

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 »
- Différent de l'hyperactivité du detrusor qui est une observation urodynamique

Standardisation Subcommittee of the International Continence Society (ICS) 2002

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

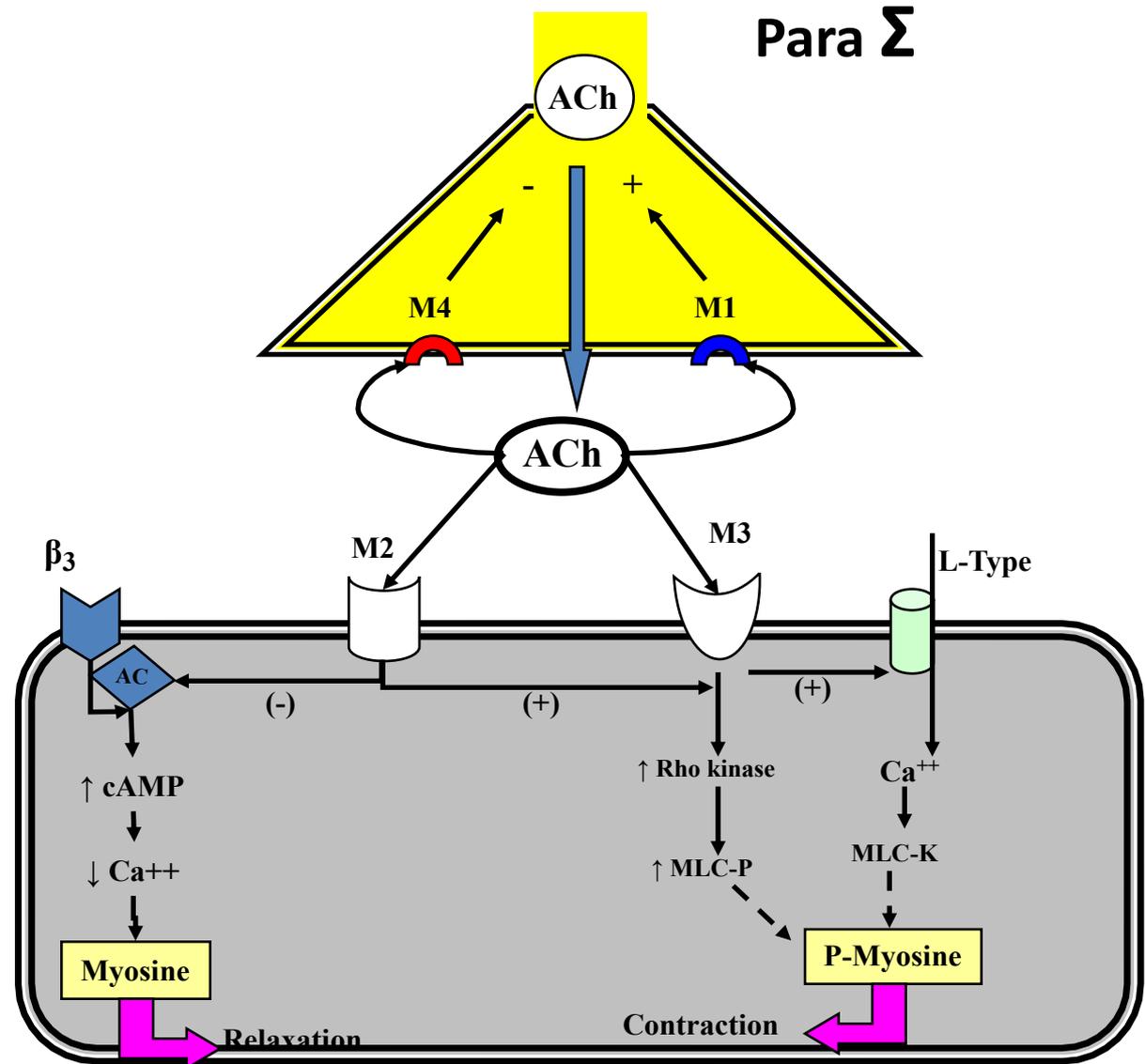
Les préalables

- 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

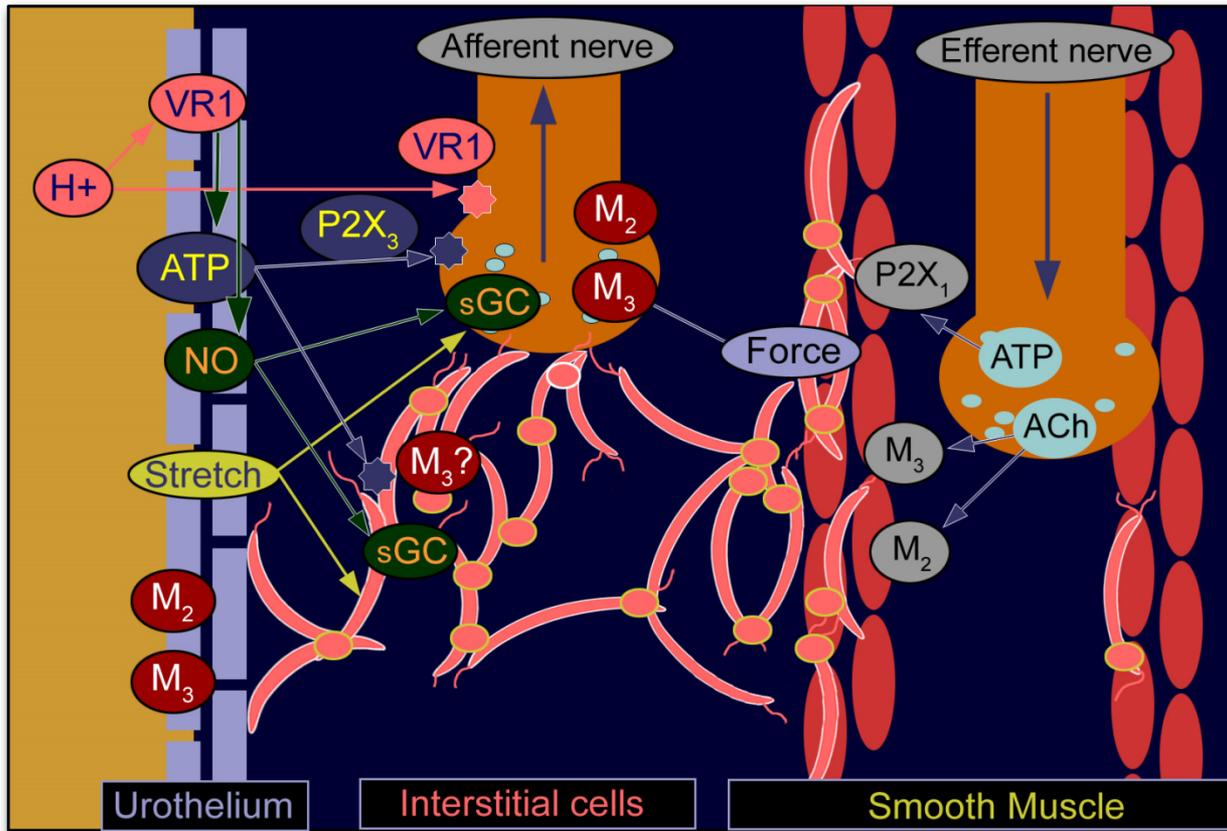
Les moyens médicaux

- Les parasymphicolytiques
- 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 purinérique

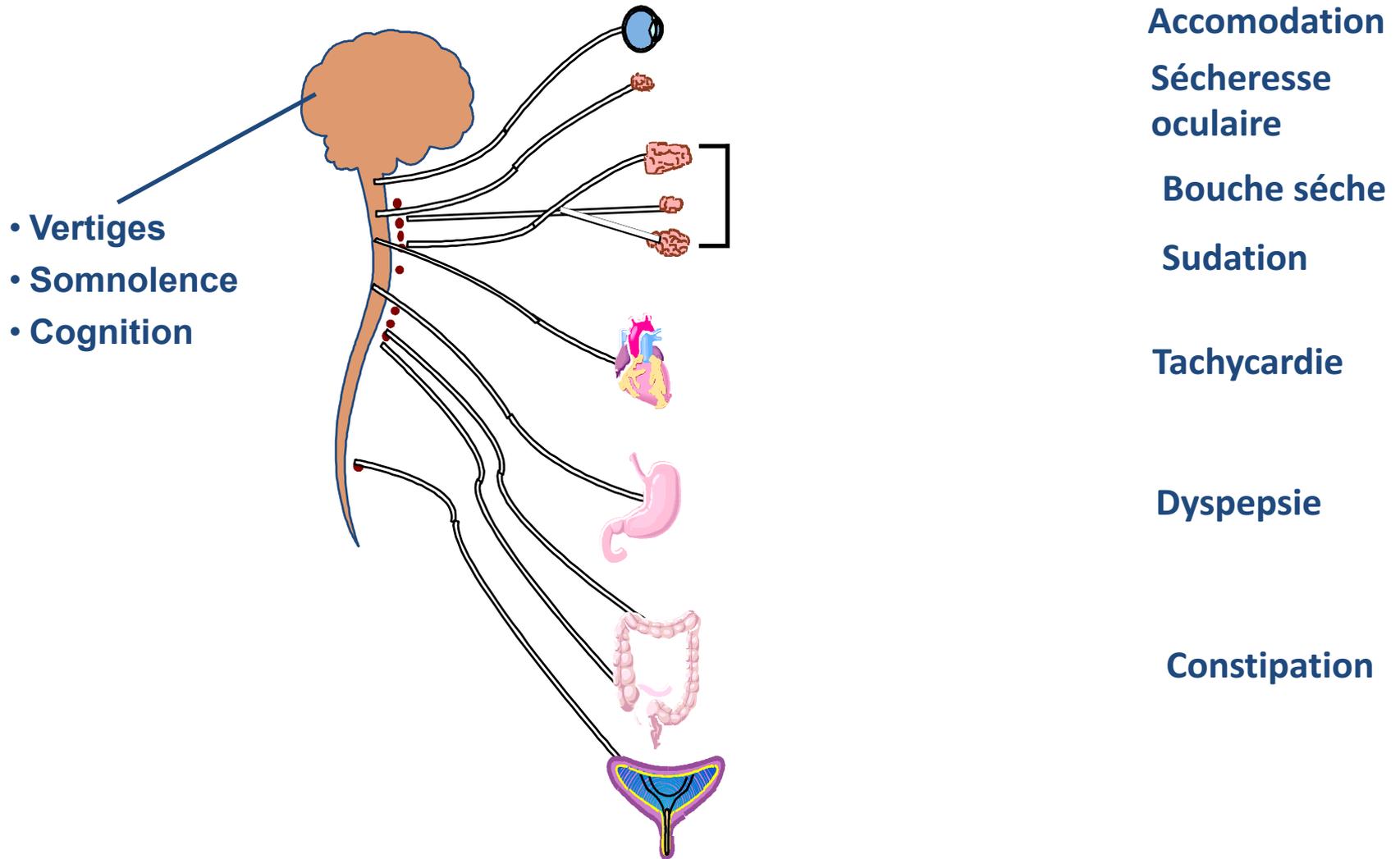
P2X₁: ligand gated ion channel 1

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 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
 - 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

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

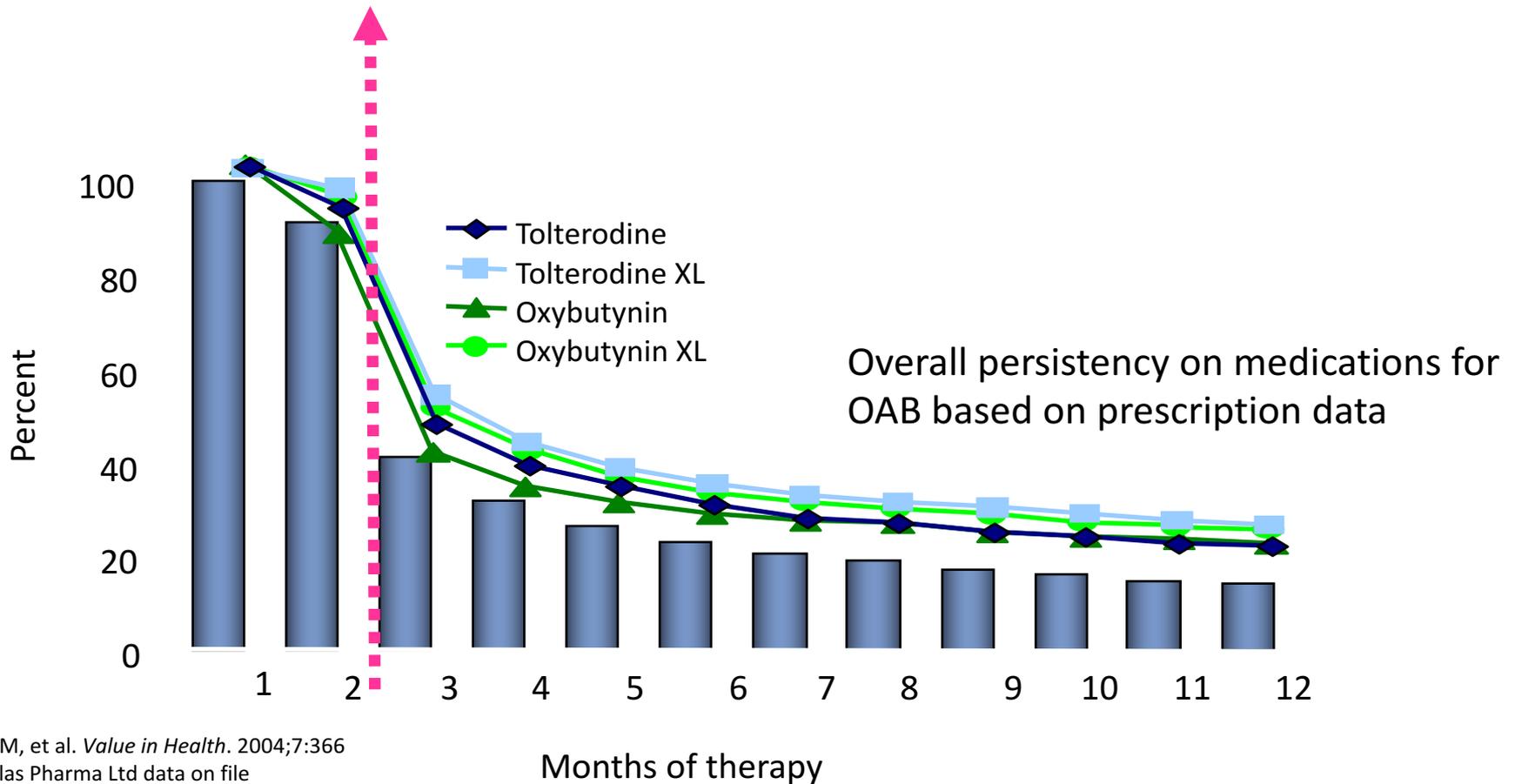
Fonction rénale

- 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**

Antimuscarinique et persistance sous traitement



FDA **JUNE 2012**



CC(O)C1=CC=CC=C1C(=O)CC2=NC(N)=CS2

MIRABEGRON CAS# 223673-61-8



Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder

- Nitti et al
- J Urol. Ap. 2013

A randomized, double-blind, placebo controlled trial was conducted in the United States and Canada.



Compared to placebo, 50 and 100 mg mirabegron groups demonstrated statistically significantly greater mean decreases (95% CI) from baseline for incontinence episodes and micturitions per 24 hours ($p < 0.05$)

The incidence of frequently reported treatment emergent adverse events (hypertension, urinary tract infection, headache, nasopharyngitis) was similar in the mirabegron and placebo groups.

Dry mouth was reported for 1.5%, 0.5% and 2.1% of patients in the placebo, 50 and 100 mg mirabegron groups, respectively.

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Review – Neuro-urology
Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

Efficacy and Adverse Events of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: Network Meta-analyses

Nora Buser^{a,†}, Sandra Ivic^{b,†}, Thomas M. Kessler^c, Alfons G.H. Kessels^{d,‡}, Lucas M. Bachmann^{b,}*

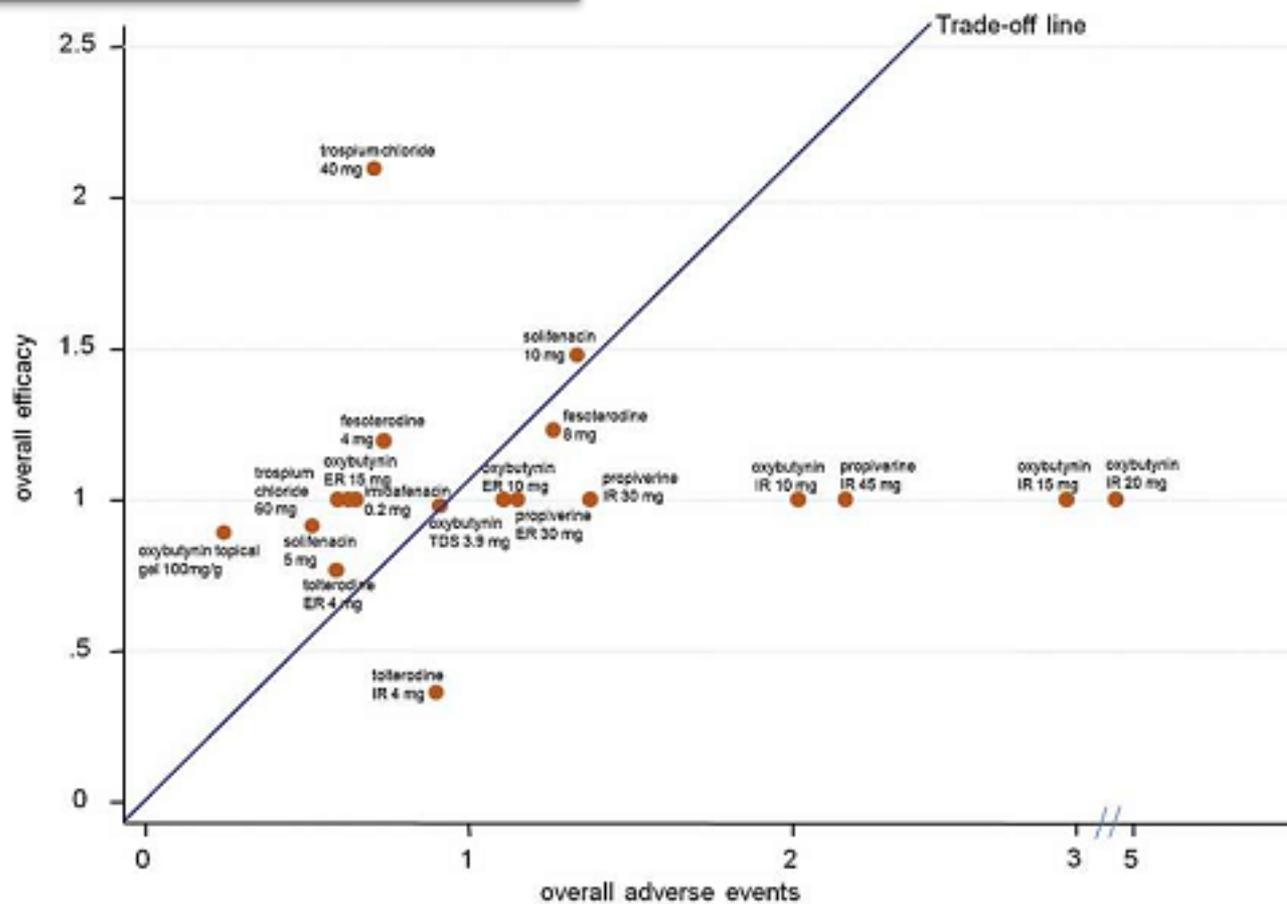
^aHorten Center, University of Zurich, Switzerland; ^bMedignition Inc., Research Consultants, Zug, Switzerland; ^cNeuro-Urology, Spinal Cord Injury Centre, Balgrist University Hospital, Zürich, Switzerland; ^dDepartment of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

- Pour comparaison d'efficacité : **76 études** incluant **38 662 patients**.
- Pour comparaison des effets indésirables : **90 études** incluant **39 919 patients**.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2013CERIS 20 mg, comprimé enrobé
Bilan de RCP - 3000 (07-11-12-13)
Laboratoire: SCHOTTFRANCOIS S.A.S.

Méta-analyse de Buser (2012)



Les études chez les déments

Main Results of Studies on Behavioral Strategies for Dementia Patients With Urinary Incontinence

| Publication year | Study type | LE ^a | N | Most relevant results |
|------------------|---|-----------------|----------------|---|
| 1991 | Case series | 4 | N/R | Six weeks of scheduled toileting did not improve incontinence in a group of demented and dependent nursing home residents, although poor staff compliance with toileting program contributed to the negative outcome. |
| 1993 | Prospective study | 4 | 17 | An occupational therapist delivered intervention in five visits over 3 months to caregivers. The intervention focused on behavioral strategies. "Toileting schedule was poorly accepted. |
| 1997 | Case report | 4 | 2 | Prompted voiding can be implemented by family caregivers. Intervention reduced incontinence for both participants. |
| 2001 | Randomized controlled trial | 2b | 118 | Individualized scheduled toileting was agreed with carer. The authors reported a decrease (unspecified amount) in incontinence at 6 months compared to baseline in 28 of 44 participants (64%) in the experimental group. |
| 2002 | Randomized controlled study (cross-over design) | 2b | 19 | Prompted voiding achieved 60% reduction in daytime incontinence episodes. |
| 2011 | Case report | 4 | 3 | The use of the alarm system and caregivers' prompts was effective in helping the patients reduce their large urinary accidents to zero or near zero levels. |
| 2012 | Systematic review | 4 | 3 ^b | There was insufficient evidence from any studies to recommend any strategies. |

vidence.

udies included in the quantitative analysis.

Les drogues

- Impact des anticholinergiques très négatif sur la fonction cognitive
- Impact négatif sur la fonction vésicale des inhibiteurs de la recapture de l'acetylcholine
- Plus d'intérêt à réduire les inhibiteurs de la recapture plutôt que prescrire des antimuscariniques

Les drogues

TABLE III. Main Results of Studies on the Concomitant Use of Antimuscarinics and Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEIn)

| References | Publication year | Study type | LE* | N | Most relevant results |
|---------------------------------|------------------|---|-----|--------|--|
| Piccoro et al. ⁶⁴ | 1998 | Case report | 4 | 2 | Abrupt discontinuation of antimuscarinics or anticholinergics with high antimuscarinic properties in patients receiving long-term acetylcholinesterase inhibition therapy may be associated with a reduction of seizure threshold. |
| Edwards et al. ⁵⁹ | 2002 | Case report | 4 | 3 | Concomitant use of tolterodine and AChEIns (donepezil and rivastigmine) caused cognitive deterioration. After tolterodine was discontinued, patients returned to their baseline status within 24–48 hr. |
| Siegler et al. ⁶⁰ | 2004 | Case report | 4 | 1 | Combination was clinically effective. |
| Gill et al. ⁵⁵ | 2005 | Population-based retrospective cohort study | 3 | 44,884 | Older adults with dementia who were dispensed cholinesterase inhibitors (n = 20491) had an increased risk of subsequently receiving an antimuscarinics (4.5% vs. 3.1%; $P < 0.001$; adjusted hazard ratio, 1.55; 95% confidence interval, 1.39–1.72). |
| Barton et al. ⁶⁵ | 2008 | Case series | 4 | 100 | Twenty-eight out of 100 patients referred to a memory disorders clinic for evaluation were being treated with a cholinesterase inhibitor at the time of their evaluation; of these, 4 (14%) were also taking > or =1 medication with anticholinergic properties. |
| Sink et al. ⁶⁶ | 2008 | Prospective cohort | 3 | 36 | Concomitant use of antimuscarinics and AChEIns (propranolol or tolterodine) may result in greater rates of functional decline than use of AChEIn alone. |
| Sakakibara et al. ⁶⁷ | 2009 | N/A | N/A | N/A | Combined use of donepezil and propiverine in elderly individuals with dementia: no further deterioration of cognition or dementia was observed. |
| Isik et al. ⁶¹ | 2009 | Prospective cohort | 3 | 36 | Subgroup of ALD patients who received combination of trospium and galantamine. Trospium increased satisfaction and reduced the number of nocturia episodes and pads/day. The mini-mental state scores were not significantly changed at 6-month follow-up. |

Original Investigation

Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia

A Prospective Cohort Study

Shelly L. Gray, PharmD, MS; Melissa L. Anderson, MS; Sascha Dublin, MD, PhD; Joseph T. Hanlon, PharmD; Rebecca Hubbard, PhD; Rod Walker, MS; Onchao Yu, MS; Paul K. Crane, MD, MPH; Eric B. Larson, MD, M

Table 2. Any and Cumulative Anticholinergic Use During the Study Period

| Medication Class | All Participants, No. (%) (N = 3434) ^a | Total TSDDs Filled (% of All TSDDs) ^b |
|---------------------------------------|---|--|
| Antihistamines | 2224 (64.8) | 1 158 404 (17.2) |
| Gastrointestinal tract antispasmodics | 1566 (45.6) | 365 141 (5.4) |
| Antivertigo agents/antiemetics | 1433 (41.7) | 154 488 (2.3) |
| Antidepressants | 1352 (39.4) | 4 241 590 (63.1) |
| Bladder antimuscarinics | 668 (19.5) | 702 825 (10.5) |
| Skeletal muscle relaxants | 175 (5.1) | 20 274 (0.3) |
| Antipsychotics | 38 (1.1) | 45 888 (0.7) |
| Antiarrhythmics | 22 (0.6) | 31 249 (0.5) |
| Antiparkinsonians | 12 (0.3) | 1615 (0.02) |
| Total | | 6 721 473 (100) |

Facteur indépendant de développement de démence
Plus de risque avec anticholinergiques à visée
vésicosphinctérienne ou antihistaminiques qu'avec les
antidépresseurs

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

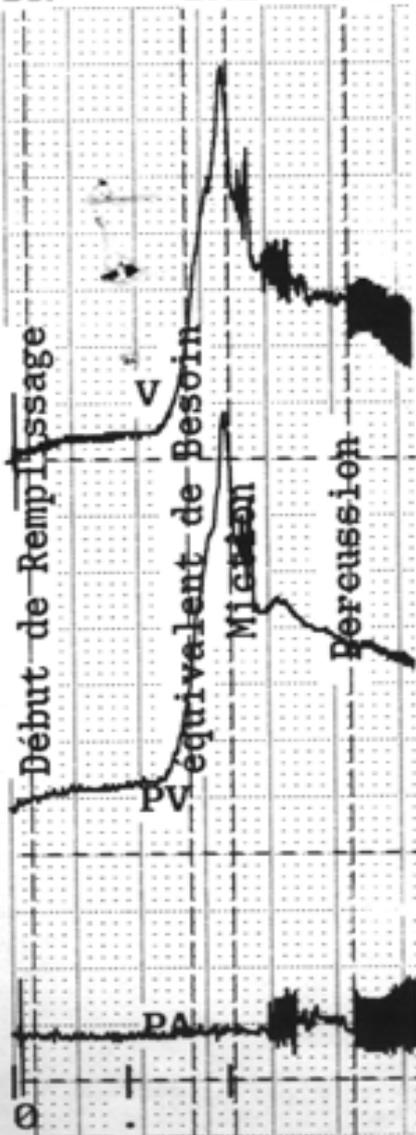
- Au moins 6 semaines de prescription
- Catalogue mictionnel au mieux
- Si risque rénal faire UD pour réadapter les doses pour évaluer les facteurs de risques et l'effet préventif des thérapeutiques

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



| | | | |
|-------------|-----------|---------|--|
| BT: 30s/D | | [R] | |
| 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 | | |

GEYRE ELECTRONIQUE

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

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

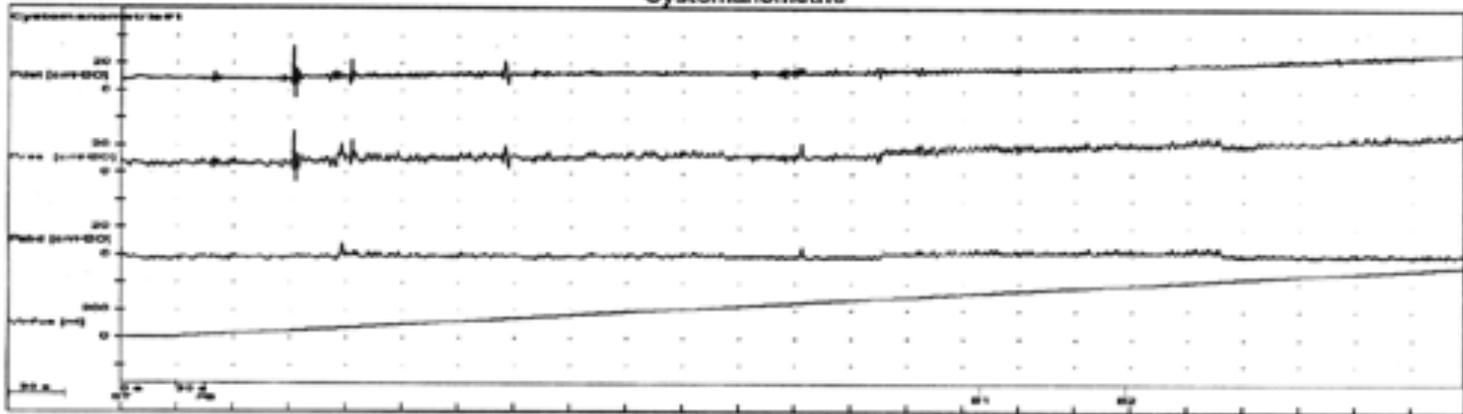
Hôpital Raymond Poincaré
Laboratoire de Neuro-Urologie
Dr Pierre DENYS
104, Bd Raymond Poincaré, 92380, Garches
Tel: 01 47 10 70 72
Fax: 01 47 10 70 73

Fiche patient

Nom du patient: [blanc] [blanc] N° du patient: 3442 Date de naissance: 22/01/1965

10/01/2000 15:52:16

Cystomanométrie

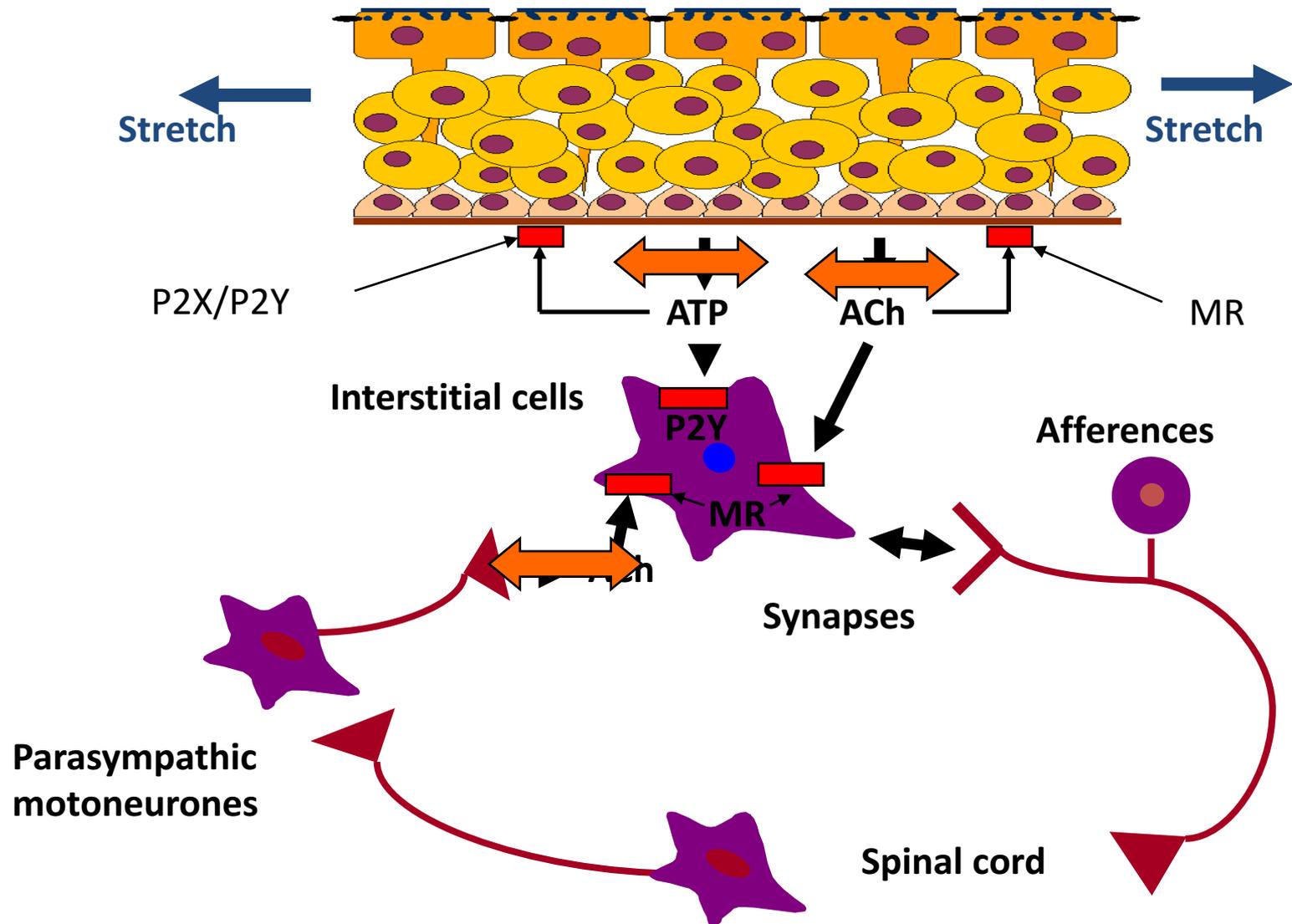


Après traitement (1 mois): toxine botulique intra-vésicale 300 UI
CVF > 600 cc, suppression de l'hyperactivité vésicale, AS

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 a 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) 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

1999-2000
The Journal of Urology®
Copyright © 2000 by American Urological Association, Inc.®

Vol. 164, 695-697, 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. STÖHNER, G. KRÄMER, D. M. SCHMID, G. GAUL AND D. HAURI

From the Swiss Paraplegic Centre, University Hospital Bellinor and Departments of Urology, University Hospital, Zurich and 8031 Dübendorf, Zurich, Switzerland

1^{ère} Description en 2000

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

L' **objectif**: paralyser le détrusor hyperactif

La **technique** princeps

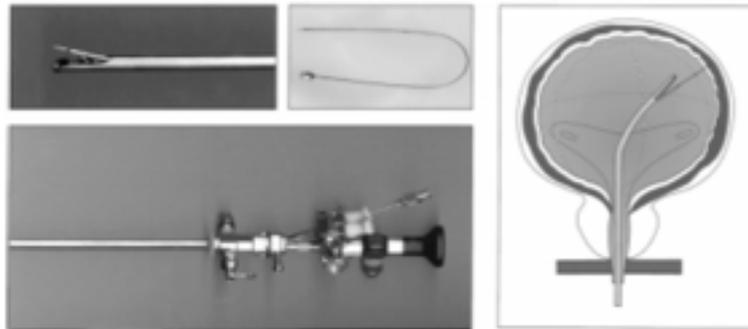


FIG. 1. Mapping of injection sites, and cystoscope and syringe needle

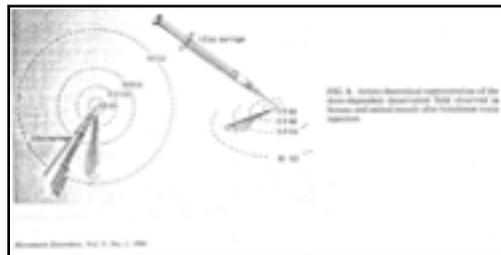


FIG. 2. Antero-posterior representation of the bladder-urethra system. The distance of the injection site from the urethra is 0.5 cm.



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.eurospinejournal.com
www.eurospinejournal.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 Karamey¹, Pierre Dreyfs², Ghofar Amanatou³, Marlène De Saer⁴, Xavier Comel⁵, François Naud⁶, Jacques Emberton⁷, Brigitte Perron-Vinle⁸, Alain Fuflom⁹, Christian Toussaint¹⁰, Jean-Marc Saller¹¹, Brigitte Schuch¹², Emmanuel Chartier-Kastner¹³

available at www.eurospinejournal.com
www.eurospinejournal.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

Apostolos Apostolidis^{1*}, Prokar Dasgupta², Pierre Dreyfs³, Bekir Elmal⁴, Clare J. Fowler⁵, Antonella Giannantoni⁶, Gilles Karamey⁷, Heinrich Schulz-Baukloh⁸, Brigitte Schuch⁹, Jean-Jacques Wynkels¹⁰

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

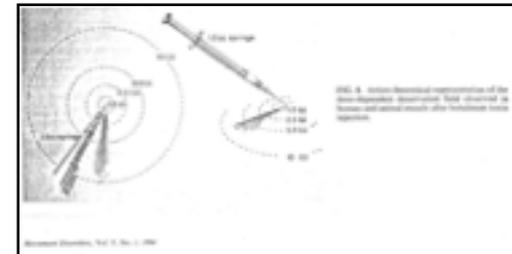
Schéma d' injection: nombres de site, dilution, localisation.

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

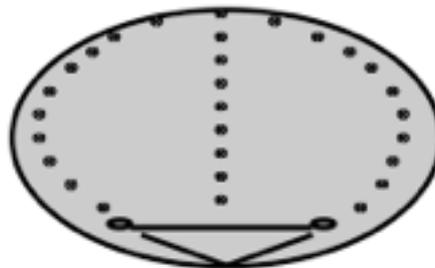


Réduction à **10 points possible**

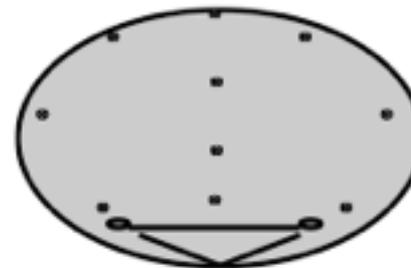
30 unités/1ml/point

Réduit : durée, douleur, risque de saignement

Limite: 3 x plus de perte si erreur technique



P1



P2

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 dédiéee

Gestuelle spécifique



Matériel d' injection (cystoscopes, aiguilles)

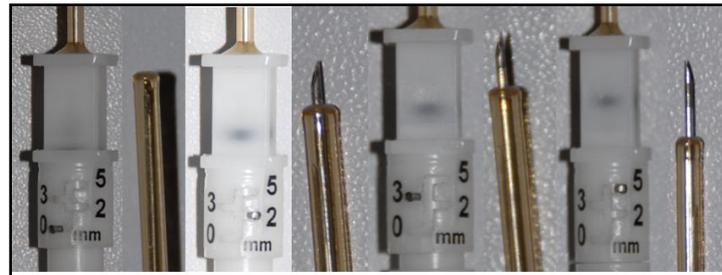
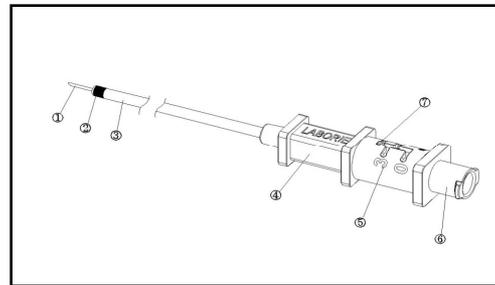
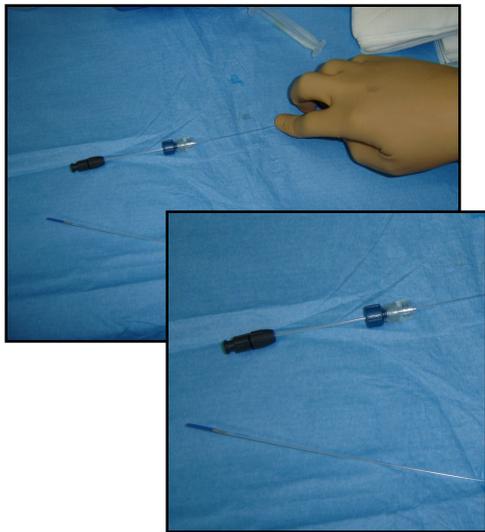
Aiguille d' injection

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 / HCO_3^- -Na 20 min.
Lidocaïne EMDA (Iontoélectrophorèse)
locale urétrale chez l'homme avec pince à verge

Sédation au gaz (Kalinox, Entonox)

Parfois décevant sur la sédation

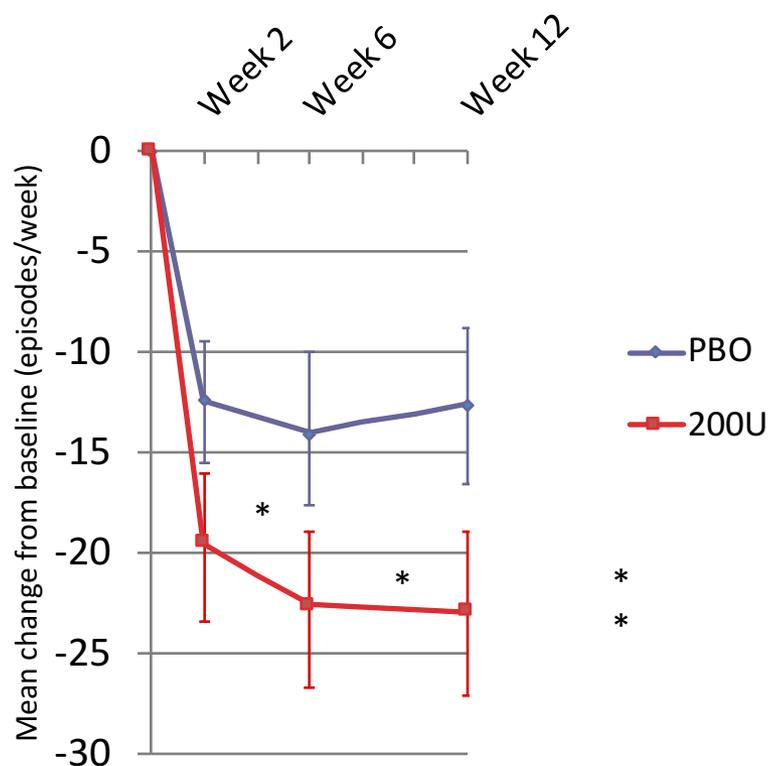
ALR, AG rares (hyperesthésie, SEP TM incomplet).

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)

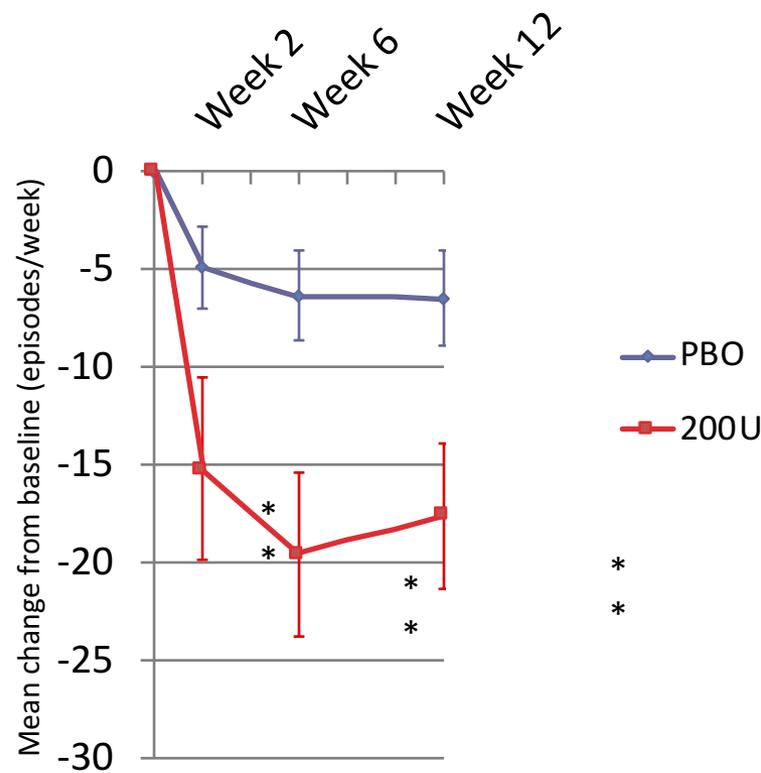
Changement par Rapport à la Ligne de Base du Nombre d'Episodes d'IU par Etiologie (515/516 "poolées")

Patients SEP (N=381)



Valeur à la ligne de base 32.7 par sem

Patients BM (N=310)

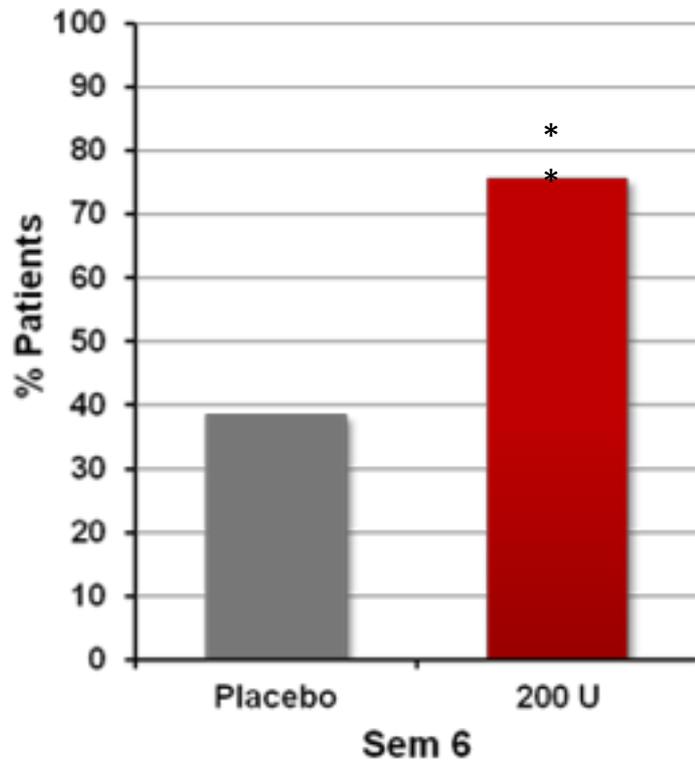


Valeur à la ligne de base 30.5 par sem

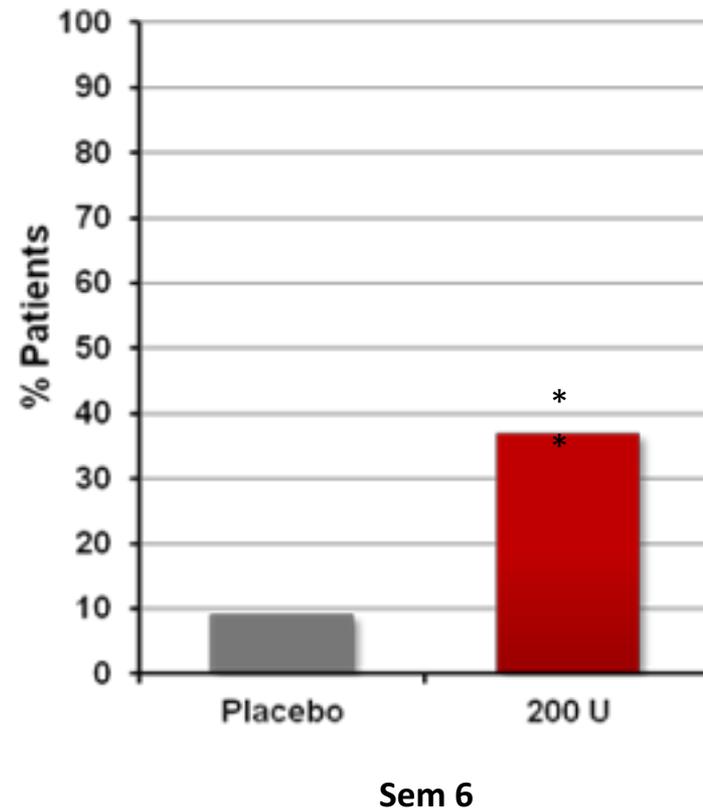
* p= <0.05; ** p= <0.001 différence vs placebo; Intervalle confiance 95%

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

50% diminution / à ligne de base



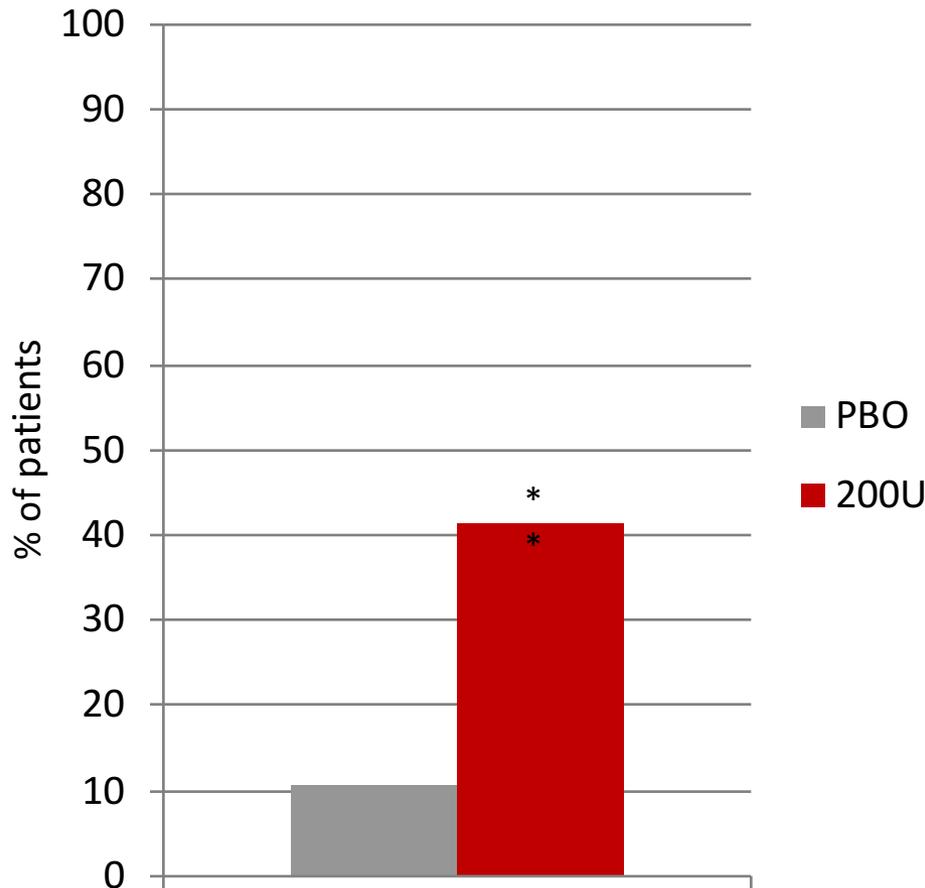
100% diminution / à ligne de base, Patients 'Continent'



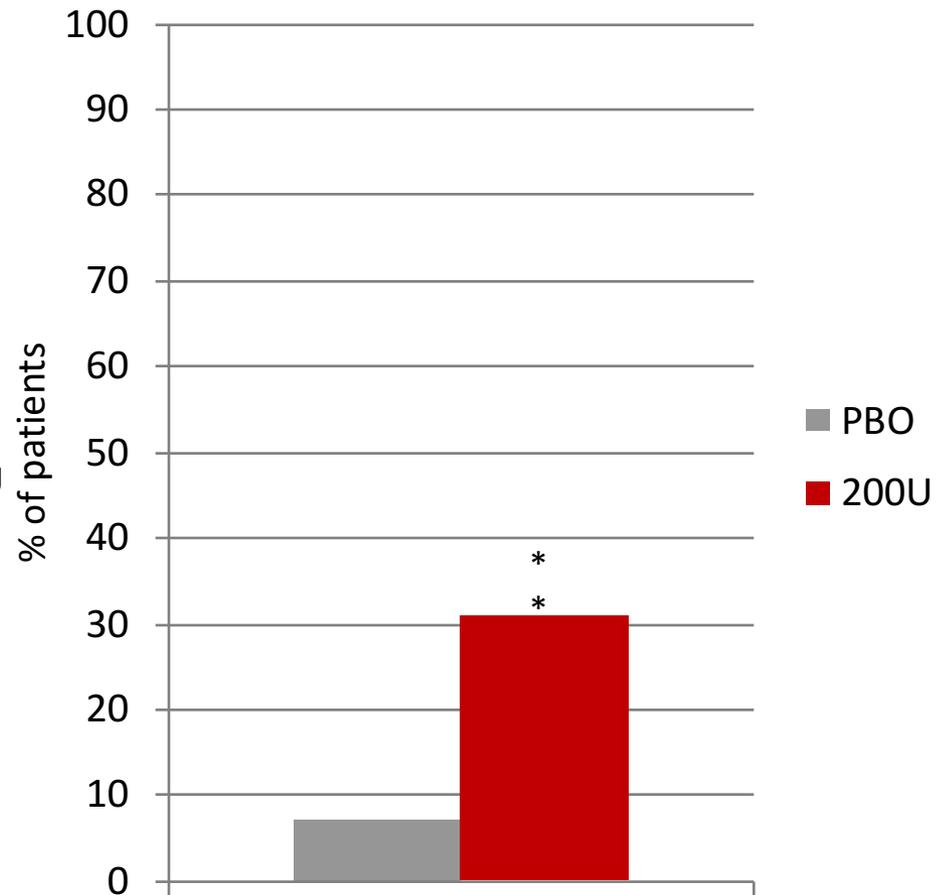
** p= <0.001 comparaison entre les groupes

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

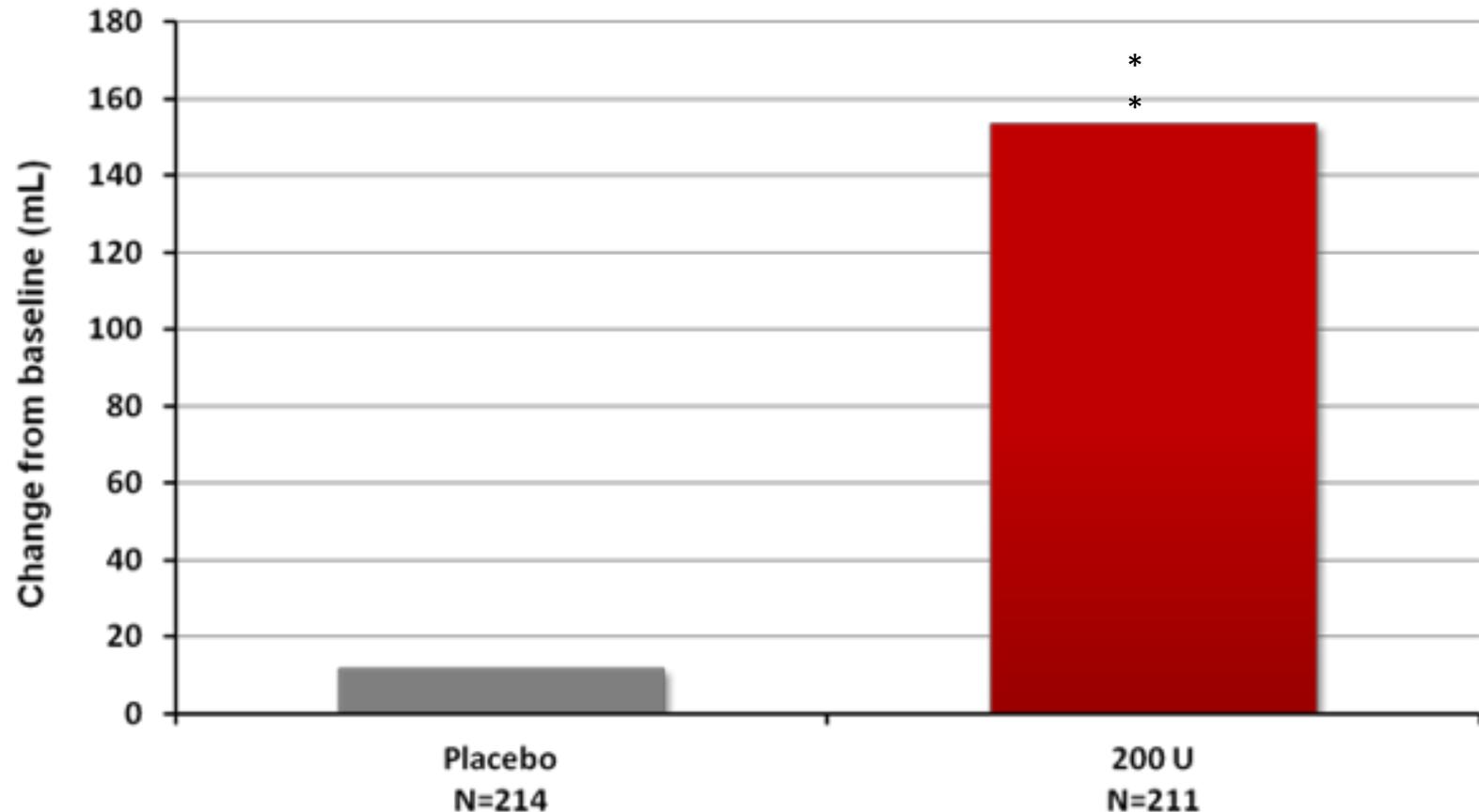
Patients SEP (N=381)



Patients BM (N=310)



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

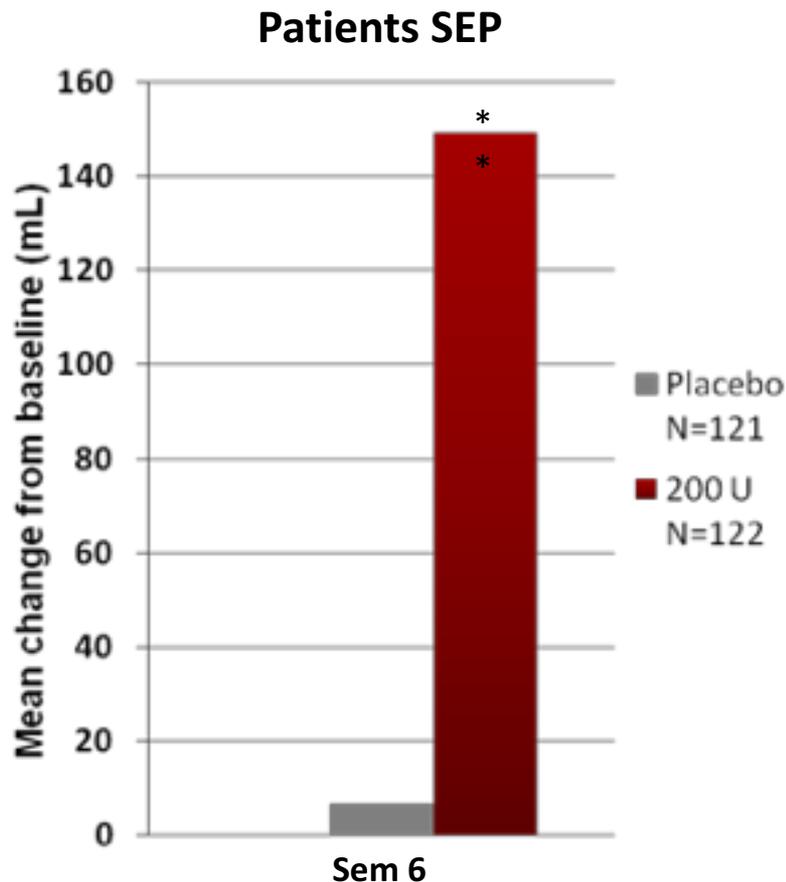


Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 253.5 mL, 200 U = 250.2 mL

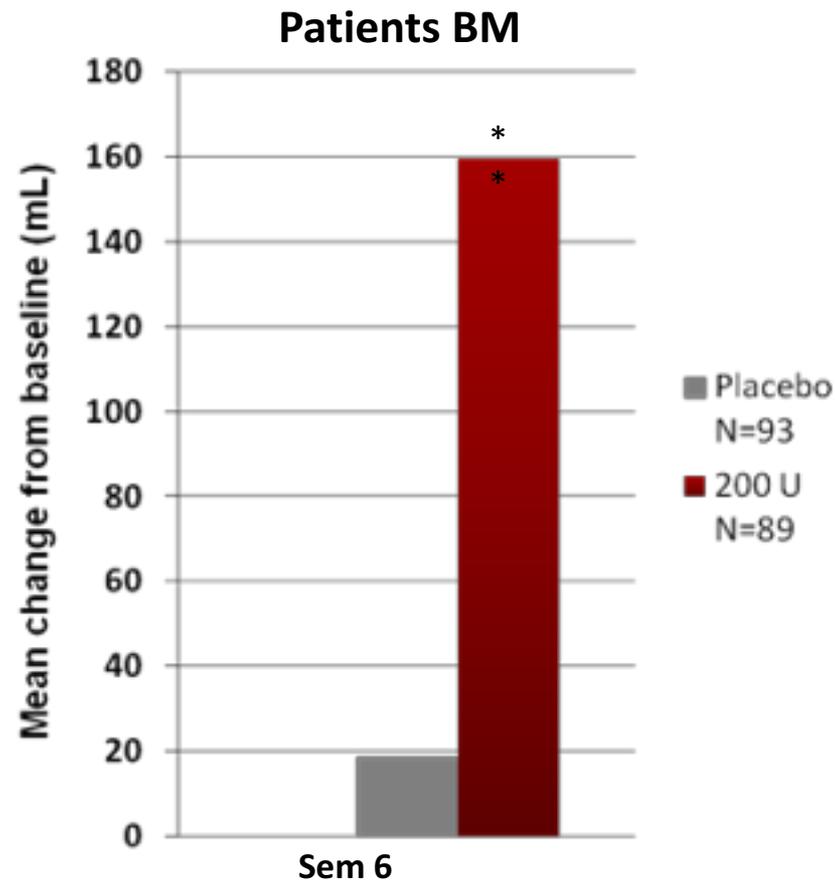
** p= <0.001 différence significative versus placebo; Intervalle de confiance 95%

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

- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP, BM



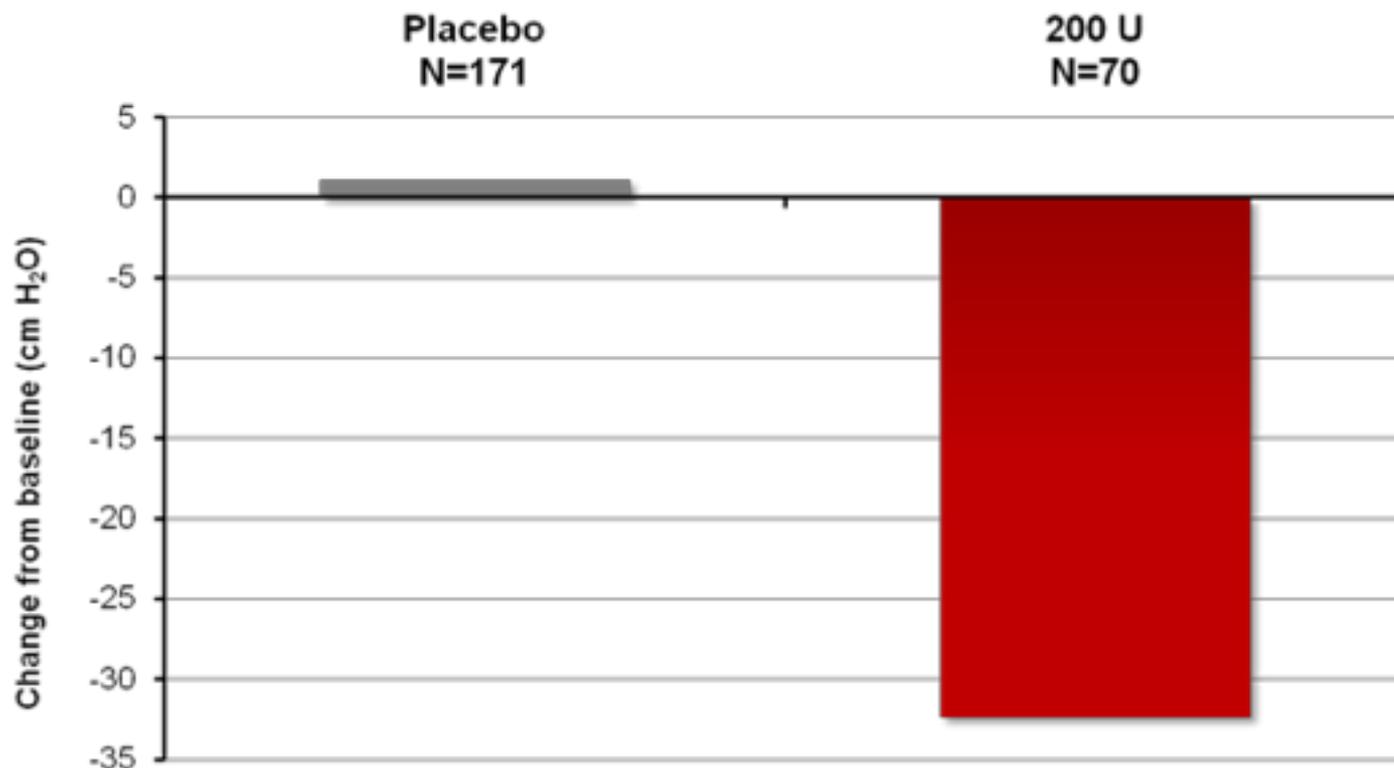
Valeurs moyennes à la ligne de base:
Placebo = 240.5 mL, 200 U = 251.3 mL



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^o dét max à la 1^{ière} CNID à Sem 6 (515/516 "poolées")



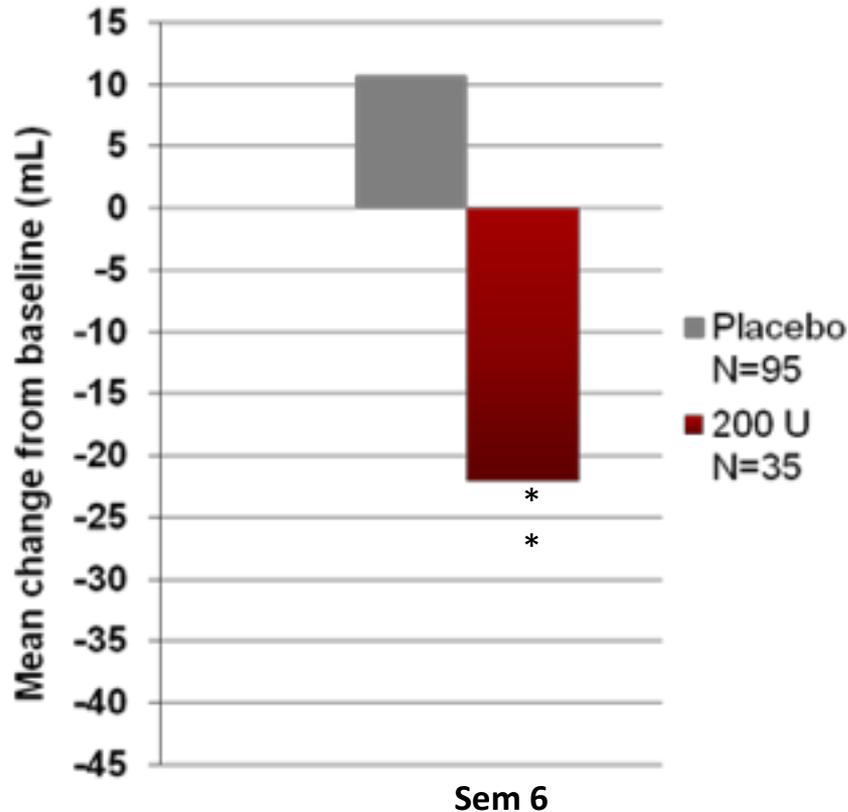
Valuers moyennes à la ligne de base:
Placebo = 47.3 cm H₂O, 200 U = 51.5 cm H₂O

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

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

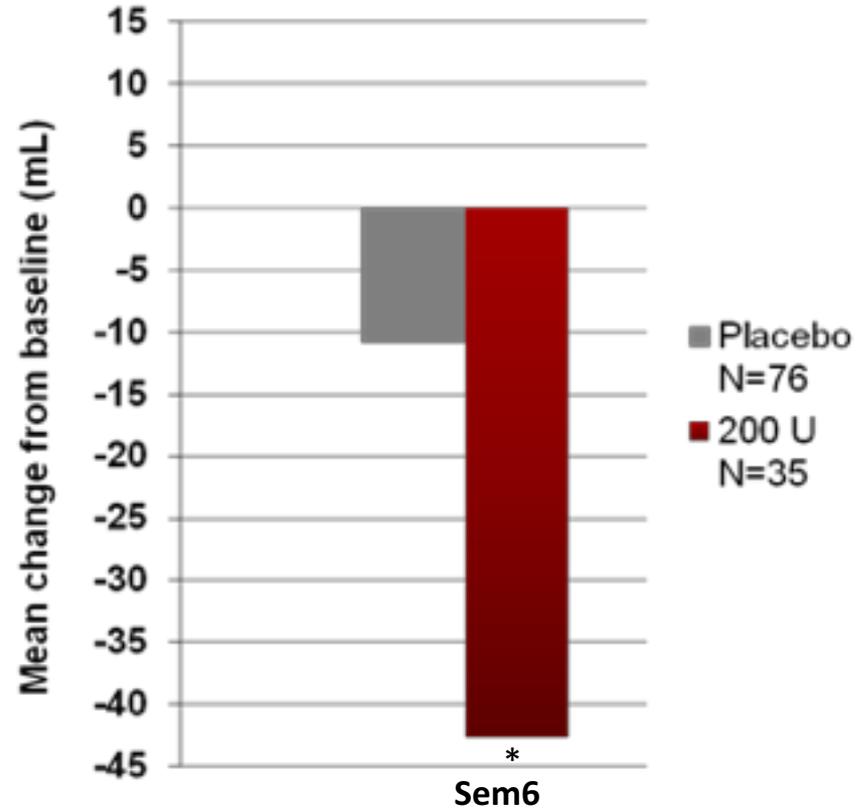
- ▶ Poolées
- ▶ 515/516
- ▶ SEP, BM

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

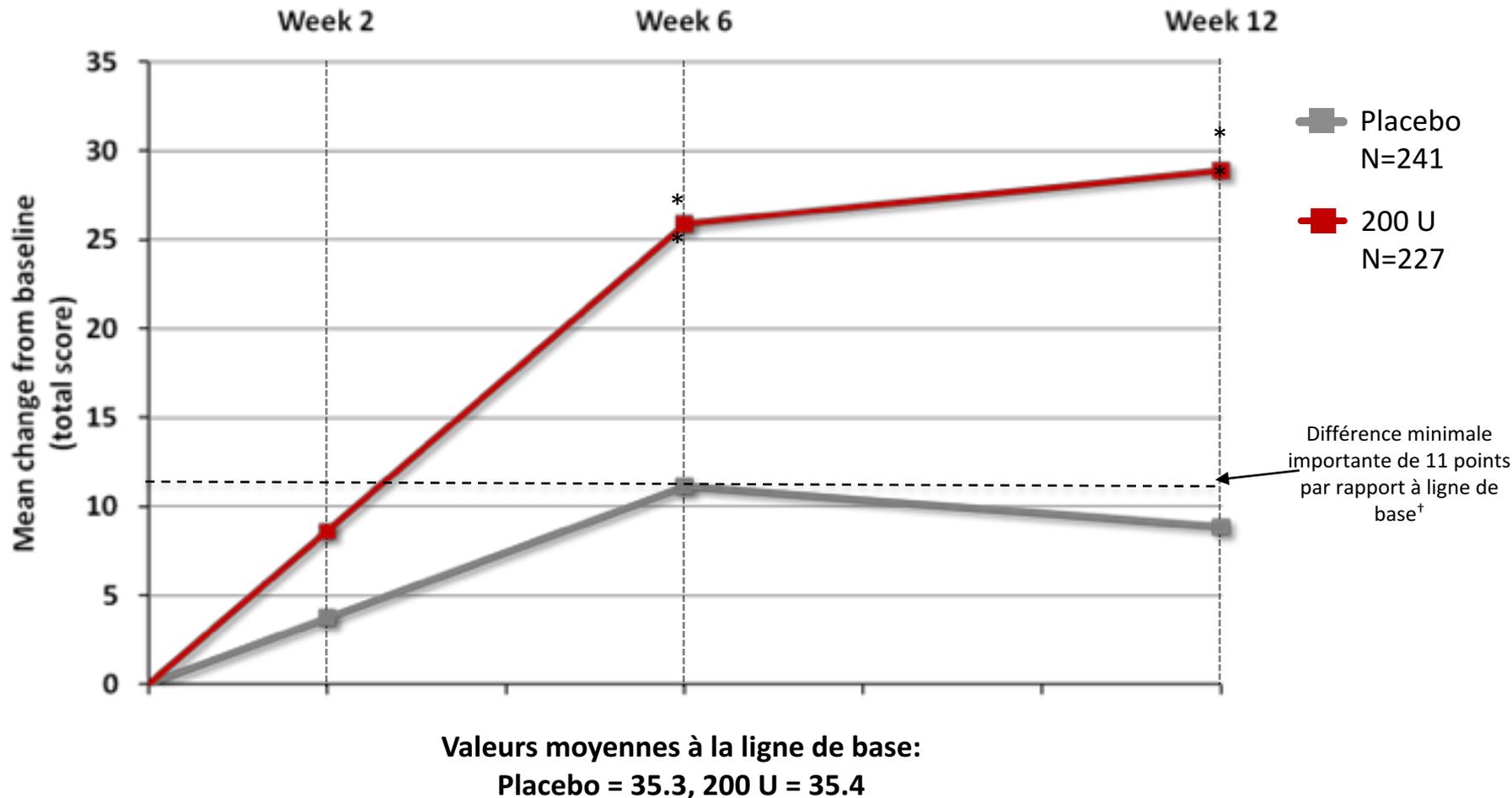
* p= < 0.05; ** p= < 0.001 différence significative versus placebo; Intervalle de confiance 95%

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



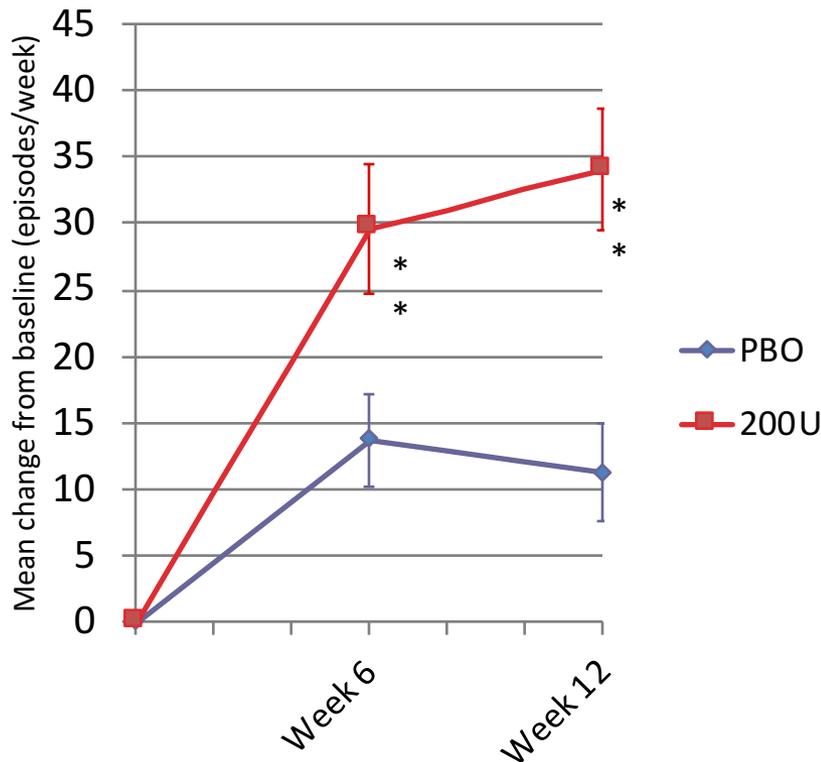
** p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo;

^{††} As measured by the incontinence QOL questionnaire

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

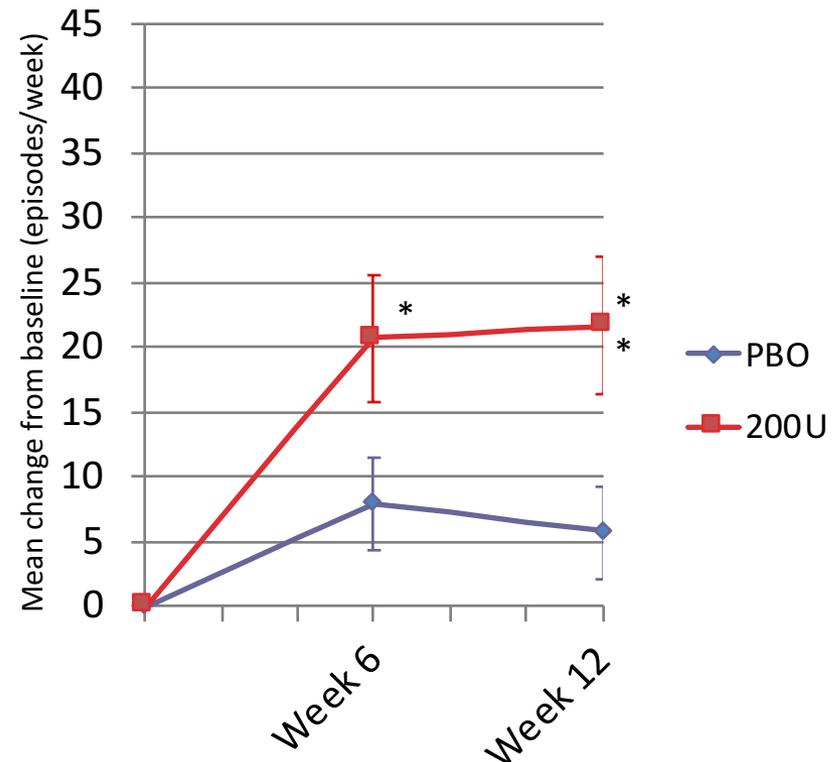
Changement par Rapport à la Ligne de Base du Score I-QOL Total par Etiologie (515/516 "poolées")

Patients SEP (N=381)



Valeur moyenne: 32.7 par sem

Patients BM (N=310)



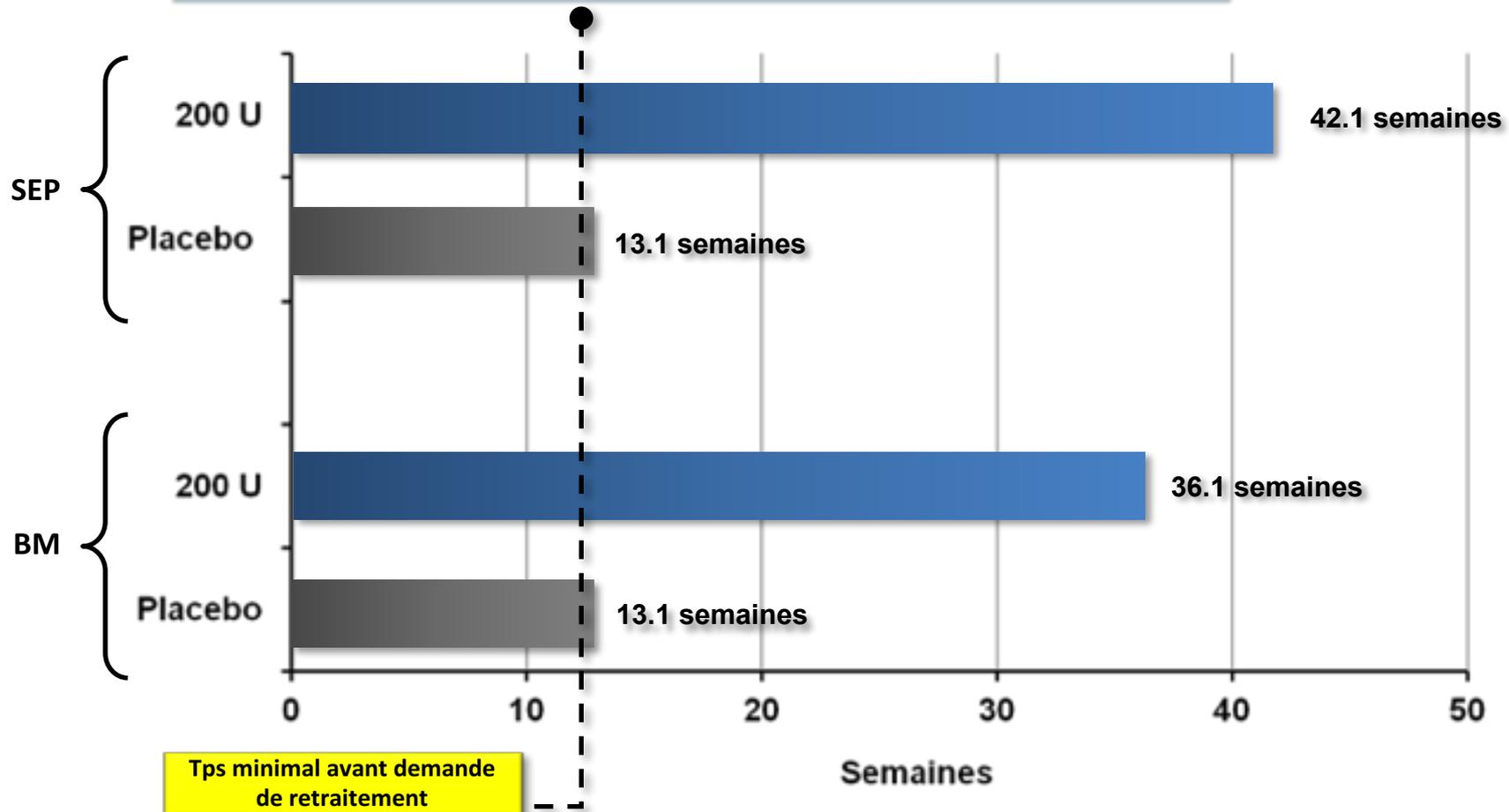
Valeur moyenne: 30.5 par semaine

* 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 dysreflexia | 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

Effacité et Tolérance de BOTOX[®] (OnabotulinumtoxinA) 100U pour le Traitement de l'Incontinence Urinaire Due à une Hyperactivité Détrusorienne Neurologique chez des Patients Sclérose En Plaques n'ayant pas Recours à l'Autosondage

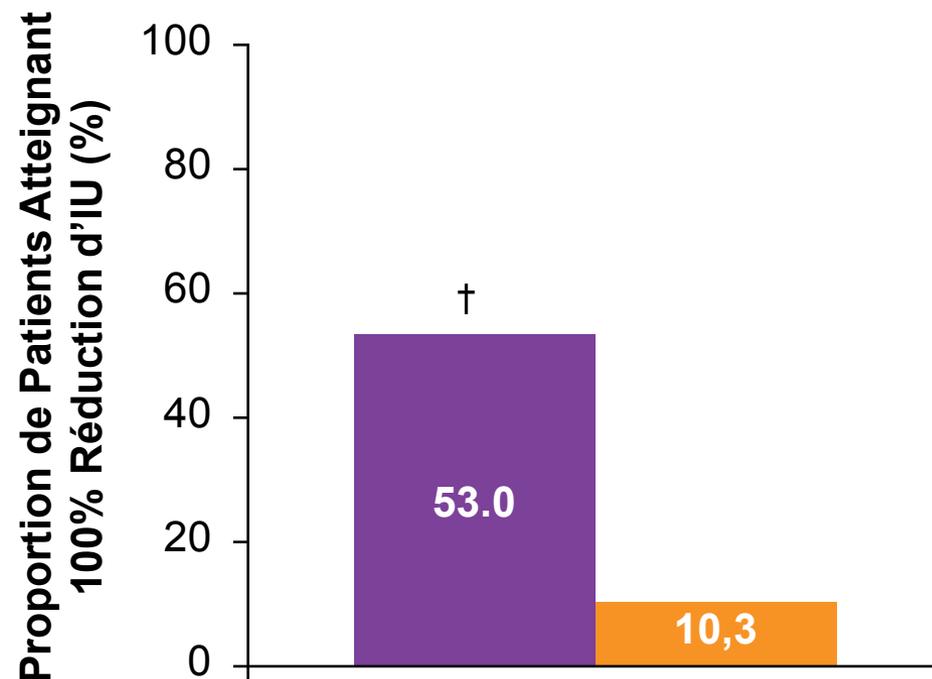
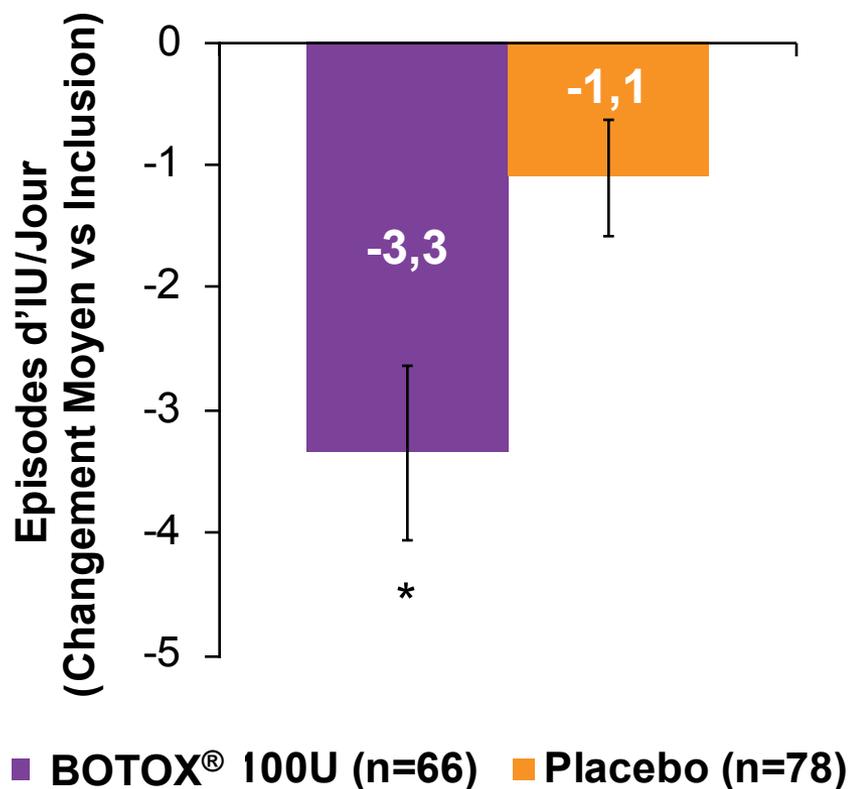
- Pierre Denys¹, Veronique Keppenne², Alfred Kohan³, Blair Egerdie⁴, Benjamin M. Brucker⁵, Andrew Magyar⁶, JP Nicandro⁷, Brenda Jenkins⁷, Emmanuel Chartier-Kastler⁸

- ¹Hôpital Raymond Poincaré, Service de Neuro-urologie, Garches, France; ²Université de Liège, Service d'Urologie, Liège, Belgique; ³Advanced Urology Centers of New York, Bethpage, NY, USA; ⁴Urology Associates/Urologic Med Research, Kitchener, Ontario, Canada; ⁵New York University, Depts. of Urology and Obstetrics & Gynecology, New York, NY, USA; ⁶Allergan plc., Bridgewater, NJ, USA; ⁷Allergan plc., Irvine, CA, USA; ⁸Université Paris-6, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Service d'Urologie, Paris, France

Introduction et Objectifs

- BOTOX® (OnabotulinumtoxinA, Allergan plc.) 200U est approuvé pour le traitement de l'Incontinence Urinaire (IU) due à une hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique chez des patients atteints de sclérose en plaque (SEP) et des patients avec une lésion médullaire (BM), qui n'ont pas répondu à un traitement par ≥ 1 anticholinergique (ACh)¹
- Cette étude a été conduite afin d'évaluer la faible dose de BOTOX® 100U dans la sous-population spécifique de patients SEP n'ayant pas recours à l'autosondage à l'inclusion, réfractaires au traitement par ≥ 1 ACh, et déterminer si la dose de 100U est efficace pour améliorer les symptômes des patients tout en préservant leur mictions spontanées

BOTOX® Réduit Significativement les Episodes Quotidiens d'IU et Améliore la Proportion de Patients Secs (100% de Réduction d' IU)



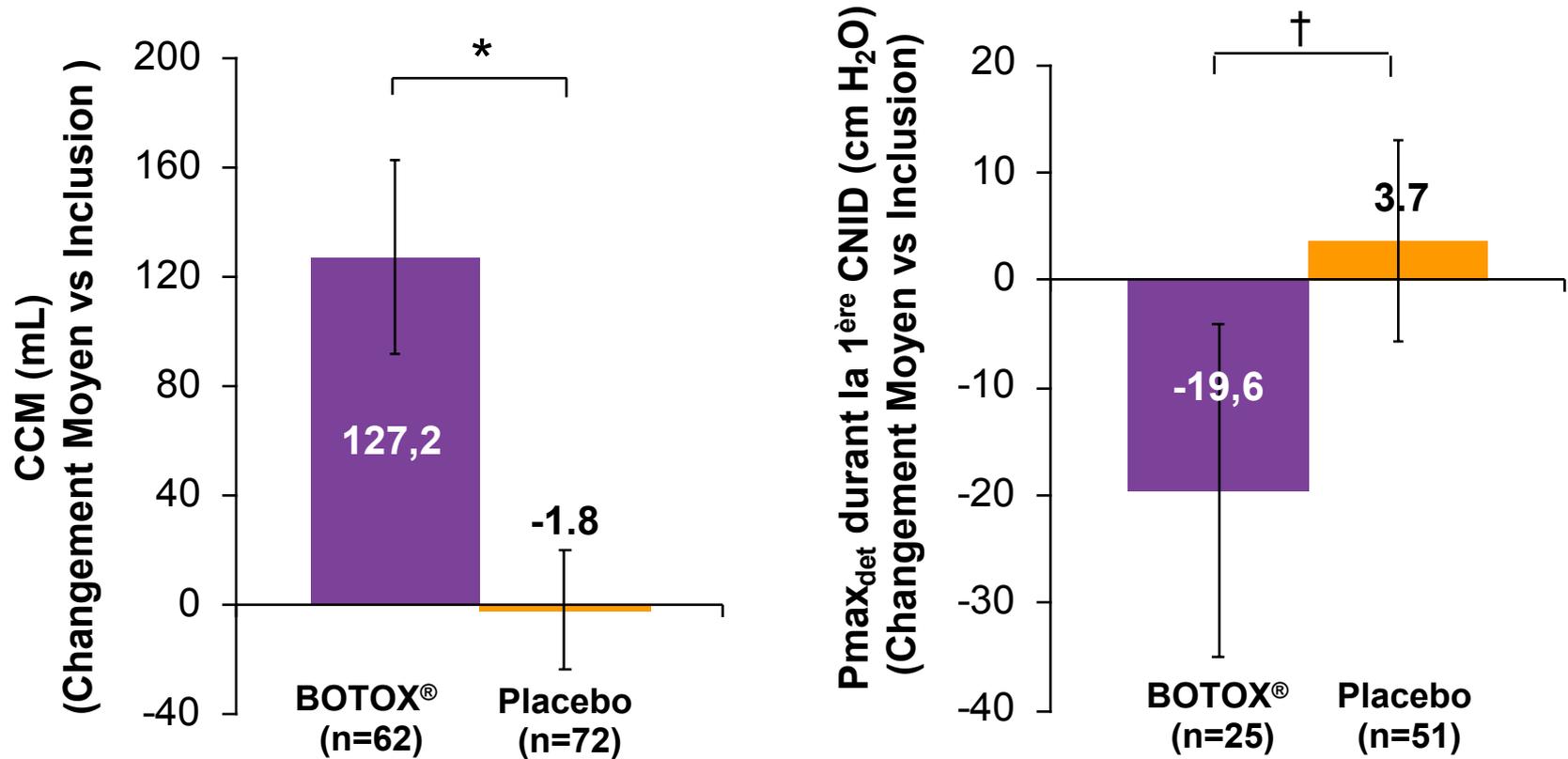
* P < .001 vs. placebo basé sur ANCOVA modèle.

† P < .001 vs. placebo.

Ligne de base moyenne ± écart-type épisodes d'IU/jour: 4.3 ± 2.4 (placebo); 4.2 ± 3.2 (BOTOX).

ANCOVA = analyse de covariance; IU = incontinence urinaire.

BOTOX® Améliore Significativement la CCM et la Pmax_{dét} durant la 1^{ère} CNID



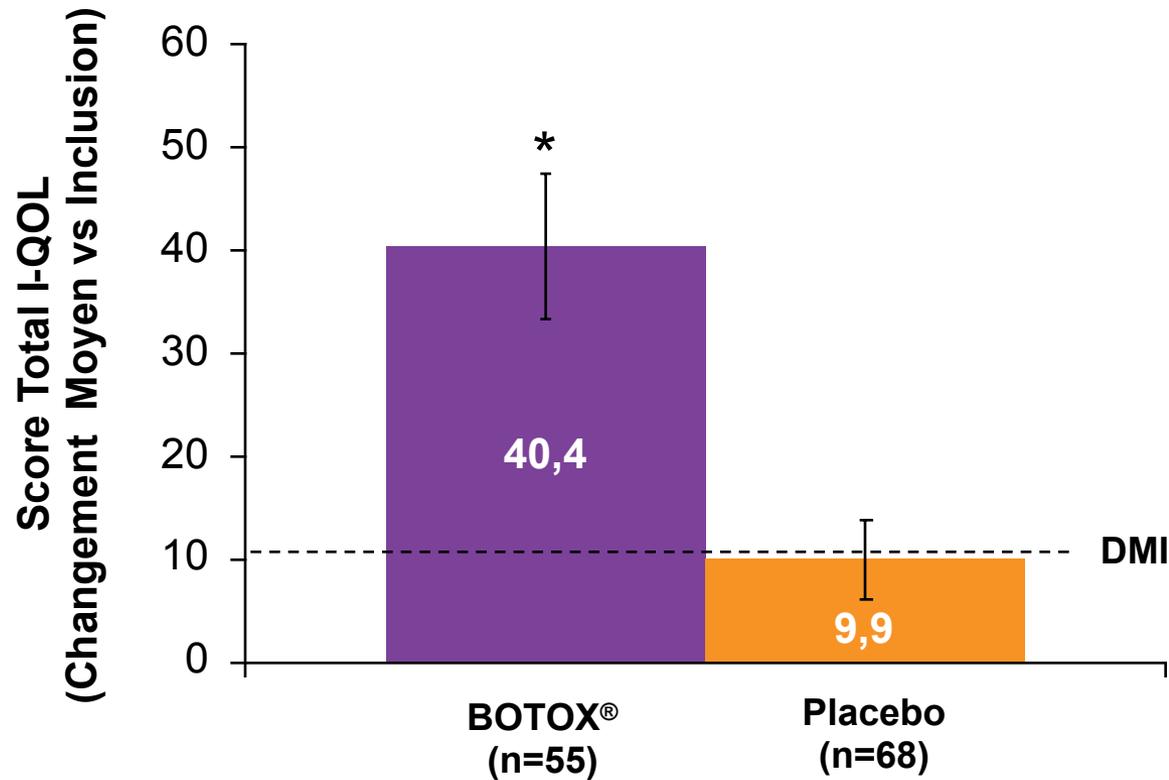
* $P < .001$ vs placebo basé sur ANCOVA modèle; † $P < .01$ vs placebo basé sur ANCOVA modèle. Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance 95%.

Valeurs de CCM à l'inclusion: 245.7 ± 133.9 (placebo); 246.4 ± 138.5 (BOTOX).

Valeurs de Pmax_{dét} à 1^{ère} CNID à l'inclusion: 36.1 ± 37.2 (placebo); 35.9 ± 34.9 (BOTOX).

ANCOVA = analyse de covariance; CCM = capacité cystométrique maximale; Pmax_{dét} = pression maximale du détrusor; CNID = contraction non-inhibée.

BOTOX® Améliore Significativement le Score Total I-QOL (approximativement 3 fois la DMI)



* $P < .001$ vs. placebo basé sur ANCOVA modèle.

Valeurs de I-QOL scores à l'inclusion: 34.2 ± 21.2 (placebo); 32.4 ± 16.3 (BOTOX).

ANCOVA = analyse de covariance; DMI = différence minimale importante (+11 points) démontrant une amélioration cliniquement pertinente; I-QOL = Incontinence-Quality of Life.

Résumé de Effets Indésirables (EIs) les plus Souvent Rapportés

EIs ≥3% durant les 12 premières semaines du traitement du cycle 1

| El, n (%) | BOTOX® 100 U (N=66) | Placebo (N=78) |
|--|------------------------|-------------------|
| Totaux | 45 (68.2) | 38 (48.7) |
| Infection Urinaire ^a | 17 (25.8) | 5 (6.4) |
| Résidu Post-Mictionnel ^b | 11 (16.7) | 1 (1.3) |
| Rétention Urinaire ^c | 10 (15.2) | 1 (1.3) |
| Bacteriurie | 6 (9.1) | 4 (5.1) |
| Dysurie | 3 (4.5) | 1 (1.3) |
| Hématurie | 2 (3.0) | 5 (6.4) |
| Leucocyturie | 2 (3.0) | 4 (5.1) |
| Infection Mycotique Vulvovaginale ^d | 2 (3.5) | 0 (0.0) |
| Recours à l'Autonsage ^e | 10 (15.2) | 2 (2.6) |

^aDéfinie par une culture d'urine positive avec bacteriurie >10⁵ cfu/mL et leucocyturie >5/hpf, indépendamment des symptômes; ^bDéfini comme une augmentation cliniquement significative du RPM selon l'opinion de l'investigateur mais ne répondant pas à la définition de rétention; ^cDéfinie par un RPM ≥350 mL indépendamment des symptômes ou RPM ≥200 mL et <350 mL avec symptômes associés nécessitant le recours à l'auto-sondage selon l'opinion de l'investigateur; ^dBasée sur la population féminine; ^eIncidence pour le cycle 1 de traitement complet. EI = effet indésirable; RPM = résidu post-mictionnel.

Conclusions

- Chez les patients SEP n'ayant pas recours à l'autosondage et réfractaires au traitement de 1^{ère} ligne par ≥ 1 ACh, le traitement par BOTOX[®] 100U induit des améliorations statistiquement et cliniquement significatives par rapport à l'inclusion sur le symptôme d'incontinence, les paramètres urodynamiques et la qualité de vie
- BOTOX[®] a été bien toléré sans aucun nouveau signal de tolérance émergeant
- Dans cette étude, le taux de recours à l'autosondage était de 15.2% et 2.6% avec BOTOX[®] 100U et placebo, respectivement. Dans les études de phase 3, le taux de recours à l'autosondage chez les patients SEP en mictions spontanées était de 31.4% dans le groupe BOTOX[®] 200U et 4.5% dans le groupe placebo¹

1. Ginsberg D, et al. *Adv Ther.* 2013;30:819-833.

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

- Revérifier 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 sans
sondage

Stimulateur de brindley

Miction réflexe

Alpha bloquants

Toxine botulique dans le
sphincter

Sphinctérotomie

Contenance et sondage

Parasympathicolytiques

Toxine botulique

Enterocystoplastie

Hyperactivité sans dyssynergie

- Parasympathicolytiques +/-beta 3 agonistes
- 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

Les techniques de neuromodulation en pathologie neurologique

Découverte de l'électricité et de son importance physiologique

Par Galvani et Volta au 18ème siècle



Stimulation musculaire puis après section de nerf chez la grenouille



Au XIXème siècle

La découverte du magnétisme permet à Duchenne de Boulogne d'utiliser la stimulation pour l'étude de la physiologie musculaire



Historique

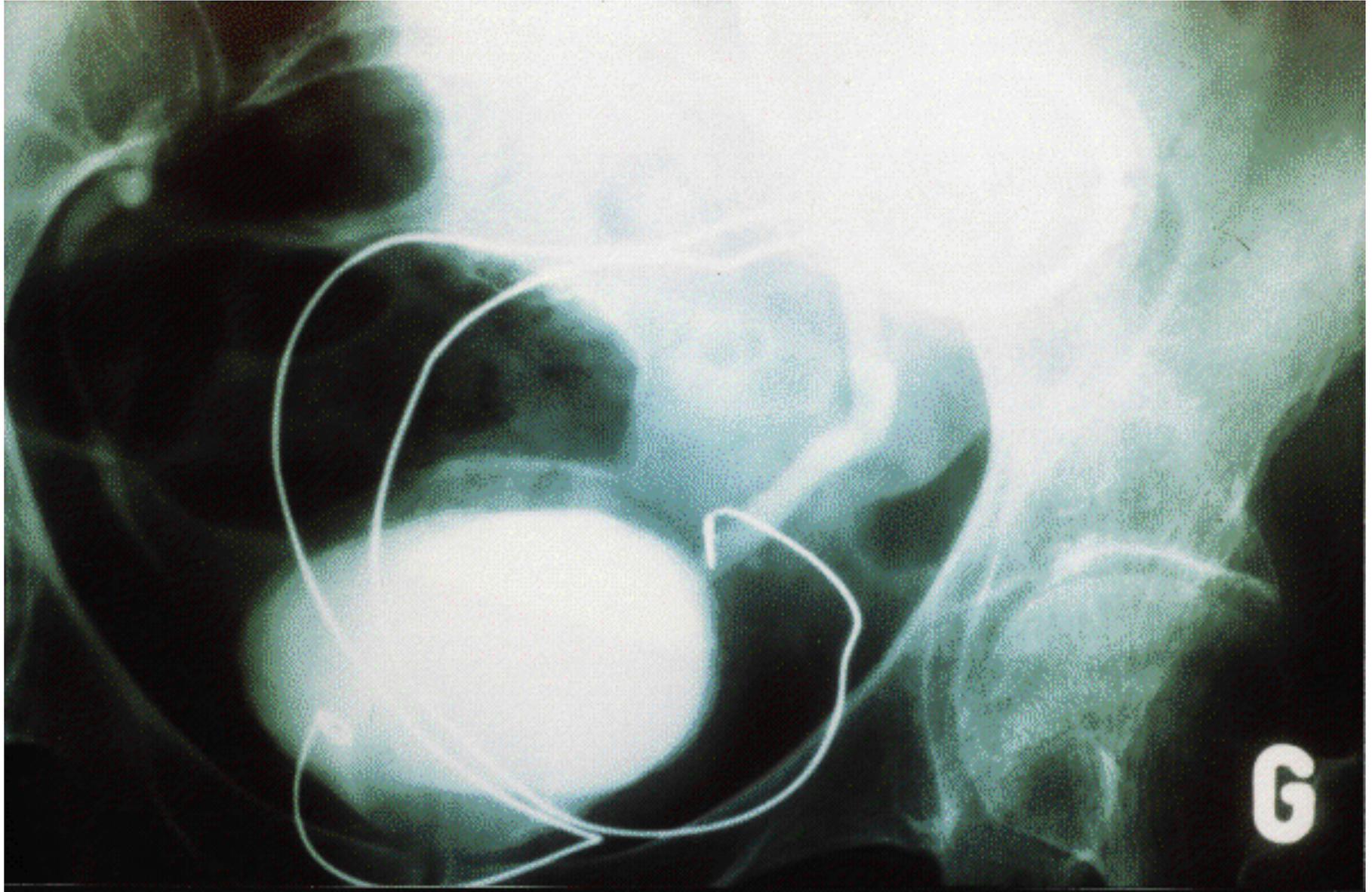
- 2 principes différents
 - neurostimulation pour entraîner un effet direct
 - moduler l'activité vésicale pour en modifier le fonctionnement durablement par une stimulation chronique
- Historiquement ces deux principes thérapeutiques ont été développées de manière parallèle pour les indications périnéales
- Développement accéléré par les fonds de recherche américains dans les années 50 pour la restauration des fonctions chez les handicapés

TOUT A DEJA ETE ESSAYE

Stimuler pour entraîner une réponse directe

| Site | Auteur | Année | Patho | Nombre | Effet |
|-----------------|---------------------|-------|-------------|--------|---------------|
| Cone terminal | Nashold | 1977 | SCI | 11 | Cion |
| Périné | Caldwell | 1963 | IUE | | |
| Detrusor | Hald | 1967 | neuro | 4 | $\frac{3}{4}$ |
| Racines sacrées | Tanagho Brindley | 1981 | IUE Para | | |

Stimulateur de Caldwell : 1965



Stimuler pour moduler

| Site | Auteur | Année | Pathologie | Nb de patients | Résultat |
|----------------------|------------|-------|---------------------|----------------|---------------------|
| Vessie | Saxtorph | 1878 | Rétention | 1 | 1/1 |
| SPI | Mac Guire | 1983 | Detrusor hyperactif | 15 | |
| NHI | Previnaire | 1996 | SCI DH neuro | 10 | Cvmax :155 vs 318ml |
| Périné | Nakamura | 1986 | DH | 25 | 5/25 |
| Troisième nerf sacré | Tanagho | 1980 | SCI DH neuro | | |

Neuromodulation

- Dates importantes
 - Saxtorph 1880 stimulation endoluminale vésicale chronique pour la récupération d'une fonction contractile
 - années 50 stimulation directe du detrusor (Mc Guire, Bradley, Boyce)
 - 1963 stimulateur de Caldwell
 - Fall et Lindstrom mécanismes d'actions de la stimulation afférente sur la modulation réflexe 1983
 - stimulation du cône terminal (Nashold)
 - années 80 Tanagho et Schmidt stimulation S3

Les 2 solutions actuelles

- La neuromodulation sacrée
 - Stimulation chronique du troisième nerf sacré
 - Hyperactivité vésicale réfractaire et rétention inexplicquée
 - Peu d'indication chez le neurologique
 - Stimulation chronique à visée de modulation
- Le stimulateur de brindley
 - Associe stimulation des composantes motrices des nerfs sacrés et radicotomie postérieure S2-S5
 - Blessé médullaire complet avec lésion suprasacrée et hyperactivité detrusorienne

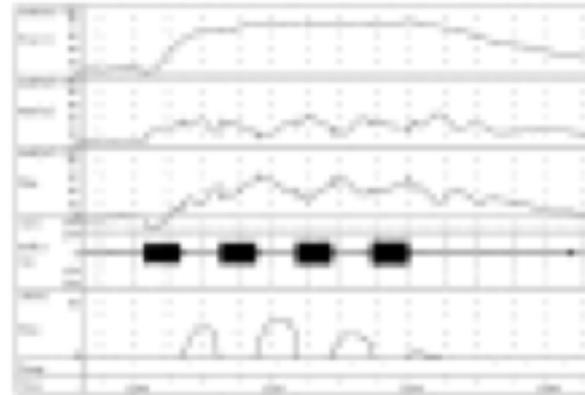
Le stimulateur de Brindley



Les principes

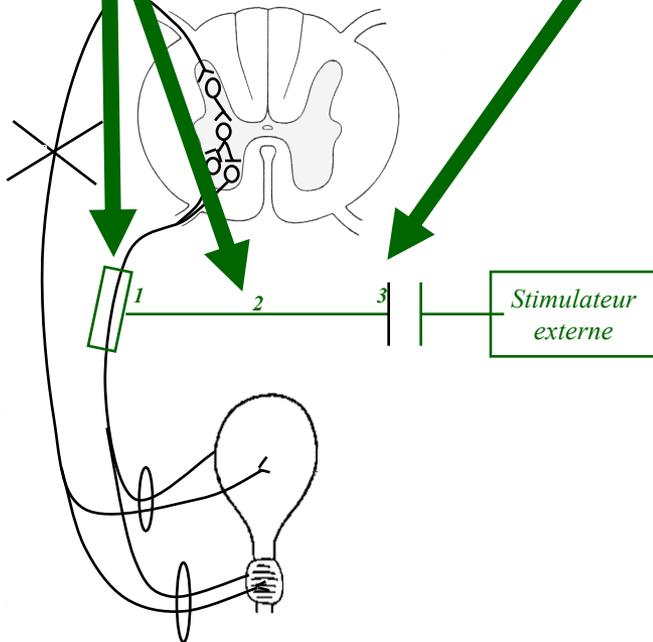
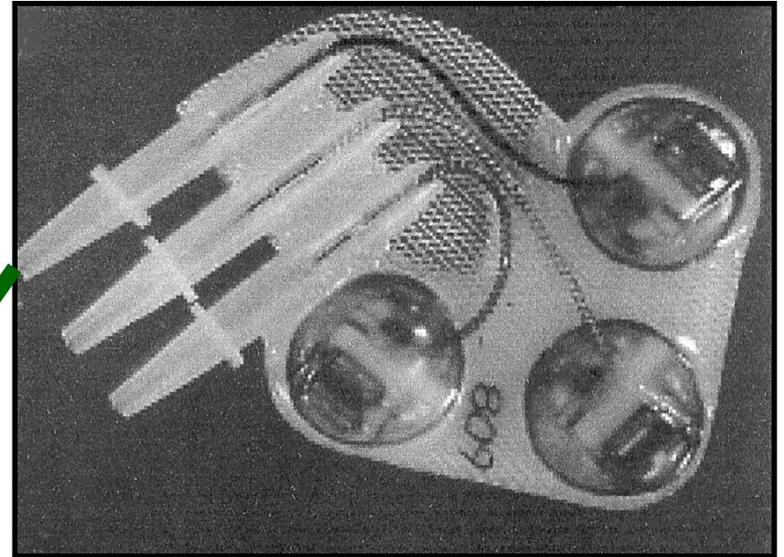
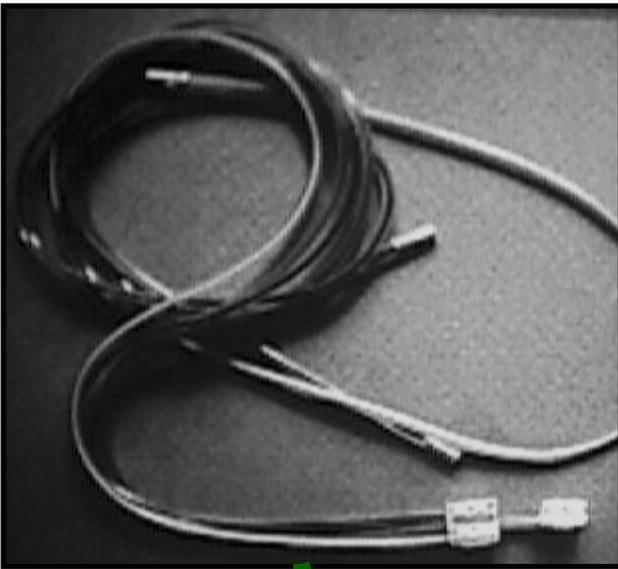


- Pour les blessés médullaires complets
 - Avec hyperactivité du detrusor et dyssynergie vésicosphinctérienne
 - Continence par abolition du reflexe mictionnel sous lésionne
 - Miction par stimulation motrices (épu sphinctérienn detrusorienne)



des racine
miction
miction

Brindley



Les résultats

- 80% des patients utilisent le système sur le long terme
- Résidu < 50ml chez 85%
- Continence chez 95%
- Un taux de révision qui peut monter jusqu'à 50% chez les patients à plus de 10 ans

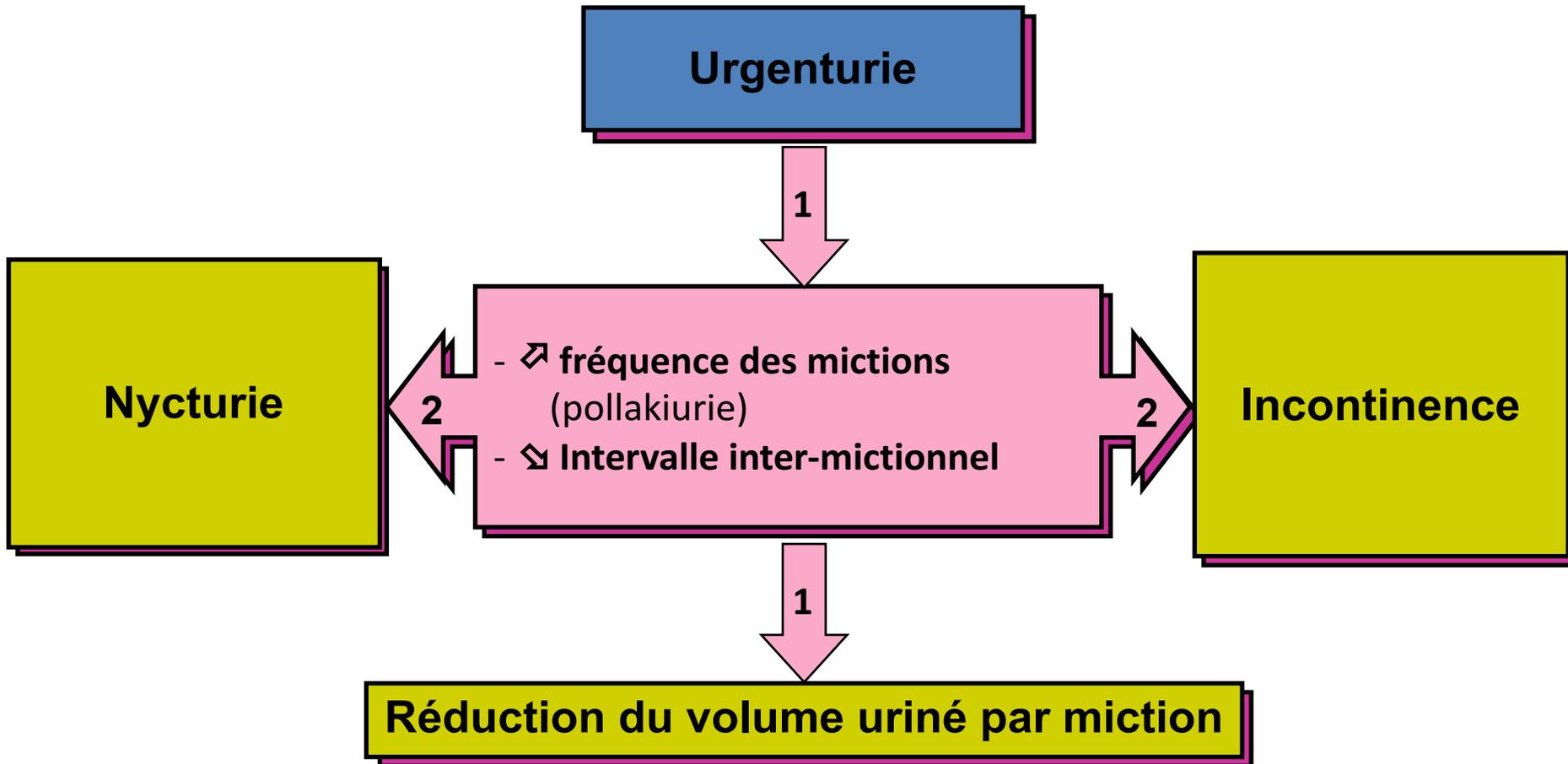
Mais

- Nécessite une expertise majeure pour l'indication, l'information et le suivi
- Modification induite chez les patients des érections réflexes et de la défécation (programmes possibles)
- A réserver aux patients ayant une lésion complète ayant quand meme la capacité d'autosondages

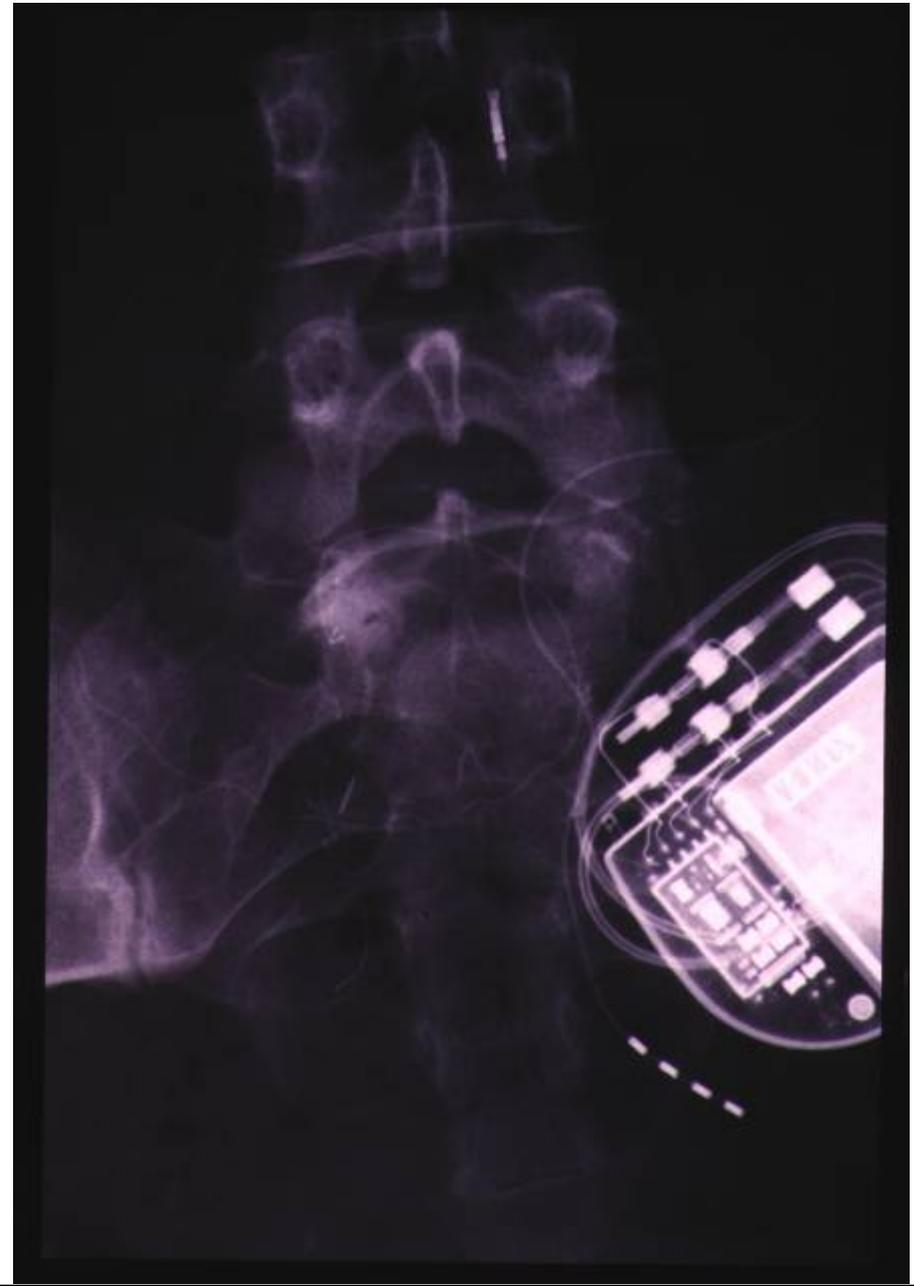
La neuromodulation sacrée

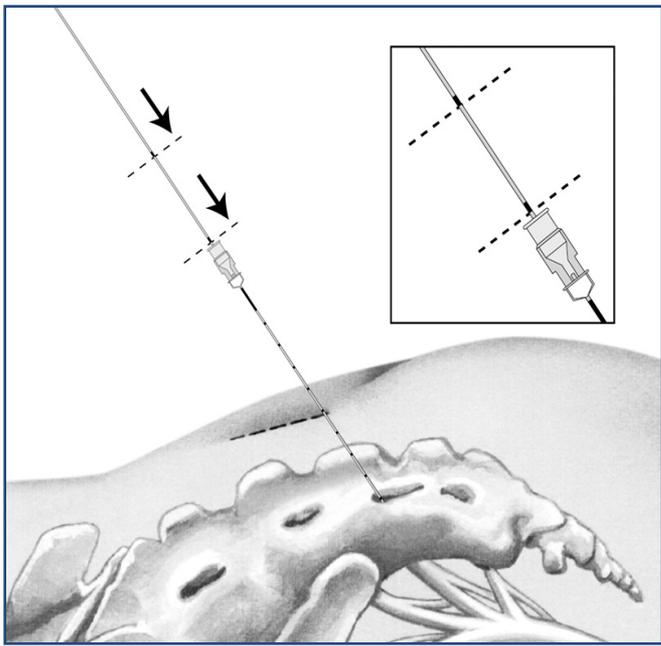
- Une procédure chirurgicale
- Stimulation chronique du troisieme nerf sacré par un stimulateur implantable
- Deux phases test puis implant définitif
- Pour
 - L'hyperactivité vésicale réfractaire
 - La rétention chronique inexpliquée
 - L'incontinence fécale

Intrication des symptômes de l'hyperactivité vésicale



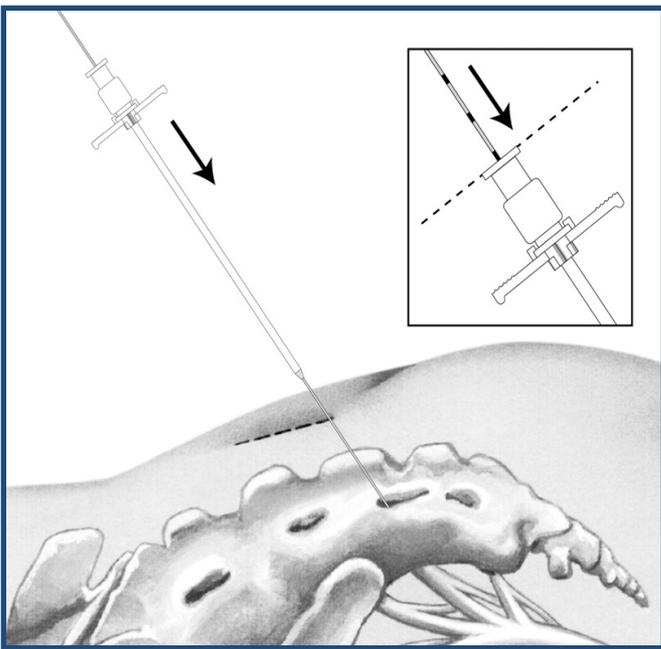
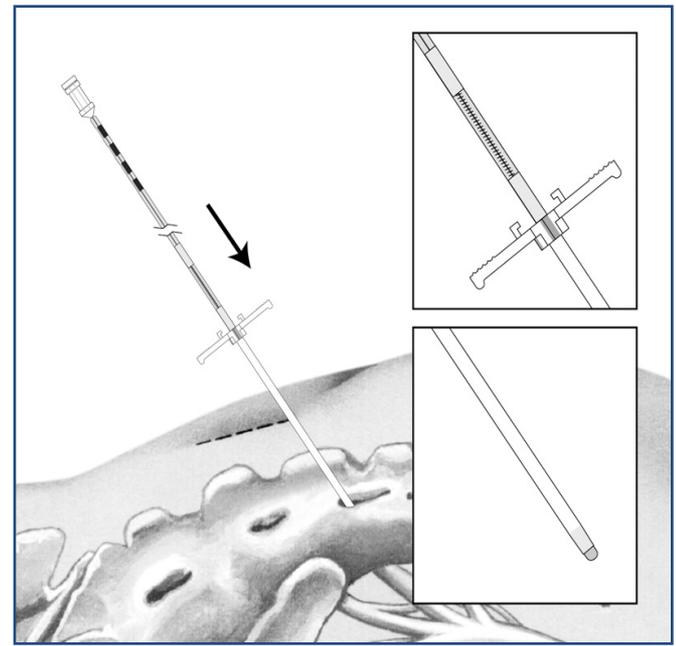
Implant Procedure Evolution





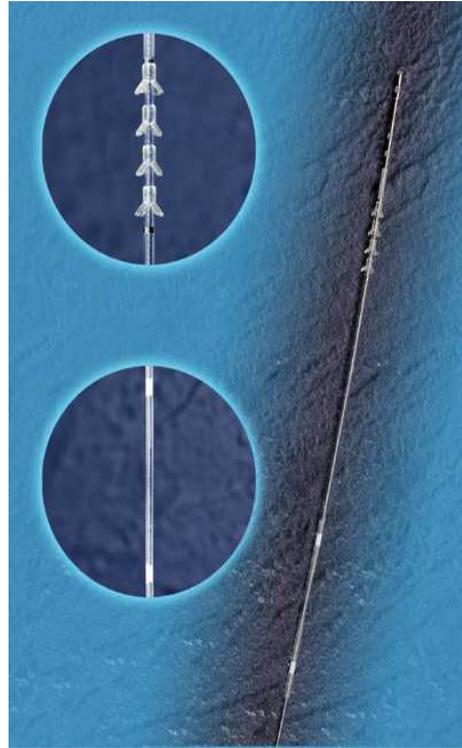
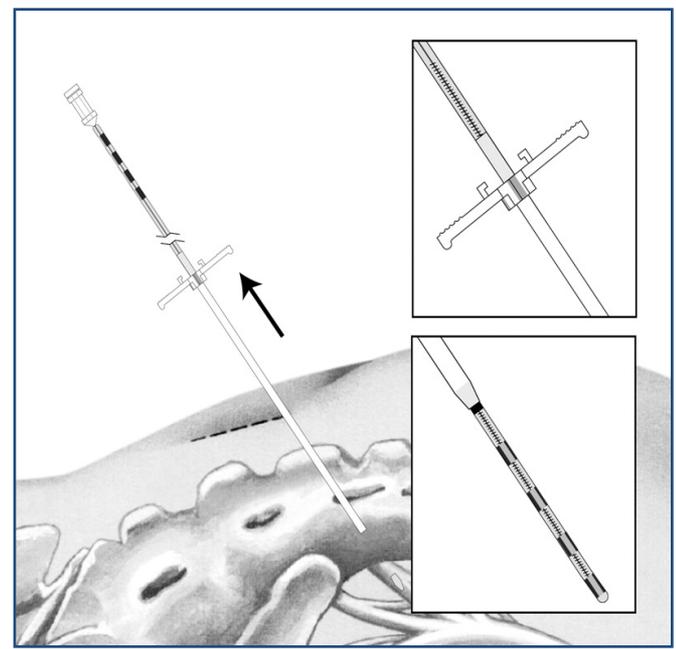
1

3



2

4



Les résultats de cette technique

Medium-term experience of sacral neuromodulation by tined lead implantation

ANCO C. VAN VOSKUILEN, DENNIS J.A.J. OERLEMANS, ERNEST H.J. WEIL, UBI VAN DEN HOMBERGH* and PHILIP E.V.A. VAN KERREBROECK

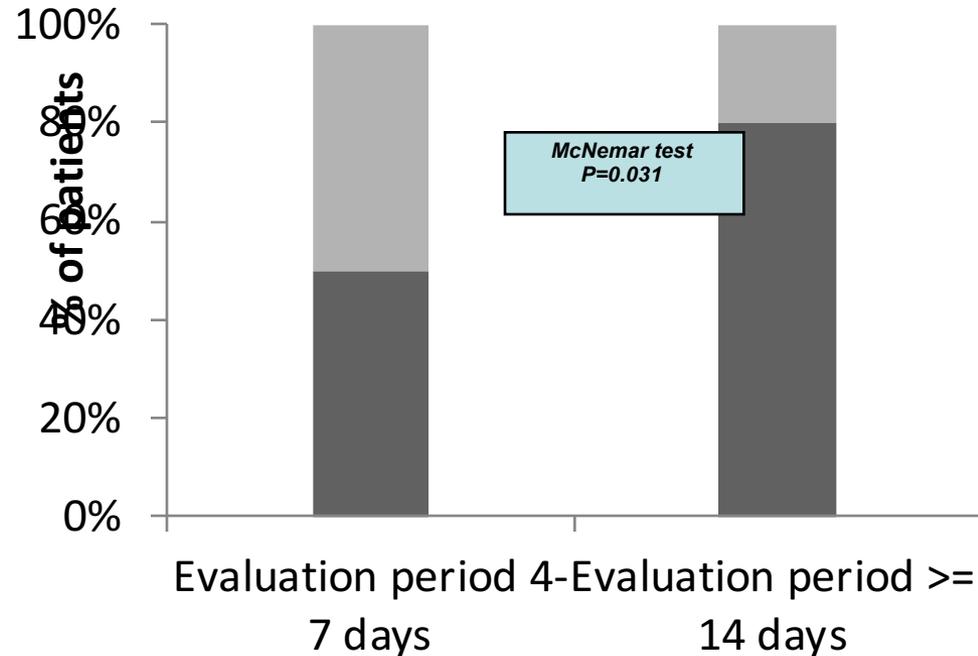
*Department of Urology, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht, the Netherlands and *Medtronic Europe S.A., Tolochenaz, Switzerland*

Accepted for publication 27 July 2006

- experience monocentrique
15.5 months
- 49 patients: 39 HAV and 10 Retention
- 80% de réponse positive
- au follow up 28 (90%) patients ont une amélioration >50% sur les données du catalogue
- 7 effets secondaires

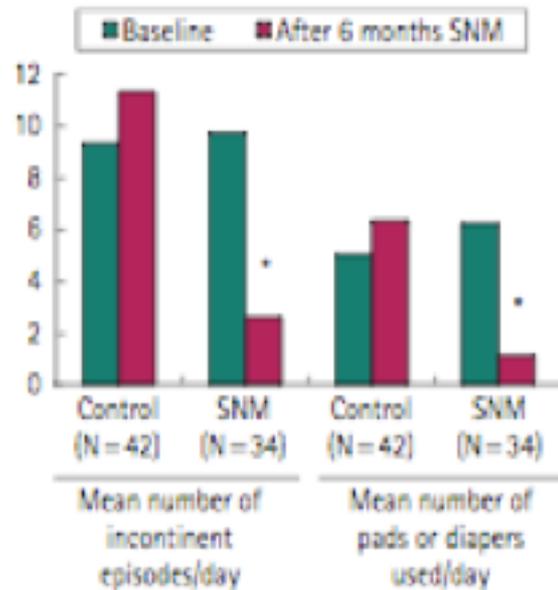
Il faut tester plus longtemps

- Test prolongé améliore le résultat en terme d'implantation sur les memes critères pour l'implantation : qui passe de **50 à 80%**
- 88% qui restent positifs au follow up
- 3 effets secondaires (migration d'électrode et douleurs (
- No infection was reported during
- Pas plus d'infections

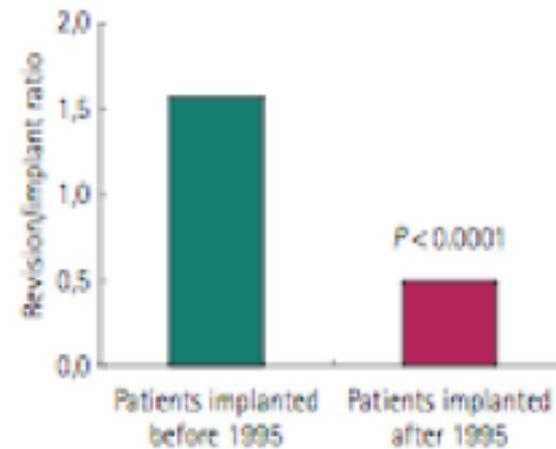


Efficacité à 5 ans

| Groupe de patients | 1 an | 5 ans | Correlation entre le taux de succès à un an et 5 ans |
|--------------------------|--------------|--------------|--|
| Incontinence par urgence | 74.7% (n=79) | 64.2% (n=64) | 85.7 |
| rétention | 77.4% (n=31) | 76.0% (n=30) | 90.5 |
| Urgence et pollakiurie | 79.2% (n=24) | 66.7% (n=16) | 83.3 |

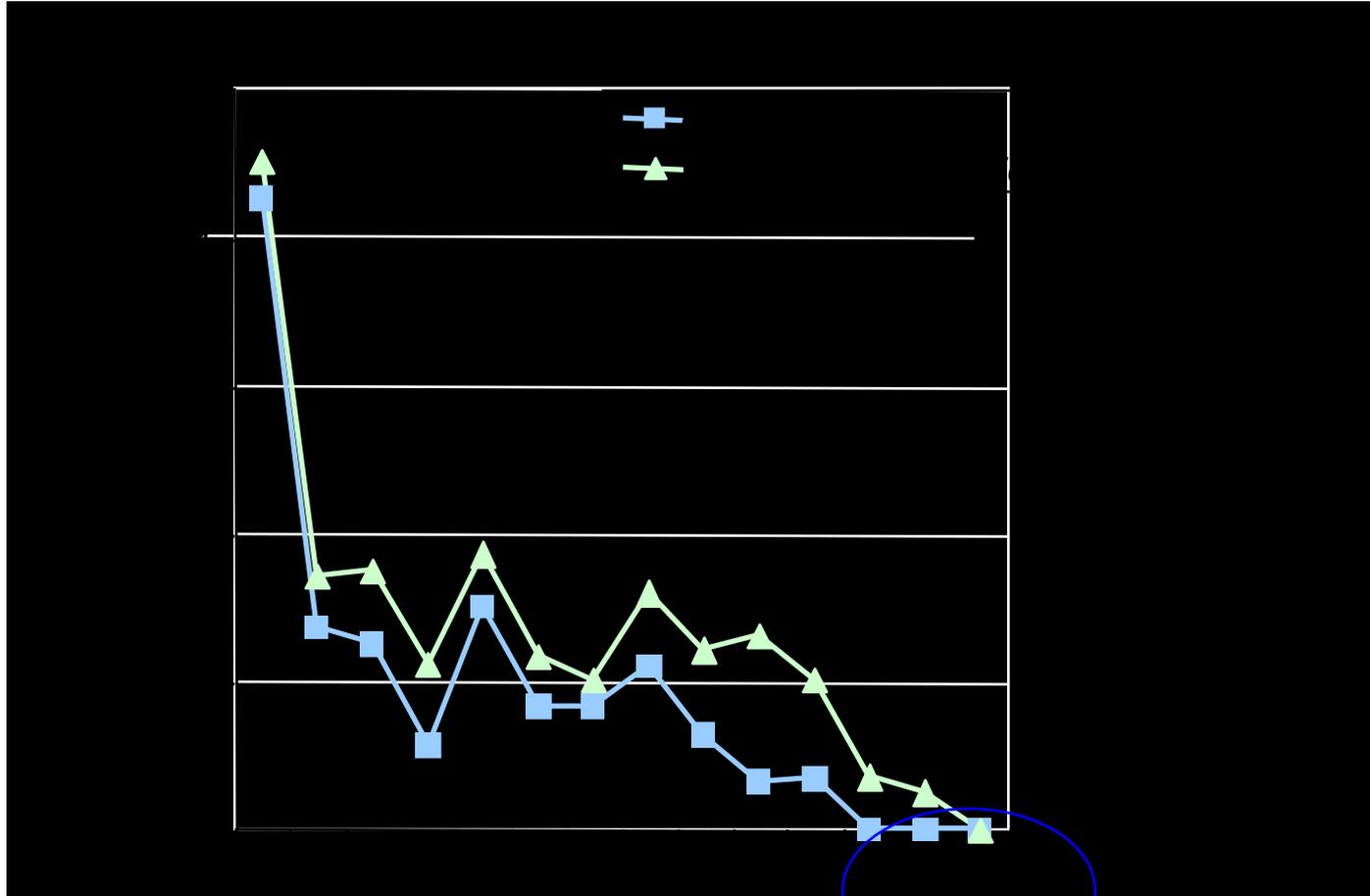


Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA et al.
 Sacral nerve stimulation for treatment of
 refractory urinary urge incontinence.
 Sacral Nerve Stimulation Study Group.
 J Urol 1999



van Voskuilen AC et al.
 Eur Urol. 2006 Feb;49(2):366-72.

Une nette diminution des effets secondaires avec le temps

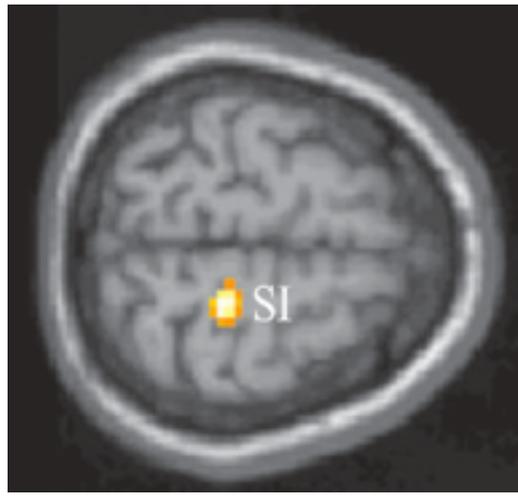
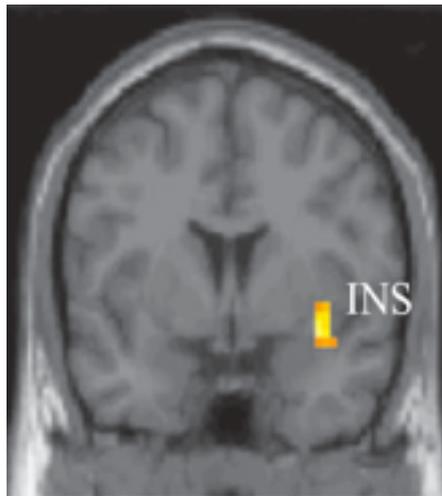
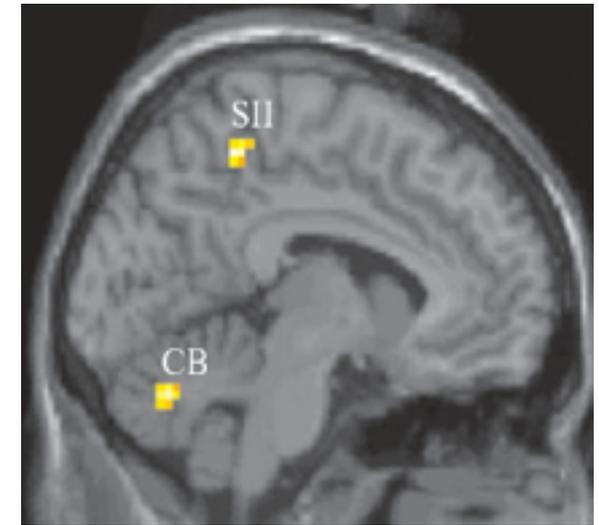
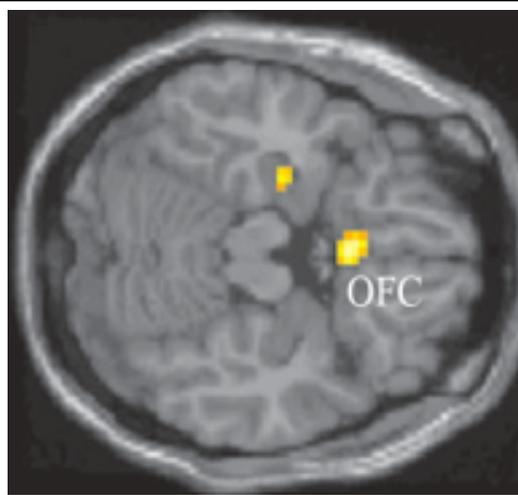
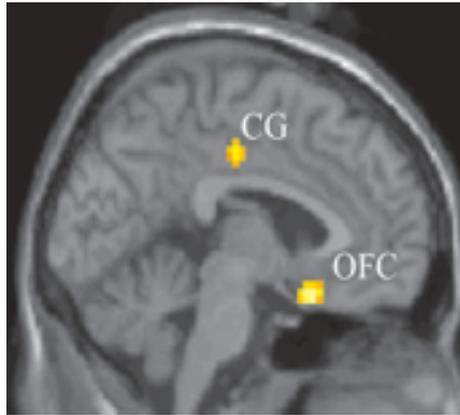


Les modes d'action périphériques et spinal

- 1) Augmentation de la sensation vésicale et rectale (Wyndaele JJ et al 2000, Hanne B et al 2006)
- 2) Diminution de l'hyperactivité detrusorienne par inhibition des fibres C (Hassouna 2000, 2012)
- 3) non-NMDA récepteurs sont impliqués alors que les récepteurs NMDA n'ont aucun rôle. Le NO est essentiel (Riazimand SH et al. 2005)
- 4) Rôle des opioïdes endogènes dans la modulation de l'activité vésicale of endogenous opiate system in modulation of the urinary bladder activity
- tramadol +TNS normalise l'Hyperactivité avec un effet de sommation
- la naloxone inhibe l'effet de la stimulation
(Nelson D 2013, Zhang 2012, Tai C 2012)

PET Scan

- *12 pts implantés pour hyperactivité vésicale :*
- *8 pts OAB wet activated for the first time in the PET- scan,*
right insular cortex
decreased flow medial cerebellum
increased flow right postcentral gyrus cortex, ventromedial
orbitofrontal cortex

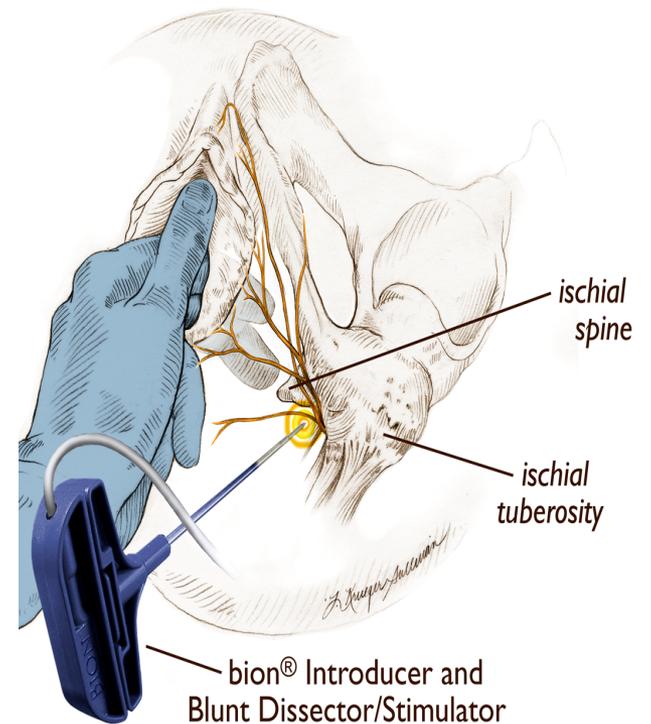
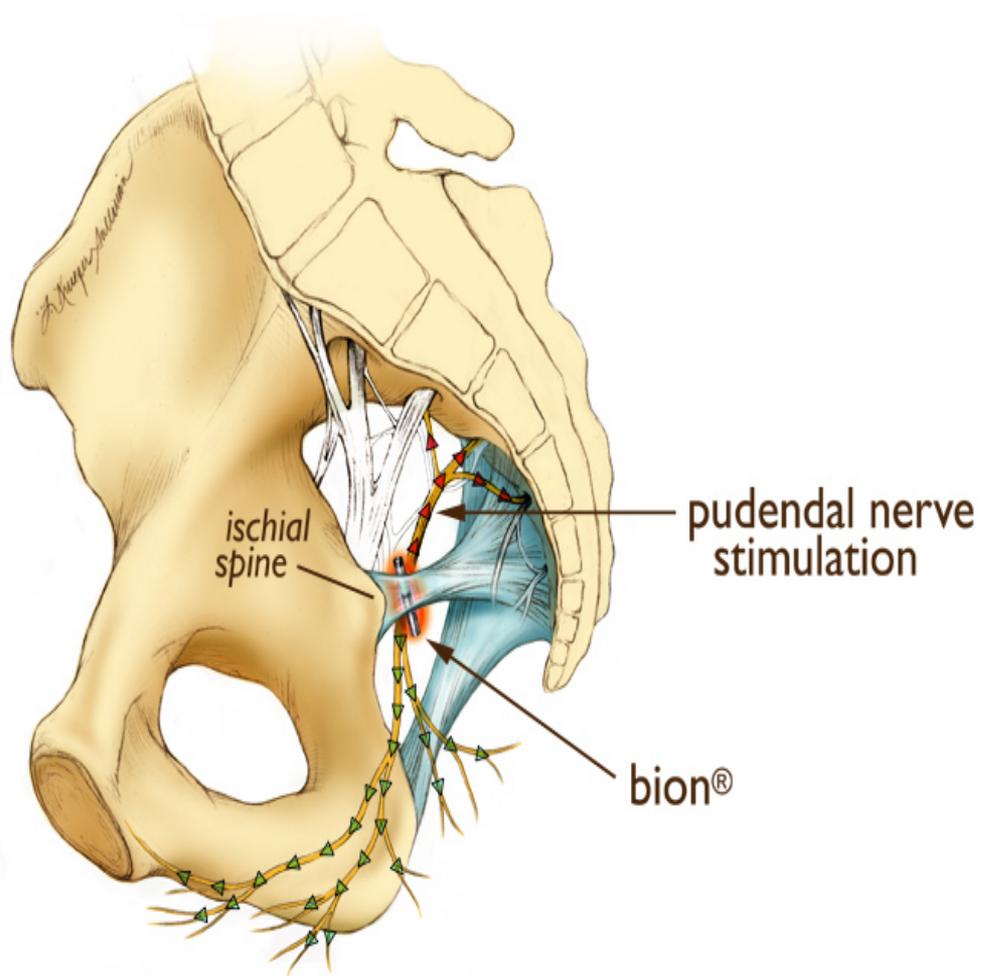


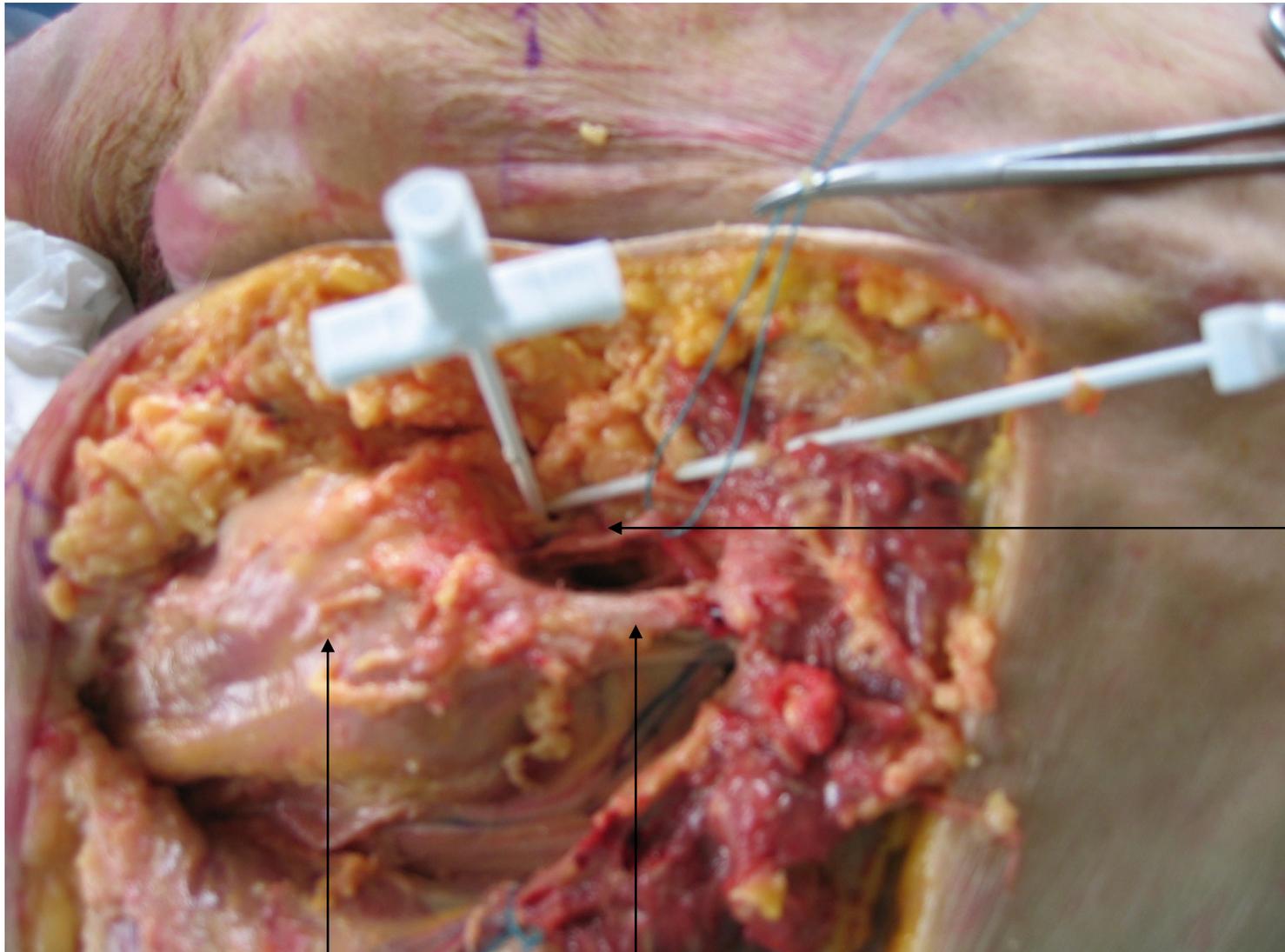
CONCLUSION: Group analysis between acute and chronic stimulated pts showed significant differences in associative sensory cortex, premotor cortex and cerebellum: ALL 3 INVOLVED IN LEARNING BEHAVIOUR. Acute SNS modulates areas involved in sensorimotor learning.

Le futur

- Le brindley sans radicotomie
- Les nouvelles solutions techniques
- La neuromodulation sacrée en aigu chez le blessé médullaire

BION®





Pédicule
pudendal

Ligament sacro-tubéral

Tubérosité ischiatique

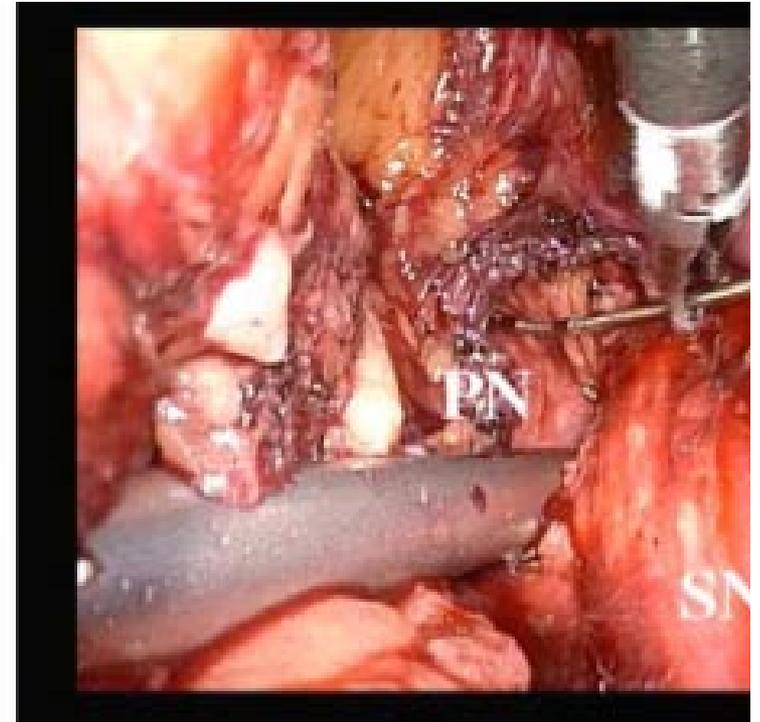
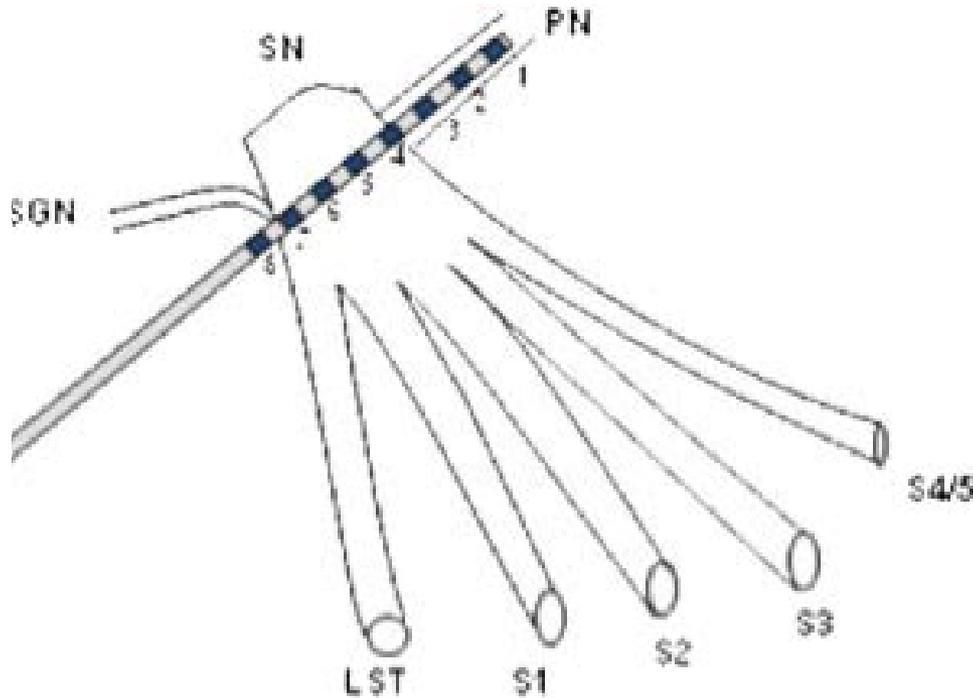
Implantation stimulation sacrée chez le BM en aigu

- 10 patients
- A 3 mois sans réveil d'activité vésical
- Niveau supérieur à T12 AIS A sous autosondages
- Implantation d'un stimulateur bilatéral S3
- Suivi : catalogue, urodynamique tous les 6 mois
- Suivi moyen 29 mois

Des résultats très encourageants

| TABLE: Continued | | | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------|---|-----------------|-------------------------------------|
| Average Bladder Capacity (ml) | 3-Day Diary Outcome | | Last Urodynamic Capacity (ml) with $\Delta p_d \leq$ 30cmH ₂ O ^a | Bowel Laxatives | |
| | Results for the Last 12 Months | | | Suppository | Oral Laxative + Digital Emptying |
| | Incontinence | Infections/Treatment | | | |
| 550 | N | 0 | 500 | N | N |
| 480 | N | 1/antibiotic | 350 | Y | N |
| 650 | N | 0 | 508 | N | N |
| 350 | N | 1/antibiotic | 320 | Y | Y |
| 560 | N | 0 | 478 | Y | N |
| 480 | N | 1/antibiotic | 357 | N | N |
| 500 | N | 0 | 500 | Y | N |
| 320 | N | 0 | 288 | Y | N |
| 550 | N | 1/antibiotic + cranberry | 502 | N | N |
| 570 | N | 1/antibiotic + cranberry | 506 | Y | N |
| 105 | Y, suprapubic catheter | Continuous/ antibiotics | 57 | Y | Y |
| 260 | Y, urinary condom | 2 | 187 | Y | N |
| 360 | Y, urinary condom | 6 | 314 | Y | Y |
| 370 | N, but if urine infection Y ^c | 3/cranberry | 254 | Y | Y |
| 280 | Y, urinary condom | 7/cranberry + antibiotics | 175 | Y | Y |
| 390 | N, but if urine infection Y ^c | 1 | 337 | Y | N |

Le brindley sans radicotomie

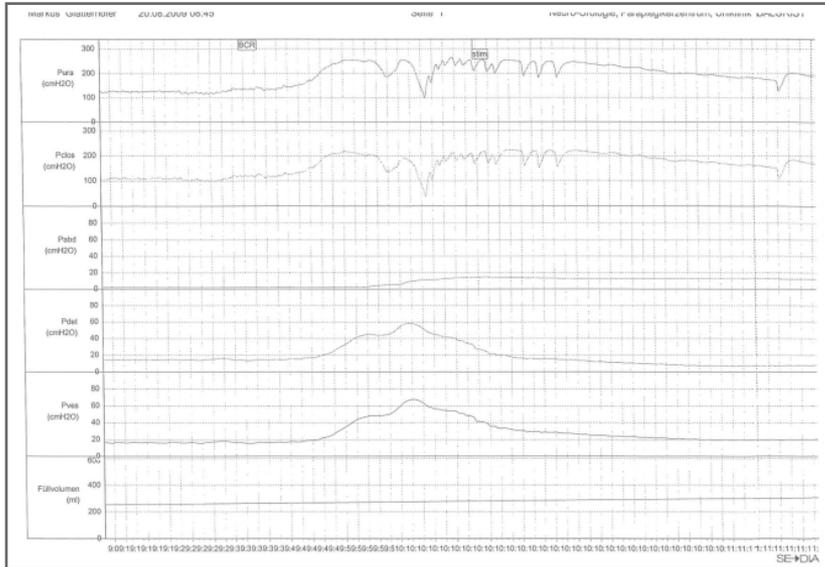
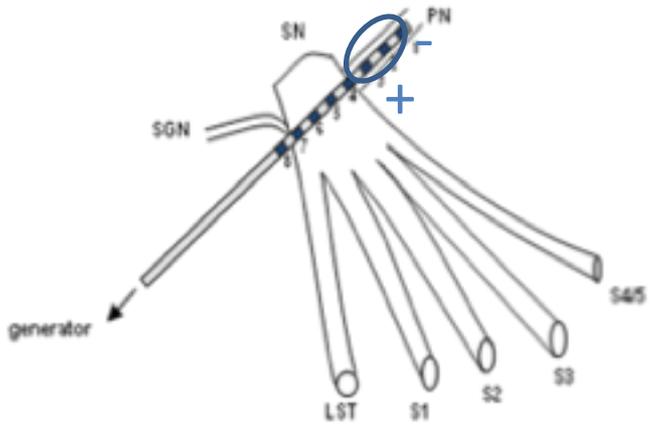


implantation of an octipolar electrode to the sciatic and the pudendal nerve. SGN, superior gluteal nerve; S nerve; PN, pudendal nerve; LST, lumbar sacral trunk; S, sacral nerve root.

4 patients implantés

1. Control to bladder overactivity

- Patient 1 – ♀ complet Th10 - BC < 250ml - BO at 130ml
- Patient 2 – ♂ complet Th4 - BC < 250ml - BO at 180ml
- Patient 3 – ♂ complet Th8 - BC < 250ml - BO at 210ml
- Patient 4 – ♂ complet C5-6 - BC= 250 ml - BO at 130ml



Pudendal stimulation
20Hz/300µs/ 5-9 mA
„minus“ pole 1 / „plus“ pole 3

➔ - BC 500ml
- no incontinence reflex

Conclusion

- Des applications reconnues de l'utilisation de la stimulation électrique en urologie fonctionnelle
- Des futurs en cours d'évaluation