

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 098/11

LA PLACE DE LA TOXINE BOTULIQUE EN UROLOGIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/06/2011

PAR

Mme. NEJJAR Nadia

Née le 08 Juillet 1984 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Toxine botulique - Hyperactivité vésicale - Dyssynergie vésico-sphinctérienne
Cystite interstitielle

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	JUGES
Professeur d'Anesthésie réanimation	
Mme MESSOUAK OUAF AE.....	
Professeur agrégé de Neurologie	
M. MUSTAPHA MAHMOUD.....	
Professeur agrégé de microbiologie- virologie	

Plan

Introduction	6
Chapitre 1 : La toxine botulique	9
I – Historique	10
A- Botulisme	10
B- Le développement de la neurotoxine botulique type A pour l’usage thérapeutique	12
II – Propriétés des toxines botuliques	14
A- Données bactériologiques.....	14
B- Données pharmacologiques	15
1- Physiologie et mécanisme d’action.....	15
a- Structure.....	15
b- Mécanisme d’action	17
2- Action clinique	21
3- Durée d’action.....	21
4- Toxicité.....	25
5- Indications de la toxine botulique	25
6- Effets secondaires et immunisation à la toxine botulique	26
7- Contre indications et interactions médicamenteuses	27
8- Précautions d’emploi	28
C- Aspects pharmaceutiques de la toxine botulique	28
1- Présentation galénique, posologie	28
2- Bioéquivalence	29
3- Reconstitution et conservation.....	30
4- Aspects médico-économiques de la toxine botulique.....	31
5- Techniques d’injections	31
Chapitre 2 : Toxine botulique en urologie	33
I- Dyssynergie vesico-sphinctérienne	34
A- Définition et physiopathologie	34
B- Rappel physiologique	34
C- Classification	36
D- Signes cliniques et complications.....	36
E- Diagnostic positif	37

F- Traitement	37
1- Objectif	37
2- Moyens	38
G- Toxine botulique et dyssynérgie vésicosphinctérienne.....	40
1- Indications de toxine botulique dans la dyssynérgie vésicosphinctérienne	40
2- Principe d'action.....	41
3- Bilan préthérapeutique	41
4- Type de toxine, dose injectée et dilutions	41
5- Protocole d'injection.....	42
6- Fréquence des injections	45
7- Durée d'efficacité	45
8- Résultats des injections et critères d'évaluation.....	45
a- Activité électromyographique du sphincter strié urétral	46
b- Paramètres urodynamiques	46
c- Effets sur qualités de vie.....	47
9- Effets indésirables	47
10- Perspectives d'avenir	47
II- L'hyperactivité vésicale	48
A- Définition et physiopathologie	48
B- Signes cliniques et urodynamiques	49
C- Complications	49
D- Traitement de l'hyperactivité vésicale.....	49
E- Toxine botulique et hyperactivité vésicale.....	51
1- Indication de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale	51
2- Mode d'action de la toxine botulique dans la paroi vésicale.....	51
3- Bilan pré-injection	52
4- Techniques d'injection dans la paroi vésicale, dose injectées, durée d'action	53
5- Résultats des injections intradétrusorienne	56
a- Résultats dans l'hyperactivité neurogène	56
b- Résultats dans l'hyperactivité idiopathique	57
6- L'hyperactivité détrusorienne neurogène de l'enfant	58
7- Cas particulier de la toxine B	59

8- Perspectives d'avenir	59
III- La cystite interstitielle	60
A- Définition	60
B- Etiopathogénie	61
C- Tableau clinique	61
D- Diagnostic	62
E- Traitement	63
F- Toxine botulique et cystite interstitielle	63
1- Etudes utilisant la toxine botulique pour traitement de la cystite interstitielle	64
2- Effet de la toxine botulique sur la douleur	65
3- Efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la cystite interstitielle	65
4- Posologie, sites et technique d'injection	65
5- Délai et durée d'efficacité	66
6- Perspectives d'avenir	66
IV- Les troubles mictionnels obstructifs liés à HBP , prostatite chronique	67
A- Les injections Prostatiques	67
1- Principes d'action de toxine botulique	67
2- Technique d'injection	67
3- Résultats des injections de toxine botulique dans le traitement de l'HBP	68
4- Les zones d'ombres et perspectives	69
B- Douleurs prostatiques chroniques et toxine botulique	71
V- Autres utilisations de la toxine botulique en urologie	73
A- Dysfonction sphinctérienne obstructive non neurogène	73
B- Hypocontractilité vésicale	74
C- Rétention chronique d'urine	75
VI- Perspectives générales	76
Conclusion	79
Résumé	81
Bibliographie	88

ABRÉVIATIONS

TB	: toxine botulique
FDA	: Food and Drug Administration
AMM	: autorisation de mise sur marché
PPM	: prix public Maroc
PHM	: prix hospitalier Maroc
DVS	: dyssynergie vésico-sphinctérienne
SSU	: sphincter strié urétral
HV	: hyperactivité vésicale
CI	: cystite interstitielle
HBP	: hypertrophie bénigne de la prostate
PSA	: antigène spécifique de la prostate

INTRODUCTION

Depuis plus de 25 ans la toxine botulique continue d'exercer une fascination particulière non seulement sur les médecins et les chercheurs, mais aussi sur les médias et les patients en raison de sa « dualité » représentée par son terrible potentiel néfaste en tant qu'arme chimique bactériologique et son extraordinaire potentiel thérapeutique dans un nombre d'affections qui ne cesse de se développer.

La toxine botulique est l'une des plus puissantes neurotoxines connues, produites par différentes espèces de *Clostridium*, bactéries anaérobies strictes et sporulées retrouvées dans l'environnement.

Depuis sa première utilisation clinique, le nombre de ses indications n'a fait que croître témoignant de l'intérêt suscité par cette substance, et depuis elle a permis de modifier radicalement la qualité de vie de très nombreux patients ayant des pathologies aussi variables appartenant à la neurologie, l'ophtalmologie, l'oto-rhino-laryngologie, la rééducation fonctionnelle, la dermatologie, la gastro-entérologie, et l'urologie. Mais seul un petit nombre d'entre elles ont obtenu l'autorisation de mise sur marché (AMM); et en pratique courante, la plupart des indications sont hors AMM.

L'intérêt thérapeutique de la toxine botulique dérive de sa capacité d'entraîner une dénervation temporaire, mais de longue durée, par inhibition de la libération de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice entraînant ainsi une paralysie flasque des muscles affectés.

La toxine botulique a fait son apparition en urologie dans le domaine de la neuro-urologie comme traitement de la dyssynergie vésicosphinctérienne et de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne neurogène. Désormais, elle est étudiée dans d'autres troubles urologiques : les symptômes d'hyperactivité vésicale idiopathique, la cystite interstitielle, les troubles mictionnels obstructifs liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate ou aux prostatites chroniques.

Notre travail vise à faire une mise au point sur la place de la toxine botulique en urologie d'après une revue de la littérature vu le nombre croissant d'articles publiés témoignant de l'intérêt suscité par cette nouvelle approche thérapeutique. Ainsi après avoir rappelé les principales propriétés des toxines botuliques, nous discuterons ses indications en urologie, les résultats obtenus sans oublier les perspectives d'avenir.

CHAPITRE 1 :
LA TOXINE BOTULIQUE

I- Historique :

A- Botulisme

L'ingestion de toxine botulique (TB) entraîne l'apparition d'un tableau de paralysie généralisée appelé le botulisme (du latin *botulus* signifiant saucisse) qui est connu depuis le XVIIIe siècle [1].

La première description clinique du botulisme remonte à 1820 par un médecin allemand : Justinius Kerner qui rapporta 76 cas d'empoisonnement par des saucisses fumées et établit le lien entre la consommation de celles-ci et la survenue d'une maladie paralysante qui garda un certain temps le nom de « maladie de Kerner ». Dans l'un de ses rapports, ce dernier évoqua même la possibilité d'utiliser la toxine à des fins thérapeutiques pour le traitement de manifestations dystoniques, tout en précisant qu'il ne s'agit que d'une hypothèse qui demandait à être confirmée [1,2].

Ce n'est qu'en 1894 que l'origine du « poison de la saucisse » fut démasquée par le biologiste belge Emile-Pierre Van Ermengen qui décrivit une épidémie survenue chez 24 musiciens ayant consommé du jambon cru lors d'une fête. Trois d'entre eux décédèrent du botulisme et *Clostridium botulinum*, bactérie à Gram positif anaérobie, fut isolée du jambon responsable. [1,2]

Sur le plan épidémiologique [3,4], trois grandes formes distinctes ont été décrites chez l'Homme. La première est le « botulisme alimentaire ». Cette intoxication est provoquée par l'ingestion de toxine préformée dans des aliments contaminés par divers *Clostridia* neurotoxino-gènes (les conserves familiales de végétaux notamment, la charcuterie, et les produits de la mer). Le botulisme alimentaire est dû essentiellement aux sérotypes de toxine A, B, E produits par *Clostridium botulinum* et *Clostridium butyricum* et exceptionnellement par le type F. La seconde forme de botulisme est une « toxi-infection » due à la colonisation de

l'intestin par *Clostridium botulinum*, dont la forme la plus connue est le « botulisme du nourrisson », qui est liée à la formation endogène de toxine après germination intestinale de spores de *Clostridium botulinum* ingérées par immaturité de la flore intestinale chez le très jeune enfant, avec une très forte prévalence de toxine du sérotype B. Le troisième type de botulisme est celui « d'inoculation ou lié à une blessure » causé par le développement de *Clostridium botulinum* et la production de toxine à partir des plaies contaminées. Les formes prévalentes sont de types A et B. Ce botulisme est très rare mais sa fréquence augmente chez les toxicomanes. En tout état de cause, le botulisme d'inoculation présente une certaine analogie avec l'injection locale de toxine botulique dans un contexte thérapeutique. Une quatrième forme, le botulisme d'inhalation, a été expérimentalement démontrée chez des primates. Cette origine, a priori malveillante, résulte de l'inhalation de toxine aérosolisée.

La période d'incubation est courte et dépend du type et de la dose de la toxine: 12-72 heures (extrêmes : 2 heures-10 jours) [5].

Quelque soit le mode de contamination, la présentation clinique initiale est brutale. Le botulisme est caractérisé par une faiblesse musculaire, voire une paralysie motrice. L'atteinte des nerfs des paires crâniennes se caractérise par une diplopie, un ptosis, un trouble de la vision avec paralysie de l'accommodation ou une pseudopresbytie aiguë, une mydriase, une photophobie, une paralysie faciale, une dysphonie, une dysphagie et une dysarthrie. La paralysie motrice est symétrique, descendante avec hypotonie et faiblesse musculaire ; elle débute à la tête et gagne le tronc, les membres et les muscles respiratoires. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité ni de troubles de la conscience. Cette infection survient dans un contexte d'apyrexie. Il est possible de noter des signes de dysautonomie cardiaque, digestive et urinaire, ainsi qu'une hypotension orthostatique ou une

sécheresse buccale. Les réflexes ostéotendineux peuvent être normaux ou abolis. L'atteinte respiratoire peut nécessiter une ventilation mécanique en urgence. Nausées, vomissements et diarrhée suivie d'une constipation sont fréquemment observés dans la forme alimentaire. Les examens biologiques complémentaires sont habituellement sans particularités, y compris l'analyse du liquide céphalorachidien [5].

Selon la quantité de toxine ingérée, il y a des formes frustres et des formes mortelles.

Dans les formes non mortelles, l'évolution dure en général 4 semaines, la régression des signes paralytiques se faisant dans l'ordre inverse de leur apparition et ne laissant pas de séquelles. Les malades qui guérissent n'ont pas d'anticorps sériques anti-toxine botulique (maladie non immunisante) [6].

Les formes mortelles se retrouvent souvent parmi les formes à incubation courte et avec certains sérotypes (types A et E). [7]

Le pronostic varie également avec la quantité d'aliments ingérée et avec le degré d'hydratation des aliments, les aliments très hydratés contiennent plus de toxine. [7]

B- Le développement de la neurotoxine botulique pour l'usage thérapeutique

En 1920, le docteur Herman Sommer (Université de Californie) fait le premier essai de purification de la neurotoxine botulique de type A. [1]

En 1946, le docteur Lammanna cristallise la neurotoxine de type A et démontre qu'elle est composée d'une unité toxique liée à une protéine non toxique [1].

Quelques années plus tard, C'est Vernon Brooks qui rapporta le premier qu'une injection intramusculaire directe de TB type A dans un muscle hyperactif ex-vivo y induisait une relaxation réversible. En 1973 Alan Scott, ophtalmologue, rapporta l'effet d'une injection de TB type A dans un muscle oculomoteur chez le singe, en 1980 il publia la première application humaine dans le traitement d'un strabisme. [8]

C'est grâce au docteur Carruthers, en 1982, que l'âge d'or de la toxine botulique commence, avec ses applications esthétiques. [9]

Ainsi depuis le début des années 80, les toxines botuliques (type A et B) sont couramment utilisées en clinique humaine, sous forme d'injections focales intratissulaires. Injectées sélectivement et à doses adaptées, elles induisent une paralysie transitoire prolongée de l'organe cible hyperactif (muscle strié, lisse, glande sudoripare) et ce avec une remarquable innocuité pour de tels poisons. [8]

En 1981, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a donné l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au laboratoire Allergan pour la commercialisation de la toxine de type A sous le nom d'Oculinum® qui, en décembre 1989, a pris le nom de Botox®. À la même époque au Royaume-Uni, le laboratoire Speywood a commercialisé sa toxine Dysport®, commercialisée actuellement par les laboratoires Ipsen- Beaufour Pharma. [8]

Depuis 1989, la toxine botulique (TB) a eu l'approbation de la FDA pour les indications du strabisme, du blépharospasme et pour le dysfonctionnement de la septième paire crânienne. Bien que les applications cliniques aient largement dépassé cette liste, ce n'est qu'en 2000 que les usages de la toxine botulique ont été acceptés [10] : Son usage est actuellement proposé dans plus de 50 indications, et dernièrement la mise en évidence d'une action sur les voies afférentes en particulier nociceptives à encore élargi leur champ d'application. [8]

L'usage de la TB type A en urologie a été rapporté pour la première fois par Dysktra et al. en 1988, qui l'a injecté dans le sphincter strié urétral pour traiter la dyssynergie vésico-sphinctérienne chez des hommes blessés médullaires. Schurch et al., en 2000, ont décrit l'effet des injections intradétrusoriennes sur l'incontinence par hyperactivité détrusorienne neurogène. En 2003 Rapp et al. ont utilisé la même approche que Schurch pour traiter le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale chez des patients non neurologiques. La même année, Maria et al. ont rapporté l'effet des premières injections de la TB dans le parenchyme prostatique pour traiter les manifestations clinique de l'adénome. [8]

II- Propriétés des toxines botuliques :

A- Données bactériologiques :

Clostridium botulinum est un bacille à Gram positif, trouvé dans le sol et les fonds marins. La bactérie survit sous forme de spores, capables de germer dans certaines conditions [2]. La spore est présente dans l'intestin de nombreux animaux (équidés, moutons, et porcs), les végétaux (fruits, légumes, fourrages) et les poissons qui se contaminent au contact de la boue. [7]

Pour qu'il y ait maladie, il faut qu'il y ait ingestion d'une quantité suffisante de toxine qui n'est produite que si la spore survit dans l'aliment pour donner une forme végétative productrice de toxine. [7]

On considère qu'il s'agit d'une seule espèce contenant au moins trois groupes de micro-organismes génétiquement différents. Ces bactéries ont en commun la capacité de produire une neurotoxine dont on distingue sept sérotype (A, B, C, D, E, F et G) ayant des propriétés pharmacologiques identiques, mais des caractéristiques sérologiques différentes [2]. Cinq souches présentent une activité pharmacologique chez l'Homme ce sont les souches A, B, E, F et G. Actuellement,

seuls deux sérotypes sont utilisés : la toxine type A et type B [10]. Les toxines botuliques des types A à F sont produites par des souches distinctes de *Clostridium botulinum*. Le type G est seulement produit par *Clostridium argentinense*. Certaines souches de *Clostridium botulinum* produisent à la fois deux toxinotypes différents. Enfin, certains autres *Clostridia* ont des variants neurotoxinogènes : *Clostridium butyricum* peut produire de la TB type E et *Clostridium baratii* de la TB type F. [4]

Les spores sont très résistantes, en particulier à la chaleur, elles peuvent supporter une température de 100 °C pendant plusieurs heures. La toxine est plus sensible et détruite par une température supérieure à 100 °C pendant 10 minutes ou 80 °C pendant 30 minutes. Les conditions d'anaérobiose stricte ne sont pas indispensables pour la production de toxine, qui peut survenir à la température d'un réfrigérateur, mais surtout lorsque les aliments sont conservés à température ambiante (permettant la multiplication de la bactérie). Une acidité faible ([pH] > 5), un taux de sel faible et la présence de glucides (conserves de fruits et légumes) favorisent la production de toxine. [2,7]

La production de la toxine dans l'aliment demande un certain délai, en moyenne huit jours à 26°C. La libération serait favorisée par des associations microbiennes qui lysent *Clostridium botulinum*. [7]

B- Données pharmacologiques :

1- Physiologie et mécanisme d'action :

a- Structure : [1]

Les neurotoxines botuliques sont synthétisées par *Clostridium* sous la forme d'un précurseur protéique d'environ 1300 acides aminés. Sous l'action d'une endoprotéase bactérienne, elles prennent leur forme biologiquement active composée d'une chaîne légère de 50 kDa et d'une chaîne lourde de 100 kDa reliées

par un pont disulfure. La chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique, alors que la chaîne lourde a une spécificité sérotypique.

Les neurotoxines botuliques sont associées à des protéines non toxiques appelées « hémagglutinines ». Le complexe toxine-hémagglutinine contribue à la protection de la toxine dans le tube digestif et permet son absorption systémique. C'est sous cette forme que la toxine est libérée, et c'est ce complexe purifié qui est utilisé en thérapeutique chez l'homme.

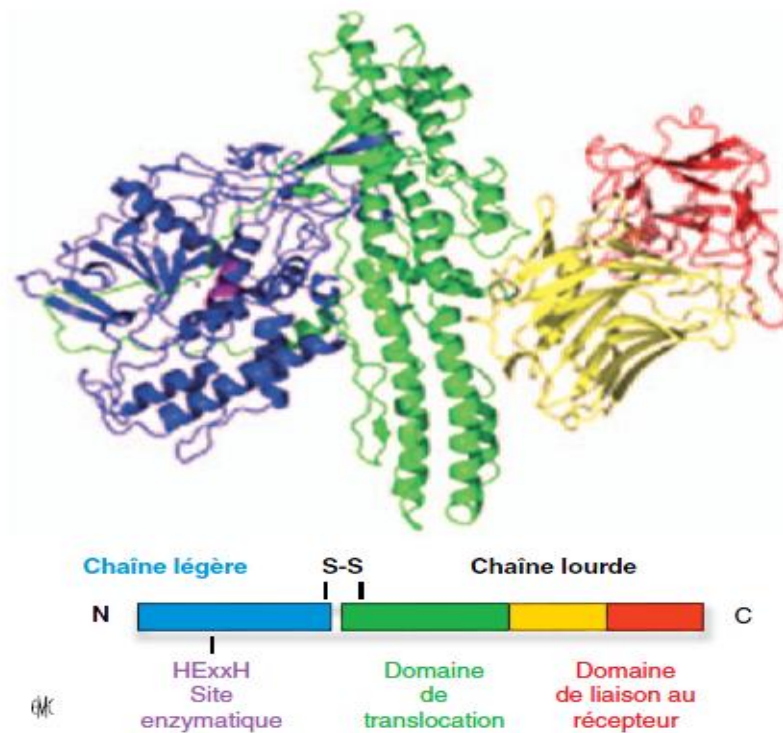


Figure 1 : Structure de la neurotoxine botulique A et organisation des domaines Fonctionnels [13]

b- Mécanisme d'action : [1]

Les toxines botuliques sont des endopeptidases zinc-dépendantes ; elles agissent en inhibant la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire.

L'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse ne déclenche plus la fusion des vésicules synaptiques, bloquant ainsi le passage de l'influx et la contraction musculaire.

L'action des toxines s'exerce en présynaptique suivant trois étapes :

- 1- liaison à la membrane neuronale.
- 2- internalisation dans la terminaison nerveuse (endocytose et translocation).
- 3- blocage de la libération du neuromédiateur.

Toutes les étapes du mécanisme d'action des toxines ne sont pas élucidées.

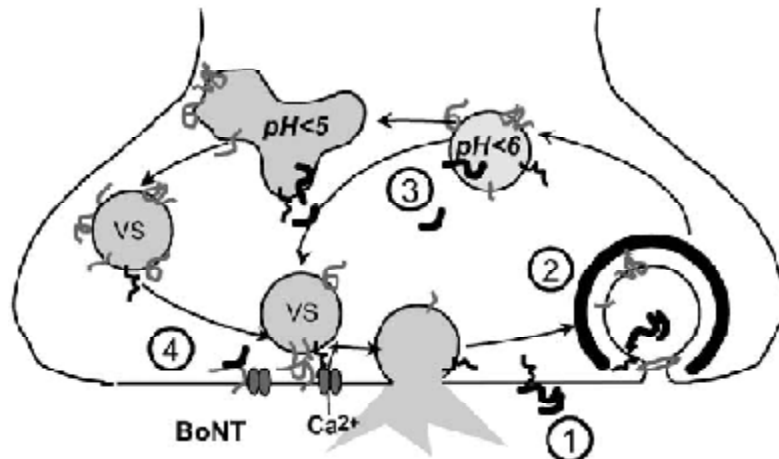


Figure 2 : Les étapes de l'entrée des toxines botuliques dans les terminaisons nerveuses [4].

1. liaison ;
2. internalisation du complexe toxine botulique/récepteur ;
3. translocation de la chaîne légère ;
4. attaque protéolytique d'une protéine SNARE.

Les toxines botuliques (BoNT) sont représentées par des traits noirs épais ; la synaptotagmine, récepteur potentiel des toxines botuliques, est représentée par un trait noir plus fin. Les autres protéines synaptiques sont en gris.

VS : vésicule synaptique.

La liaison de la toxine à la membrane présynaptique se ferait par l'intermédiaire de la synaptotagmine, protéine transmembranaire de la vésicule synaptique dont une partie est accessible dans la fente synaptique lors de la fusion. C'est la partie C terminale de la toxine qui correspond au domaine de liaison, et qui se fixe sur la synaptotagmine. La synaptotagmine est recyclée par endocytose ; elle entraînerait donc avec elle la toxine à l'intérieur de la vésicule.

L'étape suivante est la translocation de la chaîne légère dans le cytosol neuronal. Cette étape est assurée par la partie N terminale de la chaîne lourde.

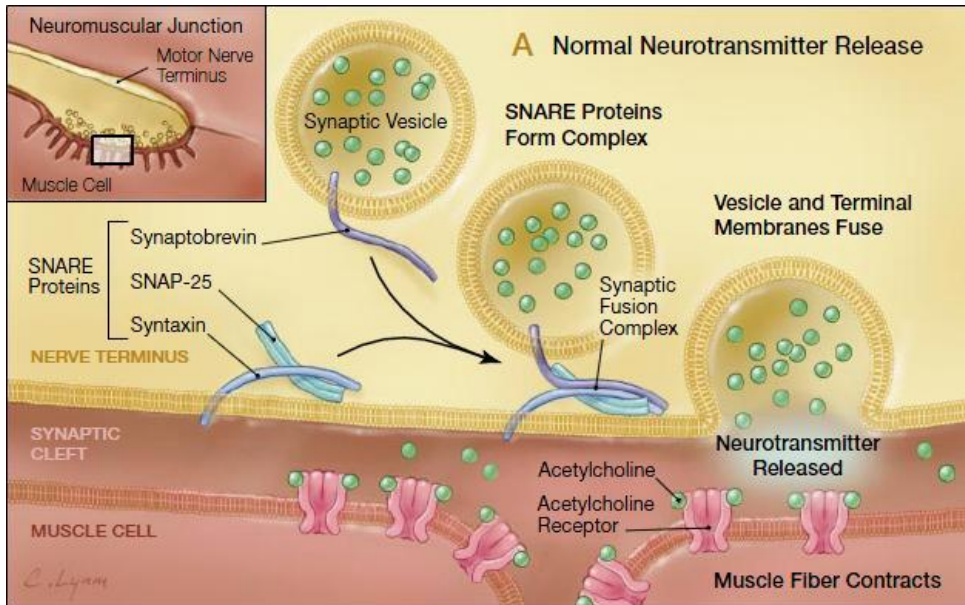
La fusion de la vésicule présynaptique avec la membrane présynaptique de la terminaison neuronale fait intervenir des protéines groupées sous le terme SNARE ("Soluble NSF-attachment protein receptors ") : ce sont la synaptobrevine (ou vesicle associated membrane protein : VAMP2), la synaptosomal associated protein de 25 kDa (SNAP 25), et la syntaxine. Une synaptobrevine (membrane vésiculaire) s'associe avec une SNAP 25 et une syntaxine (membrane plasmique) pour former un complexe stabilisé par la synaptotagmine (membrane vésiculaire). La fusion de ces protéines entraîne une traction sur la membrane présynaptique, créant un trou au travers duquel passe l'acétylcholine.

L'action toxique est liée à la chaîne légère qui porte l'activité protéasique; c'est une métalloprotéase à zinc. Les toxines botuliques A et E agissent en clivant la protéine SNAP 25, les toxines B, D, F et G agissent en clivant la synaptobrevine, la toxine botulique de type C agit sur la syntaxine. Le clivage de ces protéines va empêcher la formation du complexe et la vésicule va rester attachée à la membrane sans pouvoir libérer l'acétylcholine. Cette inhibition a lieu à un moment précis, après l'arrimage, mais avant la fusion.

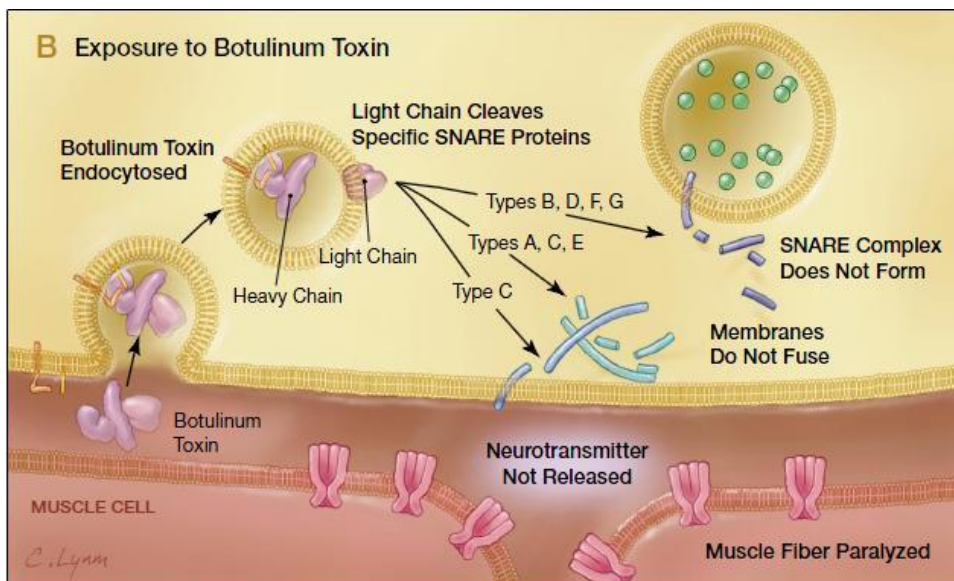
L'importance de la paralysie dépend du nombre de sites de fusion bloqués : s'ils le sont tous, la paralysie est totale.

La dénervation chimique induite par la TB déclenche la poussée de nouvelles terminaisons nerveuses qui établissent des néosynapses fonctionnelles (*sprouting*) au-delà de la plaque motrice d'origine et qui rétablissent ainsi une transmission nerveuse, limitant l'effet paralysant de la toxine dans le temps.

L'effet de la toxine est périphérique, mais il existe un transport axonal rétrograde de la toxine jusqu'à la moelle épinière. En plus de l'altération de la boucle gamma motrice, la toxine altère vraisemblablement la boucle sensorielle, ce qui crée un effet « pseudocentral ».



A : Libération normale du neurotransmetteur : La libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire est médiée par l'assemblage d'un complexe de fusion synaptique qui permet à la membrane des vésicules synaptiques contenant l'acétylcholine de fusionner avec la membrane des cellules neuronales. Le complexe de fusion synaptique est un ensemble de protéines SNARE, qui comprennent synaptobrevine, SNAP-25, et la syntaxine. Après la fusion membranaire, l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et lié par les récepteurs des cellules musculaires.



B : Exposition à la toxine botulique : La TB se lie à la membrane cellulaire des neurones à l'extrémité du nerf et pénètre dans le neurone par endocytose. La chaîne légère de la TB clive des sites spécifiques sur les protéines SNARE, empêchant l'assemblage complet du complexe de fusion synaptique et bloquant ainsi la libération d'acétylcholine. Les TBs types B, D, F, G clivent la synaptobrevine ; types A, C, et E clivent SNAP-25 et le type C clive la syntaxine. Sans la libération d'acétylcholine, le muscle est incapable de se contracter.

Figure 3 : Mécanisme d'action de toxine botulique [11]

2- Action clinique :

L'apparition des effets cliniques n'est pas immédiate : le délai est de 24 à 72 heures suivant l'injection. Les raisons sont mal exprimées : le malade doit être prévenu.

La TB entraîne une parésie ou une paralysie du muscle dans lequel elle est injectée qui est fonction de la dose utilisée. Cette paralysie s'associe à une amyotrophie, proportionnelle au déficit. La toxine agit également sur les synapses cholinergiques du système nerveux autonome et entraîne une diminution des sécrétions, en particulier salivaires et sudoripares [1]. Son action sur les fibres afférentes explique l'effet dans les contractions musculaires excessives.

Les TB n'altèrent ni la production ni le stockage des neurotransmetteurs, elles n'entraînent ni inflammation, ni dégénérescence neuronal. [8]

3- Durée d'action : [4]

L'action des TB est réversible après un délai qui varie en fonction du sérotype utilisé, la paralysie dure de quelques semaines à plusieurs mois, ainsi la récupération anatomique et fonctionnelle des synapses est complète. [4,8]

Il existe également une différence de la durée d'action entre le muscle strié (délai moyen: 5 mois) et le muscle lisse (détrusor : jusqu'à 9 mois). Les raisons de cette différence ne sont pas bien connues.

D'autres paramètres peuvent influencer la durée d'action : elle augmente avec la dose injectée et la dilution du produit.

On peut distinguer deux grands groupes de neurotoxines : celles à action très longue (type A et C) et celles à action courte (type B et F), voire très courte (type E).

Pour résumer, trois facteurs majeurs déterminent la durée de la paralysie ou la durée de l'inhibition de la libération de transmetteur par les toxines botuliques :

a. La durée de vie des toxines botuliques dans les terminaisons nerveuses :

Les durées varient de 1 jour à plus d'un mois. Pourquoi les types A et C ont-elles une plus longue durée de vie que les autres toxines botuliques? Il est possible que ce soit dû à leur phosphorylation intraneuronale qui augmente leur stabilité. Ceci a été montré pour la TB type A.

b. La vitesse de remplacement des protéines SNARE clivées par les toxines :

Quel que soit le SNARE considéré, cette durée est de l'ordre de quelques jours.

c. La vitesse de mise en place de nouvelles terminaisons nerveuses fonctionnelles :

Très rapidement après l'installation de la paralysie, surtout avec la TB type A, de nouvelles terminaisons nerveuses bourgeonnent à partir de la plaque motrice "empoisonnée", voire à partir des derniers nœuds de Ranvier. Chez l'animal comme chez l'Homme, elles établissent de nouvelles synapses, au-delà de la plaque motrice d'origine, soit sur la même fibre musculaire, soit sur des fibres voisines (polyinnervation). Dès que ces nouveaux boutons synaptiques libèrent assez de transmetteur pour induire une réponse contractile, l'action paralysante des TB est levée (en environ 60 jours chez la souris).

Cependant, les terminaisons nerveuses originelles restent beaucoup plus longtemps empoisonnées. C'est seulement après plusieurs mois, probablement une fois que les TB type A ou C sont éliminées, qu'elles retrouvent leur fonctionnalité. Commence alors la rétractation des terminaisons néoformées.

Il est nécessaire de refaire les injections tous les 3 à 4 mois. L'effet est plus durable sur les sécrétions, et les délais sont plutôt de 6 à 12 mois. [1]

4- Toxicité :

C'est la substance la plus active parmi les produits biologiques connus : 1 mg de toxine A cristallisée représente 31 millions de dose minimale mortelle (DMM) souris et 1,2 millions de DMM kg cobaye. [7]

La toxicité dépend : [7]

Ø de la voie d'administration : La voie orale est la moins efficace. Sous forme déshydratée, le simple contact de la toxine avec la conjonctive a provoqué le décès d'un chercheur.

Ø de l'animal : souris et cobaye sont très sensibles.

La dose mortelle de TB pour l'Homme n'est pas connue. Par extrapolation, les quantités mortelles de toxine type A cristallisée pour un homme de 70 kg sont environ 0,09-0,15 µg en intraveineux ou en intramusculaire, 0,70-0,90 µg par inhalation, et 70 µg par voie orale. [11]

Les toxines sont antigéniques, transformables en anatoxine par le formol et la chaleur. [7]

La TB utilisée en thérapeutique ne représente pas une réelle arme bioterroriste parce que une fiole de la préparation type A actuellement autorisée aux États-Unis contient seulement environ 0.3 % de la dose humaine estimée mortelle par inhalation et 0.005% de la dose estimée mortelle par voie orale. [11]

5- Indications de la toxine botulique :

La toxine a de nombreuses indications, mais seul un petit nombre d'entre elles ont obtenu l'autorisation de mise sur marché (AMM). En pratique courante, la plupart des indications sont hors AMM, intéressant la neurologie, l'ophtalmologie, l'oto-rhino-laryngologie, la rééducation fonctionnelle, la dermatologie, la gastro-entérologie, et l'urologie. Les injections sont faites sous la responsabilité du médecin injecteur. [1]

a) Applications cliniques de la toxine botulique : [12,16]

Ø *Dystonies focales*

- Blépharospasme
- Dystonies oromandibulaires
- Torticolis spasmodiques
- Dystonie laryngée (dysphonie spasmodique)
- Crampes tâches dépendantes
- Autres dystonies focales

Ø *Autres mouvements involontaires*

- Tremblement de chef, de la voix, des membres
- Myoclonies vélopalatines
- Hémispasme facial
- Tics

Ø *Autres contractions inappropriées*

- Strabisme
- Nystagmus
- Myokymies
- Bruxisme
- Contractions musculaires douloureuses
- Céphalées de tension
- Migraine
- Contractures paravertébrales lombaires
- Radiculopathies avec contractures musculaires
- Spasticité
- Vessie spastique
- Achalasie

- Anisme, vaginisme
- Spasticité

Ø *Autres applications*

- Ptôsis thérapeutique
- Hyperhydrose
- Cosmétologie (rides, asymétrie faciale)

b) Indications des différentes toxines ayant l'AMM :

✓ Botox®

- Pied varus équin chez l'enfant infirme moteur cérébral (IMC).
- Strabisme, paralysies oculomotrices, myopathie thyroïdienne
- Blépharospasme
- Hémispasme facial
- Torticolis spasmodique
- Spasticité du membre supérieur de l'hémiplégique vasculaire

✓ Dysport®

- Pied varus équin chez l'enfant infirme moteur cérébral (IMC).
- Blépharospasme
- Hémispasme facial
- Torticolis spasmodique
- Spasticité du membre supérieur de l'hémiplégique vasculaire

✓ Neurobloc®

- Torticolis spasmodique

✓ Xeomin®

- Blépharospasme
- Torticolis spasmodique

6- Effets secondaires et immunisation à la toxine botulique :

a) Effets secondaires : [12,14]

Les effets secondaires sont nombreux et varient selon l'indication .Ils sont liés à la diffusion régionale ou générale de la toxine, ils sont dose-dépendants et disparaissent généralement en quelques jours.

On note une faiblesse localisée aux muscles adjacents, une dysphonie après injection cervicale, et rarement une faiblesse généralisée. Trois cas de botulisme ont été décrits après des injections pour dystonie cervicale. Des effets végétatifs sont possibles : sècheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire.

Ces effets secondaires semblent plus fréquents avec la toxine B, dont la diffusion est meilleure, qu'avec la toxine A.

b) Immunisation à la toxine botulique : [1,12]

L'immunisation à la toxine est un phénomène relativement rare. Elle est suspectée devant l'absence de réponse à une injection après une période d'efficacité plus ou moins longue du traitement.

Les risques d'immunisation sont plus importants si :

- les injections sont rapprochées (moins de 3 mois).
- la dose est importante.
- " la toxine est plus riche en protéines " (nombre faible d'unités de toxine par ng de protéine).

Il est nécessaire auparavant d'éliminer les autres causes d'échec :

- dose insuffisante,
- mauvaise sélection des muscles injectés,
- erreurs de repérage.

Sa fréquence a été estimée à 2 % dans une population de 303 patients atteints de dystonie cervicale, ayant reçu des injections de TB pendant 5 ans (au moins six injections). Elle semble également plus fréquente chez les patients jeunes (41,3 ans en moyenne pour les résistants contre 56,8 ans pour les répondeurs). La durée du traitement, le nombre d'injections, et la sévérité des symptômes n'interviennent pas.

Le dosage des anticorps antitoxines est possible, mais n'a pas réellement d'intérêt en pratique.

En cas de résistance à la toxine A, la toxine B peut être utilisée, mais une immunisation croisée peut survenir après quelques injections.

7- Contre-indications et interactions médicamenteuses : [1, 9,14]

La toxine botulique est contre-indiquée en cas de :

- Pathologie de la jonction neuromusculaire connue : myasthénie, syndrome de Lambert-Eaton.
- Pathologie neuromusculaire connue : sclérose latérale amyotrophique, neuropathie périphérique.
- Grossesse et allaitement (aucun effet tératogène n'a été prouvé).
- Hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients.

Comme pour toute injection, les troubles de la coagulation et l'inflammation au site du traitement doivent faire reporter celui-ci.

Il faut se méfier de l'interaction médicamenteuse produite par les curarisants ou les aminosides qui peuvent potentialiser l'effet paralysant de la toxine. On recommande de laisser un mois d'intervalle entre une anesthésie et l'injection de toxine.

8- Précautions d'emploi :

La TB est administrée par voie intramusculaire stricte et jamais dans un vaisseau sanguin. Cette administration est faite par un médecin spécialiste ayant une expérience de l'utilisation de la TB. [14]

En urologie, la stérilité des urines est requise. Un traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme débuté 48 heures avant l'injection est conseillé en présence d'une contamination asymptomatique des urines fréquente chez les patients urinant par autosondage. [15]

Des précautions d'emploi sont à respecter chez le sujet âgé, en cas d'antécédents de troubles neurologiques. [14]

C- Aspects pharmaceutiques de la toxine botulique :

1- Présentation galénique et posologie :

Actuellement, quatre spécialités de toxine botulique sont commercialisées en France (tableau 1).

Un flacon de Botox® sous forme d'un lyophilisat, laboratoire Allergan, contient 100 unités Botox® représentant 10 ng de complexe protéique. [15]

Un flacon de Dysport® sous forme d'un lyophilisat, laboratoire Ipsen, contient 500 unités Dysport® (Speywood) représentant 15 ng de complexe protéique. [15]

Un flacon de Xeomin® sous forme d'un lyophilisat, laboratoire Merz Pharma, contient 100 unités Xeomin®, sans protéines complexantes .C'est la dernière neurotoxine A purifiée mise sur le marché en 2008. [16]

La toxine Neurobloc® est sous forme d'un soluté prêt à l'emploi, laboratoire EISAI LIMITED, avec une concentration fixe de 500 U pour 0,1 ml. [1]

Tableau 1: Différentes spécialités de TB commercialisées en France [16]

Spécialité	Laboratoire	Sérotype	Forme galénique	Nombre d'unités par flacon	Mode de conservation
Dysport®	Beaufour Ipsen Pharma	A	Lyophilisat	500 U Dysport	Réfrigérateur
Botox®	Allergan	A	Lyophilisat	<ul style="list-style-type: none"> • 100 U Botox • 50 U Botox 	Réfrigérateur
Neurobloc®	Eisai Ltd	B	Solution liquide	<ul style="list-style-type: none"> • 2500 U/0,5mL • 5000 U/ 1mL • 10 000 U/2mL 	Réfrigérateur
Xeomin®	Merz Pharma	A	Lyophilisat	100 U Xeomin	Température ambiante

Les posologies de la TB sont variables selon l'indication, le volume du muscle, le nombre de muscles injectés. Chaque injecteur a ses techniques personnelles, et les dilutions sont variables. Afin d'éviter les erreurs, il vaut mieux utiliser toujours la même dilution. [1]

2- Bioéquivalence : [16-18]

Les doses de toxines de chacun des produits commercialisés ne sont pas interchangeables, justifiant une grande prudence lors des changements de produit.

La correspondance de dose entre les deux toxines A est connue au niveau du muscle strié bien que non stricte ; la confirmation d'une même correspondance n'est pas établie au niveau du muscle lisse.

La correspondance habituellement admise pour une unité Botox® est 2,5 à 3 unités Dysport®, 50 unités Neurobloc® et 1 unité Xeomin®. Toutefois, ces unités sont bioinéquivalentes et ne sont pas exactement comparables.

Les doses sont exprimées en mouse Unité (mU) correspondant à la dose létale 50 (DL₅₀) pour un groupe de 18 à 20 souris.

Chez l'homme, la dose létale estimée par voie intramusculaire est à partir de 2200 à 3000 unités Botox® et 6700 à 9000 unités Dysport®.

Le texte de l'autorisation de mise sur marché (AMM) limite à 300 unités Botox® et 1000 unités Dysport® la dose maximale à injecter par voie intramusculaire en consultation chez l'homme.

La dose létale pour la toxine B chez l'homme est de 130000 unités Neurobloc®, la dose maximale par consultation est de 15000 unités.

3- Reconstitution et conservation: [1,15]

Les toxines A sont sous forme de lyophilisat. La toxine doit être reconstituée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Du volume utilisé dépendra la concentration du produit. Il est préconisé une dilution à 2,5 ml (20 U pour 0,1 ml) ou 1 ml (50 U pour 0,1 ml) pour le Dysport® et à 1 ml pour le Botox® (20 U pour 0,1 ml) ou 2 ml (5 U pour 0,1 ml). Elle doit impérativement se faire flacon fermé compte tenu du caractère volatile du lyophilisat.

L'injection du sérum physiologique se fait à l'aide d'un trocart pour injection intramusculaire au travers du bouchon de caoutchouc préalablement désinfecté. Seul le contenu des flacons est stérile, l'opérateur doit veiller à maintenir la stérilité de la solution.

L'agitation de la solution est à proscrire du fait de la fragilité du complexe protéique et du risque d'inactivation en cas de modification structurale.

Les laboratoires Allergan® et Ipsen® recommandent une extraction de la solution reconstituée à flacon fermé (technique à deux seringues ou à une seringue avec retournement du flacon).

La conservation de la TB non reconstituée s'effectue au réfrigérateur entre +2 et +8 °C. Une fois reconstituée, la toxine doit être utilisée dans les 4 heures.

Le délai de conservation après reconstitution fait partie des mentions légales. Il a pour but d'assurer la stérilité de la solution injectée. Cependant la stabilité de la toxine a été démontrée jusqu'à un mois suivant sa reconstitution sous réserve de conditions de conservation strictes.

4- Aspects médico-économiques de la toxine botulique :

L'acquisition de la TB, est un sérieux problème vu son coût élevé (et d'une autre part vu sa non disponibilité partout au Maroc). [19]

A titre indicatif : [20]

Ø Un flacon de 100mU Botox® coûte environ 3611 DH (PPM) et 2388,70 DH (PHM).

Ø Un flacon de 500mU Dysport® coûte environ 4740,80 DH (PPM) et 3136 DH (PHM).

Il est à noter, qu'en raison de la présentation exclusive pour l'instant des spécialités de TB en flacon multidoses, il convient de réunir les patients à injecter en une seule consultation afin d'éviter le gaspillage de toxine reconstituée qui ne se conserve pas plus de quatre heures et qu'il ne faut surtout pas recongeler. [19]

5- Techniques d'injection :

Les injections ciblent un muscle, et peuvent se faire directement en intramusculaire, ou bien en sous-cutané en regard du muscle, voire en intradermique pour certains muscles du visage. [1]

Les injections se font au moyen d'une seringue à tuberculine de 1 ml munie d'une aiguille de 25 à 29 gauges (G). [1]

Les techniques d'injection sont très opérateur dépendant : repérage clinique aidé par la palpation et guidé par la mobilisation de l'aiguille engendrée par les mouvements passifs, électromyogramme (EMG) de détection ou électrostimulation à l'aide d'une aiguille gainée sauf à son extrémité permettent le repérage et l'injection dans le même temps. Ces deux dernières techniques semblent préférables pour l'injection de muscles profonds ou de petite taille de façon à augmenter les chances de réussite du traitement. [12]

CHAPITRE 2 :
LA TOXINE BOTULIQUE EN
UROLOGIE

En urologie, la toxine botulique A a été initialement utilisée dans le traitement de la dyssynergie vésico-sphinctérienne et l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Actuellement, le champ des indications s'est élargi et s'étend aussi à l'hyperactivité vésicale idiopathique, la cystite interstitielle, les troubles mictionnels obstructifs : l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite chronique, récursive de sténose de l'urètre.

Ainsi des injections sphinctériennes, vésicales et prostatiques ont été décrites dans ces indications diversifiées. [21]

I- La dyssynergie vésico-sphinctérienne (DVS) :

A- Définition et physiopathologie :

La dyssynergie vésico-sphinctérienne (DVS) est un des troubles majeurs observés au cours des vessies neurogènes. [22]

Elle est définie comme une contraction involontaire (continue ou intermittente) du sphincter strié de l'urètre pendant la contraction du muscle détrusor. [23]

La présence d'une DVS témoigne le plus souvent de lésions du système nerveux central, de localisation sub-pontique et supra-sacrée. Elle peut ainsi se rencontrer dans la plupart des atteintes médullaires ou du tronc cérébral. Extrêmement fréquente chez les blessés médullaires, elle est souvent observée dans la sclérose en plaques et peut parfois être retrouvée chez certains patients IMC. [23]

B- Rappel physiologique : [24,25]

Les fonctions vésicale et sphinctérienne sont contrôlées par des voies neurologiques du système nerveux autonome et du système nerveux somatique entre lesquelles il existe de nombreuses connections et des mécanismes de régulation réciproques.

Le système nerveux autonome permet d'assurer le fonctionnement en opposition de phase du système vésico-sphinctérien pour permettre la continence (phase de stockage d'urines sous influence sympathique) et la miction (phase de vidange vésicale sous influence parasympathique). Ces deux fonctions s'opposent en termes de mise en action du système nerveux autonome et somatique, et sont à la fois automatiques dans leur coordination et volontaires sous la commande du système nerveux central pour leur activation chez l'adulte sain.

Durant la phase mictionnelle, il existe en effet, une activation parasympathique déterminant la contraction détrusorienne et surtout une levée de l'inhibition sur les centres sacrés, médiée par les voies sympathiques et favorisant la contraction vésicale et le relâchement sphinctérien. Cette synergie vésico-sphinctérienne est assurée par un centre protubérantiel. C'est dire que toute lésion suprasacrée et infra-protubérantielle peut déterminer une DVS, à l'inverse des lésions neurologiques centrales encéphaliques ou de système nerveux périphérique où la synergie est respectée.

Le fonctionnement vésico-sphinctérien assure par ailleurs la protection rénale, du fait des propriétés biophysiques de la vessie : réservoir capacitif à basse pression constante et acontractile en phase de repos.

La sensation de plénitude vésicale et le besoin d'uriner sont des sensations viscérales, qui de ce fait sont difficiles à décrire et à quantifier. Leur quantification n'est pas corrélée de façon simple et directe au degré de remplissage de la vessie. Leur perception consciente est un des éléments fondamentaux du contrôle volontaire de la fonction vésicale.

C- Classification

Yalla et al. ont proposé une première tentative de classification en trois grades, fondée sur l'activité électrique striée pendant la miction. [26]

La classification de Blaivas et al. est communément admise[27]. Ils ont classé cette dyssynergie vésico-sphinctérienne en trois types en fonction de l'activité électromyographique du sphincter : [28]

- ü Le type 1 correspond à une augmentation progressive de l'activité électromyographique qui se relâche brusquement au maximum de la contraction vésicale.
- ü Le type 2 est caractérisé par des contractions cloniques du sphincter strié de l'urètre pendant la contraction vésicale.
- ü Le type 3 est une contraction soutenue du sphincter pendant toute la durée de la contraction vésicale.

Les types 1 et 2 de Blaivas peuvent correspondre au grade 2 de Yalla alors que les grades 3 et type 3 sont comparables.

D- Signes cliniques et complications :

La DVS crée un obstacle fonctionnel à l'évacuation de l'urine, entraînant cliniquement :

- Ø La dysurie qui est le maître symptôme dans la DVS ; elle varie d'une miction retardée à une miction intermittente, polyphasique et, encore, à une miction extrêmement dysurique voir absente.[24]
- Ø La rétention partielle ou totale.
- Ø Le travail vésical excessif.

La DVS peut se compliquer rapidement d'une détérioration du haut appareil urinaire par le biais des hautes pressions [29-31] et des infections

urinaires [24] : stases, dilatations urétérales, déformations (trabéculations et diverticules) de la paroi vésicale, favorisant le développement de gîtes microbiens majorant l'hyperactivité. [23]

Ces conséquences représentent des causes de morbidité et de mortalité chez les blessés médullaires [32] et chez les patients porteurs d'une sclérose en plaques [33-35]. Quoi qu'il en soit, par les troubles mictionnels induits, elle altère la qualité de vie des patients. [23]

E- Diagnostic positif : [23]

Le diagnostic est porté sur l'exploration urodynamique. Cette exploration doit coupler obligatoirement l'étude de l'évolution des pressions intravésicales et des pressions abdominales lors de la cystomanométrie à l'enregistrement synchrone et continu de l'activité électromyographique du sphincter strié urétral par une aiguille monopolaire durant le remplissage vésical et pendant le développement de la contraction vésicale ou du réflexe mictionnel désinhibé. Elle est classiquement caractérisée par la persistance ou le renforcement de l'activité électromyographique du sphincter strié de l'urètre lors du développement de la contraction vésicale.

F- Traitement :

1- Objectif :

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de la DVS est de tenter de rééquilibrer les pressions au niveau du bas appareil urinaire en diminuant les résistances urétrales et ainsi favoriser l'évacuation vésicale avec un régime de pressions intravésicales "tolérables" pour le haut appareil urinaire. [23]

2- Moyens :

Dans un premier temps, la cure d'une épine irritative (infection urinaire, lithiase vésicale, fissure anale) peut améliorer la synergie vésicosphinctérienne.

a- Thérapie comportementale :

La modification de déclenchement mictionnel (percussion plus douce, changement de position des membres inférieurs, dilatation anale) peut permettre d'obtenir un meilleur relâchement sphinctérien pendant la contraction vésicale. Mais ces moyens sont insuffisants pour modifier la DVS. [36]

b- L'autosondage propre intermittent : [23,29,36]

Le traitement de référence reste la pratique des sondages intermittents, associés ou non à un blocage pharmacologique de détrusor par des anticholinergiques pour lutter contre les contractions vésicales désinhibées et pour lutter contre la puissance de certaines de ces contractions.

Cette technique plus sécurisante pour le haut appareil urinaire est de plus en plus préférée à la percussion sus-pubienne. Cependant, il est difficile de la prescrire chez les patients tétraplégiques ou présentant un syndrome cérébelleux du fait de troubles moteurs au niveau de leurs membres supérieurs.

Certains patients refusent cette option thérapeutique ou développent des complications à type d'hématurie ou de sténose urétrale.

c- Les traitements pharmacologiques : [24]

Ø Les traitements oraux :

Les traitements alpha-bloquants et antispastiques par voie orale contribuent à diminuer le tonus urétral en relâchant le sphincter lisse. Cependant ils ont un effet modéré et décevant.

Ø Les injections intra-sphinctériennes :

Elles comportent les infiltrations parasphinctériennes de Lidocaïne dont les résultats sont souvent trop brefs, et les alcoolisations du nerf honteux avec un risque de retentissement sur fonction genitosexuelle. Ces traitements locaux sont utilisés afin de diminuer les résistances urétrales et donc faciliter la vidange vésicale, au risque d'entraîner une incontinence.

d- Traitements chirurgicaux

La sphinctérotomie endoscopique est un traitement radical et irréversible. Elle entraîne une incontinence dans 75% des cas ; les échecs sont liés soit à une hypocontractilité du détrusor, soit à une incision incomplète. [29,36]

Les dilatations urétrales donnent des résultats peu encourageants avec un taux de récurrence à un an supérieur à 60% et plus de 80% d'échecs à long terme. [36,37]

La mise en place d'une endoprothèse urétrale expose aux risques de migration secondaire, d'infection et de lésions urétrales à l'ablation du matériel. Des études à long terme sont nécessaires afin d'évaluer les changements histologiques induits par la prothèse et notamment le risque de transformation métaplasique. [24]

e- La neurostimulation des racines sacrées antérieures: [29,36,38]

L'implantation d'un neurostimulateur des racines sacrées antérieures permet d'obtenir une miction par stimulation électrique des racines antérieures; le relâchement du sphincter strié s'obtient par épuisement.

Cette attitude thérapeutique est réalisée chez des patients sélectionnés, et bien que les résultats soient satisfaisants, elle reste d'indication limitée.

f- Traitement palliatif : [24,36]

Lorsque tous les traitements précédents sont inefficaces ou non réalisables, il faut alors proposer une solution palliative.

La mise en place d'une sonde à demeure expose aux risques infectieux et d'érosion urétrale.

Les Anglo-Saxons proposent la mise en place d'un cathéter sus-pubien changé tous les mois ; surtout utilisé chez les patients tétraplégiques.

Enfin, il est possible de réaliser une dérivation urétérale externe afin de permettre un drainage continu des urines.

G- Toxine botulique et dyssynergie vésicosphinctérienne :

Les injections de toxine botulique dans le sphincter strié urétral représentent un traitement en expansion de la dyssynergie vésico-sphinctérienne, mais il reste pourtant mal codifié.

L'utilisation princeps revient à Dykstra et al. qui, en 1988, ont injecté chez 11 patients blessés médullaires présentant une DVS, de la TB dans le sphincter strié urétral pour le dénervé et le relaxer [39]. Depuis 15 ans, plusieurs travaux ont fait état de l'utilisation de la TB dans la DVS.

1- Indications de la toxine botulique dans DVS :

Dykstra et al. ont proposé ce nouveau traitement aux patients blessés médullaires qui ne pouvaient pas s'autosonder ou qui refusaient une sphinctérotomie chirurgicale. [39]

Pour Schurch et al. , il est indiqué pour différer le moment de la sphinctérotomie chirurgicale tout particulièrement dans les dyssynergies sévères de type 3 de Blaivas. [40-43]

Pour tous les autres auteurs, les injections intrasphinctériennes de TB sont préconisées chez les patients blessés médullaires stabilisés, en cas d'échec des traitements médicamenteux habituels et avant de discuter la mise en place d'endoprothèse urétrale ou une sphinctérotomie chirurgicale. [44]

Petit et al. ont aussi avancé que ce traitement pourrait être utilisé pour remplacer les hétérosondages intermittents au profit de la mise en place d'un étui pénién associée aux percussions sus-pubiennes. [43]

Les indications peuvent être étendues aux patients souffrant de sclérose en plaque et aux blessés médullaires avec une lésion médullaire incomplète à la phase aiguë et qui présentent une DVS.

2- Principe d'action : [45]

La TB agit au niveau du sphincter strié urétral (SSU) comme au niveau de tout muscle strié. Elle bloque la libération de l'acétylcholine et stoppe la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire. Elle provoque ainsi une chimio-dénervation transitoire et réversible du SSU qui permettrait de diminuer les résistances urétrales liées à l'hypertonie du SSU ou à sa contraction paradoxale durant les épisodes de DVS.

3- Bilan préthérapeutique : [29]

Le bilan préthérapeutique comprenait un examen clinique général et périnéal, un examen cytobactériologique des urines, un catalogue mictionnel, une mesure du résidu postmictionnel (moyenne de trois résidus sur 24 heures), un examen urodynamique et une cystographie mictionnelle.

4- Type de toxine, doses injectées et dilution : [23]

Actuellement seule la toxine botulique A est utilisée, avec ses deux préparations commerciales : Botox® et Dysport®. L'efficacité clinique de ces deux produits semble identique.

L'intérêt de la toxine botulique B (Neurobloc®) n'a pas été évalué dans cette indication.

L'amélioration sélective de certains paramètres urodynamiques par l'un ou l'autre de ces produits semble plus liée à des contingences méthodologiques (doses, dilution).

Les doses retenues sont respectivement par injection de 100 UI Botox® et de 150 à 250 UI Dysport®. Elles seront diluées dans 4ml de NaCl 0,9 %.

5- Protocole d'injection :

Deux techniques d'injection sont proposées : l'une par voie endoscopique, l'autre par voie périnéale.[46]

La voie d'injection la plus souvent retenue est la voie endoscopique. Même si dans le premier protocole de Dykstra et al. [39] la voie transpérinéale a été jugée d'emblée peu efficace, Schurch et al. [47], en 1996, ont utilisé la voie transpérinéale, avec contrôle secondaire en IRM pour tenter d'objectiver la cible anatomique de l'injection [48]. Gallien et al. [41,42] et de Sèze et al. [44] ont utilisé exclusivement cette voie pour leurs injections.

Par voie endoscopique chez l'homme ou la femme l'injection est faite sous contrôle de la vue dans le sphincter strié urétral au cours d'une urétroscopie, 2 à 4 points d'injection dans le sphincter sont situés à : 12, 3, 6 et 9h, la dose totale est divisée en 2 à 4 fractions [45].

À l'opposé des injections endoscopiques transurétrales, la voie transpérinéale peut-être effectuée en ambulatoire, nécessite peu de matériel et n'est pas traumatisante pour la muqueuse urétrale. Elle ne comporte aucun traitement complémentaire pendant l'injection pour prévenir des manifestations exagérées d'hyperréflexie autonome. Elle impose néanmoins un « opérateur » expérimenté dans la pratique des explorations électromyographiques périnéales. [23]

La technique s'effectue en position gynécologique. Nous utilisons des aiguilles-électrodes spéciales permettant à la fois de recueillir l'activité électrique et d'injecter la toxine. [23]

Chez l'homme, nous insérerons l'aiguille en un point situé à 2 cm en avant de l'anus et à 1 cm latéralement de la ligne médiane. L'aiguille, enfoncée en avant et légèrement en bas, est guidée vers l'extrémité distale de l'index de la main opposée de l'opérateur placée en intra-rectal et qui localise ainsi l'apex prostatique. L'aiguille rencontre tout d'abord le muscle bulbo-spongieux homolatéral responsable le plus souvent d'une première activité électrique. Puis l'aiguille franchit une légère résistance correspondant au feuillet inférieur du fascia périnéal profond. Elle pénètre ensuite dans le sphincter strié urétral. Pour atteindre le sphincter strié de l'urètre, des aiguilles d'au moins 5 cm de longueur sont nécessaires. Nous employons systématiquement du fait de la profondeur de ce sphincter des aiguilles de 7,5 cm. Nous effectuons nos injections en infiltrant le sphincter à droite et à gauche de la ligne médiane. En effet, il n'est jamais certain que l'activité soit identique dans chacun des deux hémisphincters et il n'est pas sûr que la toxine injectée puisse diffuser librement à l'ensemble du muscle par une seule infiltration médiane.[23]

Chez la femme, l'infiltration des formations striées urétrales se fait en insérant par voie transvaginale l'aiguille-électrode de calibre plus fin et de taille réduite (2,5 cm) dans les petites fosses paraméatiques urétrales droite et gauche (à 2cm en arrière du méat), en dirigeant l'aiguille parallèlement à l'axe de l'urètre repéré par le sondage. En effet, la plus grande densité de fibres striées urétrales s'étale en formant un anneau semi-circulaire sur les portions antérieures et latérales de la paroi urétrale à 1 à 2 cm de profondeur. [23]

Nous réalisons ces injections lors d'une cystomanométrie ce qui permet, par le remplissage vésical, d'avoir une activité électromyographique striée beaucoup plus riche et ainsi d'affiner la position de l'aiguille pour l'injection. [23]

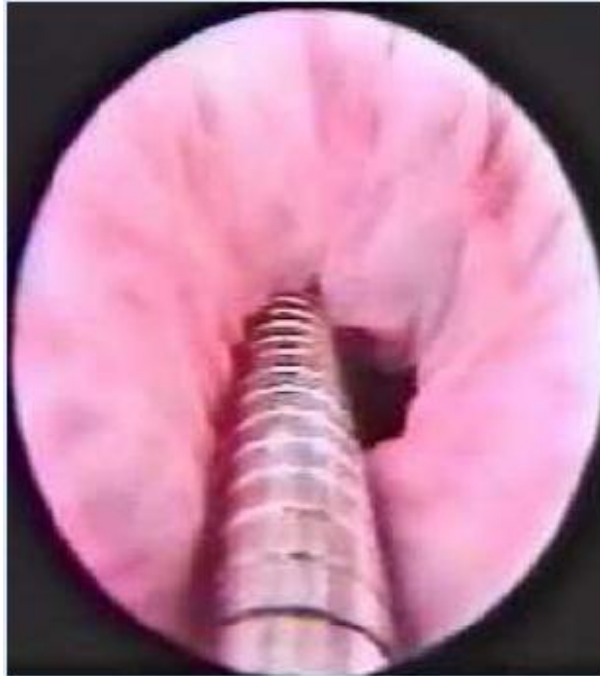


Figure 4 : injection transurétrale de toxine botulique dans sphincter strié urétral [121]



Figure 5 : injection transpérinéale de toxine botulique sous contrôle électromyographique [121]

6- Fréquence des injections : [46]

Deux attitudes thérapeutiques ont été proposées :

- une injection unique avec évaluation à 1 mois puis à 3 mois, le renouvellement de l'injection étant soit systématique à 3 mois si aucun résultat n'est obtenu, soit réalisé à l'épuisement de l'effet.

- des injections successives systématiques tous les mois pendant 3 mois, avec une nouvelle série d'injections à distance lors de l'épuisement de l'effet. Cette attitude pose les problèmes d'une augmentation du risque d'auto-immunisation, lié aux injections répétées et de celui des effets secondaires en rapport avec la dose totale.

7- Durée d'efficacité : [23,41]

Le délai d'apparition des premiers signes d'efficacité : à partir du 5^{ème} au 7^{ème} jour. Les premiers effets positifs de la toxine sur les signes cliniques de la DVS pouvaient déjà être constatés, dès le 15^{ème} jour post-injection.

Lors de la réinjection, l'efficacité thérapeutique était plus rapide, de l'ordre de 1 semaine.

En moyenne, la durée d'efficacité de la TB a été estimée de 3 à 4 mois dans le cas d'une injection unique de toxine. Lors d'injections multiples pour des effets cumulés, la durée d'efficacité a été évaluée de 60 j à 13 mois.

8- Résultats des injections et critères d'évaluation :

Toutes les études concluent à une efficacité de la toxine botulique A pour améliorer la vidange vésicale sur plusieurs critères [45] :

a- Activité électromyographique du sphincter urètre :

Des études électromyographiques du sphincter effectuées après injection de toxine ont mis en évidence la présence d'une activité spontanée de dénervation (fibrillation et potentiels lents) et des tracés de dénervation lors de l'activation. Les latences des réflexes sacrés chez tous les patients injectés n'ont pas été modifiées. [39,49]

b- Paramètres Urodynamiques :

Les critères principaux d'efficacité ont été l'amélioration de la vidange vésicale et du mode mictionnel et la diminution des résidus post-mictionnels.

La relaxation sphinctérienne fut indirectement étudiée par l'étude du profil des pressions urétrales avant et après injection et par l'amélioration de la vidange vésicale évaluée par la diminution du résidu post-mictionnel après injection : pressions urétrales et résidu post-mictionnel étaient diminués.

En fait l'amélioration de la vidange vésicale est variable selon la pathologie concernée, non significatif dans la sclérose en plaques [50] , significatif chez le blessé médullaire[48].

Certains critères secondaires urodynamiques ont aussi été positivement modifiés. On a montré une augmentation de la capacité vésicale fonctionnelle et une diminution des pressions intra-urétrales, pendant ou en dehors de la miction. Une diminution des pressions intravésicales permictionnelles a été aussi constatée. [23]

Enfin, alors que ce n'étaient pas des critères d'évaluation initialement pris en compte, ce traitement a permis chez certains patients traités de diminuer les manifestations d'hyperréflexie autonome [39,41,42,44] et le nombre d'épisodes d'infections urinaires traités et un des patients a signalé des éjaculations de meilleure qualité [41].

c- Effets sur la qualité de vie :

Des critères subjectifs évaluant la satisfaction du traitement par les patients eux-mêmes par l'intermédiaire d'échelles visuelles analogiques de 0 à 10 se sont révélés positifs et hautement significatifs.[23]

9- Effets indésirables : [23]

Il n'y a que peu d'effets indésirables qui ont été constatés.

Certains désagréments étaient liés à la technique d'injection. Après injection cystoscopique par exemple, certains patients ont présenté une hématurie mineure résolutive en 24 h ou une majoration des manifestations d'hyperréflexie autonome.

Sans nier une possible diffusion systémique, il est admis que les effets secondaires nocifs à court terme sont négligeables. Les éventuels effets à long terme restent inconnus.

Il n'est pas certain que la réversibilité soit totale.

Une atrophie, puis secondairement une fibrose sphinctérienne provoquée par des injections répétées sont toujours possibles.

Il faut également souligner le risque d'apparition ou d'aggravation de fuites urinaires.

10- Perspectives d'avenir :

Des études prospectives à long terme devront préciser si la TB peut, en diminuant les résistances urétrales, limiter la puissance de l'hyperréflexie ou de l'hypercontractilité fréquemment rencontrée dans ce type de dysfonction et source d'un travail vésical excessif et nocif pour les voies urinaires supérieures. [23]

II - L'hyperactivité vésicale (HV) :

A- Définitions, physiopathologie:

Selon l'International Continence Society, l'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique défini par des urgences mictionnelles, avec ou sans incontinence par urgence, habituellement associées à une pollakiurie et une nycturie. [51]

Ces urgences mictionnelles ou impériosités sont définies par un besoin soudain et impérieux d'uriner ; On en distingue deux types : l'hyperactivité vésicale neurogène, c'est-à-dire secondaire à une affection neurologique connue, comme un traumatisme médullaire, une maladie de Parkinson ou une sclérose en plaques et l'hyperactivité vésicale idiopathique pour laquelle aucune étiologie n'est retrouvée. [52]

Lorsque des anomalies urodynamiques à type de contractions vésicales précoces et désinhibées sont observées pendant le remplissage vésical, le terme devient une hyperactivité du détrusor .[53]

L'hyperactivité vésicale neurogène est secondaire d'une part à la libération de l'automatisme mictionnel par suppression de la volée inhibitrice encéphalique en raison de la lésion médullaire, et d'autre part à la réactivation de réflexes archaïques médiés par des fibres non myélinisées de type capsaïcine sensibles lors du traumatisme spinal. [22]

Les anomalies physiopathologiques de l'hyperactivité idiopathique sont mal connues et font intervenir des facteurs psychogènes associés. [53]

En Europe comme aux États-Unis, on estime que l'HV affecte environ 16 % de la population. [52]

B- Signes cliniques et urodynamiques:

Un tiers des patients atteints d'une HV (principalement des femmes) présentent également une incontinence urinaire. La pollakiurie et l'urgenterie sont perçues par les patients comme étant aussi invalidantes que les fuites [52].

Les vessies neurogènes centrales par paratétraplégie traumatique ou par sclérose en plaques entraînent très fréquemment des anomalies urodynamiques (des contractions non inhibées pendant la cystomanométrie. [22]) et cliniques alors que dans le cas d'une hyperactivité non neurogène, les anomalies urodynamiques ne sont retrouvées que dans 70 % des cas et sans corrélation avec la réponse aux anticholinergiques. [53]

C- Complications :

En plus de leur incontinence les patients souffrant d'une HV présentent un risque élevé de reflux vésico-rénal et d'atteinte de la fonction rénale. [54]

L'ensemble de ces symptômes retentissent de façon importante sur la qualité de vie des patients, aussi bien que sur leur bien être physique et social. [52,54].

D- Traitement de l'hyperactivité vésicale :

Les guidelines de l'ICI « l'International Consultation on Incontinence », publiées en 2004, recommandaient de débiter la prise en charge d'une HV par un traitement associant rééducation et anticholinergiques.[52]

Pour les neurologiques, le traitement anticholinergique est associé le plus souvent à des autosondages intermittents compte tenu d'une rétention par dyssynergie sphinctérienne. Ces autosondages rendent possible tout procédé qui paralyse le détrusor. Le mode de vidange vésical sera inchangé mais les fuites par hyperactivité du détrusor entre les sondages vont disparaître.

Dans le cadre des hyperactivités non neurogènes, le traitement par anticholinergique permet d'obtenir une continence dans 50 % ; un traitement rééducatif et comportemental est souvent associé. Ces malades vident bien leur vessie et ne sont pas prêts à s'autosonder, ce qui rend plus prudent l'indication de la toxine et la recherche de la dose minimale efficace.

Cependant, les anticholinergiques ne soulagent que temporairement et partiellement les symptômes au prix d'effets secondaires systémiques fréquents principalement à type de sécheresse buccale, constipation, vertiges, somnolence.[52]

Leur mauvaise tolérance ou leur absence d'efficacité a fait proposer les instillations intravésicales d'antagonistes des récepteurs vanilloïdes (capsaïcine, résinifératoxine), mais ces drogues ne sont pas disponibles en clinique. Leur mode d'action se situe au niveau des récepteurs de fibres C des voies sensibles. Il n'y a pas de rétention induite mais l'efficacité de la capsaïcine est inférieure à celle de la toxine avec une durée d'action moyenne inférieure, de l'ordre de 1 à 6 mois. [53]

La neuromodulation des racines sacrées est une technique coûteuse qui nécessite l'implantation d'une électrode et d'un stimulateur. Elle a été recommandée pour les patients présentant une incontinence urinaire par HV avec une hyperactivité détrusorienne [55], mais il a été démontré que la présence ou l'absence de celle-ci ne permet pas de prédire une réponse positive à la neuromodulation sacrée, ce qui laisse à penser que des patients sans hyperactivité du détrusor pourraient également en bénéficier [56].

La chirurgie d'agrandissement vésical par patch iléal est une alternative qui doit être envisagée en dernier, compte tenu de la morbidité de ce procédé qui restaure une continence dans 80 % des cas mais entraîne une fois sur quatre des résidus nécessitant des autosondages. [53]

Ainsi la place de la toxine intervient dans un algorithme de décision thérapeutique après les anticholinergiques compte tenu de son caractère faiblement invasif.[53]

E- Toxine botulique et hyperactivité vésicale

L'utilisation de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale est récente mais d'emblée est apparue comme une avancée majeure pour traiter les fuites urinaires rebelles des malades neurologiques.[53]

En 2000, Brigitte Schurch a proposé de réaliser des injections intradétrusoriennes de TB chez les patients ayant une hyperactivité détrusorienne neurogène en échec des traitements anticholinergiques [57].

1- Indication de la toxine botulique dans l'HV :

L'indication est l'existence d'une hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique ou hyperactivité vésicale idiopathique résistantes aux anticholinergiques per os et/ou nécessitant un changement de thérapeutique en raison d'effets secondaires de celles-ci (constipation, bouche sèche, troubles visuels). [45,58]

2- Mode d'action de la toxine botulique dans la paroi vésicale.[8,53]

Après une injection intradétrusorienne de toxine, une diminution de la sensation de besoin est observée en même temps que la suppression de l'activité motrice.

Les TB bloquent l'exocytose des neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses pré-synaptiques périphériques, préférentiellement cholinergiques. Injectées dans un muscle strié, elles bloquent la transmission neuro-musculaire au niveau des plaques motrices et entraînent une parésie transitoire et réversible de ce muscle (chimiodénervation).

Des observations expérimentales et cliniques récentes suggèrent également une action des TB sur la voie afférente d'origine vésicale. Elles bloqueraient la libération par l'urothélium ou le sous-urothélium de différents médiateurs (Ach, ATP, NGF) en réponse à différents stimuli (distension, pression, inflammation chronique). Ces médiateurs seraient eux mêmes impliqués dans la régulation du message afférent vésical [59-62]. Ces observations constituent la base théorique des injections pariétales vésicales de TB pour traiter des symptômes liés à des anomalies de la voie afférente vésicale tels que l'urgence mictionnelle ou les douleurs.

3- Bilan pré-injection [58]

Le bilan clinique et paraclinique doit inclure au minimum :

- l'élimination de toute contre-indication à la technique : myasthénie, troubles de la coagulation, grossesse chez la femme, injection de toxine de moins de trois mois dans une autre indication (spasticité focale),
- un catalogue mictionnel sur 72 heures,
- une quantification des phénomènes dysréflectifs chez les paraplégiques hauts et tétraplégiques,
- une quantification des infections urinaires symptomatiques,
- une cystomanométrie mettant en évidence l'hyperactivité détrusorienne,
- l'élimination d'une épine irritative (lithiase) ou d'une dégradation de l'arbre urinaire par échographie ou uroscanner,
- en cas de doute sur un éventuel reflux, la réalisation d'une cystographie rétrograde,
- une clairance de la créatinine mesurée sur les urines de 24 heures,
- la réalisation de l'appréciation de la qualité de vie et plus particulièrement de l'impact des troubles urinaires sur la qualité de vie par le questionnaire "Qualiveen"

validé chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaque et dont une version courte est désormais disponible [63],

◦ enfin, la semaine précédant l'injection, la réalisation d'un ECBU afin de traiter toute bactériurie présente, le geste technique nécessitant des urines stériles.

4- Techniques d'injection dans la paroi vésicale, dose injectées, durée d'action :

L'injection intravésicale est réalisée en ambulatoire ou en hospitalisation du jour. L'antibioprophylaxie est optionnelle (Fluoroquinolones – Céphalosporine 3^{ème} génération).

Selon le statut neurologique des patients (sensibilité), l'injection détrusorienne de TB est réalisée sous anesthésie locale (instillation intravésicale de lidocaïne : 40ml pendant 20 minutes), spinale ou générale. Les patients tétraplégiques ou paraplégiques hauts (>T6) nécessitent un monitoring tensionnel du fait du risque d'hyperreflexie autonome à l'occasion des ponctions ou du remplissage vésical. Au cours des lésions médullaires incomplètes et chez certains patients atteints de SEP, une hyperalgésie a pu être observée justifiant une anesthésie générale ou locorégionale lors de la ré-injection. [8]

La technique initialement décrite par Schurch et al. [64] consiste à injecter en une seule séance une dose totale de 200 à 300 unités de TB type A (Botox®) dans le muscle vésical. Sous contrôle visuel cystoscopique (rigide ou souple) à l'aide d'une aiguille souple endoscopique (aiguille d'injection d'agent comblant sous urétéral, modèles pédiatriques) [8] et après remplissage vésical avec 100 ml de sérum physiologique[53].

La dose totale est distribuée à l'ensemble du détrusor en 20-30 points (10 unités dans 1ml de NaCl 0,9% par point d'injection)[8], respectivement 4 à 6 points dans les zones suivantes : face postérieure, supérieure, latérales. Les injections sont

réalisées dans la partie superficielle du muscle détroisor[53]. Le trigone est épargné en raison du risque théorique d'induire un reflux vésico-rénal. [8]

Les doses utilisées varient de 200 à 300 unités Botox® et 500 à 1000 unités Dysport® dans les indications neurourologiques. [8]

Récemment plusieurs équipes ont modifié le nombre et le site des injections : 10 à 50 sites, injections trigonales ou sous urothéliales. Seule la réduction à 10 sites d'injection pour une dose totale de 300 unités a été comparée à court terme à la technique initiale en terme d'innocuité et de résultat (équivalence en analyse intérim) [65].

Toutefois, Flynn [66] a montré que des injections dans la couche sous-épithéliale apportaient une efficacité, ce qui pourrait amener à reconsidérer la technique d'injection. Ces injections plus superficielles sont bien adaptées à une procédure par un fibroscope souple qui est moins douloureuse que par une cystoscopie rigide. Par ailleurs, les données récentes sur un mode d'action au niveau des neuromédiateurs sous-épithéliaux sont aussi en faveur de cette modalité. [53]

A l'issue du geste, on vérifie l'absence de saignement, et en général on effectue un lavage vésical par l'intermédiaire de l'endoscope, ce qui permet d'évacuer d'éventuels petits caillots qui ont pu se former lors des injections. La vessie est ensuite vidée [67]. Il n'est pas laissé de sonde dans la vessie et le malade peut reprendre ses mictions spontanées ou par autosondage [53].

L'effet thérapeutique de la TB débute 5 à 20 jours après l'injection. Il est transitoire et dure en moyenne 6 mois (3- 11 mois) nécessitant des ré-injections régulières [8].

Un délai de 3 mois est recommandé entre 2 injections de TB vésicale. [8]

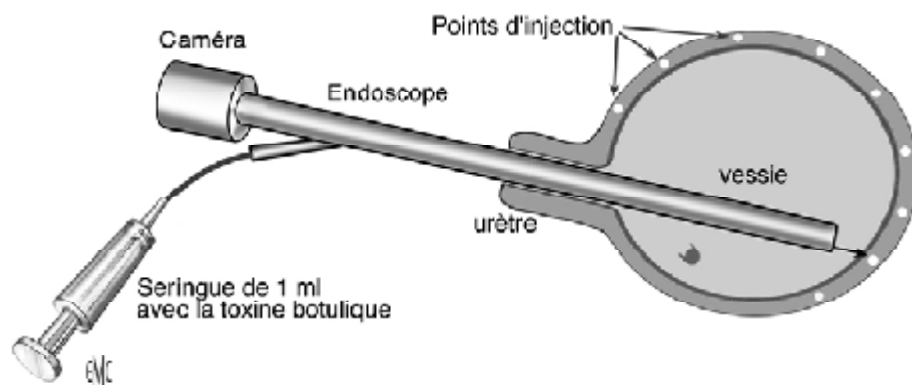


Figure 4 : Technique d'injection de la toxine botulique [53]

Une cystoscopie permet de repérer successivement les points d'injections dans la musculature superficielle. Les sites sont : les faces latérales, la face supérieure et la face postérieure rétrotrigonale. L'aiguille est insérée sous contrôle visuel. La tubulure de l'aiguille est reliée à une seringue de 1 ml remplie de toxine botulique diluée.



Figure 5 : Technique d'injection de toxine botulique dans la paroi de la vessie. La profondeur d'injection est de l'ordre de 3mm. [8]

5- Résultats des injections intradétrusorienne

a- Résultats dans l'hyperactivité neurogène [53]

La première description d'injection intradétrusorienne a été rapportée par Schuch [64] avec la TB type A Botox® chez des patients ayant une incontinence urinaire par vessie neurogène centrale hyperactive post-traumatisme médullaire ; cette incontinence persistait en dépit des traitements anticholinergiques et des autosondages. Une continence complète a été obtenue dans 17 cas sur 19 évalués et a permis un arrêt complet des anticholinergiques ou une diminution du traitement.

Sur le plan urodynamique, la capacité vésicale maximale a été significativement augmentée (passant en moyenne de 296 ml à 480 ml) ainsi que le volume réflexe d'apparition de la première contraction (de 215 à 415 ml) et le résidu postmictionnel (de 261 à 490 ml). La pression maximale permictionnelle du détrusor a été significativement diminuée (de 66 à 35 cmH₂O).

La toxine botulique A Botox® à la dose de 300 unités a été plus efficace que 250 unités utilisées sur les premiers patients. Les injections du détrusor ont été réalisées dans le muscle superficiel par voie cystoscopique, réparties sur 30 points (1 ml par point), en excluant le trigone. Aucun effet secondaire ni complication n'a été rapporté ; la durée moyenne de la paralysie vésicale a été de 9 mois.

Ces résultats ont été confirmés par Schulte- Baukloh [68] chez 20 enfants porteurs d'une vessie neurogène dont 16 par myéloméningocèle.

Une étude multicentrique européenne portant sur 200 cas [69] avec 300 unités de Botox® a révélé que 4,5 % seulement ont été non répondeurs. Les répondeurs ont été continents à 3 mois dans 73 % des cas, améliorés pour les autres. Ce taux de continence fut retrouvé à 9 mois.

Parallèlement, il existait une amélioration statistiquement significative à 3 mois des paramètres urodynamiques, y compris de la compliance vésicale. Aucun

effet secondaire de la toxine n'a été observé et 27 % des malades ont pu arrêter les anticholinergiques.

Dans une étude prospective randomisée contre placebo, la toxine a montré sa supériorité clinique et urodynamique à la dose de 200 et 300 unités de Botox® [70] sur 6 mois. La toxine Dysport® à 750 et 1 000 unités a montré également une efficacité mais les séries rapportées sont peu nombreuses [71] avec un nombre limité de malades. Quelques cas de faiblesse musculaire sont survenus pour une dose de 1 000 unités ; aussi, une dose de 500 à 750 unités est recommandée. La durée et l'efficacité de la toxine Dysport® versus Botox® n'ont pas fait l'objet d'étude comparative randomisée.

La répétition des doses de toxine A apporte un effet clinique et urodynamique[71] mais aucune étude n'a rapporté avec précision le taux d'efficacité ainsi que la durée d'efficacité en fonction du nombre et de la répétition des injections.

Toutes les études ont été rapportées avec l'association initiale d'anticholinergiques et de toxine, ce qui laisse présager que la toxine seule a un effet bénéfique moindre. Les critères de sélection des malades qui nécessitent cette association ne sont pas connus.

b- Résultats dans l'hyperactivité idiopathique

L'utilisation de la toxine dans cette indication est apparue plus récemment mais son évaluation est beaucoup plus difficile car les symptômes sont hétérogènes et l'incontinence inconstante. Les anomalies physiopathologiques sont également mal connues.

Les doses décrites sont variables, tantôt proches des doses du neurologique, tantôt inférieures pour éviter le risque de rétention et la nécessité d'autosondage pour un sujet qui vidait jusqu'alors bien sa vessie.[53]

Une réponse clinique bonne ou très bonne a été rapportée dans 60 à 80 % des cas avec des doses de 100 à 300 unités de Botox®.[72-74]

Les données urodynamiques ont montré à 6 semaines pour Schmid[72] une amélioration de la capacité vésicale (261 à 2 426 ml) et un premier besoin plus tardif (152 à 256 cmH₂O). Les rétentions ont été peu fréquentes (deux sur 40 patients) et transitoires.[53]

La durée d'efficacité fut de 5 à 9 mois. [53]

Dans l'hyperactivité vésicale postobstruction sous-vésicale de l'homme, Kuo [74] a rapporté huit améliorations sur dix cas.

Une injection sous-épithéliale avec 150 unités de Botox® en zone rétrotrigonale apporterait une amélioration du score symptomatique de 50 % pour Flynn [66] mais sur seulement sept patients. C'est une perspective qui demande à être étudiée sur une série plus large et comparative. [53]

6- L'hyperactivité détrusorienne neurogène de l'enfant [8,75]

L'injection de TB vésicale chez les enfants porteurs d'un spina bifida présentant une incontinence par HDN réfractaire aux anticholinergiques pourrait être une solution d'attente efficace et peu invasive, permettant de protéger le haut appareil de ces enfants et pour certains d'entre eux d'être continents précocement. Elle permet de retarder le recours à la chirurgie d'agrandissement vésical.

Le principe et la technique d'usage de TB sont les mêmes que chez l'adulte. La sédation est toujours utilisée chez l'enfant.

On observe une amélioration des paramètres urodynamiques (capacité vésicale et pression détrusorienne maximale) durant 10 mois en moyenne après injection vésicale de 10 à 12 U Botox®/kg et un maintien de l'efficacité après 4 ré-injections. Plus encore que chez l'adulte, la nécessité des ré-injections de TB type A

à très long terme (à vie depuis la petite enfance) exige une confirmation de la stabilité des résultats ainsi qu'une évaluation du coût et de l'acceptabilité.

7- Cas particulier de la toxine B

Peu d'études ont été rapportées.

L'efficacité dans la vessie neurogène centrale a permis une continence complète pendant 4 mois dans un cas de sclérose en plaques ;[76] ce bénéfice a été confirmé dans deux autres cas[77,78] chez des sujets devenus résistants à la toxine A.

Dans l'hyperactivité non neurogène, une étude d'escalade de doses[79] a établi qu'une durée d'action de 3 mois était obtenue avec une dose de 10 000 à 15 000 unités.

Compte tenu de la durée d'action plus courte de la toxine botulique B, il est préférable de ne pas l'utiliser d'emblée mais de la réserver aux cas de résistance primaire ou secondaire à la toxine A. La sélectivité sérotypique des anticorps et la sélectivité sérotypique d'action sur les protéines de stockage expliquent ce type de réponse indépendante entre les deux toxines. [53]

8- Les perspectives d'avenir :

Dans hyperactivité vésicale, il sera nécessaire d'établir la valeur respective et les indications préférentielles des différentes modalités techniques concernant le nombre total de points injectés, le volume injecté par point, les zones injectées, la profondeur de l'injection.

Une injection sous-épithéliale de TB en zone rétrotrigonale apporterait une amélioration du score symptomatique de 50 % pour Flynn [66] mais sur seulement sept patients. C'est une perspective qui demande à être étudiée sur une série plus large et comparative. [113]

III- La cystite interstitielle (CI):

La cystite interstitielle (CI) correspond à une pathologie inflammatoire chronique non infectieuse de la vessie, qui reste largement méconnue dans le monde médical, s'inscrivant parmi l'une des grandes causes du syndrome douloureux pelvien de la femme. [80]

A- Définition : [81]

Récemment, la société internationale de continence a remplacé la terminologie cystite interstitielle par celle de cystite interstitielle-syndrome de vessie douloureuse (IC-Painful Bladder Syndrome). Cette nouvelle terminologie est définie ainsi selon l'European Society for the Study of IC/PBS (ESSIC) 2005 :

- le syndrome de vessie douloureuse se définit par une douleur sus-pubienne en relation avec le remplissage vésical et accompagnée de symptômes tels qu'une pollakiurie et une nycturie, en l'absence d'autres pathologies telles qu'une infection urinaire ;
- la cystite interstitielle fait partie des syndromes de la vessie douloureuse avec, en plus, des caractéristiques typiques cystoscopiques (glomérulations et/ou ulcère de Hunner) et/ou histologiques (infiltration par des cellules inflammatoires mononucléaires incluant les cellules mastocytaires et un tissu de granulation) en l'absence d'infection urinaire ou d'autres pathologies.

La prévalence de la CI est inconnue, celle-ci varie en fonction des critères de diagnostic qui sont aussi variés. La CI touche plus les femmes que les hommes avec un rapport de 10/1 [82].

B- Étiopathogénie :

L'étiologie de la CI reste indéterminée. Les différentes études suggèrent que la pathophysiologie de la CI est multifactorielle.[81]

Différentes théories ont été proposées pour expliquer cette pathophysiologie. La théorie la plus acceptée [83] considère l'association probable à des degrés divers de cinq mécanismes :

- un mécanisme infectieux ;
- une altération de la perméabilité urothéliale ;
- une réaction mastocytaire ;
- un mécanisme neuronal ;
- un mécanisme auto-immun.

C- Tableau clinique : [81,84]

La symptomatologie de la CI est riche. Les symptômes pour lesquels les patients consultent comprennent la pollakiurie (une moyenne de 16,5 mictions par jour), la douleur pelvienne, la gêne pelvienne, les spasmes vésicaux, la dyspareunie et la dysurie.

Les patients atteints de CI ne se plaignent pas d'une véritable urgenturie mais plutôt d'une envie mictionnelle quasi permanente allant de la simple gêne à une véritable douleur et qui est soulagée par la miction. Ce soulagement par la miction, parfois fugace et rarement prolongé, explique l'empressement de ces patients à vider leur vessie, ce qui entraîne la confusion avec l'urgenturie. Si le besoin ne peut être soulagé, la gêne ou la douleur s'accroît sans qu'il se produise des fuites urinaires ce qui est, en revanche, souvent le cas en cas d'urgenturie. Cela est vrai pour la majorité des patients atteints d'une CI, mais il est possible d'avoir une CI et une urgenturie associée, ce qui complique le bilan diagnostique.

La douleur est ressentie au niveau vésical en sus-pubien mais peut intéresser le vagin, l'urètre ou le périnée. Beaucoup de symptômes sont aggravés par les menstruations et la plupart des patientes rapportent une aggravation de leurs symptômes par les rapports sexuels.

Pour confirmer l'origine vésicale de la douleur, cette dernière doit augmenter lors du remplissage vésical et s'améliorer après vidange de la vessie.

La plupart des patients présentent aussi une nycturie avec, au moins, une à deux mictions par nuit.

D- Diagnostic

Le diagnostic de la CI doit être suspecté par le clinicien sur les données de l'interrogatoire. Aucun test pathognomonique n'est disponible et la confirmation de ce diagnostic, qui reste un diagnostic d'élimination, repose sur une série d'exams dont le but est d'écartier d'autres pathologies.[81]

Afin d'affiner au mieux le diagnostic de CI, des critères cliniques et cystoscopiques du NIH (National Institute of Health) et du NIDDK (National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases), établissant des critères objectifs d'inclusion, ont été mis en place. [80]

D'autres éléments peuvent être utilisés afin de sensibiliser ce diagnostic et d'éliminer d'autres pathologies vésicales : critères diagnostiques de O'Leary, test au potassium, marqueurs urinaires, résultats cystoscopiques associés à une hydrodistension vésicale sous anesthésie générale, du bilan urodynamique et des biopsies vésicales.[80]

E- Traitement :

Cette pathologie pose en pratique des problèmes de prise en charge thérapeutique. Les traitements disponibles sont symptomatiques, leurs taux de succès sont de 50% en moyenne [45,85].

Le traitement repose avant tout sur l'hydrodistension, avec, pour alternatives, les mesures diététiques, les traitements oraux (antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, pentosanpolysulfate), les instillations vésicales (Diméthylsulfoxyde (DMSO), héparine, corticoïdes, acide hyaluronique).[87]

Actuellement, de nouveaux traitements sont proposés comme la neuromodulation, l'instillation d'agents vanilloïdes (la Capsaïcine - la Résiniferatoxine (RTX)) et la toxine botulique.[86]

L'échec de ces traitements peut conduire à une prise en charge chirurgicale consistant, soit en un traitement endoscopique conservateur avec résection ou destruction laser des ulcères de Hunner, soit en un traitement chirurgical non conservateur utilisé en dernière intention dont trois types de chirurgie ont été décrits : [87]

- la cystectomie sus-trigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement ;
- la cystectomie « sus-trigonale » avec entérocystoplastie d'agrandissement ;
- la cystectomie totale avec dérivation urinaire.

F- Toxine botulique et la cystite interstitielle :

La toxine botulique est une des nouvelles modalités thérapeutiques de la cystite interstitielle. Elle est toujours en cours d'évaluation, mais plusieurs problèmes restent à résoudre.

1- Etudes utilisant la TB pour traitement de la cystite interstitielle :

Plusieurs essais cliniques, sans groupe contrôle, comportant des instillations intravésicales de toxine botulique pour traiter des cystites interstitielles réfractaires, étaient publiés. [86]

La première étude de Smith et al. en 2004 [88] a porté sur 13 patientes. Les résultats ont montré une amélioration subjective des symptômes chez 69% des femmes, une amélioration du "interstitial cystitis symptom index" de 71%, une amélioration du "Interstitial problem index" de 69%, une diminution de la pollakiurie diurne, de la nycturie et de la douleur selon l'échelle visuelle analogue (EVA), de 44%, 45% et 79% respectivement et une augmentation de la capacité vésicale cystomanométrique de 58%. Les effets bénéfiques ont apparus 5 à 7 jours après l'instillation et ont duré 3,72 mois en moyenne (1 à 8 mois), sans rétention urinaire ni reflux vésico-urétéral.

L'étude de Carl et al. [89] a été faite chez 29 patientes. Les résultats étaient une amélioration subjective de leurs symptômes (83%), une diminution de la pollakiurie diurne, de la nycturie, des urgences mictionnelles et de la douleur selon l'EVA de 50%, 75%, 43% et 81% respectivement, 6 semaines après le traitement, une augmentation de la capacité vésicale cystomanométrique de 282 à 360 ml (64%) et une augmentation de la compliance vésicale de 13 ml/cm d'eau à 23 ml/cm d'eau (88%). A 6 mois, une réinjection était faite dans 7 cas (24%) suite à une récurrence. Des effets secondaires étaient observés chez 6 patients (20%), à type d'hématurie (2 patients), de résidu postmictionnel supérieur à 100 ml (3 patients), et de rétention aiguë d'urine nécessitant un sondage intermittent (1 patient).

Enfin, dans l'étude de Ramsay et al. [90], il y avait aussi une diminution significative de la douleur et des signes urinaires bas avec un effet maximal entre 10 et 14 semaines.

2- Effet de la TB sur la douleur :

Cet effet analgésique a été démontré chez les rats [91-94]. Cependant, chez l'homme une question est toujours posée : est-ce qu'il s'agit d'un effet anti-inflammatoire avec ou sans relaxation du détrusor, ou plutôt d'un blocage de la libération de neurotransmetteurs de la douleur (CGRP, substance P, glutamate...etc)? Des études sont nécessaires pour bien comprendre le mécanisme d'action de la TB à ce niveau.

3- Efficacité de la TB dans le traitement de la cystite interstitielle :

Les cinq études réalisées pour démontrer l'efficacité de la TB dans le traitement de la CI [88-90], sont des essais cliniques non randomisés. Certes, elles ont montré une amélioration clinique (douleur, symptômes urinaires) et urodynamique (augmentation de la compliance et de la capacité vésicales), mais des études comparatives contre placebo sont nécessaires. [86]

4- Posologie, sites et technique d'injection :

La posologie n'est pas bien définie, on recommande actuellement 100 à 200 unités de Botox® pour les CI. [86]

Pour les sites d'injection, le trigone est épargné dans le traitement des vessies neurogènes (risque de reflux vésico-urétéral), mais dans le cadre de la CI, toute la vessie est malade, donc faut-il injecter la TB dans le trigone [92] ?

En plus, dans le traitement de la CI, l'objectif est de bloquer le système nociceptif (fibres C présentes notamment dans le chorion), sans induire nécessairement une paralysie du détrusor, donc peut être des injections sous-muqueuses sont à faire au lieu des injections détrusoriennes comme dans les pathologies neurologiques [53,95,96].

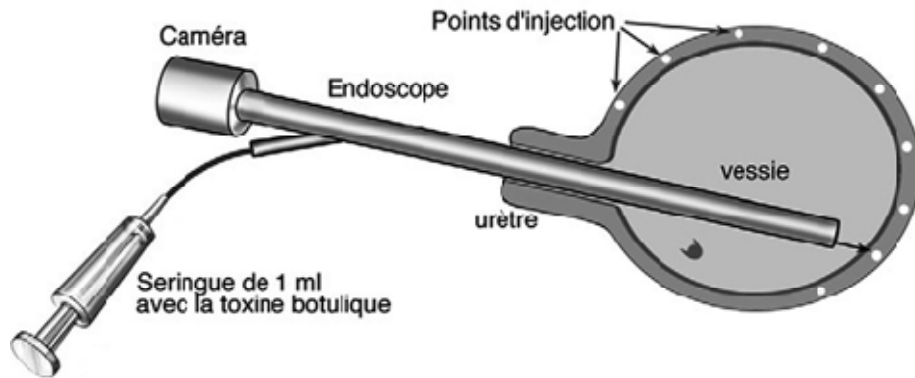


Figure 4 : Technique d'injection de la toxine botulique.

Une cystoscopie permet de repérer successivement les points d'injections dans la musculature superficielle. Les sites sont : les faces latérales, la face supérieure et la face postérieure rétrotrigonale. L'aiguille est insérée sous contrôle visuel. La tubulure de l'aiguille est reliée à une seringue de 1 ml remplie de toxine botulique diluée. [53]

5- Délai et durée d'efficacité :

Les effets bénéfiques ont apparu 5 à 7 jours après l'instillation et ont duré 3,72 mois en moyenne (1 à 8 mois). [86]

6- Perspectives d'avenir :

Le rôle de TB, comme un des traitements proposés de la CI, est prometteur mais il reste à bien définir son mécanisme d'action et à démontrer, par des essais cliniques randomisés, son efficacité sur le plan clinique et urodynamique afin d'optimiser son utilisation.[86]

IV- Les troubles mictionnels obstructifs liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate ou aux prostatites chroniques :

Les meilleures indications de toxine botulique en urologie sont l'hyperactivité détrusorienne et la dyssynergie vésico-sphinctérienne. Actuellement, les indications commencent à s'élargir pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et la douleur de la prostatite chronique. [97]

A- Les injections Prostatiques :

1- Principes d'action de toxine botulique:

L'utilisation de TB type A dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) s'est basée sur la connaissance de sa physiopathologie [97] : La TB pourrait agir sur la musculature lisse prostatique impliquée dans la composante dynamique de l'obstruction liée à l'adénome prostatique (relaxation par chimio-dénervation transitoire). Elle agirait également en induisant une dénervation locale responsable d'une apoptose massive au sein de l'épithélium glandulaire. Enfin elle pourrait entraîner une diminution de la libération d'autres neurotransmetteurs aminés dont certains pourraient interagir avec la voie de la croissance et la différenciation androgéno- dépendante des cellules épithéliales prostatiques [98]. En plus de la réduction de la réaction inflammatoire locale.

2- Indications des injections prostatiques [129] :

Deux types de patients semblent pouvoir relever de ce type de traitement :

- Ø Les patients jeunes et désireux de conserver l'intégrité de leur appareil urogénital : La TB pourrait donc être intéressante chez les patients jeunes, ayant une HBP réfractaire aux traitements médicaux ou présentant des effets secondaires gênants. Le principal avantage attendu pour cette catégorie de

patients concerne l'absence d'éjaculation rétrograde qui n'a pas été rapportée après injection de TB.

Ø Les patients âgés ou présentant de lourdes comorbidités chez qui l'intervention chirurgicale est parfois contre-indiquée.

3- Technique d'injection:

L'injection intra-prostatique de TB peut se faire par voie trans-périnéale [99-102], transrectale [103] (sous guidage échographique endo-rectal) ou transurétrale [104] celle-là réalisée sous contrôle de la vue durant une urétroscopie.

La plupart des auteurs réalisent une à deux injections par lobe prostatique. Le traitement peut être réalisé sous anesthésie locale voire même sans anesthésie. Les doses utilisées de toxine botulique type A (Botox®) variaient de 100 à 300 unités, diluées dans 4 à 20 ml de solution saline. [45]



Figure 6 : Injection intraprostatique de toxine botulinique A par voie transrectale [97]



Figure 7 : Injection intraprostatique de toxine botulinique A par voie transurétrale [97]

4- Résultats des injections de TB dans le traitement de l'HBP :

Les études publiées des injections intraprostatiques font apparaître les résultats suivants : [105]

- amélioration significative des scores IPSS (International Prostate Score Symptom) (30 à 73 %) et de qualité de vie (33 à 64 %) dans les sept jours suivants l'injection et pendant une période d'au moins six mois ;

- amélioration significative du débit mictionnel maximum Qmax (15,5 à 120 %) et du résidu post-mictionnel pendant une période d'au moins six mois ;

- réduction significative du volume prostatique (14 à 68 %) ;

- réduction significative (51 à 74 %) dans deux études sur trois du taux de PSA (l'antigène spécifique de la prostate).

Les effets de la TB sur les symptômes d'HBP sont spectaculaires par leur amplitude, et singuliers par leur durée d'action. Celle-ci est plus longue que pour toute autre injection de TB utilisée en clinique humaine, jusqu'à 16 mois, pour une

injection unique. La réduction significative du volume prostatique observée suggère aussi une action durable ou peut être définitive. [45]

Le mode d'action de la TB sur le parenchyme prostatique [98] à partir de travaux chez le rat nécessite d'être éclairci par d'autres études animales et humaines.

Une étude [106] montre une diminution du nombre de récepteur alpha 1a de façon significative au niveau du tissu prostatique. La TB serait une bonne indication chez les patients devenus réfractaires aux alpha-bloquants, comme le suggèrent les études où il existe une amélioration de la symptomatologie chez des patients en impasse thérapeutique sous alpha-bloquant [100,104,107].

Aucun effet secondaire indésirable localisé ou systémique n'a été observé avec un recul allant jusqu'à 19 mois [99].

5- Les zones d'ombres et perspectives : [105]

Bien que les résultats préliminaires de la TB type A sur l'HBP soient encourageants, plusieurs points restent encore à éclaircir.

Les mécanismes exacts de la réduction du volume prostatique et de la diminution des résistances à l'écoulement des urines restent incomplètement élucidés.

L'effet à long terme de la TB sur la prostate n'est pas connu. Les études sur l'animal ont montré qu'il existe une apoptose cellulaire. Celle-ci est-elle réversible ? Au bout de combien de temps ? Quelle est la durée maximale d'efficacité après l'injection intra-prostatique ? L'innocuité à long terme est-elle totale ? Même si aucune complication sévère n'a, à ce jour, été rapportée, peut-on craindre les conséquences de l'injection de toxine directement dans des sinus veineux prostatiques ?

Certaines études ont démontré que parallèlement à la réduction du volume prostatique, il existait une diminution du taux de PSA. Cet effet de la TB sur le PSA n'est pas clair. Se limite-t-il à une simple diminution du volume de la glande ou fait-il intervenir d'autres mécanismes ? Quelles sont les conséquences de cette baisse sur l'interprétation du taux de PSA en matière de dépistage du cancer de la prostate ?

Les modifications histologiques générées par la toxine peuvent-elles gêner l'interprétation de biopsies prostatiques ultérieures ? L'injection de toxine dans une prostate tumorale a-t-elle des conséquences ?

Un autre point non évoqué dans les publications récentes, concerne les effets de TB sur la sexualité. Si la résection endoscopique peut provoquer une éjaculation rétrograde, on peut imaginer que la TB, en bloquant la jonction neuromusculaire et en réalisant une dénervation chimique de la prostate, puisse entraîner un trouble de l'éjaculation.

Enfin le positionnement de cette nouvelle thérapeutique au sein de tout l'arsenal disponible pour traiter une HBP doit être précisé : traitement de deuxième intention après échec du traitement médical ou de première intention à la place des traitements médicamenteux ? Grosse prostate à composante épithéliale hypertrophiée ou petite prostate avec hypertonie du muscle lisse ?

B- Douleurs prostatiques chroniques et toxine botulique:

La première utilisation de la TB dans le traitement des douleurs prostatiques chroniques a été rapportée par Zermann [108] : Une amélioration clinique conséquente a été constatée dans neuf cas sur 11 évalués, et ce après injection de 200 unités de TB type A Botox® au niveau de la région périssphinctérienne de l'urètre.

Sur le plan urodynamique, on a noté une diminution de la pression urétrale de clôture et du résidu postmictionnel ainsi qu'une augmentation du débit urinaire maximal et moyen.

L'injection de TB au niveau du sphincter urétral semble réduire son activité hypertonique et hyperactive chez les patients présentant des douleurs prostatiques chroniques. Ceci renforce l'hypothèse d'une relation entre douleurs et dysrégulation urinaire masculine sphinctérienne. [53]

La recherche sur animaux montrant que la TB induit une diminution en cellules inflammatoires et en marqueurs comme COX-2, soutient la possibilité d'un rôle probable des injections intraprostatiques de TB dans le traitement de la prostatite. [112]

V- Autres utilisations de la toxine botulique en urologie:

A - Dysfonction sphinctérienne obstructive non neurogène : (ou hypertonie du plancher pelvien d'origine non neurogène)

Le syndrome du plancher périnéal spastique ou hyperactivité du plancher pelvien ou hypertonie du plancher pelvien d'origine non neurogène correspond à une spasticité plus ou moins contrôlée du plancher périnéal [122,123]. Elle fait fréquemment suite à des douleurs périnéales et/ou uréthrales [123]. Ce syndrome inclut les syndromes anciennement appelés syndrome uréthral associant symptômes irritatifs et douloureux de l'urèthre proximal, et la prostatodynie associant douleurs périnéales et hypogastriques persistantes associées à des troubles mictionnels [124]. Il peut être source de dysurie, de prostatodynie, de vaginisme ou de dysfonction sexuelle masculine. L'exploration EMG montre un défaut de relaxation du sphincter strié de l'urèthre lors de la miction et le bilan urodynamique révèle une hypertonie sphinctérienne [125,126].

La pathogénie, la fréquence et les conséquences cliniques des dysfonctions sphinctériennes obstructives non neurogènes sont mal définies. Le caractère peu invasif et réversible des injections sphinctériennes de TB représente un avantage dans ces indications par rapport aux approches chirurgicales, dès lors que les traitements médicamenteux et rééducatifs ont échoués. [45]

Cependant leur efficacité nécessite une confirmation au sein de populations précisément définies (critères diagnostiques précis pour l'obstruction et pour son étiologie) idéalement au cours d'études comparatives contre placebo utilisant des critères de jugements pertinents : reprise des mictions, diminution du nombre de cathétérisme et du résidu post mictionnels, pression per-mictionnelle, amélioration de la qualité de vie. [108,109,114-116] La TB-A est par contre inefficace dans les rétentions liées à un syndrome de Fowler [117] (ce syndrome est défini par

l'association d'une dysurie sévère ou d'une rétention d'urine, des ovaires polykystiques dans 65% des cas et à l'examen électromyographique (EMG) du sphincter strié urétral des rafales pseudomyotoniques en « chant de baleine » [127,128]). L'origine myogène du trouble sphinctérien au cours de cette affection rare expliquerait l'échec de la TB-A qui agit uniquement sur la transmission neuromusculaire.

La fréquence de l'incontinence d'effort induite devrait également être évaluée précisément.

B - Hypocontractilité vésicale :

Compte tenu l'absence d'alternative simple aux auto-sondages en cas d'hypocontractilité vésicale, toute nouvelle approche thérapeutique suscite l'intérêt.

Pourtant en l'absence d'obstruction dans les rétentions par hypocontractilité du détrusor, le rôle de l'injection sphinctérienne de TB est peu clair : pourquoi paralyser un sphincter le plus souvent fonctionnel et non impliqué dans la rétention ? De plus les conséquences sur la continence à l'effort sont insuffisamment étudiées. [45]

L'effet de l'injection de 50 unités de TB type A (Botox®) dans le SSU a été évalué chez 35 patients dysuriques ou en rétention par hypocontractilité vésicale [114, 118] d'étiologies variées (8 syndromes de queue de cheval, 14 dénervation postchirurgicale, 13 cas idiopathiques). L'objectif de l'injection de TB était de diminuer les résistances urétrales pour faciliter une miction par poussée abdominale. Un résultat "parfait" (désondage ou arrêt des auto-sondages) était obtenu chez 51% (18/35) des patients, 31% étaient améliorés (diminution du résidu post mictionnel et du nombre d'autosondages, amélioration du débit ou de la pression per mictionnelle). Le taux d'incontinence d'effort de novo était de 10%.

Enfin l'innocuité de la poussée abdominale, même limitée, comme moteur de la miction devra être démontrée avant de promouvoir cette approche.

C- Rétention chronique d'urine :

Puisque la toxine botulique peut affaiblir les résistances urétrales, elle doit aussi permettre de laisser le développement de contractions vésicales plus efficaces préalablement inhibées par une hypertonie urétrale [23]. C'est ce que semblent montrer certains travaux dans lesquels la toxine injectée par voie transpérinéale a été utilisée chez des hommes et femmes souffrant de rétention chronique. [115,117,119,120].

VI- Perspectives générales : [45,66,110-113]

La TB aura un rôle prometteur dans l'avenir concernant le traitement de certaines pathologies en urologie. Cependant, une recherche considérable et systématique est toujours recommandée pour assurer le développement de cette nouvelle option thérapeutique.

Le développement du produit se focalisera sur l'amélioration de l'antigénicité par l'augmentation de l'activité biologique spécifique, par la séparation de complexes protéiques et par l'introduction d'une affinité accrue de TB ou par la protection des épitopes antigéniques de TB.

La plupart des données actuelles sont des études relativement à court terme avec un nombre réduit de participants et un manque des contrôles placebo RCTs bien conçus. A travers de telles études, on cherche à trouver des réponses à un certains nombre de questions ?

On essayera de trouver la dose optimale pour chacune des préparations afin de donner la plus longue durée d'efficacité avec le minimum d'effets secondaires, l'efficacité par rapport au placebo et l'intervalle de dose adapté pour une meilleure efficacité.

Des comparaisons parallèlement simultanées entre les préparations et les sérotypes vont évaluer l'efficacité comparable, l'innocuité et la possibilité de développer des résistances. Des sérotypes autres que la TB type A ont été mis en investigation comme alternatives thérapeutiques. Ainsi, les patients ayant un échec du traitement peuvent répondre à un autre sérotype grâce aux différents mécanismes d'actions, qui peuvent avoir aussi un rôle dans l'usage synergique de deux sérotypes ou plus : La TB type F diffère du type A essentiellement par son faible potentiel, son efficacité, sa courte durée d'action ainsi qu'elle bloque une protéine SNARE différente en comparaison à la toxine botulique type A. Pour cela,

une combinaison de TB type A et type F a été suggérée pour réduire le nombre total des unités et surtout les doses antigéniques.

La méthode d'administration la plus appropriée doit être évaluée, en tenant compte du nombre et du volume des injections et si le trigone ou sphincter externe ou les deux doivent être inclus dans l'administration du traitement.

Le timing et les indications des injections répétées demandent une clarification aussi profonde car le risque de développer des anticorps rend limitées ces ré-injections à doses élevées. Leur efficacité nécessite également une confirmation par des données à long terme prenant en compte les échecs secondaires, les abandons, leurs causes et utilisant une définition claire de la durée d'action. Une évaluation du coût et de l'acceptabilité des ré-injections sphinctériennes, vésicales, sera nécessaire en vue d'une comparaison coût/efficacité avec les options thérapeutiques concurrentes validées dans chaque indication : sphinctérotomies chirurgicales ou par stent, neuromodulation, agrandissement vésicaux.

Il reste à démontrer aussi l'innocuité de la TB à moyen terme (5-10 ans), et au-delà.

Les troubles mictionnels dues au non relaxation du sphincter urétral ou à l'obstruction du col vésical chez les enfants et les adultes ou aux récurrences de sténoses de l'urètre, ainsi que les syndromes pelviens douloureux chroniques constituent un autre champ d'études où le traitement par la TB nécessite des investigations plus profondes.

La TB doit assurer un coût bénéfique et une efficacité clinique pour être considérée comme intervention sanitaire réussie.

Finalement, les études évaluant la qualité de vie liée à la santé chez les patients traités par TB sont nécessaires car c'est la mesure de l'énorme signification clinique pour la plupart d'eux.

CONCLUSION

La toxine botulique a été utilisée avec un succès remarquable depuis plus de 20 ans, c'est une nouvelle et prometteuse technique de traitement d'une grande variété de troubles mictionnels.

Des injections sphinctériennes, vésicales et prostatiques ont été décrites dans des indications urologiques aussi diverses que la dyssynergie vésico-sphinctérienne et l'hyperactivité détrusorienne neurogènes, les symptômes hyperactivité vésicale idiopathique, la cystite interstitielle, les troubles mictionnels obstructifs liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate ou aux prostatites chroniques.

L'indication de la toxine botulique passe par une expertise fonctionnelle, clinique, cystomanométrique et de la qualité de vie potentielle des patients atteints de ces troubles urinaires.

Cette option thérapeutique constitue une alternative mini-invasive entre échec des traitements conservateurs et recours à la chirurgie classique, avec des effets indésirables négligeables et des résultats satisfaisants.

Cependant, à l'exception du traitement à court terme de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne et de la dyssynergie vésicosphinctérienne neurogène de l'adulte une confirmation de ces résultats préliminaires par des données plus matures, issues d'études contrôlées, est nécessaire avant d'envisager un usage dans la pratique courante.

RESUME

Résumé

Pendant plus d'un quart de siècle, les injections locales de toxine botulique ont ramené des bénéfices cliniques pour des situations non résolues caractérisées par des contractions musculaires inappropriées accompagnées ou non de douleur ou troubles sensitives.

La toxine botulique est une neurotoxine synthétisée par une bactérie anaérobie, le *Clostridium botulinum*. Il en existe sept sérotypes (A à G), les sérotypes A, B et E ont été rendus responsables du botulisme, les sérotypes A et B sont utilisés en thérapeutique.

La toxine agit au niveau de la plaque motrice en se fixant de façon irréversible sur les récepteurs présynaptiques et bloque la libération d'acétylcholine. La jonction neuromusculaire est alors définitivement inactivée, mais les repousses collatérales et la formation de nouvelles jonctions en quelques semaines à quelques mois expliquent l'effet transitoire des injections.

La toxine botulique est utilisée en urologie et neuro-urologie depuis la fin des années quatre-vingts. Sa facilité d'utilisation et certains résultats prometteurs incitent à l'utiliser dans de nombreuses indications.

Les meilleures indications de toxine botulique en urologie sont l'hyperactivité détrusorienne et la dyssynergie vésico-sphinctérienne. Actuellement, les indications commencent à s'élargir pour traiter la cystite interstitielle, l'hypertrophie bénigne de la prostate et la douleur de la prostatite chronique.

Les injections détrusoriennes de toxine botulique type A constituent une alternative conservatrice efficace à court terme (6- 12 mois) à l'échec des anticholinergiques pour traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène. Les résultats montrés sont remarquables avec une amélioration des paramètres cliniques et urodynamiques (augmentation de la capacité vésicale maximale, du volume réflexe d'apparition de la première contraction et du résidu postmictionnel, diminution de la pression maximale permictionnelle du détrusor). L'efficacité de la toxine contre

placebo a été démontrée chez le neurologique. L'injection de toxine est réalisée dans le détrusor, par cystoscopie en 20 à 30 sites, trigone exclu. Des travaux sont nécessaires concernant les doses respectives de toxine Dysport® et Botox®, la sélection des patients, l'association au traitement anticholinergique, l'effet des injections répétées.

Les injections sphinctériennes sont efficaces à court terme dans le traitement de la dyssynergie vésicosphinctérienne neurogène. Elles ont été proposées chez des patients neurologiques incapables de réaliser des sondages intermittents, après échec des traitements médicamenteux et avant d'envisager une intervention chirurgicale. Les critères d'évaluation sont cliniques (augmentation de l'intervalle intermictionnel, diminution des résidus post-mictionnels), urodynamiques (amélioration de la vidange vésicale, augmentation de la capacité vésicale fonctionnelle et diminution des pressions urétrales) et électromyographiques (dénervation du sphincter strié urétral). Type, doses et méthodologie d'utilisation de TB restent cependant très hétérogènes. Les injections transurétrales, réalisés sous cystoscopie ou transpérinéales, sous contrôle EMG, sont équivalentes en terme d'efficacité.

L'efficacité observée, au cours d'études cliniques préliminaires, des injections détrusoriennes de toxine botulique type A pour symptômes d'hyperactivité vésicale idiopathique ou pour cystite interstitielle et des injections prostatiques pour obstruction liée à l'HBP justifie l'intérêt majeur suscité par cette nouvelle voie thérapeutique.

Cependant une confirmation par des études comparatives, portant sur un nombre suffisant de patients avec un recul prolongé est nécessaire avant d'envisager un usage clinique courant.

Summary

For over a quarter century, local injections of botulinum toxin have provided clinical benefit for conditions with unmet need, characterized by inappropriately contracting muscles with or without pain or sensory disturbance.

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. Of the seven serotypes (A through G), A, B, and E have been implicated in the occurrence of botulism. Only A and B are used for therapeutic purposes.

Botulinum toxins bind irreversibly to the presynaptic receptors at the neuromuscular junction, thereby inhibiting acetylcholine release. Although this permanently inactivates the neuromuscular junction, collaterals grow and form new junctions within a few weeks or months, so that the effect of the injections is temporary.

Botulinum toxin has been used in urology and neurourology since the end of the 80 s. Its ease of use and some promising results incite to try it in numerous indications.

The best indications of botulinum toxin in urology are neurogenic detrusor hyperactivity and vesico-sphincter dyssynergia. Currently, indications are beginning to expand to treat interstitial cystitis, benign prostatic hyperplasia and the pain of chronic prostatitis.

Detrusor injections of botulinum toxin type A constitute an alternative conservative treatment that is effective in a short term (6-12 months) after failure of anticholinergic agents to treat neurogenic detrusor hyperactivity. The results have shown a remarkable improvement of clinical and urodynamic parameters (increase in the maximum bladder capacity, the volume reflex onset of first contraction, post voiding residue and decrease in the maximum pressure detrusor per voiding). The

efficacy of botulinum injection was demonstrated over a placebo control group. Toxin was injected at 20 to 30 different sites in the detrusor muscle, with cystoscopy guidance. Further studies remain necessary regarding the respective doses of Dysport® and Botox® toxin, the selection of patients, the combination with anticholinergic treatment and the effects of repeated injections.

Sphincter injections are effective in the short-term treatment of neurogenic detrusor-sphincter dyssynergia. They have been proposed in neurological patients unable to perform self-catheterisation, after drug failure and before surgery. Parameters for results assessment are mostly clinical (increased free interval between voiding, decreased post-void residual urine volumes), urodynamic (improvement in bladder emptying, increase in functional bladder capacity and decrease in urethral pressure) and electromyographic (denervation of striated urethral sphincter). However, type, dosage and method of use of botulinum toxin remain very heterogeneous. Both transurethral and transperineal injections monitored by electromyography are equally effective in improving detrusor-sphincter dyssynergia.

The efficacy observed during preliminary clinical trials of detrusor injections of botulinum toxin type A for idiopathic overactive bladder symptoms or interstitial cystitis and prostatic injections for obstruction related to benign prostatic hyperplasia justifies the major interest raised by this new therapeutic approach.

However, these preliminary results must be confirmed by comparative studies on a sufficient number of patients with long-term follow-up before considering the use of this technique in routine clinical practice.

ملخص

منذ أكثر من ربع قرن، أعطى الحقن الموضعي بالذيفان الوشقي نتائج سريرية إيجابية لعلاج حالات مرضية تتصف بتقلصات عضلية سواء كانت مصحوبة بالآلام أو اضطرابات حسية أو بدونها.

الذيفان الوشقي هو سم عصبي تنتجه بكتيريا لاهوائية: المطثية الوشقية. حيث توجد سبعة أنماط مصلية (من أ إلى ز) حيث تعتبر الأنماط (أ، ب وه) مسؤولة عن التسمم الوشقي، كما يستعمل النمطان (أ و ب) لأهداف علاجية.

يعمل الذيفان على مستوى الصفيحة المحركة حيث يرتبط بصفة لارجعية بمستقبلات ما قبل المشبك فيمنع إطلاق الاستيلكولين وبالتالي يتم تعطيل الموصلة العصبية العضلية بصفة نهائية؛ لكن عودة نمو النهايات العصبية وتشكيل نقط وصل جديدة في غضون بضعة أسابيع إلى عدة أشهر تشرح التأثير المؤقت للحقن.

استخدم الذيفان الوشقي في مجال جراحة المسالك البولية وأعصابها منذ الثمانينات، فيفضل سهولة استعماله وبعض النتائج الواعدة فقد استعمل لعلاج حالات متعددة، ويعتبر فرط النشاط العصبي للنافصة وخلل التآزر بين المصرة والمثانة من أبرز استعمالات الذيفان الوشقي في هذا المجال، واتسعت رقعة أيضاً لتشمل علاج التهاب المثانة الخلالي وتضخم البروستاتا الحميد وآلام التهاب البروستاتا المزمن.

يشكل حقن النافصة بالذيفان الوشقي (أ) خط علاج بديل محافظ وفعال على المدى القصير (6-12 شهرا) بعد فشل مضادات الكولين لعلاج فرط نشاط النافصة العصبي؛ وتظهر النتائج المحصلة تحسناً ملحوظاً في المعطيات السريرية وديناميكا البول (زيادة الحد الأقصى لسعة المثانة والحجم المنعكس لبداية أولى التقلصات والحجم المتبقى بعد التبول، وانخفاض ضغط النافصة الأقصى خلال التبول) .

يتم الحقن داخل العضلة النافصة في 20 إلى 30 موقعا بواسطة تنظير المثانة مع استبعاد مثلث المثانة؛ وتبقى هناك حاجة إلى العمل على كل من: جرعات Botox و Dysport ، اختيار المرضى ، مصاحبة العلاج لمضادات الكولين ومفعول تكرار الحقن.

يشكل حقن المصرة فعالية على المدى القصير في علاج خلل التآزر العصبي بين المصرة والمثانة. وقد تم اقتراح هذا العلاج لدى المرضى العصبيين الغير قادرين على القيام بالقسطرة المتقطعة بعد فشل العلاج الدوائي وقبل القيام بعملية جراحية. أما معايير التقييم فهي سريرية (زيادة الفاصل الزمني بين عمليتي التبول،

انخفاض الحجم المتبقي بعد التبول)، ديناميكا البول (تحسن إفراغ المثانة، زيادة سعة المثانة الوظيفية وانخفاض ضغط الإحليل) وتخطيط عضلي (إزالة تعصيب المصرة المخططة للإحليل)، ويبقى نوع وجرعة وطريقة استخدام الذيفان شديدة التباين.

يتساوى الحقن عبر الإحليل بواسطة تنظير المثانة، أو عبر العجان تحت مراقبة التخطيط الكهربائي العضلي من حيث الفعالية.

إن الفعالية الملاحظة خلال الدراسات السريرية الأولية لحقن النافصة بالذيفان الوشقي (أ) لعلاج أعراض فرط نشاط المثانة مجهول السبب أو التهاب المثانة الخلالي وحقن بروتيناتا لعلاج الانسداد الناتج عن تضخمها، تبرر الاهتمام الكبير الذي أثاره هذا النهج الجديد من العلاج. وبالرغم من ذلك تبقى هناك حاجة إلى التأكيد عبر دراسات مقارنة تنطوي على عدد كاف من المرضى مع متابعة على المدى الطويل قبل أي استخدام سريري شائع.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Sangla S.

Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-066-B-20, 2006, Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-455-E-05, 2007

2 - Roblot F, Le Moal G, Paccalin M

Botulisme

EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-038-H-50, 2000, 9 p.

3 - Haeghebaert S, Popoff MR, Carlier JP, Pavillon G, Delarocque-Astagneau E

Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000

BEH n° 14/2002 , p : 57-59

4 - Poulain B , Humeau Y

Le mode d'action des neurotoxines botuliques : aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires

Annales de réadaptation et de médecine physique 46 (2003) ,265-275

5 - Hausfater P, Bossi P

Risques bactériologiques

EMC , Urgences, 25-030-H-20, 2005

6 - Service de Bactériologie 2002 - 2003

Bactériologie - Les bacilles à gram positif sporules, p : 80-81

Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière

7 - AVRIL J.L, DABERNAT H., DENIS F., MONTEIL H.

Bactériologie clinique ,2^{ème} édition , ellipses, copyright 1992 p 338 - 348

8 - Karsenty G, Corcos J , Schurch B , Ruffion A , Chartier-Kastle E

Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A

Progrès en Urologie (2007), 17 568-575

9- Veres C

Toxine botulique

EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-360-A-10, 2000, 4 p

10 –Bouchereau khamdaranikorn F.

La toxine botulique dans la sialorrhée chez les patients SLA et parkinsoniens

Université de Nante, Faculté de Medecine , Thèse n° 27 , Année 2006

11 – Arnon SS, Schechter R, Inglesby T V, Henderson D A, Bartlett J G, Ascher M S, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O’Toole T, Parker G, Perl T M, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K,

Botulinum Toxin as a Biological Weapon, Medical and Public Health Management

JAMA. 2001;285:1059-1070

12 - Hugeron C. , Denys P.

Actualités sur l’utilisation des toxines botuliques

EMC- Podologie Kinésithérapie 1 (2004) 30-37

13- Popoff M., Carlier J.-P., poulain B.

Botulisme

EMC, Maladies infectieuses, 8-038-H-50, 2009

14 - Durand A , Serment G

Toxines botuliques : utilisation pratique

Annales de réadaptation et de médecine physique 46 (2003) 386-388

15 - Gamé X , Karsenty G

Toxine Botulique en Pratique en Urologie

Progrès en urologie. Formation médicale continue. 2006, vol.16, n°4, pp.24-27

16 - Simonetta-Moreau M :

Les indications neurologiques de la toxine botulique en 2009

Neurologie.com 2009 ; 1 (5) : 155-8

17 - Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert L :

Principes d’action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l’hyperactivité vesicale

Annales d’urologie 39 (2005) 105-115

18 - P K Nigam, Anjana Nigam

BOTULINUM TOXIN

Indian J Dermatol. 2010 Jan-Mar; 55(1): 8-14.

19 - HAMMOUTICHE F.Z.

L'infirmité motrice cérébrale et toxine botulique A

Université Sidi Mohammed Ben Abdallah, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Thèse n°169, Année 2008

20 - www.assurancemaladie.ma/anam.php

Agence Nationale de l'Assurance Maladie(ANAM), guide des médicaments remboursables

21 - El Fellah H , Zakaria Y , Fassi Fehri H , Badet L, Martin X :

Greffe rénale et uropathie obstructive du bas appareil traitée par Botox : à propos d'un cas.

Progrès en urologie (2008) 18, 132—135

22 - G. Amarenco :

Toxine botulique et périnéologie

Pelvi-périnéologie (2006) 1: 41-44

23 - Parratte B , Bonniaud V, Tatu L, Metton G, Michel F, Cosson A, Monnier G :
Dyssynergie vésico-sphinctérienne et toxine botulique .

Annales de réadaptation et de médecine physique 46 (2003) 319-325

24 - M. Zannoud, M. Ghadouane, M. Alami, H. Jira, E.H. Kasmaoui, M. Abbar :

La dyssynergie vésicosphinctérienne : présentation de quatre cas et revue de la littérature .

Annales d'Urologie 2002 ; 36 : 132-7

25 - COMPERAT E.,REITZ A., MOZER P., ROBAIN G., DENYS P.,CHARTIER-KASTLER E. :

Innervation sensitive de la vessie : implications cliniques et thérapeutiques.

Progrès en Urologie (2007), 17, 5-11

26 - Yalla SV, Blunt KJ, Fram BA, Constantinople NL, Gittes RF.

Detrusor-urethral sphincter dyssynergia.

J Urol 1977;118:1026-9.

27 - Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AAH, Labib KB.

Detrusor-external sphincter dyssynergia.

J Urol 1981;125:542-4.

28 - Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AAH, Labib KB.

Detrusor-external sphincter dyssynergia: a detailed electromyographic study.

J Urol 1981;125:545-8.

29 - Leberton F, Petit H, Wiart L, Gaujard E, Ferrière JM, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M

Traitement de la dyssynergie vésico-sphinctérienne par la toxine botulinique A :étude prospective chez 27 patients.

Ann Réadapt Méd Phys 1999 ; 42 : 136-41.

30 - Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Le Bot MP, Crouy AC, Durufle A, Edan G, Brissot R.

Les complications urologiques de la sclérose en plaque : étude des facteurs de risques.

Ann Réadapt Méd Phys 1998 ; 41 : 155-8.

31- Parekh DJ, Pope JCIV, Adams MC, Brock JW.

The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction.

J Urol 2001 ; 165 : 215-8.

32 - Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E.

Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients.

J Urol 1992;145: 535-7.

33 - Amarenco G, Bosc S, Boiteau F.

Complications urologiques de la sclérose en plaques, 180 cas.

Presse Med 1996;25:1007-10.

34 - Blaivas JG, Barbalias G.

Detrusor external dyssynergia in men with multiple sclerosis: an unusual urologic condition.

J Urol 1984;131: 91-4.

35-Gallien P, Le Bot-Le Borgne MP, Nicolas B, Robineau S, Toulouse P, Brissot R,et al.

Les troubles urinaires dans la sclérose en plaques : intérêt du bilan urodynamique.

J Urol 1994;100:294-8.

36 - Leberton F.

La dyssynergie vésicosphinctérienne : quels traitements proposer ?

Ann Réadapt Méd Phys 1999 ; 42 : 162-4.

37 - McFarlane JP, Foley SJ, Sanah PJR.

Ballon dilatation of the external urethral sphincter in the treatment of detrusorsphincter dyssynergia.

Spinal Cord 1997 ; 35 : 96-8.

38-Chartier-Kastler E, Rund Bosch JL, Perrigot M, Chancellor MB, Richard F, Denys P.
Long term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperflexia.

J Urol 2000 ; 164 : 1476-80.

39 - Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD.

Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients.

J Urol 1988;139:919-22.

40 - Schurch B.

What is new in detrusor-sphincter dyssynergia treatment in spinal cord injury patients?

Neuro Rehab 1998;10:267-79.

41 - Gallien P, Verin M, Robineau S, de Crouy AC, Nicolas B, Le Bot MP, et al.

Intérêt de la toxine botulique dans le traitement des dyssynergies vésico-sphinctériennes.

Ann Réadaptation Méd Phys 1996;39:473-8.

42 - Gallien P, Robineau S, Verin M, Le Bot MP, Nicolas B, Brissot R.

Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin.

Arch Phys Med Rehabil 1998;79:715-7.

43 - Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le Breton F, Ferrière JM, Lagueny A, et al.

Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease.

Spinal Cord 1998;36:91-4.

44 - de Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM, et al.
Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-
controlled study in 13 patients with spinal cord disease.
Eur Urol 2002;42:56-62.

45 - Gilles KARSENTY, Jacques CORCOS , Brigitte SCHURCH :
Toxines botuliques : applications urologiques .
Progrès en Urologie (2006), 16, 263-274

46 - P. Gallien - B. Nicolas - S. Petrilli - A. Durufle - E. Chartier-Kastler - A. Ruffion
Traitements pharmacologiques intra-sphinctériens en neuro-urologie
Progrès en Urologie (2007), 17 512-514

47 - Schurch B, Hauri D, Largo M, Kreienbühl B, Meyer E, Rossier AB.
Effets de la toxine botulinique A sur le sphincter strié périurétral des vessies
neurogènes.
J Urol (Paris) 1990;96:375-80.

48 - Brigitte Schurch, Juerg Hodler, Bilijana Rodic :
Botulinum A toxin as a treatment of detrusorsphincter dyssynergia in patients with
spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections.
Journal of Neurology,Neurosurgery, and Psychiatry 1997;63:474-476

49 - Dykstra DD, Sidi AA.
Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-
blind study.
Arch Phys Med Rehab 1990;71:24-6.

50 - Gallien P, Reymann J-M, Amarenco G, Nicolas B, de Sèze M, Bellissant E :
Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A
toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1670-1676.

51 - Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.
The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the
Standardisation Sub-committee of the International Continence Society.
Neurourol Urodyn 2002;21:167-78

- 52 - E. Chartier-Kastler*, D. Castro Diaz, D. De Ridderb, K. Everaertc, K.-D. Sievertd, M. Spinelli e, P. van Kerrebroeckf
Le point sur les traitements de seconde ligne de l'hyperactivité vésicale idiopathique
Progrès en urologie (2009) 19, 530—537
- 53 - P. Grise *, Y. Daoudi, Y. Tanneau, L. Sibert
Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale
Annales d'urologie 39 (2005) 105–115
- 54 - SCHURCH B.
Toxine botulique et hyperactivité vésicale
Acta Endoscopica Volume 34 - N ~ 4- 2004 583-584
- 55 - 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.
- 56 - South MM, Romero AA, Jamison MG, Webster GD, Amundsen CL.
Detrusor overactivity does not predict outcome of sacral neuromodulation test stimulation.
Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007;18:1395—8.
- 57 - Y. Bentaleba, E. Castel-Lacanalb, F. Sallusto a, X. De Boissezonb, B. Malavauda, P. Marqueb, P. Rischmanna, X. Gaméa
Étude prospective des résultats cliniques et urodynamiques des injections intradétrusoriennes de toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène
Progrès en urologie (2008) 18, 449—455
- 58 - B. Perrouin-Verbea*, A. Ruffionb, X. Gaméc, P. Denysd, J. Kerdraone, G. Karsentyf, M. de Sèzeg, F. Haabh, C. Saussinei, J.-M. Solerj, G. Amarencok, E. Chartier-Kastlerl
Critères de décision et recommandations de bonne pratique clinique pour la première injection intradétrusorienne de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor
Progrès en urologie (2009) 19, 372—382

- 59 - Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ and Anand P:
Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity.
J Urol. 174: 977-82; discussion 982- 3, 2005.
- 60 - Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB and Smith CP:
Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury.
Neurochem Int. 45: 987-93, 2004.
- 61 - Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB and Chancellor MB:
Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis.
Urology. 64: 871-5; discussion 875, 2004.
- 62 - Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Macchioni L, Bini V, Goracci G and Porena M:
Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity.
J Urol. 175: 2341-4, 2006.
- 63 - Bonniaud V, Bryant D, Parratte B, Guyatt G.
Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire:SF-Qualiveen.
J Urol 2008;180:2592—8.
- 64 - Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G and Hauri D:
Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results.
J Urol. 164: 692-7, 2000.*
- 65 - Karsenty G, Boy S, Reitz A, Knapp PA, Bardot P, Tournebise H, Fortanier C, Loundou A, Bladou F, Serment G *et al.*
Botulinum toxin-A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI)- A prospective randomized study to compare 30 vs. 10 injection sites.
Neurourol Urodyn. 24: p 401-598, abstract N°93, 2005.

66 - Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL.

The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence.

J Urol 2004;172:2316-20

67 - L. Peyrat

Une injection détrusorienne de toxine botulique

Pelv Perineol (2006) 1: NS22

68 - Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel H.

Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results.

Urology 2002;59:325-8.

69 - Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al.

European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity.

Eur Urol 2004;45:510-5.

70 - Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Ismael S, Haab F, et al.

Botulinum toxin A (Botox®) in neurogenic urinary incontinence: results from a multicentre randomised, controlled trial.

Neurolo Urodyn 2004;23: 609-10.

71 - Grosse JO, Kramer AE, Löchner-Ernest D, Stöher M.

Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence.

Eur Urol 2003;2(suppl):141.

72 - Schmid DM, Schuch B, John H, Hauri D.

Botulinum toxin injections to treat overactive bladder [abstract 516].

Eur Urol [suppl] 2004;3:131.

73 - Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT.

Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience.

Urology 2004;63:1071-5.

74 - Kuo HC.

Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents.

Urology 2004;63:868–72.

75 - Schurch B and Corcos J:

Botulinum toxin injections for paediatric incontinence.

Curr Opin Urol. 15: 264-7, 2005.

76 - Dyskra DD, Pryor J, Goldish G.

Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report.

Arch Phys Med Rehabil 2003;84:1399–400.

77 - Reitz A, Schurch B.

Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity.

J Urol 2004;171(2Pt1):804–5.

78 - Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G.

Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity.

J Urol 2004;171(2Pt1):802–3.

79 - Dyskra D, Enriquez A, Valley M.

Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study.

Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003;14:424–6.

80 - J. Ferchaud, B. Deval

Cystite interstitielle

Pelv Perineol (2006) 1: 117–124

81 - P. Mouracadea, C. Saussinea,

La cystite interstitielle en 2008

Progrès en urologie (2008) 18, 418—425

82 - Hanno PM, Levin RM, Monson FC, et al.

Diagnosis of interstitial cystitis.

J Urol 1990;143:278—81 [comments].

- 83 - Moldwin RM, Evans RJ, Edward J Stanford, Matt T Rosenberg.
Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis.
Urology 2007;69:73—81.
- 84 - Parsons CL, Koprowski PF.
Interstitial cystitis: Successful management by increasing urinary voiding intervals.
Urology 1991;37:207—12.
- 85 - Chancellor MB, Yoshimura N.
Treatment of interstitial cystitis.
Urology 2004 ; 63 (3 suppl 1) : 85-92.
- 86 - M. DRISSI, I. LAJI, T. KARMOUNI, K. TAZI, K. EL KHADER, A. KOUTANI, A. IBN
ATTYA, M. HACHIMI
TOXINE BOTULIQUE ET CYSTITE INTERSTITIELLE
J Maroc Urol 2008 ; 11 : 5-7
- 87 - X. Gaméa*, S. Bartb, E. Castel-Lacanalc, M. De Sèzed, G. Karsentye, J.-J.
Labatf, J. Rigaudf, M.C. Scheiber-Nogueirag, A. Ruffiong, comité de neuro-urologie
de l'Association française d'urologie
Les traitements de recours dans la cystite interstitielle
Progrès en urologie (2009) 19, 357—363
- 88 - Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB.
Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis.
Urology 2004 ; 64 : 871-5.
- 89 - Carl S, Grosse J, Laschke S.
Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin Type A.
Eur Urol Suppl 2007 ; 6 : 248.
- 90 - Ramsay A, Small D, Conn G.
Intravesical botulinum toxin type A in interstitial cystitis.
Eur Urol Suppl 2007 ; 6 : 248.
- 91 - Davies AM, Chahal R, Inman R, Urwin G.
Intravesical botulinum A toxin (Botox) - Does it have a role in the management of
interstitial cystitis ?
Eur Urol Suppl 2006 ; 5 : 222.

- 92 - Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, Chiang PH, Chancellor MB.
Intravesical botulinum toxin A administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats.
J Urol 2004; 172 : 1529-32.
- 93 - Rapp DE, Turk KW, Bales GT, Cook SP.
Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder.
J Urol 2006 ; 175 : 1138-42.
- 94 - Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA.
Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to *Clostridium botulinum* neurotoxins.
Toxicon 2000 ; 38 : 245-58
- 95 - Blersch W, Schulte-Mattler WJ, Przywara S, May A, Bigalke H, Wohlfarth K.
Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans : a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study.
J Neurol Sci 2002 ; 205 : 59-63.
- 96 - Krämer HH, Angerer C, Erbguth F, Schmelz M, Birklein F.
Botulinum toxin A reduces neurogenic flare but has almost no effect on pain and hyperalgesia in human skin.
J Neurol 2003 ; 250 : 188-93.
- 97 - A. QARRO, Y. EL HARRECH, J. CHAFIKI, F. HAJJI, T. OULD ISMAIL, J. SOSSA, A. JANANE, A. AMEUR, M. ABBAR
TOXINE BOTULINIQUE A : ALTERNATIVE AU TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE
J Maroc Urol 2010 ; 18 : 27-32
- 98 - DOGGWEILER R., ZERMANN D.H., ISHIGOOKA M., SCHMIDT R.A.:
Botox-induced prostatic involution.
Prostate, 1998 ; 37 : 44-50.
- 99 - Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A
Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study.
Urology. (2003 Aug) 62(2): 259-64

100 - Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB
Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates.
Urology. (2005 Oct) 66(4): 775-9

101 - Guercini F, Giannantoni A, Bard RL, et al. (2005)
Intraprostatic botulinum toxin injection in patients with severe benign prostatic hyperplasia: a multicenter feasibility study [abstract 1387].
J Urol. 173(4 suppl): 376

102 - Park DS, Cho TW, Lee YK, Lee YT, Hong YK, Jang WK (2006 Oct 31)
Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia.
Yonsei Med J. 47(5): 706-14

103 - Larson TR, Huidobro C, Acevedo C, et al.
Intraprostatic injection of botulinum toxin in the treatment of symptomatic LUTS, including sequential MRIs for accurate changes in size of the prostate [abstract 1386].
J Urol. (2005)173(4 suppl): 376

104 - KUO H.C. :
Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates.
Urology, 2005 ; 65 : 670-674.

105 - S. Ben Rhouma, J.-F. Hermieu
Intérêt et perspectives d'utilisation de la toxine botulique dans l'hypertrophie bénigne de la prostate
Pelv Perineol (2008) 3: 112-11

106 - CHUANG Y.C., HUANG C.C., KANG H.Y., CHIANG P.H., DEMIGUEL F., YOSHIMURA N., CHANCELLOR M.B.
Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland.
J.Urol., 2006 ; 175 : 1158-1163.

- 107 - Romain CAREMEL, Baptiste ALBOUY, Aude De FOURMESTRAUX, Yves TANNEAU, Philippe GRISE
Premiers résultats de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate
Progrès en Urologie (2007), 17, 796-800
- 108 - Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA.
Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain?
Eur Urol 2000;38:393-9.
- 109 - SMITH C.P., O'LEARY M., ERICKSON J., SOMOGYI G.T., CHANCELLOR M.B. :
Botulinum toxin urethral sphincter injection resolves urinary retention after pubovaginal sling operation.
Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct., 2002 ; 13 : 185-186.
- 110 - D. Dressler
Botulinum toxin drugs: future developments
Journal of Neural Transmission Volume 115, Number 4, 575-577
- 111 - P K Nigam, Anjana Nigam
BOTULINUM TOXIN
Indian J Dermatol. 2010 Jan-Mar; 55(1): 8-14.
- 112 - A. Apostolidis, C. J. Fowler
The use of botulinum neurotoxin type A (BoNTA) in urology
J Neural Transm (2008) 115: 593-605
- 113 - Anand K. Patel, Jacob M. Patterson, Christopher R. Chapple Botulinum Toxin Injections for Neurogenic and Idiopathic Detrusor Overactivity: A Critical Analysis of Results
European Urology 50 (2006) 684-710
- 114 - KUO H.C.
Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction.
J. Urol., 2003 ; 170 : 1908-1912.

- 115 - PHELAN M.W., FRANKS M., SOMOGYI G.T., YOKOYAMA T., FRASER M.O., LAVELLE J.P., YOSHIMURA N., CHANCELLOR M.B.
Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction.
J. Urol., 2001 ; 165 : 1107-1110.
- 116 - SMITH C.P., NISHIGUCHI J., O'LEARY M., YOSHIMURA N., CHANCELLOR M.B
Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra.
Urology, 2005 ; 65 : 37-41.
- 117 - FOWLER C.J., BETTS C.D., CHRISTMAS T.J., SWASH M., FOWLER C.G. :
Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women.
Br. J. Urol., 1992 ; 70 : 387-389.
- 118 - KUO H.C.
Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity.
Urology, 2003 ; 61 : 550-554.
- 119 - Parratte B, Monnier G.
Traitement sélectif fonctionnel de « l'hypertonie » sphinctérienne par la toxine botulique, Résultats préliminaires.
XXe congrès de la Sifud – Annecy –. Mai 1997. p. 93.
- 120 - Kuo H.
Effectiveness of periurethral botulinum toxin injection in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity and non-relaxing urethra. Neurourol Urodyn 2002;21:387-8.
- 121 - B. Schurch · A. Reitz
Botulinumtoxin in der Urologie : Indikationen und Ergebnisse
Urologe [A] 2004 · 43:1410-1415
- 122 - Everaert K., Plancke H., Lefevere F., Oosterlinck W.
The urodynamic evaluation of neuromodulation in patients with voiding dysfunction.
Br J Urol, 1997,79,702-7.

- 123 - Jorgensen T.M., Djurhuus J.C., Schroder H.D.
Idiopathic detrusor sphincter dyssynergia in neurologically normal patients with voiding abnormalities.
Eur Urol, 1982, 8, 107-10.
- 124 - Opsomer R., Feyarts A., Wese F.X.
La dyssynergie vésico-sphinctérienne fonctionnelle.
in: L'hypertonie périnéale. DaTeBe eds. Paris, 2004, pp. 81- 92.
- 125 - Kavia R.B., Datta S.N., Dasgupta R., Elneil S., Fowler C.J.
Urinary retention in women: its causes and management.
BJU Int, 2006.97.281-7.
- 126 - Deindl F.M., Vodusek D.B., Bischoff C., Hofmann R., Hartung R.:
Dysfunctional voiding in women: which muscles are responsible?
Br J Urol, 1998,82,814-9.
- 127 - Fowler C.J., Christmas T.J., Chapple C.R., Parkhouse H.F., Kirby R.S.,
Jacobs H.S.
Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction,
and polycystic ovaries: a new syndrome?
Bmj, 1988, 297, 1436-8.
- 128 - Swim M.J., Wiseman O.J., Lowe E., Fowler C.J.
The cause and natural history of isolated urinary retention in young women.
J Urol, 2002, 167, 151-6.
- 129- Renard O., Ballanger Ph., Robert G.
L'utilisation de la toxine botulique dans l'hyperplasie bénigne de la prostate.
Progrès FMC, 2010, 20, 3, F 90- F 95