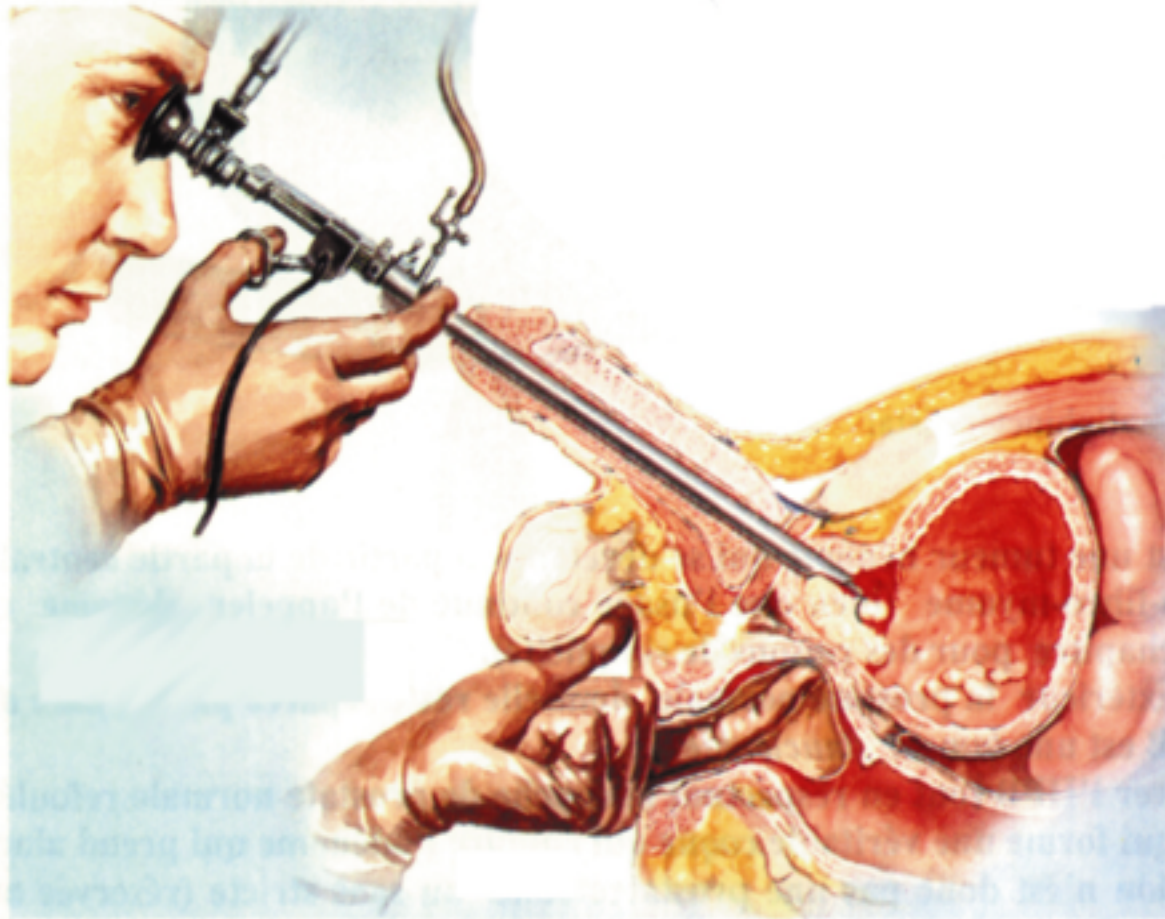
PDE-5 inhibitors inhibit PDE-5 and block the breakdown of cGMP

**Inhibiteurs de
phosphodiesterase de type 5
(tadalafil)**

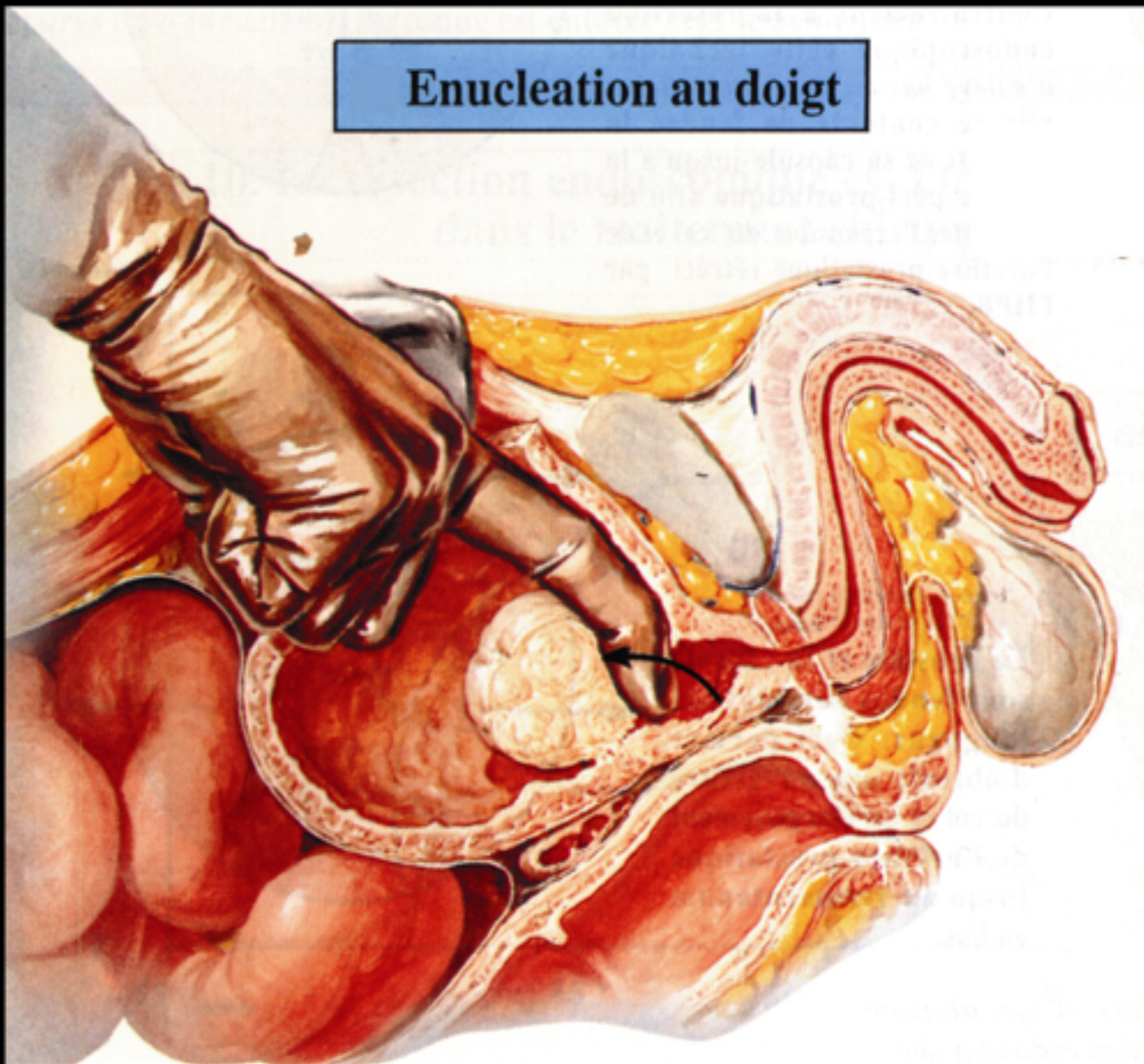
- Efficacité comparable $\alpha 1$ bloquants
- Intérêt : traitement concomitant dysfonction érectile souvent associée troubles mictionnels chez l'homme vieillissant.

Chirurgie endoscopique

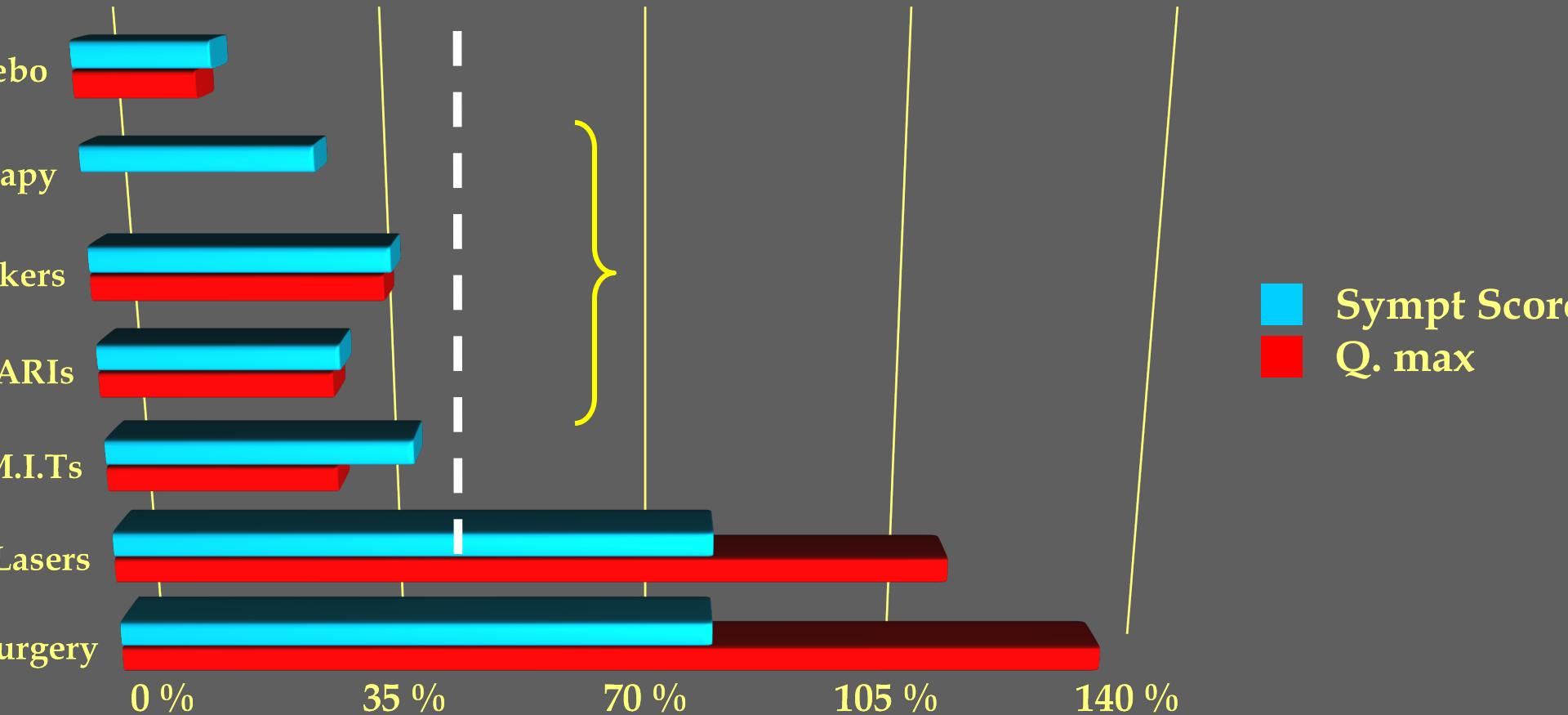
Réséction transurèthrale



Enucleation au doigt



Traitements médicaux vs Traitements chirurgicaux



Pharmacologie bas appareil urinaire

Inhibiteurs de PDE5
Voie de signalisation NO/cGMP



Aspects dynamiques et statiques des symptômes obstructifs

Antimuscariniques
Effet direct muscle lisse vésical

Toxine botulique
Paralysie du muscle lisse vésical



α bloquants
Effet direct muscle lisse prostatique et col vésical

Inhibiteurs de 5α réductase
Effet sur croissance prostatique