

Le traitement de l'hyperactivité vésicale

Pr Pierre Denys
Hopital Raymond Poincaré
Garches

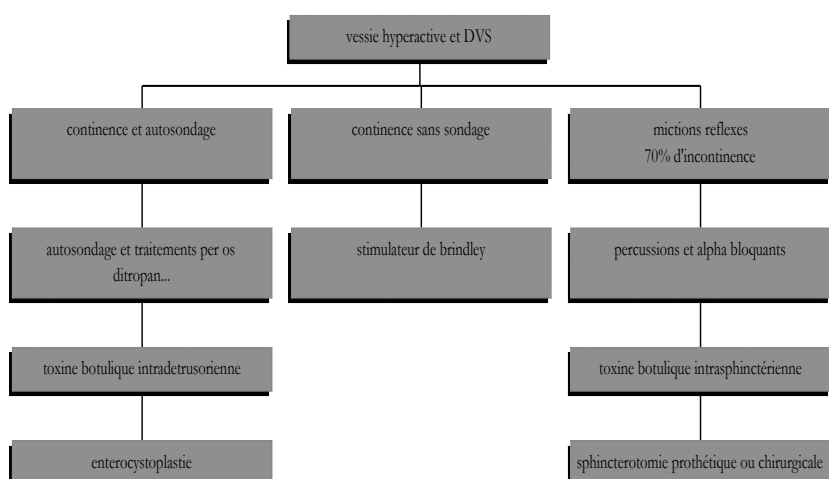
Un même symptôme : plusieurs cas de figure

- Sensations d'urgences avec ou sans incontinence par urgenturie habituellement associée à une pollakiurie diurne et à une nycturie s'il n'y a pas d'infection prouvée ou d'autre pathologie
- Neurologique
 - Associée à une dyssynergie VS
 - Non associée à une dyssynergie
- Non neurologique
- Par ailleurs différent de l'hyperactivité detrusorienne

Hyperactivité detrusor et dyssynergie

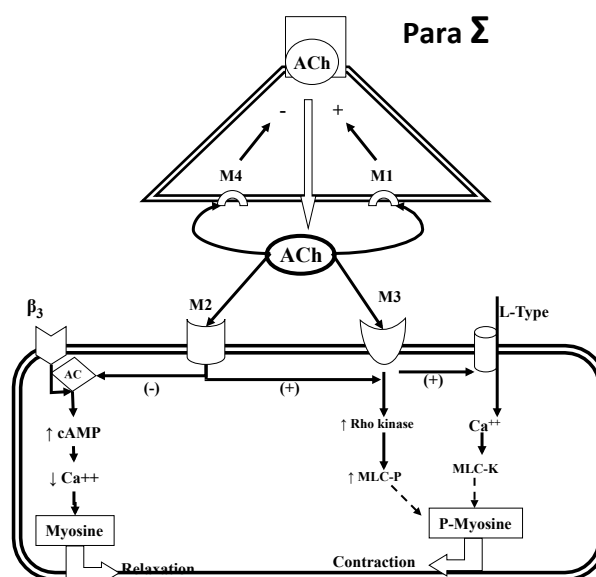
- En cas de lésion médullaire
- Double objectif de traitement
 - Prévenir les complications
 - Assurer une continence
- Dans un objectif de très long terme
- Associé à une surveillance adaptée

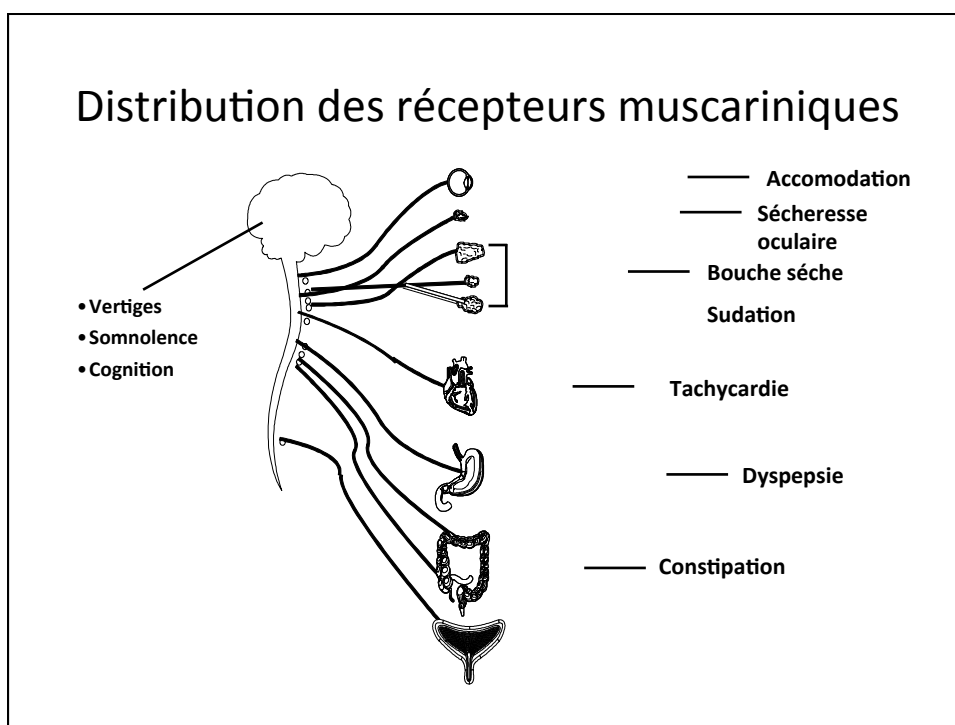
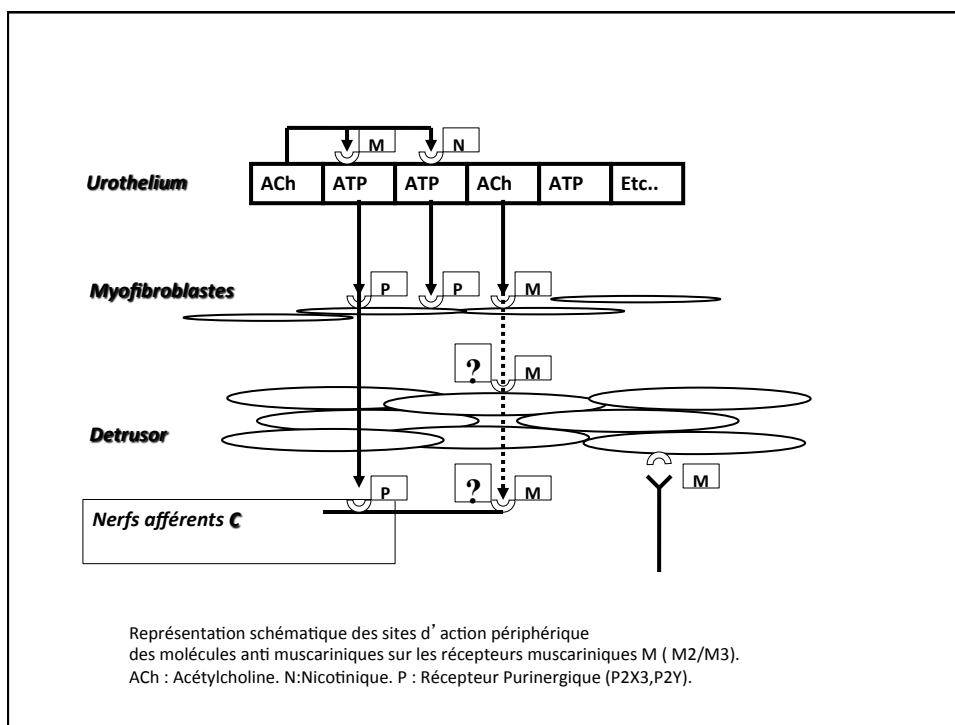
En cas d'association à la dyssynergie



Les parasymphatholytiques

Quatre isoformes de récepteurs muscariniques





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 doit être pris avant repas ou deux heures après
- 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
 - Syndrome 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

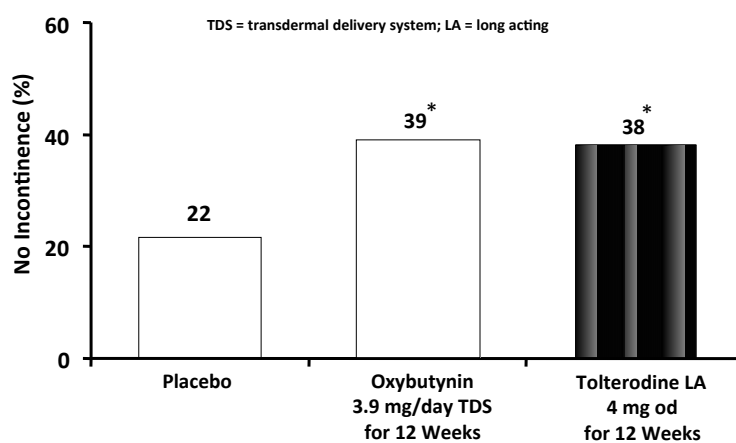
Précautions Fonction rénale

- 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**

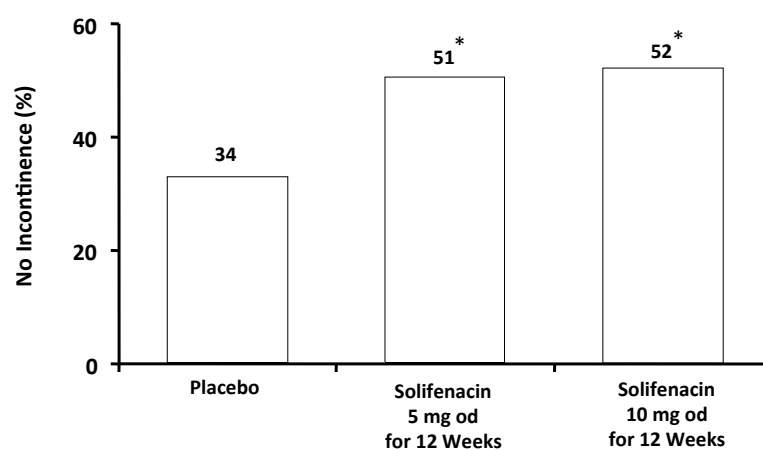
Patients secs sous traitement



Dmochowski RR, et al. *Urology*. 2003;62:237-42.

*P = .014 vs placebo

Patients secs sous solifénacine



Yamanouchi Data on File

*P < .001 vs placebo

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.

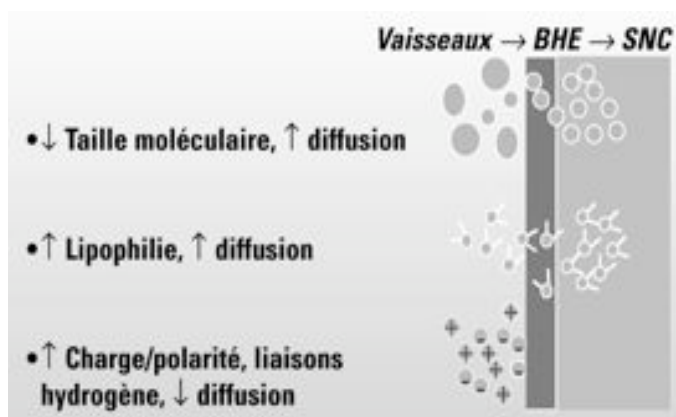
4 - Yamanouchi Dossier d'AMM

- 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

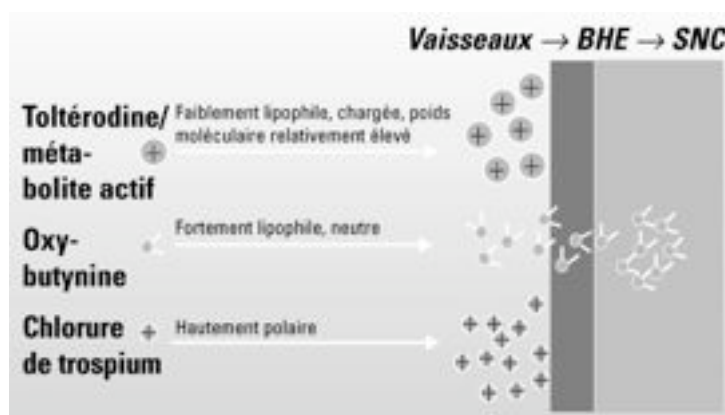
- Sécheresse de bouche
 - Plutôt avec l'oxybutinine
 - Artésial
 - Complications à long terme
- Constipation à traiter systématiquement en cas de pathologie neurologique
- Troubles cognitifs
 - Parfois majeurs chez patients fragilisés

Effets secondaires sur le SNC



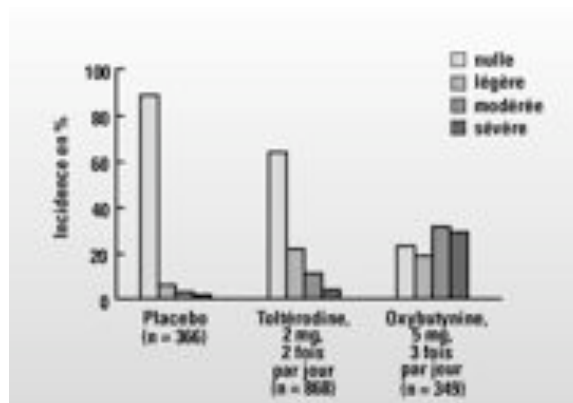
Pardige WM,
J Neurochem 1998, 70: 1781-92
 Habgood MD et Al.
Cell Mol Neurobiol, 20: 231-52

Franchissement de la barrière des différentes drogues



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

Effets secondaires (sécheresse buccale)



Données regroupant 3 études de phase III. Abrams et al 1997, Drutz et al. 1997, Van Kerrebroeck et al.1997

Effets cognitifs



Effets cognitifs

- Oxybutinine
 - Altération mémoire de travail, sommeil, fonctions frontales, EEG
- Solifenacine
 - Peu de données aujourd'hui disponibles claires

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



* 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)

La place des fortes doses et associations

- Les associations d'anticholinergiques sont possibles
- La limite d'utilisation est liée à la tolérance
- Celle-ci est peu modifiée par l'association
- L'efficacité clinique et urodynamique est améliorée par les associations médicamenteuses

Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Eur Urol. 2008 May;53(5):1021-8

Quand et comment évaluer résultat

- Sur les symptômes
 - Catalogue mictionnel et échelle
- Sur les facteurs de risque
 - bilan urodynamique
- Quand
 - Maximum effet entre 8 et 12 semaines
- Ne pas oublier de compenser et évaluer les effets secondaires (eductyl, transipeg....)

Au total

- Utiliser préférentiellement les formes à libération prolongée
- Associations possibles
- Traitement préventif des complications obligatoire et systématique
- Efficacité modérée

La toxine botulique

Toxines botuliques: nature et mode d'action (1/2)

Neurotoxines

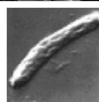
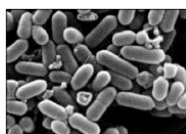
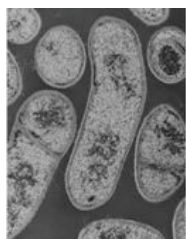
Produites par *Clostridium Botulinum* (sol, poussière, sédiment marin)

7 sérotypes **A, B, C₁, D, E, F, G** (macroprotéines, thermolabile++)

Les plus puissants des poisons naturels (100 000 fois > curare)

Agents des botulismes humains (A,B, E, botulisme infantile++)

Arme chimique potentielle..



Clostridium Botulinum:
Bacille Gram nég. Anaérobie strict sporulé



Structure et fonction de la molécule de TBA

Toxines botuliques: nature et mode d'action (2/2)

Site d'action: terminaisons nerveuses périphériques (cholinergique, postsynaptique).

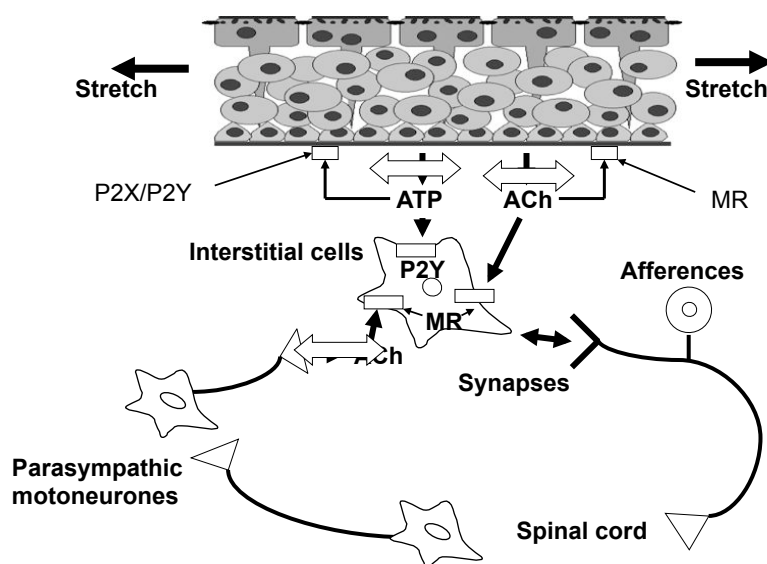
Mode d'action: inhibition de l'exocytose SNARE dépendante (ACh++, NAd, GABA, ATP, SP, CGRP..).

Effet: Paralyse des organes à innervation cholinergique: muscle strié, lisse, glandes exocrines...

Effet aussi sur la voie afférente (modulateur du message afférent +++).

Effet reversible de durée variable (selon le sérotype, le tissu).

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



Toxines botuliques: du poison à l'agent thérapeutique ubiquitaire	
1895	Découverte de Clostridium Botulinum. Pierre Emile Van Emmengem de Ezelle
1920	Isolement et purification de la toxine A (TBA). Hermann Sommer
1950	1 ^{ère} injection focale intra-tissulaire : muscle strié animal. Veron Brooks
1981	1 ^{ère} application thérapeutique humaine: strabisme de l'enfant. Alan Scott
1981 - 2008 injections focales de TBA = 40 indications thérapeutiques Spasticité, dystonie, achalasie oesophagienne, hyperhydrose...	
1990	1 ^{ère} Injection sphinctérienne chez le blessé médullaire Denys Dykstra
2000	1 ^{ère} Injection vésicale dans l'incontinence du blessé médullaire Brigitte Schurch
2003	1 ^{ère} Injection vésicale dans l'incontinence non neurogène David E Rapp
2003	1 ^{ère} Injection intra-prostatique Giovanni Maria
2004	1 ^{ère} Injection vésicale dans la cystite interstitielle Christopher P Smith

Toxines botuliques: du poison à l'agent thérapeutique ubiquitaire	
1895	découverte de Clostridium Botulinum. Pierre Emile Van Emmengem de Ezelle
1920	isolement et purification de la toxine A (TBA). Hermann Sommer
1950	1 ^{ère} injection focale intra-tissulaire : muscle strié animal. Veron Brooks
1981	1 ^{ère} application thérapeutique humaine: strabisme de l'enfant. Alan Scott
1981 - 2008 injections focales de TBA = 40 indications thérapeutiques Spasticité, dystonie, achalasie oesophagienne, hyperhydrose...	
Innocuité prouvée ++	
<p>« Safety of botulinum toxin type A : a systematic review and meta-analysis » Naumann 2004 <small>(36 RCT using either placebo or an active comparator. Class I or Class II evidence 1400p/900c)</small> Pas d'effet II grave imputable Effet II mineurs 25% p vs 15% C. (A 10 ans Taux d'effet II stable) Hypotonie localisée, 9 jours 9,5% résistance laire, 7,5% résistance laire après 10 ans</p>	

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 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 congeler.



XEOMIN (Mertz). Toxine pure (Pas de protéine associées 50 à 100 unités)
incobotulinumtoxinA

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

Pas d'AMM en urologie.

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

En pratique

- Une seule AMM en NeuroUrologie
- Allergan Botox
- **Traitement de l'Hyperactivité Détrusorienne Neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez:**
 - les patients blessés médullaires
 - les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
- Dose 200 U
- ... "ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et médecin de médecine physique et de réadaptation ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue".

Toxine botulique intravésicale: l'hypothèse de départ

Une observation classique: rétentions d'urine au cours du botulisme

Une application clinique: injection focale de TBA dans le muscle lisse:
Traitement de l'Achalasie oesophagienne

Un modèle urologique « idéal »: la vessie du blessé médullaire

Incontinence par hyperactivité du détrusor.

et

Rétention par dyssynergie vésico-sphinctérienne.

Hypothèse:

Paralyser la vessie hyperactive avec la TBA: restituer un réservoir capacitif

Vidange par auto-sondages propres intermittents (standard of care)

The beginning



0025-2470/04/00000000

The Journal of Urology

Copyright © 2004 by American Urological Association, Inc.

Vol. 174, 402-407, September 2004

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

D. SCHURER, M. STOEHRER, G. KRAMER, D. M. SCHMID, G. GAUL and D. HAUBI

From the Swiss Paraplegic Centre, University Hospital Zurich and Department of Urology, University Hospital Zurich and the University of Zurich, Switzerland

19 Blessés médullaires (ASPI et réfractaire aux Ach

200 à 300 unité de TBA (botox) dans le détrusor

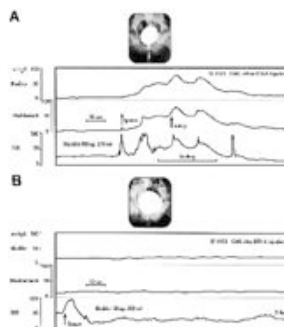
17/19 **secs** à 6 semaines

2/19 améliorés

CCM augmentée 215.7 à 415.7ml (moy.)

P det. Max. diminuée 65 à 35 cmH₂O (moy.)

Durée 6 à 9 mois



La toxine botulique A pour traiter l' HD neurogène

Toxine A > 27 études, 2 RCT, 1 Cochrane review, > 1000 patients

Toxine B effet trop court (10 semaines)

Schurch et al J Urol. 2005, Ehren et al Scan J Urol Nephrol. 2007

Ghei J Urol 2005, Hirst Urology 2007

Efficacité démontrée (NP1)

Clinique

Episode incontinence: -69% (39-100)

Continence complète: 56% (30-87)

Réduction de l'urgenterie

Urodynamique.

CCM +85% (13-304), P_{detmax} -44% (5-83)

Amélioration de la qualité de vie

Profil d' action

Début rapide: 4 jours. Durée d' efficacité 8 mois (avec Ach adjuvants)

Ré-injections: efficacité conservée (jusqu' à 10)

Morbidité mineure. Pas de changement pariétaux induits

La toxine botulique A pour traiter l' HD neurogène

1^{ère} Description en 2000

1002 (2000) 1044-1048
The Journal of Urology
Copyright © 2000 by American Urological Association, Inc.[®]
Vol. 164, 1044-1047, November 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. STÖRER, G. KRÄMER, D. M. SCHMID, G. GALL, and D. HAJRI
From the Swiss Paraplegic Centre, University Hospital Basel and Departments of Urology, University Hospital, Zurich and St. Elizabeth's, Maroon, Switzerland

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

L' objectif: paralyser le détrusor hyperactif

La technique princeps

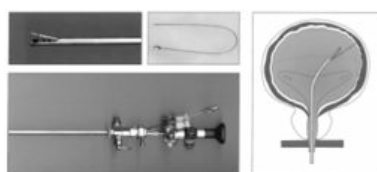
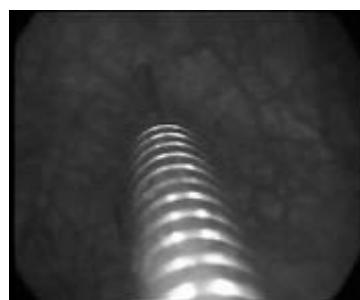
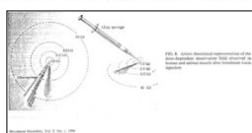


FIG. 1. Mapping of injection sites, and cystoscope and syringe needle



Injection intradétrusorienne de TBA

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

Zurich

Synthèse basée sur les preuves

EAU

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

Glenn Karsenty*, Pierre Denys*, Ghazi Anagnostis*, Marjorie De Goe*, Xavier Gonal*, Patrick Haack*, Jacques Kraljic*, Brigitte Henrich-Hopfe*, Julia Puffer*, Christian Reuber*, Jean-Marc Sidi*, Brigitte Schurch*, Emmanuel Charlier-Kastler**

Table 2 - Botox injection protocol characteristics

First author	Dilution, U/ml	Type of cystoscope	Injection sites	No. of injections	Type of anaesthesia
Schurch [27]	5.7-50	Rigid	Detrusor	30	None, local, spinal, or general
Giannantonio [18]	10	Rigid	Detrusor	30	Detrusor or spinal
Karsenty [30]	10	Rigid	Detrusor and base	30	None or local
Schulte-Baukhof [11]	15	Rigid	Detrusor, base, and trigone	40	Local, spinal, or general
Kraljic [32]	10	Flexible	Detrusor and base	30	Local
Chianzonasi [17]	10	Rigid	Detrusor and base	30	Spinal or sedation
Elze [24]	10	Rigid	Base*	40	General
Klinghoffer [33]	20	Flexible	Detrusor and base	25-30	General
Paper [23]	10	Flexible	Detrusor and base	30	Local
Kessler [25]	10	Rigid	Detrusor and base	30	Unknown
Vayssolama [28]	10	Rigid	Detrusor	40	None or general
Smith [19]	10	Rigid	Base and trigone	30-40	Light sedation
Hagl [31]	10	Rigid	Detrusor	30	General or local
Wan [11]	25	Rigid	Base	40	General
Kraljic [32]	10	Rigid	Detrusor and base	30	None, local, spinal or general
Klingler [32]	10	Flexible	Detrusor and base	20-30	Local
Karsenty [30]	10	Rigid	Detrusor and base	30	Intravenous sedation
Schurch [34]	10	Rigid	Detrusor	30-30	None or local

* Intraurethral injections.

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

Quelle dose curative?

Dose optimale de Toxine A (/3 mois)

Efficacité-sécurité-coût
Place des traitements adjuvants

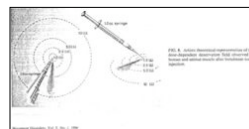
Botox 300 unités *Schurch et al. J Urol 2005*
• De 200 à 400 ?

Dysport 500 unités *Ehren et al. Scand J Urol Nephro 2007*
• 500 - 750 -1000 unités Dysport

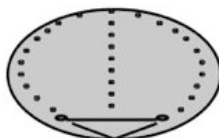
Toxine B
Myobloc 5000 *Ghei et al J Urol 2005*
5000 à 10000

Schéma d' injection: nombres de site, dilution, localisation.**Principe: mapping vésical : 30 points** (20-50)

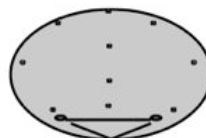
Couverture de tout le détrusor
 Diffusion depuis le point d' injection
 10 unités Botox /1 ml/point
 25 Unités Dysport / 0,25 ml/ point

**Réduction à 10 points possible**

30 unités/1ml/point
 Réduit : durée, douleur, risque de saignement
 Limite: 3 x plus de perte si erreur technique



P1



P2

Karsenty et al ICS 2005 EAU 2007

Schéma d' injection: nombres de site, dilution, localisation**Injecter la partie mobile de la vessie**

Agir sur la partie Responsable de l' augmentation de pression
 Ne pas modifier la fonction trigonale (prévention du reflux)

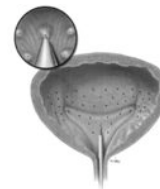
Faut-il injecter le Trigone?

Rationnel:

Agir + sur la voie afférente, - contraction
 Conserver la miction si DVS absente ou mineure
 Risque théorique d' induire un reflux vésico-rénal

Preuves:

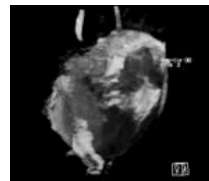
Pas de danger
 Pas d' avantage, voir résultat inférieur si trigone seul



KUO J Urol 2007
 Luciani
 Karsenty J Urol 2007
 Mascarenhas NeuroUrol Urodyn 2008

Voie(s) d'administration(s)

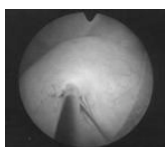
Injection intradétrusorienne: le standard



Courtesy of Pr. B Schurch

Injection sous-urothéliale

- **POUR** Rationnel: agir + sur la voie afférente et - sur la vidange.
Intérêt théorique pour conserver la miction.
- **CONTRE** Pas de barrière anatomique entre Sous urothélium et Détrusor.
Injection exclusive illusoire
- **PREUVES**



D'après KUO J Urol 2007

Une étude non comparative HV non-neuro

75% dysurie rétention.

Une étude comparative HV non-neuro (puissance insuffisante)

15 pts detrusor vs 15 pts sous-urothelium

Efficacité 93% vs 80%,

Résidu post mictionnel augmenté dans les deux groupes

KUO et al J Urol 2007

Pas de place pour l'instillation++

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

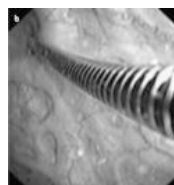
Harper et al. BJU Int. 2003

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)

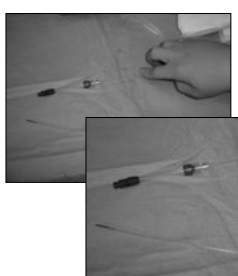
Aiguille d' injection

Législation française: usage unique+++

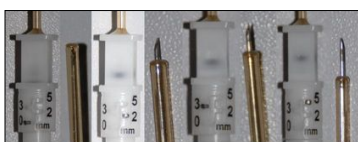
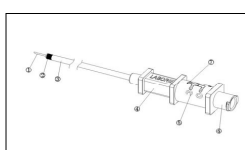
Aiguilles souples d' injection d' agent comblant (Reflux Vésico-Rénal)

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

Aiguille dédiée au fibroscope souple



Coloplast-Porges (Disponible)



Laborie (1er QM 2009)



Cook ?

Préparation du produit

Reconstitution extemporanée (NaCl 9% température ambiante)

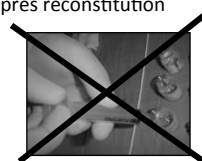
Molécule fragile: ne pas secouer +++

Conservation à 4°C durant 8 heures maximum après reconstitution

Tip and tricks

Technique à flacon ouvert déconseillée

5-12 U vs 0 U perdue *Dykstra et al. 2002*



Limiter les pertes:

casser le vide

Aiguille IM longues

Seringues Luer lock



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)

Sédation au gaz (Kallinox, Entonox)

Parfois décevant sur la sédation

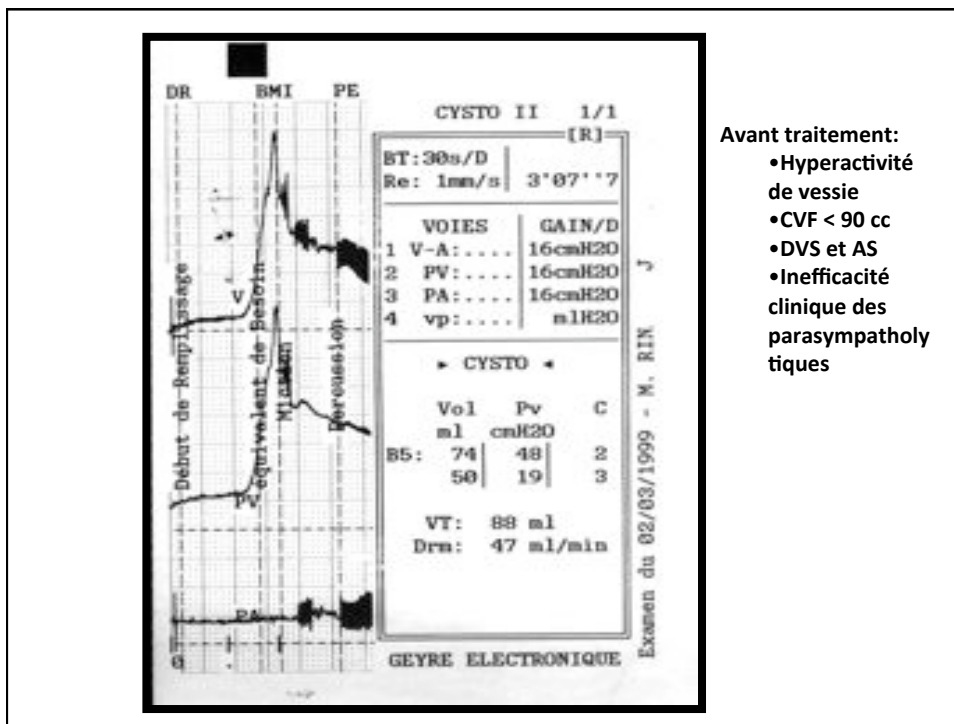
ALR, AG rares (hyperesthésie, SEP TM incomplet).

Le risque HRA:

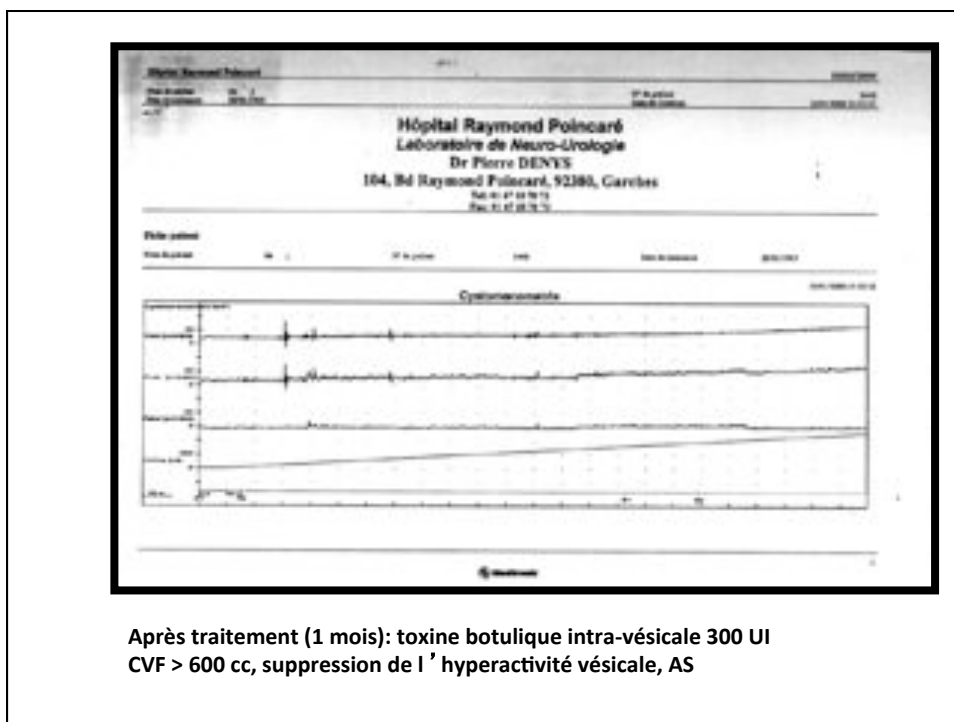
Remplissage vésical limité.
 Surveillance tensionnelle (dérivés nitrés ou anti-calcique d'action rapide prêts)
 Installation jambe écartée basses (si HRA connue ou possible)

Toxine botulique intravésicale

- Injections de toxine dans le muscle lisse déjà utilisée:
 - Achalasia (gastroentérologie)
- Concept nouveau par le site d'injection
- Injection dans le muscle vésical lui-même (détrusor)
- Objectif: supprimer la transmission cholinergique du système parasympathique effecteur et désactiver le réflexe vésical à ce niveau:
 - **D' où une désactivation associée du réflexe mictionnel normal**



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



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

- Caractéristiques des patients à l'Inclusion (études #515 / #516 - population "ITT") -

DRAFT

Paramètre	Total (N=691)	SEP (N=381)	BM (N=310)
Age	45.9 ans	49.9 ans	41.0 ans
Sexe, % femme	57.9 %	81.6 %	28.7 %
Race, % Caucasiens	85.8 %	92.9 %	77.1 %
Temps depuis diagnostic BM / SEP	11.9 ans	14.0 ans	9.5 ans
Temps depuis diagnostic NDO	7.7 ans	7.9 ans	7.3 ans
Utilisation d'un traitement AC à l'inclusion	54.8 %	50.7 %	60.0 %



- Paramètres du Catalogue Mictionnel à l'Inclusion -

- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP, BM

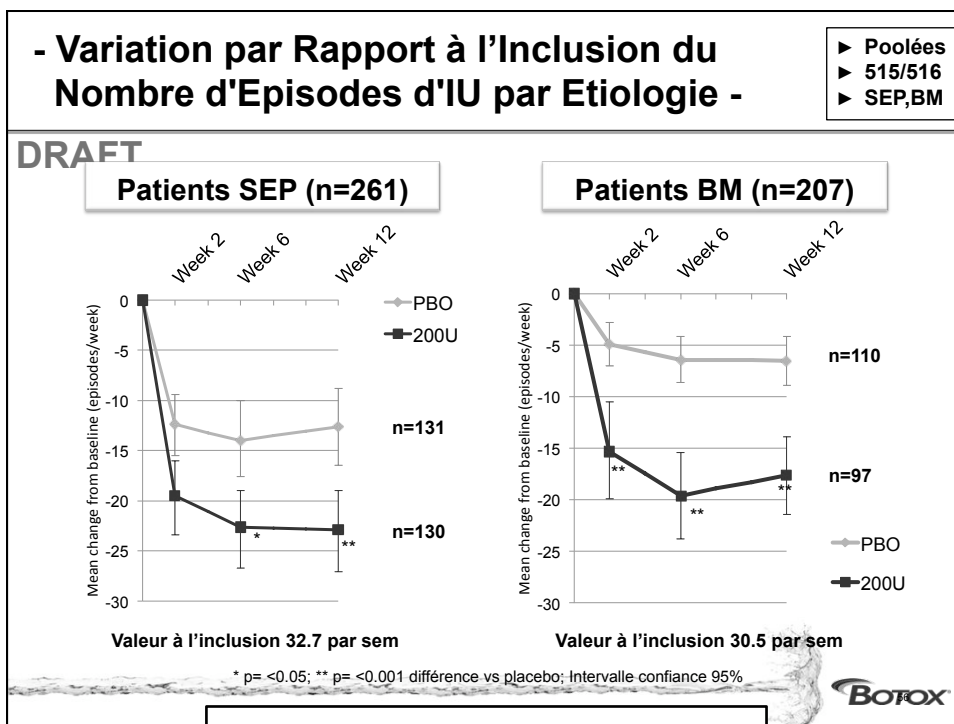
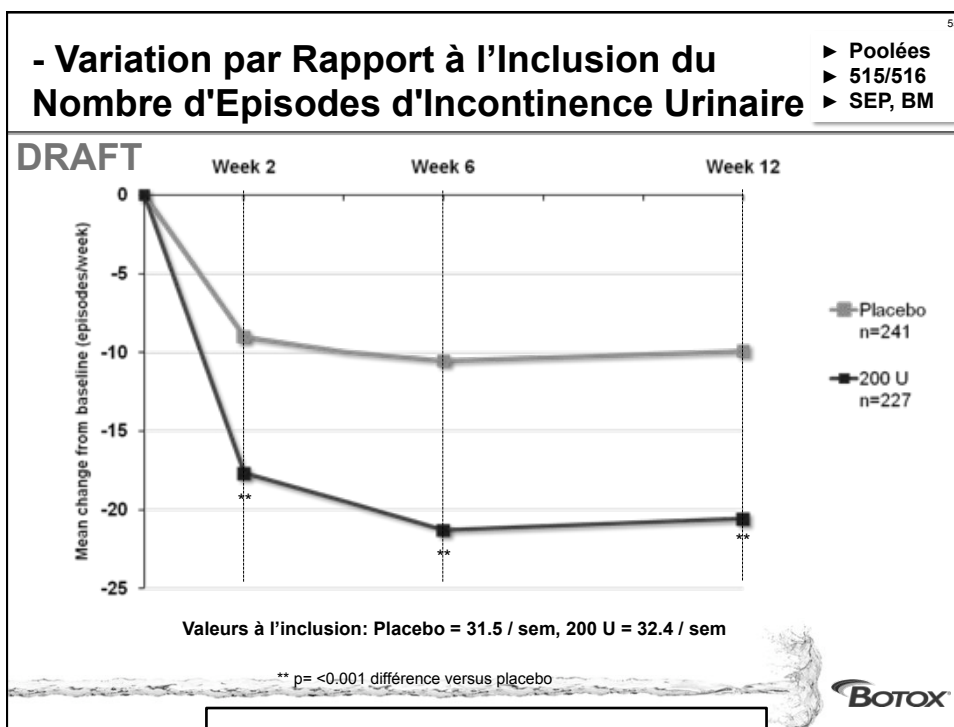
DRAFT

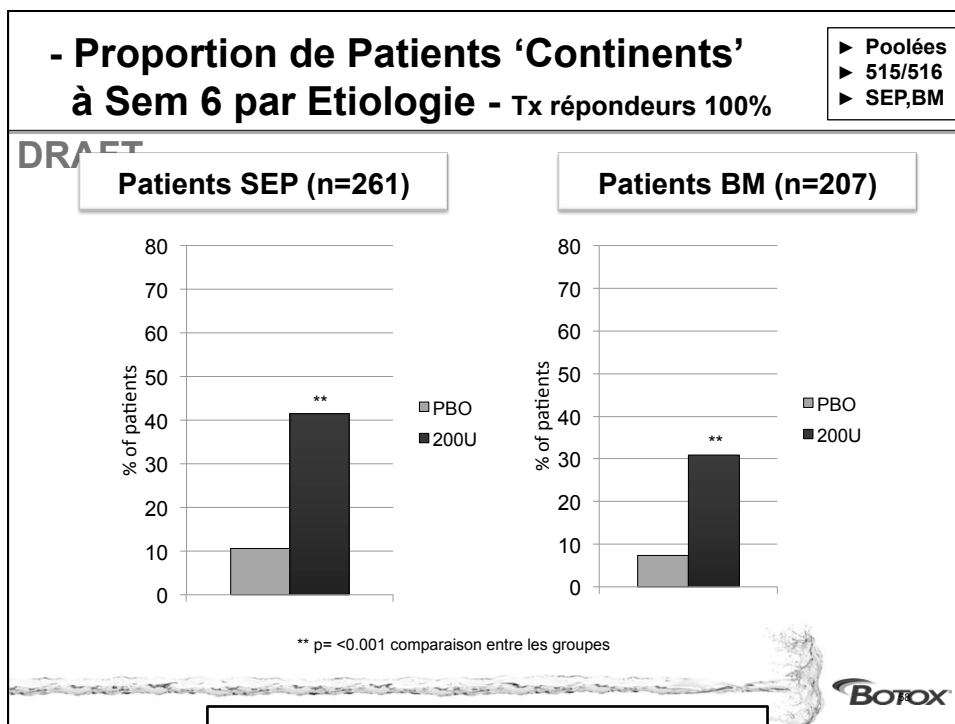
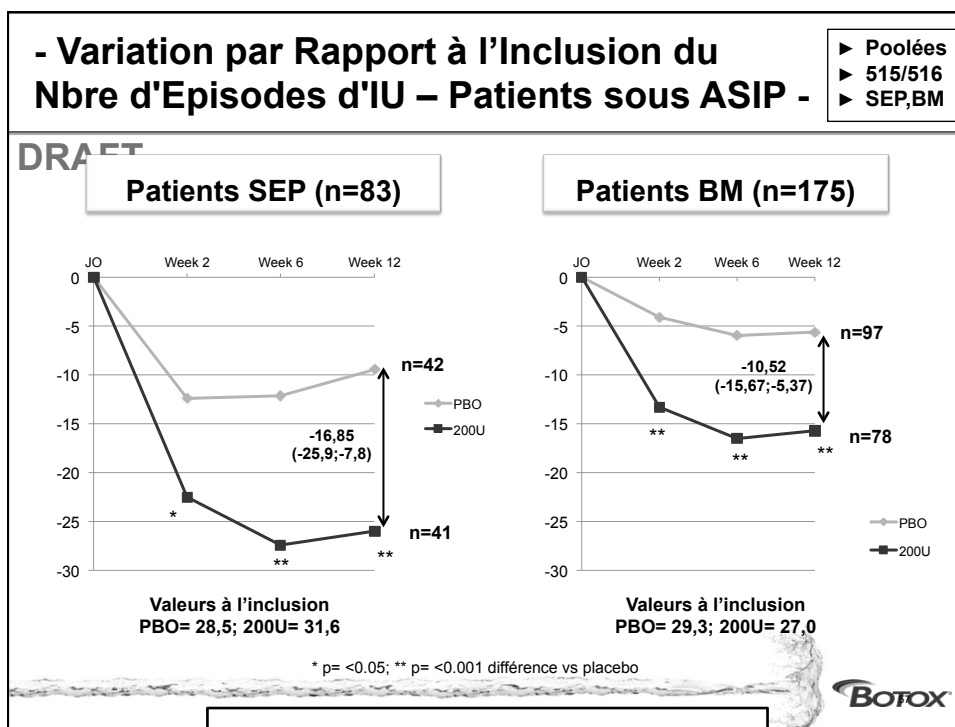
Paramètre	Placebo (N=241)	200 U (N=227)
Episodes d'Incontinence Urinaire / semaine	31.5 (4.5 par jour)	32.4 (4.6 par jour)
Utilisation des ASI à l'inclusion	57.7 %	52.4 %
Nombre de Sondage / semaine (patients sous ASIP)	34.8 (N=139) (5.0 par jour)	32.7 (N=118) (4.7 par jour)
Nombre de Mictions / semaine (patients sans recours à ASIP)	68.8 (N=100) (9.8 par jour)	67.2 (N=104) (9.6 par jour)
Volume / Miction (Patients en mictions spontanées ou ASIP)	153.2 mL	156.3 mL

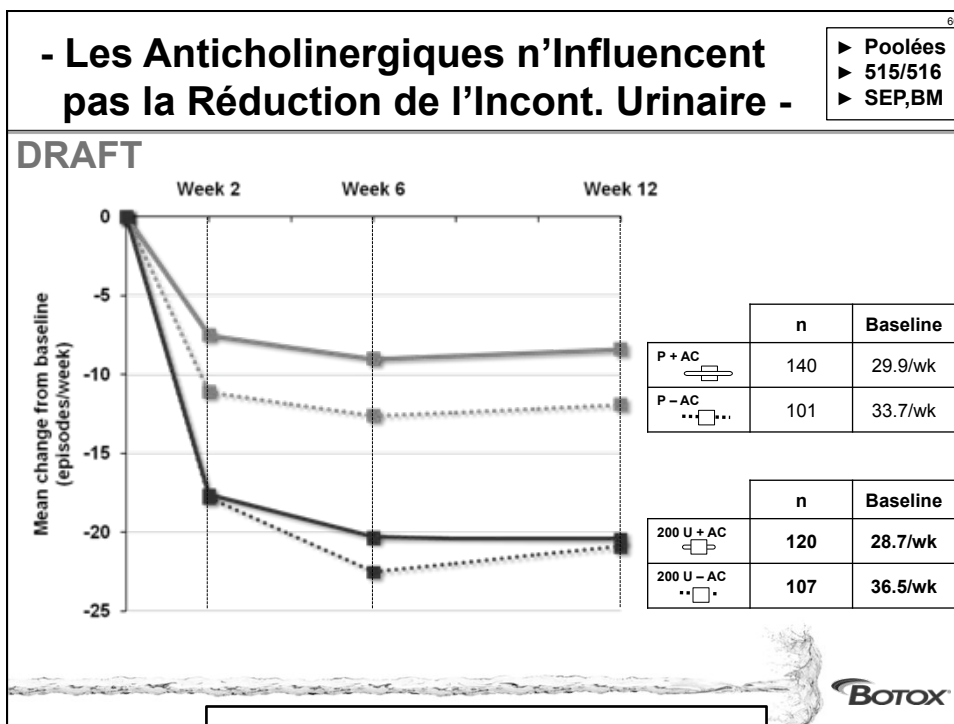
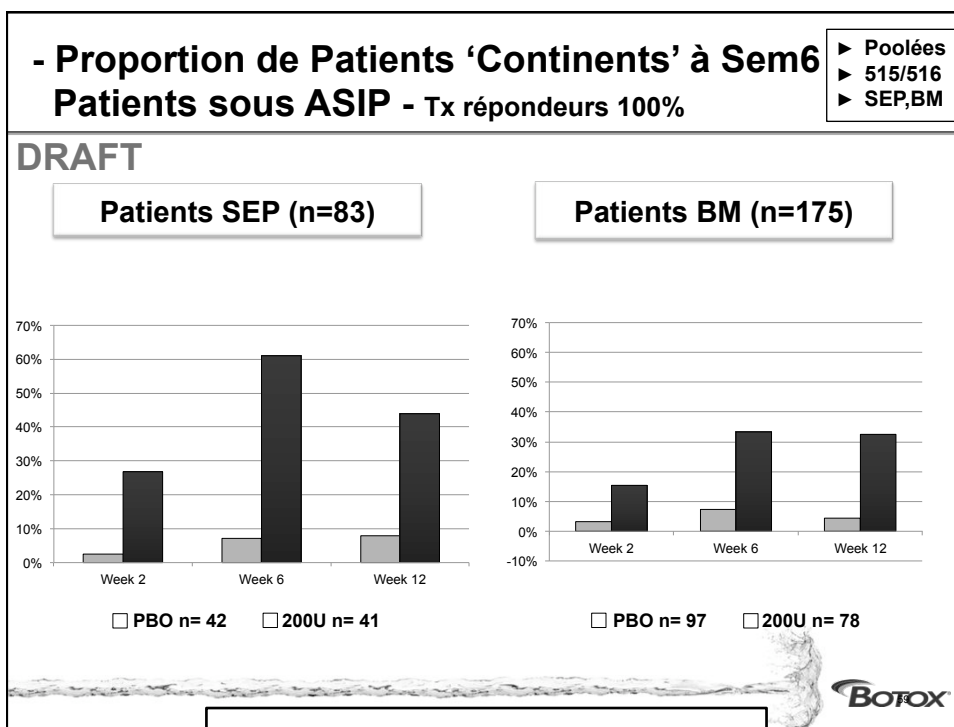
Pas de différences significatives entre les groupes

ASIP = AutoSondage Intermittent Propre





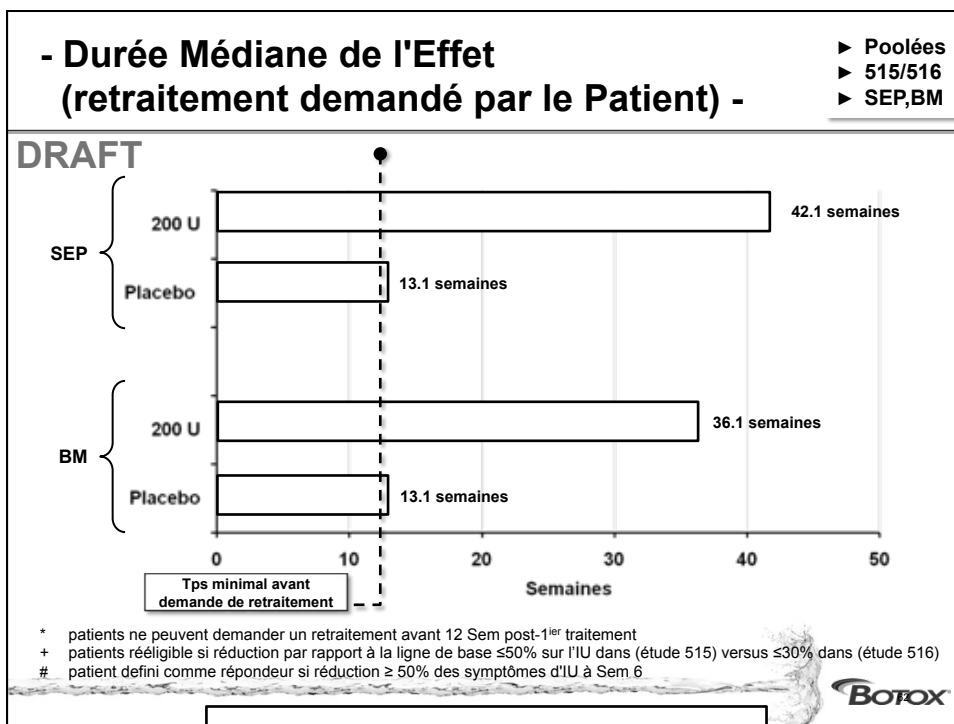


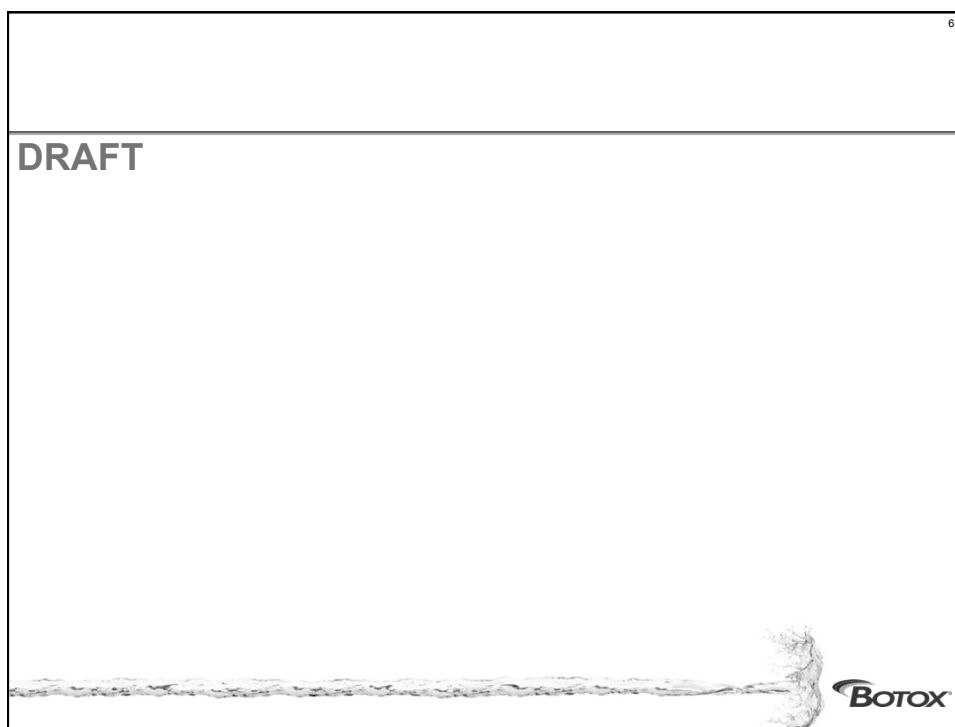


DRAFT

- Durée de l'Effet -

CONFIDENTIAL and PROPRIETARY April 2011 61





Au total pour la toxine

- Botox 200 U
- Programme de réinjections adaptés au patient ou systématique (tous les 6 mois)
- Pratique de gestion des anticholinergiques variable
- A ces doses chez des patients sous autosondage (AMM)
- En cas d' échec passer à l' enterocystoplastie

HDN sans dyssynergie

- Tableau plus proche de l'hyperactivité idiopathique
- SEP, Park, AVC.....
- Mais chez le patient neuro avec multiplicité des déficiences associées

Diagnostique

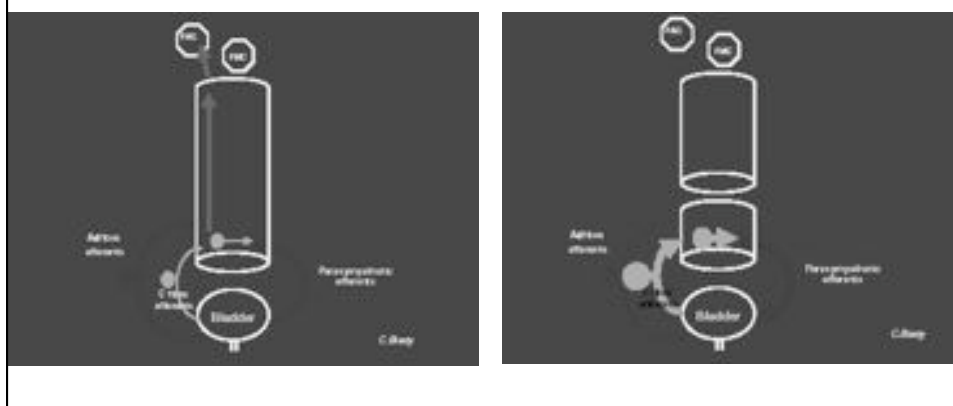
- Se méfier des diagnostics tout fait
 - Éliminer obstruction
 - Vérifier l'absence d'infection
- Catalogue mictionnel
- Echographie
- ECBU
- BUD
- Discuter la cystoscopie

Elaborer un programme de soins

- Rééducation comportementale
- Rééducation périnéale (SEP)
- Anticholinergiques en particulier à la demande
- Si échec thérapeutique de deuxième ligne mais éviter la rétention

Les vanilloïdes

Quel mécanisme



Les vanilloïdes

- Neurotoxique spécifique des fibres C
- Double effet
 - Excitateur puis anesthésie vésicale
 - désensibilisateur \Rightarrow
- Capsaïcine (poivron) ou résinifératoxine (cactus)
- Délivré en instillation vésicale
- Faiblement soluble



Indications et contre-indications

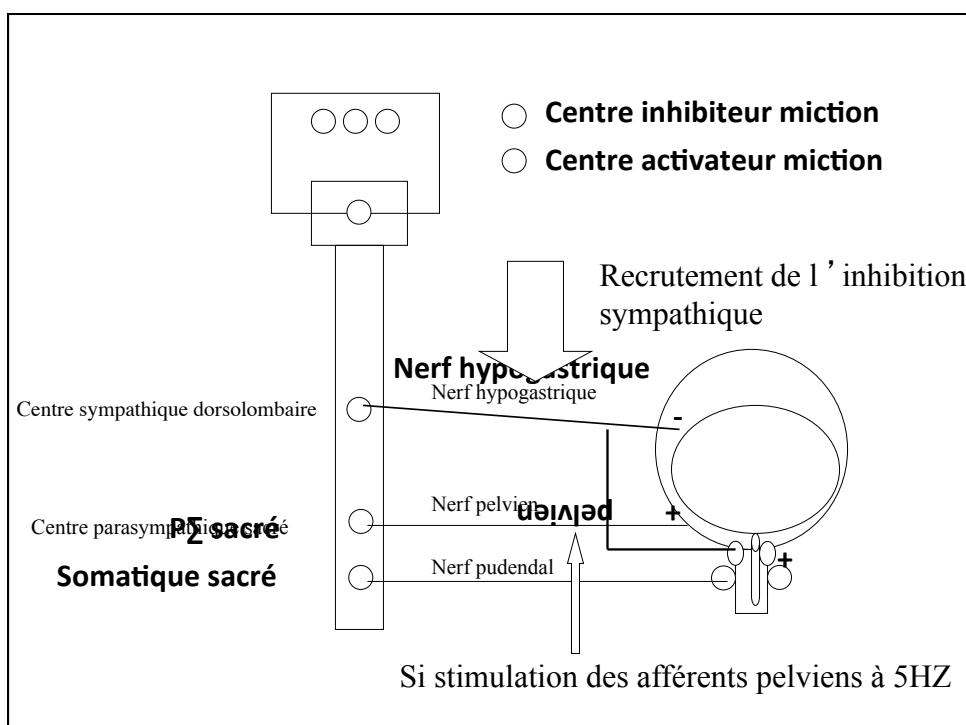
- Hyperactivité vésicale neurologique résistante
- Pas d'effet si trouble de la compliance ou EDSS élevé
- Pas d'effet sur la dyssynergie
- CI si reflux UCRM obligatoire
- Fibroscopie avant et en suivi

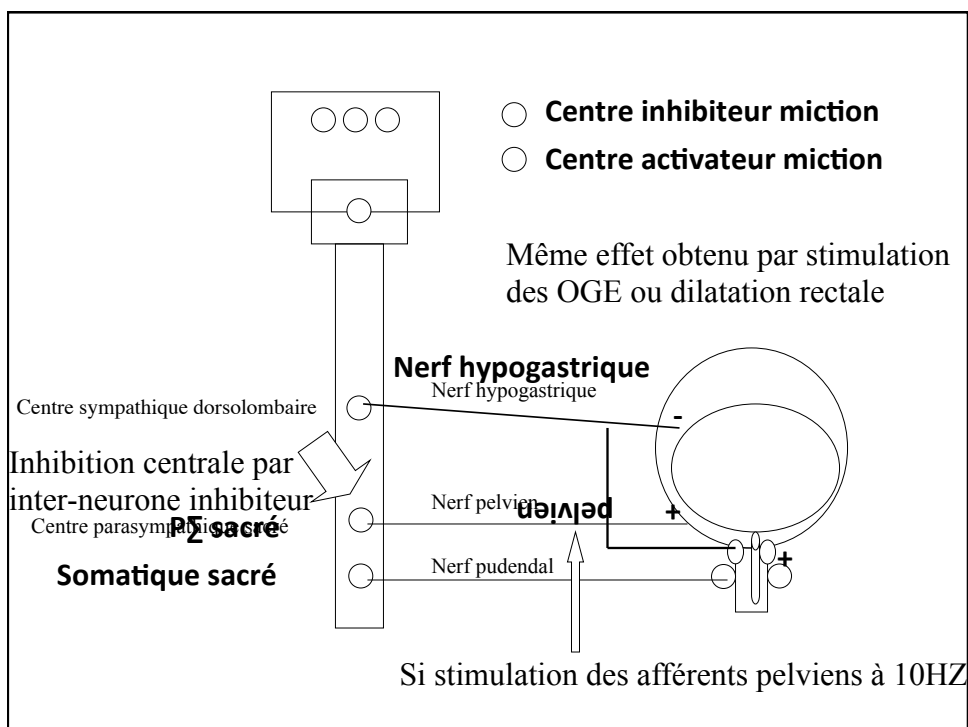
Efficacité

- Bénéfice:80% des cas [Fowler1992, de Ridder 2000]
 - Gain continence (60 % guérison), CVF (50/150 ml)
+/- pollakiurie, impériosité, qualité de vie
 - Pas de modification des pressions du détrusor ni de sa contractilité
 - Efficacité maintenue 2 à 6 mois (1 à 18 mois)
 - Instillations itératives aussi bénéfiques
 - Supériorité établie par rapport à son solvant [de Sèze 1998]

Neuromodulation et neurourologie

- Principe de stimulation électrique continue ou discontinue pour moduler une activité physiologique
 - Différent de la neurostimulation (stimulateur de Brindley)
- Plusieurs technologies développées
 - Interstim (Medtronic) stimulation S3
 - Stimulation SPI





0921-5047/09/0746-2268\$
 The Journal of Urology
 Copyright © 2009 by American Urological Association

Vol. 174, 2268–2271, December 2009
 Printed in U.S.A.
 DOI: 10.1097/JU.0b0000000000000000

Voiding Dysfunction

CHANGES IN BRAIN ACTIVITY FOLLOWING SACRAL NEUROMODULATION FOR URINARY RETENTION

RANAN DASGUPTA,* HUGO D. CRITCHLEY, RAYMOND J. DOLAN AND CLARE J. FOWLER*
 From the Department of Uro-Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery (RD, CJF), and Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London (RD, HJD), London, United Kingdom

- 8 patients avec syndrome de clare fowler
- Normalisation de l'activité du tronc cérébral chez les patients neurostimulés

FIG. 4. Brain activity in women with Fowler's Syndrome and stimulator activated.

Dasgupta R et al. J Urol. 2005 Dec;174(6):2268-72

3rd ICI Consultation included Neuromodulation

SPECIALIZED MANAGEMENT

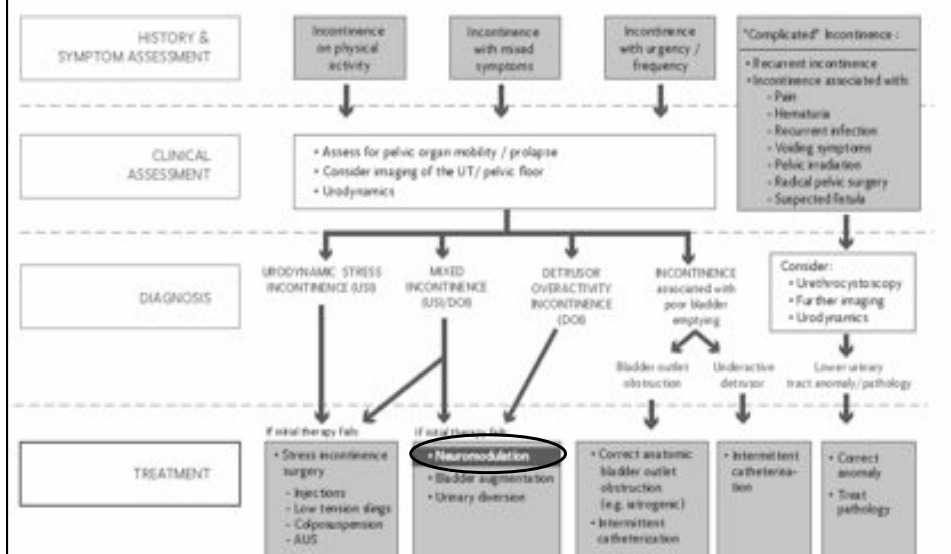
- Urinary incontinence in women
- Urinary incontinence in men
- Neurogenic urinary incontinence
- Painful bladder syndrome
- Faecal incontinence

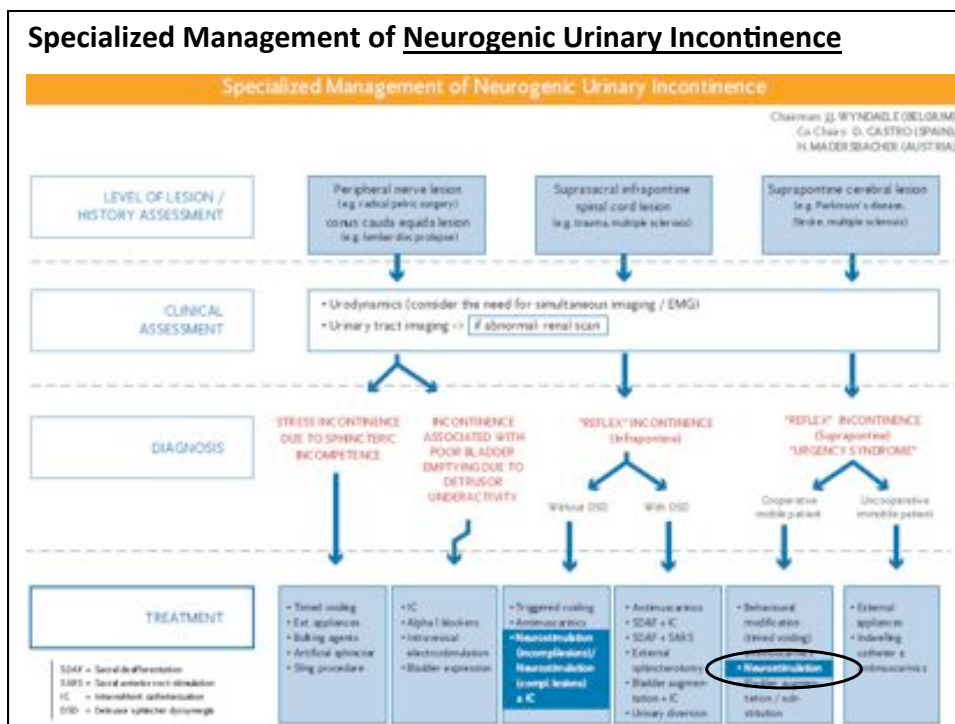
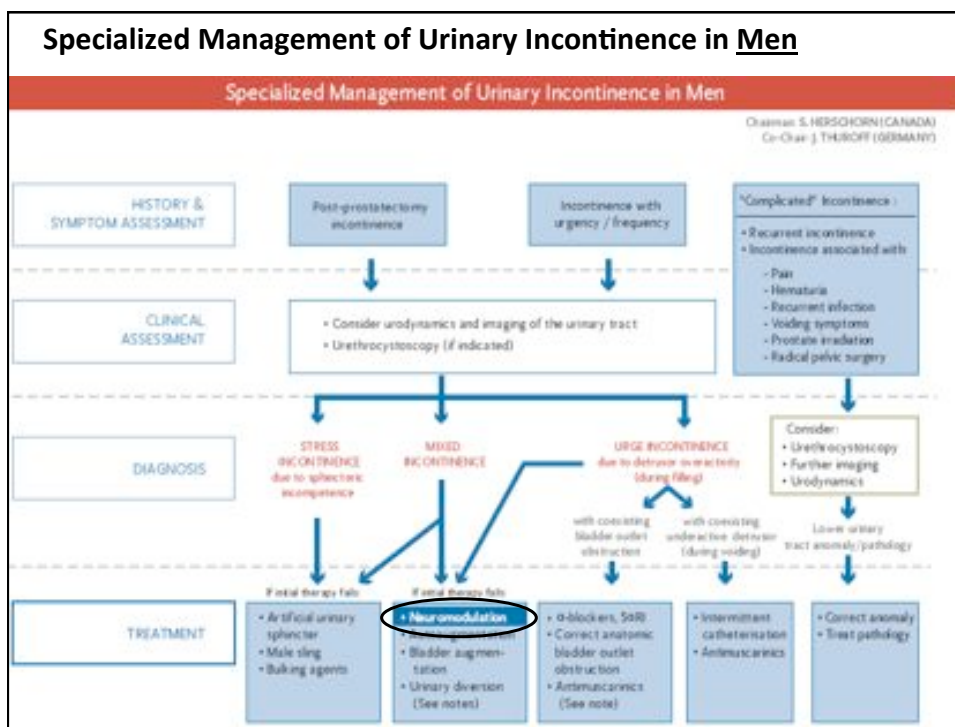
Sacral neuromodulation is a therapy only available for specialists

Specialized Management of Urinary Incontinence in Women

Specialized Management of Urinary Incontinence in Women

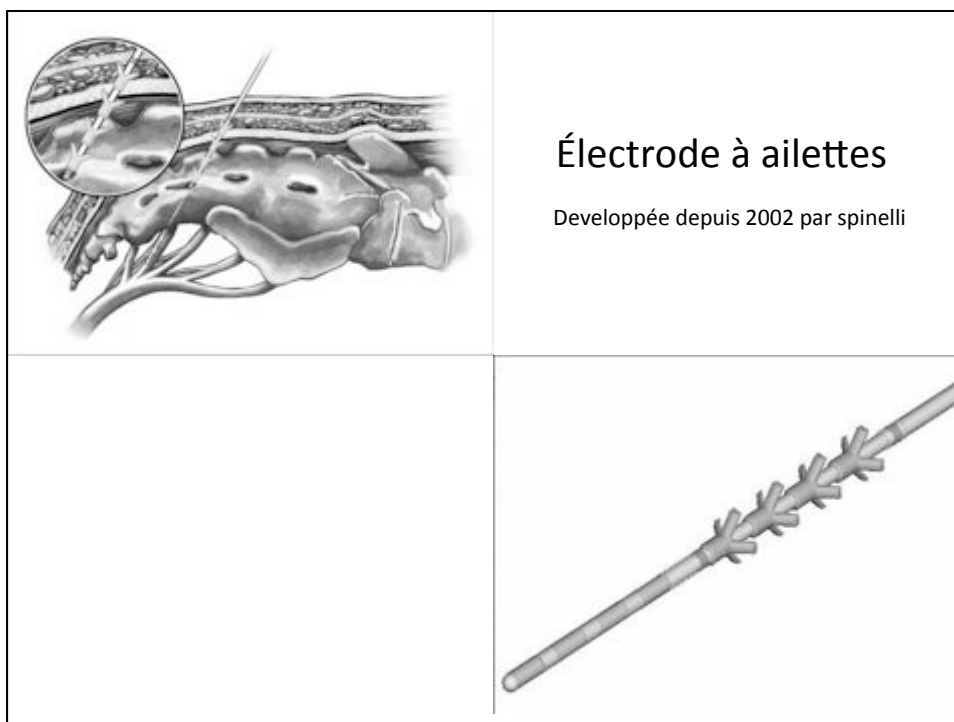
Chairman: A.R.B. SMITH(SJ)

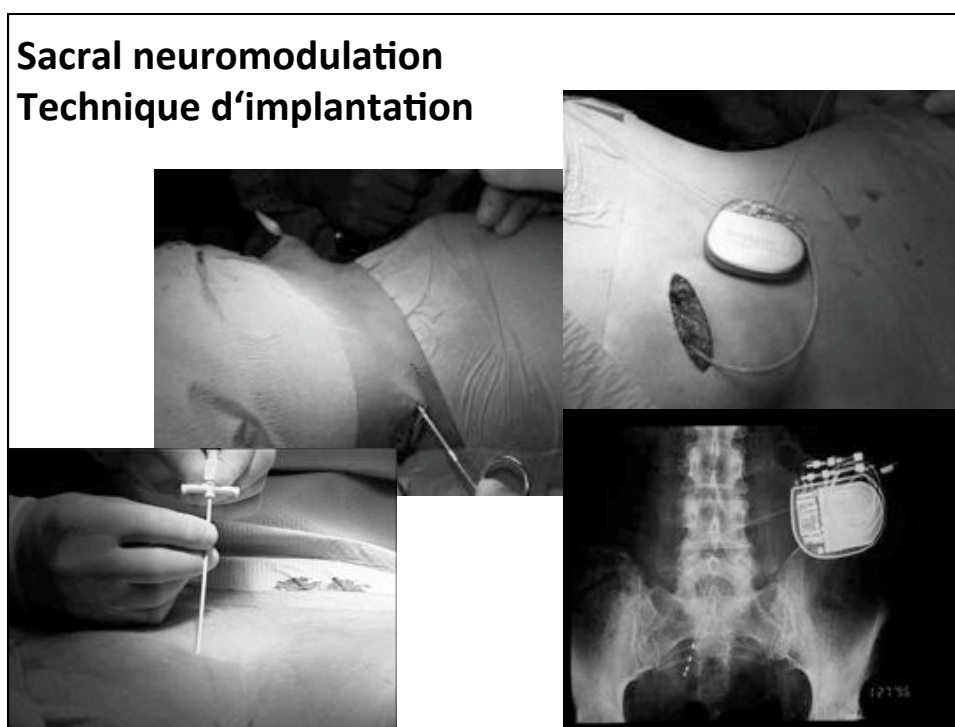
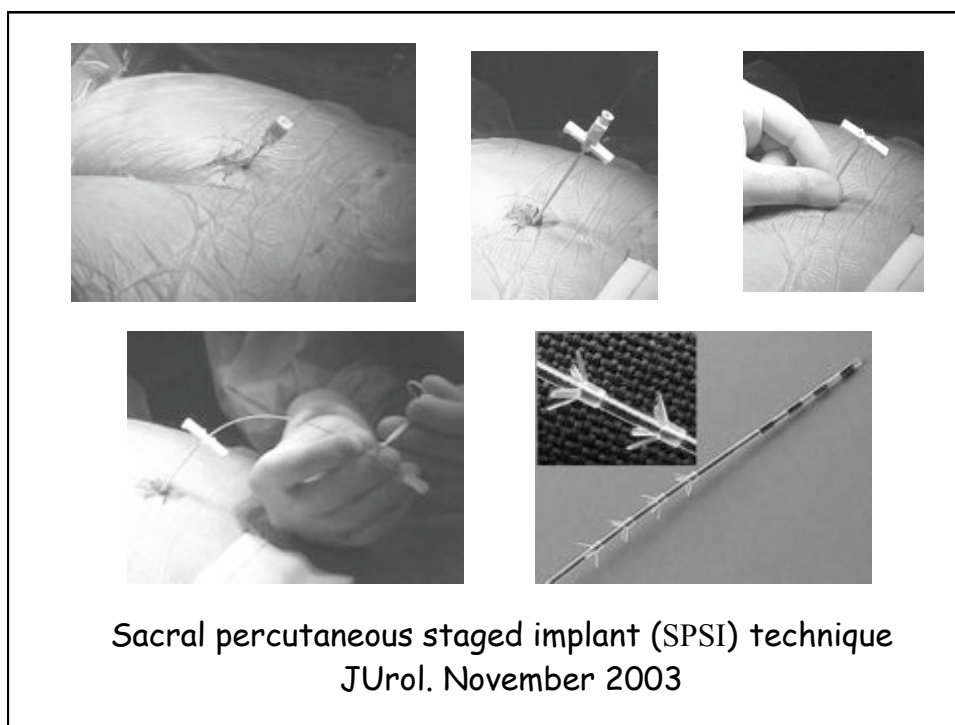




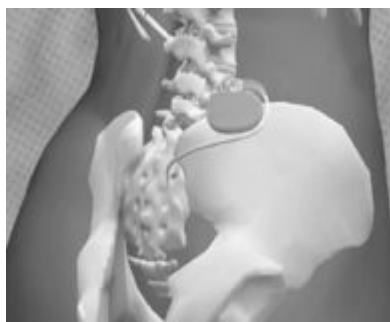
Aspects techniques de la neuromodulation S3

- Technique en deux phases
 - Une phase test
 - Implantation de l' électrode
 - Période de test qui permet de juger de l' efficacité sur les symptômes (catalogue mictionnel ++++)
 - Une phase d' implantation du stimulateur chronique
 - Implantation chirurgicale du stimulateur





InterStim INS



- Standard Procedure today:
 - Less invasive
 - Local anesthesia
 - Shorter duration
 - Fewer adverse events
 - Lower revision rate

TROUBLES VESICO-SPHINCTERIENS NEUROLOGIQUES

Bosch JR, Groen J. Treatment of refractory urge incontinence with sacral spinal nerve stimulation in multiple sclerosis. *Lancet*, 1996; 348: 717-719

Au total pour la neuromodulation chez le neuro

- **4 patients avec incontinence urinaire par impériosités sur SEP ont été implantés**
- **Suivi deux ans**
- **2 complètement secs**

TROUBLES VESICO-SPHINCTERIENS NEUROLOGIQUES

Chartier-Kastler E, Bosch R, Perrigot M et al. Long term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000; 164: 1476-80.

- **9 patientes vessie hyperactive neurologique (1 Myélite virale ou 1 vasculaire, 5 SEP, 2 traumatismes médullaires)**
- **Suivi: M = 43 mois**
- **5 complètement sèches, 4 améliorées significativement**
- **Urodynamique améliorée significativement, effet on/off à 6 mois**

TROUBLES VESICO-SPHINCTERIENS NEUROLOGIQUES

Chartier-Kastler E et al. Urodynamic monitoring during percutaneous sacral nerve neurostimulation in patients with neurogenic detrusor hyperreflexia. *Neurourol Urodyn.* 2001;20(1):61-71.

- **14 patientes vessie hyperactive neurologique (1 Myélite virale ou 1 vasculaire, 2 SEP, 10 traumatismes médullaires)**
- **Procubitus, 2 cystomanométries, PNE, 2 cystomanométries**
- **Amélioration CVF, V1CNI, Pdetmax**
- **Pas de relation avec niveau lésion**

TROUBLES VESICO-SPHINCTERIENS NEUROLOGIQUES

Wallace PA et al. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 1-5.

- **33 patientes vessie hyperactive neurologique (16 SEP; 6 Parkinson; 11 divers)**
- **Test PNE positif => implantation:**
 - **13/16 SEP = 81%**
 - **4/6 Parkinson = 67%**
 - **11/11% divers = 100%**
- **Episodes incontinence ↓68%; nombre de mictions/24h ↓43%; PKN ↓70%; nombre d' autosondages ↓58%.**
- **93% de patients satisfaits.**

Pour la neuromodulation S3

- Effet plutôt chez des patients avec des lésions incomplètes en mictions spontanées non rétentionnistes se plaignant de fuites par impériosité résistantes au traitement médical
- De type SEP, Park ou AVC
- Pas de risque de rétention
- Ne pas hésiter à proposer une période test de 15j ou 3 semaines

Pour la neuromodulation S3

- Dans l' HAV les dernières études ont démontrés comme facteur prédictif positif
 - Interet du test prolongé 15 jours
 - Meilleur effet chez les patients + jeunes
 - Avec une histoire de symptomes urinaires < à 5 ans

Mais il est aussi possible d' obtenir des effets comparables en stimulant d' autres nerfs périphériques : SPI, nerf pudendal....

	Site of electrostimulation	Patients	Disease	Main results
Nakamura (12) 1986	perianal skin	25	patients with frequency, urgency or incontinence	inhibition of detrusor instability in 4 of 8 patients and increase of maximum cystometric capacity in 5 of 25 patients
Prevaire (6) 1996	dorsal penile or clitoris nerve (surface electrodes)	10	spinal cord injury	significant increase in bladder capacity compared to baseline (318,5 ml vs 155,5 ml, P < 0,007)
Bower (39) 1998	suprapubic region and third sacral foramina			reduction in mean maximum height of detrusor contraction
Yamanishi (40) 2000	vaginal electrode or surface electrode on the dorsal part of the penis	33	detrusor overactivity	bladder capacity at the first desire to void and the maximum cystometric capacity increased significantly during stimulation (P = 0,0015 and 0,0229)
Chartier-Kastler (41) 2001	sacral neurostimulation (S3)	14	spinal cord injury	Statistically significant differences for Maximal bladder capacity (+ 206,8 ml) , bladder volume at first uninhibited contraction (+ 151,5 ml) , and maximal detrusor pressure during uninhibited contractions (-23,4 cm H2O)
Walsh (38) 2001	transcutaneous electrical stimulation of the third sacral nerve (skin overlying S3 dermatomes : junction of buttock and upper thigh)	74	idiopathic instability + multiple sclerosis + spinal cord injury	maximum cystometric capacity increased significantly during stimulation (P=0,0002)
Lee (42) 2002	dorsal nerve of the penis	1	incomplete spinal cord injury	suppressive effect of electric stimulation on hyperreflexic contractions

Au total pour la neuromodulation chez le neuro

- Une place reconnue pour le traitement de l'hyperactivité vésicale neurologique
- Plusieurs techniques dont la place respective reste à préciser
- Pour l'interstim
 - Pas chez le para
 - Peut être utilisé dans la sep, park ou avc
- Pour la neuromodulation périphérique
 - Effet chronique à long terme mérite d'être précisé

Au total pour la neuromodulation chez le neuro

- Toujours en deuxième ligne de traitement
- Après échec des parasymphicoliques