

***Hyperactivité vésicale
et
Nouveautés thérapeutiques***

Pr François HAAB

Chirurgien urologue

Urologie Paris Opera

professeur.haab@gmail.com



Conflits d'intérêt

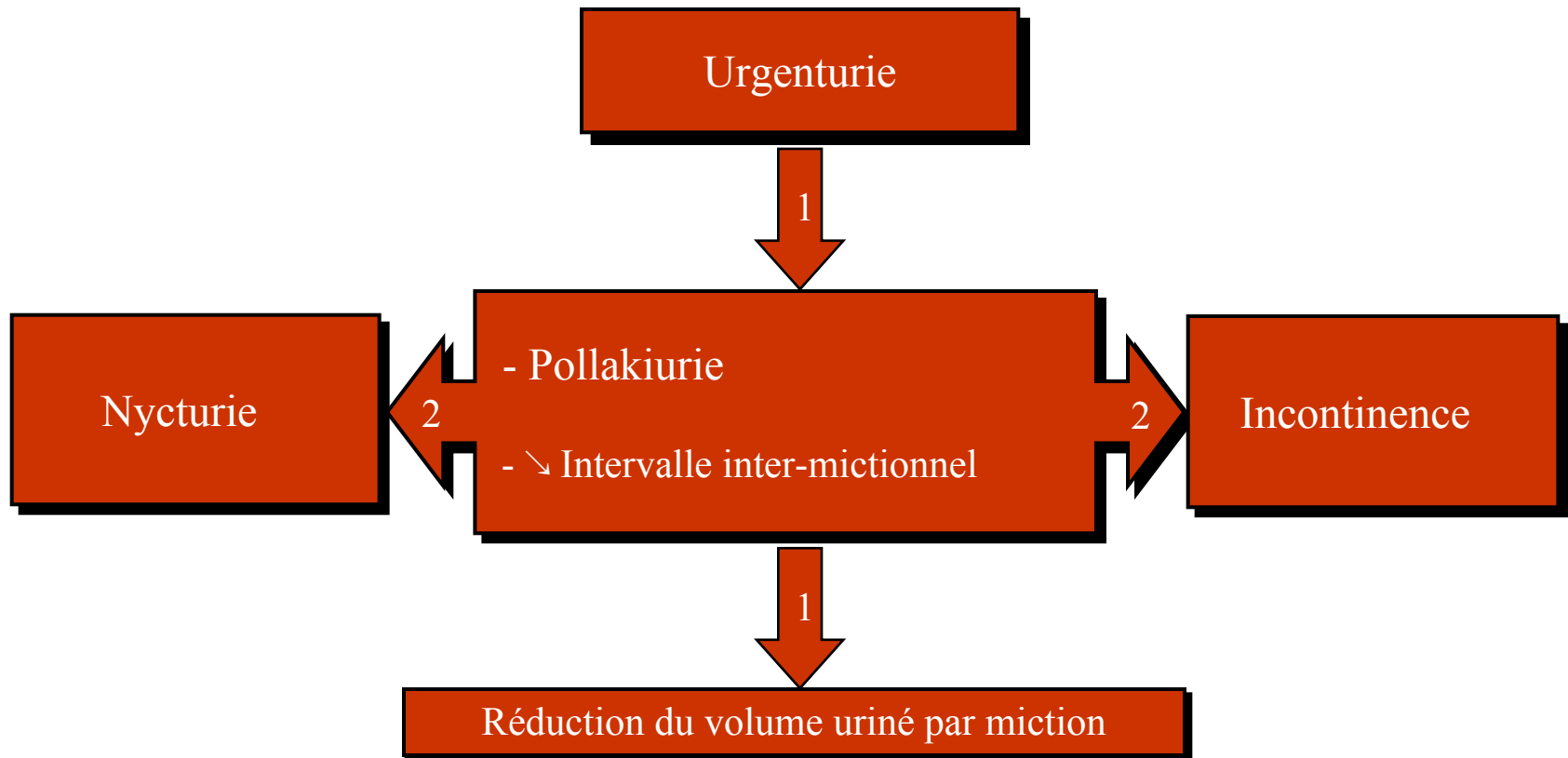
Astellas
Mylan
Pfizer
Allergan



Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

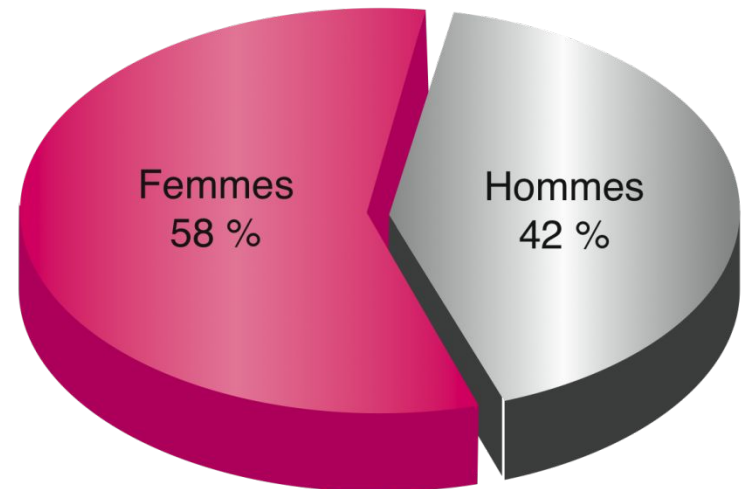
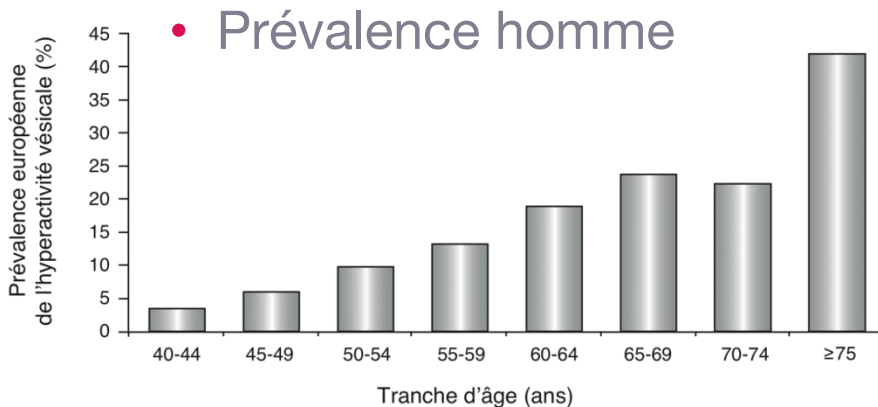
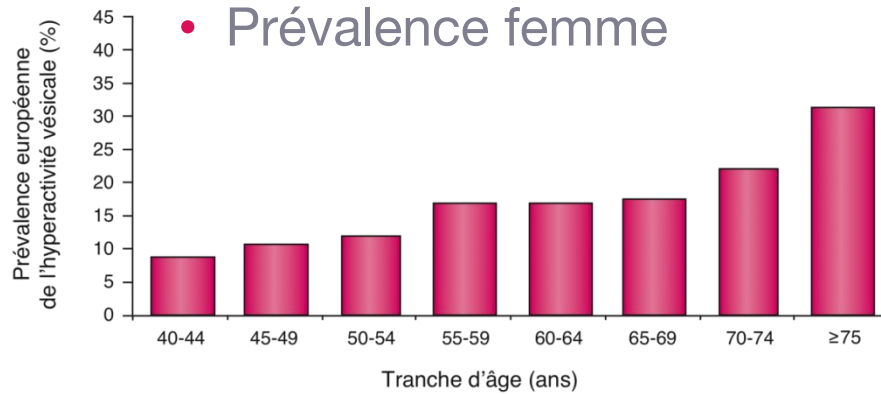
“ Le syndrome clinique d’hyperactivité vésicale est défini par la survenue d’urgentes avec ou sans incontinence urinaire par urgence, habituellement associée à une pollakiurie ou une nycturie. ”

L'urgenterie commande les autres symptômes de l'hyperactivité vésicale

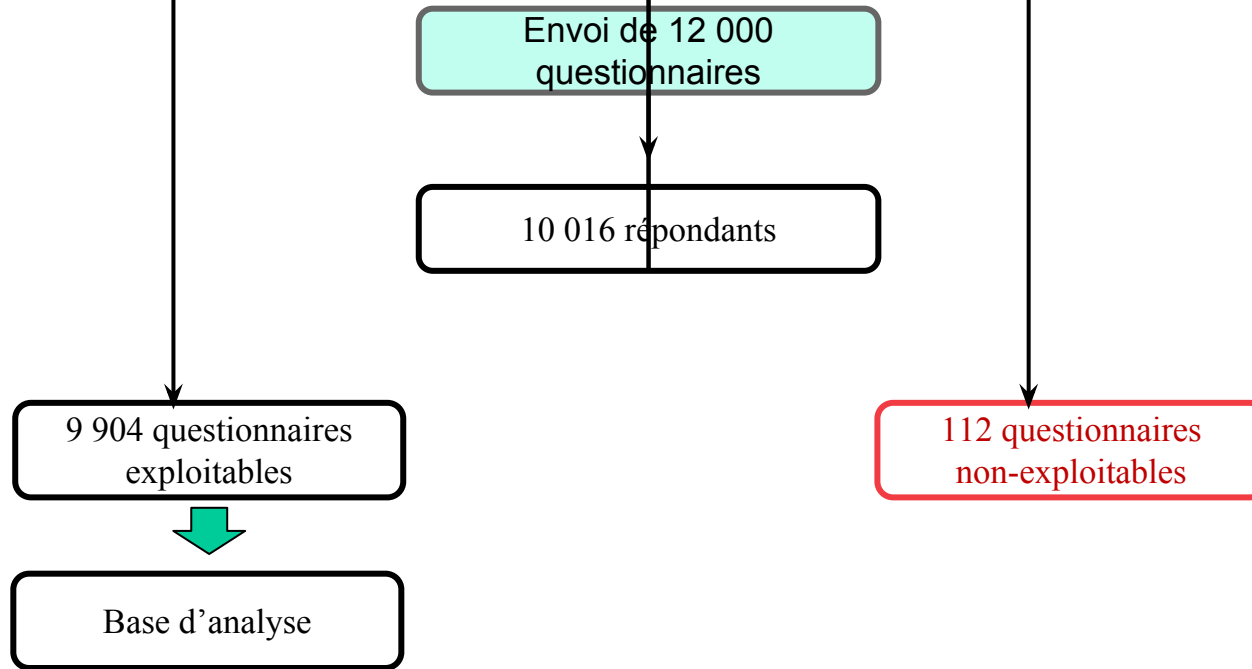


Hyperactivité vésicale - Épidémiologie

- Prévalence de l'hyperactivité vésicale en Europe

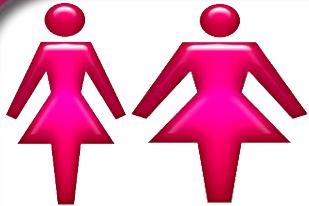


Données 2012 France



Hyperactivité vésicale : 13.6 %
64% n'ont jamais consulté

Facteurs de risque et co-morbidités



- HAV associée de façon significative à l'obésité ($BMI \geq 30$) chez les femmes¹



- ↗ de la pression abdominale due à la toux chronique
- ↗ de l'activité du détrusor par la nicotine (modèle de chat)²

- Diabète, syndrome métabolique, infections urinaires...
- Variants génétiques (polymorphisme des récepteurs aux androgènes)³

1) Cheung WW et al. BMC Fam Pract 2009;10:8
2) Koley B et al. Br J Pharmacol 1984;83:347-55
3) Cornu J-N et al, World J Urol (2011) 29:239–242

Vieillessement vésico-sphinctérien

Ultrastructure du détrusor

- Dysjonction des cellules musculaires
- Dégénérescence des cellules musculaires et des axones nerveux

Fonction du détrusor

- ↘ capacité et contractilité de la vessie, chute du débit urinaire
- ↘ réponse relaxante à NorAdr et isoprotérénol
- ↘ libération Ach neuronal / non neuronal
- ↗ libération ATP



Augmentation des contractions involontaires du détrusor

Qu'attendre de l'examen clinique ?

- Que rechercher et selon quelles modalités ?
 - Prolapsus vésical (cystocèle atteignant la vulve ou la dépassant possiblement à corriger)
 - Signes d'hypo-œstrogénie (carence hormonale à traiter)
 - Sténose méatique
 - Contraction plancher pelvien
 - Recherche d'incontinence d'effort

Quelle place pour les examens complémentaires ?

- Bilan standard de première intention

- ECBU

CALENDRIER MICTIONNEL											
1 ^{er} jour				2 ^e jour				3 ^e jour			
HEURES	DEGRÉ d'urgence <small>+ 0 +++</small>	FUITES <small>+ 0 +++</small>	VOLUME ml	HEURES	DEGRÉ d'urgence <small>+ 0 +++</small>	FUITES <small>+ 0 +++</small>	VOLUME ml	HEURES	DEGRÉ d'urgence <small>+ 0 +++</small>	FUITES <small>+ 0 +++</small>	VOLUME ml

Après les 3 premiers jours et avant de prendre mon médicament, je note le niveau de ma gêne

- Catalogue mictionnel

(quantifier le nombre de mictions et d'urgences sur le jour et sur la nuit, si possible volume uriné, si possible sur 3 jours)

HYPERACTIVITES VESICALES SECONDAIRES

?

- Cancer de vessie ?
 - Tabagisme chronique
 - **Rapidement progressif**
 - Hématurie
 - Bilan : cytologie, échographie, cystoscopie
- Pathologie neurologique :
 - Signes urinaires associés : dysurie
 - Troubles pelvipérinéaux concomittants : anorectal, genito sex
 - Troubles visuels (SEP chez une femme jeune)

IMMATURITE VESICALE?

- Forme clinique particuliere
- Dysautonomie héréditaire
- Signes cliniques
 - Enurésie nocturne primaire
 - Hyperactivité vésicale franche
 - Dysurie
 - Atcd familiaux
 - Orifine ethnique
- Urodynamique : hypertonie urethro perinéale
- A reconnaître pour traitement précoce

Examens complémentaires de 2^{ème} intention

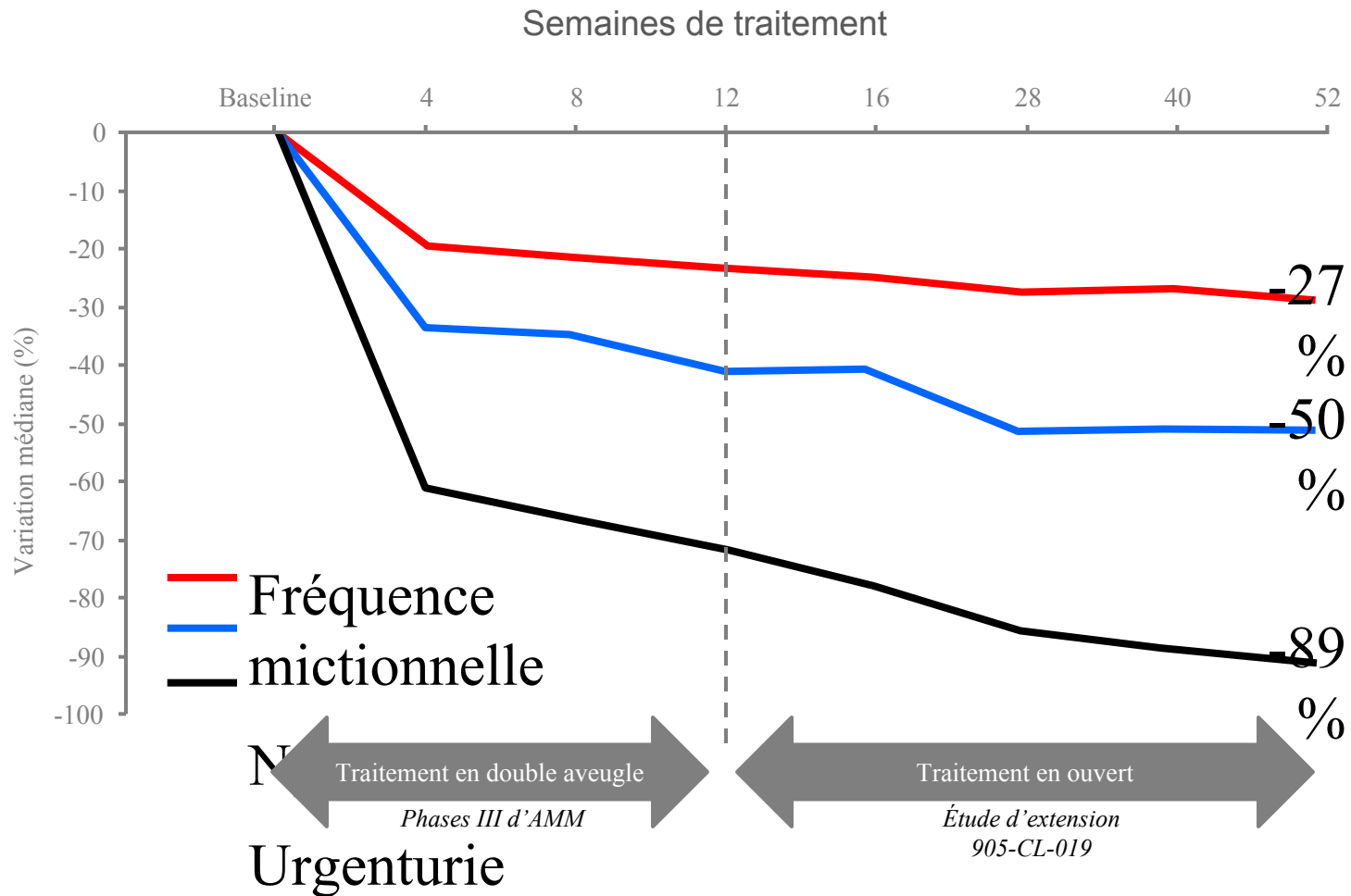
- Bilan spécifique urologique / neurologique
 - Débitmétrie - bilan urodynamique
(trouble du besoin, hyperactivité détrusor, recherche d'obstacle éventuel)
 - Cystoscopie (lithiase, tumeur)
 - Cytologie urinaire anapath x 3 (carcinome *in situ*)
 - IRM moelle et cerveau (moelle attachée, compression, lésion)
- Si douleurs pelviennes ou vésicales, rechercher :
 - Endométriose (IRM pelvis)
 - Cystite interstitielle (test d'hydrodistension sous AG)
 - Tuberculose urinaire (BK urines)

Attentes des patientes (3)

Les modalités de traitement envisagées

Réducation comportementale	73,2 %
Prendre des comprimés en fonction des besoins	69,3 %
Changements dans le mode de vie	67,3 %
Prendre des comprimés à vie	32,7 %
Port de protections absorbantes	27,4 %

Amélioration symptomatique à long terme avec la solifénacine



Traitement comportemental, anticholinergique ou combinaison ?

Cochrane Database Systematic Review (2006):

« Traitements AC vs traitements actifs non-médicamenteux pour l'HAV chez les adultes »

Amélioration des symptômes

« Bladder training »

<

RR 0,73; IC95%=[0,59-0,90]

Traitement AC

Amélioration subjective

« Bladder training »

<

RR 0,55; IC95%=[0,32-0,93]

« Bladder training »
+ Traitement AC

Traitement AC

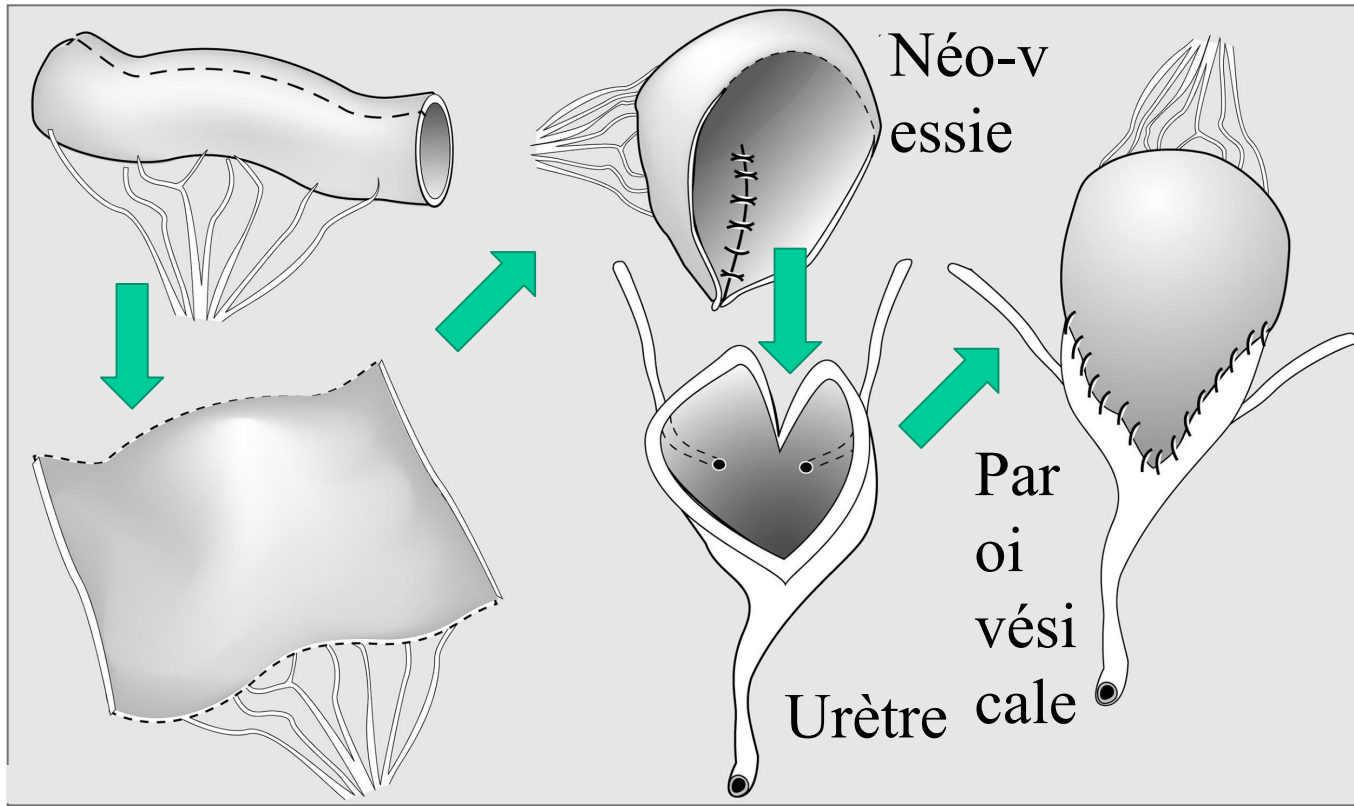
≤

RR 0,81; IC95%=[0,61-1,06]

« Bladder training »
+ Traitement AC

(Entéro)cystoplastie d'agrandissement

(niveau de preuve 3, grade de recommandation C)

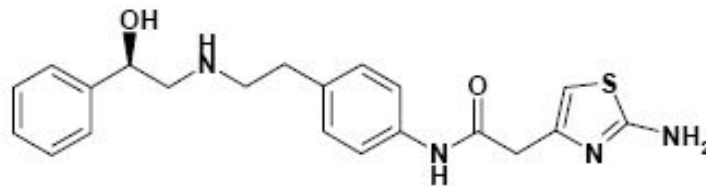


Abrams PAK, Brubaker L, et al.

Recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence
In: Abrams PCL, Khoury S, Wein A, editors. Incontinence. Plymouth, England: Health Publication Ltd; 2005. p.1589—630.

MIRABEGRON

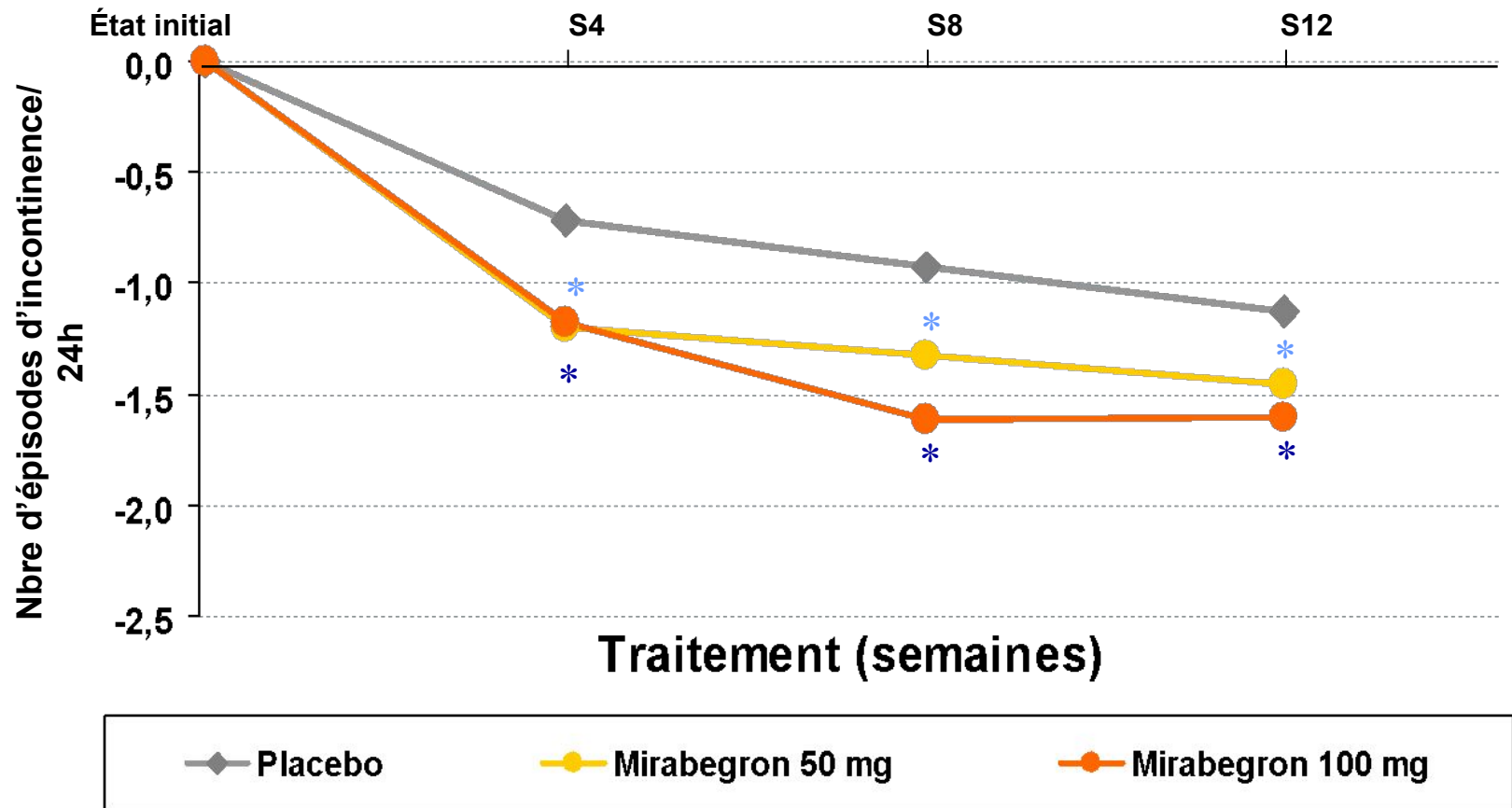
- Rôle des récepteurs β_3 -adrénergiques :
 - Relaxation du détrusor (muscle lisse vésical)
 - Impact possible sur l'activité de l'urothélium et des nerfs vésicaux afférents¹
- Modèles animaux avec hyperactivité vésicale :
 - β_3 -agonistes → augmentation de l'intervalle intermictionnel bées²
- Mirabegron :
 - 1^{er} β_3 -agoniste à atteindre ce stade de développement clinique dans l'hyperactivité vésicale



1°) Michel M et al. Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol 2010;382(2):103-108

2°) Woods M et al. J Urol 2001;166:1142-1147

Nbre moyen d'épisodes d'incontinence



* : Amélioration statistiquement significative vs. placebo
FAS-I : Full Analysis Set Incontinence

Autres traitements...

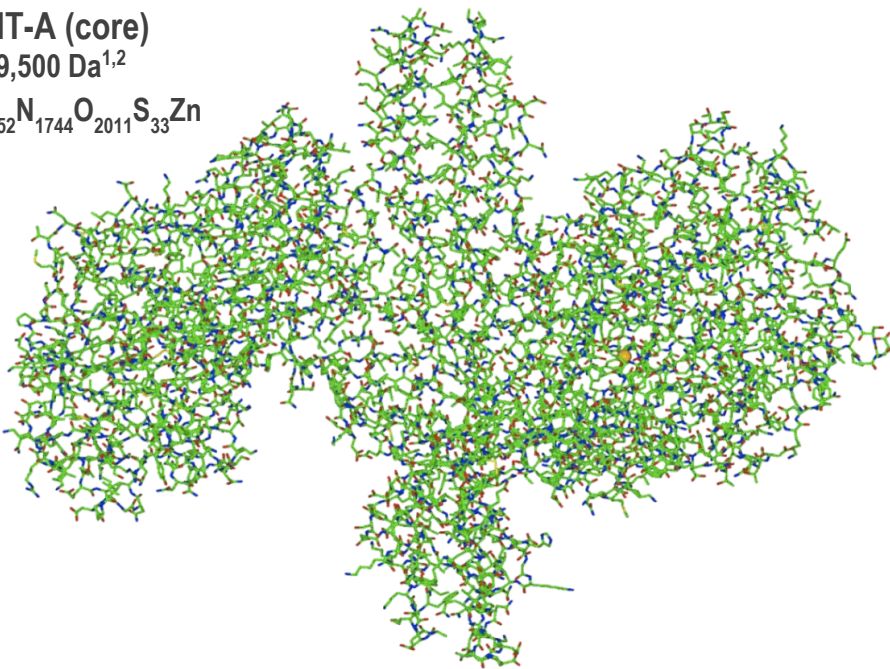
- Stimulation du nerf tibial postérieur



- Séquence quotidienne de 20 minutes de stimulation
- Intensité de la stimulation ajustée par chaque patient de manière à générer une sensation franche, mais non douloureuse de passage du courant

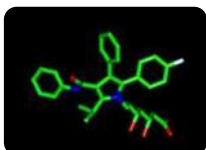
Botulinum toxin type A

BoNT-A (core)
149,500 Da^{1,2}
 $C_{6763}H_{10452}N_{1744}O_{2011}S_{33}Zn$

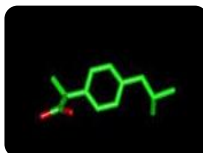


Compound	MW
Aspirin (acetylsalicylic acid)	180 Da ³
Sanctura [®] (trospium chloride)	430 Da ³
Flomax [®] (tamsulosin)	445 Da ³
Viagra [®] (sildenafil citrate)	667 Da ³
BOTOX [®] complex (botulinum toxin type A)	~900,000 Da ⁴

Lipitor[®] (atorvastatin)³
559 Da
 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$



Ibuprofen³
206 Da
 $C_{13}H_{18}O_2$



BoNT-A, botulinum toxin type A; MW, molecular weight.

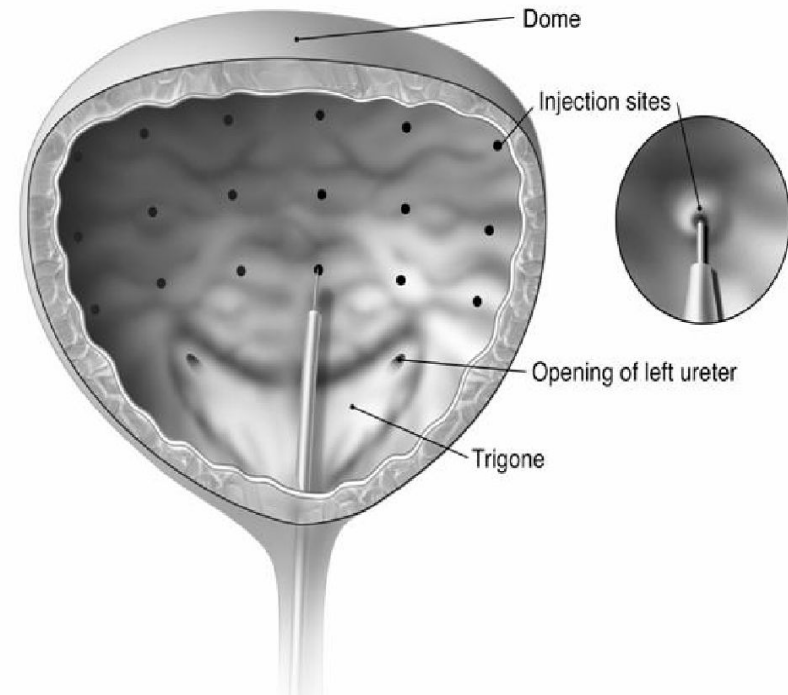
1. Lacy DB, et al. *Nat Struct Biol* 1998;5:898–902.
2. Lacy DB, Stevens RC. *J Mol Biol* 1999;291:1091–104.
3. DrugBank. Available from <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01076>. Last accessed February 2013.
4. Schantz EJ, Johnson EA. *Perspect Biol Med* 1997;40:317–27.

Pour quels patients ?

- Syndrome clinique d'hyperactivité vésicale
- Refractaire aux anticholinergiques
 - Intolérance
 - Inefficacité
 - Deux anticholinergiques

Comment?

- Hopital de jour
- Anesthesie locale
- Endoscopie
- Dose test 50 UI
- Dose habituelle : 100 UI



Toxine botulique en 2^{ème} ligne dans l'HAV idiopathique

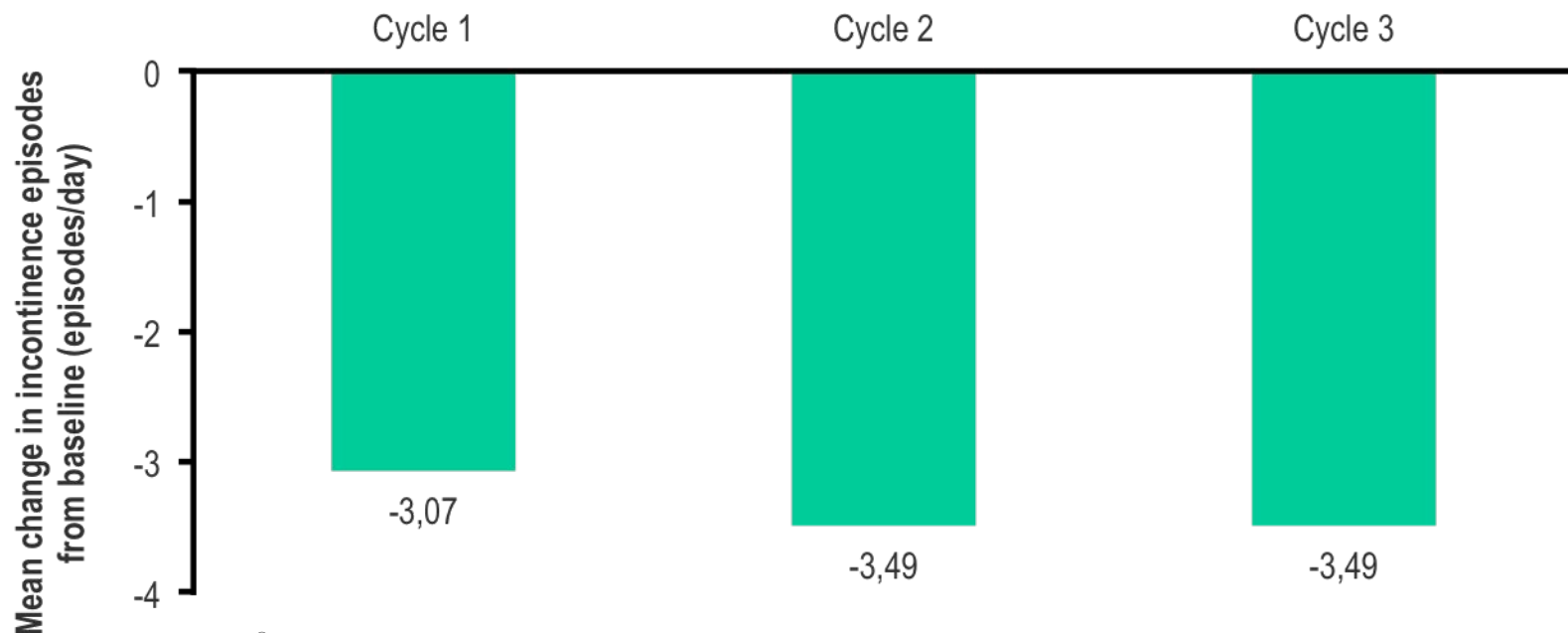
Manque d'efficacité vs. intolérance aux anticholinergiques

- N=85 patients non neurologiques

Sous-groupes de patients	AC jugés inefficaces (N=57)	AC mal tolérés (N=28)
Réussite du traitement par la toxine, TOTAL	60%	86%
- après échec de 2 AC	67%	-
- après échec de 3 AC	56%	86%
- après échec de 4 AC	58%	90%
- après échec de 5 AC	63%	83%
- après échec de 6 AC	-	80%

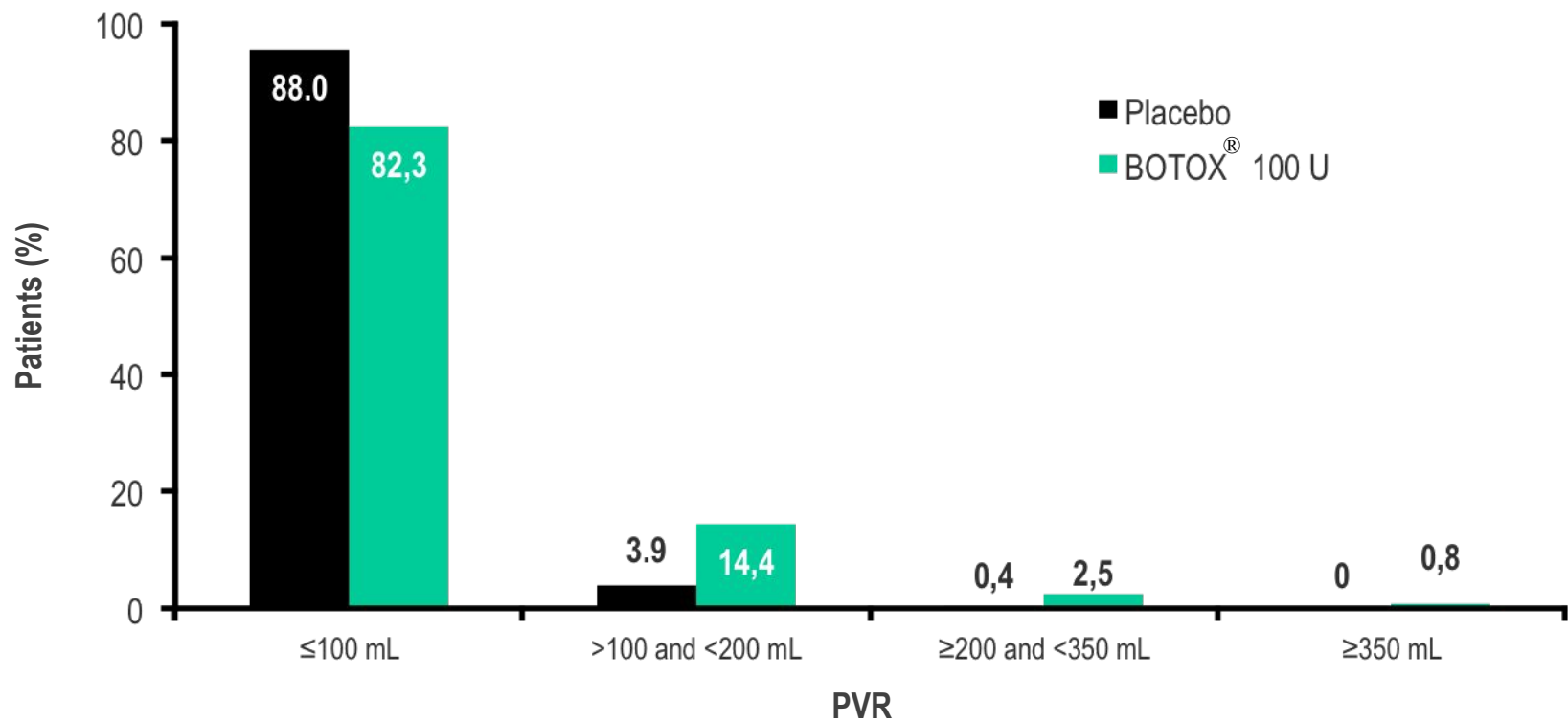
Durée d'efficacité moyenne : 6 mois

BOTOX® 100 U treatment



Adapted from: BOTOX® Summary of Product Characteristics, Ireland, Allergan Ltd, 2013.
Adapted from Allergan Data on File.

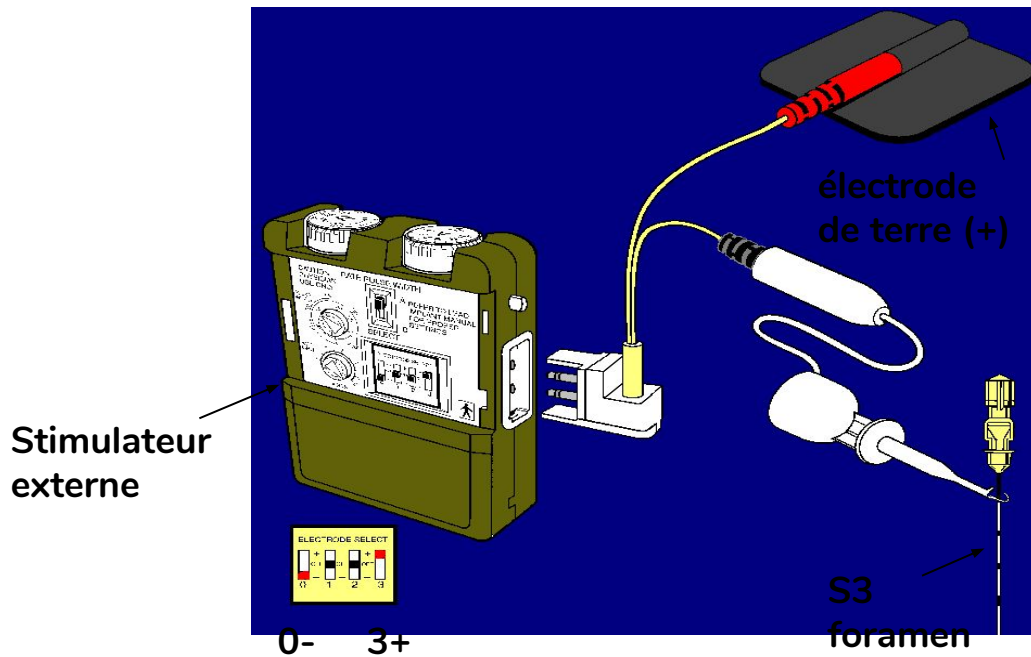
Evaluation du résidu post mictionnel



PVR, post-void residual.

Adapted from Allergan Data on File.
ISS Table 3-14.1.

Neuromodulation des racines sacrées



CONCLUSION

- Identification des hyperactivités secondaires
- Traitement combiné rééducatif et anticholinergique
- Nbx traitements de deuxième intention

