

Atelier Anticholinergiques

Pr. G. Amarenco

Vendredi 11 Mai 2012
Veyrier du Lac, Les Pensières

Séminaire Pratique du DIU de Neuro-Urologie et d' Urodynamique

Programme

- Choix, doses, précautions et contre indications.
- Anticholinergiques et patients neurologiques
- Quand juger d' un échec ou d' un échappement?
- Anticholinergiques dans l' algorithme thérapeutique de l' hyperactivité vésicale.

Choix, doses, précautions et contre indications

Physiopathologie de l' hyperactivité vésicale Quatre observations déterminantes

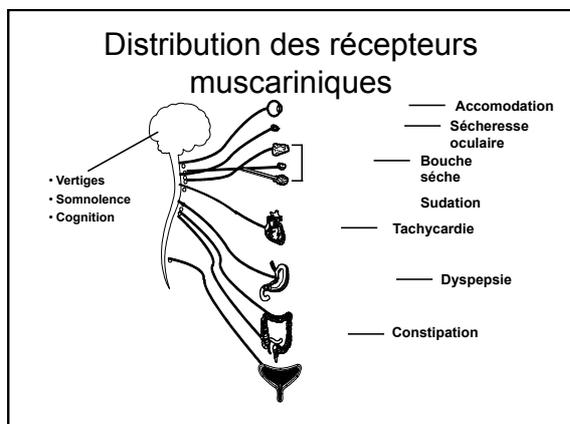
Griffiths D et al. J Urol 2005
Andersson KA et al. Pharmacol Rev. 2004

Quatre isoformes de récepteurs muscariniques

Para Σ

Hegde SS, Br J Pharmacol, 2006

Représentation schématique des sites d' action périphérique des molécules anti muscariniques sur les récepteurs muscariniques M (M2/M3).
ACh : Acétylcholine. N.Nicotinique. P : Récepteur Purinergique (P2X3,P2Y).

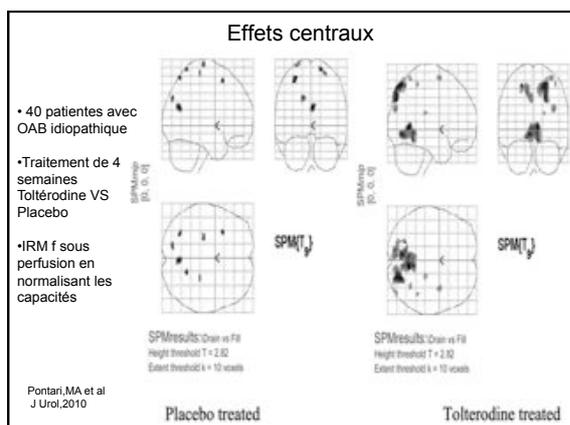


Effets sur le SNC

- Tous les sous types de récepteurs muscariniques (M1-M5) sont présents au niveau du SNC.
- Rôle central des récepteurs M1 dans la cognition. Les études sur souris KO et pharmacologiques montrent que le blocage M1 altère les apprentissages.
- Le blocage sélectif des récepteurs M2 améliore certaines tâches cognitives.
- Pas de rôle évident des récepteurs M3 dans la cognition (souris KO)

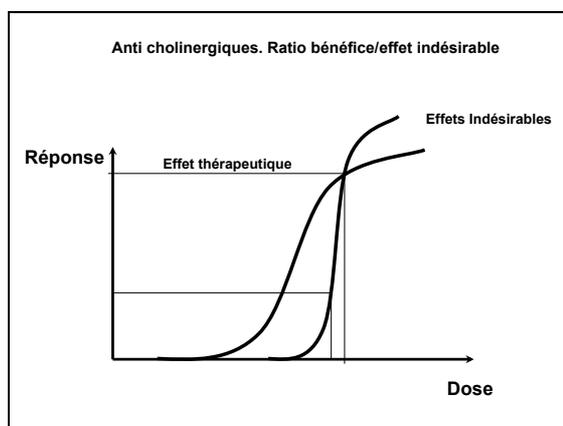
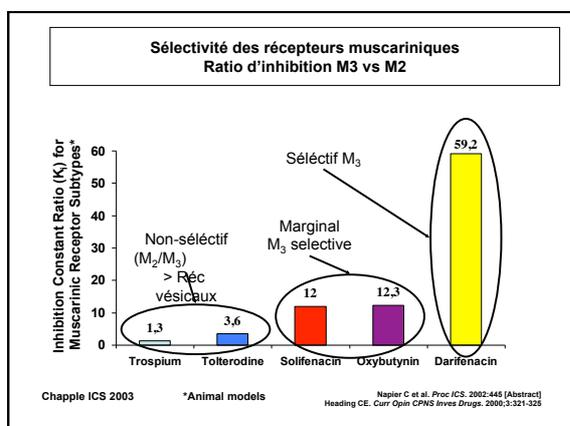
Priorité
molécules **sélectives** des récepteurs M2 M3
ne passant pas la **barrière HM**

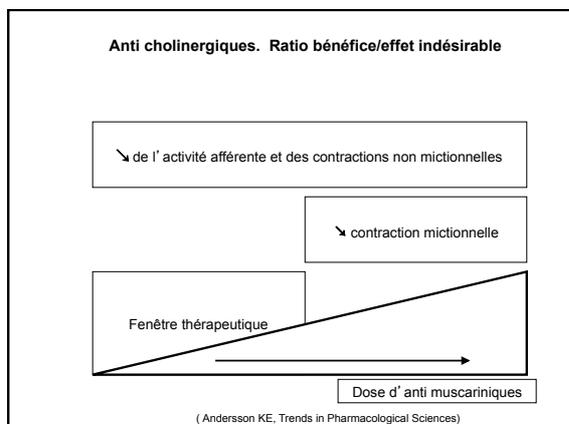
Wei J et al, J. Neurochem, 1994.
Anagnostara, SG et al, Nat. Neurosci, 2003
Yamada M et al, Nature, 2001



Urosélectivité: Modification de la densité et de l' isoforme des récepteurs muscariniques du détrusor en situation pathologique

	M2	M3	Densité en récepteurs
Vessie Sénile	↗		N ou ↘
Vessie Spinale			↘
Obstacle	↗	↘	↗
Cystite interstitielle	↗	↗	↗
Diabète	↗	↘	↗





- Qualités requises pour l'anti muscarinique idéal**
- Efficacité
 - Suppression des contractions dérusorienne non mictionnelles.
 - Sans effet sur la contraction dérusorienne mictionnelle
 - Suppression de l'urgenterie
 - Augmentation de la capacité vésicale
 - Uro sélectivité
 - Action exclusive sur la vessie / aux autres effets atropiniques.
 - Phénotypes de récepteurs bien spécifiques à des cadres pathologiques (Age,vessie spinale,obstruction, diabète,cystite interstitielle)
 - Affinité pour l'organe
 - Doses minimales requises pour les effets cliniques
 - Durabilité de l'effet
 - Durabilité
 - Limiter les phénomènes d'échappement

Produit	Dose	Voie	Fréquence
Belladonna and opium	0.375 mg ER capsule	Orale	1-2 Tablets Twice Daily
Darifenacin	7.5 mg, 15 mg tablet	Orale	Once to Twice Daily
Dicyclanide	10 mg capsule, 20 mg tablet	Orale	1-2 Doses 3-4 Times Daily
Emmefenazine	15 mg/5 mL syrup	Orale	1-2 Doses 3-4 Times Daily
Fesoterodine	4 mg, 8 mg tablet	Orale	Daily
Flavoxate	100 mg tablet	Orale	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/1 g patch, 100 mg/1 g transdermal gel	Orale, Transdermal	2-4 Times Daily, 2-4 Times Daily, Daily, Twice Weekly, Daily
Propantheline	15 mg tablet	Orale	1-2 Tablets 4 Times Daily
Propriverine	15 mg tablet, 30 mg ER capsule	Orale	1-4 Tablets 3 Times Daily, Daily
Solifenacin	5 mg, 10 mg tablet	Orale	Daily
Tolterodine	1 mg, 2 mg tablet, 2 mg, 4 mg ER capsule	Orale	Twice Daily, Daily
Tropium	20 mg tablet, 60 mg ER capsule	Orale	Twice Daily, Daily

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

DCI	Noms commerciaux	Voie d'administration	Dose usuelle (mg/litre)	Remboursement %
Oxybutynine	Ditropan®, Driptane ou génériques	Orale	5 à 15 mg	Oui 35 %
Tolterodine	Detrusitol®	Orale	2 à 4 mg	Non
Solifenacin	Vesicare®	Orale	5 à 10 mg	Non
Chlorure de tropium	Céris®	Orale	40 mg	Oui 35 %
Flavoxate	Urilipax®	Orale	200 à 600 mg	Oui 35 %

Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults (Review)

Albano AA, McKinlay J, Perick K, Seவர் L

available at www.sciencedirect.com
www.cochrane.org

eu European Association of Urology

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder

Giacomo Novara^a, Antonio Galfano^b, Silvia Secco^a, Carolina D'Elia^a, Stefano Cavallari^a, Vincenzo Ficarra^a, Walter Artibani^{b,c}

^aI.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova, Italy
^bDepartment of Oncological and Surgical Sciences, Urology Clinic, University of Padua, Italy

Antimuscariniques

Nom Générique	DOSES	Voie	Rem SS
OXYBUTYNINE	<i>Ditropan</i>	IR: 2.5 mg; 5 mg	Oral (tds) +
	<i>Driptane</i>	ER: 5 mg; 10 mg	Oral (od) +
	?	36 mg/patch	Transdermal
TOLTERODINE	<i>Detrusitol</i>	IR: 1 mg; 2 mg	Oral (bd) -
TROSPIUM	<i>Céris</i>	20 mg	Oral (bd) +
SOLIFENACIN	<i>Vesicare</i>	5 mg; 10 mg	Oral (od) +
DARIFENACIN	<i>Enblex?</i>	7.5 mg; 15 mg	Oral (od)

- Les questions posées**
- Quel anticholinergique de première intention?
 - Quel dosage?
 - Quelle formulation?
 - Quelle voie d'administration?
 - Quel anticholinergique de deuxième intention?

Les données repères

- Amélioration de l'efficacité avec l'augmentation des doses, au prix d'une augmentation des EI.
- Bénéfice global des formes à LP/ LI tant sur l'efficacité que la tolérance.
- Pour les formes à LI: meilleure tolérance de la Toltérodine/ Oxybutinine.
- Toltérodine LP=Oxybutinine LP
- Pas de bénéfice supplémentaire des formes trans dermiques vs orales (intolérance locale> effets systémiques).

Novara G et al, Eur Urol, 2008

Les principes actifs actuellement disponibles

- **Chlorure de Trospium (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

- Les anticholinergiques oraux restent le traitement de première intention de l'hyperactivité vésicale (ICS, ANDEM...).
- Peuvent être prescrits sans exploration urodynamique préalable
- 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

Anticholinergique et syndrome d'hyperactivité vésicale

- **Intérêt thérapeutique établi:** Cochranes, méta-analyses, >60 études NP1/NP2
 - Efficacité en fin de ttt chez près de 60% des patients
 - Nb miction, nb fuites, urgencye, impression globale patient, +/- qualité de vie
 - CVF, VR, +/- compliance
 - Supériorité de 15% versus placebo, en dépit fort effet placebo (→ 40%)
 - Supériorité vs reprogrammation pour symptôme et subjective, mais pas % guérison
 - Mais efficacité partielle:
 - Nb miction (-5/sem), nb fuites (-4/sem) par rapport placebo, CV + 50 ml
 - Valeur individuelle et durabilité d'une amélioration partielle? Jusqu'à 50% d'abandon à 6 mois
 - Effets à long terme:
 - Fort taux d'échappement rapporté dans travaux ouverts (→ 48%)
 - Pas de données sur maintien d'efficacité après arrêt ttt
 - Pas d'argument pour la supériorité d'un agent par rapport à l'autre
 - Peu d'étude sur l'intérêt des fenêtres thérapeutiques.

Oxybutynine	1	A
Toltérodine, Trospium Chloride	1	A
Darifénacine, Solifénacine	-	-

(Alhasso 2007, Nabi 2007, Hay Smith 2005, Abrams 2007...)

Anticholinergique et hyperactivité vésicale

Tolérance médiocre

Particulièrement premières génération et forme à libération immédiate
Effets secondaires muscariniques et centraux > au placebo (triple sécheresse buccale)
Variable selon molécules (→ 97% sous oxyb IR), nouveaux agents mieux tolérés ?
(Alhasso 2007, Nabi 2007, Hay Smith 2005, Abrams 2007...)

Effets secondaires centraux en partie dépendant du franchissement de la barrière hémato-méningée (lipophilie, taille moléculaire, polarité)



- Faible passage BHE de la Toltérodine et Trospium

- Pas de modification de l'EEG, de la mémoire ni de syndrome confusionnel sous Toltérodine chez les personnes âgées *Malone-Lee J Am Geriatr Soc 2001;49(10):1151-1154* *Urol 2000; 163(4): 226*

Fésotérodine, Imidafénacine sans AMM, études de phase III en cours

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)
 - Oxybutynine : 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
 - Solifénacine : Vesicare® 5 mg et 10 mg, 1 fois par jour, non remboursé SS)
 - Molécules en développement darifénacine, (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

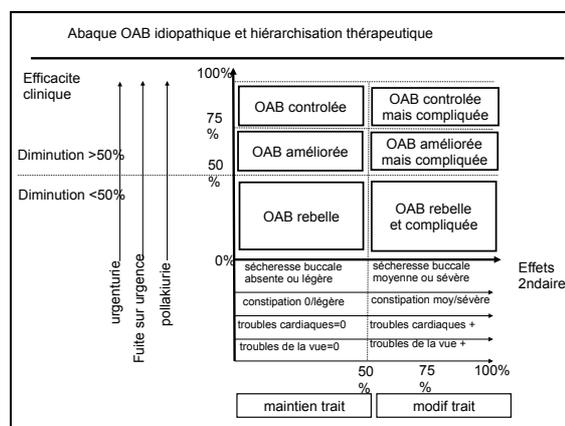
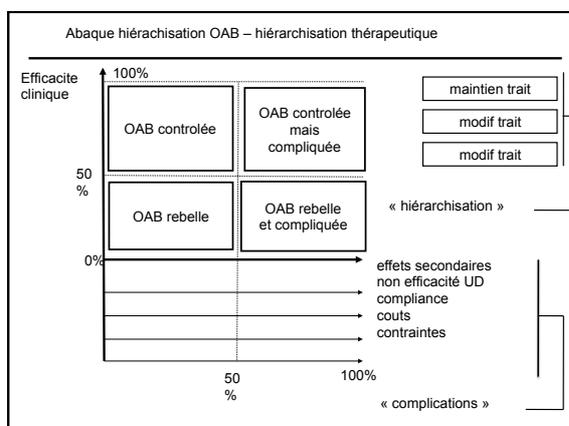
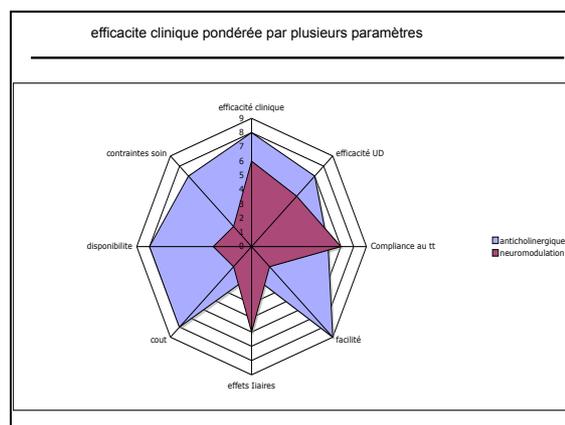
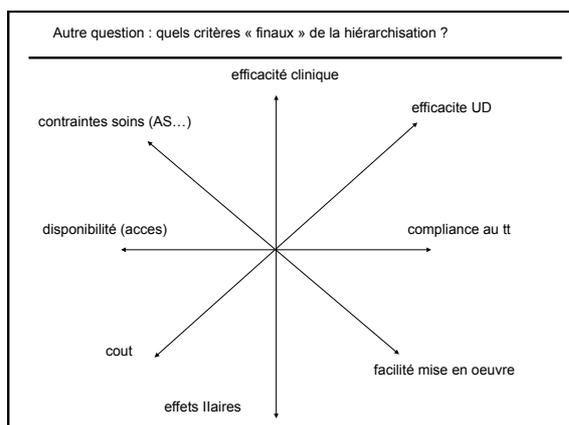
- Effet dose dépendant sur la fonction rénale avec
 - Fésotérodine
 - Toltérodine
 - Solifénacine
 - Trospium
- Donner préférence:
 - Oxybutynine

Fonction hépatique

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

Interactions médicamenteuses

- Précautions avec les inducteurs du CYP450:
 - Darifénacine, Fésotérodine, **Oxybutinine**, Propivéridine, **Solfénacine**, **Toltérodine**
 - Priorité au **Tropium**
- Interactions possibles:
 - Imidazolés,
 - Macrolidés,
 - Anti épileptiques (Carbamazépine, Phénytoïne)
 - Anti rétroviraux



Causes d'échec des anticholinergiques

- Le traitement n'est pas ou insuffisamment efficace
 - Les mécanismes ont-ils été bien compris?
 - Le traitement a-t-il été bien prescrit et l'observance du traitement est elle correcte?
- Les effets indésirables sont trop importants.
- Les bénéfices ne répondent pas aux attentes:
 - Amélioration mais pas guérison
 - Quel est le symptôme le plus gênant.
- Les symptômes sont fluctuants dans leur intensité ou variables.

Formes Cliniques

Démarche diagnostique dans l'HV chez la femme
quels examen utiles?

- Aucun Je traite immédiatement une HV idiopathique par anticholinergique
- Examen clinique (4 points clefs)
 - Uro gynéco - imprégnation H - Neuro - commande périnéale
- ECBU
- Calendrier mictionnel
- Echographie (rein vessie RPM)
- Cystoscopie
- Cyodiagnostic urinaire
- Bilan urodynamique
- Outils symptômes et outils QDV,PGI-I

Formes Cliniques

Démarche diagnostique dans l'HV chez la femme
quels examen utiles?

6 à 12 semaines : Amélioration modeste..

PGI-I

«Chiffre	«Description
«1	«Beaucoup mieux
«2	«Mieux
«3	«Également mieux
«4	«Pas de changement
«5	«Également moins bien
«6	«Moins bien
«7	«Beaucoup moins bien

Hyperactivité vésicale réfractaire
Quelle démarche?

- Le mécanisme de l'HV est il bien compris?
 - Anomalies des mécanismes de clôture?
- Bilan uréthro cystomanométrique(avec Vidéo?)
 - Cystographie? avec VLPP
 - Contribution clinique majeure.
- Compléter le bilan urologique
 - Cystoscopie

Formes Cliniques

Démarche diagnostique dans l'HV chez l'homme
quels examen utiles?

- Catalogue mictionnel?
- Bandelette urinaire?
- Ionogramme et urée sanguine?
- Questionnaire de QDV et symptômes?
- Dosage du PSA?
- Cystoscopie?
- Débitométrie et mesure du résidu post mict?

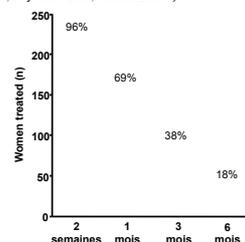
Re Evaluer le mécanisme et/ou la cause

- Reprendre l'anamnèse
- Reprendre l'analyse des symptômes: BUD? Débitométrie , RPM, Catalogue.
- L'examen clinique
- L'observance du traitement
 - Durée de six semaines
 - A doses adaptées

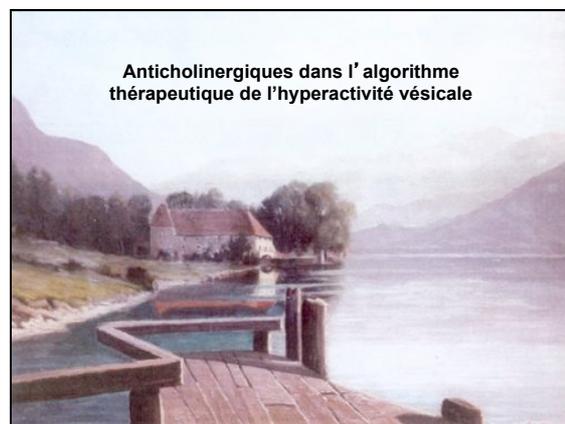
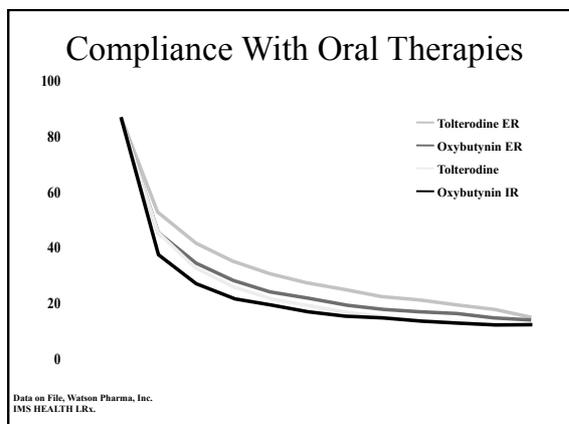
Anticholinergique et hyperactivité vésicale

Tolérance médiocre

Particulièrement premières génération et forme à libération immédiate
Effets secondaires muscariniques et centraux > au placebo (triple sécheresse buccale)
Variable selon molécules (→ 37% sous oxyb IR), nouveaux agents mieux tolérés ?
(Alhasso 2007, Nabi 2007, Hay Smith 2005, Abrams 2007...)



Kelleher CJ et al. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:988-993.



- ### Les données indispensables préalables
- Pourquoi évaluer?
 - Il s'agit le plus souvent d'un traitement de confort. (Critères d'évaluation QDVetc...)
 - Peu d'alternatives non invasives approuvées aux anti cholinergiques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale non neurologique.
 - Evaluer l' hyperactivité vésicale:
 - Diagnostic positif?
 - Quelle en est la cause?
 - Quelle en est la sévérité?
 - Nbre de fuites, mictions, etc (Importance des critères de jugement)
 - « OAB dry » algorithme à part?
 - Quelle en est le retentissement:
 - Uro néphrologique
 - Qualité de vie
 - Evaluer le terrain.
 - Adulte/Enfant/Personne Agée
 - Co morbidités et traitements associés.
 - Les antécédents spécifiques (Chirurgicaux+++ Hyperactivité vésicale secondaire ou compliquée)

Traitement de l' hyperactivité vésicale (HV) idiopathique sans obstruction

ICS 2005 - ICI 2009

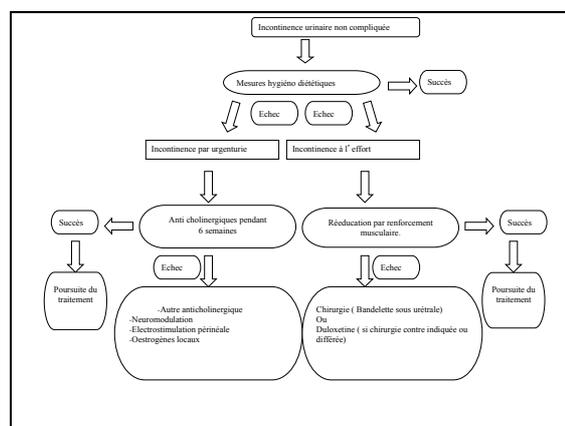
1- Traitement de première ligne associant:
Mesures hygiéno-diététiques : poids, tabac, caféine, apports hydriques
Rééducation périnéo-sphinctérienne
Correction de la carence hormonale
Recherche et correction non invasive prolapsus
Anticholinergiques oraux

3-Neuromodulation (la seule évaluée)

4-Chirurgie
Agrandissement vésical (optionnel: auto-augmentation)
Dérivation urinaire

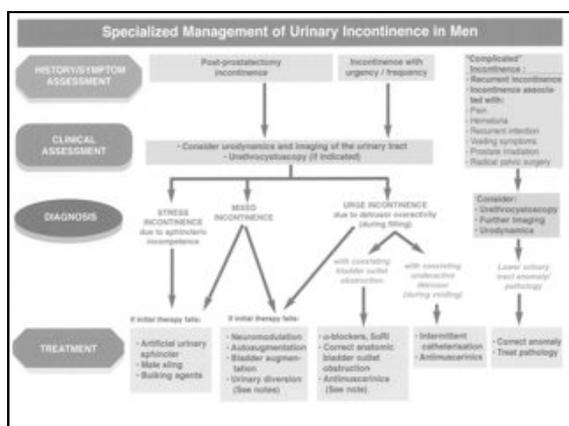
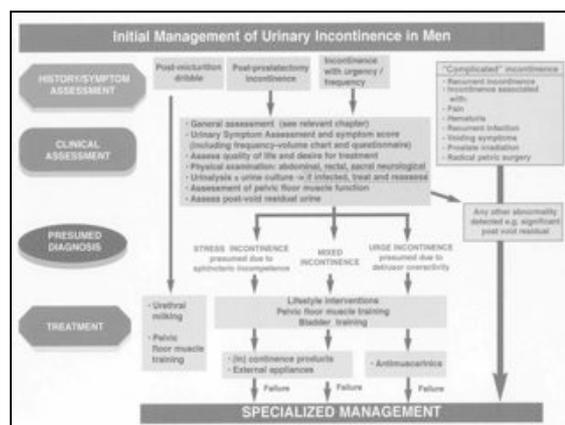
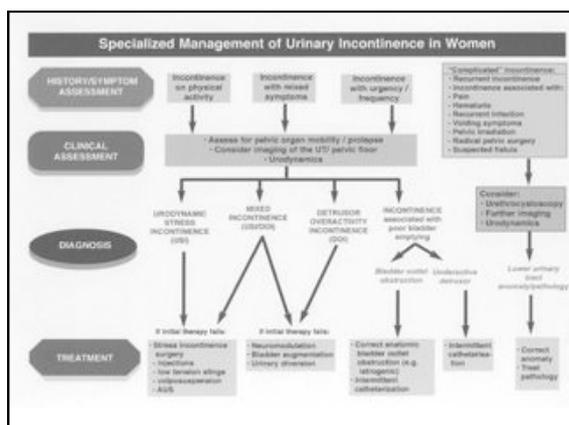
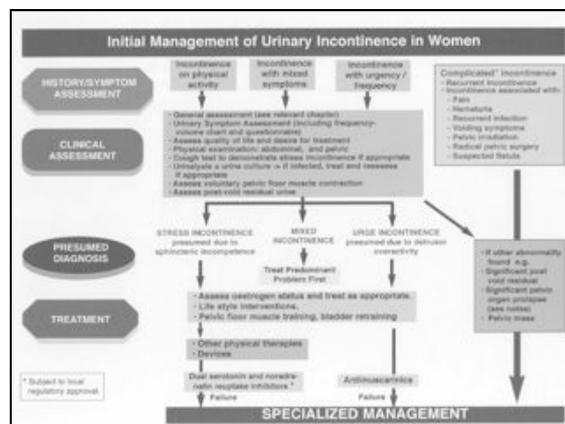
moins invasif
↓
plus invasif

- ### Synthèse des règles de prescription des Anticholinergiques
- Prescription guidée par le terrain, le mécanisme et l' étiologie.
 - Respect des contre indications et des précautions d' emploi.
 - Préférer les formes LP
 - Augmentation progressive des doses.
 - Evaluation à 6 semaines et augmentation posologique.
 - Substitution d' une autre molécule , voire essai successif des différentes molécules disponibles.
 - Place des traitements combinés (+++) et/ou association aux mesures hygiéno diet/ rééducation/neuromodulation.
 - Place de la neuromodulation du NTP en première intention dans les formes idiopathiques à préciser.



Synthèse recommandations du CNGOF

- **Niveaux de preuve 1:**
 - La **réduction pondérale** améliore l'incontinence à l'effort.
 - Les exercices de **renforcement musculaire** du plancher pelvien font mieux que l'absence de traitement pour l'incontinence urinaire de la femme.
 - La **rééducation comportementale** est efficace dans le traitement de l'incontinence, en particulier lorsqu'il existe une composante d'urgenterie.
 - La **Duloxetine** est supérieure au placebo dans l'amélioration de la qualité de vie.
- **Niveaux de preuve 2:**
 - L'**oestrogénothérapie locale** améliore les symptômes d'urgenterie et de pollakiurie.
 - L'**oestrogénothérapie par voie orale** avec ou sans progestérone aggrave toutes les formes d'incontinence



Alternatives orales aux anticholinergiques dans l'HAV

Tricycliques (Laroxyl, Anafranil)
Efficacité faible chez l'adulte 20%, intérêt surtout rapporté chez l'enfant mais déconseillé aujourd'hui pour ES++ muscariniques, hypotension, somnolence

Alpha-bloquants: Modification récepteurs adrenergiques dans l'HAV
Potentialisation des anticholinergiques rapporté mais inefficace en monothérapie non prouvé
Antagonistes des récepteurs alpha_{1D} en cours d'expérimentation animale.

Inhibiteurs calciques:
Limitation des flux calciques procontractiles
Effets in vitro et chez l'animal.
Bénéfice marginal sur CVF et fuites par voie intravésicale chez le neurologique
mais pas d'intérêt démontré per os.

Flixotide (inhibition CA?)	4	D
Tricycliques (Imipramine)	2	C
Beta-adrénergiques	4	D
Alpha-bloquants	4	D

Dmochowski 2005, World J Urol

Roxburgh 2007 (Cochrane 2007) : Pas d'évidence pour intérêt des tricycliques /alpha-bloqueurs/ inhibiteurs calciques vs anticholinergiques dans l'HAV

Alternatives orales aux anticholinergiques dans l' HAV

Gabapentine:

Agoniste gaba (nbx gaba A et B sur centres mictionnels)

+/- déafférentation fibres C (animaux douloureux)¹

Faible niveau de preuve, mais bénéfice clinique rapportée chez 50% de patients HAVR et nycturie (moyenne 600 mg, progressif, 100 à 3000), tolérance acceptable.²

Desmopressine ⁴⁻⁶: Analogue synthétique de la vasopressine
Action antidiurétique, modification cycle sécrétion des urines et inhibiteur central Niveau I A Efficacité démontrée nycturie polyurique adulte, énurésie nocturne enfant. Bénéfice clinique chez le patient neurologique.
Surveillance natrémie en début de traitement, particulièrement si > 65 ans
Minirin®, cp 0,1 et 0,2 mg, 1 prise vespérale.

Oestrogènes ³: Amélioration de l' indice de maturation de l' urothélium urétral
Méta-analyse : bénéfique sur troubles mictionnels irritatifs et CVF versus placebo, voie locale> systémique³
Effet thérapie combinée peu documenté.

¹ Stanfa 1997, ² Kim 2004; ³ Cardozo 2004; ⁴ Di Michele 1996; ⁵ Andersson 2006; ⁶ Rebeyrotte 2000

Alternatives orales aux anticholinergiques dans l' HAV

Duloxetine: Inhibiteur recapture serotonin et norepinephrine

Intérêt croissant dans la littérature, IUE puis HAV.

RCT, 306 femmes, HAV sans IU d' effort, 2x40 à 60 mg, 12 sem [4 puis 8 semaines, poso croissante).

Supériorité clinique (délai intermictionnel, IUI, Pollak, I-QoI) vs placebo, sans modification significative RPM, nycturie, CVF et VR

Même efficacité si symptomato clinique pure ou associée à hyperactivité détrusor

Efficacité croissante au fil du temps, max réponse à partir 5^{ème} semaine

ES> placebo, max 4 semaines (nausée/30%, séch b/16%, vertige 14%, constipation,,insomnie,fatigue). Arrêt de ttt sous duloxetine>placebo (41% vs 22%)

Doses moindres (20 à 40mg/j) sans bénéfice vs placebo ou vs 10 mg oxybutynine.

Disponible en France (Cymbalta®)

Steers 2007 BJU Int,100:337;