

Traitement de l'hyperactivité vésicale

Pierre Denys
Hôpital Raymond Poincaré
Garches

Hyperactivité vésicale : définition

- « Syndrome urinaire à type d'**urgences** mictionnelles, **avec ou sans incontinence** par impériosité, associé le plus souvent à une pollakiurie et nycturie en l'absence de tout facteur pathologique local »

Standardisation Subcommittee of the International Continence Society (ICS) 2002

- Chez le neuro pas toujours d'impériosité et une cause facile à individualiser

Les préalables

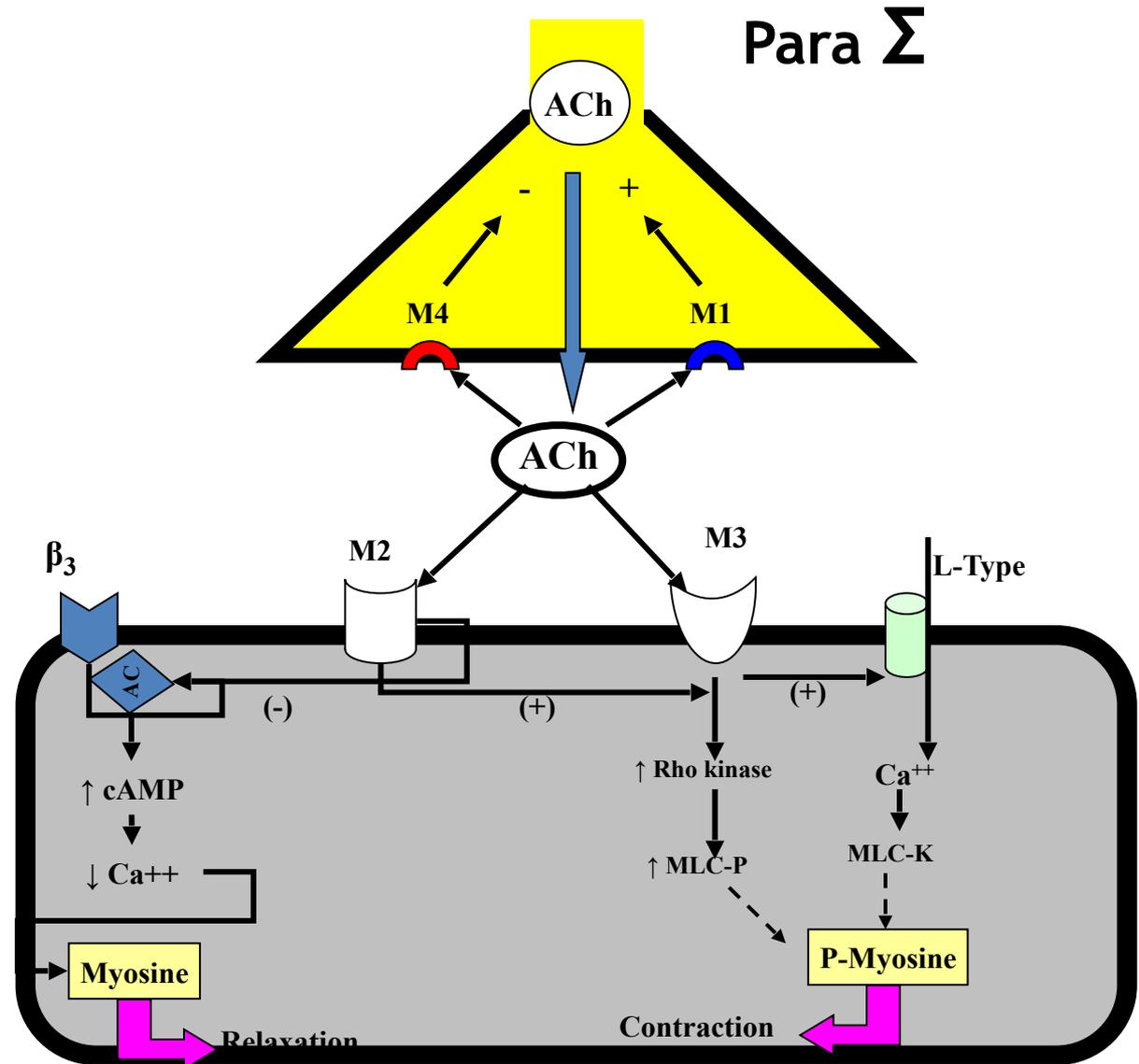
- Le bilan comprenant au moins
 - Le catalogue mictionnel
 - Écho, clairance, BUD
- Deux cas de figure
 - Soit avec autosondages
 - Soit en miction spontanée
- Les moyens seront à adapter en fonction des objectifs thérapeutiques
 - Symptomatique pur
 - Ou symptomatique + risque rénal

Les moyens médicaux

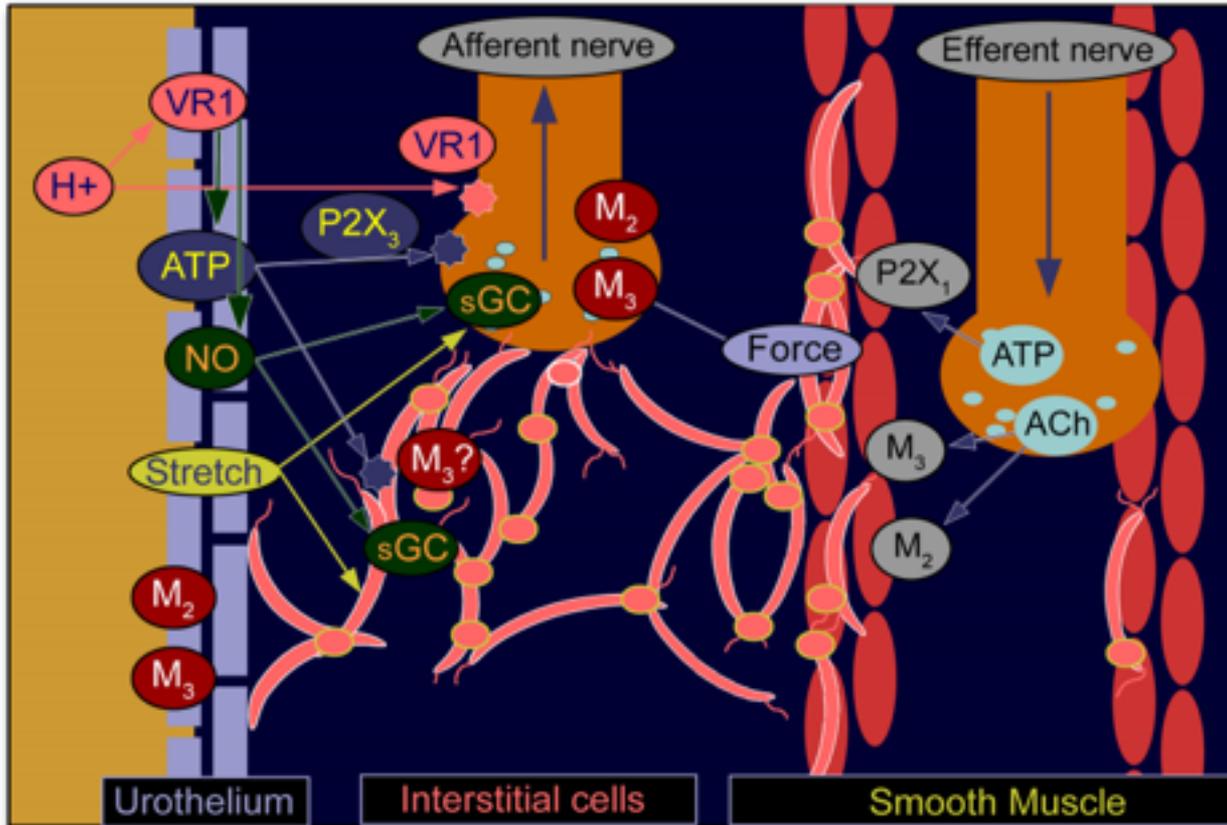
- Les parasymphathicololytiques
- La toxine botulique

- Place de ces traitements selon la pathologie

Quatre isoformes de récepteurs muscariniques



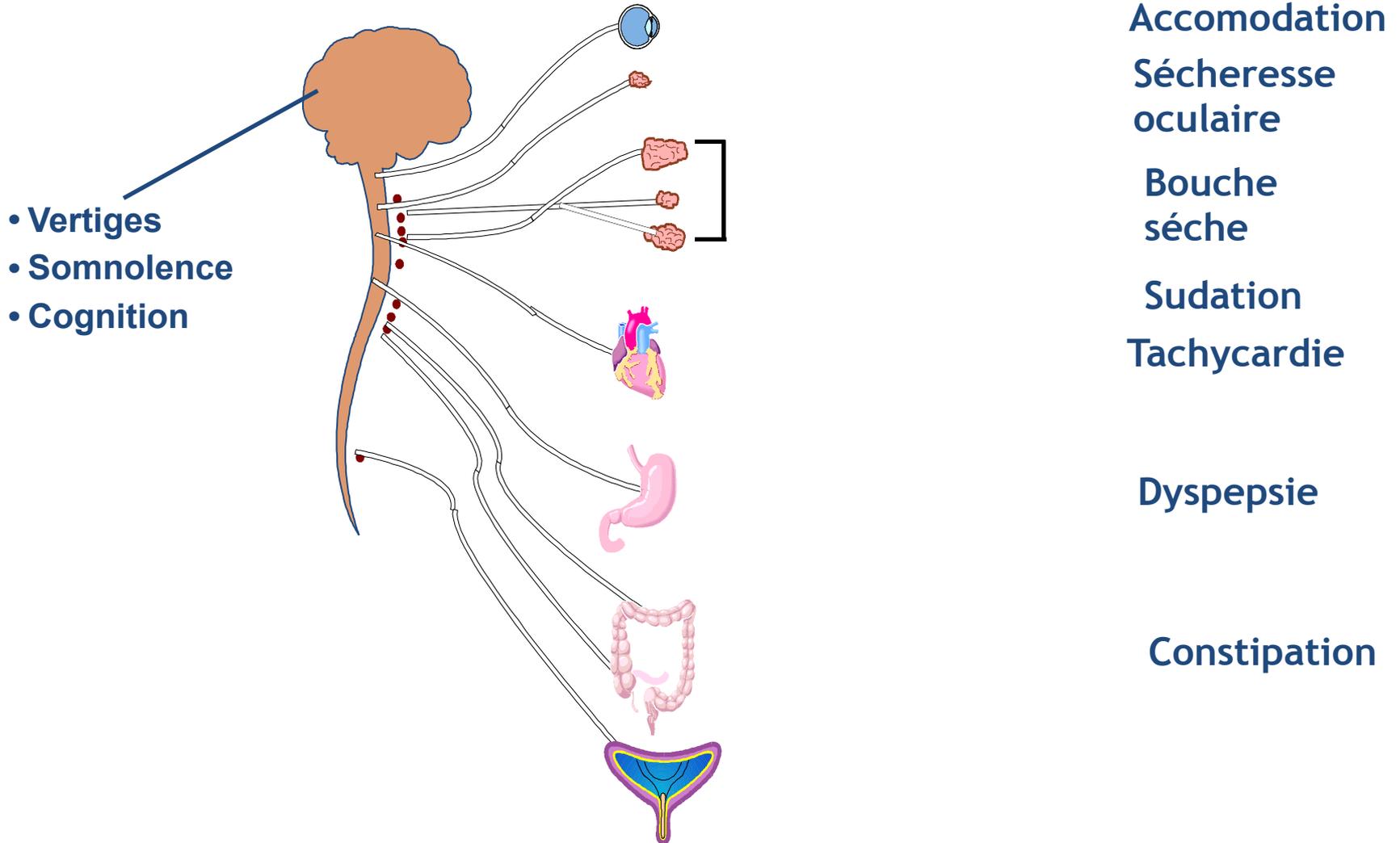
Complexité de l'HAV



ACh: acétylcholine
 ATP: adénosine triphosphate
 M₂: récepteur muscarinique 2
 M₃: récepteur muscarinique 3
 ON: oxyde nitrique

P₂X: récepteur purinérgique
 P₂X₁: ligand gated ion channel 1
 P₂X₃: ligand gated ion channel 3
 VR1: récepteur vanilloïde 1
 sGC: guanyl cyclase soluble

Distribution des récepteurs muscariniques



	0.125 mg/1 mL oral drops, 0.125 mg/5 mg elixir 0.375 mg ER capsule	1-2 Doses Every 4 Hours 1-2 Tablets Twice Daily
Belladonna and opium	16.2/30 mg, 16.2/60 mg suppository	Once to Twice Daily
Darifenacin	7.5 mg, 15 mg tablet	Daily
Dicyclomine	10 mg capsule, 20 mg tablet 10 mg/5 mL syrup	1-2 Doses 3-4 Times Daily 1-2 Doses 3-4 Times Daily
Fesoterodine	4 mg, 8 mg tablet	Daily
Flavoxate	100 mg tablet	1-2 Tablets 3-4 Times Daily
Oxybutynin	5 mg tablet 5 mg/5 mL syrup 5, 10, 15 mg ER tablet 3.9 mg/day ER patch 100 mg/1 g transdermal gel	2-4 Times Daily 2-4 Times Daily Daily Twice Weekly Daily
Propantheline	15 mg tablet	1-2 Tablets 4 Times Daily
Propiverine	15 mg tablet 30 mg ER capsule	1-4 Tablets 3 Times Daily Daily
Solifenacin	5 mg, 10 mg tablet	Daily
Tolterodine	1 mg, 2 mg tablet 2 mg, 4 mg ER capsule	Twice Daily Daily
Trospium	20 mg tablet 60 mg ER capsule	Twice Daily Daily

Tableau 2 Les différents médicaments de l'urgenterie disponibles en France

DCI	Noms commerciaux	Voie d'administration	Dose usuelle par jour	Remboursement Ss
Oxybutinine	Ditropan®, Driptane ou génériques	Orale	5 à 15 mg	Oui 35 %
Toltérodine	Détrusitol®	Orale	2 à 4 mg	Non
Solifénacine	Vesicare®	Orale	5 à 10 mg	Non
Chlorure de trospium	Céris®	Orale	40 mg	Oui 35 %
Flavoxate	Urispas®	Orale	200 à 600 mg	Oui 35 %

Les principes actifs actuellement disponibles

– Chlorure de Trosipium (CERIS ©)

- Ammonium quaternaire du Nortropan.
- Affinité M1,M2,M3
- Réduction de la biodisponibilité avec la prise de nourriture
- Excretion rénale.
- Pas de passage de la barrière hémato encéphalique chez le sujet normal.
- Posologie: 40mg/j en 2 prises
- Contre indications
 - Myasthénie grave
 - Glaucome à angle fermé non contrôlé
 - Tachyarythmie

Les principes actifs actuellement disponibles

- Flavoxate (URISPAS ©)
 - 600 mg/j en 3 prises.
 - Métabolisme hépatique.
 - Demi vie de 1,3 h +/-0,5
 - Elimination urinaire.
 - Contre Indications:
 - Obstructions pylorique et duodénale.
 - Glaucome par fermeture de l'angle.

Les principes actifs actuellement disponibles

- Chlorhydrate d'Oxybutinine
(DITROPAN©, DRIPTANE©, Générique©)
 - Adulte: de 7,5 mg/j à 20mg/j
 - Enfant > 5 ans 7,5 mg/j
 - Contre indications:
 - Myasthénie
 - Glaucome par fermeture de l'angle
 - Syndrôme obstructif digestif
 - Absorption digestive
 - Importantes variations individuelles de la Cmax
 - Faible élimination urinaire (0,02%)
 - Demi vie 2 heures

Les principes actifs actuellement disponibles

– Solifénacine Succinate (VESICARE 5,10mg©)

- Antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques M3/M2
- C max atteint en 3 à 8 heures
- Pas de modification de la biodisponibilité (90%) avec la prise d'aliments.
- Métabolisme hépatique par iso enzyme CYP 3A4 (Interactions = Ketonazole, Rifamycine, Phénytoïne, Carbamazépine, anti rétroviraux)
- Posologie de 5 mg, jusqu'à 10 mg/j en une prise unique.
- Contre indications
 - Myasthénie
 - Glaucome par fermeture de l'angle
 - Hémodialyse et insuffisance rénale sévère (cf pharmacocinétique)
 - Insuffisance hépatique sévère

Les principes actifs actuellement disponibles

- Toltérodine(DETRUSITOL 1mg©,2mg©)
 - 2 à 4 mg en 2 prises
 - Métabolisme hépatique et élimination digestive.
 - Contre indications:
 - Myasthénie
 - Glaucome par fermeture de l'angle
 - Mégacôlon toxique
 - Rectocolite hémorragique sévère.
 - Précautions:
 - Allongement de l'espace QT
 - Inhibiteurs du CYP3A4

Traitements oraux

- **Nécessitent tous une surveillance de la tolérance**
 - Qualité de la vidange vésicale: exposent tous à la rétention urinaire
 - Effets secondaires cognitifs et généraux
- **Effets secondaires**
 - Bouche sèche : Oxybutinine+++
 - Constipation : Darifénacine+++
 - Effets centraux:
 - Trospium : pas de passage de la barrière hémato-encéphalique
 - Darifénacine : sélectif des récepteurs M3
 - Effets sur la cognition avec tous les autres

Prescription des anticholinergiques

- Initiation d'un traitement anticholinergique
 - À dose progressive
 - Respect des horaires de prises (Trospium ++)
 - S'assurer de la qualité de la vidange vésicale
 - Prévenir des effets secondaires
- Choix de la molécule en fonction des risques d'intolérance et des contraintes (nb de prise, remboursement)

Oxybutinine : Ditropan®, Driptane®, Zatur® 5 mg, 3 fois/jour (adulte)

Trospium chlorure : Ceris® 20 mg , 1 cp 2 fois par jour (>12 ans)

Tolterodine : Detrusitol® 1 mg et 2 mg, 2 mg 2 fois par jour, non remboursé SS

Solifenacine : Vesicare® 5 mg et 10 mg, 1 fois par jour, non remboursé SS)

Molécules en développement darifenacine, (Enablex*)

- Maintien d'un traitement anticholinergique

Pas d'arguments en faveur maintien d'efficacité à l'arrêt du traitement

⇒ Dose minimale efficace pour maintien de l'efficacité

⇒ Intérêt des fenêtres thérapeutiques pour favoriser resensibilisation récepteurs cholinergiques après sevrage thérapeutique en évaluation

Précautions

Fonction rénale

- Effet dose dépendant sur la fonction rénale avec
 - Fésotérodine
 - Toltérodine
 - Solifénacine
 - Trospium
- Donner préférence:
 - Oxybutinine

Fonction hépatique

- Précautions d'emploi pour :
 - Oxybutinine
 - Solifénacine
 - Toltérodine
- Indication privilégiée : **Trospium**

Les associations thérapeutiques

- Deux anticholinergiques améliorent le résultat de 30 à 40% avec un taux d'effets secondaires augmentés mais tolérable
- Permet de différer l'utilisation des autres lignes thérapeutiques toxine et enterocystoplastie
- Par exemple vésicare et oxybutinine

Suivi des anticholinergiques

- Au moins 6 semaines de prescription
- Catalogue mictionnel au mieux
- Si risque rénal faire UD pour réadapter les doses pour évaluer les facteurs de risques et l'effet préventif des thérapeutiques

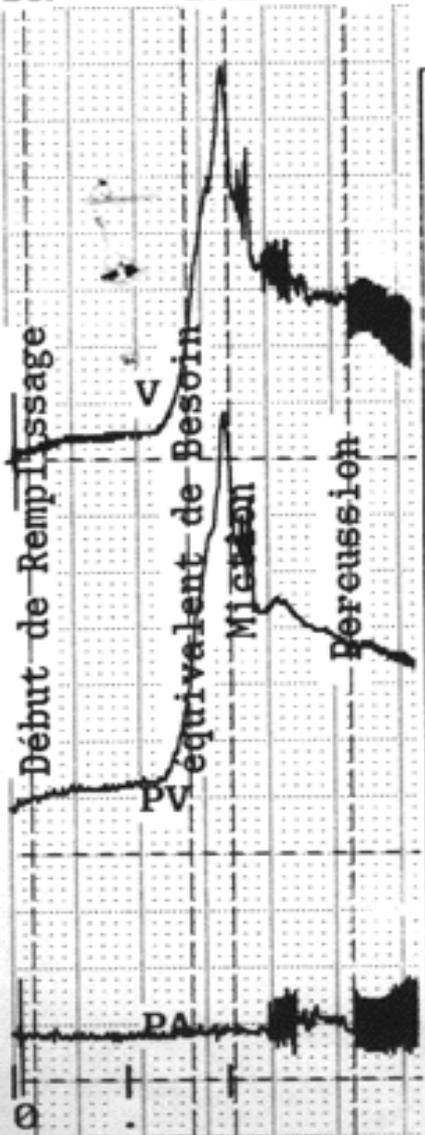
Botox AMM Neuro Aout 2012

- Seule AMM urologique
- Réalisation possible par les MPR
- Dose 200 U Botox 30 points 1ml

DR BMI PE

CYSTO II 1/1

[R]



BT: 30s/D			
Re: 1mm/s	3'07''7		
VOIES	GAIN/D		
1 V-A:.....	16cmH2O		
2 PV:.....	16cmH2O		
3 PA:.....	16cmH2O		
4 vp:.....	mlH2O		
▶ CYSTO ◀			
	Vol	Pv	C
	ml	cmH2O	
B5:	74	48	2
	50	19	3
VT:	88 ml		
Drm:	47 ml/min		

Examen du 02/03/1999 - M. RIN. J

GEYRE ELECTRONIQUE

- Avant traitement:
- Hyperactivité de vessie
 - CVF < 90 cc
 - DVS et AS
 - Inefficacité clinique des parasympholytiques

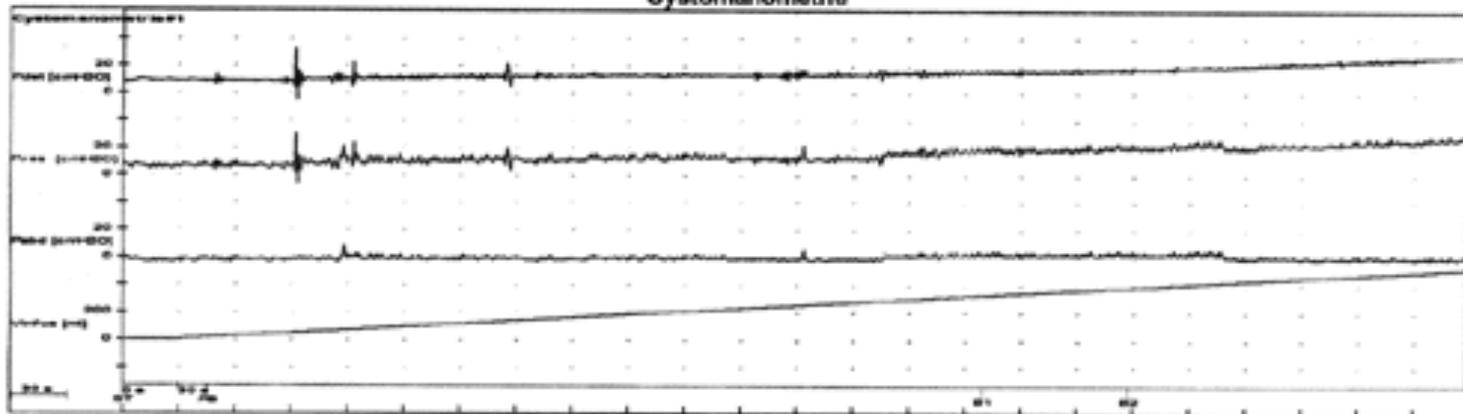
Hôpital Raymond Poincaré
Laboratoire de Neuro-Urologie
Dr Pierre DENYS
104, Bd Raymond Poincaré, 92380, Garches
Tel: 01 47 10 70 72
Fax: 01 47 10 70 73

Fiche patient

Nom du patient PR J N° du patient 3442 Date de naissance 22/01/1965

10/01/2000 15:52:16

Cystomanométrie

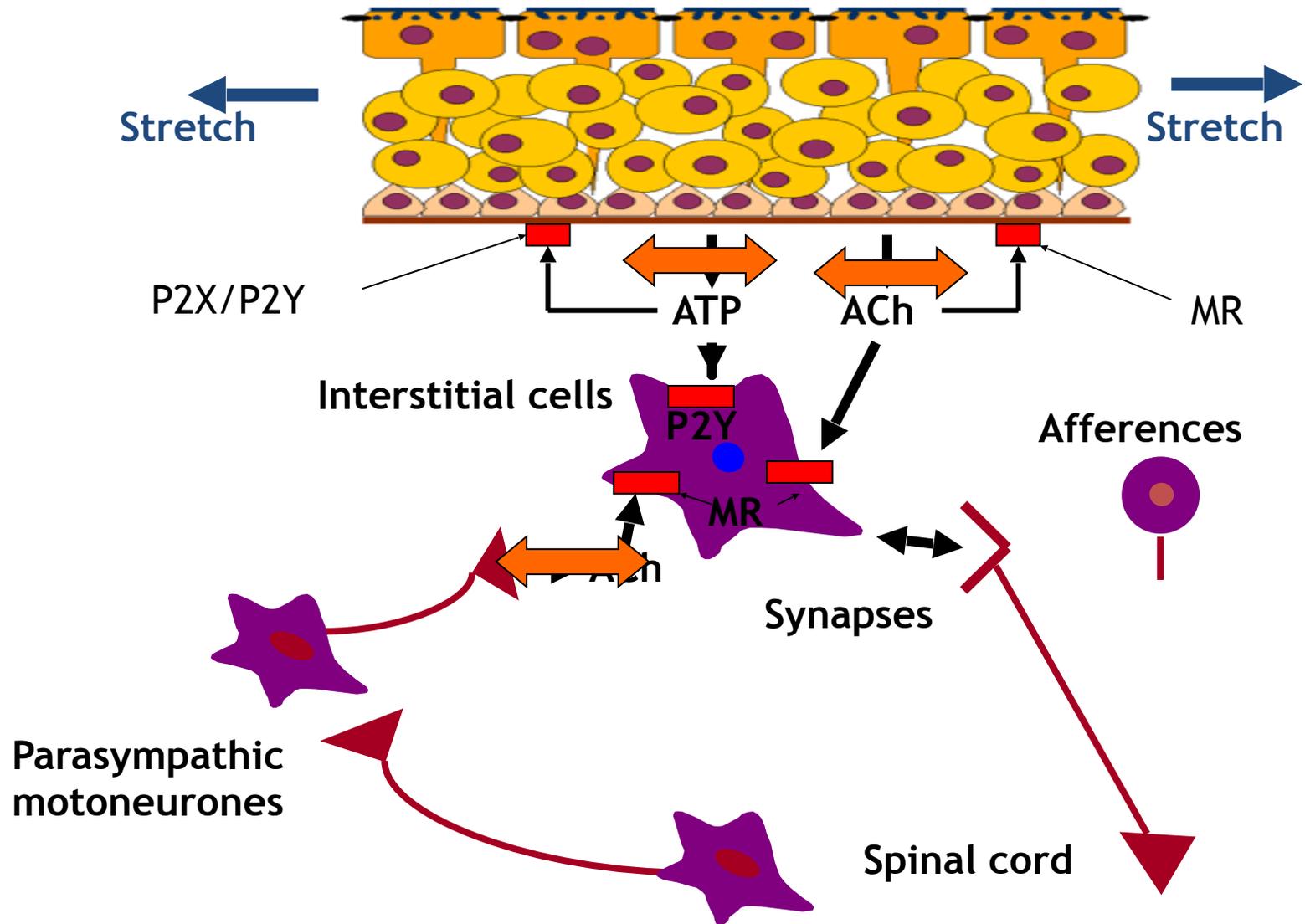


Après traitement (1 mois): toxine botulique intra-vésicale 300 UI
CVF > 600 cc, suppression de l'hyperactivité vésicale, AS

Mécanisme d'action de la toxine botulique sur le detrusor

- Action mixte probable sur les efférences et les afférences
- Diminution du relargage d'acetylcholine par les efférences
- Mais aussi
 - Inhibition du relargage du CGRP par les fibres C Chuang 2004 J Urol
 - Inhibition du relargage de l'ATP par les cellules urothéliales Khera 2004 Neurochem Int
 - Diminution de l'expression des récepteurs purinergiques et vanilloïdes chez l'homme après toxine Apostolidis J Urol 2005
 - Diminution du taux de NGF après toxine Giannantoni J Urol 2006

Action potentielle sur la modulation des afférences et de la contractilité du detrusor



La toxine botulique A pour traiter l'HD neurogène

Marcher Français : 3 spécialités pharmaceutiques à base de TB-A

3 produits différents : 3 Activités biologiques différentes



Botox 200 100 ou 50 unités / flacon (Allergan)

10 ou 5ng de complexe protéique (4,8 ou 2,4 ng de toxine).

Lyophilisat à conserver entre 2 et 8°C. 1 unité = DL50 intrapéritonéale souris

Après reconstitution < 8h conservation de 2 à 8 °C, ne pas congeler

Dysport 500 unités Speywood / flacon (Ipsen/ Speywood)

15 ng de complexe protéique. 1 unité = DL50 intrapéritonéale souris

Lyophilisat à conserver entre 2 et 8°C.

Après reconstitution < 8h conservation de 2 à 8 °C, ne pas



Xeomin (Mertz). Toxine pure (Pas de protéine associées 50 à 100 unités) Flacon 25°C solution 2 à 4 °C

Pas de facteur de conversion de dose fiable Botox/Dysport.

Seule AMM Botox Vessie neurologique

Publications neuro-vessie: 89% (24/27 études) Botox Allergan – 11% (3/27 études) Dysport, Ipsen

La toxine botulique A pour traiter l'HD neurogène

0022-0298/00/0000-0000
The Journal of Urology®
Copyright © 2000 by American Urological Association, Inc.®

Vol. 164, 995-997, September 2000
Printed in U.S.A.

BOTULINUM-A TOXIN FOR TREATING DETRUSOR HYPERREFLEXIA IN SPINAL CORD INJURED PATIENTS: A NEW ALTERNATIVE TO ANTICHOLINERGIC DRUGS? PRELIMINARY RESULTS

B. SCHURCH,* M. STÖHRER, G. KRAMER, D. M. SCHMID, G. GAUL AND D. HAURI

From the Swiss Paraplegic Centre, University Hospital, Zurich and Departments of Urology, University Hospital, Zurich and BG Unfallklinik, Murnau, Switzerland

1^{ère} Description en 2000

L'indication: HDN et ses conséquences + échec Ach + ASPI.

L'objectif: paralyser le détrusor hyperactif

La technique princeps

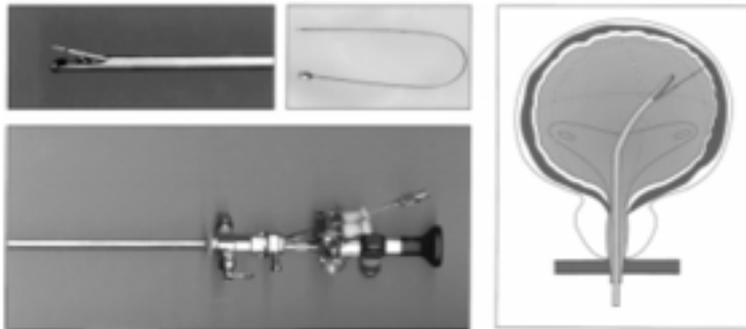
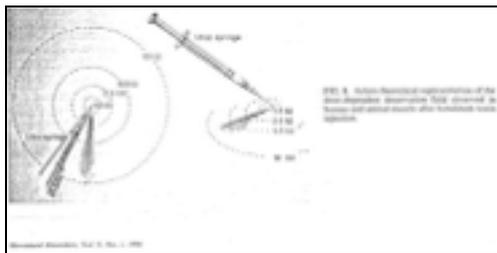


FIG. 1. Mapping of injection sites, and cystoscope and syringe needle



Injection intradétrusorienne de TBA

A. Reitz, D. Schmidt, B. Schurch.

Zurich

Synthèse basée sur les preuves

Table 2 – Botox injection protocol characteristics

First author	Dilution, U/ml	Type of cystoscope	Injection sites	No. of injections	Type of anaesthesia
Schurch [17]	6.7–10	Rigid	Dome	30	None, local, spinal, or general
Giannantoni [18]	10	Rigid	Dome	30	Sedation or spinal
Karsenty [20]	10	Rigid	Dome and base	30	None or local
Schulte-Baukloh [21]	15	Rigid	Dome, base, and trigone	40	Local, spinal, or general
Kalsi [22]	10	Flexible	Dome and base	30	Local
Giannantoni [23]	10	Rigid	Dome and base	30	Spinal or sedation
Kuo [24]	10	Rigid	Base ^a	40	General
Klaphajone [25]	20	Flexible	Dome and base	15–30	General
Popat [26]	10	Flexible	Dome and base	30	Local
Kessler [27]	10	Rigid	Dome and base	30	Unknown
Hajebrahimi [28]	10	Rigid	Dome	40	None or general
Smith [29]	10	Rigid	Base and trigone	30–40	Light sedation
Bagi [30]	10	Rigid	Dome	30	General or local
Kuo [31]	25	Rigid	Base	40	General
Reitz [19]	10	Rigid	Dome and base	30	None, local, spinal or general
Harper [32]	10	Flexible	Dome and base	20–30	Local
Kennelly [33]	10	Rigid	Dome and base	30	Intravenous sedation
Schurch [34]	10	Rigid	Dome	20–30	None or local

^a Suburothelial injection.

available at www.eurospine.com
 journal homepage: www.eurospine.com

EAU
 European Association of Urology

Review - Neuro-urology

Botulinum Toxin A (Botox®) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review

Gilles Karsenty¹, Pierre Dreyfs², Ghend Amannour³, Marlène De Sèze⁴, Xavier Comel⁵, François Heub⁶, Jacques Kerdraon⁷, Brigitte Perrouin-Verbe⁸, Alain Fuÿon⁹, Christian Szeisler¹⁰, Jean-Marc Soler¹¹, Brigitte Schurch¹², Emmanuel Charrier-Kastler¹³

available at www.eurospine.com
 journal homepage: www.eurospine.com

EAU
 European Association of Urology

Review - Neuro-urology

Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions: A European Consensus Report

Apontsis Apostolida^{1*}, Pratik Dasgupta², Pierre Dreyfs³, Selim Elwell⁴, Clare J. Fowler⁵, Antonella Giannantoni⁶, Gilles Karsenty⁷, Heinrich Schulte-Baukloh⁸, Brigitte Schurch⁹, Jean-Jacques Wynkelsa¹⁰

Comparison of injection techniques

The dilution of Botox should be 10 U/ml per site; thus, the number of injection sites depends on the total dosage being administered (ie, 30 sites for a dosage of Botox 300 U in NDO). The optimum dose for dilution of Dysport has yet to be established. B

The choice of flexible or rigid cystoscope should be left to local expertise. C

The depth and location for injections should be within the detrusor muscle outside the trigone. C

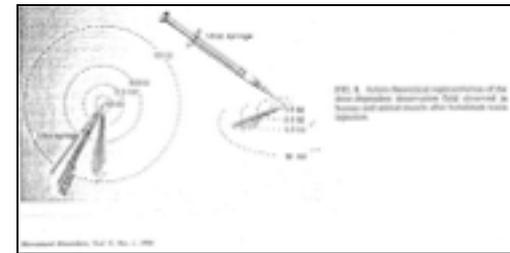
Schéma d'injection: nombres de site, dilution, localisation.

Principe: mapping vésical : 30 points (20-50)

Couverture de tout le détrusor

Diffusion depuis le point d'injection

6.6 unités Botox / 1 ml/point

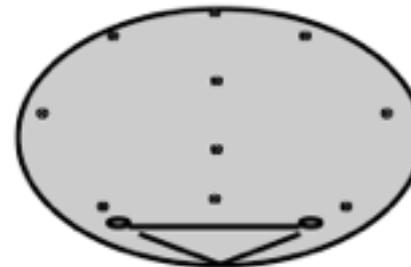
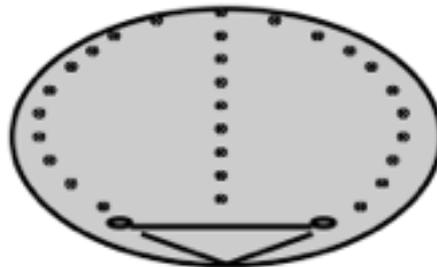


Réduction à 10 points possible

30 unités/1ml/point

Réduit : durée, douleur, risque de saignement

Limite: 3 x plus de perte si erreur technique



Matériel d'injection (cystoscopes, aiguilles)

Injections sous contrôle de la vue++

Cystoscope rigide ou souple (colonne vidéo)

4 mains en début d'expérience puis seul.

Ancillaire d'injection à développer



Faisable au fibroscope souple

Harper et al. BJU int. 2003

Diminue la douleur si sensibilité urétrale chez l'homme

Réduit le risque d'HRA chez l'homme

Nécessite aiguilles dédiées

Gestuelle spécifique



Matériel d'injection (cystoscopes, aiguilles)

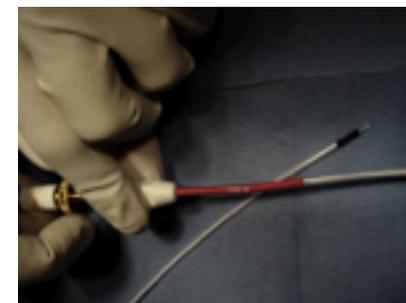
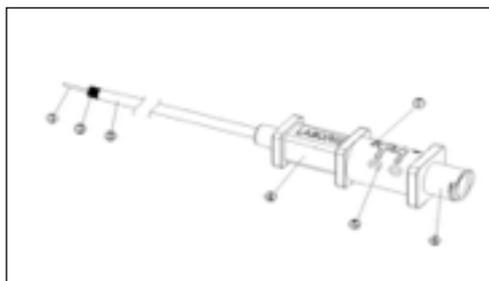
Aiguille d'injection

Législation française: usage unique+++

Aiguilles souples d'injection d'agent comblant (Reflux Vésico-Rénal)

Modèle pédiatrique, faible volume mort, embout « luer lock »

Aiguille dédiée au fibroscope souple



Coloplast-Porges (Disponible)

Laborie (1er QM 2009)

Cook ?

Préparation patient, environnement du geste.

Précautions pré-opératoires

Urines stériles. (ATB - 48 heures à partir de 10^3 UFC/ml)
Relais/arrêt anticoagulant antiagrégants plaquettaires.
Asepsie rigoureuse (bloc-opératoire, salle d'endoscopie ambulatoire)
Geste ambulatoire

Anesthésie

Anesthésie Locale

Instillation 40ml lidocaïne 1% à 2% non adrénalinée /HCO₃⁻Na 20 min.
Lidocaïne EMDA (lontoélectrophorèse)
locale urétrale chez l'homme avec pince à verge

Sédation au gaz (Kalinox, Entonox)

Parfois décevant sur la sédation

ALR, AG rares (hyperesthésie, SEP TM incomplet).

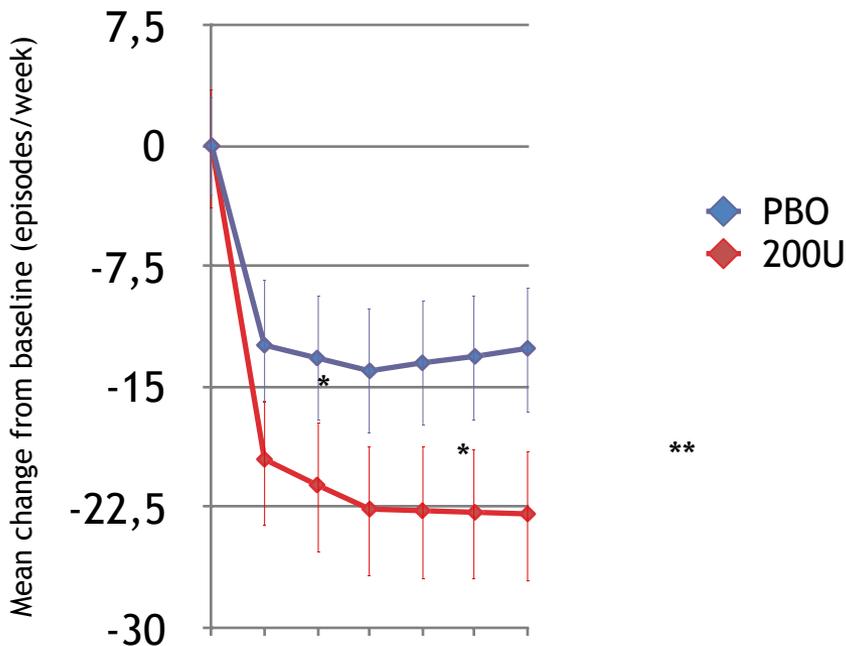
Le risque HRA:

Remplissage vésical limité.

Surveillance tensionnelle (dérivés nitrés ou anti-calcique d'action rapide prêts)
Installation jambe écartée basses (si HRA connue ou possible)

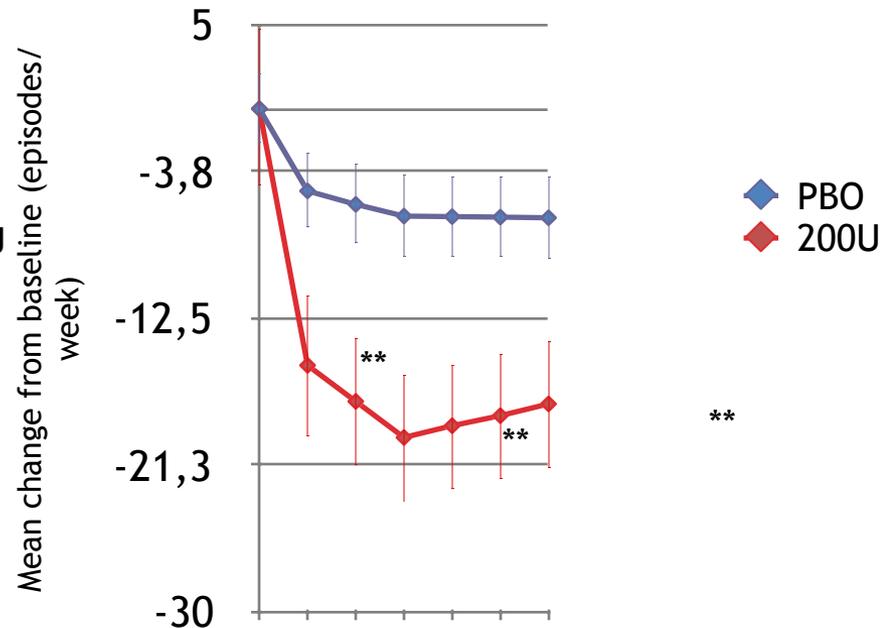
Changement par Rapport à la Ligne de Base du Nombre d'Episodes d'IU par Etiologie (515/516 "poolées")

Patients SEP (N=381)



Valeur à la ligne de base 32.7 par sem

Patients BM (N=310)

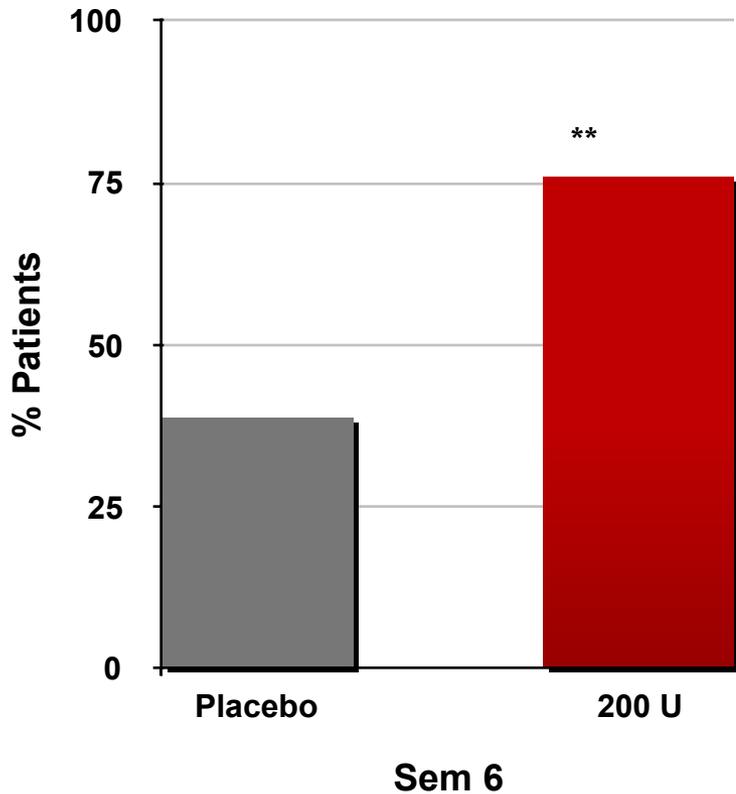


Valeur à la ligne de base 30.5 par sem

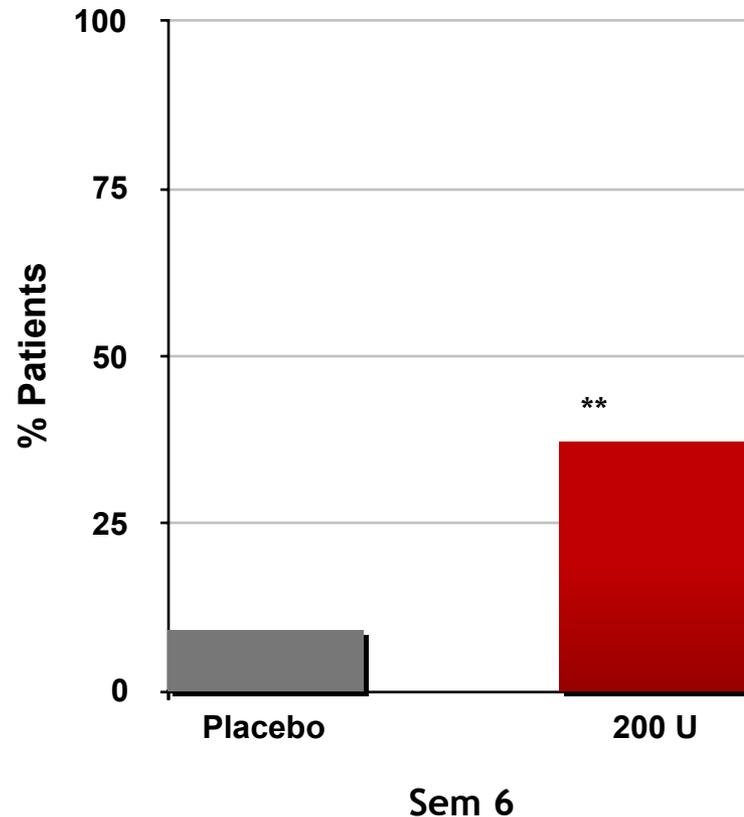
* p = < 0.05; ** p = < 0.001 différence vs placebo; Intervalle confiance 95%

Proportion de Répondeurs à Sem 6 (études 515/516 "poolées")

50% diminution / à ligne de base



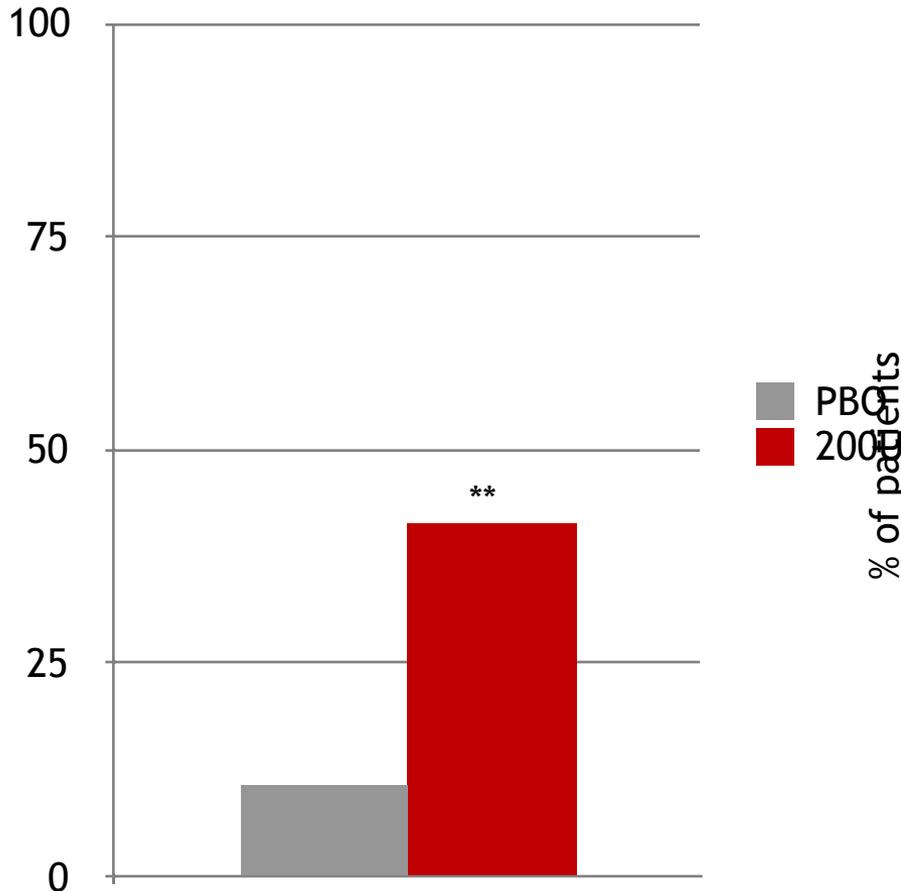
100% diminution / à ligne de base, Patients 'Continent'



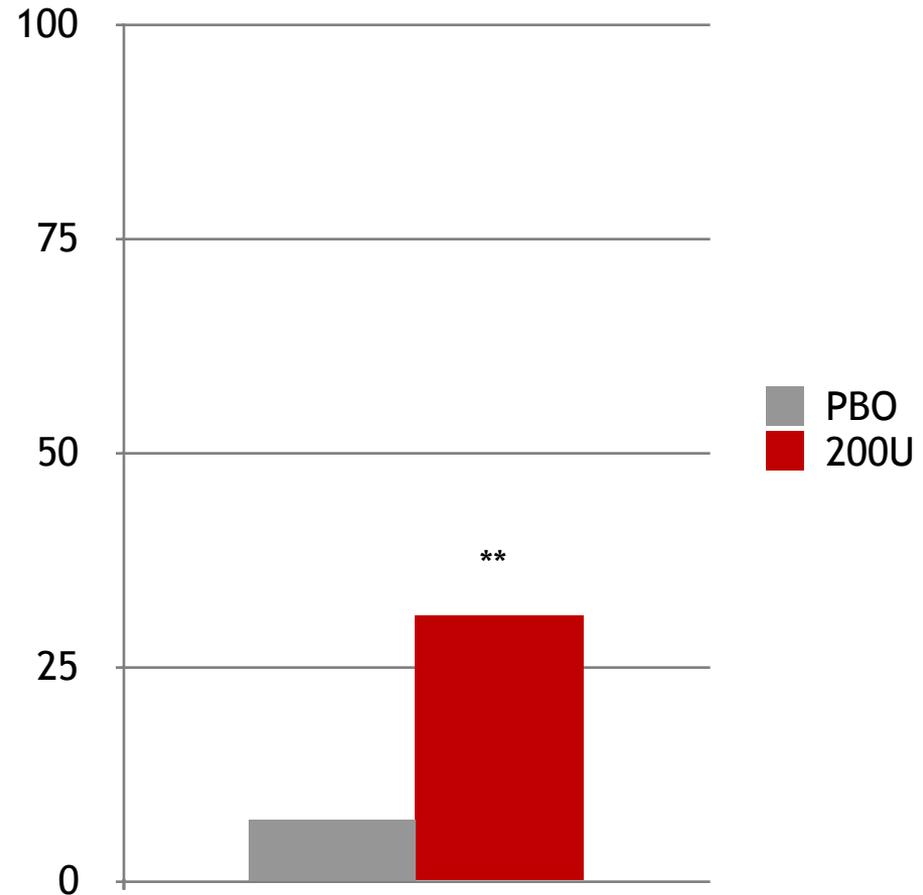
** p= <0.001 comparaison entre les groupes

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

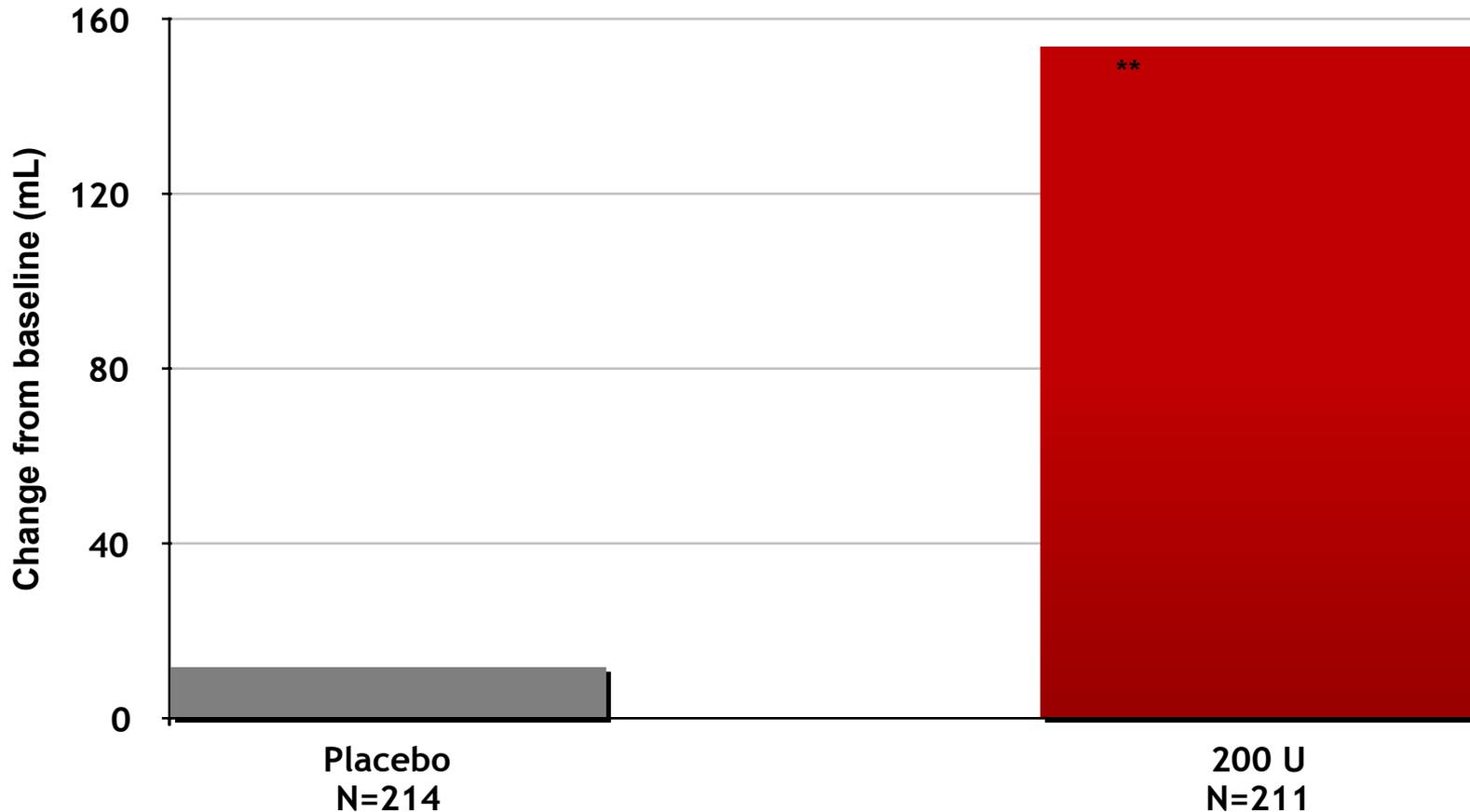
Patients SEP (N=381)



Patients BM (N=310)



Changement par Rapport à la Ligne de Base de la CCM à Sem 6 (515/516 "poolées")

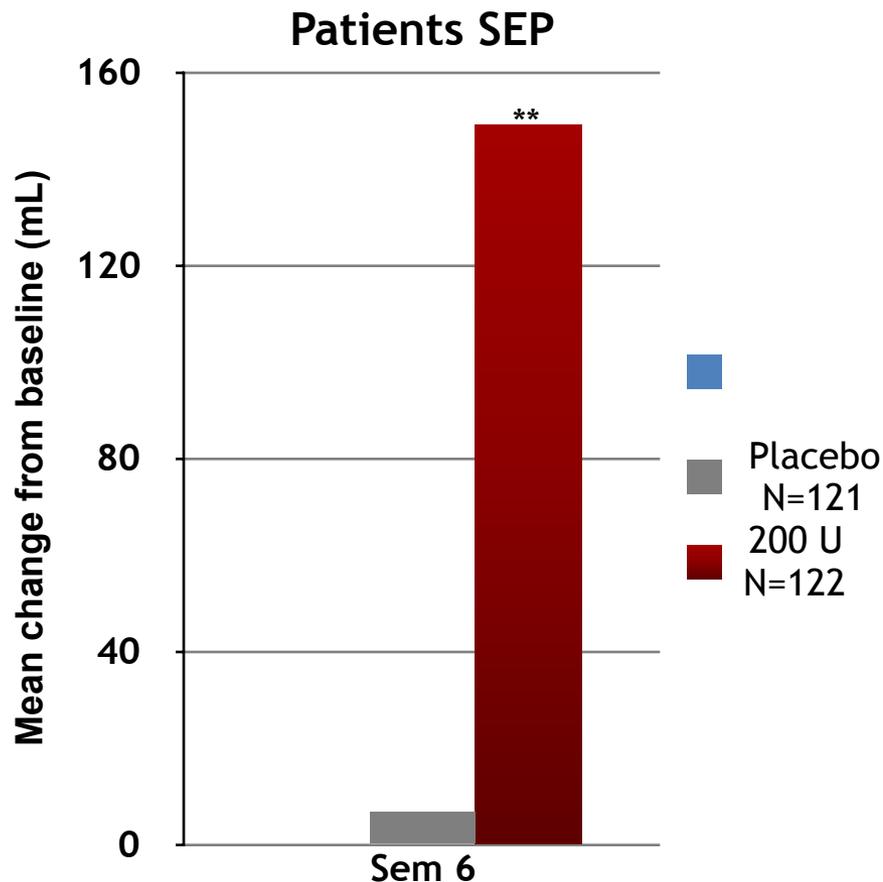


Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 253.5 mL, 200 U = 250.2 mL

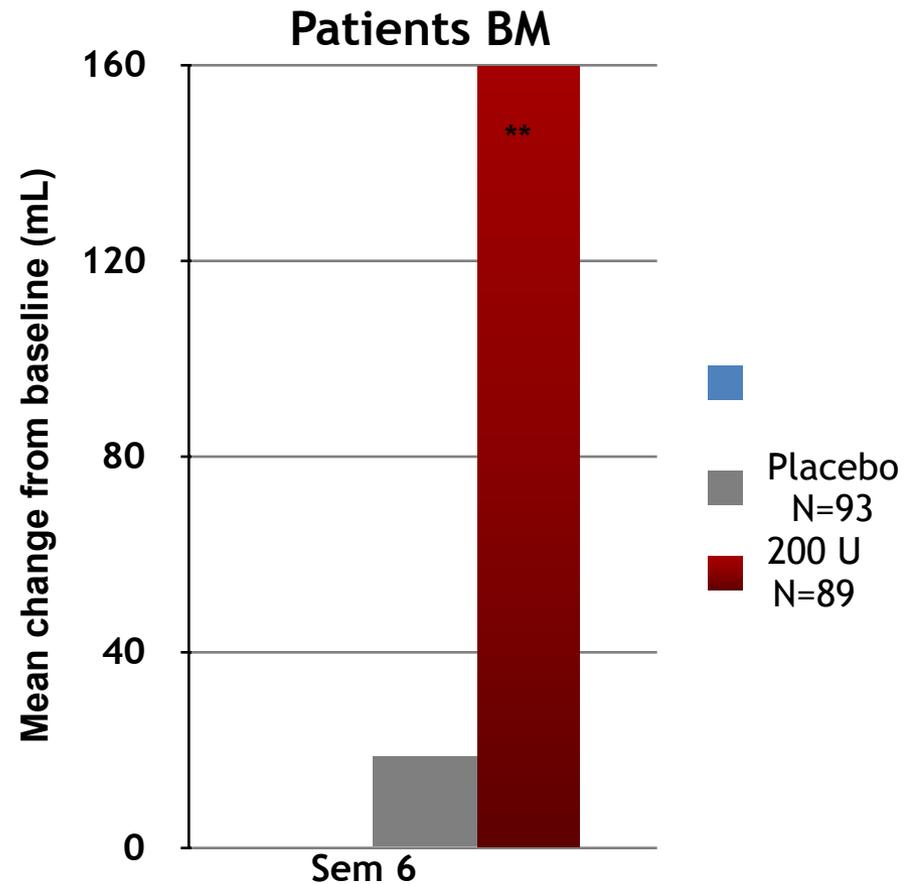
** p= <0.001 différence significative versus placebo; Intervalle de confiance 95%

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

- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP, BM



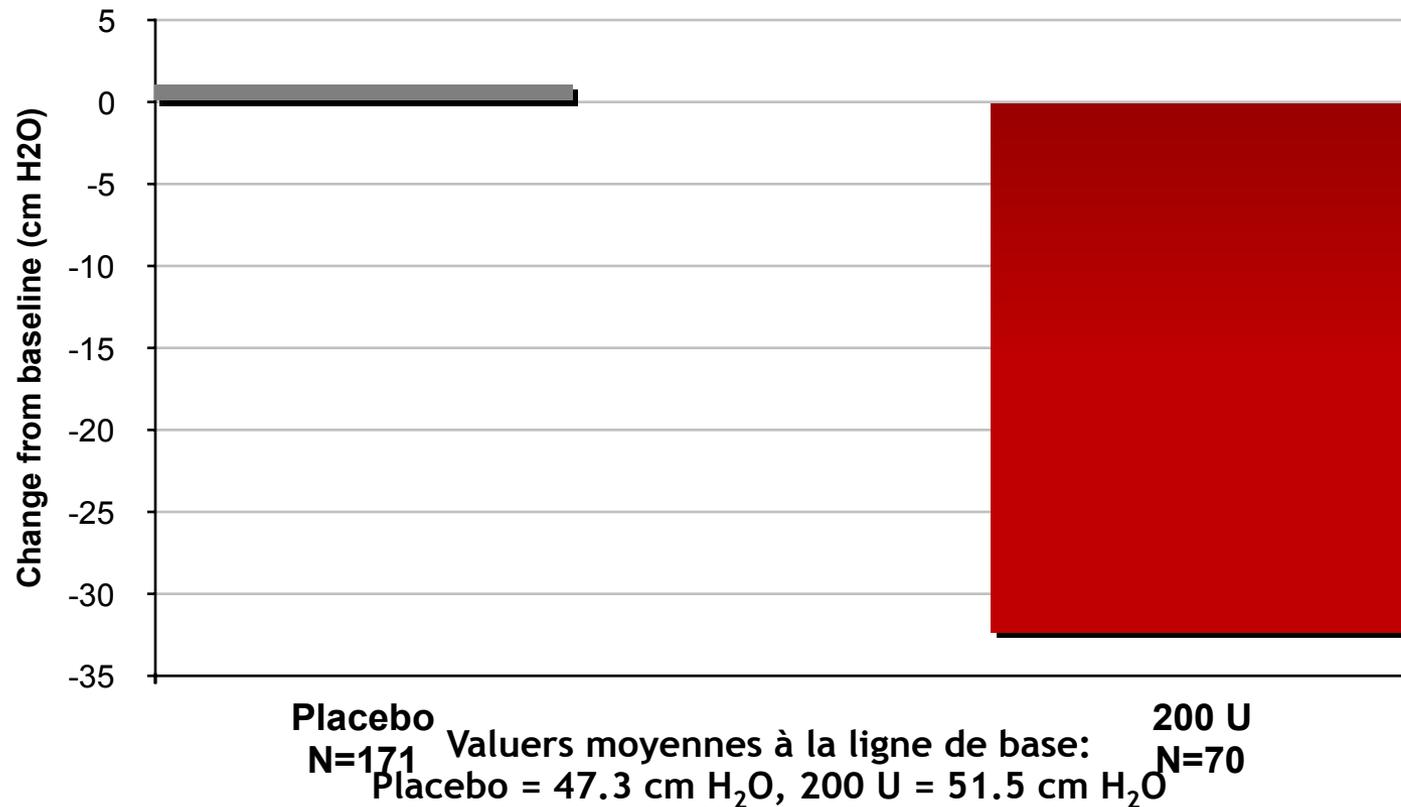
Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 240.5 mL, 200 U = 251.3 mL



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

** p= <0.001 différence significative versus placebo

Changement par Rapport à la Ligne de Base de la P° dét max à la 1^{ière} CNID à Sem 6 (515/516 "poolées")

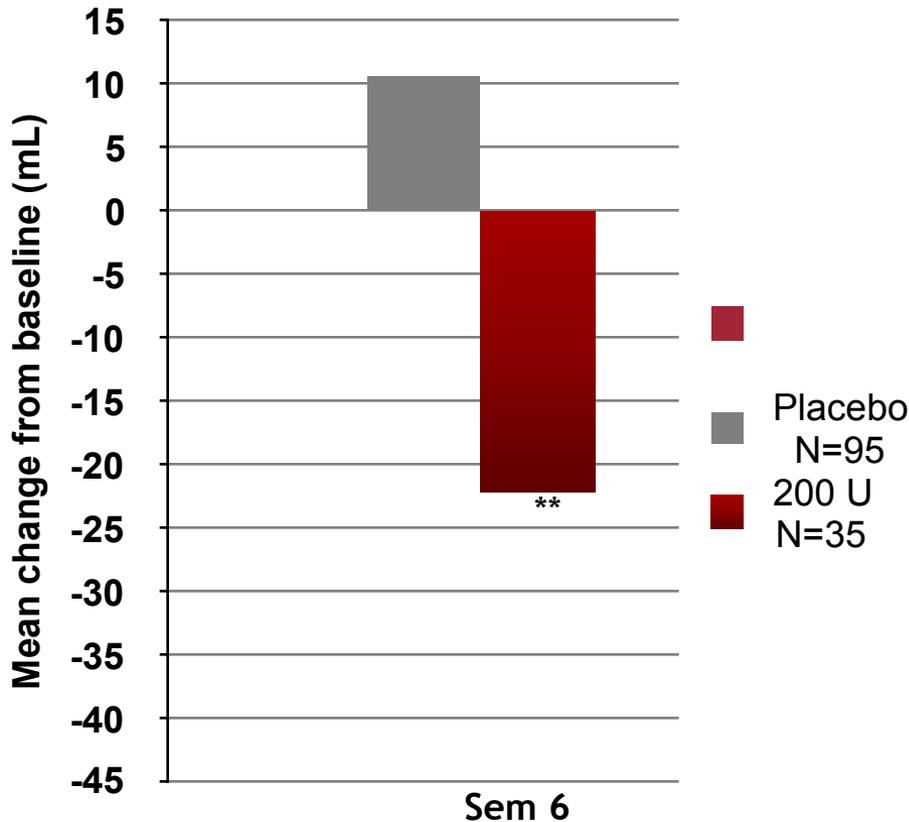


** p= <0.001 différence versus placebo; intervalle de confiance 95%

Changement par Rapport à la Ligne de Base de la P° dét max à la 1^{ère} CNID à Sem 6

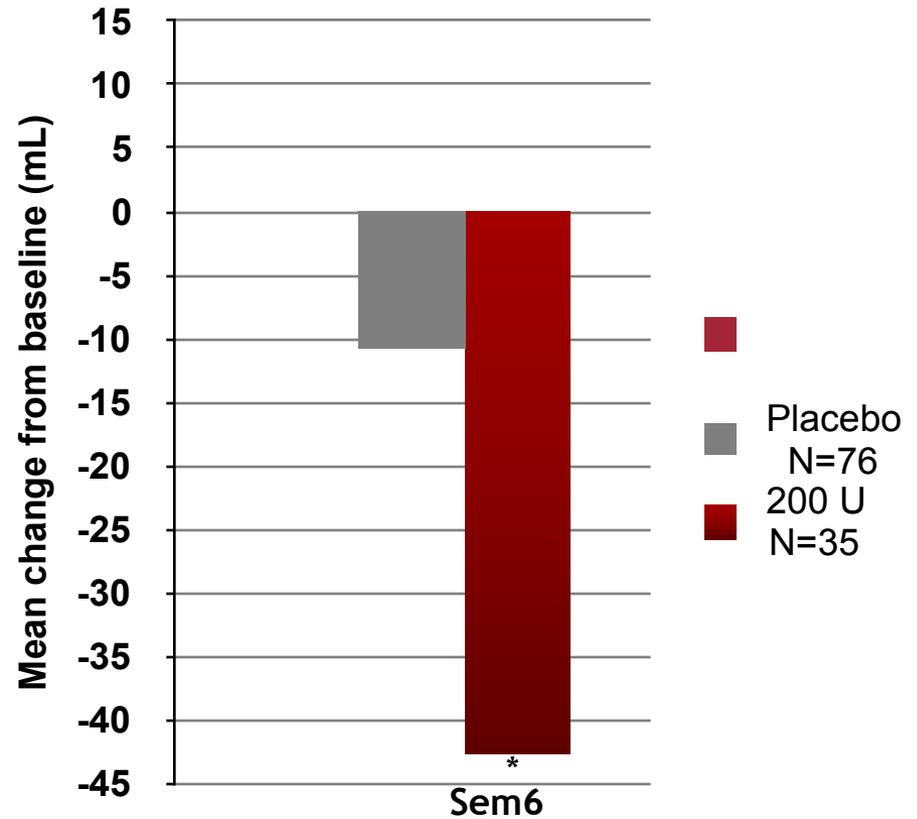
- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP, BM

Patients SEP



Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 40.6 cm H₂O, 200 U = 41.6 cm H₂O

Patients BM



Valeurs moyennes à la ligne de base :
Placebo = 55.2 cm H₂O, 200 U = 64.7 cm H₂O

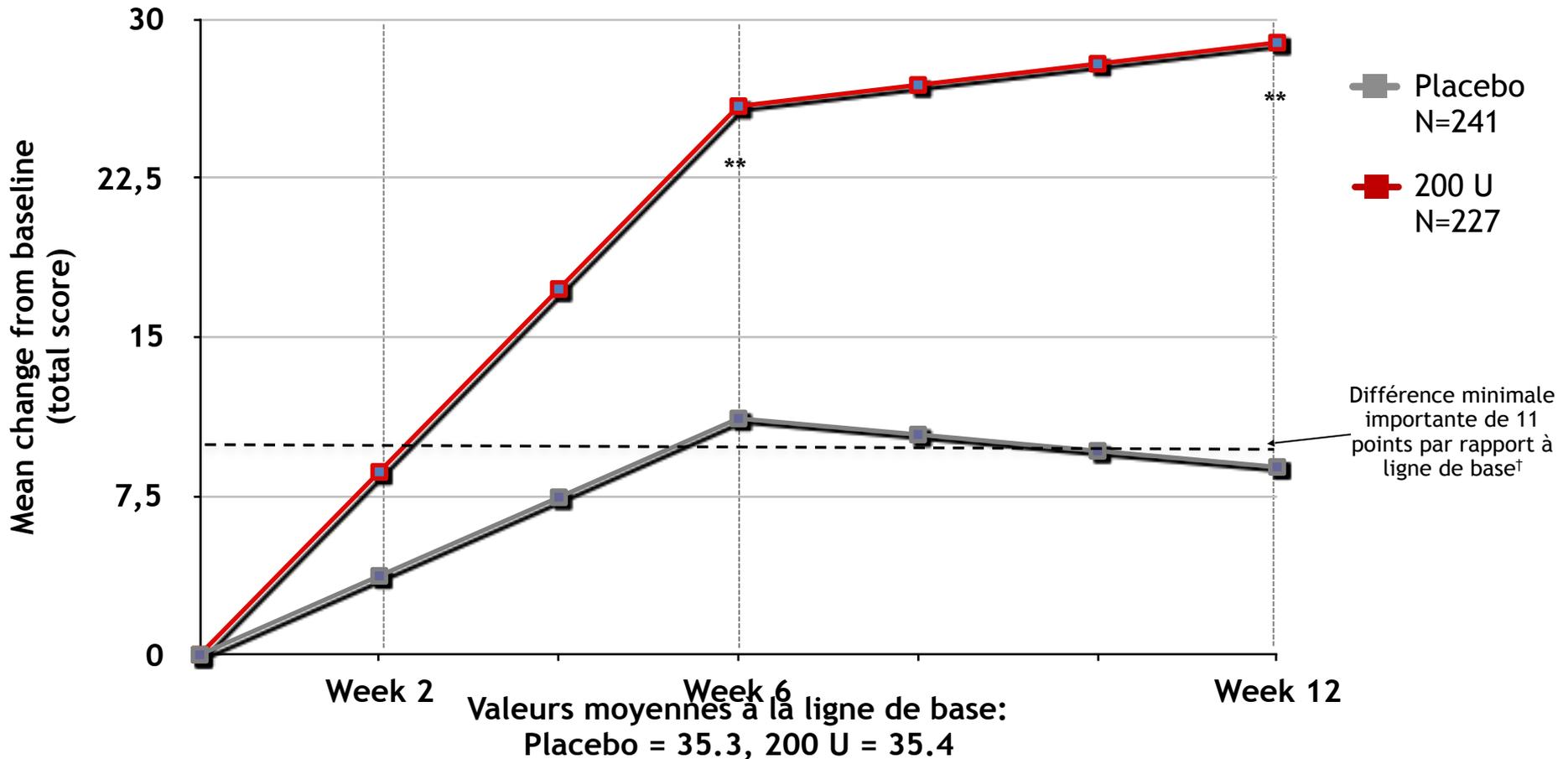
* p= < 0.05; ** p= <0.001 différence significative versus placebo;
Intervalle de confiance 95%

Qualité de Vie et Satisfaction Patients

- Score I-QOL total (paramètre secondaire)
- Objectif principal atteint par le patients

Changement par Rapport à la Ligne de Base du Score I-QOL Total ††

- ▶ Pooled
- ▶ 515/516
- ▶ MS,SCI



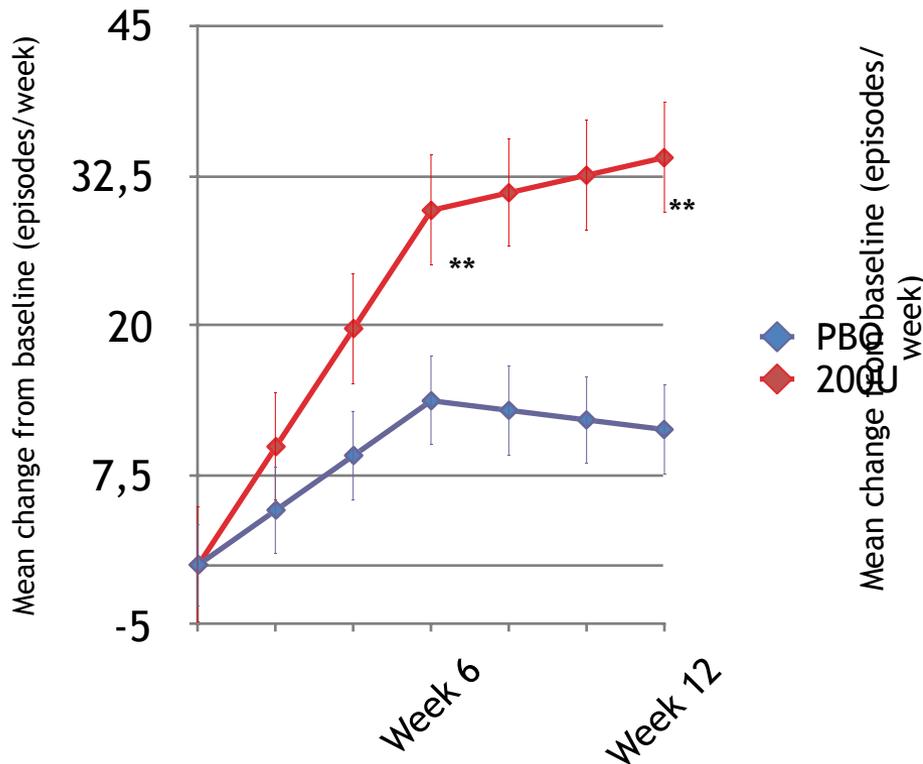
** p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo;

†† As measured by the incontinence QOL questionnaire

† Wagner TH et al. *Urology*. 1996;47:67-71.

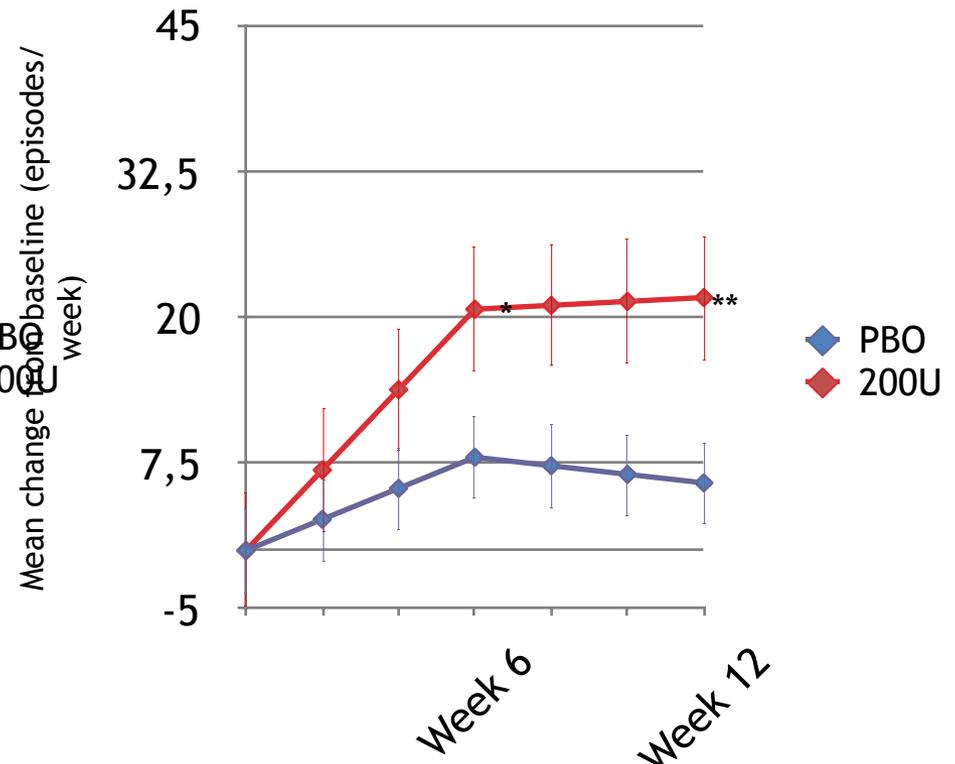
Changement par Rapport à la Ligne de Base du Score I-QOL Total par Etiologie (515/516 "poolées")

Patients SEP (N=381)



Valeur moyenne: 32.7 par sem

Patients BM (N=310)



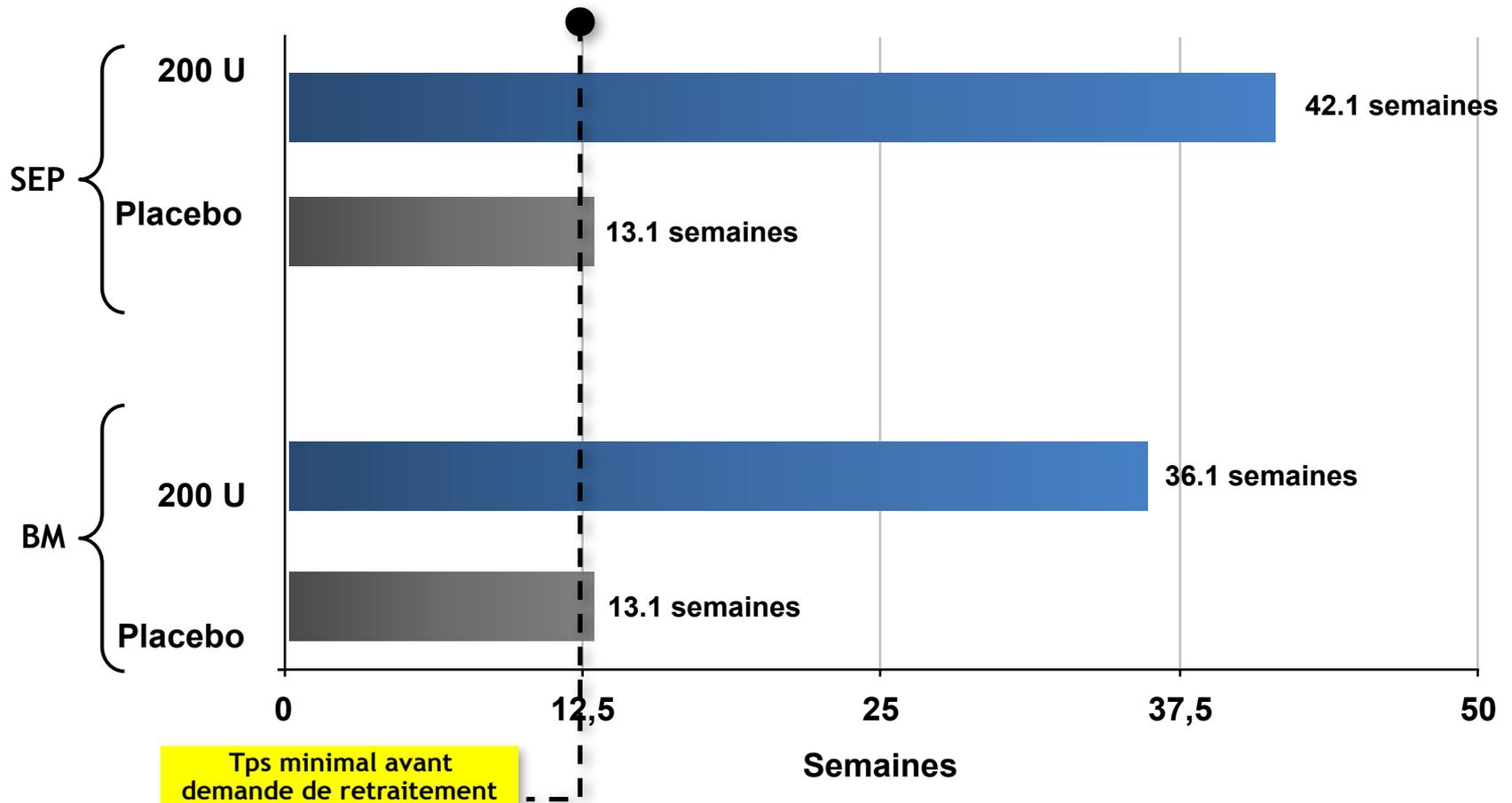
Valeur moyenne: 30.5 par semaine

* p= <0.05; ** p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo; 95% CI plotted

Durée de l'Effet

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

Pourquoi respecter l'AMM

EI (Terme le plus proche)	1 ^{ère} 12 Sem du Cycle 1			Durée totale du Cycle 1		
	PBO (N=272)	200U (N=262)	300U (N=235)	PBO (N=272)	200U (N=262)	300U (N=235)
UTI	17.3 %	24.4 %	29.8 %	35.7 %	49.2 %	53.2 %
Urinary retention	2.9 %	17.2 %	20.9 %	2.9 %	17.2 %	21.3 %
Muscular weakness	1.8 %	1.5 %	1.7 %	1.8 %	3.8 %	5.5 %
Diarrhoea	2.2 %	1.5 %	3.0 %	3.7 %	4.2 %	5.5 %
Haematuria	2.9 %	3.8 %	6.0 %	3.3 %	5.0 %	6.8 %
Nasopharyngitis	2.2 %	1.1 %	1.7 %	2.6 %	3.8 %	5.1 %
MS relapse*	1.1 %	0.4 %	2.1 %	2.2 %	1.9 %	5.1 %
Fatigue	1.1 %	3.8 %	2.1 %	2.6 %	6.1 %	3.0 %
Pyrexia	2.9 %	4.2 %	0.9 %	4.0 %	6.1 %	2.6 %
Constipation	1.5 %	1.5 %	4.3 %	2.6 %	4.2 %	4.7 %
Autonomic	0.4 %	1.5 %	1.7 %	0.4 %	1.5 %	1.7 %

*L'exacerbation des poussées de SEP devaient être rapportée selon les symptômes et signes de chaque individu, néanmoins le terme général "Poussée de SEP" a été enregistré pour un total de 23 patients (18 EIs sérieux, 5 non-sérieux) en plus, ou au lieu, des signes et symptômes de poussées. L'exacerbation des poussées de SEP a été analysée grâce à une page spécifique dédiée dans le dossier patient

Quand évaluer

- Prévenir le patient du délai d'efficacité
- Information sur le risque d'hématurie
- Refaire le bilan à 6 semaines
 - Catalogue, bud
 - Et bilan annuel (écho, bud, clairance de la créatinine)
- Evaluer le délai d'efficacité
 - Soit on attends la reprise des fuites
 - Soit on réinjecte systématiquement à 6 mois et on repousse à chaque injection de 15 jours
 - Soit on reste à 6 mois en cas d'injection conjointe avec spasticité avec adaptation des doses

Que faire en cas d'effets secondaires généraux

- Littérature extrêmement pauvre sur ce sujet
- Les tableaux cliniques habituels
 - Le flue like syndrom
 - Dans les jours qui suivent l'injection
 - Disparition spontanée
 - Diminuée depuis les nouvelles générations de toxine

Les effets secondaires

- La diffusion de la toxine
 - Mécanisme inconnu (diffusion sanguine ou transport rétrograde)
 - Apparaît dans les 15 jours qui suivent
 - Tableau de faiblesse généralisée mais aussi troubles végétatifs (visuels, sécheresse buccale)
 - Sans modification de la sensibilité
 - Modification des capacités fonctionnelles
 - Sportives
 - De vie quotidienne (transferts....)
 - Cinétique souvent parallèle à ce qui est connu dans le muscle strié

La diffusion générale

- Diagnostique positif
 - EMG fibre unique dans les territoires sus lésionnels a faire et à refaire pour affirmer le diagnostique
- Diagnostique différentiel
 - Poussée de SEP
 - Syrxinx....
 - Myasthénie
- Ne pas oublier d'en faire une étude précise du retentissement fonctionnel en particulier respiratoire
- Ne pas oublier qu'un para peut avoir
 - Une myasthénie ou un syndrome de lambert eaton

Quelles conséquences

- Aucune recommandation disponible
- Arrêter ou diminuer la dose
- Peut survenir à n'importe quel moment de l'histoire des injections pour un même patient

En cas de perte d'effet

- Vérifier l'absence d'épines irritatives
- Refaire une toxine même dose avant de faire les autres propositions thérapeutiques
- Augmenter la dose hors AMM (consentement éclairé du patient)
- Si inefficace rediscuter les alternatives thérapeutiques en fonction de l'indication et des souhaits du patient

La place de la toxine dans l'algorithme thérapeutique

- Défini aujourd'hui par l'AMM en France
 - Deuxième ligne de traitement
 - Après échec des parasymphicolytiques
 - Chez sep et bm sous autosondages
- Mais variable selon les pays (NDO global aux US)
- Quid des questions à résoudre
 - Parkinson
 - Sep sans autosondages
 - AVC ...
- Relation dose/rétention en fonction des pathologies doit être établi

Hyperactivité du detrusor et dyssynergie

Contenance et sondage

Parasympatholytiques

Toxine botulique

Enterocystoplastie

Miction réflexe

Alpha bloquants

Toxine botulique dans le sphincter

Sphinctérotomie

Contenance sans sondage

Stimulateur de brindley

Hyperactivité sans dyssynergie

- Parasympathicolytiques
- Puis neuromodulation quelqu'en soit la technique stimulation SPI ou S3
- Puis toxine faible dose (100U Botox) en cas d'échec mais risque élevé de rétention