

Indications de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale

RÉSUMÉ : L'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale représente 17 % de l'incontinence urinaire chez la femme en France. Le traitement de première intention de l'hyperactivité vésicale repose sur les règles hygiéno-diététiques, la rééducation et les anticholinergiques.

L'injection de toxine botulique en intradétrusorien est une alternative, peu invasive et facilement reproductible, à proposer aux patientes réfractaires aux traitements anticholinergiques et/ou ASA 4. De plus, les complications sont rares et pour la plupart réversibles, avec des résultats concluants sur la qualité de vie de ces femmes.



→ G. DRAY¹, H. FERNANDEZ²

¹ Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

² Chirurgie gynécologique, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

L'incontinence urinaire est une pathologie très fréquente chez la femme. Il en existe schématiquement trois grands types : l'incontinence urinaire d'effort, l'incontinence urinaire sur urgenteries et l'incontinence urinaire mixte (*fig. 1*).

Il est décrit l'hyperactivité détrusorienne diagnostiquée par le bilan urodynamique avec, à la cystomanométrie,

des contractions anarchiques du détrusor pour des capacités vésicales inadéquates ; et l'hyperactivité vésicale clinique avec des patientes se plaignant d'urgenteries, impériosités ou nycturies pouvant entraîner des incontinences urinaires.

L'hyperactivité vésicale réfractaire est définie par un échec des anticholinergiques de plus de 6 mois. En effet, en

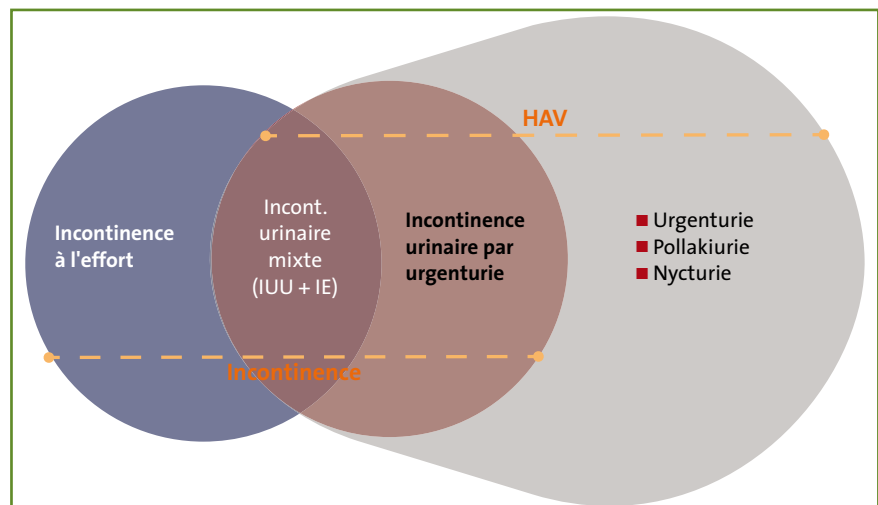


FIG. 1 : Les différentes formes d'incontinence urinaire [1].

REVUES GÉNÉRALES

Urologie

France, 17 % des femmes souffriraient d'hyperactivité vésicale [2]. Elle altère de manière notable la qualité de vie de ces patientes, le plus souvent âgées et fragiles.

Le traitement de première intention de l'hyperactivité vésicale est les règles hygiéno-diététiques, la rééducation et les anticholinergiques. Cependant, de nouvelles techniques comme les injections de botox intradétrusorienne dans les hyperactivités vésicales réfractaires émergent. Elles présentent de nombreux avantages chez les patientes fragiles, âgées, ou encore une alternative en cas d'échec des anticholinergiques.

■ Mécanisme d'action

La toxine botulique est une substance naturelle, provenant de la bactérie

Clostridium botulinum responsable de la maladie mortelle appelée botulisme. Elle a une action paralysante via le blocage de la jonction neuromusculaire.

Pour rappel : après un influx nerveux le long du neurone, on observe au niveau de la synapse neuromusculaire une fusion des vésicules chargées d'acétylcholine avec la membrane présynaptique pour relâcher ces dernières dans la synapse. Les molécules d'acétylcholine se fixant à leurs récepteurs situés sur la face postsynaptique, il en résulte une contraction musculaire. La toxine botulique agit au niveau de la fusion des vésicules d'acétylcholine sur la membrane présynaptique via le complexe SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), expliquant ainsi le phénomène de paralysie flasque (**fig. 2**).

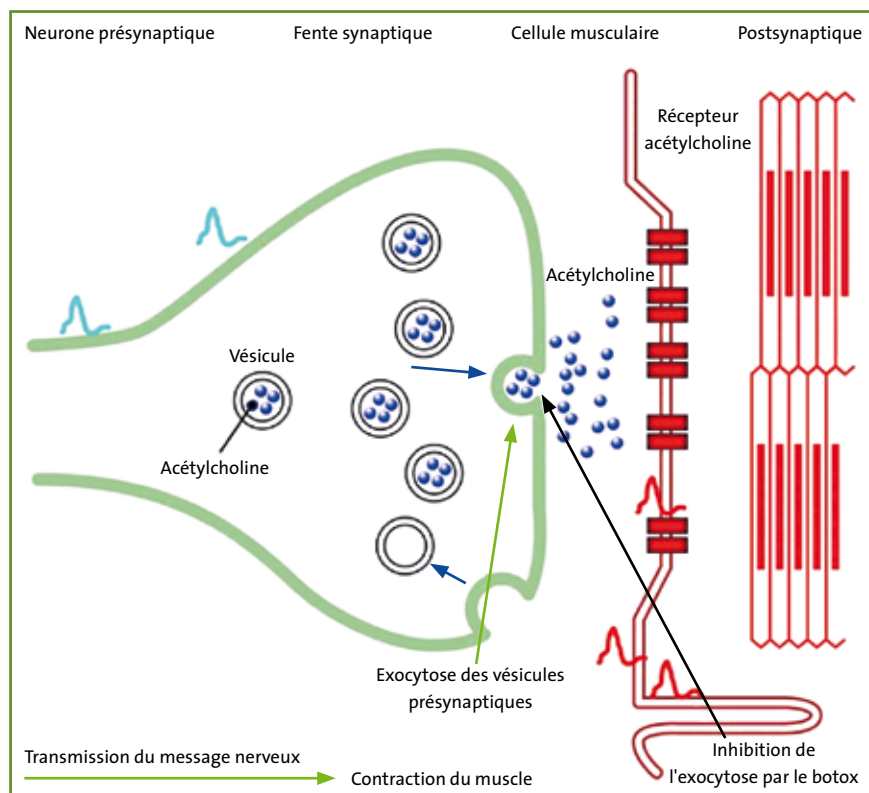


FIG. 2 : Fonctionnement d'une synapse neuromusculaire et action de la toxine botulique [3].

■ Indications

L'injection de toxine botulique intradétrusorienne a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 2012 dans les cas d'hyperactivité vésicale neurologique (sclérose en plaques et blessés médullaires). Elle est proposée en seconde intention après échec des anticholinergiques. L'hyperactivité vésicale est un diagnostic mixte, c'est-à-dire soit objectivée par la cystomanométrie avec des contractions anarchiques du détrusor pour des capacités vésicales inadéquates, soit clinique avec des urgences, impériosités, nycturies pouvant entraîner des incontinences urinaires.

L'hyperactivité vésicale réfractaire est définie par un échec des anticholinergiques de plus de 6 mois. Depuis mai 2014, l'injection de toxine botulique intradétrusorienne a l'AMM pour les hyperactivités vésicales réfractaires non neurologiques.

■ Geste chirurgical

Après s'être assuré d'un ECBU stérile datant de moins de 5 jours et d'une antibioprophylaxie peropératoire, on débute par une urétrocystoscopie rigide après anesthésie locale par gel de lidocaïne en intra-urétral 10 minutes avant le geste, permettant de repérer les points d'injection dans la musculature superficielle. La toxine botulique A est sous forme de lyophilisat et doit être reconstitué avant emploi. Le solvant utilisé est une solution injectable de chlorure de sodium 0,9 %. Il existe plusieurs dosages : 50 unités, 100 unités et 200 unités. Le détrusor est injecté en 20 à 30 sites au niveau des faces latérales droite et gauche, de la face supérieure et postérieure rétrotrigonales [4].

Une fois l'injection terminée, nous laissons 150-200 mL de la solution de chlorure de sodium utilisée pour

la visualisation afin de raccourcir la durée de latence de la première miction.

On contrôle ensuite le résidu post-mictionnel lors de son hospitalisation à l'aide d'un BladderScan, autorisant la sortie de la patiente s'il est correct. Une ordonnance d'ECBU à J8 sera donnée ainsi qu'un contrôle de résidu post-mictionnel à J15 (**fig. 3, 4 et 5**).

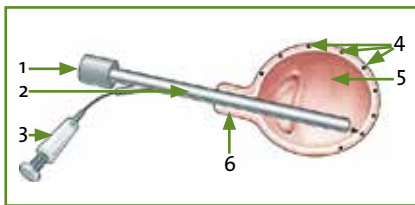


FIG. 3 : Endoscope vésical rigide [5]. 1. Caméra ; 2. Endoscope ; 3. Seringue de 1 mL avec la toxine botulique ; 4. Points d'injection ; 5. Vessie ; 6. Urètre.



FIG. 4 : Photo de l'aiguille pour l'injection de toxine botulique intradétrusorienne.



FIG. 5 : Photo d'une injection de toxine botulique.

Complications

La rétention aiguë d'urine transitoire, l'infection urinaire, l'hématurie, l'hématome, une hyperreflexie autonome à l'origine d'une hypertension artérielle [6] et une réaction allergique par ordre de fréquence sont décrites comme les complications de l'injection de botox intradétrusorienne [3, 7]. Elles sont réversibles pour la plupart.

Avantages/inconvénients

Elle présente une alternative à des chirurgies lourdes chez ce type de patients comme la neuromodulation périphérique (neuromodulation directe des racines sacrées ou neuromodulation transcutanée du sciatique poplité interne), entérocystoplastie, ou encore déviation urinaire. Elle peut se faire sous anesthésie locale seule et sans arrêt des anticoagulants. La procédure a lieu en hôpital de jour.

La toxine botulique A est réversible à durée prolongée (9 mois en moyenne). Le renouvellement de l'injection est possible, mais il est recommandé de respecter un intervalle minimum de 3 mois entre les injections devant l'apparition théorique d'anticorps neutralisants [4].

Discussion

L'hyperactivité vésicale est responsable d'incontinence urinaire parfois associée à des impériosités mictionnelles et des urgences. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie, avec un impact sur la vie sexuelle, les activités sociales et familiales. Elle peut être à l'origine de complications plus ou moins sévères : infections urinaires à répétitions, dilatation du haut appareil, lithiases, etc.

Il existe deux origines à l'hyperactivité vésicale : neurologique (blessés médullaires et SEP) et idiopathique (après élimination de toutes les causes organiques) avec deux diagnostics possibles : bilan urodynamique ou clinique. Le traitement de première ligne comporte les mesures hygiéno-diététiques (perte de poids en cas d'obésité, diminution des apports hydriques), une rééducation (les thérapies cognitivo-comportemental, l'électrostimulation périnéale et les exercices de contraction volontaire du plancher périnéal) et des anticholinergiques éventuellement associés à des œstrogènes locaux en cas de carence œstrogénique ménopausique (**fig. 6**).

Les anticholinergiques ne sont pas toujours suffisamment efficaces et sou-

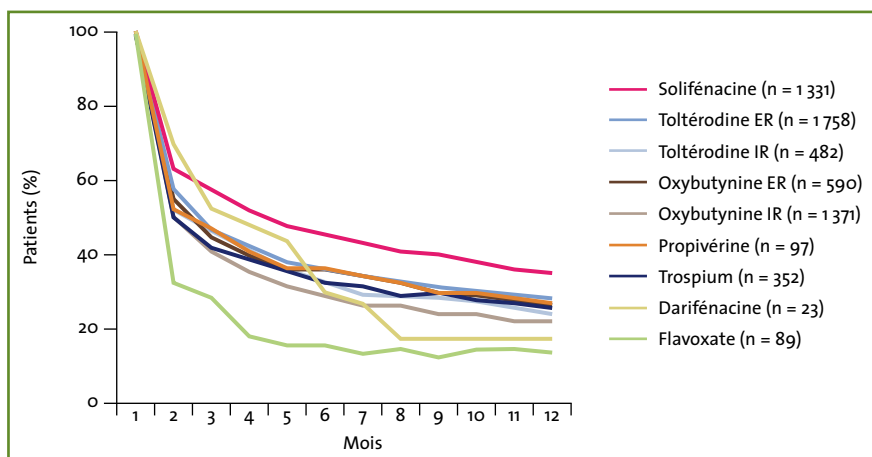


FIG. 6 : Observance des patients aux différents anticholinergiques [8].

REVUES GÉNÉRALES

Urologie

POINTS FORTS

- ➞ L'injection de toxine botulique représente une alternative peu invasive et facilement reproductible à proposer aux patientes souffrant d'hyperactivité vésicale réfractaire dans les populations cibles (soit âgées, soit fragiles ASA 3-4) en croissance constante dans notre société.
- ➞ Elle peut se faire sous anesthésie locale seule et sans arrêt des anticoagulants.
- ➞ La procédure a lieu en hôpital de jour.
- ➞ Les complications sont rares, avec la rétention aiguë d'urine transitoire, durant en moyenne 6 semaines.

vent mal tolérés (sécheresse buccale, constipation, troubles de la vision et somnolence) conduisant à un arrêt du traitement dans 2/3 des cas [8], surtout à partir du quatrième âge.

L'injection de toxine botulique représente une alternative à proposer aux patientes souffrant d'hyperactivité vésicale réfractaire.

Une série avec des patientes ayant une hyperactivité vésicale sévère (entre trois à huit fuites urinaires par jour) montre qu'une continence complète était observée dans près de 25 % des cas, 3 mois après la première injection (différence significative par rapport au groupe placebo), et la satisfaction des patientes était aussi plus importante dans le groupe botox (67 % *versus* 34 % ; $p < 0,01$) [9].

On observe une diminution significative des épisodes de nycturie après botox [9, 10] mais aussi des épisodes d'urgenturie et d'incontinence urinaire ($\square 2,7$ à $\square 6,5$ épisodes par 24 h *versus* $\square 0,2$ à $\square 0,9$ pour les groupes placebo [$p < 0,01$]) [9]. Deux essais observent aussi une amélioration de la cystomanométrie post-toxine botulique [11, 12]. De plus, l'efficacité des injections intradétrusorienne n'est pas altérée malgré la répétition des injections [13].

Les complications sont rares avec la rétention aiguë d'urine transitoire, durant en moyenne 6 semaines [11]. 5 % des femmes ont recours à des autosondages transitoires en postopératoire ; mais, lors de l'interrogatoire postopératoire des patientes, l'autosondage est bien mieux toléré que les symptômes de l'hyperactivité vésicale. L'autosondage transitoire n'a pas d'impact sur la satisfaction des patientes post-injection de botox intradétrusorienne [7].

La dose initiale préconisée par l'AMM est de 50 UI de toxine botulique devant une crainte de risque accru de rétention aiguë d'urines, mais une adaptation à 100 UI est possible si l'effet thérapeutique est insuffisant. De plus, on n'observe pas de différence de manière significative sur le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire entre 50 UI et 100 UI de toxine botulique [14]. En revanche, la réduction des symptômes de l'hyperactivité vésicale (urgenturie, nycturie ou pollakiurie) était significativement augmentée dans le groupe toxine botulique 100 UI *versus* 50 UI (diminution de plus de 50 % du nombre d'épisode d'urgenturie *versus* 37 % dans le groupe 50 UI avec une valeur $p = 0,06$) [11]. Cependant, on observe davantage de complications à type de rétention aiguë d'urine ou encore d'infection lorsque le dosage

de toxine botulique est important, sans réel bénéfice pour les patientes, entre 200 et 300 UI [7, 15].

Conclusion

Cette technique peu invasive et facilement reproductible représente une réelle alternative après échec des traitements médicamenteux (anticholinergiques) avec très peu de morbi-mortalité liée au geste, dans les populations cibles soit âgées, soit fragiles ASA 3-4, en croissance constante dans notre société, ou réfractaires aux anticholinergiques quel que soit leur âge.

Bibliographie

1. ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M *et al.* The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 2003;61:37-49.
2. HAAB F. <http://www.ladocumentation-francaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000283/0000.pdf>. 2007.
3. assistancescolaire.com, sujet national juin 2013.
4. injection_de_toxine_botulique_dans_la_muscleuse_vesicale_par_uretroscopie_-_etude_sur_les_actes_2012-10-22_10-00-30_558.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/injection_de_toxine_botulique_dans_la_muscleuse_vesicale_par_uretroscopie_-_etude_sur_les_actes_2012-10-22_10-00-30_558.pdf
5. KHODARI M, YIOU R. Toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale neurogène. EMC Techniques chirurgicales.
6. EVERAERT K, GOESSAERT AS, VANDE WALLE J. Arterial hypertension related to the injection of onabotulinumtoxinA in the detrusor. *Acta Clin Belg*, 2014;69:122-124.
7. GINSBERG D, CRUZ F, HERSCHORN S *et al.* OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther*, 2013;30:819-833.
8. WAGG A, COMPION G, FAHEY A *et al.* Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*, 2012;110:1767-1774.

9. NITTI VW, DMOCHOWSKI R, HERSCHORN S *et al.* OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 2013;189:2186-2193.
10. CHAPPLE C, SIEVERT KD, MACDIARMID S *et al.* OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2013;64:249-256.
11. DENYS P, LE NORMAND L, GHOUT I *et al.* Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol*, 2012;61:520-529.
12. SAHAI A, KHAN MS, DASGUPTA P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2007;177:2231-2236.
13. KENNELLY M, DMOCHOWSKI R, ETHANS K *et al.* Long-term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: An Interim Analysis. *Urology*, 2013;81:491-497.
14. DMOCHOWSKI R, CHAPPLE C, NITTI VW *et al.* Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*, 2010;184:2416-2422.
15. CHANCELLOR MB, PATEL V, LENG WW *et al.* OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurology*, 2013;81:841-848.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.