

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 160

PLACE DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS
LE TRAITEMENT DE L'HYPERACTIVITE VESICALE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abdellah TAZI

Né le 07 Novembre 1983 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Toxine botulique - Hyperactivité vésicale - Hyperactivité détrusorienne

Incontinence - Qualité de vie.

JURY

Mr. M. ABBAR

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. AMEUR

Professeur Agrégé d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. M. GHADOUANE

Professeur Agrégé d'Urologie

JUGES

Mr. Y. NOUINI

Professeur d'Urologie



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUADA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAoui Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAoui Abbas
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafac*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie

234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie

328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique

378. Pr. EL FENNI Jamal*
379. Pr. EL HANCHI Zaki
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOUIRIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtiassam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

* Enseignants Militaires

Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

*A mes très chers parents,
RABEA et MAHDI*

C'est pour moi un jour d'une très grande importance car je sais que vous êtes à la fois fiers et heureux de voir le fruit de votre éducation et de vos efforts inlassables.

Aucun mot, aussi fort soit-il, ne saurait honorer tout l'amour, toute la tendresse, toute l'attention et tout le dévouement que vous m'avez apporté, à leur juste valeur.

C'est grâce à vous que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui et je vous en serai éternellement reconnaissant.

Vous êtes pour moi un modèle de réussite, d'intégrité et de droiture et un exemple à suivre.

Je vous aime.

A mes très chers frères et sœur :

LINA, OTHMANE et ADIL

Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de mon amour, de mon affection pour vous et de ma gratitude,

Vous m'avez apporté tant de joie et de bonheur,

Je suis fier de vous avoir auprès de moi

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et prospérité,

Que Dieu vous réserve un avenir serein.

*A ma grand-mère FATIMA
et à mon oncle MOHAMMED*

*Vous avez participé à mon éducation et je vous
en serai reconnaissant toute ma vie,
Que Dieu vous aide à surmonter les difficultés
de la vie et à trouver la paix,*

A la mémoire de mes grands-parents,

*J'aurais aimé que vous soyez parmi nous
pour partager ce bonheur avec nous.
Je vous dédie ce travail et puisse Dieu tout puissant
vous avoir dans sa sainte miséricorde.*

*A ma grande famille, de par le nombre (tbark allah ☺)
et de par l'attachement et la gratitude que j'ai pour vous,
Les familles TAZI, MESBAHI OLOUAIN, GHAITI,
BERRADA, LAHLOU, LEBBAR, BOUANANE.*

*Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils et tout ce que vous
avez pu nous apporter dans cette vie,
Que Dieu nous aide à rester unis.*

*A tous les membres de la Famille BETTICH
A tous les membres de la Famille BADREDDINE
A tous les membres de la Famille MOUSSAID
A tous les membres de la Famille TAZI- BENZEKRI
A tous les membres de la Famille BENJELLOUN-SEFIANI
A tous les membres de la Famille MENGAD-BENBRAHIM
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux,
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

*A tous mes amis intimes Amine Ghaiti, Amine Badreddine,
Diana Abboud, Yassine Moussaid.*

*Votre soutien constant et inconditionné
me marquera pour toujours.*

*J'ai pour vous une grande affection et un profond
respect pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

A Zineb BETTICH,

Je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, je n'aurais pas pu accomplir ce travail sans ton aide inestimable,

Tu as été pour moi une amie, un exemple, une conseillère, et bien plus encore,

Tu as été à mes côtés pendant les moments les plus difficiles que j'ai traversé et tu m'as soutenu, tu as été pour moi une véritable muse,

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude ni mon respect pour toi,

Ton cœur est grand et bon,

Merci pour tout et merci d'être comme tu es,

Que Dieu te préserve et te guide sur le droit chemin, qu'il t'offre un avenir plein de bonheur, de joies, de santé, de prospérité et qu'il t'aide à obtenir tout ce à quoi tu aspirés.

*A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur M. ABBAR
Professeur d'Etudes Supérieures en Urologie
à la Faculté de Médecine
Et Chef de pôle Reins-Urologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V-Rabat*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et de notre plus profond respect.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur A. AMEUR,
Professeur Agrégé d'Urologie à la Faculté de Médecine
Et Chef du service d'Urologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V-Rabat*

Nous vous remercions, cher Maître, de la bienveillance que vous nous avez réservé en nous inspirant ce travail. Vous n'avez jamais hésité à nous réserver une large part de votre temps pour nous diriger et nous conseiller dans l'élaboration de ce travail.

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à notre travail.

*A notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur le Professeur M. GHADOUANE
Professeur Agrégé d'Urologie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat*

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à notre travail.

Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre plus profond respect.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur Y.NOUINI
Professeur d'Etudes Supérieures
en Urologie à l'Hôpital Ibn Sina-Rabat*

*Nous sommes touchés par l'immense honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres du jury de notre thèse.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail l'expression de notre
admiration et de nos sincères remerciements.*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
1. Anatomie descriptive de la vessie :.....	3
1.1 Situation et rapports.....	3
1.2 Forme :.....	14
1.2.1 Vessie vide :	14
1.2.2 Vessie pleine :	14
1.3 Configuration intérieure :	15
1.4 Structure :	16
1.5 Vascularisation :	16
1.5.1 Artérielle :	18
1.5.2 Veineuse :	18
1.6 Innervation:	20
1.6.1 Le système nerveux périphérique :.....	21
1.6.1.1 La voie somatique :	21
1.6.1.2 Les voies végétatives :.....	21
La voie parasympathique :	21
La voie sympathique :.....	22
1.6.1.3 Les voies afférentes :.....	23
Les fibres A- Δ :.....	23
Les fibres C :.....	24

1.6.2 Le système nerveux central :	24
1.6.2.1 Les centres médullaires :	24
Le centre somatique sacré :	24
Le centre parasympathique sacré :	26
Le centre sympathique dorsolombaire	26
1.7 LE Contrôle supra spinal de l'appareil vesicosphincterien :	27
1.7.1 Les centres bulbo-protubérantiels :	27
1.7.2 La substance grise péri-aqueducule :	28
1.7.3 L'hypothalamus :	28
1.7.4 Le cervelet :	28
1.7.5 Les centres corticaux et sous corticaux :	28
1.8 La neuromédiation dans le contrôle vesico-sphincterien :	30
1.8.1 Le système parasympathique ou cholinergique :	31
1.8.2 Le système sympathique ou adrénergique :	32
1.8.2.1 La noradrénaline et l'adrénaline :	32
1.8.2.2 La dopamine :	33
1.8.3 Les systèmes non adrénergiques et non cholinergiques (NANC) :	33
2. Physiologie du bas appareil urinaire :	34
2.1 LA Continence au repos :	34
2.2 La phase mictionnelle :	34
2.3 La coordination vesicosphincterienne :	37

2.4 La continence volontaire :	37
3. Physiopathologie :	38
3.1 Physiopathologie des neurovessies :	38
3.1.1 La vessie neurologique centrale :	39
3.1.2 La vessie neurologique périphérique :	40
3.1.3 La vessie neurologique mixte :	40
3.2 LA DYSSYNERGIE VESICO-SPHINCTERIEENNE :	40
3.3 LE SYNDROME D'HYPERACTIVITE VESICALE [25, 26] :	41
3.3.1. L'hyperactivité détrusorienne phasique :	42
3.3.2 Hyperactivité détrusorienne terminale :	42
3.3.3 Incontinence par hyperactivité détrusorienne :	43
3.3.4 Hyperactivité détrusorienne neurogène :	43
3.3.5 Hyperactivité détrusorienne idiopathique :	43
4. Traitement:	44
4.1 But :	44
4.2. Moyens :	44
4.2.1. Traitement pharmacologique :	44
4.2.1.1 Les anticholinergiques muscariniques :	44
L'oxybutynine (Ditropan®).....	44
La toltérodine (Détrusitol®).....	46
Le chlorure de trospium (Céris®).....	46
La darifénacine (Emselex®)	47

La solifénacine (Vésicare®).....	47
4.2.1.2 Les ouvreurs des canaux potassiques :	48
4.2.1.3 Les agents adrénérgiques :	48
Alpha adrénérgiques	48
Béta-adrénérgiques.....	48
4.2.1.4 Les molécules d'action mixte :	49
La desmopressine (Minirin®).....	49
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine	49
4.2.1.5. Le traitement hormonal :	50
4.2.2. Les thérapeutiques endovésicales :	50
4.2.2.1 La toxine botulique (Botox®, Dysport®).....	50
4.2.2.2 L'oxybutynine (Ditropan®)	50
4.2.2.3 Le chlorure de trospium (Céris®) :	51
4.2.2.4 Les inhibiteurs calciques :	51
4.2.2.5 Les substances vanilloïdes :	51
4.2.2.6 La capsaïcine :	52
4.2.2.7 La résinifératoxine :	52
4.2.3 Les Traitements chirurgicaux :	53
4.2.3.1 La cystoplastie d'agrandissement :	53
4.2.3.2 Les techniques de dénervation chirurgicale :	54

4.2.3.3 Interventions sur les racines sacrées :	54
Les blocs anesthésiques sélectifs des racines sacrées :	54
L'alcoolisation des racines sacrées :	55
La thermocoagulation de la racine sacrée par radiofréquence :	55
Les radicotomies sacrées :	55
4.2.3.4 Neurotomies pelviennes périvésicales :	55
4.2.3.5 Les interventions sur la vessie :	56
La cystolyse :	56
La transection vésicale (cysto-cystoplastie) :	56
La distension vésicale :	56
4.2.4 La neuromodulation :	56
4.3. Les indications :	58
5. La toxine botulique :	60
5.1 Clostridium botulinum :	60
5.2 Structure moléculaire de la toxine botulique	62
5.2.1 De la forme monocaténaire a la forme active bicatenaire :	62
5.2.2 Les toxines complexes :	63
5.2.3 Les NTBo sont des métallo-protéases à Zinc :	65
5.3 Les grandes étapes du mécanisme d'action cellulaire des NTBO :	65
5.3.1. La liaison à un récepteur :	68

5.3.2 L'internalisation : endocytose et translocation :	69
5.3.3 Une action intra-neuronale conduisant à l'inhibition de la libération du transmetteur	70
5.4 Applications thérapeutiques de la toxine botulique :	72
5.4.1 La toxine en usage clinique :	72
5.4.2 Applications urologiques :	73
La dyssynergie vésico-sphinctérienne	73
Rétention urinaire	75
Hyperactivité vésicale idiopathique	75
Traitement des sténoses urétrales récidivantes	76
Traitement des cystites interstitielles	76
MATERIEL ET METHODES	78
RESULTATS	86
DISCUSSION	94
CONCLUSION	107
CONCLUSION GENERALE	109
RESUME	110
ANNEXE	114
BIBLIOGRAPHIE	123

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Les figures

- Figure 1 :** Coupe sagittale médiane d'un bassin humain masculin. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition).....5
- Figure 2 :** Coupe sagittale médiane d'un bassin humain féminin. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition)
- La partie postérieure de la face postéro-inférieure de la vessie correspondant au bas-fond vésical, répond chez la femme au col utérin et chez l'homme aux conduits spermatiques (les vésicules séminales et les ampoules des canaux déférents) et au rectum.....6
- Figure 3 :** Vue supérieure d'une coupe transversale montrant les rapports de la vessie chez la femme. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition).....8
- Figure 4 :** Vue supérieure d'une coupe transversale montrant les rapports de la vessie chez l'homme. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition).....9
- Figure 5 :** Vue supérieure d'une coupe transversale des rapports de la vessie avec les différents fascias endo-pélviens chez la femme. (Péritoine et tissu lâche alvéolaire enlevés) (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition)10
- Figure 6 :** En haut : Coupe sagittale montrant l'orientation et les éléments de soutènement de la vessie chez la femme.
- En bas : Vue supérieure d'une coupe transversale avec résection du péritoine et du fascia vésical montrant la situation et l'orientation de la vessie.
- (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition)11
- Figure 7 :** Coupes frontales des rapports de la vessie chez la femme (en haut) et l'homme (en bas). (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition)12
- Figure 8 :** Coupes transversales des rapports de la vessie, péritoine intact (en haut) et péritoine réséqué (en bas). (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition)13
- Figure 9 :** Coupe transversale montrant la vascularisation des uretères et de la vessie. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition)17
- Figure 10 :** Coupe transversale schématisant la vascularisation et les nœuds lymphatique du rein et de la vessie. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition).....19

Figure 11: Coupe transversale montrant l'innervation de l'appareil urinaire (rein, uretères et vessie). (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition).....	20
Figure 12: Innervation de la vessie et de l'urètre (d'après Buzelin).....	25
Figure 13: Réflexes intervenant dans l'automatisme vésico-sphinctérien	36
Figure 14: Structure fonctionnelle de la neurotoxine botulique (NTBo).	63
Figure 15: La composition des complexes toxines botuliques.....	64
Figure 16 : A. Liaison des neurotoxines aux neurones. B. internalisation des neurotoxines (endocytose et translocation) dans les terminaisons neuronales. C. inhibition de la libération du neurotransmetteur: l'acétylcholine.....	66
Figures 17-18: Mécanisme d'action de la toxine botulique.....	67
Figure 19: Posologies (en mg/24h) des traitements anticholinergiques, avant et après injection de toxine botulique A.	88
Figure 20 : volumes mictionnels et capacités cystomanométriques (mL) avant injection, puis à 1, 3 et 6 mois.....	89
Figure 21: Pression vésicale (cm H ₂ O) et compliance (mL/cm H ₂ O) avant injection, puis à 1, 3 et 6 mois.	90
Figure 22: Pressions urétrales maximales (cm H ₂ O), avant injection, à 1, 3 et 6 mois.....	90
Figure 23: Evolution des scores et indices du questionnaire Qualiveen (concerne l'ISPU), initialement, à 1, 3 et 6 mois de suivi.....	92
Figure 24 : Evolution des scores et indices du questionnaire Qualiveen (concerne la qualité de vie globale et la perception de la façon d'uriner), initialement, à 1, 3 et 6 mois de suivi.	92

Les tableaux

Tableau I : Récepteurs et médiateurs du bas appareil urinaire. (les récepteurs sont entre parenthèses, + et - indiquent l'effet activateur ou inhibiteur).....	30
Tableau II : Caractéristiques générales des patients	86
Tableau III : Modifications suite aux injections intradétrusoriennes de toxine botulique A, paramètres cliniques et urodynamiques.	87



Introduction



Le syndrome d'hyperactivité vésicale est un trouble majeur de l'appareil vésico-sphinctérien. Le traitement actuel de première intention est les anticholinergiques. Ils doivent cependant être utilisés chez les patients blessés médullaires à des posologies élevées pour inhiber les contractions détrusorienne non contrôlées. En pratique, leur utilisation confronte le clinicien à deux difficultés: la tolérance, d'autant plus cruciale du fait des doses importantes nécessaires et l'efficacité à long terme avec un taux d'échappement pouvant atteindre 30 %.

Nous nous proposons d'évaluer ici l'efficacité des injections de toxines botuliques A dans le détrusor comme traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène ou idiopathique.

L'utilisation de la toxine botulique en clinique a débuté dans les années 1980 dans le traitement des patients présentant des désordres musculaires de types hyperactifs. Depuis, son efficacité a été démontrée dans le cadre de nombreuses pathologies et son champ d'application ne cesse de s'élargir. Son utilisation dans le traitement de l'hyperactivité vésicale a été présentée pour la première fois en 1999.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer, à travers une étude prospective, non randomisée, ouverte, l'efficacité des injections intra-détrusoriennes de toxine botulique de type A chez les patients souffrant d'incontinence par hyperactivité détrusorienne neurogène ou idiopathique.

Nous avons évalué l'efficacité de cette approche thérapeutique en appréciant:

Le contrôle des épisodes d'incontinence, la prévention des dégradations de l'appareil urinaire ainsi que l'amélioration de la qualité de vie.

1. ANATOMIE DESCRIPTIVE DE LA VESSIE :

La vessie est un organe creux, dans lequel l'urine, qui s'écoule par les uretères, s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions. Elle assure des fonctions de réservoir et d'expulsion de l'urine. De sa structure musculaire lisse, de son organisation générale seront issues les options thérapeutiques vis-à-vis des dysfonctions vésicales.

1.1 Situation Et Rapports

La vessie est située dans la partie antérieure de la zone moyenne, viscérale, de la région sous-péritonéale du pelvis.

Chez l'homme, elle se situe entre, en avant, la symphyse pubienne et les pubis, en arrière, l'appareil génital représenté par les vésicules séminales et le rectum, en haut, le péritoine, en bas la prostate et le plancher pelvien et enfin latéralement, l'espace pelvi-rectal supérieur.

Chez la femme, elle est placée au-dessus du plancher pelvien, en avant de l'utérus et du vagin.

On soulignera que les caractères et les rapports de la vessie, sa situation générale, dépendent de la quantité d'urine qu'elle contient. Vide, la vessie est uniquement pelvienne. Pleine, elle dépasse le détroit supérieur et devient abdomino-pelvienne. Sa forme et ses dimensions varient également selon le sexe et l'âge.

La capacité physiologique de la vessie est très variable. Elle est de 300 ml en moyenne (150 à 500 ml), correspondant à un diamètre moyen de 6 à 8 cm. La

capacité vésicale maximale peut atteindre 2 à 3 litres.

On notera que la vessie est sensiblement plus large chez la femme, sa capacité est donc un peu plus grande.

La vessie est entièrement contenue dans une loge fibro-séreuse, la loge vésicale. Les rapports de la vessie se font par l'intermédiaire de cette loge.

La face supérieure répond par l'intermédiaire du péritoine aux anses grêles, au côlon pelvien, et parfois au caecum et à l'appendice s'ils sont bas situés. Chez la femme, elle répond en plus à l'utérus et aux ligaments larges.

La face antéro-inférieure répond à l'espace pré-vésical ou espace de Retzius limité par, en arrière l'aponévrose ombilico-prévésicale et en avant, la paroi antérieure de l'abdomen et du pelvis.

La partie antérieure de la base, et en particulier le trigone, répond, chez la femme, à la paroi antérieure du vagin et à l'urètre et chez l'homme, à la base de la prostate et l'urètre.

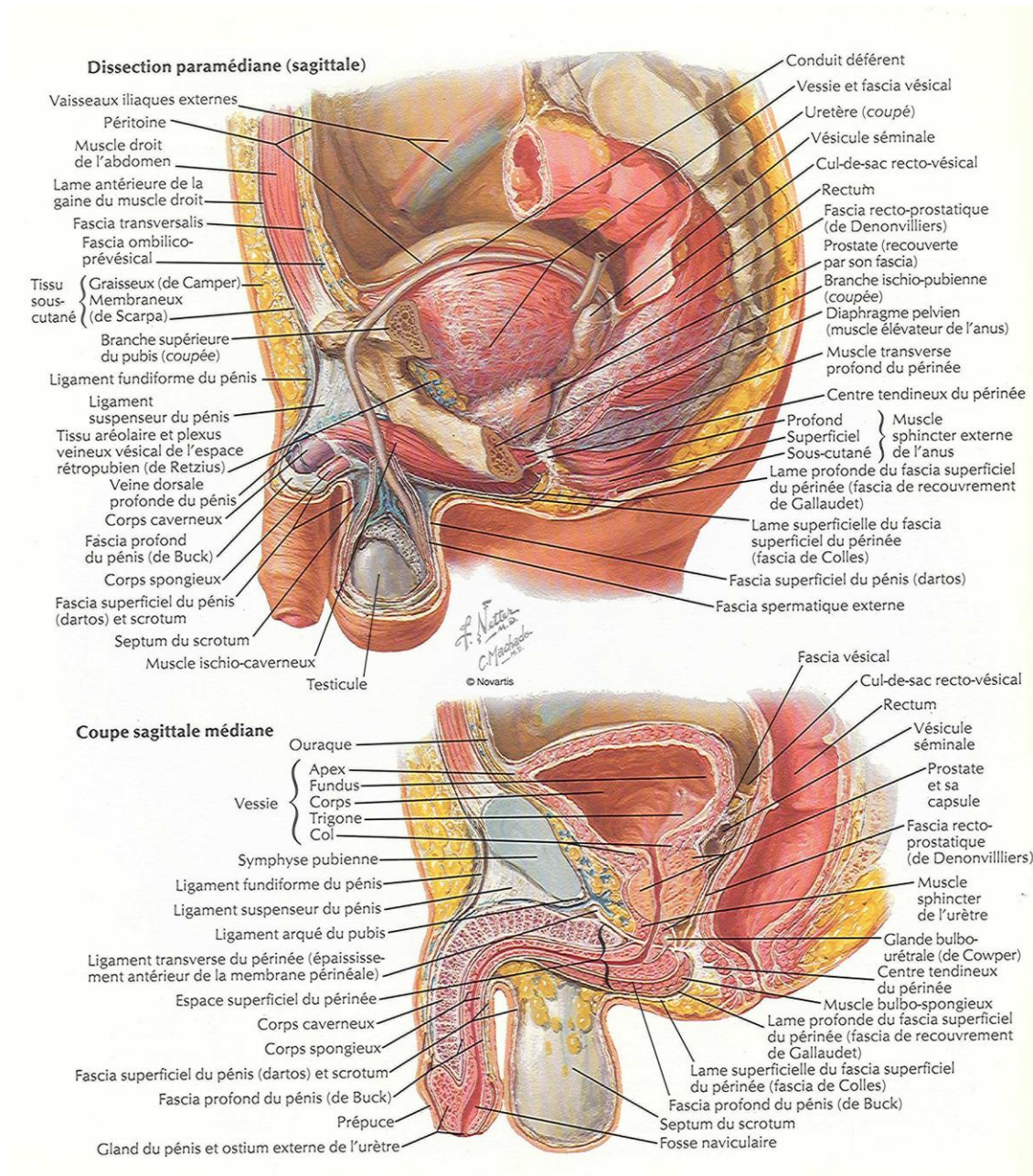


Figure 1 : Coupe sagittale médiane d'un bassin humain masculin. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

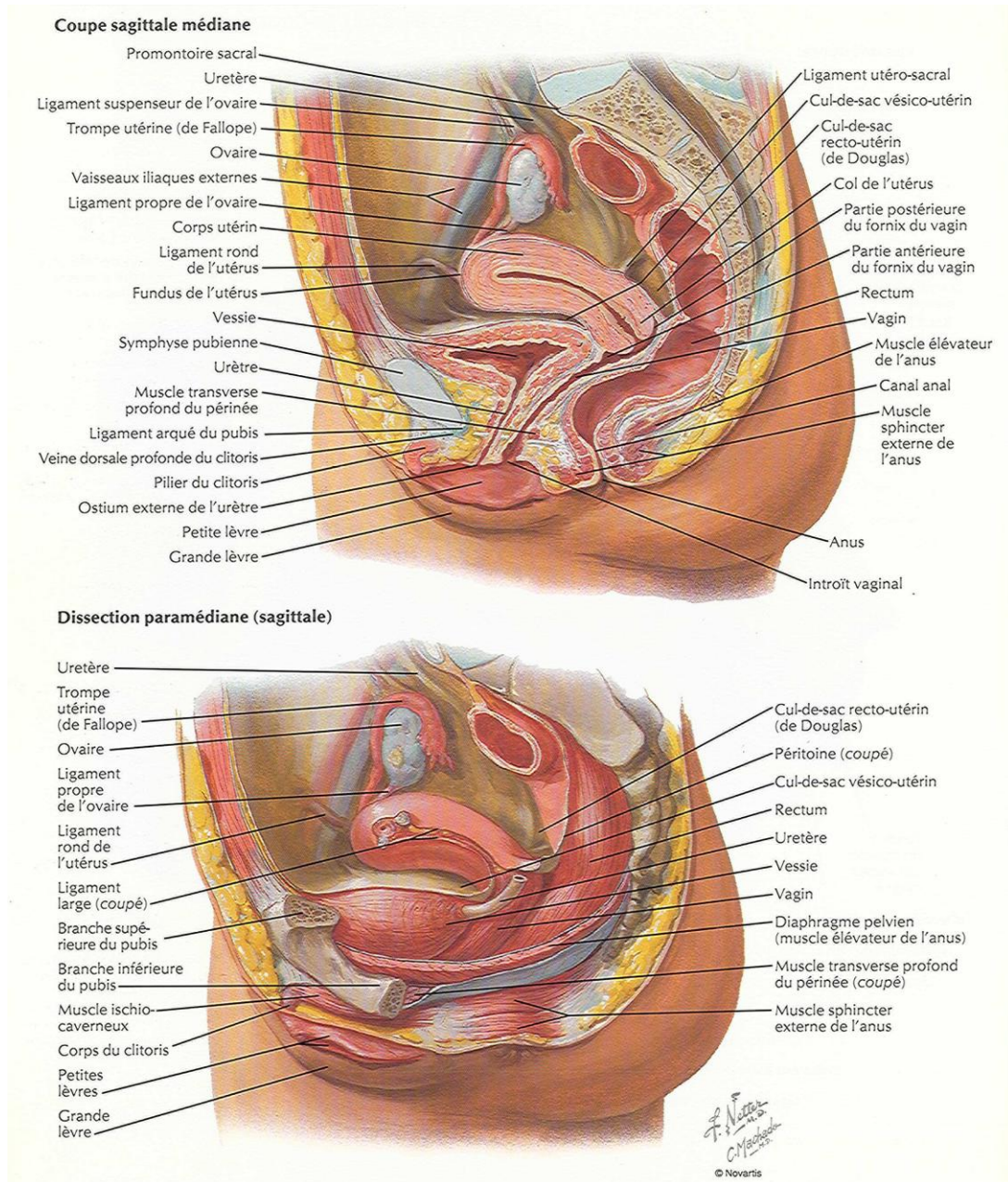


Figure 2: Coupe sagittale médiane d'un bassin humain féminin. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

La partie postérieure de la face postéro-inférieure de la vessie correspondant au bas-fond vésical, répond chez la femme au col utérin et chez l'homme aux conduits spermatiques (les vésicules séminales et les ampoules des canaux déférents) et au rectum.

Les bords latéraux de la vessie sont longés par les artères ombilicales, le cul-de-sac péritonéal

latéro-vésical et la partie latérale de l'espace de Retzius, avec également chez l'homme, le canal déférent.

Le bord postérieur répond, chez la femme, à l'isthme de l'utérus par l'intermédiaire du cul-de-sac péritonéal vésico-utérin et chez l'homme, au rectum par l'intermédiaire du cul-de-sac de Douglas.

L'angle antérieur ou sommet de la vessie donne attache à l'ouraque et répond aux deux replis latéraux du péritoine soulevé par les artères ombilicales [4].

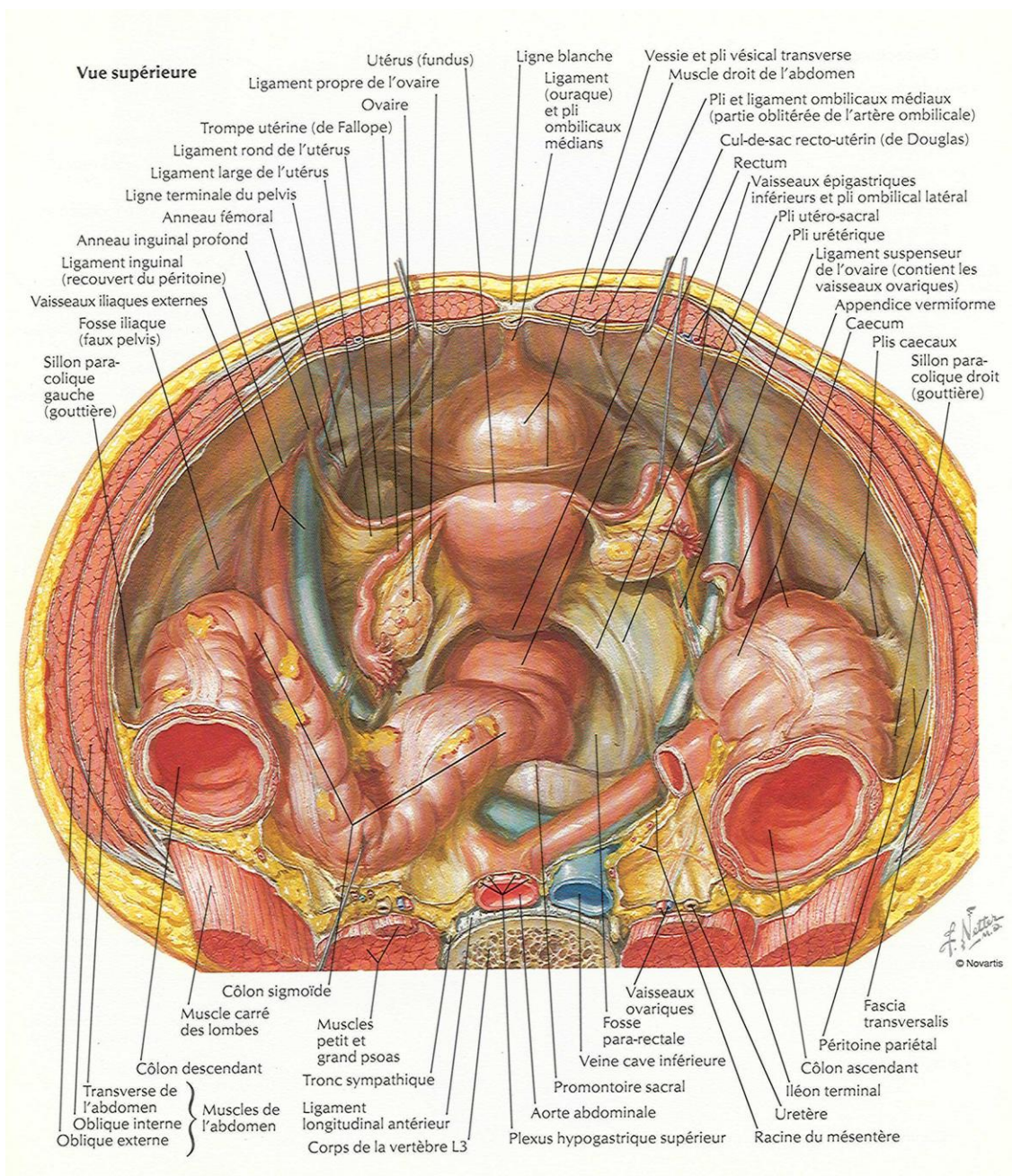


Figure 3: Vue supérieure d'une coupe transversale montrant les rapports de la vessie chez la femme. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

Vue supérieure

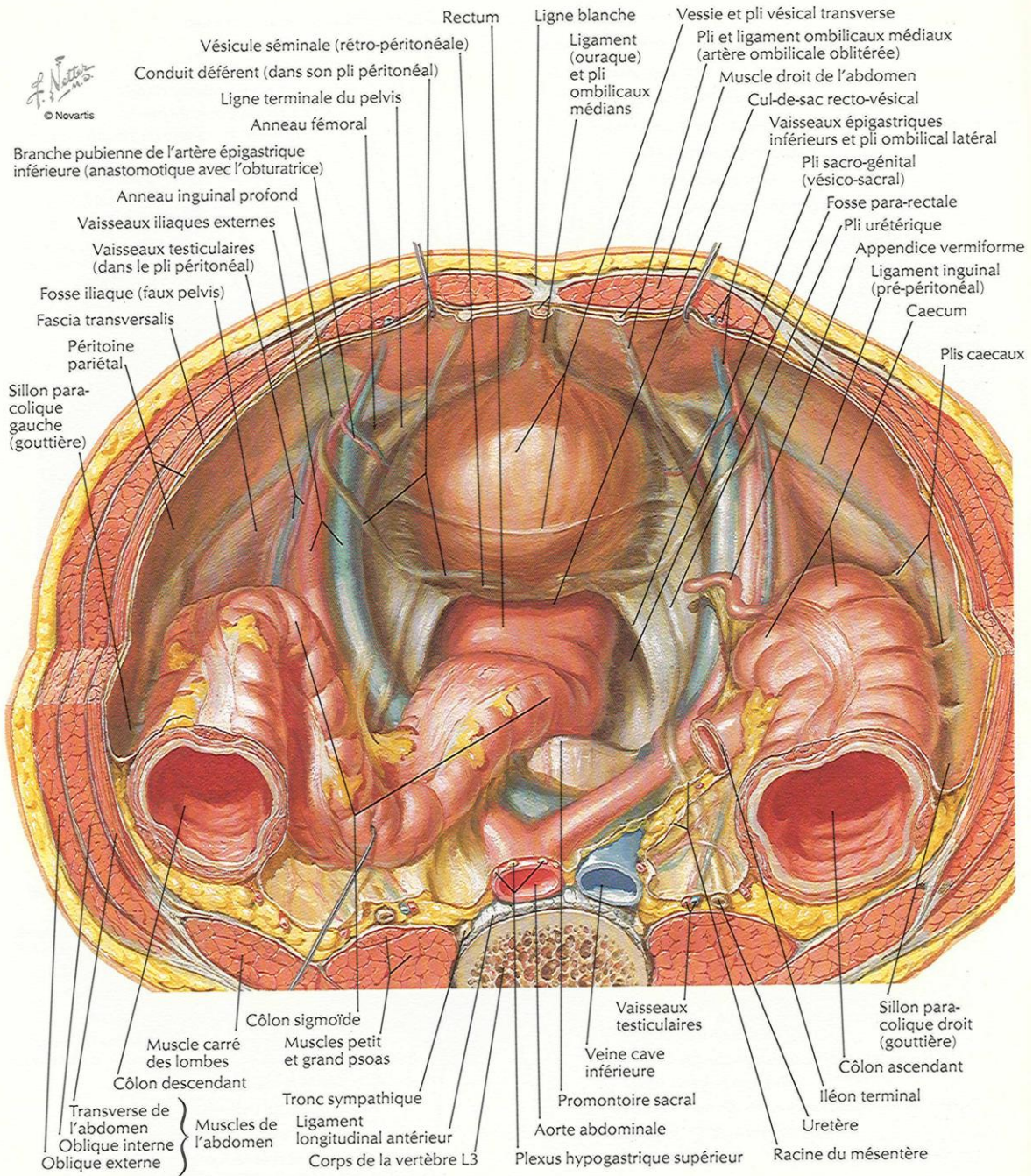


Figure 4: Vue supérieure d'une coupe transversale montrant les rapports de la vessie chez l'homme. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

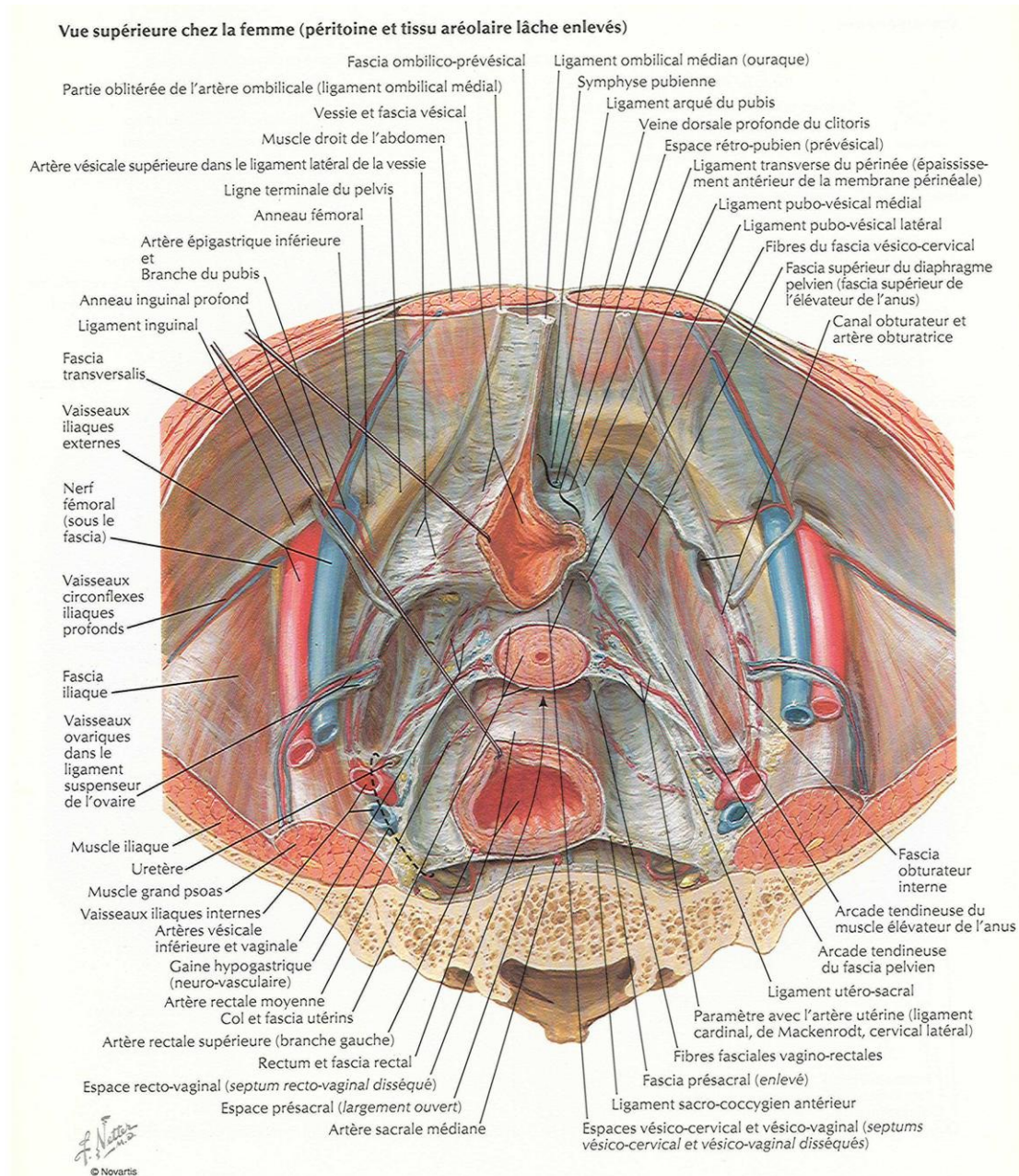


Figure 5: Vue supérieure d'une coupe transversale des rapports de la vessie avec les différents fascias endo-pélviens chez la femme. (Péritoine et tissu lâche alvéolaire enlevés)
(D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

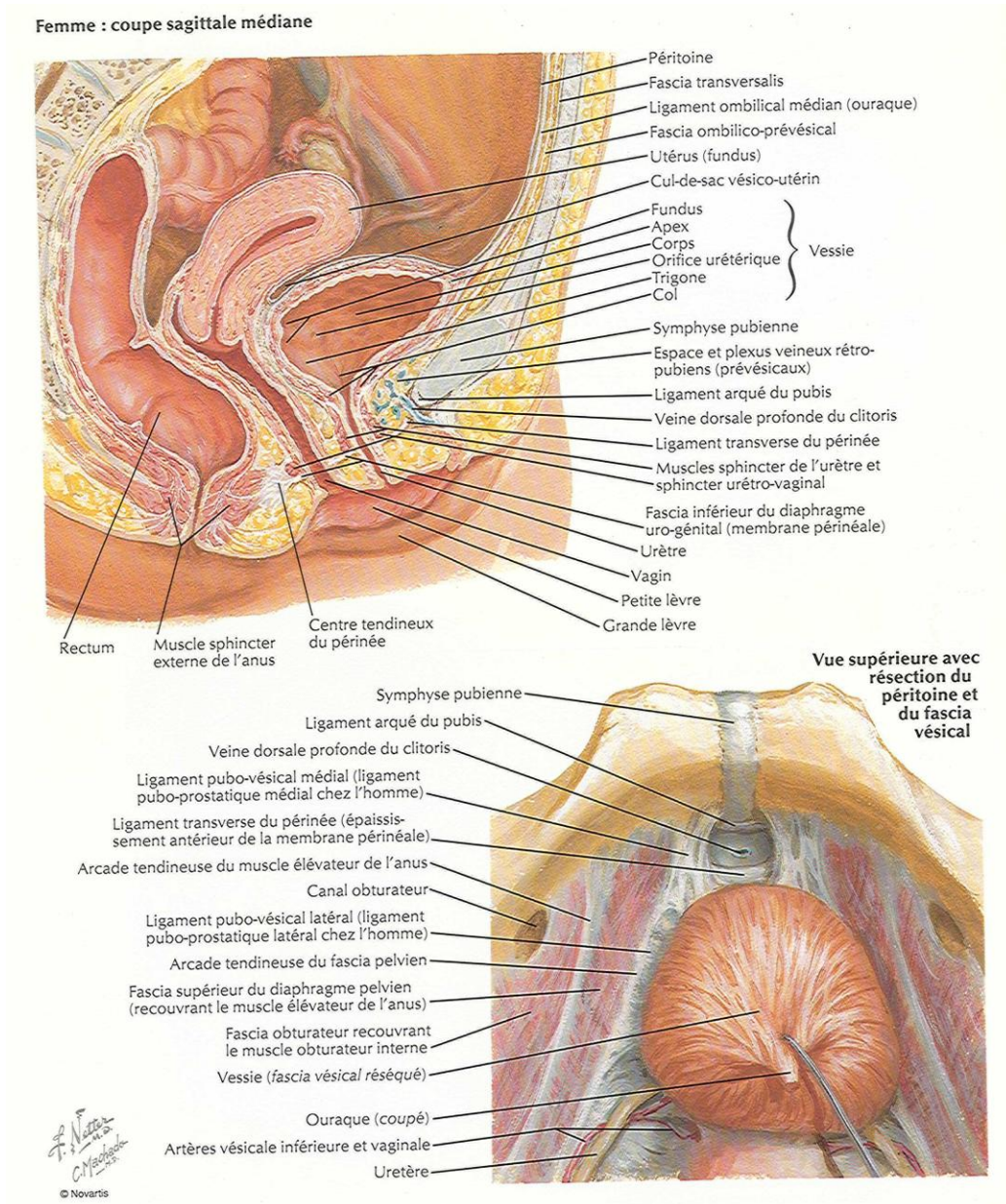


Figure 6 : En haut : Coupe sagittale montrant l'orientation et les éléments de soutènement de la vessie chez la femme.

En bas : Vue supérieure d'une coupe transversale avec résection du péritoine et du fascia vésical montrant la situation et l'orientation de la vessie.

(D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

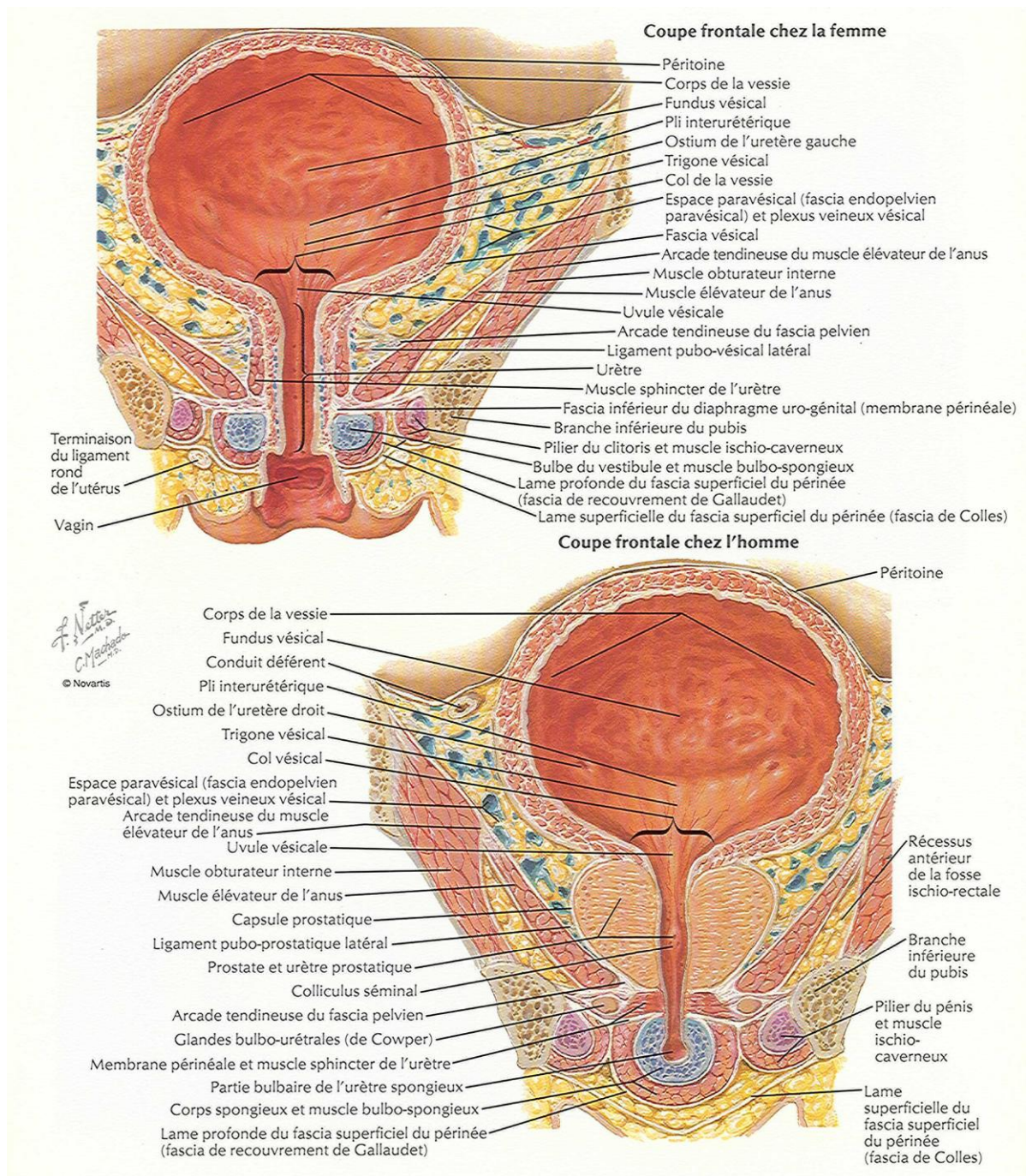


Figure 7: Coupes frontales des rapports de la vessie chez la femme (en haut) et l'homme (en bas). (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

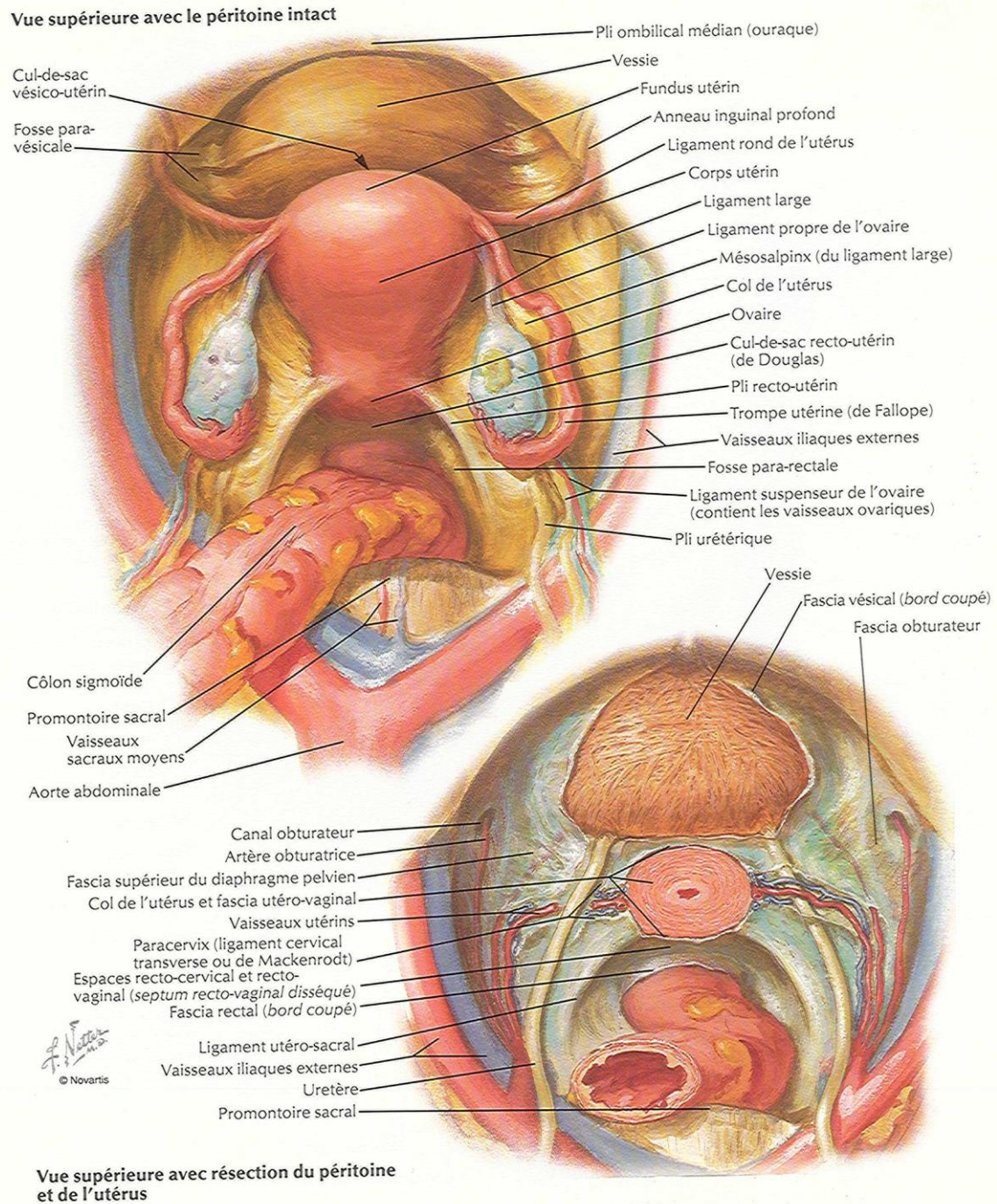


Figure 8: Coupes transversales des rapports de la vessie, péritoine intact (en haut) et péritoine réséqué (en bas). (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

1.2 FORME :

Comme nous l'avons indiqué, la forme de la vessie dépend avant tout de son niveau de réplétion.

1.2.1 Vessie vide :

La vessie est aplatie de haut en bas et d'avant en arrière. Elle est très rarement sphéroïdale et présente trois faces, trois bords et trois angles.

1.2.2 Vessie pleine :

Sous l'effet de la distension des bords latéraux qui deviennent des faces, de la paroi antéro-inférieure mais surtout de la paroi supérieure, la vessie devient ovoïde à grosse extrémité postéro-inférieure. La distension est maximale en haut et en arrière et le point culminant de la vessie pleine devient postérieur au sommet.

On peut ainsi distinguer deux parties très distinctes:

- ✧ La base, formée par la face postéro-inférieure. Elle reçoit les orifices urétéraux et l'orifice urétral. Elle est fixe et profonde.
- ✧ Le dôme vésical, formé par la face antéro-inférieure et surtout la face supérieure. Il est souple, mobile et très extensible. C'est de lui dont dépend la capacité vésicale [5].

1.3 Configuration intérieure :

La muqueuse vésicale, rougeâtre, est soulevée par des faisceaux musculaires sous-muqueux de plus en plus marqués avec l'âge.

La vessie possède trois orifices :

- ✧ L'orifice urétral, encore appelé col de la vessie. Il est circulaire, antérieur, médian, au sommet de la base. Il est localisé à 2,5 ou 3 cm en arrière de la partie moyenne ou inférieure de la symphyse pubienne.
- ✧ Les deux méats urétéraux, distants l'un de l'autre de 2,5 cm en moyenne, sont situés à 2 ou 3 cm en arrière et en dehors de l'orifice urétral. Ils sont de forme variable, c'est-à-dire, ovalaire, en fente oblique en bas et en dedans ou bien arrondie, punctiforme, parfois sur un mamelon.

Ces trois orifices permettent de distinguer dans la base de la vessie deux parties distinctes.

En avant, le trigone de Lieutaud, de surface lisse, compris entre les trois orifices et les faisceaux musculaires sous-muqueux qui les unissent.

Le faisceau postérieur ou muscle inter-urétéral, délimite en arrière le bas-fond vésical qui se creuse avec l'âge.

1.4 Structure :

La vessie est constituée par trois tuniques.

- ✧ Un adventice conjonctif où gaine conjonctive allantoïdienne de Delbet, contenant vaisseaux, nerfs et fibres élastiques.
- ✧ Une tunique musculuse ou détrusor, composée de trois couches de fibres musculaires lisses plus ou moins confondues: une couche externe, de forme longitudinale, une couche moyenne circulaire et une couche interne en réseau à mailles longitudinales.
- ✧ Une tunique muqueuse, constituée d'un épithélium appelé urothélium, séparée du muscle lisse par un tissu conjonctif lâche, la lamina propria.

1.5 Vascularisation :

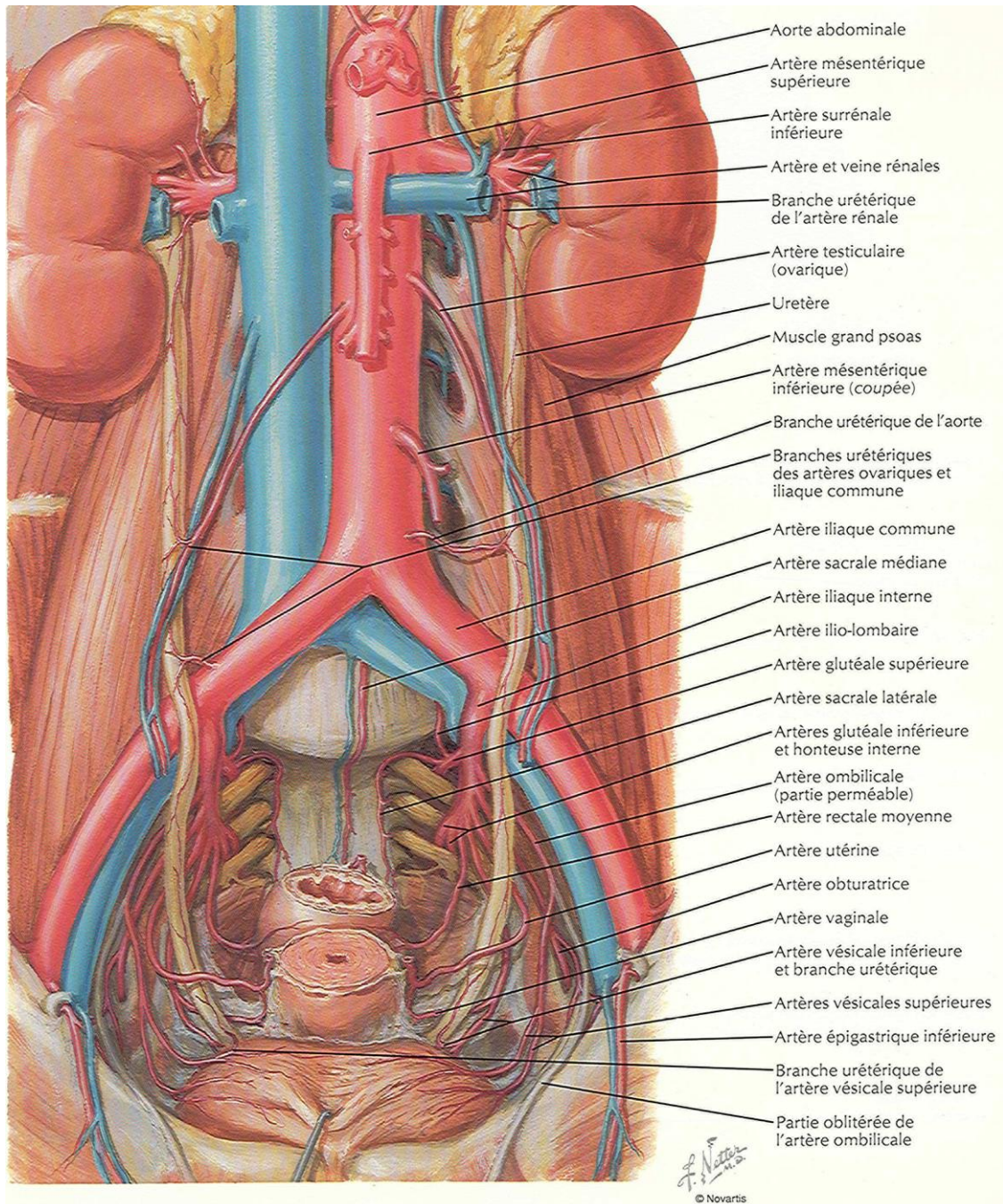


Figure 9: Coupe transversale montrant la vascularisation des uretères et de la vessie. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

1.5.1 Artérielle :

La vascularisation artérielle est répartie, chez l'homme comme chez la femme, en trois pédicules largement anastomosés.

- ✧ Le pédicule supérieur, court et ramassé, est formé par deux ou trois artères vésicales supérieures nées de la partie perméable de l'artère ombilicale. Il s'y ajoute parfois des rameaux nés de l'artère obturatrice. C'est le pédicule du dôme vésical.
- ✧ Le pédicule inférieur, étalé dans le sens antéropostérieur, est formé chez l'homme par l'artère génito-vésicale, branche du tronc antérieur de l'iliaque interne, par l'artère vésiculo-déférentielles et l'artère vésico-prostatique. Chez la femme, la vascularisation est assurée par les branches vésico-vaginales nées de l'artère utérine. C'est le pédicule du trigone.
- ✧ Le pédicule antérieur, moins important, est formé par l'artère vésicale antérieure née de la honteuse interne.

1.5.2 Veineuse :

La vascularisation veineuse n'est pas superposable à la répartition artérielle car il n'existe pas de veines ombilicales. Elle forme un important réseau superficiel qui chemine dans la gaine allantoïdienne de Delbet, particulièrement à la face antérieure de la vessie. Là encore, on peut décrire ce réseau en trois pédicules.

- ✧ Le pédicule antérieur, formé par deux volumineuses veines paramédianes qui se déversent en bas et en avant dans le plexus pré-prostatique de Santorini.
- ✧ Le pédicule latéral qui se déverse dans le plexus vésical.
- ✧ Le pédicule postérieur, formé chez l'homme, du plexus séminal et chez la femme du plexus utéro-vaginal. Les veines efférentes de ces plexus forment les veines vésicales qui gagnent directement les

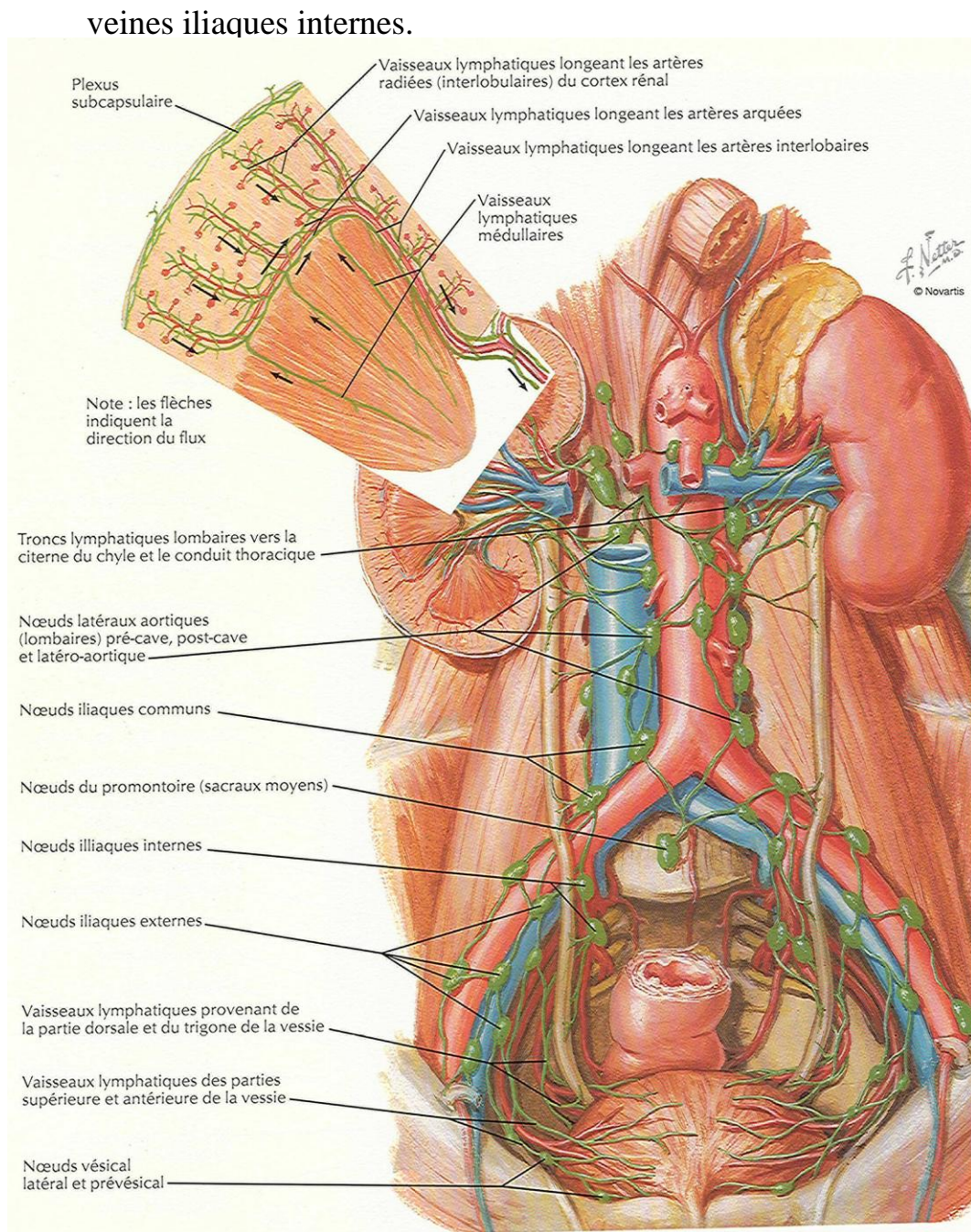


Figure 10 : Coupe transversale schématisant la vascularisation et les nœuds lymphatique du rein et de la vessie. (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

1.6 Innervation:

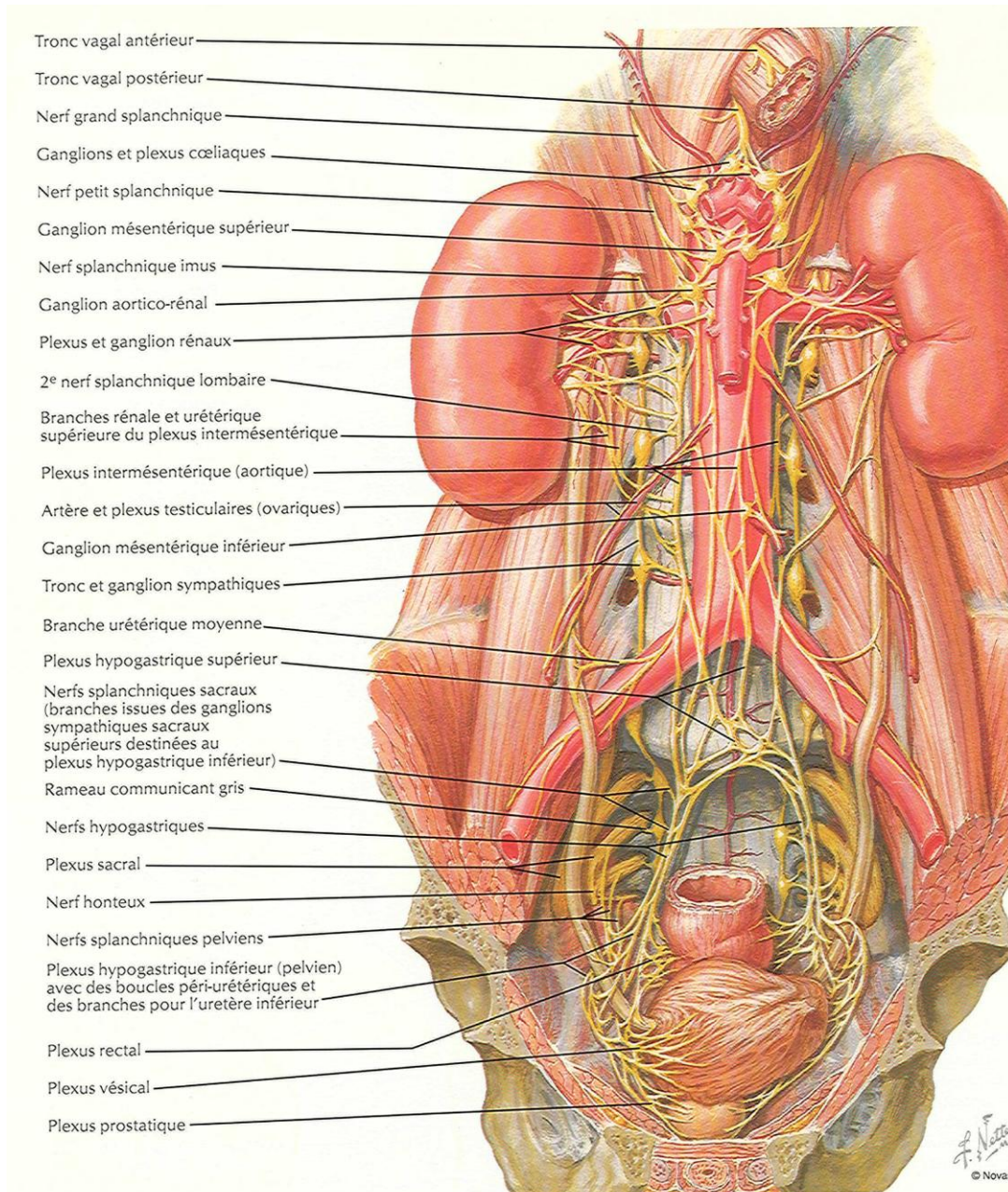


Figure 11: Coupe transversale montrant l'innervation de l'appareil urinaire (rein, uretères et vessie). (D'après « Atlas d'Anatomie Humaine », FRANK M. NETTER, M. D. deuxième édition [131]).

1.6.1 Le système nerveux périphérique :

L'innervation du bas appareil urinaire est double, somatique et végétative.

1.6.1.1 La voie somatique :

Elle prend son origine dans la moelle épinière sacrée. Au niveau du bord latéral des cornes ventrales des métamères S2, S3 et S4, dans ce que l'on nomme le noyau d'Onuf, naissent les motoneurones à destinée sphinctérienne [7]. Ces motoneurones participent ensuite à la constitution du plexus honteux pour finalement former le nerf honteux interne ou nerf pudendal interne, branche terminale du plexus honteux, réunissant la racine S4 à des afférences issues des racines S2 et S3.

Le nerf pudendal interne assure l'innervation motrice du sphincter strié de l'urètre, du sphincter anal et des muscles bulbo et ischio-caverneux.

1.6.1.2 Les voies végétatives :

Cette innervation végétative comprend un double contingent, sympathique et parasympathique, à action antagoniste.

La voie parasympathique :

Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques sont localisés dans la chaîne latéro-vertébrale parasympathique sacrée ou colonne intermedio-latérale, au niveau de la corne latérale de la moelle sacrée.

Ils sortent par les racines dorsales S2, S3 et S4 pour s'en séparer au niveau du plexus honteux dont ils constituent les rameaux viscéraux. On les appelle, nerfs érecteurs d'Eckardt ou nerfs pelviens.

Ils rejoignent le plexus hypogastrique inférieur dont ils participent à la formation avec les nerfs sympathiques sacrés et le nerf sympathique pré-sacré.

À ce niveau, ils font synapse avec les neurones ganglionnaires qui émettent alors des axones post-ganglionnaires. Ces derniers se terminent contre ou même dans la paroi détrusorienne par des synapses de types cholinergiques muscariniques. Elles vont participer à la contraction de la vessie. Deux sous-types de récepteurs muscariniques sont décrits au niveau vésical, M2 et M3. Nous soulignerons ici que ces récepteurs sont la cible des différents traitements anticholinergiques, mais nous y reviendrons.

Les nerfs érecteurs d'Eckardt provoquent la contraction de la vessie par les terminaisons cholinergiques muscariniques détrusorienne.

La voie sympathique :

Les neurones sympathiques à destinée vésicale, sont issus des neurones pré-ganglionnaires de la colonne intermedio-latérale, des métamères T10 à L2. Après une synapse cholinergique nicotinique dans les ganglions latéro-vertébraux, ils s'associent à une racine médiane, descendant du plexus mésentérique inférieur, pour former le plexus hypogastrique supérieur. Les nerfs hypogastriques naissent de la bifurcation du plexus hypogastrique supérieur en avant du promontoire, puis se séparent pour former un Y inversé. Ils se terminent dans les plexus hypogastriques inférieurs, droit et gauche. Ces derniers, outre des anastomoses pré-sacrées avec le plexus controlatéral donnent naissance à des branches à destinée rectale, urétéro-vésicale, vaso-urétro-prostatique ou uréthro-urétéro-cervicale.

Les nerfs hypogastriques par leurs terminaisons α -adrénergiques contractent la base vésicale et l'urètre alors que leurs terminaisons β -adrénergiques relâchent le dôme vésical. Au niveau du plexus pariétal vésical, les neurones sympathiques échangent des synapses avec les neurones parasympathiques inhibant leur action.

1.6.1.3 Les voies afférentes :

Les voies afférentes transmettent les informations du bas appareil urinaire vers la moelle lombo-sacrée. Les neurones sensitifs des nerfs hypogastriques, pelviens et pudendaux, empruntent l'une ou l'autre des voies nerveuses que nous venons de décrire. Leurs corps cellulaires sont situés dans les ganglions dorsaux de la moelle sacrée pour les nerfs pudendaux et pelviens, et lombaires pour les nerfs hypogastriques.

→ On distingue deux types histologiques de fibres afférentes vésicales, les fibres A- δ et les fibres C.

Les fibres A- δ :

Ce sont les afférences vésicales principales. Elles sont constituées de fibres myélinisées, de gros calibre, à localisation musculaire lisse. Elles sont sensibles aux stimuli tensionnels du détrusor (barorécepteur). Leur seuil d'activation se situe entre 5 et 15 cm Hg ; il correspond à la sensation de remplissage du réservoir vésical. Ces fibres permettent une réponse graduelle à la distension et à la contraction.

Les fibres C :

Ce sont des fibres amyéliniques, à conduction lente et de petit calibre. On différencie deux catégories de fibres C.

Certaines, liées aux volorécepteurs, permettent de ressentir les variations de volume vésical (les volumes d'activation correspondent aux pressions seuils des fibres A- δ).

D'autres, dites à « haut seuil », sont sensibles à des stimuli nociceptifs et au froid. Ce sont les voies afférentes du réflexe vésical au froid décrites par Lindström et Mazières [8]. Elles restent, à l'état normal, silencieuses, d'où leur appellation de

« Fibres silencieuses ».

On notera qu'elles peuvent, après lésion spinale, activées par une irritation muqueuse, provoquer une stimulation détrusorienne réflexe qui va en augmentant avec la réplétion vésicale.

1.6.2 Le système nerveux central :

1.6.2.1 Les centres médullaires :

Le centre somatique sacré :

Le centre somatique sacré se situe dans le noyau d'Onuf, plus précisément, dans la corne ventrale de 82 à 84. Les neurones somato-moteurs du sphincter strié de l'urètre se trouvent dans sa partie ventro-latérale.

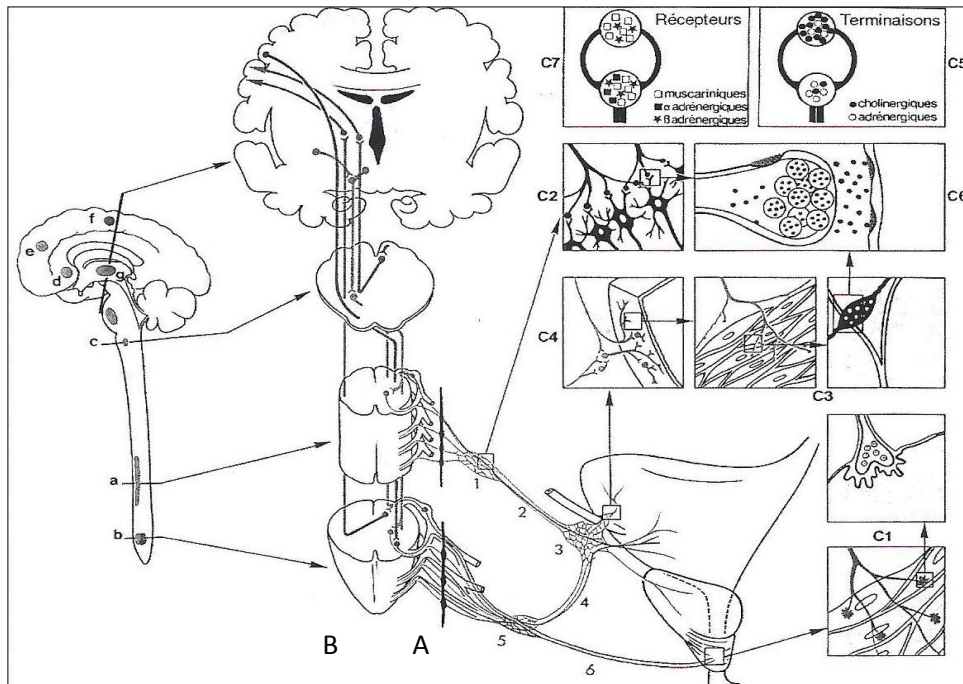


Figure 12: Innervation de la vessie et de l'urètre (d'après Buzelin [9]).

A. Centres nerveux.

- a. Centres sacrés (parasymphatique et somatique)
- b. Centre sympathique dorsolombaire;
- c. Centres du tronc cérébral;
- d. Aire septale (système limbique);
- e. Centre détrusorien du cortex frontal;
- f. Commande centrale du sphincter strié (aire frontale ascendante) ;
- g. Couches optiques (thalamus).

B. Voies sensibles, somatomotrices et viscéromotrices.

C. Système nerveux périphérique.

- C1 : innervation plaque motrice
- C2 : ganglion relais
- C3 : innervation du muscle lisse avec détail des jonctions neuromusculaires et contacts intercellulaires (nexus)
- C4 : neurones courts du système nerveux autonome
- C5 : distribution des terminaisons cholinergiques et adrénérergiques;
- C6 : structure d'une synapse
- C7 : distribution des récepteurs cholinergiques et adrénérergiques

Ces neurones émettent de nombreux prolongements dendritiques qui se superposent aux dendrites des motoneurones pré-ganglionnaires du centre parasympathique.

Cette disposition suggère une régulation autonome de l'activité du sphincter strié par des interneurones [10].

Le centre parasympathique sacré :

Les corps cellulaires occupent la corne latérale de la moelle, de 82 à 84, au niveau de la colonne intermedio-latérale. De la partie antérieure de cette colonne partent des fibres pré-ganglionnaires myélinisées alors que la partie postérieure reçoit les afférences sensibles issues de la paroi vésicale et de la partie proximale de l'urètre.

Le centre sympathique dorsolombaire

Les corps cellulaires occupent la corne latérale de la moelle, de 011 à L2, au niveau de la colonne intermedio-latérale. Comme dans le centre parasympathique sacré, la colonne intermedio-latérale se divise en une zone antérieure motrice et une zone postérieure sensible.

1.7 Le contrôle supra spinal de l'appareil vesicosphincterien :

1.7.1 Les centres bulbo-protubérantiels :

Ce sont les expériences de sections étagées du tronc cérébral effectuées par Barrington qui ont permis de démontrer l'existence, chez l'animal, des centres mictionnels bulbo-protubérantiels. Ils sont de deux types :

Un centre principal activateur médian bien localisé, proche du locus coeruleus et fonctionnant en synergie avec ce dernier et un centre antérolatéral plus diffus, ayant une action variable sur la vessie et surtout sur le sphincter strié. Ce dernier fonctionne en coordination avec le premier centre qui le commande.

La stimulation du centre mictionnel activateur médian produit une chute première des pressions urétrales, suivie, deux secondes plus tard, d'une augmentation des pressions intra-vésicales traduisant la contraction vésicale [11]. La stimulation du centre latéral déclenche, de façon variable, une augmentation ou une diminution de l'activité électromyographique sphinctérienne striée.

Ces deux centres reçoivent peu de projections sensibles mais ils sont sous la dépendance de la substance grise péri-aqueducule qui centralise les informations provenant de la vessie.

1.7.2 La substance grise péri-acqueducale :

Elle est activée au cours du remplissage vésical. Après un certain seuil de remplissage vésical, sa stimulation provoque l'activation du centre mictionnel activateur médian. En dessous de ce seuil, elle stimule le centre latéral.

Le facteur déterminant de l'activation vésicale est le degré de remplissage vésical [12].

1.7.3 L'hypothalamus :

Situé à la base de l'encéphale, il envoie des projections depuis son noyau pré optique directement sur la région médiane du centre bulbo-protubérantiel.

Centre végétatif, il semble que l'hypothalamus ait un rôle initiateur dans la miction, décidant si le moment est favorable ou non à la vidange vésicale [13].

1.7.4 Le cervelet :

Il existe au niveau du cervelet des centres activateurs (miction) ou inhibiteurs (continence) intervenant dans la régulation mictionnelle [13].

1.7.5 Les centres corticaux et sous corticaux :

Les centres supérieurs corticaux et leurs connexions sont bilatéraux. Ils se situent à droite pour le sujet droitier et à gauche pour le sujet gaucher. Ils interviennent dans le contrôle volontaire ou semi-volontaire du réflexe mictionnel.

On différencie, le centre détrusorien, localisé à la face interne du lobe frontal, des centres au niveau du système limbique (gyrus cingulaire antérieur) pour les mictions réflexes lors des paroxysmes émotionnels et des comportements instinctifs. Ces centres sont reliés entre eux par le réseau multi-synaptique du faisceau extrapyramidal qui descend dans les cordons latéraux de la moelle.

Le centre détrusorien est activé lorsque débute la miction, ou lorsque celle-ci est autorisée par le sujet mais non réalisée [11]. Par contre, lorsque le sujet empêche la miction, il diminue l'activité du gyrus cingulaire antérieur afin d'atténuer la sensation de plénitude vésicale. Cette désactivation masque alors les informations sensibles vésicales.

Le centre cérébral du contrôle volontaire de la contraction sphinctérienne et périnéale est l'aire somatomotrice (ou précentrale) située dans le gyrus précentral. Le faisceau pyramidal croisé relie ce centre au noyau d'Onuf [14].

1.8 LA neuromédiation dans le contrôle vésico-sphinctérien :

Tableau I: Récepteurs et médiateurs du bas appareil urinaire. (les récepteurs sont entre parenthèses, + et - indiquent l'effet activateur ou inhibiteur) (d'après De Groat [15])

Localisation	Cholinergique	Adrénurgique	Autre
Dôme vésical	+ (M2, M3)	- (B2)	+Purinergique(P2) -VIP + Substance P -Neuropeptide Y
Trigone	+ (M2, M3)		-VIP -Neuropeptide Y
Urètre	+(M)	+ (a1) + (a2) - (B2)	+Purinergique(P2) -VIP -Neuropeptide Y - NO
sphincter strié	+(N)		

M : récepteurs muscariniques.

N : récepteurs nicotiniques.

B2 : récepteurs bêta2-adrénurgiques.

a : récepteurs alpha-adrénurgiques.

VIP : vasoactive intestinal peptide.

NO : monoxyde d'azote.

1.8.1 Le système parasympathique ou cholinergique :

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur impliqué dans la phase de vidange vésicale.

Nous verrons qu'il existe, au sein du mécanisme d'action cellulaire des neurotoxines botuliques, une action intraneuronale conduisant à l'inhibition de la libération d'acétylcholine supprimant au niveau du muscle lisse la réponse fonctionnelle de type contractile.

Les récepteurs cholinergiques centraux et périphériques sont de deux types: muscariniques et nicotiniques.

L'acétylcholine est formée à partir d'un précurseur, la choline puis stockée dans des vésicules présynaptiques (10 000 molécules d'acétylcholine / vésicule). Sa libération fait suite à une dépolarisation de la membrane synaptique par un influx nerveux provoquant la pénétration d'ions calcium. Ils permettent la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane du bouton synaptique (100 000 à 500 000 vésicules / terminaison) puis la libération par exocytose de l'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine, par liaison aux récepteurs, génère une dépolarisation de la plaque motrice. Au niveau de la fibre musculaire lisse, on note une réponse fonctionnelle de type contractile. L'acétylcholine est inactivée par une enzyme, l'acétylcholinestérase, en choline et en acide acétique.

Au niveau du bas appareil urinaire, ce mécanisme se traduit par contraction détrusorienne.

Les récepteurs muscariniques jouent un rôle prépondérant dans la régulation du tonus musculaire. On les retrouve essentiellement sur des sites post-synaptiques, dans les ganglions et sur certains organes.

Cinq sous-types ont été identifiés, M1, M2, M3, M4 et M5. Seuls les sous-types M2 et M3 ont été retrouvés, chez l'homme, dans les muscles lisses.

Les récepteurs nicotiques sont de deux types: NM et NN. Au niveau de la vessie, la stimulation des récepteurs nicotique reproduit les effets de type cholinergique.

1.8.2 Le système sympathique ou adrénergique :

Les neurotransmetteurs de ce système sont des catécholamines: la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine.

1.8.2.1 La noradrénaline et l'adrénaline :

Les récepteurs post et pré-synaptique sont de deux types: α et β avec plusieurs sous-types distincts. Les récepteurs adrénergiques, α_1 et α_2 , sont localisés essentiellement au niveau du sphincter lisse, du col et du trigone. Au niveau du détrusor sont essentiellement impliqués les récepteurs β_2 . Les récepteurs α_1 provoquent une contraction des muscles lisses du sphincter lorsqu'ils sont stimulés alors que la stimulation des récepteurs α_2 présynaptiques va moduler la libération du neurotransmetteur provoquant une diminution des contractions de la musculature lisse.

La stimulation des récepteurs β_2 provoque une relaxation du détrusor. La noradrénaline est le principal neurotransmetteur de la phase de remplissage vésical.

1.8.2.2 La dopamine :

Précurseur de la noradrénaline, elle se fixe sur les récepteurs post et présynaptiques dopaminergiques (D1, D2, D3, D4 et D5). Elle ne semble pas exercer une action prépondérante au niveau du bas appareil urinaire.

1.8.3 Les systèmes non adrénergiques et non cholinergiques (NANC) :

La noradrénaline et l'acétylcholine ne sont pas les seuls médiateurs chimiques qui agissent au niveau du bas appareil urinaire. D'autres neurotransmetteurs, non adrénergiques et non cholinergiques, ont été identifiés. Ils interviennent par une multiplicité de mécanismes encore mal élucidés chez l'homme. Ils peuvent agir directement sur les fibres musculaires lisses et/ou indirectement en tant que co-neurotransmetteurs modulant la libération et les effets des neuromédiateurs classiques du système nerveux autonome.

Ces neurotransmetteurs peuvent être classés en plusieurs groupes selon leur structure chimique: les neuropeptides, les purines, l'histamine, la sérotonine, les acides aminés avec l'acide

g-aminobutyrique ou GABA, les prostaglandines, les canaux potassiques et le monoxyde d'azote (NO).

Ce dernier, produit par la NO Synthétase à partir L-arginine et L-citrulline, est à ce titre un puissant relaxant des fibres musculaires lisses. Son rôle apparaît important dans le mécanisme de la relaxation urétrale pendant la miction. Les nerfs qui produisent le NO se retrouvent essentiellement au niveau du col vésical et de l'urètre [16, 17].

2. PHYSIOLOGIE DU BAS APPAREIL URINAIRE :

2.1 La continence au repos :

Elle est caractérisée par une pression vésicale basse et une pression urétrale élevée offrant ainsi les conditions nécessaires à la continence.

La pression vésicale dépend presque exclusivement des propriétés viscoélastiques du détrusor. La structure de la paroi vésicale, associant des fibres musculaires et un tissu conjonctif, permet à la vessie d'accepter de grands volumes à basse pression. Le système sympathique n'intervient que très accessoirement, et seulement en fin de remplissage pour relâcher le détrusor, par l'intermédiaire des récepteurs β .

Le tonus urétral est totalement dépendant de l'activité tonique des sphincters (lisse et strié), dont la contribution est sensiblement équivalente.

Les réflexes somatiques et sympathiques qui s'exercent pendant cette phase de remplissage sont organisés dans les centres médullaires, eux-mêmes sous la dépendance d'un contrôle inhibiteur supra médullaire (Fig. 13A).

2.2 La phase mictionnelle :

Elle est caractérisée par une inversion du gradient de pression urétro-vésicale, la pression urétrale s'effondre et la pression vésicale s'élève. Elle est induite par une décharge parasympathique, par l'intermédiaire de deux types de réflexes:

- ✧ un réflexe long, passant par les centres pontiques, résultant de la stimulation des récepteurs de tension du détrusor et du trigone.

- ✧ un réflexe court, organisé dans les centres sacrés, résultant de la stimulation des récepteurs cutanés ou muqueux, qui n'existe que chez le nouveau né et le patient neurologique (Fig. 13B).

Les conséquences de cette décharge parasympathique sont doubles:

Elle induit une inhibition des réflexes sympathiques et somatiques d'où résulte l'effondrement du tonus urétral. La coordination vésico-sphinctérienne, nous allons le voir, est organisée dans des boucles réflexes incluant les centres médullaires et les plexus ganglionnaires pour la coordination sympathique / parasympathique, les centres médullaires et pontique pour la coordination somatique / parasympathique.

Elle déclenche une contraction en masse de la vessie, responsable de l'infundibulisation de la base vésicale.

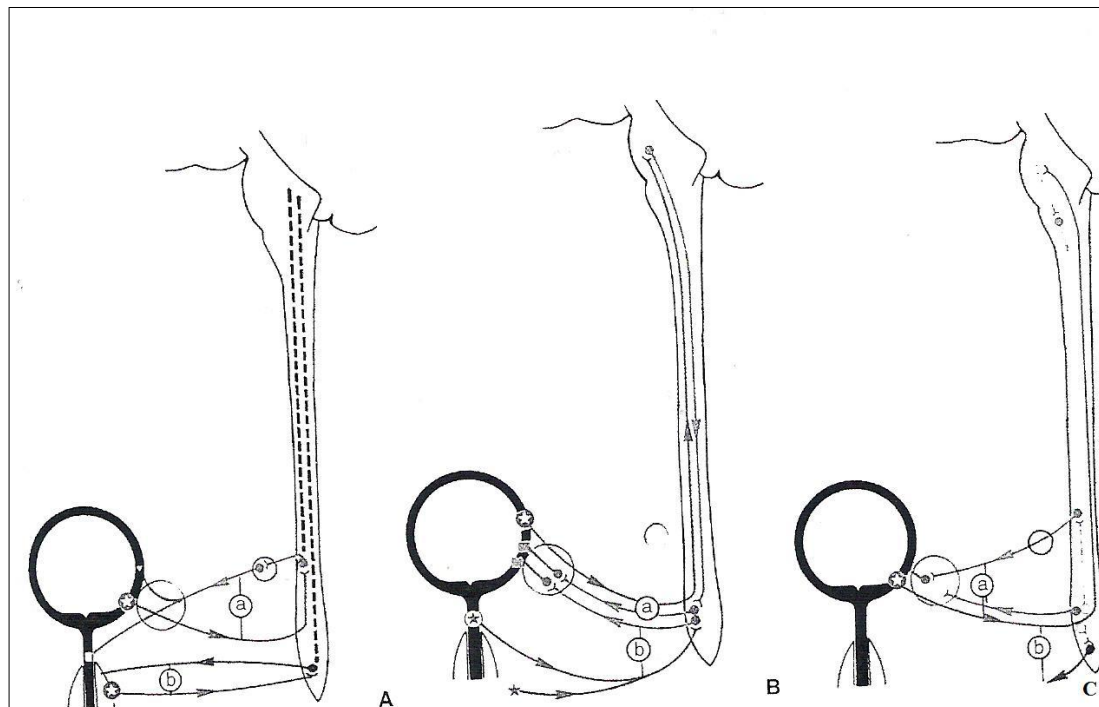


Figure 13: Réflexes intervenant dans l'automatisme vésico-sphinctérien (d'après Buzelin [18])

A : Contrôle du tonus. a. Réflexe sympathique ; b. Réflexe somatique

B : Contraction vésicale. a. Réflexe supra médullaire à partir de la stimulation des récepteurs de tension du détroisor ; b. Réflexes segmentaires à partir de la stimulation des récepteurs cutanéomuqueux.

C : Coordination vésico-sphinctérienne pendant la miction. a. inhibition du tonus sympathique dans les centres médullaires et les plexus ganglionnaires périphériques ; b. inhibition du tonus somatique dans les centres médullaires et du tronc cérébral.

2.3 La coordination vesicosphincterienne :

L'alternance des phases de remplissage et de miction résulte d'une rupture d'équilibre entre les flux facilitateurs et inhibiteurs, dont les sources sont nombreuses [19]. Il existe une inhibition réciproque entre les systèmes parasympathique d'une part, sympathique et somatique d'autre part. Ainsi, la contraction vésicale induit une relaxation sphinctérienne sans laquelle il existe une dyssynergie vésico-sphinctérienne. Inversement, la contraction du sphincter strié inhibe la contraction vésicale et le besoin d'uriner, sans laquelle il existe une impériosité. De même, les hypertonies sphinctériennes, lisses et/ou striée, peuvent être responsables d'une acontractilité vésicale réflexe [20]. Ces réflexes inhibiteurs sont organisés au niveau des centres médullaires ainsi que dans les plexus ganglionnaires périphériques pour le sympathique et les centres du tronc cérébral pour le système somatique (21). (Fig. 12C).

2.4 La continence volontaire :

Le contrôle volontaire, c'est autoriser ou non la miction. Cela suppose, comme condition préalable que le sujet reconnaisse la sensation du besoin d'uriner qui naît de la distension vésicale. Sans besoin d'uriner, il n'y a pas de continence possible.

Cette information va emprunter la voie extra-lemniscale pour se projeter sur le cortex pariétal et être reconnue.

Le sujet peut déclencher ou refuser la miction volontairement, sur commande.

Les centres qui interviennent dans ce contrôle volontaire sont à deux niveaux:

- ✧ Le système limbique, cortex archaïque enroulé autour des formations diencéphaliques. Il intervient dans les phénomènes d'urination accompagnant les paroxysmes émotionnels.
- ✧ Le néocortex. Il intervient dans la miction par intention. Le sujet peut provoquer la miction alors que la vessie n'est pas encore pleine. On suppose l'existence de connexions entre le lobe frontal et les aires sensibles.

Ce contrôle direct du réflexe mictionnel, qui apporte confort et propreté, entraîne parallèlement le risque d'expression urinaire de pathologies psychogènes(18).

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

3.1 Physiopathologie des neurovessies :

Nous proposerons ici une description simplifiée de la fonction vésico-sphinctérienne précédemment détaillée.

D'un point de vue anatomique, les trois acteurs de la fonction vésico-sphinctérienne sont le muscle lisse de la vessie (le détrusor), le sphincter lisse ou col de la vessie et le sphincter strié. L'innervation segmentaire du détrusor se situe dans la moelle sacrée (centre parasympathique sacré), celle du sphincter strié dans la corne antérieure sacrée (S3-S4) et celle du col de la vessie au niveau du centre sympathique dorsolombaire. L'organisation des phases d'alternance remplissage / miction passe par un réflexe long, supra-médullaire

permettant une synergie du fonctionnement vessie-sphincter.

Lors de la phase de remplissage, la pression vésicale est basse, le col de la vessie fermé, et le sphincter strié présente une activité tonique permanente. La phase mictionnelle est déclenchée par les barorécepteurs du détrusor qui entraînent une décharge du centre parasympathique situé dans le tronc cérébral puis une contraction vésicale, précédée d'une ouverture du col de la vessie et du sphincter strié. Ceci permet une vidange vésicale complète, sans travail excessif et sans obstacle.

On comprend aisément qu'une atteinte, soit du réflexe long supra-médullaire assurant l'alternance des phases de remplissage et de miction, soit des centres sacrés, va être à l'origine de dysfonctionnements caractéristiques. En cas de survenue brutale d'une lésion (traumatisme médullaire), on observe une première phase de sidération médullaire, dite encore de choc spinal qui se marque par une aréflexie vésicale associée à une abolition de l'activité réflexe sous lésionnelle. La durée de cette phase est extrêmement variable d'un individu à l'autre. Généralement, l'activité réflexe vésicale réapparaît entre 2 à 12 semaines mais dans certains cas, elle ne peut pas reprendre avant 6 à 12 mois.

Selon le niveau neurologique lésionnel et son caractère complet ou incomplet, on va pouvoir distinguer 3 types de vessies neurologiques.

3.1.1 La vessie neurologique centrale :

Elle s'observe en cas de lésion supra-sacrée préservant la possibilité d'une contraction vésicale réflexe. On différencie les lésions supra-protubérantielles qui respectent la coordination vésico-sphinctérienne mais altèrent le contrôle volontaire, des lésions sous-protubérantielles qui altèrent à la fois le contrôle volontaire de la miction: et la coordination vésico-sphinctérienne. Les lésions

complètes voient la réapparition de réflexes archaïques d'origine nociceptive.

3.1.2 La vessie neurologique périphérique :

Elle résulte d'une lésion de l'arc réflexe sacré, soit en intra-rachidien, soit en extra-rachidien. La déconnexion du centre parasympathique sacré explique l'aréflexie vésicale. La dénervation somatique prive le tonus urétral de sa composante striée. Si le centre sympathique dorsolombaire est préservé, son tonus sera maintenu voire augmenté.

3.1.3 La vessie neurologique mixte :

Elle correspond à des lésions dissociées des centres parasympathiques et somatiques sacrés. Il s'agit habituellement de lésions du cône terminal provoquant la destruction du centre parasympathique mais préservant le centre somatique.

En cas de lésion supra-sacrée, le patient va présenter, ainsi que nous venons de le décrire, une vessie neurologique centrale. Dans ce type de vessie, après la phase de choc spinal, on se heurte à deux types de dysfonctionnements majeurs, l'hyperactivité vésicale (objet de cette étude) et la dyssynergie vésico-sphinctérienne à l'origine d'une dysurie.

3.2 La dyssynergie vésico-sphinctérienne :

La dyssynergie vésico-sphinctérienne est une contraction involontaire (continue ou intermittente) du sphincter strié de l'urètre pendant la contraction du muscle détrusor [23]. D'un point de vue clinique, elle crée une dysurie, une rétention partielle ou totale car elle provoque un obstacle fonctionnel à l'évacuation de l'urine.

Son diagnostic est porté sur l'exploration urodynamique ou vidéo urodynamique. On observe le plus fréquemment une persistance ou un renforcement de l'activité électromyographique du sphincter strié de l'urètre lors du développement de la contraction vésicale. La classification de Blaivas et al [24], communément admise, différencie trois types en fonction de l'activité électromyographique du sphincter strié :

- Type 1: augmentation progressive de l'activité électromyographique qui se relâche brusquement au maximum de la contraction vésicale;
- Type 2: contractions cloniques du sphincter strié de l'urètre pendant la contraction vésicale;
- Type 3: contraction soutenue du sphincter pendant toute la durée de la contraction vésicale.

3.3 Le syndrome d'hyperactivité vésicale [25, 26] :

Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est défini par la survenue d'urgences mictionnelles avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie ou une nycturie. Ce syndrome est évocateur d'une hyperactivité détrusorienne mise en évidence par un examen urodynamique, mais non spécifique car pouvant également être dus à d'autres types de dysfonctionnement du bas appareil urinaire. Cet examen met en évidence des contractions détrusoriennes involontaires pendant la phase de remplissage, qui peuvent être spontanées ou provoquées. Il n'y a pas de limite en ce qui concerne l'amplitude de la contraction involontaire du détrusor, mais une interprétation correcte des ondes de très faible amplitude (amplitude de moins de cinq cm d'eau) dépend bien évidemment de la bonne qualité de l'enregistrement

urodynamique.

Par ailleurs, le terme de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale suppose qu'il n'y ait pas d'infection urinaire ou une pathologie locale organique évidente (tumeur...).

Il y a différents types d'hyperactivité détrusorienne.

3.3.1. L'hyperactivité détrusorienne phasique :

L'hyperactivité détrusorienne phasique est définie par des ondes de contraction caractéristiques quelle que soient leur durée, ou leur amplitude et qui peuvent ou non provoquer une fuite. Les contractions détrusoriennes phasiques ne sont pas toujours accompagnées d'une quelconque sensation ou à l'inverse peuvent être interprétées par le patient comme une sensation de remplissage vésical, voire même comme un besoin normal d'uriner.

3.3.2 Hyperactivité détrusorienne terminale :

L'hyperactivité détrusorienne terminale est définie comme une simple et unique contraction détrusorienne involontaire apparaissant à la capacité maximale cystomanométrique, contraction qui ne peut être inhibée et qui détermine habituellement une incontinence avec une vidange vésicale. Il est typiquement associé à une diminution de la sensibilité vésicale, comme cela est observé par exemple chez les patients âgés ou chez les patients atteints d'accidents vasculaires cérébraux, où les urgences mictionnelles peuvent être ressenties au moment de la contraction mictionnelle.

Cependant, dans les lésions médullaires complètes, il peut ne pas y avoir de sensibilité vésicale au cours des contractions.

3.3.3 Incontinence par hyperactivité détrusorienne :

L'incontinence par hyperactivité détrusorienne est une incontinence due à une contraction involontaire du détrusor pendant la phase de remplissage, elle est le propre des lésions centrales. La fuite est liée à l'absence d'un effort efficace de retenue du fait:

- ✧ de perturbation du message sensitif d'alerte par trouble du besoin;
- ✧ de perturbation de la commande sphinctérienne et périnéale volontaire.

La fuite urinaire survient lors de la contraction désinhibée, aussi bien le jour que la nuit et en dehors de l'effort.

L'hyperactivité détrusorienne peut aussi être qualifiée de plusieurs manières, quand il est possible de le faire, en accord avec un facteur étiopathogénique précis.

3.3.4 Hyperactivité détrusorienne neurogène :

On parle d'hyperactivité détrusorienne neurogène quand il existe manifestement une cause neurologique à ces contractions.

3.3.5 Hyperactivité détrusorienne idiopathique :

On parle d'hyperactivité détrusorienne idiopathique lorsqu'aucune cause définie (urologique ou neurologique) ne peut être suspectée. Il est vraisemblable que la proportion d'hyperactivité détrusorienne neurogène augmente si une enquête neurologique plus complète est pratiquée.

D'autres types d'hyperactivité détrusorienne peuvent être observés comme par exemple: association d'une hyperactivité détrusorienne terminale et phasique; ou bien encore contractions détrusoriennes soutenues, en plateau, à haute pression, observées chez les patients atteints de lésions médullaires, lorsqu'une miction tente de s'effectuer contre un sphincter dyssynergique.

4. TRAITEMENT:

4.1 : But :

Le but du traitement de l'hyperactivité vésicale consiste à contrôler les épisodes d'incontinence, à prévenir les dégradations de l'appareil urinaire et enfin d'améliorer la qualité de vie des patients.

4.2. Moyens :

4.2.1. Traitement pharmacologique :

Nous présentons ici les principaux traitements pharmacologiques actuels de l'hyperactivité vésicale.

4.2.1.1 Les anticholinergiques muscariniques :

Ainsi que nous l'avons noté précédemment, les récepteurs muscariniques sont les principaux médiateurs de la contractilité vésicale. Les agents anti-muscariniques que nous allons évoquer ici, sont des antagonistes compétitifs de ces récepteurs. Ils font actuellement référence pour traiter l'instabilité vésicale.

L'oxybutynine (Ditropan®)

L'oxybutynine est une amine tertiaire qui associe une action anti-muscarinique directe et un effet myorelaxant (environ 500 fois inférieur à l'activité anti-muscarinique).

De nombreuses études [28-32] ont démontré son efficacité, tant sur les symptômes cliniques (impériosité, pollakiurie, incontinence par impériosité) que sur l'amélioration des principaux paramètres urodynamique (volume à la première contraction désinhibée et capacité vésicale fonctionnelle).

L'oxybutynine a, semble-t-il, une affinité supérieure pour les récepteurs muscariniques de type M1 et M3 [33]. Nous rappellerons la prépondérance des récepteurs muscariniques de type M3 dans le détrusor mais non l'exclusivité. On les retrouve également, en proportion moindre, dans les glandes salivaires et dans l'intestin [34]. Ces autres localisations expliquent les effets indésirables (sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation). Selon les études, leurs pourcentages de survenue varient entre 9 et 56 %.

Il a été noté jusqu'à 48 % d'échappement thérapeutique et environs 50 % de patients neurologiques réfractaires à long terme.

D'autres formes galéniques ont été développées pour tenter de diminuer la survenue des effets secondaires:

- ✧ Formes orales à libération prolongée: efficacité similaire, controverse sur la tolérance par rapport à la forme orale à libération immédiate [35, 36].
- ✧ Administration endo-rectale: meilleure tolérance par rapport à la forme orale à libération immédiate mais uniquement 50 % d'efficacité rapportée [37].
- ✧ Administration transdermique : tolérance similaire, efficacité supérieure au placebo pour les dosages les plus élevés [38].

On soulignera que ce médicament est actuellement le seul pris en charge par la sécurité sociale.

La toltérodine (Détrusitol®)

C'est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques sans spécificité en fonction du sous-type mais d'activité préférentielle sur les récepteurs vésicaux [39, 40].

Comparée à l'oxybutynine à libération immédiate, une tolérance supérieure a été démontrée quelles que soient les posologies, avec une efficacité au moins égale [30, 32, 41]. Par rapport à l'oxybutynine à libération prolongée, Appel et al. retrouvent une efficacité moindre et une tolérance identique [42].

Une forme à libération prolongée est également disponible. Une étude récente comparant les formes à libération prolongée d'oxybutynine et de toltérodine retrouve une réduction des épisodes hebdomadaires d'incontinence urinaire par urgenterie et des épisodes totaux d'incontinence semblable dans les deux groupes. Dans le groupe oxybutynine, la fréquence des mictions était sensiblement inférieure, et le pourcentage de femmes ne rapportant aucun épisode d'incontinence urinaire était sensiblement plus haut comparé au groupe toltérodine. La sensation de bouche sèche était plus répandue avec l'oxybutynine, les autres critères de tolérance étaient comparables [43].

Le chlorure de trospium (Céris®)

C'est un ammonium quaternaire antagoniste des récepteurs muscariniques sans spécificité en fonction du sous-type. Il est hydrophile et ne franchit pas normalement la barrière hémato-méningée. Il n'a pas, en conséquence, d'activité anticholinergique centrale. Il a une efficacité comparable à l'oxybutynine mais avec un taux d'effets secondaires moindre [44]. Des études directes, comparatives, indiquent que le chlorure de trospium est au moins aussi efficace

que l'oxybutynine et la toltérodine. Des études versus placebo ont également confirmé l'efficacité du chlorure de trospium en termes d'amélioration des paramètres urodynamiques. Sur de plus faibles effectifs concernant exclusivement des hyperactivités détrusoriennes neurogènes, des études non comparatives ont documenté des améliorations significatives par trospium [45].

La darifénacine (Emselex®)

Des travaux expérimentaux chez les animaux ont montré une sélectivité sur le sous-type M3 plus importante [46]. En 2004, Haab et al. confirment la sélectivité vis à vis des récepteurs M3 et montrent qu'elle améliore de façon significative par rapport au placebo la majeure partie des symptômes d'hyperactivité vésicale. Son profil sélectif M3 peut également lui conférer des avantages en terme de tolérance. Dans cette étude multicentrique, aucun effet indésirable significatif n'a été relevé, aussi bien au niveau de système nerveux central (M1) que cardiaque (M2) [47].

La solifénacine (Vésicare®)

C'est un nouvel antagoniste des récepteurs muscariniques sélectif du sous-type M3. Haab et al. ont publié cette année une étude randomisée, en double - aveugle, comparant un groupe solifénacine versus un groupe placebo sur une période d'un an. Les critères de jugement primaire étaient la survenue d'effets indésirables et la sécurité d'emploi de cette molécule. Le critère de jugement secondaire était l'efficacité de la solifénacine. Au total, 1.802 personnes, hommes et femmes, chez qui le diagnostic d'instabilité vésicale avait été posé ont été inclus dans cette étude. Seulement 4,7% des patients ont arrêté leur traitement du fait des effets indésirables. Cette bonne tolérance était associée à

une amélioration discrète de tous les paramètres d'efficacité déduits de l'étude du catalogue mictionnel.

4.2.1.2 Les ouvreurs des canaux potassiques :

Leur effet est de générer une hyperpolarisation sur la membrane des myocytes pouvant supprimer l'hyperactivité vésicale sans perturber la miction. Leur intérêt théorique a été démontré chez l'animal [48] mais leur utilisation thérapeutique chez l'homme est limitée par une mauvaise tolérance hémodynamique [49]. On les a réintroduits ces dernières années, en raison d'une amélioration dans la compréhension de leur hétérogénéité moléculaire, de leur distribution tissulaire, de leurs rôles fonctionnels et de leurs régulations des états physiologiques et pathologiques [50].

4.2.1.3 Les agents adrénergiques :

Alpha adrénergiques

Les récepteurs α_1 ont une influence pro-contractile dans l'hyperactivité vésicale. Des essais in-vitro ont montré que la térazosine (Dysalfa®), qui est un alpha-bloquant alpha-1-sélectif, se fixe de façon sélective sur les récepteurs adrénergiques α_1 situés au niveau du trigone vésical, de l'urètre et de la prostate. Leur utilisation a permis d'apporter, chez le patient neurologique, une amélioration, tant sur les symptômes cliniques que sur les paramètres urodynamiques [51].

Béta-adrénergiques

Des réponses contradictoires ont été retrouvées entre les études animales et humaines où il n'a pas été mis en évidence d'efficacité clinique [52].

4.2.1.4 Les molécules d'action mixte :

La desmopressine (Minirin®)

La desmopressine est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, la vasopressine. Son efficacité a été démontrée chez le patient neurologique (sclérose en plaque) sur la pollakiurie de façon significative et indépendante de la diurèse [53]. Cette action directe sur la fréquence mictionnelle passerait par un effet central inhibiteur [54].

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués dans les voies centrales du contrôle mictionnel. Une étude pré-clinique retrouve, après utilisation d'un antagoniste sérotoninergique, une réduction de la fréquence des contractions non inhibées détrusoriennes, mais pas de leur amplitude [55].

De nouvelles molécules, telle la duloxétine, ont été étudiées comme traitement potentiel de l'incontinence urinaire d'effort. L'essai de Norton montre une efficacité notable de la duloxétine à 80 mg/j (réduction de la fréquence d'épisode d'incontinence et de l'amélioration de l'index de vie) avec cependant un taux d'interruption du traitement élevé (16,6%) en rapport avec la survenue d'événements indésirables (nausée et fatigue, 6,4% et 2,6% des patients, respectivement). Il convient de noter que ces résultats ont été associés à une amélioration de la capacité vésicale, comme le reflète l'augmentation significative de l'intervalle entre 2 mictions avec la duloxétine comparée au placebo (20 minutes contre 2 minutes) [56].

Cette observation suggère que la duloxétine pourrait avoir la valeur dans la gestion de l'incontinence mixte.

4.2.1.5. Le traitement hormonal :

La majorité des études consacrées à l'efficacité des œstrogènes a porté sur des populations de patientes atteintes d'incontinence urinaire d'effort ou d'incontinence urinaire mixte. Quelques études se sont portées spécifiquement sur l'hyperactivité vésicale mettant en évidence qu'un traitement hormonal ne pouvait être considéré comme un traitement en soi, mais plutôt comme un traitement d'appoint prescrit en association avec d'autres prises en charges, médicamenteuses ou rééducatives [57].

4.2.2. Les thérapeutiques endovésicales :

4.2.2.1 La toxine botulique (Botox®, Dysport®)

Une partie lui étant spécifiquement consacrée, nous ne présenterons pas ici le traitement par injection intra-détrusorienne de toxine botulique A.

4.2.2.2 L'oxybutynine (Ditropan®)

L'administration endovésicale permet d'augmenter l'efficacité en délivrant l'oxybutynine par la voie la plus proche possible de son site d'action présumé. La tolérance est satisfaisante par rapport à la forme orale à libération immédiate. La littérature rapporte un faible taux d'effets secondaires pouvant ainsi rendre cette thérapeutique intéressante, d'autant plus que l'administration est facilitée par la pratique régulière des auto-sondages.

On notera néanmoins qu'il n'existe pas de consensus quant à la posologie et la fréquence d'instillation [58].

L'administration endovésicale permet d'augmenter l'efficacité en délivrant l'oxybutynine par la voie la plus proche possible de son site d'action présumé. La tolérance est satisfaisante par rapport à la forme orale à libération immédiate. La littérature rapporte un faible taux d'effets secondaires pouvant ainsi rendre cette thérapeutique intéressante, d'autant plus que l'administration est facilitée par la pratique régulière des auto-sondages.

On notera néanmoins qu'il n'existe pas de consensus quant à la posologie et la fréquence d'instillation [58].

4.2.2.3 Le chlorure de trospium (Céris®) :

Froelich et al. ont publié une étude pilote sur l'administration endovésicale de chlorure de trospium. Cette étude montre que l'instillation intra-vésicale de 40 mg de chlorure de trospium est rapidement efficace (20 minutes), sans effets secondaires rapportés, améliore la capacité vésicale, diminue la pression vésicale maximale et retarde le besoin impérieux [59].

4.2.2.4 Les inhibiteurs calciques :

Matiasson et al. ont décrit une amélioration des symptômes cliniques chez le patient neurologique après l'instillation de vérapamil (Isoptine®) dans la vessie [60].

4.2.2.5 Les substances vanilloïdes :

Ce sont des neurotoxiques spécifiques des afférences sensibles et notamment des fibres afférentes C. Ces substances, avant d'entraîner une désensibilisation vésicale, provoquent, dans un premier temps, une excitation. Elles agissent au niveau vésical par l'intermédiaire des récepteurs vanilloïdes

[61]. Si, chez le sujet normal, la transmission des informations nociceptives est assurée par des fibres myélinisées (fibres A- δ), après un traumatisme médullaire, de petites fibres amyéliniques C véhiculent le réflexe d'hyperactivité vésicale [62].

Les substances vanilloïdes agissent directement par la désafférentation spécifique de ces fibres-C.

4.2.2.6 La capsaïcine :

La capsaïcine ou 8-Méthyl-N-Vanillyl-6-Nonenamide, extrait du piment rouge mexicain, synthétisée en 1923, est connue de longue date pour ses effets antalgiques et anti-inflammatoires.

La première utilisation endovésicale de la capsaïcine est rapportée par l'équipe de Fowler [63]. Depuis, on lui a porté un intérêt croissant dans le traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène. Diverses études, dont celle de De Ridder, ont mis en évidence son efficacité (44 % continents, 36% améliorés) mais l'utilisation de ce produit est restée limitée de par son intolérance immédiate lors de l'instillation (douleurs et contractions vésicales) [64].

4.2.2.7 La résinifératoxine :

La résinifératoxine posséderait des effets cliniques équivalents à ceux de la capsaïcine sans les effets secondaires irritatifs précédemment cités. Son administration intra-vésicale est en général bien tolérée. Dans un groupe de patients neurologiques réfractaires à toute thérapie pharmacologique orale, Kim et al. ont retrouvé une amélioration significative de la capacité vésicale et de la continence peu de temps après l'administration de résinifératoxine [65].

En 2004, De Seze et al. ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la capsaïcine et de la résinifératoxine chez des patients blessés médullaires présentant une hyperactivité détrusorienne. L'instillation de résinifératoxine a été réalisée dans une solution alcoolisée (10%) et la capsaïcine dans une solution glucosée. Sur la période de suivi de l'étude, il n'a été relevé aucune différence significative entre les deux groupes [66].

4.2.3 Les Traitements chirurgicaux :

Le traitement chirurgical de référence de l'hyperactivité vésicale neurogène est la cystoplastie d'agrandissement. Elle reste cependant une technique de dernier recours par la morbidité et le caractère irréversible qu'elle induit.

4.2.3.1 La cystoplastie d'agrandissement :

La diffusion des sondages propres intermittents a considérablement élargi les possibilités et les techniques d'agrandissement vésical, notamment sur la vessie neurogène hyperactive. La majorité des techniques utilisent l'intestin (grêle ou côlon) en raison de ses capacités viscoélastiques, sous la forme de greffons détubulés.

Le principe est d'agrandir le réservoir vésical, avec ou sans exérèse tissulaire vésicale, à l'aide d'un segment de tube digestif détubulé pour prévenir les contractions circulaires intestinales.

Cette confection répond à plusieurs impératifs: un remplissage à base pression, une capacité de stockage de l'urine suffisante, la protection du haut appareil et notamment du reflux, une continence fiable de jour et de nuit ainsi que le respect de l'équilibre métabolique.

Différentes techniques d'agrandissement de vessie ont été décrites. La technique du «clam» ou «patch» digestif, les iléo-cystoplasties, l'iléo-caecocystoplastie et la cystoplastie colique sigmoïde. L'agrandissement vésical peut être également obtenu par gastrocystoplastie, cette technique étant principalement développée en milieu pédiatrique [67].

4.2.3.2 Les techniques de dénervation chirurgicale :

Le réflexe mictionnel est déclenché par l'activation du système parasympathique. Il peut être modulé à plusieurs niveaux: dans la paroi vésicale, dans le plexus hypogastrique inférieur, dans les centres sacrés et protubérantiels. Une vessie instable serait le résultat d'un déséquilibre des réflexes mictionnels qui domineraient les mécanismes inhibiteurs, quelle qu'en soit la cause. C'est essentiellement ce réflexe parasympathique qu'il faut interrompre.

Les techniques de dénervation que nous allons présenter s'attachent toutes à interrompre cet arc réflexe en différents endroits de son trajet.

4.2.3.3 Interventions sur les racines sacrées :

Les blocs anesthésiques sélectifs des racines sacrées :

L'objectif de cette technique est de neutraliser les racines qui contiennent le plus de fibres parasympathiques destinées au détrusor. En général, on réalise un bloc bilatéral S3. Corollaire de la réversibilité rapide de l'anesthésie, cette

technique est finalement plus un test diagnostique permettant de juger de l'efficacité éventuelle d'autres procédures ayant un effet plus durable, comme l'alcoolisation.

L'alcoolisation des racines sacrées :

Si le test anesthésique S3 est concluant et que l'on souhaite un effet thérapeutique plus durable, on peut réaliser selon la même technique de ponction, une alcoolisation (1 ml d'alcool à 95° ou à 70° pour éviter les douleurs ou les radiculalgies) ou une phénolisation de la racine sacrée S3 [68].

La thermocoagulation de la racine sacrée par radiofréquence :

Il s'agit de coaguler la ou les racines sacrées pour créer des lésions permanentes. Les racines sacrées sont détruites par l'action physique de la chaleur [69].

Les radicotomies sacrées :

On agit ici sur les voies afférentes de la vessie. La chirurgie peut être menée à deux niveaux différents: au niveau du cône terminal de la moelle et au niveau du sacrum. Il apparaît que l'efficacité des radicotomies ne dure pas plus de deux ans en général [70].

4.2.3.4 Neurotomies pelviennes périvésicales :

On réalise une dénervation vésicale en réséquant le plexus hypogastrique inférieur, ce dernier étant la zone de convergence des voies sympathiques et parasympathiques.

4.2.3.5 Les interventions sur la vessie :

La cystolyse :

C'est une autre technique permettant de déconnecter la vessie du plexus hypogastrique inférieur en isolant complètement la portion supra-trigonale. Une étude menée en 1980 par Freiha et Stamey a mis en évidence la suppression de la contractilité vésicale suite à ce traitement [71].

La transsection vésicale (cysto-cystoplastie) :

D'abord sus-pubien, l'intervention consiste à sectionner circonférentiellement la vessie au-dessus du trigone, puis à la suturer afin d'interrompre les fibres sensibles [72].

La distension vésicale :

C'est une technique ancienne, réalisée par remplissage vésical sous anesthésie générale et de façon brève. Au regard de la littérature, cette technique n'est plus réputée efficace dans le traitement de l'instabilité vésicale [73].

4.2.4 La neuromodulation :

Apparue dans les années 80 aux USA, la neuromodulation des racines sacrées a été réalisée chez plus de 20 000 personnes dans le monde. En France, plus de 1 000 personnes ont été traitées par cette méthode depuis son arrivée en 1996.

La neuromodulation des racines sacrées est un traitement de deuxième intention après échec des traitements médicaux. Elle est donc réservée aux patients chez lesquels les médicaments sont mal tolérés et provoquent des effets secondaires, handicapant de manière trop importante leur qualité de vie. Les autres indications sont les dysuries inexplicées ou les rétentions sans obstacle

ni neuropathie périphérique.

Le principe est la mise en place par voie percutanée et trans-sacrée d'une électrode qui délivre un courant au voisinage d'une racine sacrée postérieure, S3 habituellement. Le seuil électrique de stimulation des fibres sensitives est inférieur à celui des fibres motrices et ne provoque donc pas de gêne. Bien que le mécanisme d'action exact ne soit pas parfaitement connu, il est admis que ce courant interfère avec les afférences pelviennes. Il pourrait agir également sur les circuits supra-spinaux et corticaux. La stimulation des fibres myélinisées A δ des racines S3 (ou S4) inhibe la spasticité des muscles du plancher pelvien et augmente le tonus du sphincter urétral. Les contractions vésicales sont ainsi évitées pendant la stimulation électrique.

Une première phase consiste en l'implantation d'une électrode reliée à un boîtier externe. Ensuite, on réalise un test d'une durée de 3 à 5 jours, en mettant le patient en situation de traitement. L'évaluation comprend l'étude objective du catalogue mictionnel, l'appréciation subjective du résultat à l'aide d'une échelle visuelle analogique (confort du patient) et l'étude de l'effet de l'arrêt de la stimulation en fin de test. Le bilan de la stimulation test évalue l'amélioration des symptômes: en cas de réponse jugée supérieure à 50 % d'amélioration des troubles, le patient peut être définitivement implanté.

Il est certain qu'une sélection rigoureuse des patients amène davantage de succès à l'issue du test. Pour les patients souffrant de troubles irritatifs (avec ou sans incontinence) le taux de réponse au test (> 50 % d'amélioration subjective des troubles) est de 2/3 environ.

La positivité du test autorise la phase d'implantation du boîtier en sous-cutané, relié à l'électrode sacrée. Au regard de la littérature, le taux d'efficacité de la technique varie en fonction des équipes. Ainsi, alors que Shaker et al. annonce 100 % de succès [74], Ruffion et al. notent seulement 21,5 % de succès [75].

L'intérêt de cette technique par rapport à la chirurgie est son caractère conservateur et réversible.

4.3. Les indications :

Lors de la phase de sidération médullaire, la vessie est aréflexive. Face aux risques de dilatation du haut appareil, de distension vésicale et aux risques infectieux, le drainage urinaire s'impose.

On distingue deux techniques de drainage: continu (cathéter sus pubien ou sonde urétrale à demeure) et intermittent.

Si le drainage continu s'avère nécessaire pour répondre à la crise polyurique initiale, il est souhaitable de l'abandonner sous 48 heures et de mettre en place des sondages propres intermittents afin de limiter le risque infectieux urinaire mais aussi génital.

Introduit par Guttmann au début des années 70 [27], son efficacité fait aujourd'hui consensus. La rigueur de la technique réside dans le respect de la fréquence (6 à 7 sondages par 24 heures) et d'une diurèse quotidienne de 1,5 L. On lui associe souvent des traitements inhibant les contractions vésicales dans le but d'obtenir la continence et de protéger le haut appareil.

Les moyens thérapeutiques pour inactiver le détrusor sont soit pharmacologiques, soit chirurgicaux. Dans la pharmacopée, les médicaments anticholinergiques, notamment l'oxybutynine, sont les plus utilisés. Les injections de toxine botulique s'inscrivent au sein des thérapeutiques endovésicales. Sur le plan chirurgical, deux types de solutions se détachent et peuvent être proposés pour juguler l'hyperreflectivité vésicale: agrandir le réservoir vésical tout en supprimant les sources des pressions élevées dans la vessie, soit interférer avec le fonctionnement des racines sacrées pour moduler ou interrompre les influx véhiculés à leur niveau.

Nous proposons donc maintenant d'aborder ces différentes thérapeutiques.

5. LA TOXINE BOTULIQUE :

La toxine botulique, neurotoxine la plus puissante actuellement identifiée, produite par la bactérie anaérobie et sporulante, *Clostridium botulinum*, responsable du botulisme, est la première protéine toxique issue de culture bactérienne à être utilisée à des fins thérapeutiques.

Nous proposons, dans ce chapitre, d'effectuer quelques rappels concernant la bactérie *C. botulinum* et la maladie qu'elle génère, le botulisme, pour enfin nous attacher à la toxine botulique en tant que telle, à sa structure moléculaire, ses mécanismes d'action et son utilisation thérapeutique.

5.1 *Clostridium botulinum* :

La première étude significative sur le botulisme fut menée en 1829 par Kerner. Il décrivit 230 cas dont la majorité fut attribuée à l'ingestion de saucisses contaminées d'où le nom de botulisme, donné à la maladie. En effet, en latin, *botulus* désigne le boyau d'un animal utilisé en charcuterie et par extension boudin, saucisse et d'une manière générale tous boyaux farcis.

En 1897, Van Ermengem va fournir une description clinique après avoir étudié un foyer de botulisme chez 22 personnes ayant consommé du jambon cru. Il montre, alors, qu'il s'agit d'une intoxication produite par une forme sporulée d'un bacille anaérobie strict. Il l'appelle *Bacillus botulinus*.

En 1923, Bergey et al. reclassent *Bacillus botulinus* dans le genre *Clostridium*. avec la dénomination de *C. botulinum*.

On distingue, à ce jour, quatre groupes de *C. botulinum* (voir ci-dessous). De caractères phénotypiques et génotypiques différents, ils sont à l'origine des 7

sérotypes de neurotoxines botuliques (NTBo) désignés par les lettres A à G [76]. Les NTBo sont associées à des protéines non toxiques (ANTP pour Associated Non Toxic Protein) et forment, ensemble, un complexe appelé toxine botulique (TBo). C'est ce complexe qui est utilisé en clinique à but thérapeutique, mais nous y reviendrons.

Les 4 groupes de souches de *C. botulinum* sont désignés par les chiffres I à IV :

- ✧ Groupe I : des souches protéolytiques produisant les neurotoxines A, B et F ou un mélange de toxine (A+B, A+F ou B+F).
- ✧ Groupe II : des souches non protéolytiques, produisant les neurotoxines B, E et F
- ✧ Groupe III : des souches non protéolytiques produisant les neurotoxines C ou D.
- ✧ Groupe IV : des souches protéolytiques identifiées comme *C. Argentinense*, produisant les neurotoxines G. Elles se distinguent des souches des trois autres groupes par l'absence d'acidification du glucose et l'absence de production de lipase.

Les 7 toxinotypes A-G (ou sérotypes) ont été identifiés sur la base de leurs propriétés antigéniques distinctes. Ils ont des séquences en acides aminés différentes (34-97 % d'homologie selon des toxinotypes). Quatre de ces toxines sont pathogènes pour l'homme, les toxines A, B, E et F. On soulignera cependant que le sérotype F n'est associé qu'à quelques rares cas de maladie chez l'homme. Toutes ces toxines ont le même mécanisme d'action sur le système nerveux.

On notera que d'autres souches de *Clostridium*, *C. baratii* et *C. butyricum* produisent également des neurotoxines. *C. butyricum* peut produire de la NTBo E et *C. baratii* de la NTBo F [77].

Les spores de *C. botulinum* germent aussi bien dans le sol que dans l'eau. On parle d'habitat ubiquitaire de la bactérie. Elle est donc susceptible de contaminer des produits alimentaires d'origine animale ou végétale. La prolifération et la production de la neurotoxine sont favorisées par des conditions anaérobies et ce caractère a pour conséquence le fait que bien souvent des conserves de production artisanales sont incriminées lors des intoxications [78].

5.2 structure moléculaire de la toxine botulique

5.2.1 De la forme monocaténaire à la forme active bicaténaire :

Les neurotoxines botuliques sont des protéines bicaténaires d'environ 1300 acides aminés (PM - 150 kDa) comprenant une chaîne légère d'environ 50 kDa liée par un pont disulfure à une chaîne lourde d'environ 100 kDa.

D'abord présente à l'intérieur de la cellule bactérienne sous la forme d'une chaîne polypeptidique et monocaténaire (faiblement toxique), la toxine subit une protéolyse qui va la conduire à sa forme biologiquement active décrite ci-dessus. Elle devient bicaténaire et toxique. Ce clivage crée deux fragments peptidiques unis par un pont disulfure, dénommés chaîne légère et chaîne lourde. Il se situe entre les acides aminés 440 et 450.

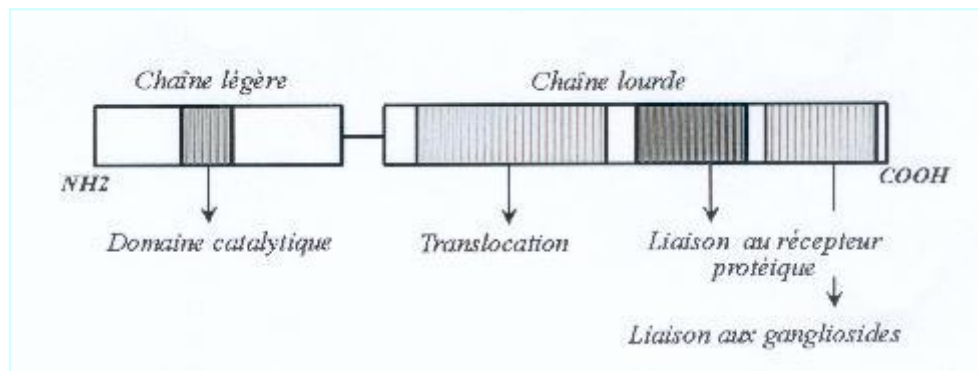


Figure 14: Structure fonctionnelle de la neurotoxine botulique (NTBo) [132].

5.2.2 Les toxines complexes :

Ainsi que nous l'avons précédemment noté, les NTBo produites par *C. botulinum*, sont le plus souvent associées à des protéines non toxiques.

Ces protéines sont représentées par une protéine non toxique et non hémagglutinante (NTNH) d'un poids moléculaire de 139 kDa et par plusieurs protéines hémagglutinantes (HA) d'un poids moléculaire variable mais inférieur à 80 kDa. Une ou deux NTBo s'associent à une ou plusieurs ANTP, formant ainsi un complexe multimoléculaire de taille variable (~300 à 900 kDa) dénommé toxine botulique (TBo). On va distinguer trois types de complexes:

- Le complexe M, constitué par la neurotoxine associée à la protéine NTNH est un complexe de taille moyenne d'un poids moléculaire légèrement inférieur à 300 kDa.

- Le complexe L, constitué par le complexe M associé à plusieurs protéines HA conduit à la formation d'un complexe de grande taille d'un poids moléculaire de l'ordre de 500 kDa.

- Le complexe LL, constitué par le complexe M associé à une hémagglutinine de poids moléculaire plus important que dans le complexe L

[81].

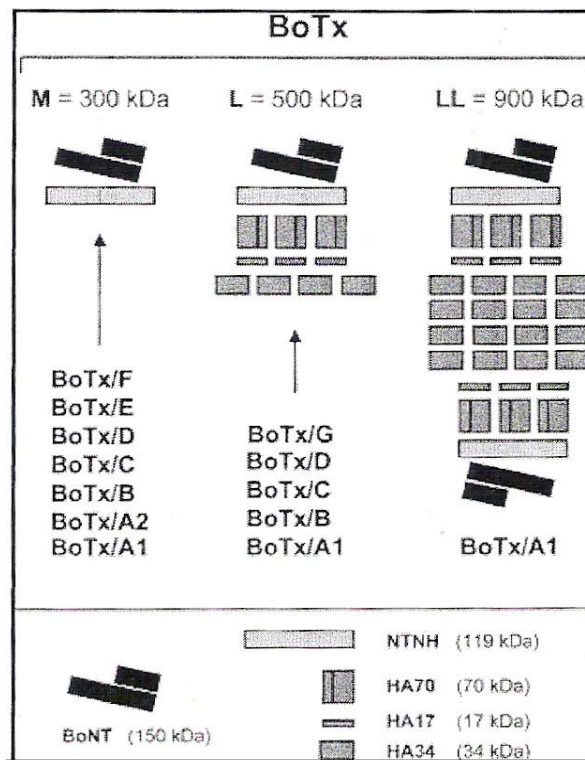


Figure 15: La composition des complexes toxines botuliques [132].

Les rôles de ces protéines non toxiques sont encore mal connus mais elles semblent protéger les neurotoxines de l'acidité gastrique et de l'action des protéases digestives [82].

Dans le duodénum, le jéjunum et la partie proximale de l'intestin grêle, les sécrétions biliaires tamponnent le pH à des valeurs basiques (pH > 8). Ceci entraîne la dissociation du complexe TBo. La NTBo peut alors se lier à un récepteur localisé sur la membrane apicale des entérocytes. Le complexe toxine-récepteur est endocyté et la NTBo ainsi capturée gagne par transport vésiculaire la membrane plasmique basolatérale des entérocytes. Elle est alors sécrétée dans le milieu extracellulaire interne par exocytose [83]. Cette transcytose permet

donc à la NTBo, mais pas aux ANTP, de franchir la barrière digestive et de disséminer dans l'organisme par le système circulatoire sanguin et lymphatique.

Il est intéressant de remarquer que la neurotoxine tétanique, *C. tetani*, qui ne forme pas de tels complexes est inactivée dans le tractus digestif.

Une des principales actions des ANTP est de stabiliser la NTBo. C'est pour cette raison que la TBo et non la NTBo est utilisée en clinique. La toxine A, utilisée en thérapeutique, se présente sous la forme LL pouvant atteindre 900 kDa.

5.2.3 Les NTBo sont des métallo-protéases à Zinc :

Tout comme la chaîne légère de la toxine tétanique, les chaînes légères des NTBo sont des métallo-protéases à Zinc. En effet, la séquence en acide aminée des chaînes légères des sept sérotypes de neurotoxines de *C. botulinum* contient le motif HE-x-x-H (H pour Histidine, E pour Glutamate et x est acide aminé quelconque) qui caractérise la poche catalytique des métallo-endoréactives à Zinc. L'activité protéolytique d'une métallo-protéase suggère que la cible des neurotoxines botuliques est une protéine [84].

5.3 Les grandes étapes du mécanisme d'action cellulaire des NTBO :

Sur le plan fonctionnel, les neurotoxines botuliques comprennent trois régions. L'extrémité COOH terminale de la chaîne lourde, responsable de la liaison à un récepteur de la membrane des neurones, la région NH₂ terminale de la chaîne lourde qui gouverne la pénétration et la chaîne légère, responsable du blocage de la libération des neurotransmetteurs.

La structure tridimensionnelle des toxines A et B confirme l'existence de trois domaines distincts d'environ 50 kDa en accord avec les trois domaines fonctionnels préalablement définis.

C'est Lance Simpson qui, dans les années 1980 montre que le mode d'action cellulaire des NTBo peut être décomposé en trois grandes étapes (Fig.16) [85].

- ✧ La liaison des neurotoxines aux neurones
- ✧ Leur internalisation (endocytose et translocation) dans les terminaisons neuronales.
- ✧ Une action intraneuronale conduisant à l'inhibition de la libération du transmetteur.

A B C

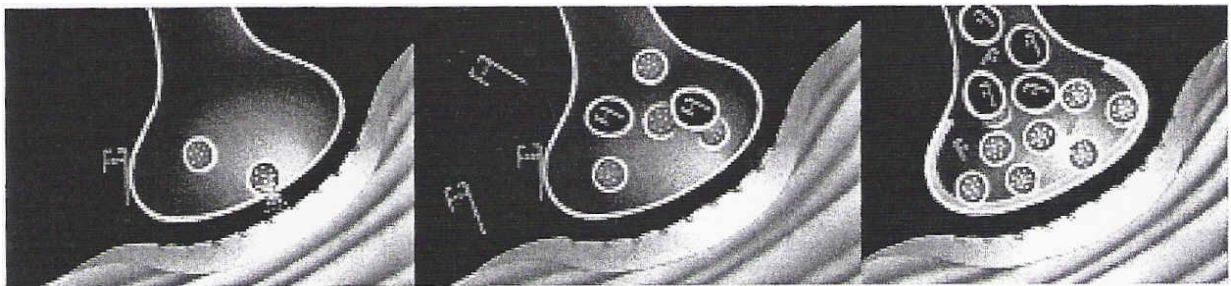


Figure 16 : A. Liaison des neurotoxines aux neurones. B. internalisation des neurotoxines (endocytose et translocation) dans les terminaisons neuronales. C. inhibition de la libération du neurotransmetteur: l'acétylcholine.

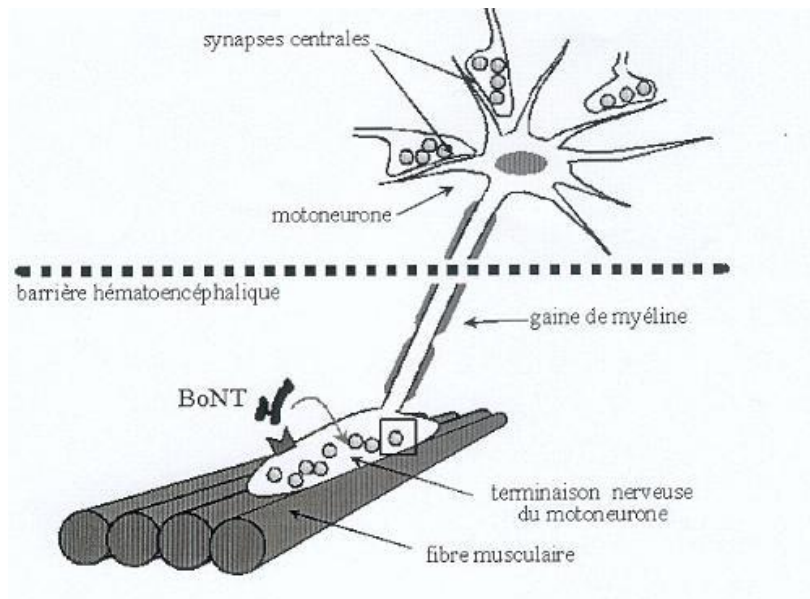


Figure : 17

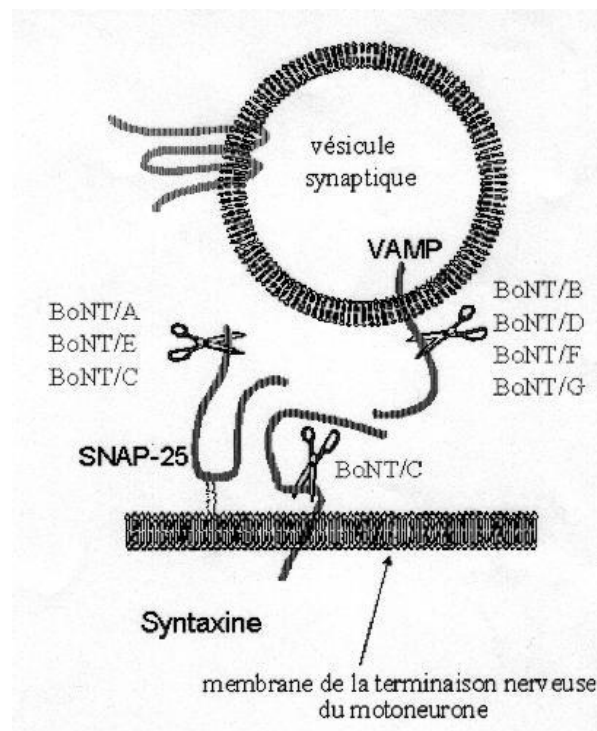


Figure : 18

Figures 17-18: Mécanisme d'action de la toxine botulique [132].

Organisation fonctionnelle et mode d'action des neurotoxines botuliques

Le mode d'action des neurotoxines botuliques peut être décomposé en quatre grandes étapes 1) liaison à des récepteurs localisés sur les régions amyéliniques des terminaisons des motoneurones (Figure 17), 2) capture de la neurotoxine par le motoneurone (Figure 17, flèche). Celle-ci consiste en l'endocytose du complexe neurotoxine/récepteur, 3) translocation de la chaîne légère de la toxine du compartiment de capture (vésicule d'endocytose) vers le milieu intracellulaire (cytosol) de la terminaison du motoneurone (Figure 17, flèche) 4) action sur une cible intracellulaire (Figure 18). (Voir paragraphe 5.3.3).

5.3.1. La liaison à un récepteur (Figures 16A, 17) :

Après diffusion par l'intermédiaire du sang ou de la lymphe, les neurotoxines se lient aux régions démyélinisées des neurones. On admet aujourd'hui que ces récepteurs sont de deux types: des gangliosides (sphingoglycolpide dont une partie contient une ou plusieurs molécules d'acide sialique ou d'acide neuraminique) et des protéines. La chaîne lourde (H) joue un rôle essentiel au sein de ce processus [86].

Le domaine COOH terminal de la chaîne lourde comprend en fait deux sous-domaines dont l'un bien conservé serait responsable de la liaison au ganglioside alors que l'autre serait responsable de la fixation sur les glycoprotéines.

Les disialo-gangliosides et trisialo-gangliosides (GD1a, GT1b) ont été identifiées comme les premières molécules se liant aux NTBo [87]. Cependant, ils ne sont pas spécifiques des neurones. Leur rôle dans la liaison et la capture des toxines ne serait important qu'en association avec un récepteur protéique [88]. Leur fonction serait d'amener la toxine à proximité du second récepteur, les protéines.

Les protéines servant de récepteur pourraient être des isoformes de la synaptotagmine [89] pour les toxines A, B et E. Cette proposition est discutée.

Il existerait probablement des récepteurs différents pour chaque toxine...

5.3.2 L'internalisation : endocytose et translocation (Figures 16B, 17) :

L'internalisation est complexe et le mécanisme de translocation est encore très hypothétique. Il mettrait en jeu l'endocytose des toxines liées à leur récepteur.

Après internalisation, les toxines se retrouvent dans un compartiment intracellulaire où elles sont inactives. Pour bloquer la libération de transmetteur, elles doivent gagner le cytosol neuronal en franchissant la membrane du compartiment vésiculaire de capture. La translocation de la chaîne légère serait médiée par la partie N terminale des chaînes lourdes de la toxine. Il a été, en effet, montré *in vitro* que le domaine N terminal de la chaîne lourde de NTBo fait des pores dans des bicouches lipidiques en réponse à une acidification du milieu [90]. Ces pores permettent aux chaînes légères de pénétrer dans le cytosol neuronal.

5.3.3 Une action intra-neuronale conduisant à l'inhibition de la libération du transmetteur (Figures 16C, 18)

C'est la chaîne légère qui est responsable du blocage de la libération du neurotransmetteur. Elle entraîne l'inhibition de la libération d'acétylcholine. Rappelons que l'acétylcholine est le neurotransmetteur exclusif du système nerveux parasympathique. Il est stocké dans des vésicules synaptiques [90]. Ces pores permettent aux chaînes légères de pénétrer dans le cytosol neuronal.

La toxine botulique lyse une des trois protéines formant le complexe SNARE (snap-receptor) impliquée dans l'exocytose des vésicules synaptiques et par conséquent dans la libération du neurotransmetteur. Ces trois protéines (cibles de la toxine) permettant l'exocytose, ont été identifiées. Il s'agit de la Synaptobrévine ou Vesicular Associated Membrane Protein (VAMP, 18 à 20 kDa), la Synaptosomal Associated Protein (SNAP 25, 25 kDa) et la syntaxine. La synaptobrévine est ancrée dans la membrane des vésicules synaptiques, SNAP25 et la syntaxine sont insérées dans la membrane présynaptique.

Dans les terminaisons nerveuses des motoneurones, l'acétylcholine, nous l'avons vu, s'accumule dans les vésicules synaptiques qui sont mobilisées vers la membrane présynaptique. Au niveau de cette membrane se forme le complexe SNARE à proximité des canaux calciques. Un potentiel d'action se traduit par une entrée de Ca^{++} au travers des canaux calciques ce qui déclenche la fusion membranaire entre vésicules synaptiques et membrane présynaptique et donc la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

Lorsque la synaptobrévine, SNAP25 ou la syntaxine sont clivées par les toxines botuliques elles forment des complexes SNAREs non fonctionnels. Lors de la fixation des vésicules sur la membrane présynaptique, la synaptobrévine, SNAP25 et la syntaxine se dissocient un court instant du complexe SNARE. C'est au cours de cette phase qu'elles sont clivées par les toxines botuliques. La fusion des vésicules avec la membrane présynaptique n'a plus lieu et l'acétylcholine n'est plus libérée.

Nous soulignerons que même lorsqu'elle s'exerce sur un même substrat les sites de clivage sont différents pour chaque toxine botulique.

La chaîne légère des toxines B, D, F et G clive la synaptobrévine.

La chaîne légère des toxines A et E clive la protéine SNAP25.

Cependant, la toxine A induit une paralysie de longue durée (plusieurs mois) alors que la toxine E provoque une paralysie qui n'excède pas quelques semaines. Cette différence est liée à la rapidité de remplacement de la protéine SNAP25 modifiée par ces toxines. La toxine A altère peu la structure de la SNAP25 si bien que cette altération, suffisante pour inhiber la fonction de cette protéine, n'est reconnue que tardivement par les systèmes de réparation. Inversement, la toxine E provoque une protéolyse plus importante ce qui induit une néo-synthèse plus rapide.

La chaîne légère de la toxine C clive la protéine SNAP25 et la syntaxine.

5.4 Applications thérapeutiques de la toxine botulique :

5.4.1 La toxine en usage clinique :

En raison de sa durée d'action (plus importante), la toxine A est plus utilisée en usage clinique que les toxines B et F. En France, quatre spécialités à base de toxine botulique ont reçu une autorisation de mise sur le marché. Trois sont à base de toxine A, Botox®, Dysport®, Vistabel® et une à base de toxine B, Neurobloc®.

Vistabel® a obtenu une AMM pour la correction des rides provoquées par le froncement de sourcil (rides du lion). Botox®, Dysport® et Neurobloc® sont les traitements utilisés dans les indications médicales. Nous présenterons ici les spécialités Botox® et Dysport® sachant que la spécialité Botox® est celle que nous avons utilisée.

Allergan commercialise la toxine américaine Botox 100 UA et 300 UA (Unité Allergan, 40 nanogrammes de neurotoxine), produite par une souche de *C.Botulinum* appelée Hall. Elle se conserve 24 mois, congelée à une température inférieure à -5°C.

Ipsen-Biotech diffuse la toxine anglaise Dysport, 500 US (Unité Speywood, 12,5 nanogrammes de neurotoxine), produite par la souche NTCT 2916. Elle se conserve 12 mois, en chambre froide, entre +2°C et +8°C.

L'unité de bioactivité U correspond à la dose unitaire létale tuant 50% d'un groupe de souris (DL50). Chez l'homme de 70 kilos, la DL50 est évaluée à 2730-2800 unités (Allergan).

Les deux toxines se présentent sous la forme d'un lyophilisat pour usage parentéral contenu dans un flacon en verre. Nous mettrons l'accent sur le fait qu'il n'existe pas de correspondance entre elles.

Une Unité Allergan équivaut à 3 ou 4 Unités Speywood [91, 92]. Ainsi, 1 ng de Botox* possède une activité spécifique (définie par le nombre d'unités contenues par nanogramme de toxine) de 2,5 U alors que 1 nanogramme de Dysport* possède une activité spécifique de 40 U. Cette différence provient de la technique de purification des protéines utilisées par Ipsen. Elle permet d'obtenir une activité pharmacologique beaucoup plus puissante pour la même masse molaire.

5.4.2 Applications urologiques :

La dyssynergie vésico-sphinctérienne

La dyssynergie vésico-sphinctérienne est définie comme une contraction involontaire (continue ou intermittente) des muscles striés urétraux ou péri urétraux pendant la contraction du détrusor [23]. Le plus souvent, elle témoigne de lésions du système nerveux central, de localisation sub-pontique et supra-sacrée. Elle est très fréquente chez les blessés médullaires et souvent observée dans la sclérose en plaques [93]. Elle crée une obstruction sous vésicale pendant la miction, se traduisant par une dysurie, une rétention partielle ou totale d'urine et une augmentation de la pression détrusorienne. Elle est source de complications pour le haut et le bas appareil urinaire [94].

L'autosondage propre, intermittent est actuellement la méthode thérapeutique de choix. Cependant, du fait de troubles moteurs au niveau des membres supérieurs, il arrive que cette technique ne puisse être mise en place.

Dykstra et al. ont décrit pour la première fois l'utilisation de toxine botulique dans cette indication en 1988. Onze patients blessés médullaires présentant une dyssynergie vésico-sphinctérienne, ont eu une injection de toxine botulique dans le sphincter strié urétral dans le but de le dénervé et de le relaxer. Dix des 11 patients ont montré des signes électromyographiques de dénervation après injection. Les volumes résiduels et les profils de pression urétrale ont été diminués après injection. Cinq patients ont présenté une diminution des manifestations d'hyperréflexivité autonome [95].

Cette thérapeutique est une alternative à la sphinctérotomie chirurgicale, irréversible, pouvant entraîner une incontinence urinaire avec nécessité de réintervention fréquente [96], ou à la mise en place de prothèse intra-urétrale [97].

Les nombreuses séries depuis 1988, hétérogènes au niveau du type, des doses et des voies d'injections (transurétrales ou transpérinéales) rapportent une augmentation de l'intervalle inter-mictionnel, une diminution des résidus post-mictionnels, une amélioration de la vidange vésicale, une augmentation de la capacité vésicale fonctionnelle, une diminution des pressions urétrales et des signes électromyographiques de dénervation du sphincter strié urétral. La durée d'action diffère de 2 à 12 mois selon les protocoles utilisés.

Rétention urinaire

Par extension à l'utilisation de la toxine botulique de type A dans la dyssynergie vésico-sphinctérienne, plusieurs auteurs l'ont injectée dans le sphincter strié urétral pour la prise en charge de rétention urinaire de diverses étiologies. L'objectif était de diminuer les résistances à l'écoulement des urines. En dépit d'une certaine controverse des résultats, il semble que la toxine botulique puisse être une option dans le traitement du détrusor hypo-contractile associé à une hypertonie du sphincter strié urétral responsable de rétention urinaire [98-100].

De nouvelles études sont nécessaires pour préciser les indications relevant de ce traitement.

Hyperactivité vésicale idiopathique

Depuis les premiers travaux sur l'hyperactivité détrusorienne neurogène et leurs résultats encourageants, l'utilisation de toxine botulique a été étendue à l'hyperactivité détrusorienne idiopathique. Radziszewski et al. en 2002 ont rapporté que l'injection intra-détrusorienne de toxine botulique A (300 U de Dysport®) chez 12 patients ayant une hyperactivité détrusorienne idiopathique réfractaire aux anticholinergiques avait amélioré les symptômes tels que la fréquence mictionnelle, l'urgenterie et l'incontinence urinaire ainsi qu'une augmentation de la capacité cystomanométrique maximale moyenne (321,2-408,3 ml) [101].

Dans une série de patients comportant des hyperactivités détrusoriennes neurogènes et idiopathiques, Loch et al ont rapporté les mêmes améliorations après injection dans le détrusor de 200 U de Botox® (Allergan) [102].

Zermann et al. ont injecté de la toxine botulique A dans le trigone de 7 patients ayant un syndrome « urgenturie-pollakiurie » rebelle aux anticholinergiques. 4 sur les 7 ont répondu par une diminution de la fréquence mictionnelle et une augmentation de la capacité vésicale [103].

Traitement des sténoses urétrales récidivantes

Récemment, il a été démontré que l'injection de toxine botulique A peut prévenir la formation de cicatrices dans le traitement de blessures de la face [104]. Ce concept a été repris par Khera et al. qui l'ont appliqué aux sténoses urétrales récidivantes, en association à un geste d'urétrotomie endoscopique. Ils ont rapporté une amélioration significative pour 2 des 3 patients traités, avec un suivi minimum de 9 mois [105].

Traitement des dysfonctions mictionnelles dues à une hypoactivité détrusorienne

Kuo a évalué l'efficacité des injections de toxine botulique A dans le sphincter strié externe chez des patients présentant une dysfonction mictionnelle due à une contraction détrusorienne absente ou réduite en force ou en durée [106]. Les résultats de cette étude confirment l'efficacité de la toxine botulique A pour réduire les résistances urétrales de patients ayant une hypoactivité détrusorienne avec un défaut de vidange complète. Une posologie de 50 U était

suffisante pour améliorer 18 des 20 patients traités.

Traitement des cystites interstitielles

Dans une étude récente, l'injection sous muqueuse de 100 à 200 U de toxine botulique A répartie en 20 à 30 points dans le trigone et le plancher vésical a permis une amélioration pour 9 des 13 patientes. Il s'agissait d'une amélioration d'index subjectif, de la fréquence mictionnelle pendant la journée, de la nycturie et de douleurs, mais aussi de la capacité cystomanométrique et du premier besoin d'uriner. Il n'a pas été observé de complication systémique ni de rétention urinaire [107].

Quoique l'on ait décrit la toxine botulique A comme spécifique des terminaisons nerveuses cholinergiques, ce travail de recherche suggère fortement un effet anti-nociceptif de cette toxine via les voies végétatives afférentes.



Matériel et méthodes



Notre étude prospective a été réalisée dans le service d'Urologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Cette étude s'est donnée pour objectif d'évaluer l'amélioration du handicap des patients ayant une incontinence urinaire par hyperactivité vésicale, après injection de toxine botulique A dans le détrusor.

Population

Différents critères ont été établis afin de définir une population homogène, susceptible de tolérer les injections de toxine botulique :

➤ Critères d'inclusion :

1. Hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus.
2. Incontinence urinaire consécutive à une hyperréflexie du détrusor, définie par une augmentation de la pression de la vessie, au cours de la phase de remplissage de l'examen urodynamique.
3. Incontinence urinaire causée par une hyperréflexie du détrusor pendant une période d'au moins 6 semaines, déterminée par les antécédents du sujet.
4. Incontinence urinaire causée par une hyperréflexie du détrusor due à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques (en cas de sclérose en plaques, la maladie doit être stabilisée depuis au moins 6 mois).
5. Recul supérieur à deux ans pour la lésion médullaire.
6. Sujets présentant une réponse inadéquate aux anticholinergiques oraux ou chez qui la dose est limitée par des effets secondaires intolérables, de l'avis du médecin traitant.

7. Test de grossesse négatif, chez les femmes en âge de procréer, au moment du recrutement.

➤ **-Critères d'exclusion :**

1. Présence ou antécédents de néoplasie vésicale.
2. Infection urinaire symptomatique (déterminée par examen des urines), définie par une bactériurie quantitative $>10^4$ /mL avec leucocyturie $> 10^3$ /mL, avec signes de gravité (fièvre, frissons...) au moment du recrutement.
3. Infection génitale concomitante non contrôlée.
4. Hémophilie, autres déficiences héréditaires en facteur de coagulation ou autres affections pouvant entraîner une diathèse hémorragique.
5. Usage concomitant, ou dans les 10 jours précédant l'inclusion, de tout antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant.
6. Allergie ou sensibilité connue au médicament de l'étude ou aux composants de celui-ci, aux anesthésiques ou aux antibiotiques prévus pour être utilisés durant l'étude.
7. Toute pathologie susceptible d'accroître les risques pour le patient en cas d'exposition au Botox*, dont diagnostic de myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton ou sclérose latérale amyotrophique.
8. Femmes enceintes, allaitantes, planifiant une grossesse durant l'étude ou en âge de procréer et n'utilisant pas un moyen fiable de contraception durant l'étude.

Au total, 3 patientes ont été incluses dans l'étude.

Il s'agissait de 3 femmes âgées en moyenne de 38.7 ans, avec des extrêmes allant de 27 à 60 ans au moment de l'inclusion.

Les trois patientes étaient atteintes de cystite interstitielle avec incontinence par hyperactivité détrusorienne.

Ce diagnostic a été confirmé par un examen urodynamique (présence de contractions détrusoriennes involontaires supérieures à 15 cm H₂O pendant la phase de remplissage et concomitantes à des fuites d'urines).

Toutes les patientes présentaient une résistance aux traitements anticholinergiques, ou des effets indésirables non compatibles avec les posologies maximales des anticholinergiques.

Méthode

Evaluation préalable au traitement

L'évaluation préalable au traitement comprenait l'histoire clinique des patientes avec notamment un catalogue mictionnel, un bilan sérique, une analyse cyto bactériologique d'urines, une échographie du haut appareil urinaire et un examen urodynamique complet. S'agissant d'une population de patientes vierge de contact avec la toxine botulique, aucune recherche d'anticorps antitoxine n'a été faite.

Un questionnaire relatif à la qualité de vie, QUALIVEEN, a également été remis aux patientes [108].

Examen urodynamique

Ainsi que nous l'avons précédemment signalé, un examen urodynamique a été réalisé sur toutes les patientes. Conformément aux recommandations de « bonnes pratiques en urodynamique », la pression abdominale a été enregistrée

parallèlement à la pression intravésicale afin de calculer la pression détrusorienne [109].

Les troubles de la vessie et l'hyperréflexie du détrusor ont été définis conformément aux normes de l'International Continence Society (ICS).

Au cours de l'examen urodynamique initial et durant le suivi, une attention particulière a été accordée à la capacité cystomanométrique, à l'activité détrusorienne maximale pendant la cystomanométrie, à la compliance vésicale et à la pression du sphincter externe de l'urètre.

La capacité cystomanométrique correspondait au volume de remplissage auquel la patiente ressentait un besoin intense et sans possibilité de différer la miction. En l'absence d'une évacuation involontaire de la vessie, le remplissage était interrompu à 700 mL.

La compliance est calculée en divisant la variation de volume par la variation de pression intradétrusorienne. Elle est exprimée en mL/cm H₂O. Conformément aux recommandations de l'ICS, deux points standards ont été utilisés pour le calcul :

1. La pression du détrusor au départ du remplissage vésical, correspondant au volume vésical initial (habituellement nul).
2. La pression du détrusor (et son volume correspondant) à la capacité cystomanométrique maximale, ou immédiatement avant l'enclenchement de toute contraction détrusorienne qui détermine une fuite significative.

Modalités techniques

La toxine botulique de type A a été injectée sous contrôle cystoscopique dans le cadre d'une hospitalisation. La vessie était remplie de solution salée normale.

Sous contrôle visuel, effectué à l'aide d'un cystoscope, un total de 300 unités de toxine botulique de type A a été injectée avec une aiguille Ch5 35cm (nom de fabricant) flexible, sur 30 points du détrusor, à l'exception du trigone vésical. Une dose de 10 unités d'une préparation de toxine botulique de type A disponible dans le commerce, diluée dans un millilitre de solution saline normale à 0.9%, sans conservateur, a été injectée à chaque point du détrusor. La répartition de la toxine a été faite en ayant segmenté la vessie en trois secteurs à l'aplomb des orifices urétéraux. Seule la face antérieure de la vessie n'est pas accessible par cette technique.

Aucun épisode d'hématurie n'a été relevé après injection de la toxine.

En cas d'infection urinaire récente, une prise unique d'antibiotique est donnée avant le geste endoscopique.

Suivi

En post-opératoire immédiat, la surveillance a porté sur les paramètres vitaux (pouls, respiration, tension artérielle, température, diurèse).

A l'issue du traitement, il a été demandé aux patientes de diminuer progressivement leurs doses d'anticholinergiques après le mois qui a suivi les injections.

Le suivi clinique et urodynamique ont été prévus à 1, 3, 6, 9 et 12 mois après le traitement.

Une attention particulière a été accordée au degré de continence obtenu, à la dose d'anticholinergiques absorbée, à la diminution ou l'abolition de la sensation vésicale, au volume réflexe, à la pression maximum du détrusor durant l'évacuation urinaire, à la compliance vésicale, à la capacité cystomanométrique maximale de la vessie et au degré de satisfaction des patientes. Ce dernier paramètre a été évalué par le questionnaire « Qualiveen ».

Le questionnaire QUALIVEEN [108]

C'est une échelle de qualité de vie dont l'objectif est de mesurer d'une part, l'impact des troubles urinaires sur la qualité de vie des blessés médullaires et d'autre part, la qualité de vie de ces derniers. Elle a subi une procédure de validation rigoureuse et est disponible en français. Des scores de référence sont disponibles à partir d'un grand nombre (400) de blessés médullaires permettant ainsi des comparaisons pour le même type de patients. Les questionnaires ont été remis en main propre à chaque patient lors des consultations. Nous avons pu ainsi suivre l'évolution des scores de chaque patient obtenus à partir de Qualiveen.

Le questionnaire est divisé en deux sections principales. La première concerne l'impact spécifique des problèmes urinaires sur la qualité de vie. Elle comporte quatre domaines : la gêne, les contraintes, les craintes et l'impact sur le vécu.

La partie dénommée « gêne » évalue les endroits ou les activités pour lesquels le sujet ressent de la gêne en relation avec ses problèmes urinaires, tels que de la gêne liée aux fuites, au port de protections ou d'étuis péniers, au temps passé à uriner, lors de voyage, etc.

Dans la partie « contrainte », il s'agit d'évaluer la fréquence à laquelle le malade doit restreindre ses sorties ou prendre des précautions particulières en fonction de ses troubles dans la vie courante, telle que limiter les quantités de liquide ingérées ou devoir emporter un vêtement de rechange.

On étudie dans la partie « craintes », les craintes ressenties par rapport à sa santé, son apparence physique, ses relations sociales et sur sa situation financière.

Enfin, la partie appelée « impact sur le vécu » permet d'évaluer l'impact négatif des problèmes urinaires sur l'estime de soi, tels que les sentiments de honte, de dévalorisation et d'anxiété.

La deuxième section s'attache à analyser la qualité de vie. Elle est évaluée sur l'état psychologique, l'autonomie, le confort matériel, les relations sexuelles, les relations sociales et le confort matériel de l'individu.

Finalement, une ultime question mesure la perception du malade par rapport à sa façon d'uriner.

Trois patientes d'âge compris entre 27 et 60 ans (moyenne de 38.7 ans) ont été incluses dans l'étude. Les trois malades souffraient de cystite interstitielle sans anomalie neurologique. Le tableau clinique se résumait à un syndrome irritatif du bas appareil urinaire (fait de pollakiurie, d'impériosité mictionnelle et d'incontinence urinaire par impériosité) et de douleurs hypogastriques accompagnées de brûlures mictionnelles.

Tableau II: Caractéristiques générales des patients

Pathologie	Nombre de patients	sexe	Age à l'inclusion (ans)	Durée d'évolution (ans)	Statut neurologique
Cystite interstitielle	3	femmes	38.7	6.3	normal

Avant toute injection (tableau III), toutes les patientes étaient incontinentes, et ne portaient pas de protection urinaire.

La capacité cystomanométrique moyenne était de 275.3 mL et la pression détrusorienne moyenne de 53.9 cm H₂O. Le retentissement des troubles mictionnels sur la qualité de vie était quantifiable grâce à l'indice de l'Impact Spécifique des Problèmes Urinaires (ISPU) qui était en moyenne de 2.54.

Tableau III: Modifications suite aux injections intradétrusoriennes de toxine botulique A, paramètres cliniques et urodynamiques.

	Avant injection	A 1 mois	A 3 mois	A 6 mois
Fuites/24h	5.5	0.1	0.2	0.7
Oxybutynine (mg/24h)	10	5	0	0
Trospium (mg/24h)	40	10	0	0
Volume mictionnel (mL)	223.3	543.9	526.6	432.4
Capacité cystomanométrique (mL)	275.3	470.8	462.7	345.8
Pression du détrusor (cm H ₂ O)	53.9	11.4	13.2	35.6
Compliance (mL/cm H ₂ O)	41.3	33.9	37.6	39.2
Pression urétrale maximale (cm H ₂ O)	96.7	44.7	46.3	57.1

Efficacité de l'injection

Le tableau III regroupe l'évolution des principaux paramètres cliniques et urodynamiques au cours du suivi.

Alors qu'aucune des patientes n'est continente avant l'injection, toutes les patientes sont devenues continentes à 1 mois et à 3 mois. Mais il faut noter que les épisodes d'incontinence urinaire par impériosité mictionnelle ont été plus fréquents à partir du 6^{ème} mois après injection de la toxine.

Ces résultats ont permis à toutes les patientes de diminuer puis d'arrêter les anticholinergiques prescrits avant injection de la toxine (figure 19).

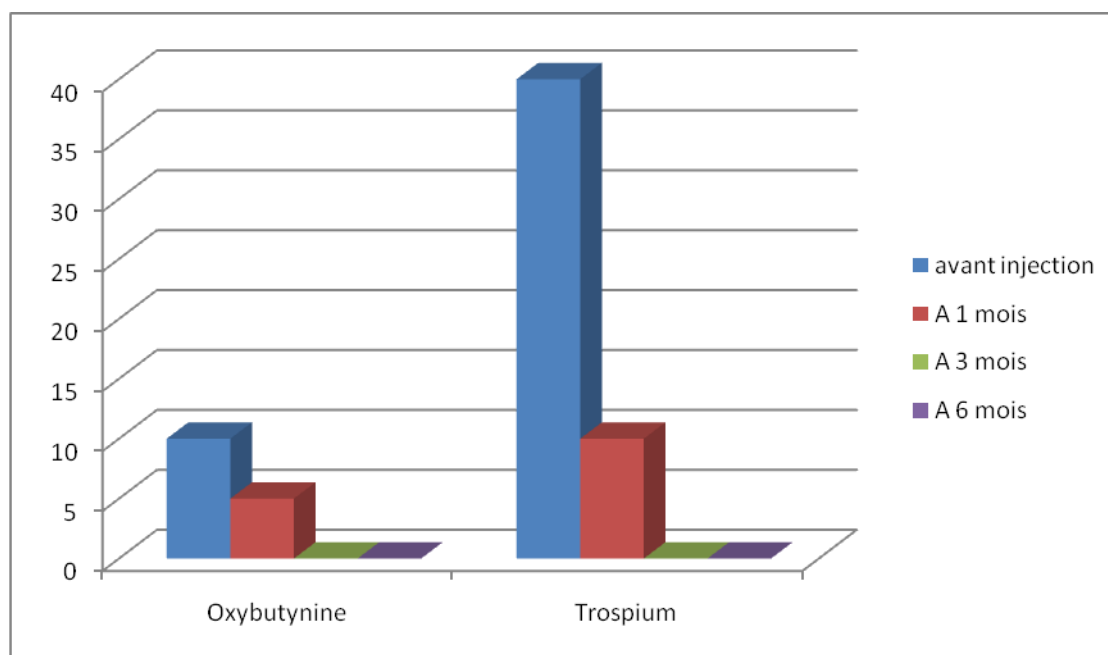


Figure 19: Posologies (en mg/24h) des traitements anticholinergiques, avant et après injection de toxine botulique A.

Il faut également retenir que le volume mictionnel et la capacité cystomanométrique ont eu une évolution quasi-parallèle en montrant une augmentation nette dès le premier mois après injection, puis en diminuant légèrement à 3 et à 6 mois (figure 20).

La pression vésicale commence par diminuer d'une façon très importante pour ré-augmenter légèrement à 6 mois, mais en restant toutefois inférieure à la pression initiale (figure 21).

La pression urétrale maximale, quant à elle, a diminué de façon très significative chez toutes les patientes, puis s'est rehaussée légèrement sans atteindre les chiffres initiaux (figure 22).

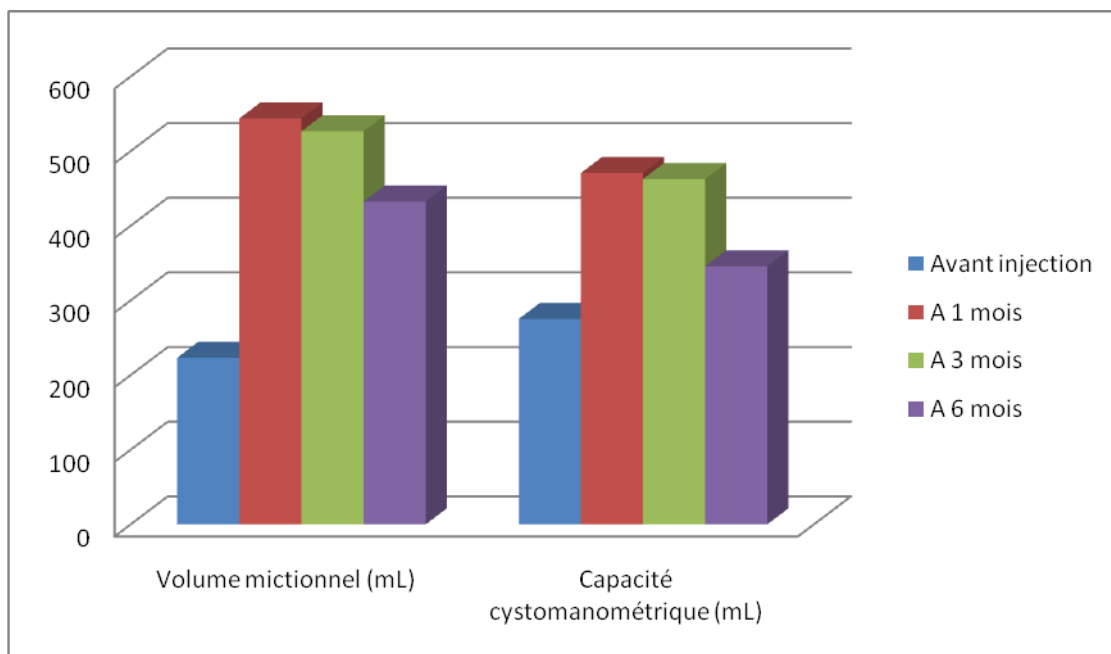


Figure 20 : volumes mictionnels et capacités cystomanométriques (mL) avant injection, puis à 1, 3 et 6 mois.

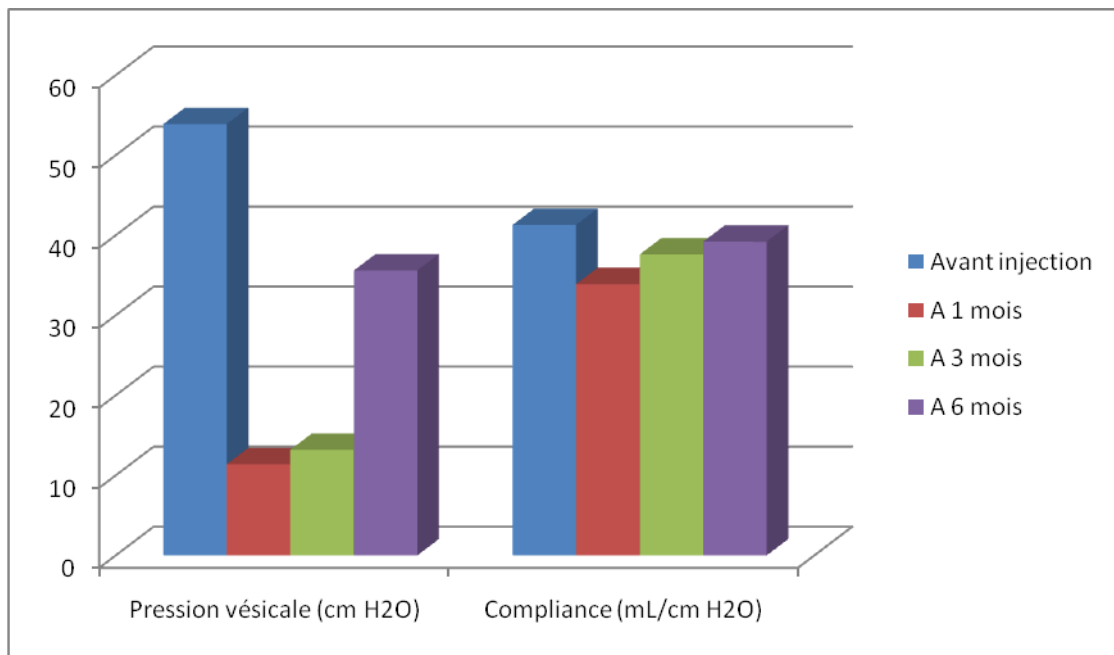


Figure 21: Pression vésicale (cm H2O) et compliance (mL/cm H2O) avant injection, puis à 1, 3 et 6 mois.

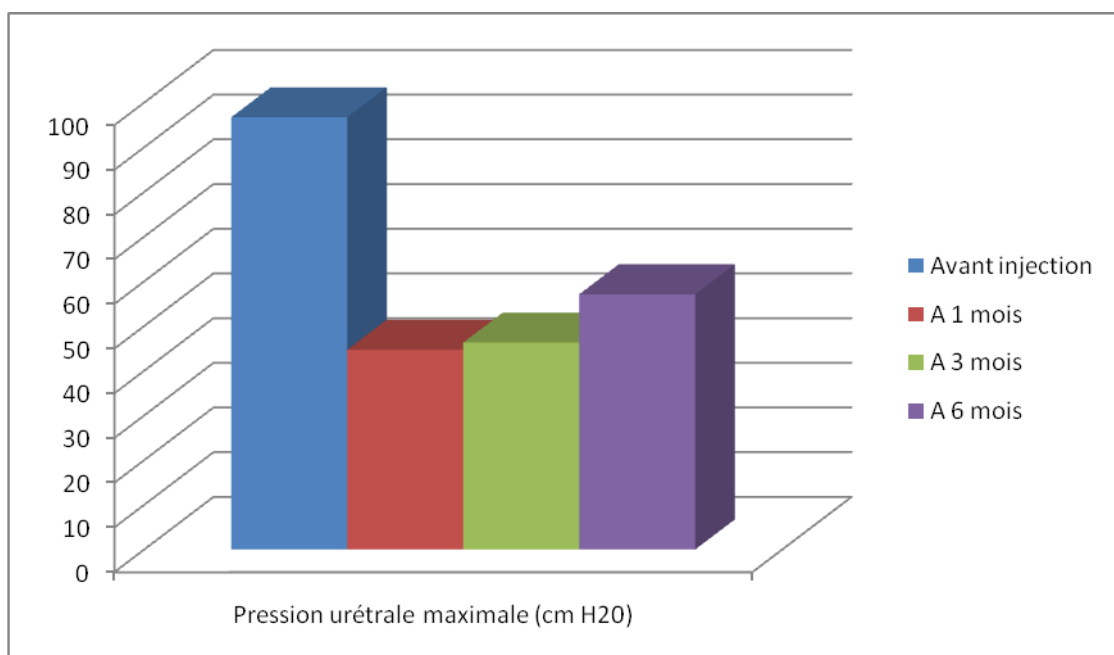


Figure 22: Pressions urétrales maximales (cm H2O), avant injection, à 1, 3 et 6 mois.

Au sixième mois après injection, la continence perdurait pour toutes les patientes sauf une (66.7%), avec amélioration de leurs symptômes supérieure à 50%.

Les anticholinergiques ont été arrêtés pour toutes les patientes durant les 6 mois qui ont suivi l'injection de toxine.

Le volume mictionnel restait augmenté de façon significative à 432.4 mL (figure 20, tableau III).

Il est très important de noter que l'évolution s'est faite de deux façons très différentes chez deux patientes suivies :

La première a vu l'effet de la toxine se dissiper plus rapidement que les autres patientes, avec un infléchissement des critères étudiés dès le 5^{ème} mois, une reprise des fuites urinaires (environ 2 fuites/24h), ce qui l'a poussé à consulter au sein de notre service pour prescription d'un anticholinergique (trospium) qui a permis de contrôler les fuites.

La deuxième a vu l'effet de la toxine créer un tableau d'hypotonie vésicale, avec des difficultés à initier la miction et des chiffres urodynamiques révélateurs (première sensation à 481 mL, capacité cystomanométrique à 695 mL, résidu post-mictionnel à 400 mL).

En ce qui concerne l'évaluation de la Qualité de Vie par le questionnaire Qualiveen, nous pouvons remarquer que seuls les domaines de la gêne et des contraintes sont significatifs dès les premiers mois après injection. Concernant les autres domaines (les craintes et l'impact sur le vécu), ainsi que la perception d'uriner et l'indice de Qualité de Vie, les différences ne deviennent significatives qu'à partir du 3^{ème} mois après injection.

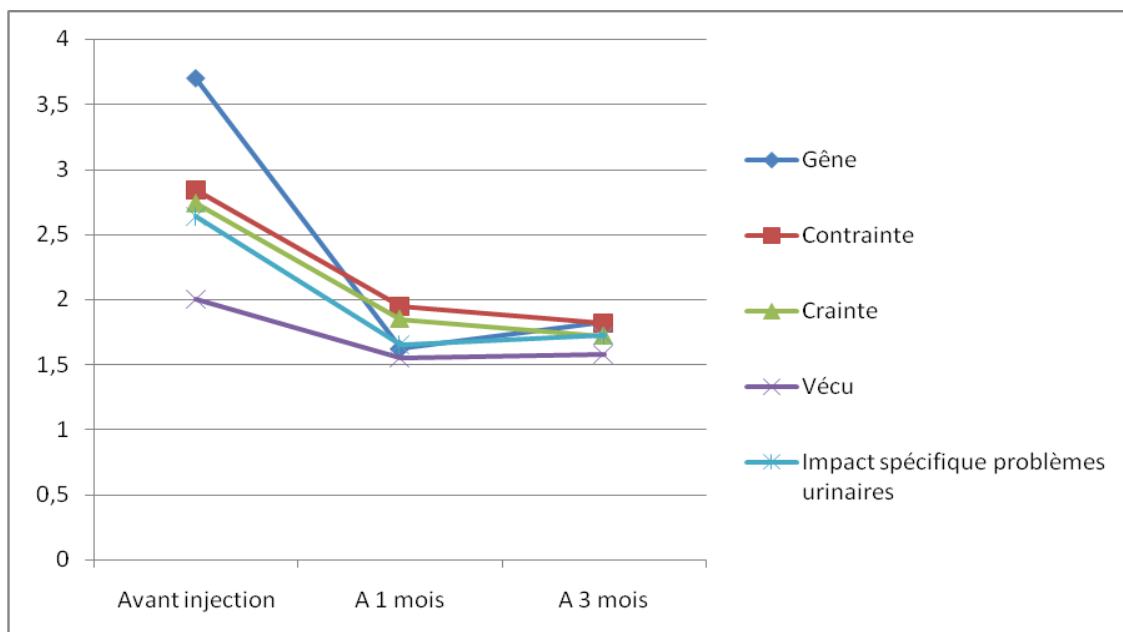


Figure 23: Evolution des scores et indices du questionnaire Qualiveen (concerne l'ISPU), initialement, à 1, 3 et 6 mois de suivi.

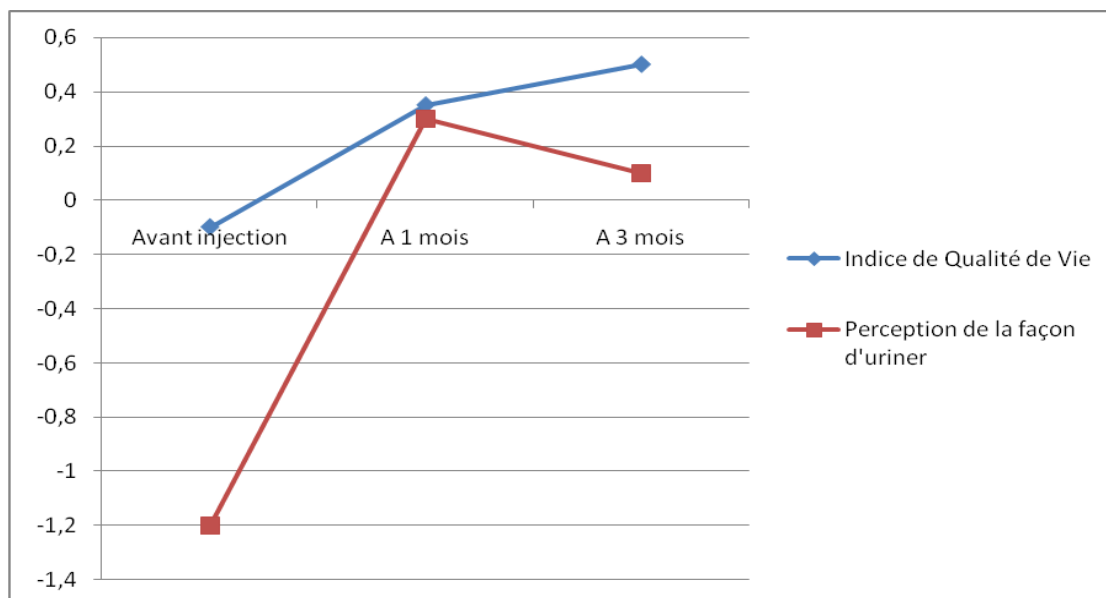


Figure 24 : Evolution des scores et indices du questionnaire Qualiveen (concerne la qualité de vie globale et la perception de la façon d'uriner), initialement, à 1, 3 et 6 mois de suivi.

Tolérance, effets indésirables

L'administration de la toxine s'est faite sans incident et toute la procédure a nécessité environ 30 minutes. Aucune des patientes ne présentait d'hématurie macroscopique et elles ont toutes été renvoyées à leur domicile après la cystoscopie.

Nous n'avons constaté aucun effet secondaire lors des examens de suivi et notamment aucun signe de dysphagie, de diplopie ou de parésie de la musculature distale et aucune morbidité.



Discussion



Les traitements actuels de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne sont fondés, en première intention, sur les anticholinergiques muscariniques, antagonistes compétitifs des récepteurs du même nom, principaux médiateurs de la contractilité vésicale. Ils ont une action inhibitrice sur les contractions détrusoriennes et devraient permettre la continence. De nombreuses études faisant autorité ont mis en évidence leur efficacité, en particulier celle de l'oxybutynine, tant sur les symptômes cliniques (impériosité, pollakiurie, incontinence par impériosité) que sur l'amélioration des principaux paramètres urodynamiques (volume à la première contraction désinhibée et capacité vésicale fonctionnelle).

Une méta-analyse récente a fait la synthèse méthodique des études randomisées incluant un groupe anticholinergique versus groupe placebo [110].

Sur les 32 recherches incluses, 12 études avaient examiné l'efficacité de la toltérodine, 10 autres celle de l'oxybutynine, 8 celle du trospium et 5 celle de la propivérine.

La taille des populations étudiées variait entre 20 et 1529 patients, soit 6800 personnes au total, chez qui un diagnostic d'instabilité vésicale avait été posé sur la base soit de la symptomatologie, soit d'une preuve urodynamique de l'hyperactivité du détrusor. La durée de suivi s'étendait de 12 jours à 12 semaines selon les études.

Dans le groupe traité, une différence de 40% pour la guérison ou l'amélioration des symptômes a été relevée.

L'âge, le sexe, le diagnostic (vessie instable idiopathique ou neurogène) ou le type de médication n'ont pas semblé influencer l'effet observé. Les critères retenus étaient la guérison ou l'amélioration de la symptomatologie, le nombre d'épisodes d'incontinence et le nombre de mictions par 24 heures, des paramètres urodynamiques et la survenue d'effets indésirables.

Les auteurs concluent que les différences observées entre les anticholinergiques et le placebo sont statistiquement significatives. Cependant, ils les jugent cliniquement non pertinentes. En effet, ils considèrent qu'uriner une fois de moins en 48 heures ou avoir un épisode d'incontinence en moins durant cette même période peut-être sans conteste significatif au niveau statistique, mais sans grand intérêt pour le patient.

L'intérêt de cette méta-analyse est de relativiser l'efficacité des traitements anticholinergiques per os. Cela induit selon nous, la nécessité d'approfondir et de développer des alternatives thérapeutiques à ces traitements pharmacologiques, telles les injections intradétrusoriennes de toxine botulique A dont nous évaluons l'efficacité à travers cette étude.

Certes, les anticholinergiques restent le traitement de référence de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne. Il ne s'agit pas pour nous de discuter la place initiale qu'ils occupent au sein de l'échelle des décisions thérapeutiques. Mais nous souhaitons mettre en exergue la nécessité de pouvoir proposer aux patients en échec avec ce type de traitement, une prise en charge efficace, autre que chirurgicale. En effet, de par son caractère irréversible, l'indication chirurgicale (nous en avons présenté précédemment les techniques chirurgicales à notre disposition) doit rester le traitement de dernière instance.

Toutes nos patientes offraient une résistance suffisante au traitement anticholinergique pour qu'elle soit considérée comme un échec de la thérapeutique et présente la nécessité d'une prise en charge alternative.

En effet, les trois patientes ne répondaient pas de façon satisfaisante au traitement oral malgré une prise quotidienne moyenne de 10mg d'oxybutynine ou de 40 mg de trospium et manifestaient des effets indésirables limitant ainsi leur utilisation. Ces non-réponses et ces limites en termes de tolérance avaient pour traduction clinique la persistance d'épisodes d'incontinence, avec 5.5 fuites quotidiennes en moyenne (tableau III). Des valeurs urodynamiques attestaient de la constance de la contractilité vésicale, telle la pression détrusorienne maximale moyenne qui était de 53.9 cm H₂O.

Des injections de toxine botulique A dans le détrusor ont été proposées à ces patientes. Par de là l'efficacité clinique attendue dans le contrôle de l'hyperactivité vésicale, il s'agissait aussi de leur offrir la possibilité d'arrêter tout ou une partie des traitements.

Schurch et Reitz, dans deux études distinctes, constatent respectivement que 47.6% et 59% des patients ont pu réduire leur traitement anticholinergique. 33.3% et 22.5% ont pu l'arrêter totalement [2, 111]. Nos résultats (figures 19 et 20) indiquent un arrêt des anticholinergiques chez toutes les patientes. Ce chiffre est en accord avec ceux retrouvés dans la littérature.

On mettra ainsi en exergue le point commun à ces observations : les injections de toxine botulique A dans le détrusor permettent de réduire ou d'arrêter les traitements anticholinergiques per os.

Nous avons évalué l'efficacité de la thérapeutique par rapport à trois axes : son efficacité clinique dans le contrôle de l'hyperactivité vésicale, la prévention des risques infectieux et son impact sur l'amélioration de la qualité de vie des patients.

L'objectif de la thérapeutique est d'obtenir le contrôle de l'hyperactivité vésicale. Les injections de toxine botulique A par l'action inhibitrice de la toxine sur la libération d'acétylcholine se traduit par la paralysie du muscle injecté.

Nous avons retenu comme principal témoin de l'efficacité clinique l'absence de fuite. Initialement, et ce malgré la prise d'anticholinergiques, toutes nos patientes étaient incontinentes.

Reitz et al. relèvent à 3 mois un taux de 73% de continence après injection de toxine. L'analyse du suivi à 36 semaines retrouve le même pourcentage de patients continents. Dans sa série, Schurch rapporte 89.5% de patients continents à 6 semaines et 63.6% à 36 semaines.

Dans notre série, après injection, 100% de nos patientes étaient à nouveau continentes. A 6 mois, le pourcentage de patientes continentes était de 66.7%.

Cette inflexion est certainement due à l'épuisement de l'effet de la toxine, lié au phénomène de régénération axonale. L'inhibition de la transmission entre le nerf moteur et le muscle est réversible à moyen terme. C'est certainement là une des limites de la thérapeutique, mais nous y reviendrons.

La qualité de la continence va dépendre non seulement de l'inhibition des contractions détrusoriennes, mais aussi du volume vésical toléré sans fuites.

D'un point de vue urodynamique, nous nous sommes intéressés à la capacité cystomanométrique (volume de remplissage auquel la patiente ressent un besoin intense et sans possibilité de différer la miction). L'analyse globale n'a pas montré de différence entre les études.

Les injections de toxine botulique permettent un contrôle efficace de l'hyperactivité vésicale à moyen terme. Les paramètres cliniques et urodynamiques issus de nos résultats en témoignent. Les paramètres urodynamiques permettent d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique, mais ils permettent aussi d'estimer les facteurs de risque des complications urologiques.

Nous soulignons qu'avant la fin des années 1950, l'objectif de la prise en charge des blessés médullaires était la survie à la phase aiguë. Secondairement, grâce à l'augmentation du taux de survie, l'enjeu majeur fut de prévenir les complications médicales à moyen et à long terme. Les complications urinaires étaient, jusque dans les années 1970, la première cause de morbidité et de mortalité. La focalisation de la communauté médicale sur ce problème a permis de diminuer considérablement ces complications. L'étude de Frankel et al. montre clairement que le risque de décès d'origine urologique diminue de moitié à chaque décennie [22]. Toutefois, si les problèmes urinaires du blessé médullaire ne sont plus la cause principale de décès, ils demeurent une cause majeure de morbidité et leur prévention doit être un objectif principal des soins. Une attention particulière doit être ainsi portée à la préservation de la fonction rénale. Aussi nous a-t-il semblé intéressant de tenter d'évaluer l'efficacité des injections de toxine par rapport à ce critère en nous appuyant principalement sur des paramètres urodynamiques : la compliance et la pression détrusorienne.

La compliance reflète la capacité du détrusor à se laisser remplir à basse pression pour maintenir les qualités fonctionnelles du système urinaire et éviter la dégradation de celui-ci (reflux vésico-rénal, détérioration pariétale vésicale, incontinence). L'augmentation des pressions intra-vésicales, favorisée par l'hyperactivité détrusorienne, est un facteur majeur des troubles de la compliance. La diminution de la compliance représente ainsi une menace pour le haut appareil urinaire.

La paralysie du détrusor provoquée par l'injection de toxine botulique est capable d'induire des modifications favorables de la compliance [2, 111, 113]. Nous n'avons pas retrouvé dans nos résultats ces modifications, mais une stabilité de la compliance.

L'examen urodynamique qui permet de constater les contractions détrusoriennes involontaires pendant la phase de remplissage a enregistré une baisse majeure des pressions intra-vésicales. Or, il est communément admis aujourd'hui que les hautes pressions intra-vésicales sont source de dégradation du haut appareil. Ainsi, la pression détrusorienne maximale moyenne qui était initialement de 53.9 cm H₂O, à 1 mois n'était plus que de 11.4 cm H₂O, pour ré-augmenter légèrement à 3 mois passant à 13.2 cm H₂O et à 35.6 cm H₂O à 6 mois, restant néanmoins inférieure à la pression initiale. Nos résultats confirment ici ceux de la littérature [2, 111, 113].

Nous venons de voir que la diminution de la pression vésicale est un critère majeur pour mesurer l'efficacité de l'injection. Nous observons dans nos résultats pour 66.7% de nos patientes une pression vésicale nulle après injection de la toxine. Il nous semble que l'obtention d'une pression vésicale nulle doit

faire partie des objectifs du traitement de l'hyperactivité détrusorienne, dans un but de protection du haut appareil urinaire. Ce n'est que dans ce cas que le facteur de risque de dégradation urinaire est contrôlé.

Une étude rétrospective portant sur plus de 5000 patients paraplégiques révèle que les premières causes de décès, au sein de cette population, sont actuellement les pneumopathies, les accidents et les suicides [114]. Le taux de suicide des patients blessés médullaires est supérieur à celui de la population générale [115, 116]. Cette évolution implique, au niveau des stratégies thérapeutiques, l'intégration d'un nouveau concept : la Qualité de Vie.

Autrefois laissée à l'appréciation subjective des médecins dans leur pratique quotidienne, elle est aujourd'hui une donnée objectivable grâce à l'introduction récente des échelles de Qualité de Vie [117]. Nous avons utilisé le questionnaire Qualiveen pour évaluer cette dimension au sein de notre population.

L'analyse de la littérature consacrée à la qualité de vie des patients blessés médullaires met en évidence des scores de Qualité de Vie considérablement plus bas au sein de cette population, comparés à ceux de la population générale [118]. Elle met aussi en perspective l'impact négatif significatif de la morbidité urinaire sur leur qualité de vie [119].

L'analyse de nos questionnaires Qualiveen nous permet d'aborder cette question de l'impact spécifique des problèmes urinaires sur la qualité de vie au travers de 4 axes détaillés précédemment : la gêne, les contraintes, les craintes et l'impact sur le vécu.

Nos résultats (figure 23) montrent que la gêne est la notion qui subit la plus forte inflexion après injection de la toxine botulique. C'était aussi le score initialement le plus élevé. Venaient ensuite, par ordre décroissant, les contraintes, les craintes puis l'impact sur le vécu. La baisse significative de la gêne est, selon nous, une conséquence directe de la continence retrouvée grâce aux injections. En effet, le score mesuré ici synthétise les expériences de vie directement liées aux troubles urinaires dans leur dimension la plus socialement invalidante : les fuites d'urine. Ce score regroupe des données objectives du quotidien des patients (voir questionnaire aux annexes) : « êtes-vous gêné(e) par des fuites le jour, la nuit, par le fait de devoir porter des protections/étuis péniens... ».

Le score de contraintes, qui regroupe lui aussi des valeurs objectives (« ce que vous êtes obligé(e) de faire »), évolue d'une façon similaire. Il est statistiquement différent dès le premier mois et se maintient à 3 mois.

On mettra en évidence que si les scores concernant le vécu et les craintes s'améliorent à 1 mois, à l'instar des autres domaines, cette différence n'est pas statistiquement significative. Nous soulignerons le fait que le vécu et les craintes rassemblent, à l'inverse des deux autres sous-groupes, des questions d'ordre subjectif : « craignez-vous de sentir l'urine ? », « éprouvez-vous un sentiment de honte en raison de vos problèmes urinaires, un sentiment de dévalorisation ?... ». Nous émettons l'hypothèse qu'un plus grand recul au niveau temporel est nécessaire pour que la patiente modifie la perception subjective qu'il a de son quotidien. Intégrer la continence comme nouvelle donne, après avoir subi un quotidien ponctué par les fuites d'urine, n'est pas immédiat. Les différences entre les valeurs initiales et les valeurs après injection deviennent significatives à 3 mois.

De la même façon, le score concernant la perception de la façon d'uriner (question n°40), qui fait appel là aussi à la subjectivité de la patiente, n'est pas significatif 1 mois après l'injection mais le devient à 3 mois. Il en est de même pour l'index de Qualité de Vie qui réunit des questions portant sur « la façon dont vous vous sentez en général ». Ces résultats nous confortent dans l'hypothèse émise.

Les injections de toxine botulique A dans le détrusor de patientes atteintes d'hyperactivité vésicale répondent favorablement à l'impératif d'efficacité clinique de contrôle de cette pathologie, à celui de protection de l'appareil urinaire et d'amélioration de la qualité de vie des patientes, nos résultats l'attestent. Il convient cependant de nous interroger sur les limites éventuelles de la thérapeutique.

Si l'efficacité des injections ne peut, d'un point de vue clinique, porter à discussion, cette efficacité n'est cependant maintenue qu'à moyen terme.

En effet, nous l'avons brièvement évoqué, l'effet de la toxine est réversible. Nous avons vu que sa durée d'action pouvait différer entre les séries, bien que le protocole d'injection soit le même (injections réparties en 30 points du détrusor, à l'exception du trigone vésical). Reitz et al. relèvent en effet un taux de 73% de continence après injection de toxine maintenu à 8 mois, alors que dans notre série, à 6 mois le pourcentage de patientes continentes n'était plus que de 66.7% contre 100% 1 mois après l'injection. Ces deux groupes de patients ne présentaient pas de différences spécifiques, du moins apparentes.

Toutes spécialités confondues, la durée de l'effet thérapeutique a été estimée entre 2 et 6 mois (3 mois en moyenne). Cela suppose dans la pratique clinique la nécessité de réinjections. Il a été retrouvé, après des injections répétées de toxine botulique, des anticorps sériques anti-toxine botulique provoquant un phénomène de non réponse au traitement [120]. Un intervalle entre deux injections de moins de 9 semaines semble également favoriser ce développement.

L'apparition d'anticorps a été décrite comme avoisinant les 3 à 5% après 3 ans de traitement à forte dose, mais l'incidence serait en fait plus élevée. Lorsqu'une non réponse à la toxine semble liée à la présence d'anticorps, d'autres sérotypes peuvent être exploités, en particulier les sérotypes F et B.

L'on doit tenir compte de cette immunisation principalement pour la prise en charge d'une population telle que la nôtre.

En effet, si la prise en charge des dysfonctionnements vésico-sphinctériens est une priorité, elle participe d'une prise en charge globale. La prise en charge urologique doit être conduite comme partie d'un tout et la réflexion thérapeutique doit intégrer cette dimension. D'autres troubles peuvent nécessiter l'utilisation de la toxine, dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs par exemple. Provoquer une immunisation par des injections répétées, dans des sites distincts, priverait le patient de tout recours à la toxine, d'où la nécessité de coordonner les différentes actions thérapeutiques.

Qu'est-ce qui va déterminer le choix d'une thérapeutique par rapport à une autre ?

En ce qui concerne les injections de toxine botulique A dans le détrusor pour le traitement de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne, la technique s'inscrit dans un champ thérapeutique de plus en plus vaste. Les neurostimulateurs sacrés, les substances vanilloïdes endovésicales sont autant de techniques qui s'offrent aux patients. En ce qui concerne la technique de neuromodulation par exemple, on va retrouver 47% de patients à nouveau totalement continents à 6 mois (Schmidt, 1999). Il s'agirait de proposer une étude comparée de ces techniques permettant d'évaluer respectivement leurs bénéfices et leurs risques.

Les injections de toxine botulique ont certainement, au regard de leur efficacité, une place de choix au sein de ces nouvelles techniques. Néanmoins, leur utilisation récente dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne nous amène à nous interroger sur les modalités d'utilisation de la toxine.

Notre technique d'injection est-elle la plus adéquate ?

Les vessies de lutte sont caractérisées par l'existence de cellules et colonnes. Cette configuration rend plus difficile les injections de toxine. Faut-il injecter dans les colonnes ou dans le fond des diverticules ?

Le dôme vésical est souple, mobile et très extensible. C'est de lui dont dépend la capacité vésicale. Faut-il privilégier les injections à ce niveau afin d'accroître la capacité vésicale? Dans cette optique, l'utilisation d'un fibroscope n'est-elle pas préférable au cystoscope pour réaliser ces injections, en particulier sur la face antérieure ?

Quelle est la réalité de l'injection intra-détrusorienne ?

L'injection endoscopique est-elle réellement intra-musculaire, sous-muqueuse ou bien extra-vésicale ? Dans le but d'un contrôle de qualité du geste, n'est-il pas envisageable de réaliser une imagerie du bas appareil urinaire, avant et après injection de toxine ? Il est aussi possible d'envisager la toxine avec un traceur radioactif ou fluorescent permettant de visualiser les sites d'injection.

La dilution du produit est-elle la plus efficace ?

La toxine est diluée dans une solution de chlorure de sodium 9%. La dilution peut participer par le volume, au point d'injection, à sa plus ou moins bonne diffusion. Un faible volume implique une faible diffusion, un volume plus important augmente la diffusion locale, mais également le risque de diffusion générale, et donc d'immunisation.

La dose injectée est-elle la plus adéquate ?

Dans la série publiée par Schurch (2000) et aussi dans l'étude Allergan (EAU, 2005), une étude de dose a été faite. Les auteurs recommandent 300 U pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne. C'est également la dose que nous avons utilisée. De quelle façon une dose plus importante augmenterait-elle le risque de diffusion à d'autres groupes musculaires et de celui d'une diffusion générale ?



Conclusion



Nos résultats l'attestent, d'un point de vue curatif, les injections intradétrusoriennes de toxine botulique de type A concilient deux degrés d'efficacité.

L'objectif du traitement : la continence, est atteint : elle est obtenue pour 100% des patientes 1 mois après l'injection de toxine et se poursuit pour 66.7% des patientes à 6 mois.

Par la diminution des pressions intra-vésicales pendant la phase de remplissage, la toxine botulique participe aussi à la protection du haut appareil urinaire.

Pour maintenir une efficacité optimale sur le long terme, il est nécessaire de procéder à des réinjections, augmentant ainsi le risque d'une immunisation. On doit intégrer cette dimension au sein de la réflexion thérapeutique pour ces patients. Ce caractère de limite temporelle et le risque de survenue de non-réponses au traitement nous engagent à faire évoluer cette technique, par l'association d'autres thérapeutiques, ou par une formulation différente du produit.

Cette efficacité est également sensible au niveau de la qualité de vie. L'analyse des questionnaires montre que la disparition du symptôme de l'incontinence est répercutée positivement au niveau de la perception que le patient a de son vécu.

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne appartient au quotidien des blessés médullaires mais affecte également la vie de millions de personnes. L'application de la technique aux hyperactivités détrusoriennes idiopathiques en est une excellente évolution.

CONCLUSION GENERALE

L'incontinence par hyperactivité détrusorienne est l'un des troubles principaux caractéristiques du dysfonctionnement vésico-sphinctérien. Elle est due à une contraction involontaire du détrusor, constatation urodynamique caractérisée par des contractions détrusoriennes involontaires pendant la phase de remplissage.

L'urologue doit aujourd'hui impérativement proposer une prise en charge de ces troubles qui tiennent compte de la morbidité urinaire, mais aussi de l'amélioration de la qualité de vie des patients. Il s'agit de protéger le haut appareil urinaire, de prévenir l'infection génitale et urinaire et de permettre aux patients de retrouver une continence et une autonomie.

Parmi les différentes stratégies thérapeutiques développées, les injections de toxine botulique de type A dans le détrusor semblent pouvoir répondre positivement à cet impératif d'efficacité clinique de contrôle de l'hyperactivité vésicale, de prévention des risques et d'amélioration de la qualité de vie des patients. Elles trouvent ainsi une place significative au sein de l'échelle des décisions thérapeutiques.



Résumés



Résumé

Cette étude prospective non randomisée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à moyen terme des injections de toxine botulique A dans le détrusor, chez les patients ayant une incontinence d'urine par hyperactivité vésicale. Les troubles urinaires sont, chez ces patients, une cause majeure de morbidité et également une cause sérieuse d'altération de la qualité de vie. Il s'agissait d'apprécier la technique par rapport à trois axes : le contrôle de l'hyperactivité vésicale, la prévention des dégradations de l'appareil urinaire et l'amélioration de la qualité de vie. Alors qu'aucun des patients n'était continent avant l'injection, 100% le devinrent à un mois et 66.7% l'étaient encore à six mois. L'efficacité de la technique est aussi perceptible sur les scores de Qualité de Vie. Nos résultats confirment ceux de la littérature : les patients sont traités avec succès. La toxine botulique intra-détrusorienne est un traitement efficace de l'hyperactivité vésicale, sa place comme modalité thérapeutique de l'hyperactivité détrusorienne est confirmée.

Abstract

This prospective non-randomized study was to evaluate the effectiveness of the medium-term injections of the botulinum toxin A into the detrusor, to patients with incontinence of urine by overactive bladder. Urinary disorders are, among these patients, a major cause of morbidity and also a serious cause of impairment of quality of life. This study was to assess the technique in relation to three axes: control of overactive bladder, preventing degradation of the urinary tract and improving the quality of life. While none of the patients were continent before injection, 100% were so within one month and 66.7% were still continent after six months. The effectiveness of the technique is also evident on scores of Quality of Life. Our results confirm those of literature: patients are treated successfully. The intra-detrusor botulinum toxin injection is an effective treatment of the overactive bladder, its place as a treatment modality for detrusor over-activity is confirmed.

ملخص

هذه دراسة استكشافية غير عشوائية غايتها تقييم فعالية حقن تكسين البوتولينيو — أ في عضلة المثانة على المدى المتوسط عند المرضى الذين يعانون من سلس البول والإفراط في نشاط المثانة.

تعد الاضطرابات البولية عند هؤلاء المرضى سببا رئيسيا في العلة وكذلك سببا رئيسيا في ما يخص تغير نمط العيش .

وهذا ما استوجب منا تقييم هذه التقنية من خلال ثلاثة محاور:

✧ مراقبة نشاط المثانة المفرط.

✧ اتخاذ الإحتياطات اللازمة فيما يخص تدهور نشاط الجهاز البولي.

✧ تحسين نمط العيش.

ومع العلم أن أيا من المرضى لم يكن متحصنا قبل الحقن، فإن النتيجة كانت ناجحة بنسبة 100 في المائة في الشهر الأول و 66,7 في المائة بعد مرور ستة أشهر.

نجاحة هذه التقنية تمت ملاحظتها أيضا من خلال النتيجة المحصل عليها والمتعلقة بنمط العيش.

هذه النتائج تؤكد لنا ما جاء في دراسات سابقة على أن هذا العلاج كان ناجعا.

التوكسين البوتيليك علاج فعال ضد فرط نشاط المثانة ومكانته كطريقة للعلاج ناجعة و مؤكدة ضد فرط نشاط عضل المثانة.



Annexe



Questionnaire QUALIVEEN (version courte)

N° de centre _____

Visite N° _____

N° du patient _____

Initiales du patient _____

Questionnaire QUALIVEEN

Comment répondre au questionnaire :

Les questions suivantes concernent les problèmes urinaires que vous pouvez avoir, la façon dont vous vous en occupez et dont vous les vivez.

Nous vous remercions de remplir ce questionnaire dans un endroit calme et si possible seul(e). Prenez tout le temps qu'il vous sera nécessaire. Il n'y a pas de réponse juste ou fausse. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation. Nous vous rappelons que vos réponses resteront strictement anonymes et confidentielles.

Répondez aux questions en pensant à la façon dont vous urinez en ce moment.

Nous vous remercions de votre participation.

> Avant de commencer à remplir le questionnaire, merci d'inscrire la date d'aujourd'hui :

Jour Mois Année

LES INFORMATIONS CONTENUES DANS CE QUESTIONNAIRE SONT STRICTEMENT ANONYMES ET CONFIDENTIELLES

Toute reproduction partielle de ce questionnaire est interdite. La reproduction intégrale, sans aucune modification ou omission, est soumise à l'accord préalable des Laboratoires Coloplast. La demande d'accord est à adresser au directeur médical des Laboratoires Coloplast, Les Jardins du Golf, 6 rue de Rome, 93561 Rosny sous Bois, Cedex – France, +33.1.56.63.17.10, frsme@coloplast.com. Toute publication se référant à la présente échelle ou à son utilisation devra faire mention du nom de marque QUALIVEEN.

Référence validation de la mise à jour du questionnaire Qualiveen : Bonniaud V, Parratte B, Amarenco G, Jackowski D, Guyatt G. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. Arch Phys Med Rehabil. 2004 Aug;85(8):1317-23.

QUALIVEEN est une marque déposée par Coloplast A/S, 3050 Humlebaek, - DK.

**VOS PROBLEMES URINAIRES ET LA FAÇON DONT VOUS URINEZ EN CE MOMENT :
CE QUI VOUS GENE**

Veillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie.

Etes-vous gêné(e) *:

	Pas du tout	Un petit peu	Moyen-nement	Beaucoup	Enormément
1. par des fuites le jour	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2. par des fuites la nuit	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
3. par le fait de devoir porter -des protections/étuis péniens -une sonde à demeure/cathéter sus-pubien	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
4. par le fait d'être dépendant(e) des horaires pour uriner ou vous sonder lors de vos activités	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
5. par le temps passé pour uriner	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
6. parce que vos nuits sont perturbées	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
7. lorsque vous êtes à l'extérieur de chez vous ou en voyage	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
8. par des problèmes d'hygiène corporelle en dehors de chez vous	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
9. Dans l'ensemble, vos problèmes urinaires vous compliquent-ils la vie	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄

* Si vous ne vous sentez pas concerné par une ou plusieurs des questions ci dessus, répondez « pas du tout »

**VOS PROBLEMES URINAIRES ET LA FAÇON DONT VOUS URINEZ EN CE MOMENT :
CE QUE VOUS ETES CONTRAINT(E) OU OBLIGE(E) DE FAIRE**

Veillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie.

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Toujours
10. Pouvez-vous improviser des sorties	D ₄	D ₃	D ₂	D ₁	D ₀
11. Avez-vous renoncé à sortir	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
12. Etes-vous plus dépendant(e) des autres en raison de vos problèmes urinaires	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
13. Votre vie est-elle conditionnée par vos problèmes urinaires	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
Etes-vous obligé(e) :					
14. de tout prévoir	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
15. de penser à emporter de quoi vous changer	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
16. de vous protéger par précaution	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
17. de faire attention aux quantités que vous buvez	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄

**VOS PROBLEMES URINAIRES ET LA FAÇON DONT VOUS URINEZ EN CE MOMENT :
CE QUE VOUS CRAIGNEZ**

Veillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie.

Craignez-vous :

	Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément	Non concerné(e)
18. de sentir l'urine	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	
19. d'avoir des infections urinaires	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	
20. une dégradation de vos troubles urinaires	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	
21. de gêner votre partenaire la nuit	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₀
22. d'avoir des fuites d'urine au cours des relations sexuelles	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₀
23. les éventuels effets indésirables des médicaments que vous devez prendre	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	
24. d'avoir des problèmes cutanés	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	
25. d'avoir des problèmes d'argent dus à des dépenses nécessaires en raison de vos problèmes urinaires	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	

AVANT DE NOUS REDONNER LE QUESTIONNAIRE, POURRIEZ-VOUS NOUS PRECISER

- Votre date de naissance : Jour Mois Année

- Votre sexe : U 1 masculin
 U 2 féminin

- Vivez-vous : U 1 seul(e)
 U 2 en couple
 U 3 autre

- Votre niveau scolaire le plus élevé :

 U 1 inférieur au bac
 U 2 bac ou niveau terminale
 U 3 études supérieures

- Quelle est votre situation professionnelle actuelle :

 U 1 activité professionnelle rémunérée
 U 2 en recherche d'emploi
 U 3 retraité
 U 4 autres

- Quel est votre mode de déplacement habituel :

 U 1 marche sans difficulté
 U 2 marche limitée mais sans aide
 U 3 marche avec une aide unilatérale
 U 4 marche avec aide bilatérale ou un cadre de marche
 U 5 fauteuil roulant manuel sans aide pour les transferts
 U 6 fauteuil roulant manuel avec aide pour les transferts
 U 7 fauteuil roulant électrique
 U 8 aucun

- Avez-vous une maladie neurologique ? U₁ oui U₂non

 Si oui, quel est son type ? U₁ atteinte médullaire
 U₂ sclérose en plaques
 U₃ syndrome de la queue de cheval
 U₄ spina-bifida
 U₅ autre

- En quelle année est apparue votre maladie neurologique ?

- En quelle année sont apparus les premiers troubles urinaires ?

Place de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale

N° de centre _____

N° du patient _____

Initiales du patient _____

Grille de calcul des scores de Qualiveen

Scores des quatre domaines							
Gêne		Contraintes		Craintes		Vécu	
#	rép.	#	rép.	#	rép.	#	rép.
1	_____	10	_____	18	_____	26	_____
2	_____	11	_____	19	_____	27	_____
3	_____	12	_____	20	_____	28	_____
4	_____	13	_____	21	_____	29	_____
5	_____	14	_____	22	_____	30	_____
6	_____	15	_____	23	_____		
7	_____	16	_____	24	_____		
8	_____	17	_____	25	_____		
9	_____						
Somme des items	= _____	= _____	= _____	= _____	= _____	= _____	= _____
Diviser par	÷ 9	÷ 8	÷ 8	÷ 8	÷ 8	÷ 5	÷ 5
Score	= _____	= _____	= _____	= _____	= _____	= _____	= _____

Score Total de Qualiveen	
	Scores
Gêne	_____
Contraintes	_____
Craintes	_____
Vécu	_____
Somme des scores	= _____
Diviser par	÷ 4
Score Total	= _____

: numéro de l'item
 rép. : réponse indiquée sur l'item



Bibliographie



- [1] **Biering-Sorensen, F., et al.** , *Urological situation five years after spinal cord injury*. Scand J Urol Nephrol, 1999.33(3): p. 157-61.
- [2] **Schurch, B., et al.**, *Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results*. J Urol, 2000. 164(3 Pt 1): p. 692-7.
- [3] **Sobotta**, *Tronc, viscères, membre inférieur*, in *Atlas d'Anatomie Humaine*, R. Putz and R. Pabst, Editors. 1994, Lavoisier, Editions Médicales Internationales: Paris.
- [4] **Perlemuter, L.**, *Petit Bassin I. 3th ed*. Cahiers d'Anatomie, ed. M. Cie. 1971 Paris. 79.
- [5] **Juskiewenski, S.**, *Anatomie descriptive des voies urinaires: vessie*, in *Physiologie et pathologie de la dynamique des voies urinaires (haut et bas appareil)*. J.M. Buzelin, F. Richard, and J. Susset, Editors. 1987, Fiis: Paris. p. 26.
- [6] **Saenz De Tejada, I., et al**, *Anatomy, physiology and pathophysiology of erectile function*, in *Erectile dysfunction*, W. Jardin A, et al., Editors. 1999: Paris. p. 67-102.
- [7] **Schroder, H.D.**, *Organization of the motoneurons innervating the pelvic muscles of the male rat*. J Comp Neurol, 1980. 192(3): p. 567-87.
- [8] **Fall, M., S. Lindstrom, and L. Mazieres**, *A bladder-to-bladder cooling reflex in the cat*. J Physiol, 1990.427: p. 281-300.
- [9] **Buzelin, J.M.**, *Neuro-urologie*. Expansion Scientifique Française ed. 1984, Paris.

- [10] **de Groat, W.C., et al.**, *Neural control of the urethra*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2001 (207): p. 35-43; discussion 106-25.
- [11] **Blok, B.F., AT. Willemsen, and G. Holstege**, *A PET study on brain control of micturition in humans*. Brain, 1997. 120 (Pt 1): p. 111-21.
- [12] **Morrison, J.F.**, *The excitability of the micturition reflex*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1995. 175: p. 21-5.
- [13] **Nour, S., et al.**, *Cerebral activation during micturition in normal men*. Brain 2000.123 (Pt 4): p. 781-9.
- [14] **Fukuda, H. and T. Koga**, *Stimulation of three areas of the primary motor cortex interrupts micturition in dogs*. J Auton Nerv Syst, 1992. 38(3): p. 17790.
- [15] **de Groat, W.C.**, *Anatomy and physiology of the lower urinary tract*. Urol Clin North Am, 1993. 20(3): p. 383-401.
- [16] **Smet, P.J., et al.**, *Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry*. Neuroscience, 1996. 71 (2): p.337-48.
- [17] **Knowles, R.G. and S. Moncada**, *Nitric oxide synthases in mammals*. Biochem J, 1994.298 (Pt 2): p. 249-58.
- [18] **Buzelin, J.M., P. Glémain, and J.J. Labat**, *Physiologie vésicosphinctérienne.*, in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Urologie*. 1999, Elsevier: Paris. p. 7.
- [19] **Mahony, D.T., R.O. Laferte, and D.J. Blais**, *Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and*

- micturition. Urology, 1977.9(1): p. 95-106.*
- [20] **Labat, J.J., et al.,** [*Detrusor inactivity in central spinal cord lesions. Hypothesis of inhibitory hyperreflexia of sympathetic origin*]. *J Urol (Paris)*, 1982. 88(8): p.527-30.
- [21] **Bradley, W.E., G.W. Timm, and F.B. Scott,** *Innervation of the détrusor muscle and urethra. Urol Clin North Am*, 1974. 1 (1): p. 3-27.
- [22] **Frankel, H.L., et al.,** *Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. Spinal Cord*, 1998.36(4): p. 266-74.
- [23] **Andersen, J.T. and W.E. Bradley,** *The syndrome of detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol*, 1976. 116(4): p. 493-5.
- [24] **Blaivas, J.G., et al.,** *Detrusor-external sphincter dyssynergia: a detailed electromyographic study. J Urol*, 1981.125(4): p. 545-8.
- [25] **Abrams, P., et al.,** *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology*, 2003. 61 (1): p. 37-49.
- [26] **Haab, F., et al. ,** *Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire : adaptation française de la terminologie de l'International Continence Society. Prog Urol*, 2004. 14(6): p. 1103-11.
- [27] **Guttmann, L. and H. Frankel,** *The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia*, 1966. 4(2): p. 63-84.

- [28] **Thuroff, J.W., et al.**, *Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo*. J Urol, 1991. 145(4): p. 813-6; discussion 816-7.
- [29] **Yarker, Y.E., K.L. Goa, and A. Fitton**, *Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability*. Drugs Aging, 1995.6(3): p. 243-62.
- [30] **Appell, R.A.**, *Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis*. Urology, 1997. 50(6A Suppl): p. 90-6; discussion 97-9.
- [31] **Amarenco, G., et al.**, *[Quality of life of women with stress urinary incontinence with or without pollakiuria]*. Presse Med, 1998. 27(1): p. 5-10.
- [32] **Abrams, P., et al.**, *Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder*. Br J Urol, 1998.81(6): p. 801-10.
- [33] **Nilvebrant, L. and B. Sparf**, *Dicyclomine, benzhexol and oxybutynine distinguish between subclasses of muscarinic binding sites*. Eur J Pharmacol, 1986.123(1): p. 133-43.
- [34] **Andersson, K.E.**, *The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment*. Urology, 1997. 50(6A Suppl): p. 74-84; discussion 85-9.

- [35] **Birns, J., E. Lukkari, and J.G. Malone-Lee,** *A randomized controlled trial comparing the efficacy of controlled-release oxybutynin tablets (10 mg once daily) with conventional oxybutynin tablets (5 mg twice daily) in patients whose symptoms were stabilized on 5 mg twice daily of oxybutynin.* BJU Int, 2000. 85(7): p. 793-8.
- [36] **Nilsson, G.G., et al.,** *Comparison of a 10-mg controlled release oxybutynine tablet with a 5-mg oxybutynin tablet in urge incontinent patients.* Neurourol Urodyn, 1997. 16(6): p. 533-42.
- [37] **Winkler, H.A. and P.K. Sand,** *Treatment of detrusor instability with oxybutynine rectal suppositories.* Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1998. 9(2): p. 100-2.
- [38] **Davila, G.W., C.A Daugherty, and S.W. Sanders,** *A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence.* J Urol, 2001.166(1): p. 140-5.
- [39] **Stahl, M.M., et al.,** *Urodynamic and other effects of tolterodine: a novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity.* Neurourol Urodyn, 1995. 14(6): p. 647-55.
- [40] **Nilvebrant, L.,** *Clinical experiences with tolterodine.* Life Sci, 2001. 68(22-23): p. 2549-56.
- [41] **Van Kerrebroeck, P.E, et al.,** *Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia.* Neurourol Urodyn, 1998.17(5): p. 499-512.

- [42] **Appell, R.A., et al.**, *Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study*. Mayo Clin Proc, 2001. 76(4): p. 358-63.
- [43] **Diokno, A.C., et al.**, *Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial*. Mayo Clin Proc, 2003.78(6): p. 687-95.
- [44] **Madersbacher, H., et al.**, *Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia*. Br J Urol, 1995. 75(4): p. 452-6.
- [45] **Rovner, E.S.**, *Trospium chloride in the management of overactive bladder*. Drugs, 2004. 64(21): p. 2433-46.
- [46] **Wallis, R.M.**, *Pre-clinical and clinical pharmacology of selective muscarinic M3 receptor antagonists*. Life Sci, 1995.56(11-12): p. 861-8.
- [47] **Haab, F., L. Stewart, and P. Dwyer**, *Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder*. Eur Urol, 2004. 45(4): p. 420-9; discussion 429.
- [48] **Edwards, G., et al.**, *Comparison of the effects of several potassium-channel openers on rat bladder and rat portal vein in vitro*. Br J Pharmacol, 1991. 102(3): p. 679-80.
- [49] **Andersson, K.E.**, *Clinical pharmacology of potassium channel openers*. Pharmacol Toxicol, 1992.70(4): p. 244-54.

- [50] **Gopalakrishnan, M. and C.C. Shieh**, *Potassium channel subtypes as molecular targets for overactive bladder and other urological disorders*. *Expert Opin Ther Targets*, 2004. 8(5): p. 437-58.
- [51] **Swierzewski, S.J., 3rd, et al.**, *The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient*. *J Urol*, 1994.151(4): p. 951-4.
- [52] **Andersson, K.E.**, *Advances in the pharmacological control of the bladder*. *Exp Physiol*, 1999. 84(1): p. 195-213.
- [53] **Eckford, S.D., et al.**, *Desmopressin in the treatment of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis*. *Br J Urol*, 1994. 74(6): p. 733-5.
- [54] **Fredrikson, S.**, *Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 1996.94(1): p. 31-4.
- [55] **Testa, R., et al.**, *Effect of several 5-hydroxytryptamine (1A) receptor ligands on the micturition reflex in rats: comparison with WAY 100635*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999. 290(3): p. 1258-69.
- [56] **Norton, P.A., et al.**, *Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002.187(1): p. 40-8.
- [57] **Wein, A.J.**, *Pharmacology of incontinence*. *Urol Clin North Am*, 1995. 22(3): p.557-77.
- [58] **Madersbacher, H. and G. Jilg**, *Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride*. *Paraplegia*, 1991. 29(2): p. 84-90.

- [59] **Frohlich, G., et al.**, *[Intravesical instillation of trospium chloride, oxybutynin and verapamil for relaxation of the bladder detrusor muscle. A placebo controlled, randomized clinical test]*. *Arzneimittelforschung*, 1998. 48(5): p. 486-91.
- [60] **Mattiasson, A., B. Ekstrom, and K.E. Andersson**, *Effects of intravesical instillation of verapamil in patients with detrusor hyperactivity*. *J Urol*, 1989. 141(1): p. 174-7.
- [61] **Szallasi, A and P.M. Blumberg**, *Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target*. *Pain*, 1996. 68(2-3): p. 195-208.
- [62] **de Groat, W.C.**, *Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury*. *Paraplegia*, 1995. 33(9): p. 493-505.
- [63] **Fowler, C.J., et al.**, *Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. 57(2): p. 169-73.
- [64] **De Ridder, D., et al.**, *Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup*. *J Urol*, 1997.158(6): p. 2087-92.
- [65] **Kim, J.H., et al.**, *Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial*. *J Spinal Cord Med*, 2003. 26(4): p. 358-63.
- [66] **de Seze, M., et al.**, *Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a doubleblind, randomized, controlled study*. *J Urol*, 2004.171(1): p.

251-5.

- [67] **Smith, J.J., 3rd and S.J. Swierzewski, 3rd**, *Augmentation cystoplasty*. Urol Clin North Am, 1997.24(4): p. 745-54.
- [68] **Susset, J.G., et al.**, *Phénoélisation et neurotomie sélective dans le traitement de la dysfonction vésicale neurogène par lésion centrale incomplète*. J Urol Nephrol (Paris), 1969.75(12): p. SuppI12:502+
- [69] **Sarramon, J.P., et al.**, *Radicotomies sacrées percutanées par radiofréquence dans le traitement de l'hyperspasticité des vessies neurogènes centrales*. J Urol Nephrol (Paris), 1979.85(3): p. 256-60.
- [70] **Torrens, M. and T. Hald**, *Bladder denervation procedures*. Urol Clin North Am, 1979. 6(1): p. 283-93.
- [71] **Freiha, F.S. and TA Stamey**, *Cystolysis: a procedure for the selective denervation of the bladder*. J Urol, 1980.123(3): p. 360-3.
- [72] **Warwick, R.T. and M.H. Ashken**, *The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty*. Br J Urol, 1967. 39(1): p. 3-12.
- [73] **McCahy, P.J. and R.A Styles**, *Prolonged bladder distension: experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis*. Eur Urol, 1995. 28(4): p. 325-7.
- [74] **Shaker, H.S. and M. Hassouna**, *Sacral nerve root neuromodulation: an effective treatment for refractory urge incontinence*. J Urol, 1998. 159(5): p. 1516-9.

- [75] **Ruffion, A, et al.** , *Traitement de l'incontinence urinaire secondaire à une hyperactivité vésicale par neuromodulation sacrée*. Neurochirurgie, 2003. 49(2-3 Pt 2): p. 377-82.
- [76] **Hatheway, C.L.**, *Toxigenic clostridia*. Clin Microbiol Rev, 1990. 3(1): p. 66-98.
- [77] **Popoff, M.-R. and J.-P. Carlier**, *Botulism, epidemiology, treatment and prevention, neurotoxins as therapeutic agents*. Antibiotiques, 2001. 3(3): p. 149-162.
- [78] **Hatheway, C.L.**, *Botulism: the present status of the disease*. Curr Top Microbiol Immunol, 1995. 195: p. 55-75.
- [79] Haeghebaert, S., et al. , *Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000*. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002(14).
- [80] **Long, S.S.**, *Infant botulism*. Pediatr Infect Dis J, 2001. 20(7): p. 707-9.
- [81] Popoff, M.R. and J.C. Marvaud, *Structural and genomic features of clostridial neurotoxins.* , in *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*, J.H. Freer and J.E. Alouf, Editors. 1999, Academic Press: London. p. 202-208.
- [82] **Fujinaga, Y., et al.**, *The haemagglutinin of Clostridium botulinum type C progenitor toxin plays an essential role in binding of toxin to the epithelial cells of guinea pig small intestine, leading to the efficient absorption of the toxin*. Microbiology, 1997. 143 (Pt 12): p. 3841-7.

- [83] **Maksymowych, AB., et al.**, *Pure botulinum neurotoxin is absorbed from the stomach and small intestine and produces peripheral neuromuscular blockade.* Infect Immun, 1999.67(9): p. 4708-12.
- [84] **Schiavo, G., et al.** , *Botulinum neurotoxins are zinc proteins.* J Biol Chem, 1992.267(33): p. 23479-83.
- [85] **Simpson, L.L.**, *Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1986.26: p. 427-53.
- [86] **Bandyopadhyay, S., et al.**, *Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis.* J Biol Chem, 1987.262(6): p. 2660-3.
- [87] **Schengrund, C.L, B.R. DasGupta, and N.J. Ringler**, *Binding of botulinum and tetanus neurotoxins to ganglioside GT1 band derivatives thereof.* J Neurochem, 1991. 57(3): p. 1024-32.
- [88] **Kitamura, M., et al.**, *Gangliosides are the binding substances in neural cells for tetanus and botulinum toxins in mice.* Biochim Biophys Acta, 1999. 1441(1): p. 1-3.
- [89] **Nishiki, T., et al.**, *Identification of protein receptor for Clostridium botulinum type B neurotoxin in rat brain synaptosomes.* J Biol Chem, 1994.269(14): p. 10498-503.
- [90] **Shone, C.C., P. Hambleton, and J. Melling**, *A 50-kDa fragment from the NH₂terminus of the heavy subunit of Clostridium botulinum type A neurotoxin forms channels in lipid vesicles.* Eur J Biochem, 1987. 167(1): p. 175-80.

- [91] **Sampaio, C., et al.,** *Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients.* Clin Rehabil, 1997.11(1): p. 3-7.
- [92] **Odergren, T., et al.,** *A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998.64(1): p. 6-12.
- [93] **Gallien, P., et al. ,** *Vesicourethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis: a study of 149 cases.* Arch Phys Med Rehabil, 1998.79(3): p.255-7.
- [94] **Weld K.J., M.J. Graney, and R.R. Dmochowski,** *Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with past-traumatic spinal cord injury.* Urology, 2000. 56(4): p. 565-8.
- [95] **Dykstra, O.O., et al.,** *Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients.* J Urol, 1988. 139(5): p. 919-22.
- [96] **Yang, C.C. and M.E. Mayo,** *External urethral sphincterotomy: long-term follow-up.* Neurourol Urodyn, 1995. 14(1): p. 25-31.
- [97] **Chartier-Kastler, E.J., et al.,** *A urethral stent for the treatment of detrusor striated sphincter dyssynergia.* BJU Int, 2000.86(1): p. 52-7.
- [98] **Kuo, H.C.,** *Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction.* J Urol, 2003. 170(5): p. 1908-12.
- [99] **Phelan, M.W., et al.,** *Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction.* J Urol, 2001. 165(4): p. 1107-10.

- [100] **Fowler, C.J., et al.**, *Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women*. Br J Urol, 1992.70(4): p. 387-9.
- [101] **Radziszewski, P. and A. Borkowski**, *Botulinum toxin type A injections for intractable bladder overactivity*. [abstract]. EurUrol, 2002(Suppl 1): p. 134.
- [102] **Loch, A., T. Loch, and J. Osterhage**, *Botulinum A toxin detrusor injections in the treatment of non-neurologic and neurologic cases of urge incontinence*. [abstract]. EurUrol, 2003(Suppl 2): p. 172.
- [103] **Zermann, D., et al.**, *Trigonum and bladder base injection of Botulinum toxin A (BTX) in patients with severe urgency frequency-syndrome refractory to conservative medical treatment and electrical stimulation*. [abstract]. Neurourol Urodyn., 2001 (20): p. 412-3.
- [104] **Gassner, H.G. and D.A. Sherris**, *Chemoimmobilization: improve predictability in the treatment of facial scars*. Plast Reconstr Surg, 2003. 112(5): p. 1464-6.
- [105] **Khera, M., T.B. Boone, and C.P. Smith**, *Botulinum toxin type A : a novel approach to the treatment of recurrent urethral strictures*. J Urol, 2004. 172(2): p. 574-5.
- [106] **Kuo, H.C.**, *Effect of botulinum A toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity*. Urology, 2003. 61 (3): p. 550-4.

- [107] **Smith, C.P., et al.**, *Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis*. Urology, 2004. 64(5): p. 871-5; discussion 875.
- [108] **Costa, P., et al.**, *Quality of life in spinal cord injury patients with urinary difficulties. Development and validation of qualiveen*. Eur Urol, 2001.39(1): p. 107-13.
- [109] **Schafer, W., et al.**, *Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies*. Neuroourol Urodyn, 2002. 21 (3): p. 261-74.
- [110] **Herbison, P., et al.**, *Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review*. Bmj, 2003. 326(7394): p. 841-4.
- [111] **Reitz, A., 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(4): p. 510-5.
- [112] **Schulte-Baukloh, H., et al.**, *Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: Preliminary results*. Urology, 2002. 59(3): p. 325-327.
- [113] **Riccabona, M., et al.**, *Botulinum-A toxin injection into the détrusor : a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia*. J Urol, 2004. 171 (2 Pt 1): p. 845-8; discussion 848.

- [114] **Stover, S.L. and P.R. Fine**, *The epidemiology and economics of spinal cord injury*. Paraplegia, 1987.25(3): p. 225-8.
- [115] **DeVivo, M.J., K.J. Black, and S.L. Stover**, *Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil, 1993.74(3): p. 248-54.
- [116] **De Vivo, M.J., et al.**, *Spinal cord injury. Rehabilitation adds life to years*. West J Med, 1991. 154(5): p. 602-6.
- [117] **Benoit, J.M.**, *Coup d'œil critique sur les échelles de qualité de vie*. Prog Urol, 2000.10(6): p. 1258-66.
- [118] **Fuhrer, M.J., et al.**, *Relationship of life satisfaction to impairment, disability, and handicap among persons with spinal cord injury living in the community*. Arch Phys Med Rehabil, 1992. 73(6): p. 552-7.
- [119] **Westgren, N. and R. Levi**, *Quality of life and traumatic spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil, 1998. 79(11): p. 1433-9.
- [120] **Goschel, H., et al.**, *Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences*. Exp Neurol, 1997. 147(1): p. 96-102.
- [121] **R. Joassin, M. Vandemeulebroucke, J.-F. Nisolle, P. Hanson, T. Deltombe, de Seze M., Ruffion, A., Haab, F., Chartier-Kastler, E., Denys, P., Game, X., Karsenty, G., (...), Amarenco, G.** *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2008, vol 51, num 4, p. 315-21.

- [122] *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (EMC) Urologie-Néphrologie/Urologie/Explorations urodynamiques du bas appareil urinaire/DYSFONCTIONNEMENTS VÉSICOSPHINCTÉRIENS NEUROLOGIQUES [18-206-B-10].pdf, 2006, p.9-10.
- [123] *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (EMC) Urologie-Néphrologie/Urologie/PHYSIOLOGIE VESICO-SPHINCTERIEENNE [18-202-A-10].pdf, 2006
- [124] **Peyrat,L., Pelvi-périnéologie : NS 12**, *Pratique Médicale*, "une injection dértusorienne de toxine botulique", 2006
- [125] **D. Aubert, E. Dobremeza, B. Llanasb, E. Shaoc and M. de Seze**, *Prise en charge des neurovessies de l'enfant, Progrès en Urologie*, Vol 18, Issue 3, 2008, p.172.
- [126] **M. de Sèze, A. Ruffion and E. Chartier-Kastler**, *Progrès en Urologie*, Vol 17, Issue 3, 2007, p.559-63
- [127] **P. Denys, A. Even Schneider, O. Remy-Neris, D. Ben-Smail, E. Chartier-Kastler, A. Ruffion and B. Bussel**, *Progrès en Urologie*, Vol 17, Issue 3,2007, p.564-7.
- [128] **G. Karsenty, J. Corcos, B. Schurch, A. Ruffion and E. Chartier-Kastler**, *Traitement pharmacologique de l'hyperactivité dértusorienne neurologique : injections intra-dértusoriennes de toxine botulique A*, *Progrès en Urologie*, Volume 17, Issue 3, 2007, p. 568-75.

- [129] **A. Ruffion, P. Mertens and E. Chartier-Kastler**, *Progrès en Urologie*, Vol 17, Issue 3, 2007, p.576-9.
- [130] **G. Karsenty, F. Vidal, A. Ruffion and E. Chartier-Kastler**, *Progrès en Urologie*, Vol 17, Issue 3, 2007, p.580-3.
- [131] **Franck M. Netter, M.D.** deuxième édition, *Atlas d'Anatomie Humaine*
- [132] Equipe de Physiologie Moléculaire de la Transmission Synaptique.
Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire, UPR CNRS 9009, Centre de Neurochimie http://pagesperso-orange.fr/jeanpierre.gadbois/effets_toxine.htm

مكانة التوكسين البوتيليك
في علاج فرط نشاط المتانة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عبدالله تازي

المزداد في : 07 نونبر 1983 بالرباط

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التوكسين البوتيليك – الإفراط في نشاط المتانة – فرط نشاط عضل المتانة –
سلس البول – نمط العيش.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد : محمد عيبار

أستاذ في المسالك البولية

السيد : أحمد عامر

أستاذ مبرز في المسالك البولية

السيد: محمد غضوان

أستاذ مبرز في المسالك البولية

السيد: ياسين نوييني

أستاذ في المسالك البولية.

أعضاء

}