



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



L'HYPERACTIVE VÉSICALE IDIOPATHIQUE: EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur ZAUGUI Ahmed Anas
Né le 26 Avril 1986 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : UROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur EL AMMARI JALAL EDDINE

Session Mai 2017

Remerciements

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOULAY HASSAN FARIH

Professeur et chef du service d'Urologie

Au CHU Hassan II de Fès

Avec toute ma reconnaissance, je vous prie d'agréer, cher maître, l'expression de mon immense gratitude pour le temps, l'attention, l'intérêt que vous avez bien voulu m'accorder.

J'ai toujours admiré en vous votre grande modestie et votre savoir qui n'ont d'égale que votre haute compétence.

Votre simplicité, votre expertise, et vos qualités humaines font que vous serez toujours un exemple pour moi.

C'est avec un incommensurable respect que je vous remercie pour votre bienveillance, votre indulgence et votre générosité.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR

MOHAMMED JAMAL EL FASSI

Professeur Agrégé d'Urologie Au CHU Hassan II de Fès

Recevez ce travail en témoignage de mon respect profond.

Nous ne pourrions jamais oublier que vous nous avez initié à la chirurgie urologique, votre patience et votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Vous resterez toujours à nos yeux, ce brillant professeur s'exprimant avec aisance et qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux résidents

Je suis reconnaissant pour votre apprentissage.

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

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR JALAL EDDINE EL AMMARI

Professeur Agrégé d'Urologie Au CHU Hassan II de Fès

Nous vous remercions la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance. Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordé et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR

MOHAMMED FADL TAZI

Professeur agrégé d'urologie Au CHU Hassan II de Fès

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR ABDELHAK

KHALLOUK

Professeur Agrégé d'Urologie Au CHU Hassan II de Fès

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

*Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source
d'admiration et de profond respect.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR MELLAS SOUFIANE

Professeur agrégé d'anatomie et urologue attaché au service

d'urologie Au CHU Hassan II de Fès

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

*Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source
d'admiration et de profond respect.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

PLAN

Introduction	13
Rappels	15
I- NEURO-ANATOMIE DE L'APPAREIL VESICOSPINCTERIEN.	16
1- Centres nerveux de la miction	16
A- centres supramédullaires :	16
B- les centres médullaires	17
2- Les voies nerveuses périphériques	20
A- La voie efférente somatique	20
B- La voie efférente parasympathique	20
C - la voie efférente sympathique	20
3- Innervation sensitive de l'appareil vésico-sphinctérien	24
II-NEUROPHYSIOLOGIE ET FONCTIONNEMENT VESICOSPINCTERIEN.	26
1- les neuromédiateurs du bas appareil urinaire	26
A- Le système sympathique ou adrénérique	26
B- Le système parasympathique ou cholinérique	28
C- Le système non adrénérique et non cholinérique (NANC)	30
D- Les hormones stéroïdiennes:	37
2- physiologie de la continence et de la miction	38
A- Phase de remplissage vésical	39
B- Phase mictionnelle	40
3-Physiologie sensorielle du besoin	45
VI- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HVI	46
1- GENERALITES :	46
2 -MECANISMES CONTRIBUTANT A L'HYPERACTIVITE DETRUSORIENNE.	47
A- activité contractile spontanée du détrusor.	47
B- Augmentation de la concentration intracellulaire de Ca++	47

3- HYPOTHESES ETHIOPATHOGENIQUES DE L'HVI	49
A- Altérations fonctionnelles de l'urothélium	49
B- Dénervation focale, Neuroplasticité des afférents et réorganisation du réflexe mictionnel.	51
C- Place des myofibroblastes comme intermédiaires dans l'élaboration du message sensoriel.	53
D- Implication d'une médiation sérotoninergique.	57
E- HVI et système nerveux autonome	59
Matériel et méthode.....	60
Résultats	63
I. Anticholinergique.....	64
1- Mécanisme D'action	64
2- Efficacité	66
a- Amélioration Clinique	66
b- Amélioration de la qualité de vie	67
3- Sécurité et tolérance	68
II. Toxine botulique A	69
1- Mécanisme d'action.....	69
2- Efficacité	70
a- Amélioration clinique.....	70
b- Amélioration de la qualité de vie.....	71
3- Sécurité et tolérance	72
III. Mirabégran	73
1- Mécanisme d'action.....	73
2- Efficacité	75
a- Amélioration clinique.....	75

b-Amélioration de la qualité de vie	76
3-Sécurité et tolérance.....	76
Discussion	78
I. Anticholinergique Vs Anticholinergique	79
II. Anticholinergique Vs Mirabegran.....	83
III. Anticholinergique Vs Toxine botulique	84
IV. Mirabegran Vs Toxine botulique.....	84
V. Les limites de la revue.....	85
Conclusion	87
Résumé.....	89
Annexes.....	91
Bibliographie	112

ABREVIATIONS

5HT	: 5 hydroxytryptamine
ACH	: Acetylcholine
ATP	: Adenosine 5' triphosphate
BUD	: Bilan urodynamique
CGRP	: Calcitonine gene related peptide
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EUA	: Examen urodynamique ambulatoire
GABA	: Acide gamma aminobutyrique
HAV	: Hyperactivité vésicale
HVI	: Hyperactivité vésicale idiopathique
ICS	: International continence society
IUE	: Incontinence urinaire d'effort
IUU	: Incontinence urinaire par urgenturie
NANC	: Non adrénérique non cholinergique
NGF	: Nerve growth factor
NKA	: neurokinine A
NO	: Monoxide d'azote
PG	: Prostaglandine
SHV	: Syndrome d'hyperactivité
TB	: Toxine botulique
TRPV	: Transient receptor potential vanilloïdes
UCRM	: Urétrocystographie rétrograde et mictionnelle

INTRODUCTION

L'hyperactivité vésicale clinique (HAV) est définie par l'International Continence Society (ICS) comme une affection urologique caractérisée par la survenue d'urgenturie, avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie ou une nycturie[1].

Le caractère idiopathique de l'HAV (HAVi) sous-entend la réalisation d'un bilan urologique complet (ECBU, calendrier mictionnel, échographie, cystoscopie) et l'absence de cause neurologique, urologique ou infectieuse sous-jacente. Il s'agit d'une pathologie fréquente (11,8% en Europe) dont la prévalence augmente avec l'âge [2] .

Le traitement de l'HAVi repose tout d'abord sur des mesures comportementales hygiéno-diététiques et de la rééducation vésicale et périnéale [4]. Si celles-ci, bien menées, sont jugées insuffisantes (notamment basé sur le calendrier mictionnel), différentes lignes thérapeutiques sont à notre disposition[4] :

- en premier lieu, les anticholinergiques,
- la neuromodulation sacrée et les injections de toxine botulinique intradétrusoriennes sont les options thérapeutiques en cas d'échec aux anticholinergiques.
- depuis peu nous avons à disposition un nouveau β -3 mimétique : le mirabegron
- Actuellement les recommandations des sociétés scientifiques ne sont pas établies concernant le positionnement du mirabegron dans le traitement de l'HAVi [4].

Le but de ce travail était de relever l'efficacité (en termes de mictions/jour, d'épisodes de fuite et d'incontinence par urgence et en terme de qualité de vie) et les effets secondaires des différentes options pharmacologiques disponibles dans le traitement de l'HAVi et d'évaluer la possibilité d'une séquence thérapeutique.

RAPPELS

I- Neuro-anatomie de l'appareil vésicosphinctérien :

L'appareil vésicosphinctérien est soumis à un double contrôle neurologique, Automatique et volontaire.

Le contrôle volontaire de la fonction vésicosphinctérienne fait appel au système nerveux somatique qui permet la commande du sphincter strié urétral et des muscles du plancher périnéal et d'ordonner ou de refuser globalement la miction.

Le contrôle automatique dépend du système autonome, sympathique et parasympathique qui permet le contrôle des fibres musculaires lisses de l'appareil vésicosphinctérien, et gère l'alternance des phases de remplissage et de miction et la coordination vésicosphinctérienne. Il implique des circuits nerveux, organisés en boucles.

1- Centres nerveux de la miction [5] (figure 1)

A- centres supramédullaires :

De nombreux centres supramédullaires ont été mis en évidence par des études utilisant le PET-scan et l'IRM fonctionnelle, ils contrôlent l'activité des centres médullaires. Reliés entre eux par un réseau multisynaptique, ils ont une action inhibitrice ou activatrice de la miction.

☐☐☐ Centre cortical somatique :

Situé au niveau du pied de la circonvolution frontale ascendante, il assure le contrôle volontaire du sphincter strié, relié au noyau d'Onuf (centre somatique sacré [S2-S4]) par la voie pyramidale corticospinale.

□□□ Les centres corticaux et sous corticaux végétatifs :

La face interne du lobe frontal comporte un centre détrusorien qui joue un rôle important dans l'établissement du programme miction-contenance. Son action est principalement inhibitrice.

Le système limbique est impliqué dans le contrôle instinctif et émotionnel. En cas d'émotion forte, comme la peur il prend le dessus sur le contrôle du cortex et la miction est déclenchée involontairement.

□□□ Les centres diencéphaliques

Situés au niveau de l'Hypothalamus, du thalamus et des noyaux gris centraux règlent la commande réflexe et automatique de la miction.

□□□ Les centres du tronc cérébral

Situés dans la partie antérieure de la protubérance annulaire (centre médian de la miction et centre latéral de la continence) ont un rôle essentiel dans la synergie vésicosphinctérienne (relâchement sphinctérien coordonné à la contraction vésicale mictionnelle).

B- les centres médullaires [5,6] (figure2)

□□□ Centre somatique sacré :

Situé dans la corne antérieure des myélocônes S2-S3-S4 (noyau d'Onuf), assure le contrôle volontaire en agissant sur le sphincter strié par le nerf pudendal.

□□□ Le centre parasympathique :

Situé dans la colonne intermedio lateralis de la moelle sacrée (myélocônes S2-S3-S4) commande la contraction du détrusor.

□□□ Le centre orthosympathique

Situé dans la colonne intermedio lateralis de la moelle dorsolombaire (myélocônes D10-D11-D12-L1-L2). Il permet principalement la fermeture du col

vésical (action alpha adrénergique) et à un moindre degré, la relaxation du détrusor (action bêta-adrénergique). Il favorise la continence.

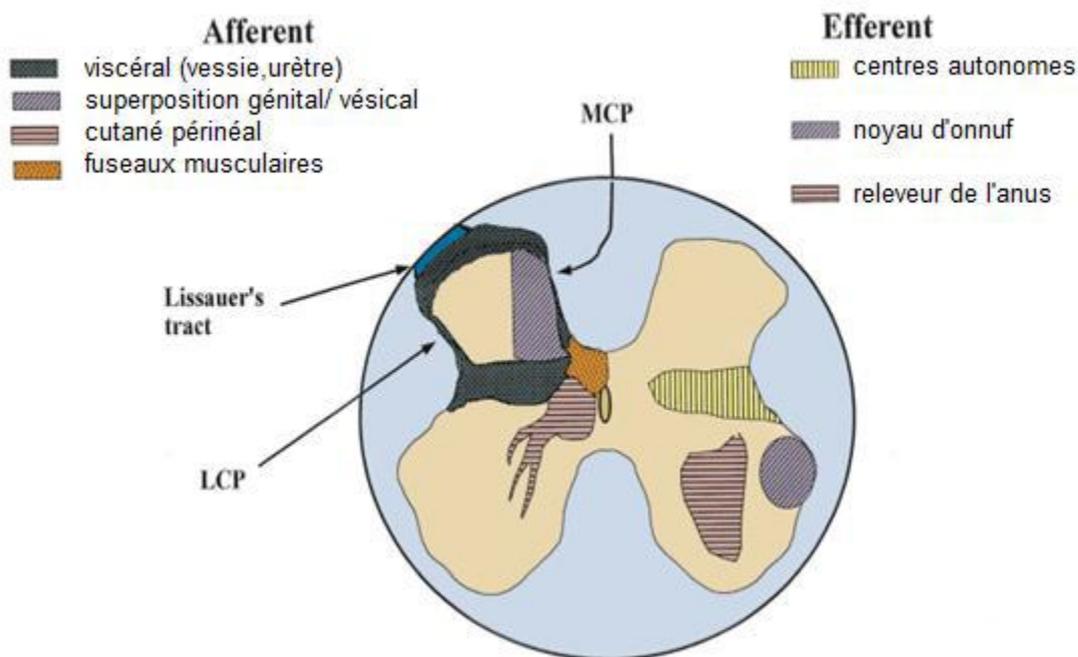


Figure1 : représentation schématique sur une coupe transversale de la moelle épinière des centres médullaires de la miction : colonne intermédiaire-latérale pour le système autonome (sympathique et parasympathique), corne ventrale de la moelle sacrée pour le noyau d'Onuf. [13]

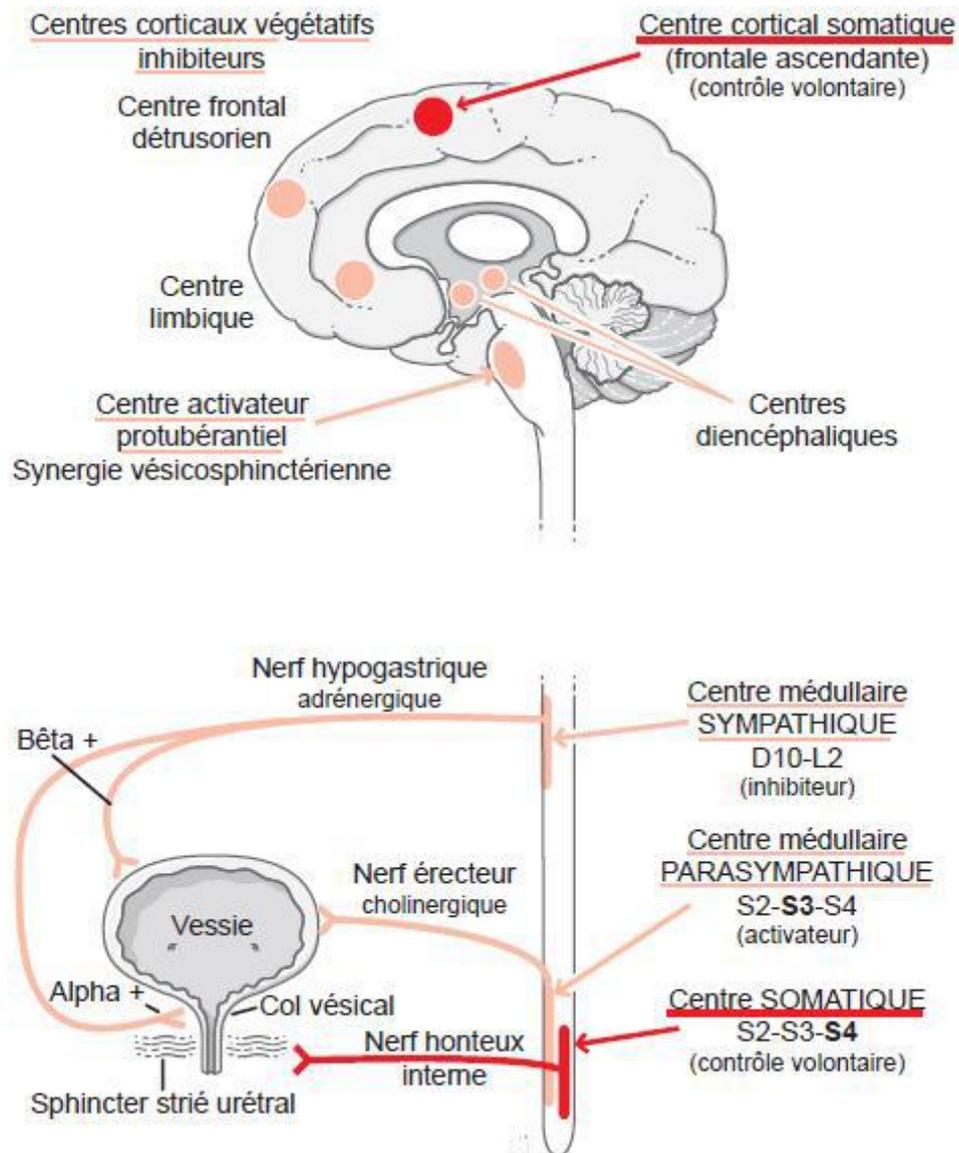


Figure 2: principaux centres et voies motrices du contrôle neurologique de la miction [7]

2- Les voies nerveuses périphériques [7,8] (figure 2)

A- La voie efférente somatique (figure 3)

Les motoneurones somatiques du noyau d'Onuf sont très différents dans leur activité et leur régulation des motoneurones somatiques qui contrôlent la motricité des muscles des membres. En effet, ils ont de nombreuses connections avec des interneurones végétatifs, de plus, ils ont une activité tonique permanente même au cours du sommeil lent profond. Ils sont enfin particulièrement impliqués dans le « guarding reflex » ou le réflexe de « maintien du tonus » qui permet de garantir la continence même en cas de remplissage important suite à une activation de ces motoneurones, ce qui permet la contraction du sphincter strié via le nerf pudendal.

B- La voie efférente parasympathique (figure 3)

Les axones préganglionnaires sont longues, elles empruntent les racines sacrées antérieures puis constituent les nerfs érecteurs. Ceux-ci se jettent dans le plexus hypogastrique inférieur où ils font synapse avec des neurones postganglionnaires cholinergiques qui se distribuent principalement sur le dôme et la base vésicale. La paroi du détrusor est riche en récepteurs cholinergiques dits muscariniques (bloqués par l'atropine). Leur stimulation provoque la contraction du détrusor et par conséquent la miction.

C- la voie efférente sympathique (figure 3)

Les neurones préganglionnaires sont courts, ils empruntent les nerfs rachidiens et les rameaux communicants blancs pour rejoindre les ganglions de la chaîne sympathique latéro-vertébrale. Ils traversent sans synapse les ganglions latérovertébraux puis forment des plexus où ils s'articulent avec les neurones postganglionnaires.

Au sein des plexus formés, le plexus hypogastrique supérieur (nerfs présacrés) est relié par les nerfs hypogastriques au plexus hypogastrique inférieur.

Ce dernier constitue donc une zone de convergence des neurones parasympathiques et sympathiques, qui permet une interrelation et un contrôle mutuel entre les deux systèmes. Les nerfs qui en partent, vésicaux, prostatiques, déférentiels, utéro vaginaux et caverneux, contiennent les deux composantes végétatives. Les fibres sympathiques alpha-adrénergiques innervent essentiellement l'urètre postérieur (riche en récepteurs alpha-adrénergiques), le col vésical et la base de la vessie, les fibres bêta-adrénergiques, le dôme vésical.

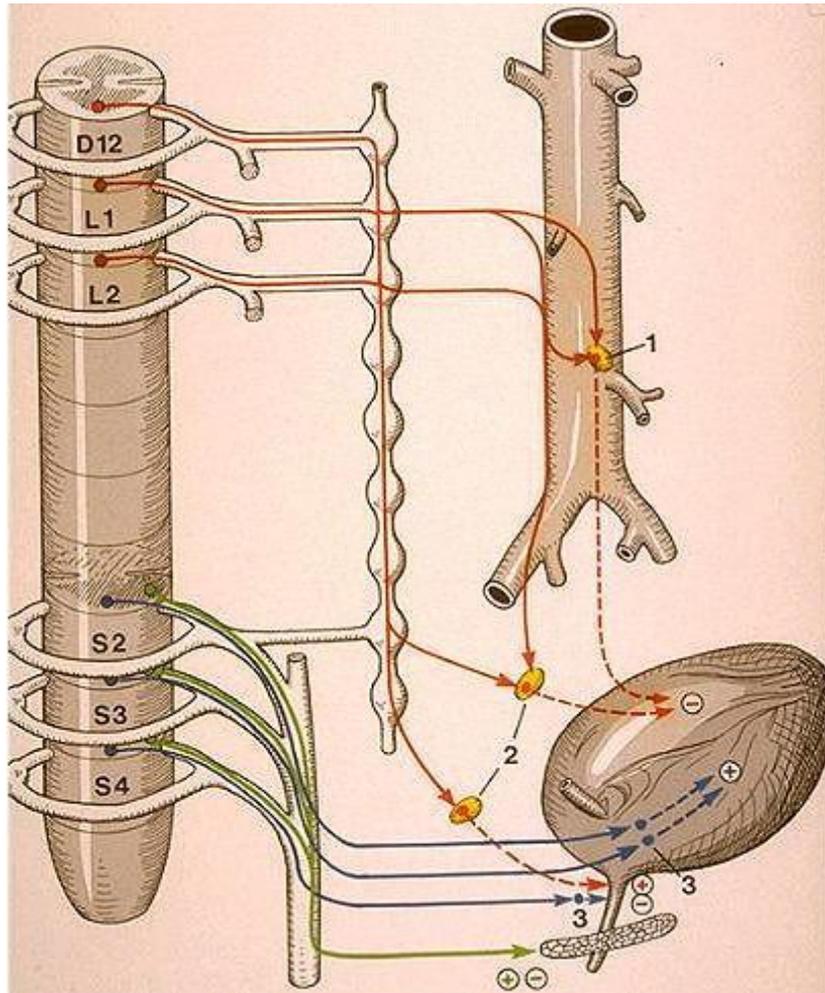


Figure 3: innervation de la vessie ; schéma montant les voies nerveuses périphériques.

Les fibres orthosympathiques efférentes (représentées en rouge).

Les fibres parasympathiques efférentes (représentées en bleu).

La voie efférente somatique (représentée en vert).

(1) : ganglion mésentérique inférieur ; (2) : le plexus hypogastrique inférieur.

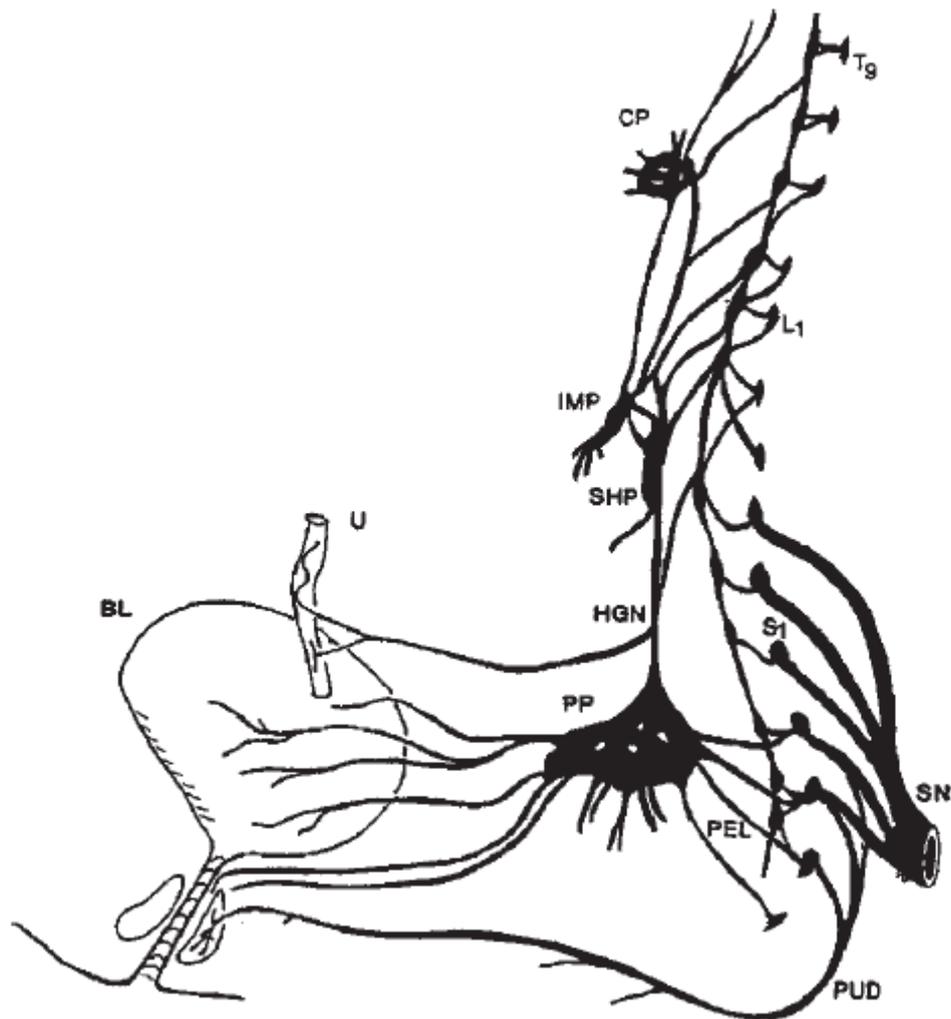


Figure 2 : schéma montrant l'innervation du bas appareil urinaire chez la femme.[9]

BL : vessie; U : uretère; pp : plexus pelvien (hypogastrique inférieur) ;CP :plexus cœliaque ;HGN : nerf hypogastrique ; IMP : plexus mésentérique inférieure ;PEL :nerf pelvien ;PUD :nerf pudendal ; SHP : plexus hypogastrique supérieur ;SN : nfs sciatique

3- Innervation sensitive de l'appareil vésico-sphinctérien (Figure 4)

Les voies neurologiques sensorielles des voies excrétrices inférieures parcourent le plexus nerveux parasympathique (plexus pelvien), le nerf hypogastrique sympathique et le nerf pudendal somatique.

L'activation des voies afférentes se propage après stimulation des récepteurs intra-endothéliaux, sous-endothéliaux et musculaires des terminaisons nerveuses, vésicales ou uréthrales. La production d'un signal afférent est médié par l'acétylcholine et la noradrénaline mais aussi par une multitude de neurotransmetteurs non adrénergiques et non cholinergiques (NANC) comme l'ATP, la substance P, le calcitonine Gene Related Peptide (CGRP) et des prostaglandines [10]. Le NO, les enképhalines et le vasoactive intestinal polypeptide (VIP) modulent la transmission neuronale afférente [11]

Via le plexus pelvien, Les neurones de type A-Delta et les neurones non myélinisés de type C transmettent les informations concernant l'état de dilatation de la paroi vésicale à la moelle épinière sacrée [12.13]. En absence de pathologie, les fibres C sont silencieuses ou bien avec un seuil d'activation très élevé. Les faisceaux A-Delta sont activés à partir d'un seuil de pression intravésicale de 5 à 15 cm d'eau environ. À ce moment La première sensation d'uriner apparaît.

Dans le nerf hypogastrique, courent des faisceaux neurologiques afférents donnant des informations à partir de récepteurs mécaniques situés dans la paroi détrusorienne. Ces faisceaux courent de la paroi vésicale à la moelle épinière thoraco-lombaire au niveau du centre sympathique. Ces voies semblent également envoyer des informations sur l'état de remplissage vésical au système nerveux central [14].

Remarque : la diminution du seuil d'activation des fibres A-delta peut être responsable de la survenue d'un besoin précoce d'uriner.

Les impulsions nociceptives comme les sensations de froid endovésical sont transmises par les faisceaux neurologiques non myélinisés de type C via le nerf hypogastrique et les segments thoracolombaires de la moelle épinière [15].

Les voies neurologiques afférentes de l'urètre et du sphincter externe strié se propagent via le nerf pudendal vers les segments S2-S4 de la moelle épinière. Elles permettent de fournir les informations sensorielles du passage des urines ainsi que celles liées à la température et à la douleur dans l'urètre [14].

A partir de la transmission des impulsions afférentes vésicales et urétrales vers la moelle épinière, Les voies sensibles empruntent les voies spinothalamiques pour le premier besoin (sensibilité superficielle) et les cordons postérieurs pour le besoin pressant (proprioception).

Après un relais thalamique, ces sensations sont intégrées au niveau de la circonvolution pariétale ascendante.

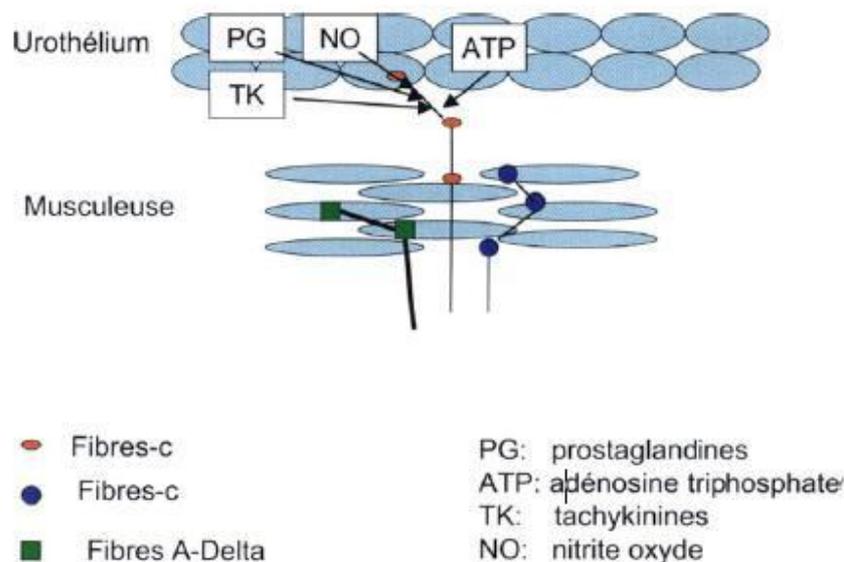


Figure 4: Schéma des fibres afférentes vésicales et de la participation de l'urothélium à leur mise en action (d'après ANDERSON) [16]

II-Neurophysiologie Et Fonctionnement Vésicosphinctérien.

1- les neuromédiateurs du bas appareil urinaire: (tableau 1) (figure 9)

Le détroisor est sous le contrôle de la double innervation sympathique et parasympathique, alors qu'au niveau du sphincter lisse cervico-urétral, le système sympathique est nettement dominant. Par ailleurs, d'autres voies peuvent agir sur l'appareil vésico-sphinctérien : il s'agit des voies «non adrénérergiques, non cholinérergiques» (NANC).

Les deux systèmes (système nerveux autonome et système NANC) agissent grâce à des neurotransmetteurs qui ont une action activatrice ou inhibitrice sur des récepteurs spécifiques répartis sur le tractus urinaire et les circuits neurologiques.

A- Le système sympathique ou adrénérergique [17,18]:

□□□ Neurotransmetteurs (Figure5) :

Les neurotransmetteurs endogènes sont les catécholamines: la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine.

La noradrénaline (NA) est le neurotransmetteur des fibres ganglionnaires sympathiques. Elle est synthétisée au niveau de la fibre post-ganglionnaire, stockée dans des granules et libérée sous l'action des influx nerveux.

□□□ Récepteurs adrénérergiques (Figure 5):

On distingue Les récepteurs alpha et bêta qui sont localisés au niveau central et périphérique:

- Les récepteurs alpha avec plusieurs sous-types : les récepteurs alpha 1 divisés en récepteurs alpha 1A, alpha 1B et alpha 1D et les récepteurs alpha 2 divisés en récepteurs alpha 2 A, 2 B et 2C.

- Les récepteurs bêta se répartissent en bêta 1 (essentiellement cardiaques), bêta 2 (récepteurs du muscle lisse) et bêta 3 (récepteurs du métabolisme des lipides et du sucre).

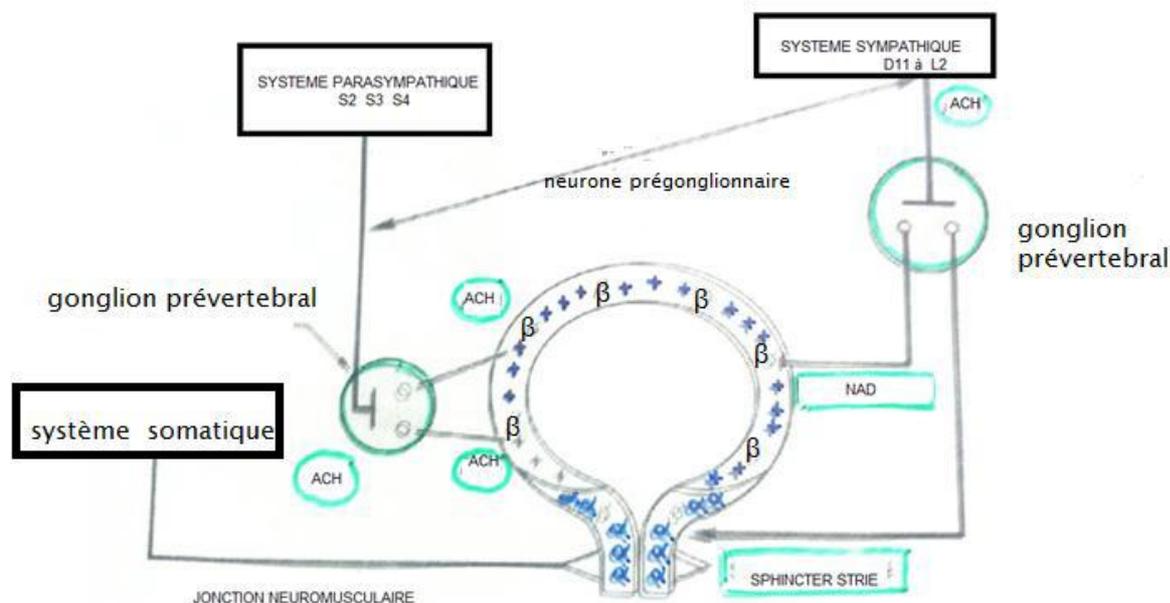


Figure 5 : contrôle humoral du système vésicosphinctérien, et répartition des récepteurs adrénergiques au niveau vésical : récepteurs alpha prédominant au niveau du col vésical ; récepteurs beta plus nombreux au niveau du détrusor.

□ Action au niveau du bas appareil urinaire :

- Les récepteurs prépondérants au niveau du sphincter lisse du col et du trigone sont les récepteurs alpha 1 et alpha 2, alors qu'au niveau du détrusor, on retrouve essentiellement les récepteurs bêta 2.

- La stimulation des récepteurs alpha 1 provoque une contraction des muscles lisses du sphincter. Les récepteurs alpha 2 assurent essentiellement une autorégulation ; son activation va freiner la libération du neurotransmetteur entraînant une diminution des contractions du muscle lisse. La stimulation des récepteurs bêta 2 quant à elle, provoque une relaxation du détrusor.

Il faut noter que le neurotransmetteur est actif au niveau des muscles lisses, à la fois sur les récepteurs alpha 1, alpha 2, et bêta 2 avec une prépondérance de la stimulation alpha 1 provoquant un effet contractile.

B- Le système parasympathique ou cholinergique : [18.19.20]

□□□ Les neurotransmetteurs (Figure 5) :

Le neurotransmetteur endogène est l'acétylcholine (ACH). Elle est libérée sous l'action de l'influx nerveux qui provoque une dépolarisation de la membrane synaptique, liée à une pénétration d'ions calcium.

□□□ Les récepteurs (Figure 6) :

Ils sont de deux types :

- Les récepteurs muscariniques : Ils jouent un rôle fondamental dans la régulation du tonus musculaire et sont au nombre de cinq : M1, M2, M3, m4 et m5. Les récepteurs retrouvés dans les muscles lisses sont de type M2 et M3.
- Les récepteurs nicotiniques : Ils sont divisés en 2 sous-types : NM et NN.

L'action au niveau du bas appareil urinaire :

Les sous-types M2 et M3 sont répartis en proportion inégale sur la vessie, le ratio étant à peu près de 3/1. Malgré la prédominance des récepteurs M2, les récepteurs M3 semblent activer directement la contraction du détrusor, tandis que les récepteurs M2 interviennent indirectement sur la contraction en bloquant les récepteurs beta-adrénergiques.

Les agents antimuscariniques sont des antagonistes compétitifs. La recherche pharmacologique accentue son effort sur la mise en place d'antimuscariniques sélectifs du sous-type M3. Malheureusement, 90% des récepteurs muscariniques dans les glandes salivaires et le tube digestif sont des récepteurs M3 induisant une sécheresse buccale ainsi qu'une constipation.

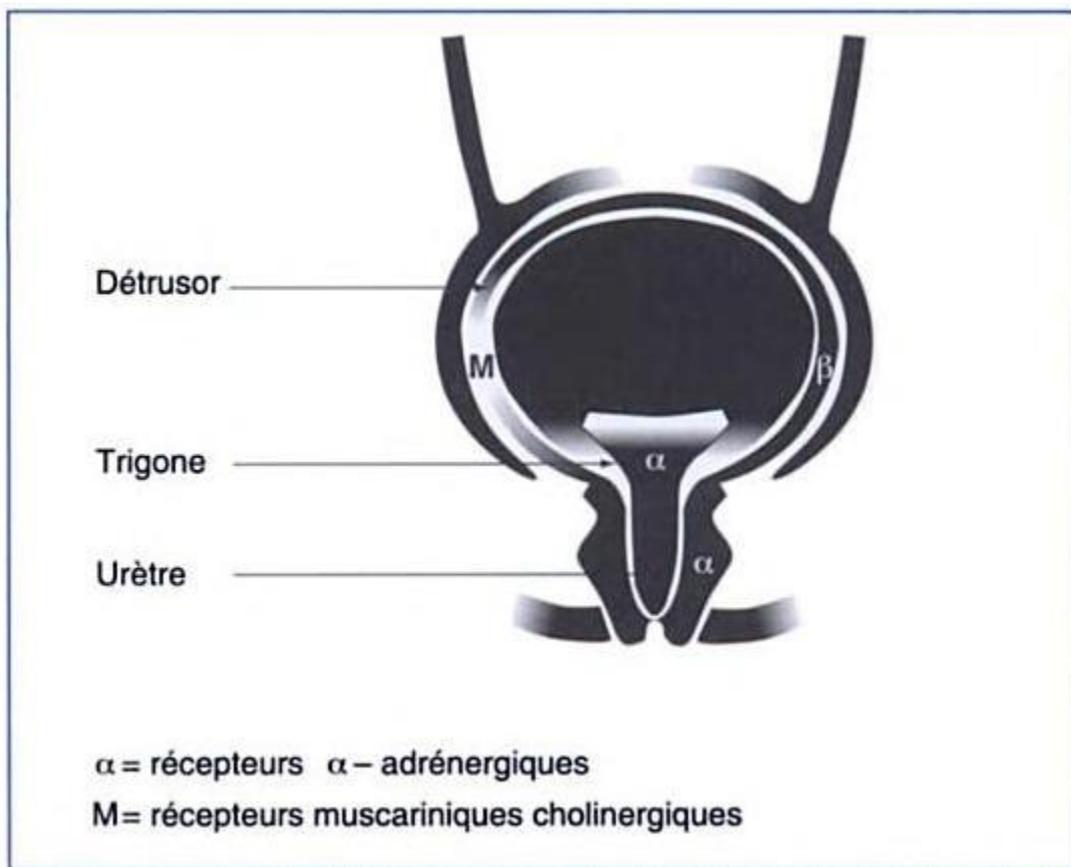


Figure 6 : répartition des Récepteurs adrénergiques et cholinergiques au niveau de la paroi vésicale ; les récepteurs cholinergiques sont largement prédominant

C- Le système non adrénérgique et non cholinérgique (NANC) : (figure 6)

L'urothélium était considéré jusqu'à récemment comme une barrière passive assurant "l'étanchéité du réservoir vésical". Les données actuelles permettent de montrer que les cellules urothéliales ont des propriétés proches de celles des neurones. Elles peuvent répondre à des stimuli chimiques et mécaniques, relarguer et/ou sécréter des neuromédiateurs et/ou des médiateurs. Elles peuvent donc participer à l'intégration du fonctionnement sensitif de la vessie.

Le système NANC peut agir en libérant des médiateurs directement au niveau des muscles lisses de la vessie et/ou agir indirectement comme co-transmetteur en modulant la libération et les effets des neurotransmetteurs classiques du système nerveux périphérique.

Ces neurotransmetteurs peuvent être classés en plusieurs groupes selon leur structure chimique : les peptides, les purines, la sérotonine, les acides aminés avec des terminaisons nerveuses. La NKA présente essentiellement une action contractile au niveau vésical.

- La substance P agit par l'intermédiaire des récepteurs NK1, elle est relarguée par les terminaisons nerveuses des fibres C capsaïcine sensibles, qui sont responsables de l'inflammation neurogène et des phénomènes de sensibilisation. elle stimule la libération de l'ACH et augmente l'activité phasique contractile du détrusor.

La capsaïcine qui est un neurotoxique, est un antagoniste de la substance P, elle augmente la capacité vésicale. L'instillation intravésicale de la capsaïcine constitue une option thérapeutique de l'hyperactivité vésicale [21].

- Calcitonine gene related peptide (CGRP) : elle est également relarguée par les terminaisons nerveuses des fibres C. Elle inhibe l'activité contractile du détrusor.

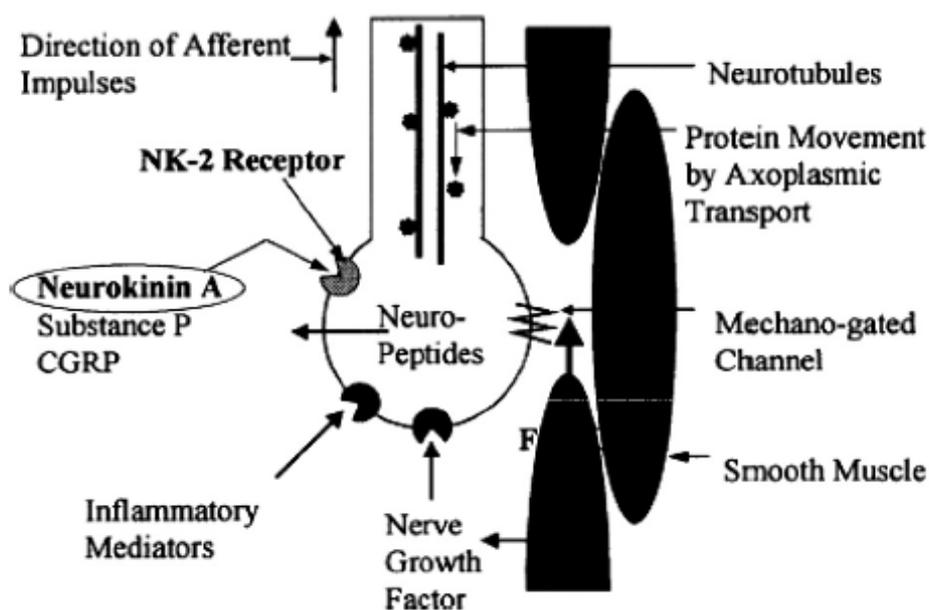


Figure 7: Terminaison nerveuse au contact des cellules musculaires lisses et représentation des forces générées localement. Les protéines membranaires au niveau de la terminaison comprennent les récepteurs (récepteurs NK-2 fixant le NK A), des médiateurs de l'inflammation (comme la bradykinine) et des facteurs trophiques (comme le NGF)[22]

□ **N**europeptide gamma : Il est largement distribué dans les systèmes nerveux périphérique et central. Il a une activité synergique à la noradrénaline et agirait aussi comme modulateur en inhibant la libération de l'acétylcholine et donc la contraction vésicale.

o Autres dérivés peptidiques :

- **V**IP (Peptide vasoactif intestinal)
- **B**radykinine.
- **A**rginine/vasopressine.
- **S**omatostatine (GH-RIH).
- **E**ndothélines.

□ Bombésine.

□ Angiotensine I et II.

□ Le système purinergique : (Adénosine 5'-Triphosphate ou ATP) (figure 8)[23].

Les médiateurs purinergiques peuvent être libérés directement par l'urothélium en réponse à la distension vésicale, ou indirectement après une stimulation cholinergique. L'ATP interagit avec les récepteurs P2X₃ présents sur les terminaisons nerveuses afférentes, ces derniers jouent un rôle important dans la traduction du signal mécanique vers une dépolarisation et donc une stimulation du neurone sensoriel afférent. L'ATP favorise aussi le rôle des peptides, en particulier la substance P.

L'administration intravésicale d'ATP provoque une hyperactivité vésicale, et celle-ci est bloquée par l'action des antagonistes des récepteurs purinergiques P2X₃.

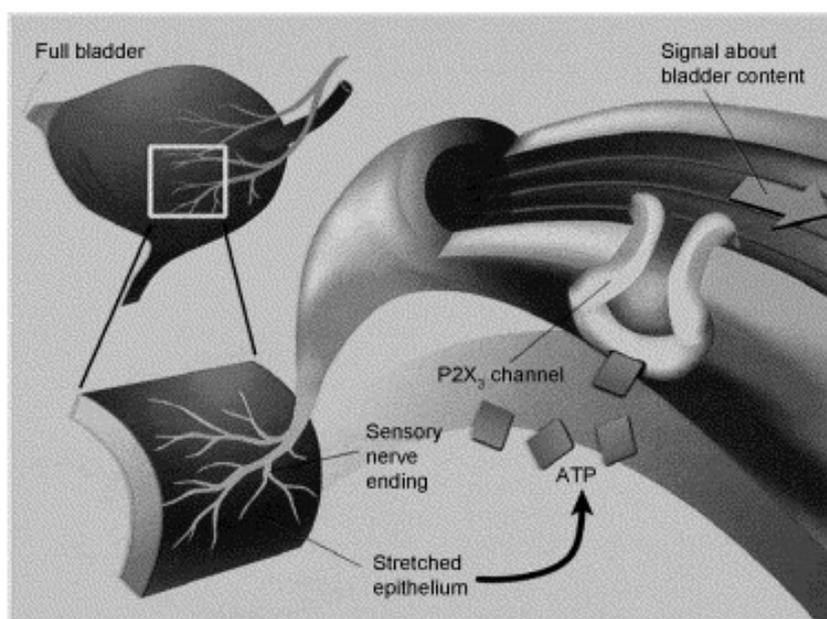


Figure 8: mécanisme d'action des récepteurs P2X₃ dans réponse à la distension vésicale [23].

L'ATP est libéré par les cellules urothéliales en réponse à la distension de la vessie. Il se lie ensuite à des récepteurs P2X3 sur les neurones afférents dans la région suburothéliale. La Liaison de l'ATP active une voie afférente neuronale qui conduit à la sensation de plénitude vésicale [23].

□□□ Le système sérotoninergique [24] :

Le médiateur est la sérotonine (5-hydroxytryptamine) et les récepteurs sont de quatre types : les récepteurs 5 HT1, 5HT2, 5HT3 et 5HT4. Au niveau du bas appareil urinaire, la sérotonine agirait essentiellement par l'intermédiaire des récepteurs 5 HT2.

La sérotonine exerce une action globalement inhibitrice sur le réflexe mictionnel. Les mécanismes exacts par lesquels une déplétion sérotoninergique peut induire une hyperactivité vésicale restent mal élucidés.

□□□ Le système gabaergique [25] :

Le médiateur est l'acide gama-aminobutyrique (GABA). Ses effets sont complexes. Il agirait au niveau du détrusor par l'intermédiaire de la neurotransmission du système nerveux central, en inhibant la contraction vésicale suite à l'inhibition des réflexes mono et polysynaptiques au niveau de la moelle.

Toutefois, des neurones gabaergiques ont été décrits dans les ganglions vésicaux chez l'animal mais leur rôle et leur importance au niveau du bas appareil urinaire chez l'homme restent à démontrer.

□□□ Les prostaglandines [25]:

Différentes prostaglandines (PG) peuvent contracter ou relaxer les muscles lisses. Certaines d'entre elles semblent impliquées dans les effets vésicaux. Il s'agit des PGE2, PGF2 alpha et les PGI2.

La PGE2 active la contraction du détrusor par la stimulation des récepteurs EP, et inhibe celle du col et de l'urètre.

La PGF2 alpha, suite à la stimulation des récepteurs FP, provoque des contractions au niveau du détrusor et de l'urètre.

Enfin, la PGI2 (prostacycline), par stimulation des récepteurs IP, présente une faible action excitatrice sur le détrusor et inhibitrice sur l'urètre.

Les effets des prostaglandines au niveau de la vessie sont donc variables et dépendent en partie, du sous-type de récepteur stimulé.

□□□ Le monoxyde d'azote (NO) [25]:

Le NO est libéré des parois vasculaires sous l'influence du système parasympathique, provoquant, lors de sa libération, une action directe de type relaxation des muscles lisses.

□□□ Les récepteurs TRPV (transient receptor potential vanilloïde) [25]

Les cellules de l'urothélium comportent des récepteurs sensibles aux substances vanilloïdes. Ces récepteurs sont couplés à un canal cationique qui se trouve sur les neurones afférents type C. Leur stimulation engendre une désensibilisation des neurones sensoriels. Certaines molécules sont très spécifiques de l'urothélium (TRPV1; TRPV2 ; TRPV4 ; TRPM8).

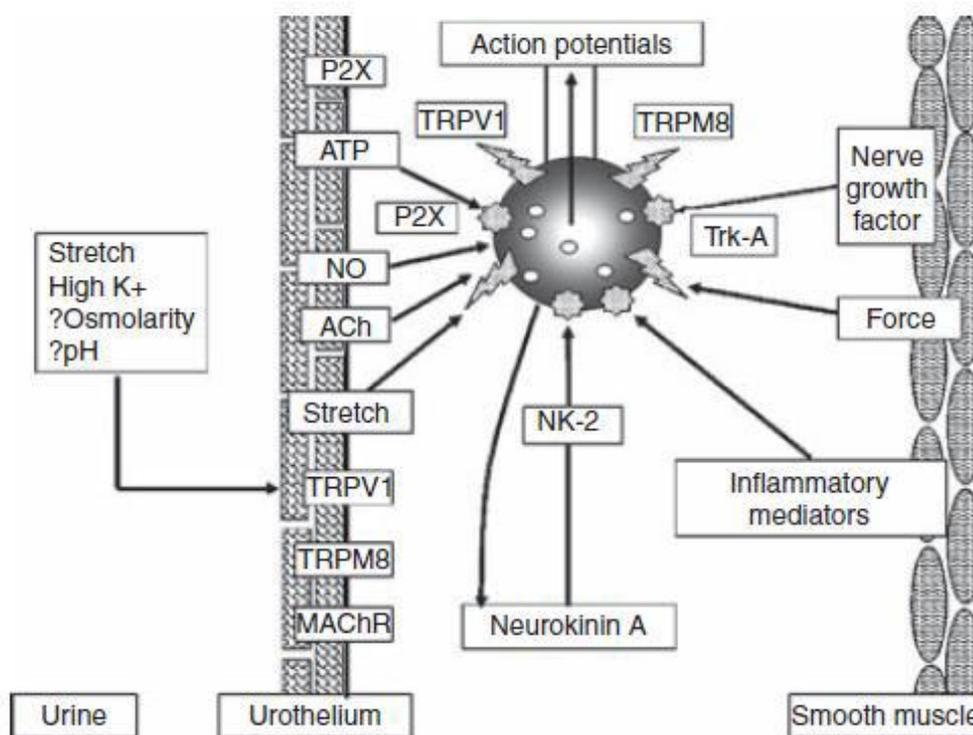


Figure9 : schéma montrant les récepteurs présents au niveau de l'urothélium et des terminaisons nerveuses sensorielles de la muqueuse vésicale, ainsi que les médiateurs chimiques libérés par l'urothélium, le nerf, et le muscle lisse qui peuvent moduler l'excitabilité des nerfs sensoriels[26].

Les cellules urothéliales, et les terminaisons sensibles expriment des récepteurs communs (TRPV1, TRPM8, NK2)

La distension vésicale induit la libération par l'urothélium de l'ATP, ACh, NO qui interagissent avec les fibres nerveuses adjacentes.

Les récepteurs sus cités répondent aussi à la variation du PH, de l'osmolarité et de la concentration du K⁺ dans les urines.

ATP, adenosine triphosphate; ACh, acetylcholine; MACHR, muscarinic acetylcholine receptor; TRPV1, transient receptor potential vanilloid receptor1 sensitive to capsaicin; TRPM8, menthol/cold receptor; NO, nitric oxide, Trk-A, tyrosine kinase A receptor.

Tableau 1 [27] : récepteurs du bas appareil urinaire

Tissue	Cholinergic	Adrenergic	Other
Bladder body	+ (M ₂) + (M ₃)	- (β ₂) - (β ₃)	+ Purinergic (P2X ₁) - VIP + Substance P (NK ₂)
Bladder base	+ (M ₂) + (M ₃)	+ (α ₁)	- VIP + Substance P (NK ₂) + Purinergic (P2X)
Urothelium	+ (M ₂) + (M ₃)	+ (α) + (β)	+ TRPV1 + TRPM8 + (P2X) + (P2Y) + Substance P + Bradykinin (B2)
Urethra	+ (M)	+ (α ₁) + (α ₂) - (β)	+ Purinergic (P2X) - VIP - Nitric oxide
Sphincter striated muscle	+ (N)		
Adrenergic nerve terminals	- (M ₄) + (M ₁)	- (α ₂)	- NPY
Cholinergic nerve terminals	- (M ₄) + (M ₁)	+ (α ₁)	- NPY
Afferent nerve terminals			+ Purinergic (P2X _{2/3}) + TRPV1
Ganglia	+ (N) + (M ₁)	+ (α ₁) - (α ₂) + (β)	- Enkephalinergic (δ) - Purinergic (P ₁) + Substance P

VIP, vasoactive intestinal polypeptide; NPY, neuropeptide Y; TRP, transient receptor potential. Letters in parentheses indicate receptor type, e.g. M (muscarinic) and N (nicotinic). Plus and minus signs indicate excitatory and inhibitory effects.

D- Les hormones stéroïdiennes: [28]

□ Récepteurs :

Les récepteurs des hormones stéroïdiennes, contrairement aux hormones peptidiques et aux neurotransmetteurs sont généralement localisées à l'intérieur de la cellule cible. L'hormone pénètre dans le cytoplasme puis se lie à une protéine pour former un complexe hormone-protéine qui pénètre dans le noyau pour exercer son action hormonale au niveau du génome. Il s'ensuit ainsi l'activation de la transcription des gènes à l'origine de l'effet.

□ Rôle des hormones au niveau du bas appareil urinaire :

Les hormones agissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs qui ont été identifiés chez la femme au niveau du détrusor, du trigone et de l'urètre, mais leur rôle dans la continence n'est pas clairement connu, elles relaxeraient les muscles lisses, diminueraient la sensibilité aux prostaglandines et augmenteraient la réponse à la stimulation alpha adrénergique, facilitant ainsi les contractions urétrales et la relaxation détrusorienne.

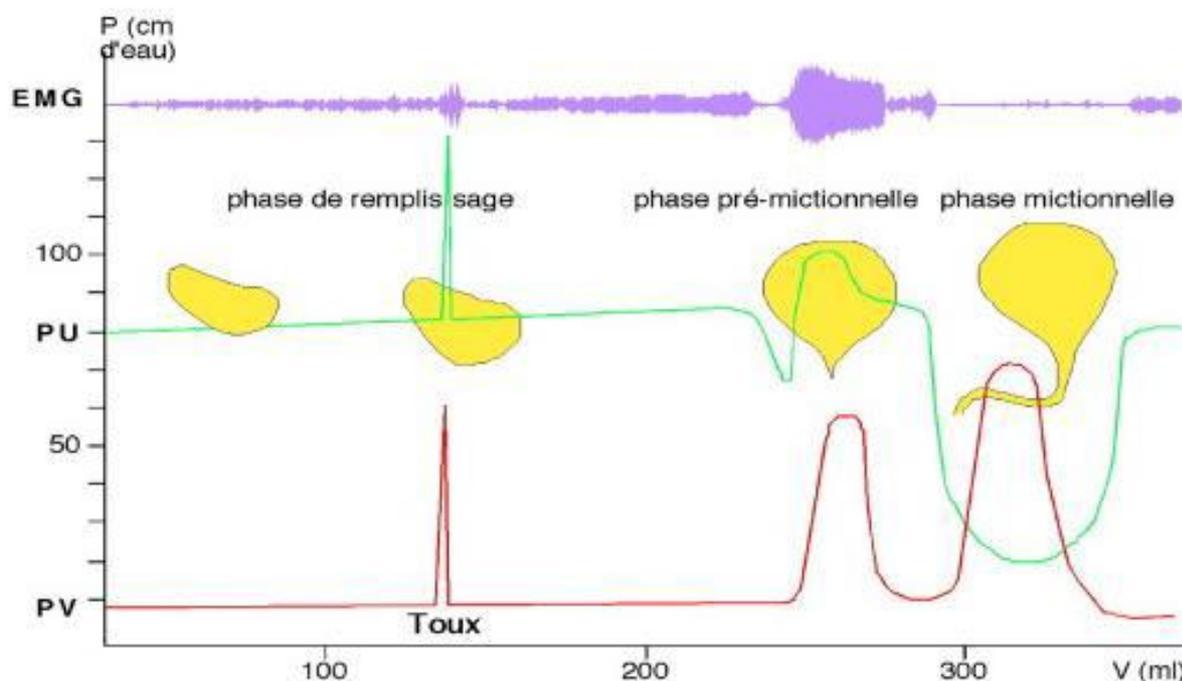
La vessie est sous le contrôle de systèmes pharmacologiques complexes. Si le fonctionnement du système nerveux autonome au niveau du bas appareil urinaire est assez bien précisé, celui du système NANC doit encore être approfondi. Ceci permettra peut-être dans le futur de développer des médicaments plus spécifiques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

2- physiologie de la continence et de la miction (figure 11 b)

La fonction vésicosphinctérienne est soumise à un contrôle neurologique élaboré à deux niveaux :

- Un contrôle automatique qui règle l'alternance des phases de remplissage et de miction ainsi que la coordination vésicosphinctérienne.
- Un contrôle volontaire qui permet d'ordonner ou de refuser globalement la miction.

La vessie met 3 heures pour se remplir et 30 secondes pour se vider. Pendant ces deux phases, les pressions dans la vessie et dans l'urètre évoluent en sens inverses. (Figure 10 bis)



(Figure 10 bis) : Modifications des paramètres urodynamique, électromyographique du sphincter strié, pression urétrale maximale PU, et pression vésicale PV pendant les phases de remplissages, pré-mictionnelle et mictionnelle.

A- Phase de remplissage vésical (Figure 10)[29 ;30] :

Le stockage des urines dans la vessie « la continence » impose, pendant la phase de remplissage, au repos et à l'effort, une pression urétrale supérieure à la pression vésicale (figure). ceci est du à :

Les propriétés viscoélastiques vésicales qui permettent à la vessie de se remplir à basse pression.

Cette distensibilité, étudiée au mieux par la compliance mesurée en cystomanométrie (rapport, au cours du remplissage, entre la variation de volume et la variation de pression vésicale correspondante), c'est un élément essentiel à la protection du haut appareil urinaire.

Le tonus urétral de fermeture qui dépend des caractéristiques intrinsèques de l'urètre : propriétés viscoélastiques de l'urètre, qualité des plexus vasculaires sousmuqueux, tonus sympathique alpha de fermeture du sphincter lisse et existence du sphincter strié urétral.

Le contrôle neurologique : quand le besoin est perçu (continence active), les structures supramédullaires renforcent leur inhibition réflexe ou volontaire sur le centre parasympathique.

La continence met aussi en jeu une boucle réflexe spinale, le guarding reflex : le remplissage vésical étire les tensorécepteurs qui stimulent des fibres A delta. Ce signal emprunte les nerfs érecteurs pour activer les centres sympathiques dorsolombaires et somatiques sacrés. Il en résulte une contraction réflexe du col vésical et du sphincter strié urétral (figure 10A).

Quand le besoin devient impérieux, la contraction volontaire du sphincter strié urétral renforce l'inhibition du centre parasympathique (réflexe périnéodétrusorien inhibiteur).

Remarque : Le dysfonctionnement des différents réflexes inhibiteurs peut induire une hyperactivité vésicale.

La contraction réflexe des muscles sphinctériens, qui génère un pic de pression urétrale à la toux qui précède d'une fraction de seconde le pic vésical.

La transmission de pression abdominale à l'urètre grâce au « hamac souscervical » fixé latéralement sur l'arc tendineux du fascia pelvien et des releveurs.

B- Phase mictionnelle (figure10):

La quantité d'urine à partir de laquelle les mécanismes neurologiques déclenchent la miction est comprise entre 200 et 300 ml, la vessie met 3heures pour cumuler cette quantité.

La miction peut être différée par la contraction volontaire du sphincter strié urétral.

Quand la plénitude vésicale atteint une valeur seuil, la stimulation des tensorécepteurs vésicaux est à l'origine d'un signal qui active le centre mictionnel pontique. Celui-ci émet un influx excitateur descendant sur le centre parasympathique sacré, responsable de la contraction en masse des cellules musculaires lisses du détrusor avec pour conséquence une infundibulisation du trigone. C'est le réflexe supra-segmentaire (réflexe normale de la miction chez l'adulte). (figure 10B)

La contraction de bonne amplitude impose une contraction simultanée « en phase » par un grand nombre de cellules musculaires lisses. Cette synchronisation résulte de la stimulation par l'acétylcholine libérée par de nombreuses terminaisons parasympathiques, dont chacune a sous sa dépendance un nombre limité de cellules musculaires lisses.

Parallèlement à l'activation du centre parasympathique, le centre mictionnel pontique émet un signal excitateur descendant sur des neurones gabaergiques de la commissure grise médullaire sacrée qui inhibent les motoneurones du noyau somatique sacré d'Onuf. Le sphincter strié urétral se relâche et la miction est synergique (relâchement urétral et contraction vésicale coordonnés au moment de la miction).

L'activation parasympathique induit une inhibition sympathique et l'ouverture du col vésical (synergie vésicosphinctérienne lisse). Le gradient de pression vésicourétral s'inverse et la miction est facile, complète, à basse pression, sous réserve de conditions urologiques satisfaisantes (bonne perméabilité urétrale). (Figure10 C)

Le réflexe mictionnel est intégré au niveau sacré chez le nouveau né (réflexe segmentaire), il s'agit d'un circuit court pelvien. Il naît des récepteurs cutanéomuqueux, emprunte les nerfs érecteurs et reste à l'étage sacré (figure 10 B). Sa persistance ou sa réutilisation chez l'adulte est responsable d'une hyperactivité vésicale.

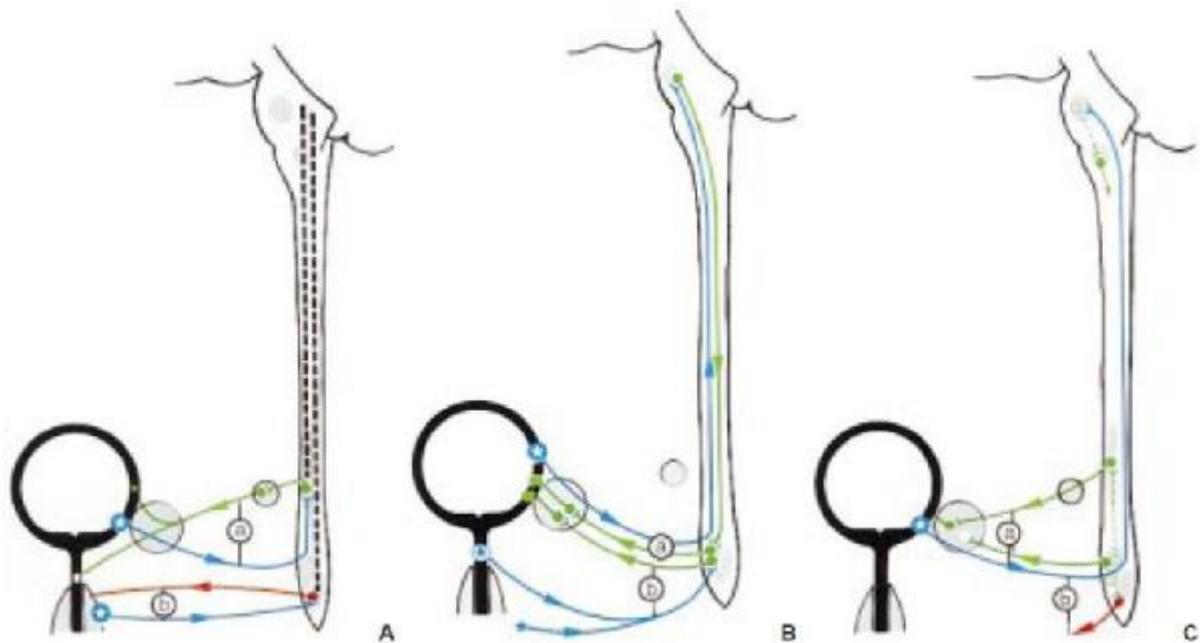


Figure10 : schéma des arcs réflexe de la continence et de la miction[31]

A : contrôle du tonus ; a : réflexe sympathique ; b : réflexe somatique ;

B : contraction vésicale ; a : réflexe supra segmentaire ; b : réflexe segmentaire

C : coordination vésicosphinctérienne 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.

*Chez l'homme, l'ensemble de ces réflexes reste sous contrôle cortical volontaire et il peut globalement accepter ou refuser cette miction (figure11a).

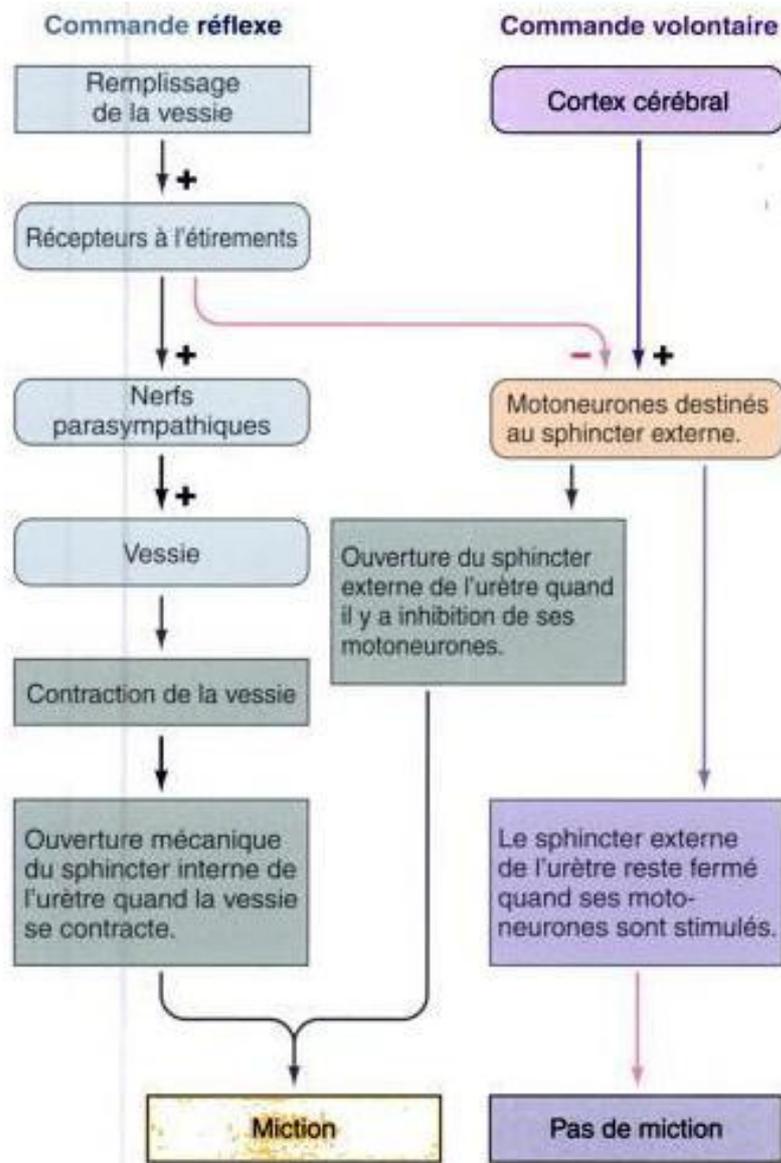


Figure11 a : Commande reflexe et volontaire de la miction [32]

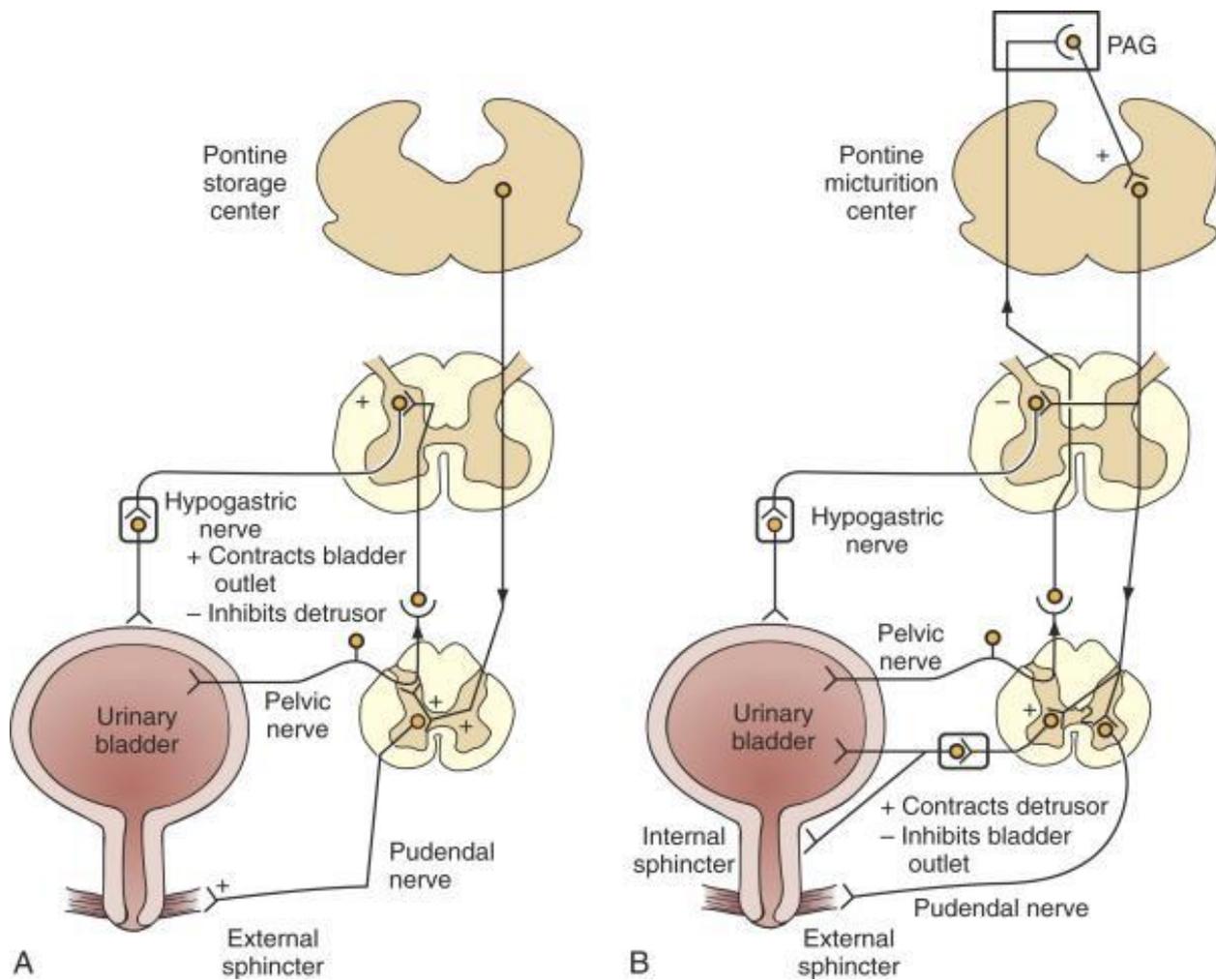


Figure 11 b : schéma des circuits neuronaux contrôlant la continence et la miction

A : réflexes permettant la continence.

B : réflexes de la miction

3-Physiologie sensorielle du besoin

La sensibilité vésicale et la sensibilité du système sphinctérien ont des significations décisives pour le contrôle volontaire de la fonction vésicosphinctérienne.

Leur perception consciente est indispensable pour assurer une phase de stockage des urines dans des conditions de sécurité fonctionnelle, et permettre une miction contrôlée et commandée [33].

La sensation adéquate implique la normalité d'un axe urothélium, système nerveux périphérique, moelle épinière, tronc cérébral, mésencéphale et cortex sensoriel.

Les études réalisées par WYNDAEL [34,35] dans les années 1990 ont permis - à partir d'environ 90% de la capacité vésicale apparaît un besoin impérieux (B3 urodynamique) décrit comme une perception constante et désagréable dans la région périnéale et urétrale [35,36]. A partir d'une contraction volontaire du périnée il est encore possible d'inhiber cette sensation et de retarder la miction pendant un certain laps de temps.

Si le remplissage n'est pas interrompu malgré ce sentiment d'envie mictionnelle importante, une douleur apparaîtra comme on peut l'observer lors des rétentions aiguës d'urines douloureuses.

- Pendant la vidange il est possible de sentir l'ouverture sphinctérienne striée, le passage des urines ainsi qu'un sentiment de chaleur au sein de l'urètre [36]. Si la miction a été retardée pendant un certain temps, il est possible qu'une discrète douleur supra pubienne avec un sentiment "désagréable au sein de l'urètre" persiste [37].

Un léger dysfonctionnement peut altérer de façon notable la totalité du fonctionnement du tractus urinaire inférieur.

Si les sensations de remplissage initial et d'envie d'uriner apparaissent avec des seuils de remplissage plus faible que la normale, la pollakiurie nocturne et diurne en sera la conséquence immédiate.

VI- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HVI

1- GENERALITES :

Les mécanismes physiopathologiques du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ont jusqu'à récemment, été abordés sur la base d'une classification exclusivement manométrique des anomalies de l'activité du détrusor [38],

distinguant les mécanismes consécutifs aux lésions neurologiques [39] des autres formes d'hyperactivité détrusorienne (Tableau 2)[40].

Des données récentes issues de l'imagerie fonctionnelle chez l'homme ont permis de confirmer que l'urgenterie, d'une part, correspond à un traitement pathologique des informations sensorielles du besoin, d'autre part, qu'elle peut cliniquement s'exprimer en l'absence de toute hyperactivité détrusorienne démontrable [41].

La physiopathologie de l'hyperactivité vésicale ne peut donc plus être exclusivement abordée sous l'angle des seuls mécanismes responsables de l'hyperactivité détrusorienne mais aussi de ceux qui concernent les modifications du traitement sensoriel régulant la continence et la miction.

Parmi ceux-ci figurent les altérations fonctionnelles de l'urothélium et du sous-urothélium, les conséquences d'une sensibilisation périphérique et centrale des afférents ainsi que d'autres phénomènes s'inscrivant dans un cadre plus large de la neuroplasticité.

2 –MECANISMES CONTRIBUANT A L'HYPERACTIVITE DETRUSORIENNE.

A- activité contractile spontanée du détrusor.

Il existe une activité contractile spontanée de la musculature lisse du détrusor.

Des bandelettes isolées de muscle lisse présentent souvent une augmentation de leur activité spontanée contractile.

L'exagération de cette activité comme source de l'hyperactivité détrusorienne est rattachée à un ensemble d'observations dont les mécanismes restent non totalement élucidés [42].

B- Augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{++}

Il existe une hypothèse récente qui incrimine un processus de relargage de Ca^{++} dans le cytoplasme de la cellule musculaire appelé « Ca^{2+} spark » dans l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} .

Ce relargage, lorsqu'il atteint un seuil suffisant donne lieu à un pic de concentration en calcium mobilisable qui peut générer une contraction spontanée localisée. Cette élévation du calcium intracellulaire est sujette à une diffusion aux cellules musculaires de voisinage [42].

a-Rôle de l'hypoxie, altération mitochondriale et dysfonctionnement des pompes Na^{+}

Les conditions d'hypoxie cellulaire génèrent une surcharge des stocks intracellulaires de calcium qui est une cause classique de dysfonctionnement cellulaire du muscle lisse. Cette surcharge induit une variation de la teneur en calcium intracellulaire et en conséquence une variation de la contraction développée. Une modification de la fonction des mitochondries altère la survenue des pics de Ca^{2+} intracellulaire [43].

Ce processus de surcharge intracellulaire en calcium pourrait être observé dans le détrusor hyperactif par l'intervention d'une voie purinergique. Les situations

d'hypoxie causées par l'épaississement de la paroi vésicale et l'hypertrophie des couches musculaires ainsi que la diminution du débit sanguin de perfusion de la paroi vésicale lors du remplissage vésicale provoquent une réduction de l'ATP cellulaire, et par conséquent une réduction de l'activité des canaux pompe à Na^+ .

Une réduction de l'activité pompe Na^+ a pour effet d'augmenter le Ca^{2+} intracellulaire, et ce, par l'intermédiaire de cet échange $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ (figure12). Le calcium en excès va conduire à une recapture mitochondriale supplémentaire, qui en retour va réduire la synthèse de l'ATP pour accentuer la situation initiale, et a une recapture par le réticulum sarcoplasmique.

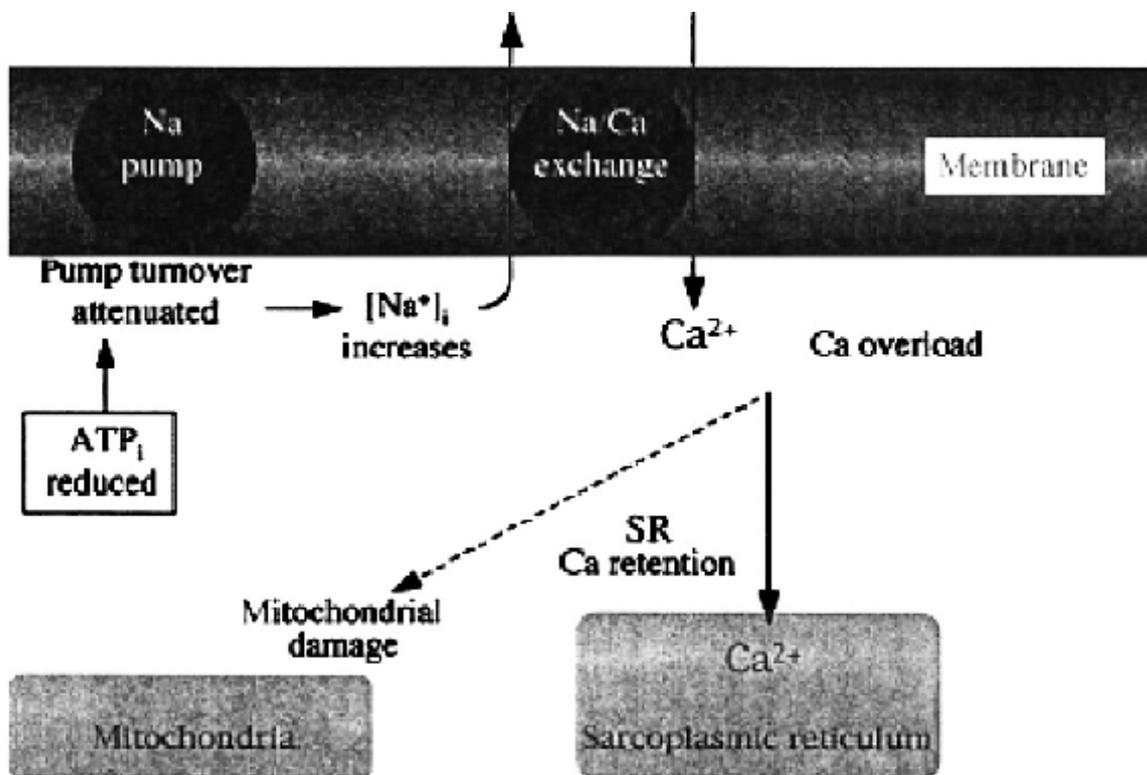


Figure 12: mécanismes de surcharge de la teneur en Ca^{2+} de la cellule musculaire lisse [44]
(SR : réticulum sarcoplasmique)

Remarque :

L'influx de Ca^{++} génère un courant intracellulaire de K^+ , qui hyperpolarise la cellule, et par ce fait limite l'influx de Ca^{++} .

b- Relargage intra-cytoplasmique du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique

Lorsque le réticulum sarcoplasmique accumule trop de Ca^{++} , il ne peut le retenir. Dans ces conditions surviennent des décharges spontanées de Ca^{++} en l'absence d'excitation cellulaire préalable par un agoniste et provoquent cette activité spontanée contractile. (Figure 12) [45].

3- HYPOTHESES ETHIOPATHOGENIQUES DE L'HVI (tableau 2)

A- Altérations fonctionnelles de l'urothélium (Tableau 3) [46].

L'urothélium chez les patients qui présentent une hyperactivité vésicale surexprime des substances chimiques qui peuvent intervenir sur différentes cibles impliquées dans l'amplification du message sensoriel ou avoir une action directe sur l'activité musculaire lisse du détrusor. Cette sécrétion d'origine non neuronale de molécules signaux par l'urothélium (récepteurs, neuromédiateurs, médiateurs de l'inflammation) pourrait fournir une des explications à la survenue de contractions détrusoriennes coordonnées, bien identifiées, sous la forme de contractions non inhibées (hyperactivité détrusorienne phasique) pendant la phase de remplissage où l'activité parasympathique générant la contraction mictionnelle est classiquement absente.

Des études expérimentales sur des préparations in vitro du détrusor ont objectivé que la composante NANC dépasse 50% de la contraction neuro-induite I, ; chez les patientes porteuses d'HVI, avec une activation des récepteurs purinergiques, et surtout le sous-type P2X2 tandis que les autres récepteurs soustypes sont significativement réduits [47].

Il existe aussi une augmentation du relargage de l'acétylcholine par l'urothélium dans le cadre d'HVI et le taux est significativement corrélé à l'avancée en âge et au degré d'étirement de la paroi vésicale chez l'homme [48].

L'expression des récepteurs muscariniques type M 3 est trois fois plus importante dans le cadre de l'HVI avec hyperactivité détrusorienne par rapports aux sujets normaux. Cette observation est cependant faite chez les patients traités et réfractaires aux anticholinergiques.

Tableau 2 : récepteurs exprimés par l'urothélium et nerfs afférents en réponses a différents stimuli

Stimulus	Récepteurs : urothélium	Récepteurs : neurones sensitifs
ATP	P2X/P2Y	P2X/P2Y
Capsaïcine	TRPV1	TRPV1
Chaud	TRPV1 ; TRPV2 ; TRPV4	TRPV1 ; TRPV2 ; TRPV4
Froid	TRPM8 ; TRPA1	TRPM8 ; TRPA1
H+	TRPV1	TRPV1 ; ASIC ; DRASIC
Résiniferatoxine	TRPV1	TRPV1
Osmolarité	TRPV4	TRPV4
Substance P	NK1 ; NK2	NK1 ; NK2 ; NK3
CGRP	CGRP	CGRP
Bradykinine	B1 ; B2	B1 ; B2
Étirement	Canaux Na amiloride-sensibles	Canaux Na amiloride-sensibles
Norépinephrine	Sous-unités α/β	Sous-unités α/β
NGF	P75/trk A	P75/trk A

NGF : *nerve growth factor* ; TRP : *transient receptor potential* ; ASIC : *acid-sensing ion channel* ; DRASIC : *dorsal root acid-sensing ion channel*.

B- Dénervation focale, Neuroplasticité des afférents et réorganisation du réflexe mictionnel.

L'hyperactivité vésicale est caractérisée par des modifications fonctionnelles de l'innervation afférente et des caractéristiques du réflexe mictionnel normal.

Des plages de dénervations sont observées sur des biopsies du détrusor dans les cadres étiquetés d'HVI [49] ainsi que des modifications dans la distribution de l'innervation. La densité sous-urothélial en fibres peptidergiques de la famille des tachykinines est augmentée dans l'HVI en comparaison aux témoins [50]. Il existe une réduction de la densité en terminaisons nerveuses postganglionnaires et les zones de déprivation nerveuses présentant un aspect ponctué.

□ Activation des fibres C

Les observations pharmacologiques et électrophysiologiques montrent que lors d'une agression de la muqueuse vésicale [51 ;52], le réflexe mictionnel normal est réorganisé en un réflexe spinal sacré médié par des fibres amyéliniques de type C. L'expression de ces fibres C normalement silencieuses s'accompagne de modifications de leurs propriétés réceptrices en devenant « mécanosensibles » (abaissement du seuil de leur activation) [53].

Une des expressions de cette neuroplasticité est fournie par la réponse aux substances neurotoxiques des fibres C comme les substances vanilloïdes qui suppriment les contractions détrusoriennes non mictionnelles tout en respectant la contraction mictionnelle.

Les fibres C impliqués dans la genèse de l'HVI sont probablement différents de ceux impliqués dans l'hyperactivité vésicale neurogène. Cette hypothèse est issue des résultats du test à l'eau glacée qui est négatif dans le cadre d'HVI, alors qu'il est positif dans le cadre d'hyperactivité neurogène.

□ **R**ôle du facteur de croissance nerveuse NGF

Parmi les différents facteurs neurotrophiques, le NGF (nerve growth factor) est le principal facteur de la croissance et d'entretien trophique des neurones afférents de type C.

Des études Sur des préparations de détrusor chez l'homme in vitro, montrent que Les niveaux de NGF intravésicale sont augmentés chez des patientes présentant une urgenturie isolée ou une hyperactivité vésicale, comparativement à des populations témoins [54].

L'administration intravésicale de NGF ou d'un vecteur qui active sa synthèse induit une hyperactivité vésicale [55]. L'administration intradétrusorienne de toxine botulinique A, réduit les symptômes de l'hyperactivité vésicale et de l'urgenturie, mais a aussi pour conséquence, une réduction des taux de NGF [56].

Les données issues de l'expérimentation animale suggèrent que l'élévation des taux de NGF conduit à une modification de l'expression des différents phénotypes de canaux Na⁺, avec pour conséquence d'abaisser le seuil d'activation des mécanorécepteurs des afférences primaires, et d'activation du réflexe mictionnel.

C- Place des myofibroblastes comme intermédiaires dans l'élaboration du message sensoriel.

a- Caractéristiques des myofibroblastes : (figure 13)

Les myofibroblastes occupent une position idéale entre l'urothélium et les terminaisons nerveuses. Elles présentent un phénotype de type contractile, et des jonctions communicantes « Gap junctions » entre elles, la protéine de jonction est la connexine 43 (le même modèle des jonctions qui relie les cellules myocardiques) Selon une telle disposition, une dépolarisation focale de quelques myofibroblastes peut entraîner une diffusion de la dépolarisation sur plusieurs autres cellules [57].

Les études en microscope électronique montrent qu'il existe des relations étroites entre ces cellules et les terminaisons nerveuses de type C.

Leur phénotype contractile et leur lien étroit avec les nerfs suggèrent qu'ils puissent répondre à des agents extracellulaires avec pour conséquence une activation des nerfs de voisinage mécanosensibles.

L'identification de récepteurs purinergiques au niveau de ces cellules de type P2Y place l'ATP comme un des principaux médiateurs de cette communication chez l'animal et également probablement chez l'homme.

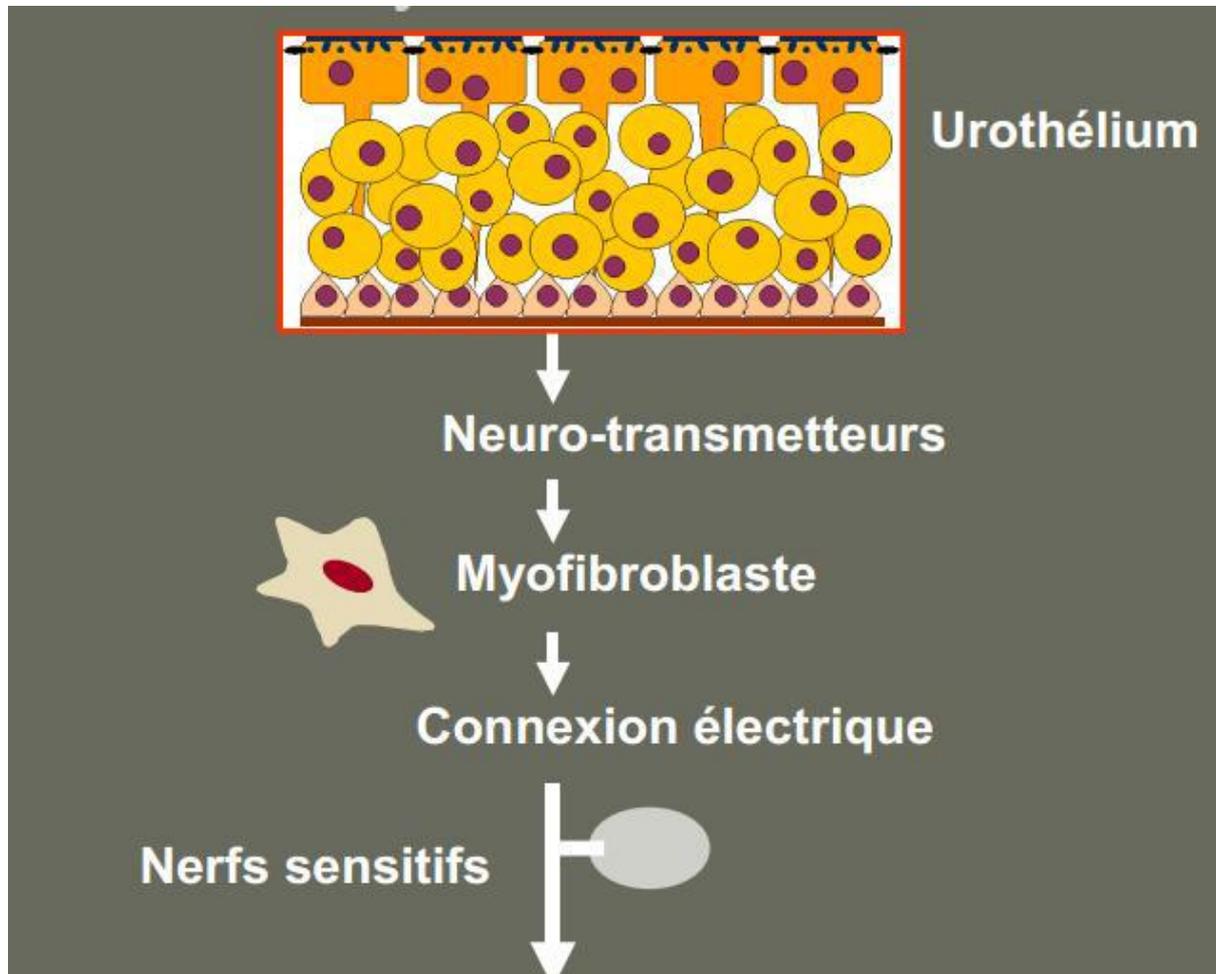


Figure 13 : communication urothélium, myofibroblaste et fibre afférent.

b- Rôle des myofibroblastes dans l'élaboration du message sensoriel (figure 14)

L'activation des récepteurs P2Y de cette couche de myofibroblastes induite par l'ATP relargué par l'urothélium en réponse à une modification de la pression hydrostatique peut avoir pour rôles :

- Une augmentation de la concentration de Ca^{++} intracellulaire des myofibroblastes avec une dépolarisation focale de ce réseau cellulaire qui va se propager à l'ensemble de cette couche, cela déterminerait une contraction des myofibroblastes, ces dernières grâce à leurs relations étroites avec les terminaisons nerveuses afférentes vont contribuer à l'amplification de la décharge afférente de ces filets nerveux.

- agir sur les cellules urothéliales elles-mêmes par un contrôle rétroactif.

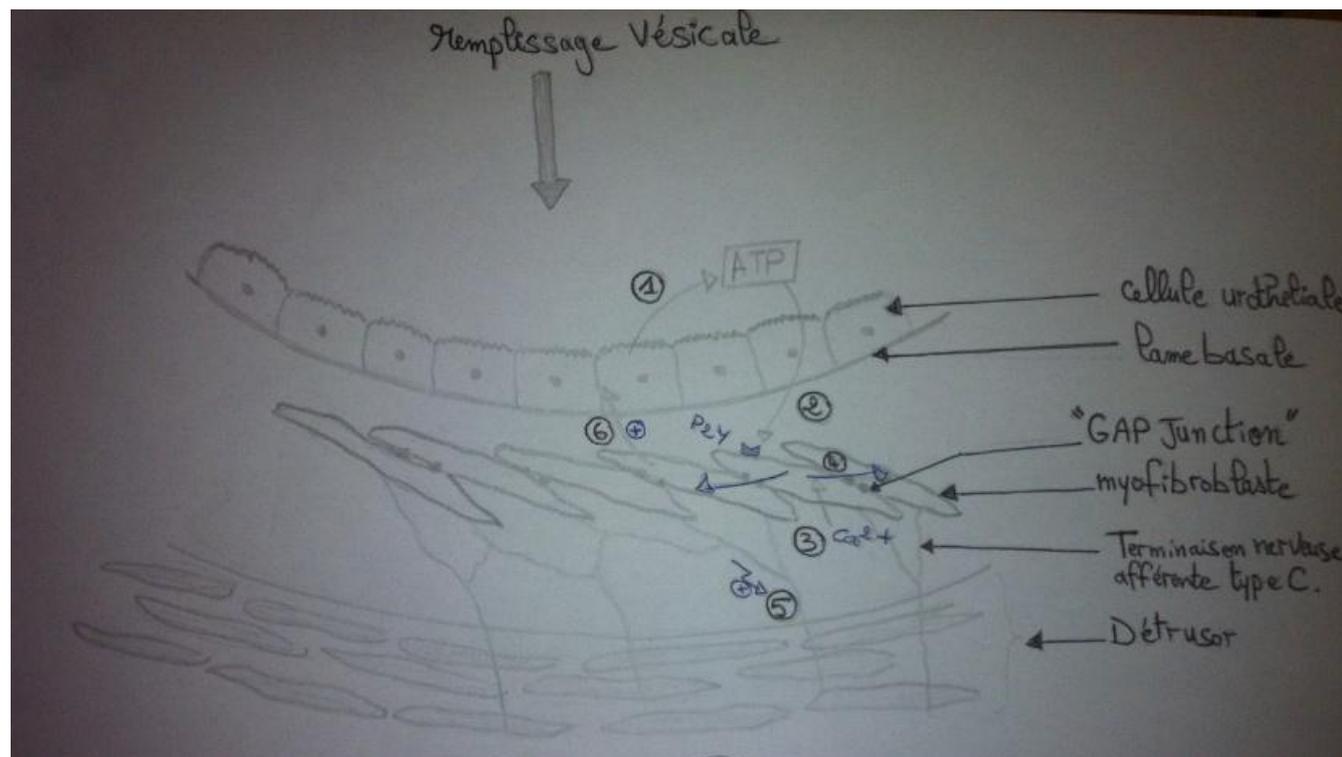


Figure 14 : schéma montrant le rôle des myofibroblastes dans l'amplification du message sensoriel afférent.

- 1 : libération de l'ATP par l'urothélium suite à une augmentation de la pression hydrostatique
- 2: activation des myofibroblastes par l'ATP lié aux récepteurs P2Y
- 3 : pénétration du Ca^{2+} en intracellulaire et dépolarisation de la membrane de la myofibroblaste
- 4 : diffusion de la dépolarisation a plusieurs cellules
- 5 : amplification de la décharge des filets nerveux afférents type c
- 6 : activation des cellules urothéliales.

D- Implication d'une médiation sérotoninergique.

L'HVI est souvent associée à d'autres symptômes fonctionnels (dépression, anxiété, syndrome douloureux complexe régional, fibromyalgie, syndrome du colon irritable) définissant un terrain pathologique commun, ce qui suppose chez ces patients l'existence des modifications des circuits cérébraux impliquant des neurotransmetteurs spécifiques comme la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT).

Les données pharmacologiques suggèrent cependant que la sérotonine exerce une action globalement inhibitrice sur le réflexe mictionnel. Ainsi, les prédispositions génomiques pour une réduction de la neurotransmission sérotoninergique semblent associées à une accentuation de l'activité vésicale [24].

Dans l'étude de Zorn et al [58], la passation de scores de dépression dans le cadre d'une consultation pour incontinence révélait une association significative entre incontinence mixte et dépression comparativement aux situations d'incontinence urinaire à l'effort isolée. De plus, un traitement à visée antidépressive est retrouvé dans deux tiers des patientes présentant une hyperactivité vésicale idiopathique. L'absence d'amélioration des scores de dépression après correction de l'incontinence ne permet pas de retenir l'incontinence comme responsable exclusif des troubles thymiques.

A partir d'un modèle animal déficient en sérotonine, on a pu révéler chez les femelles une augmentation des contractions vésicales non mictionnelles et une réduction du volume uriné, suggérant qu'une perte du contrôle tonique inhibiteur exercé par ces circuits neuronaux soit un des mécanismes de l'hyperactivité vésicale. De plus, cette hyperactivité vésicale ne s'exprime que chez la souris déficiente femelle [59] ce qui est en faveur d'un contrôle hormonal spécifique du système sérotoninergique. Ce, d'autant qu'un lien de prévalence est observé entre

modifications hormonales de la vie génitale chez la femme et émergence de troubles thymiques avec hyperactivité vésicale [60].

Enfin, la synthèse en 5-HT est significativement plus faible chez la femme que chez l'homme tel que rapporté dans les études en PET scan par l'intermédiaire d'une probable médiation hormonale [61].

L'administration d'estradiol E2 à des rattes ovariectomisées augmente la densité en récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du cortex frontal, du gyrus cingulaire antérieur et du raphé dorsolatéral. Ces zones sont aussi celles qui sont impliquées en PET scan dans le recrutement volontaire d'urgence en situation de réplétion vésicale chez la femme [62].

Les mécanismes par lesquels la déplétion sérotoninergique pourrait induire l'hyperactivité vésicale restent cependant non totalement élucidés, celle-ci engageant probablement d'autres mécanismes que l'action centrale sur le reflexe mictionnel.

E- HVI et système nerveux autonome [63]

Des analyses récentes du SNA par des tests végétatifs cardiovasculaires (analyse des variations de la fréquence cardiaque) de chez des patientes ayant un SHV et des témoins ont montré que les patientes souffrant d'un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale idiopathique présentent une augmentation du tonus sympathique en fin de remplissage vésicale (variation de la fréquence cardiaque à haute fréquence), avec en parallèle une diminution du tonus parasympathique (variation de la fréquence cardiaque à basse fréquence). De plus, une hypertonie parasympathique vessie vide au repos est également notée chez ces patientes.

L'équilibre végétatif n'est pas modifié par le remplissage vésical dans le groupe témoin.

Ces résultats suggèrent qu'un dysfonctionnement de la balance du SNA pourrait être impliqué dans le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale idiopathique.

Tableau 3 : différents mécanismes impliqués dans l'HVI [40].

Perturbations sur le réflexe mictionnel	Augmentation de l'activité afférente déterminant une augmentation de l'activité efférente Diminution de l'activité tonique des centres suprapontiques Diminution de l'inhibition s'exerçant sur les autres organes pelviens et l'urètre, conduisant à une augmentation de l'activité efférente sur le détrusor
Les désordres de la neurotransmission	Modifications du type de neurotransmetteurs impliqués Modification de la quantité en neurotransmetteurs impliqués Augmentation de la sensibilité du muscle détrusorien <ul style="list-style-type: none">• augmentation de la densité en récepteurs• augmentation de l'affinité des récepteurs
Les désordres d'origine myogénique	Augmentation de l'activité spontanée Modifications du métabolisme énergétique, de la machinerie contractile de la cellule musculaire lisse Instabilité membranaire (hypersensibilité de dénervation)
Désordres psychocomportementaux	

MATERIEL

ET METHODE

Nous avons réalisé 3 recherches sur la base de données Pubmed en Décembre 2016 portant sur l'efficacité des anticholinergiques, de la toxine botulinique (onabotulinum toxin-A/BOTOX®) et du mirabégron, nouveau β -3 mimétique, prescrits dans l'HAVi chez l'homme et chez la femme.

Pour la première recherche, les mots clés suivants ont été utilisés : « urinary bladder, overactive (terme MeSH) and anticholinergics and randomized controlled (tous champs) and oxybutinin or solifenacin or trospium chloride ». Nous avons sélectionné les méta-analyses de niveau 1 publiées depuis 2005 en anglais comparant les anticholinergiques à un placebo ou à un comparateur actif. Nous n'avons étudié que les résultats sur l'oxybutinine, le trospium et la solifenacine, les molécules les plus prescrites en France.

Pour la deuxième recherche, les mots clés suivants ont été utilisés : « urinary bladder, overactive (terme MeSH) and botulinum toxin-A and randomized controlled (tous champs) ». Nous avons sélectionné les essais randomisés contrôlés (ERC) publiés depuis 2005 en anglais comparant la toxine botulinique A (onabotulinum toxin-A, BOTOX®) à un placebo ou à un comparateur actif.

Pour la troisième recherche, les mots clés suivants ont été utilisés : « urinary bladder, overactive (terme MeSH) and mirabegron and randomized controlled (tous champs) ». Nous avons sélectionné les ERC publiés en anglais depuis 2005 comparant le mirabegron à un placebo ou à un comparateur actif.

Parmi les articles retrouvés, nous avons exclus tous les abstracts, articles originaux, revues de littératures, cas cliniques et sélectionné uniquement les méta-analyses de niveau I publiées en anglais (qui reprennent tous les ERC publiés) pour les anticholinergiques et les ERCs publiés en anglais pour la toxine botulinique (onabotuinum toxin) et le mirabegron.

Nous ne relèverons et ne discuterons des résultats que de l'oxybutinine, de la solifenacine et du trospium chloride car ce sont les molécules les plus prescrites.

Pour chacune des trois recherches nous avons analysé les résultats en terme d'efficacité clinique sur le nombre de mictions, le nombre d'incontinence par urgence et sur la qualité de vie des patients

RESULTATS

I. les anticholinergique

Seules les méta-analyses comprenant des ERC contre placebo ou un comparateur actif ont été retenues. Elles incluaient entre 10 et 158 études³⁻¹⁵ (tableau 4).

1. Mécanisme d'action : [62]

Les Anticholinergiques agissent principalement comme modulateurs des messages afférents (besoin) et non comme des bloqueurs de la contraction vésicale

Les anticholinergiques (ACH) bloquent par un mécanisme d'antagonisme compétitif les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine dont il existe 5 types (M1 à 5). L'effet des ACH se fait sentir essentiellement pendant la phase de stockage de l'urine : réduction de l'urgence, augmentation de la capacité vésicale, or durant cette phase l'activité parasympatique et la libération d'acétylcholine neuronale sont absentes, en revanche l'urothélium et le sous-urothélium libèrent de l'acétylcholine en réponse à la distension de la paroi vésicale. Ces observations désignent l'intervention des récepteurs muscariniques situés au niveau de l'urothélium et du sous-urothélium (M2 et M3), activés par l'acétylcholine d'origine non neuronale, comme des modulateurs de l'activité afférente du réflexe mictionnel ainsi que de l'intégration périphérique du besoin. Ce blocage déterminerait aussi une modulation de l'activité d'autres voies de signalisation (récepteurs purinergiques P2X, vanilloïdes TRPV) impliquées dans les différents cadres physiopathologiques de l'hyperactivité vésicale. Aux doses usuelles, les anticholinergiques ont un effet mineur sur la contraction mictionnelle du detrusor. ACh : acétylcholine ; N : nicotinique ; P : récepteur purinergique (P2X3, P2Y).

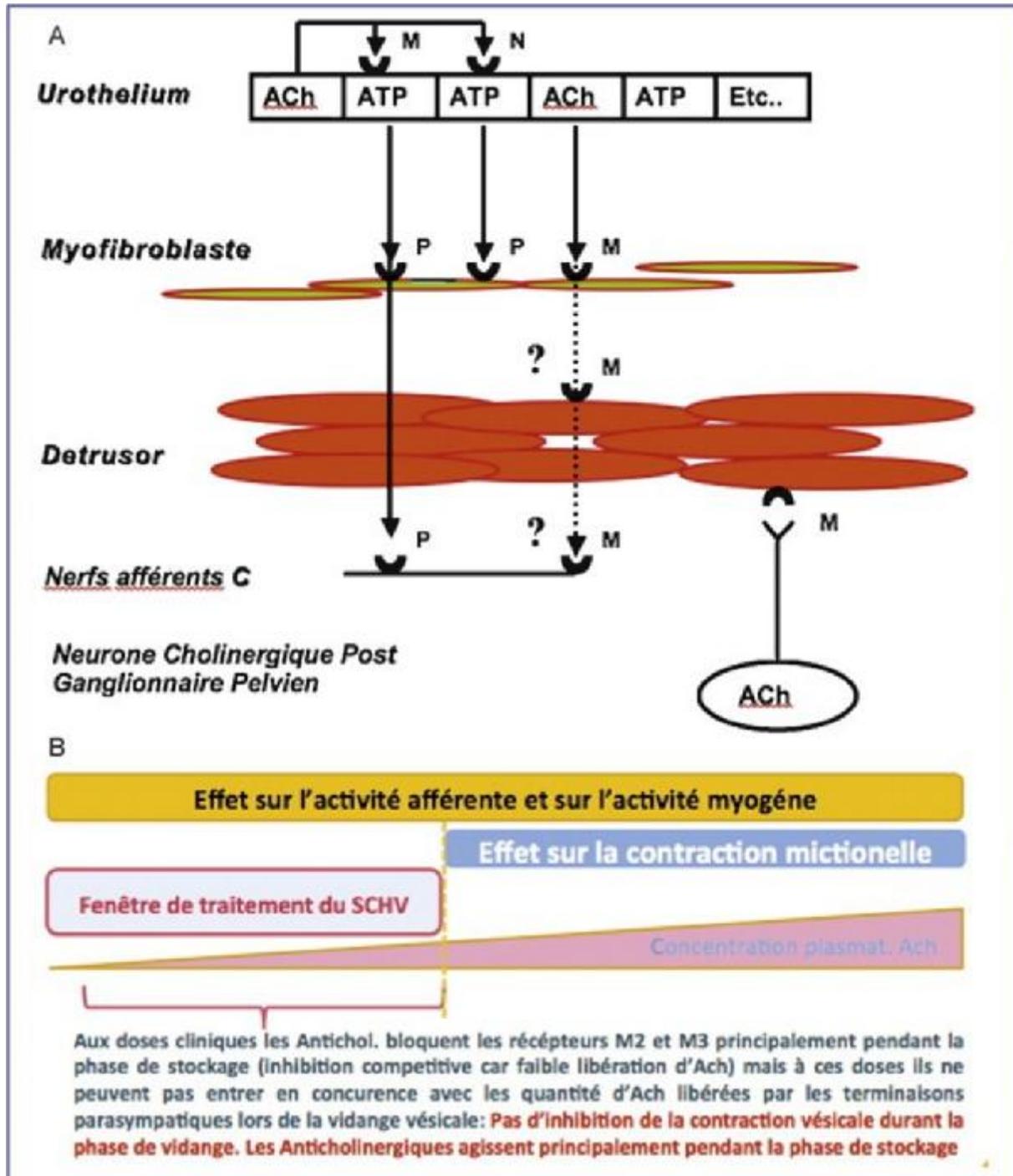


Figure 15 : Mécanismes d'action des anticholinergiques.

2. Efficacité :

a-Amélioration clinique :

Les anticholinergiques ont montré leur efficacité clinique par rapport au placebo comme repris dans de larges méta-analyses[63] (tableau 5).

La méta-analyse publiée par la Cochrane en 2006[4] a rapporté une diminution statistiquement significative du nombre d'épisodes de mictions (moins 5/semaine) et de fuites (moins 4 /semaine) ainsi qu'une amélioration subjective des symptômes et une impression de guérison plus fréquentes chez les patients dans le groupe traité par anticholinergiques (56%) que dans le groupe placebo (41%) avec un risque relatif (RR) de 1,39 (IC 95% : 1,28 à 1,51) [4].

Une méta-analyse publiée en 2008 a mis en évidence une meilleure efficacité de la solifenacine que de l'oxybutinine ou du trospium en comparaison au placebo [68]. L'efficacité générale des anticholinergiques par rapport au placebo a été confirmée dans une méta-analyse publiée en 2012, le bénéfice rapporté restant cependant modéré. Le trospium 40mg semble être le traitement présentant le meilleur rapport efficacité/tolérance [69].

Deux méta-analyses publiées en 2008 et 2012, qui ont proposé une comparaison directe entre les différents anticholinergiques ne montrent pas de différence significative en faveur d'un anticholinergique particulier[70-71].

La Cochrane rapportait une seule étude comparant directement solifenacine et oxybutinine et ne mettait pas en évidence de différence significative en ce qui concerne les améliorations cliniques⁸. Cinq études reprises comparaient le trospium à l'oxybutinine dont les conclusions étaient également identiques : il n'y a pas de bénéfice significatif en faveur d'un anticholinergique par rapport à un autre[70]. Aucune étude reprise dans la méta-analyse de la Cochrane ne comparait l'efficacité de la solifenacine à celle du trospium.

L'incidence de troubles cognitifs chez le sujet âgé a récemment été rapportée entre la solifenacine et l'oxybutinine [72]. Les deux agents étaient bien tolérés et la solifenacine n'a eu aucun effet détectable sur la cognition de ces patients.

Deux études ont comparé les coûts d'un traitement par rapport à un autre[73-74]. Les résultats obtenus sont difficiles à interpréter car ils montrent des variations sensibles liées à l'efficacité des différentes drogues, leurs effets secondaires et les taux d'abandon du traitement.

b- Amélioration Qualité de Vie (QdV) :

Une méta-analyse[75] publiée en 2006 reprend les ERC étudiant l'impact des anticholinergiques sur les scores de QdV. Les questionnaires les plus souvent utilisés étaient le IIQ (*Impact Incontinence Questionnaire*), le KHQ (*King's Health Questionnaire*) et le SF-36 (*The Medical Outcomes Study Short Form-36*). Une amélioration des différents scores de QdV a été rapportée pour le trospium, l'oxybutinine transdermique et la solifenacine contre placebo. La méta-analyse ne reprend que les données concernant le trospium et l'oxybutinine transdermique et confirme ces résultats[75].

3. Sécurité et tolérance

Les anticholinergiques semblent être des molécules sûres bien que parfois mal tolérées (tableau 6).

L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté est la sécheresse buccale (groupe traité 29,6% vs groupe placebo 7,9%) suivi du prurit (15,4% vs 5,2%) [68]. L'oxybutinine par voie orale semble avoir le moins bon profil de tolérance : les patients traités par l'oxybutinine 7,5mg-10mg et l'oxybutinine IR (libération immédiate) 15mg présentaient les plus hauts taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables en comparaison au groupe placebo (RR : 1,91 IC95% : 1,18-3,10 et RR : 1,89 IC95% : 1,23-2,90). Seule l'oxybutinine transdermique présente un taux d'effets secondaire gastro-intestinaux (bouche sèche,...) comparable au groupe placebo[76]. La sécheresse buccale est dose-dépendante avec la solifenacine et l'oxybutinine[76]. Comme déjà cité précédemment, le trospium 40mg présente le meilleur rapport efficacité/effets secondaires [78]. Ces résultats sont confirmés dans la méta-analyse de la Cochrane publiée en 2012[70] : moins d'interruption de traitement pour effet indésirable (RR : 0.66, IC 95% 0.48 à 0.91) et moins de sécheresse de bouche avec le trospium qu'avec l'oxybutinine (RR 0.64, IC 95% 0.52 à 0.77). Les résultats étaient similaires pour la solifenacine⁸. L'âge, le sexe et la durée du traitement n'ont eu aucune influence significative sur les événements indésirables [76].

II. La toxine botulinique : BOTOX® :

Toutes les études sélectionnées sont des études randomisées contrôlées[79] (tableau 7). Seule l'étude publiée par Cohen n'est pas en double insu[80]. Les patients inclus sont âgés de plus de 18 ans (hormis l'étude publiée par Brubacker, plus de 21 ans [81]) présentent une HAVi réfractaire aux thérapies comportementales et médicamenteuses, devaient avoir arrêté préalablement le traitement par anticholinergique sauf dans 2 études [74-83]. Seules quatre études reprenaient une hyperactivité détrusorienne (HAD) prouvée au bilan urodynamique (BUD) comme critère d'inclusion [79-81-82-83].

1. Mécanisme d'action :

La TBA bloque l'exocytose en clivant une protéine SNAP-25 du groupe SNARE, ce faisant elle bloque la libération des molécules contenues dans les vésicules d'exocytose. L'action des TB s'exerce majoritairement sur les neurones cholinergiques post-ganglionnaires entraînant ainsi un blocage de la libération d'acétylcholine et une parésie de l'organe cible (muscle strié ou lisse glande exocrine...). D'autres groupes de neurone et donc d'autres neurotransmetteurs peuvent être affectés expliquant que l'action de la TBA ne se résume pas à celle d'un paralysant mais soit plutôt celle d'un neuromodulateur locorégional. Ce point est particulièrement illustré par les injections de TBA dans la paroi vésicale (image). En effet, les données actuelles confirment que la TBA injectée dans la paroi vésicale agirait au niveau du sous-urothélium et de l'urothélium comme un neuromodulateur local en réduisant principalement les messages afférents (action sur l'urgenterie) tout en diminuant de manière dose-dépendante la contraction du détrusor. L'effet de la TBA est transitoire et réversible, la durée de l'effet dépend des propriétés du

médicament à base de TBA, du tissu dans lequel il est injecté et de la dose.

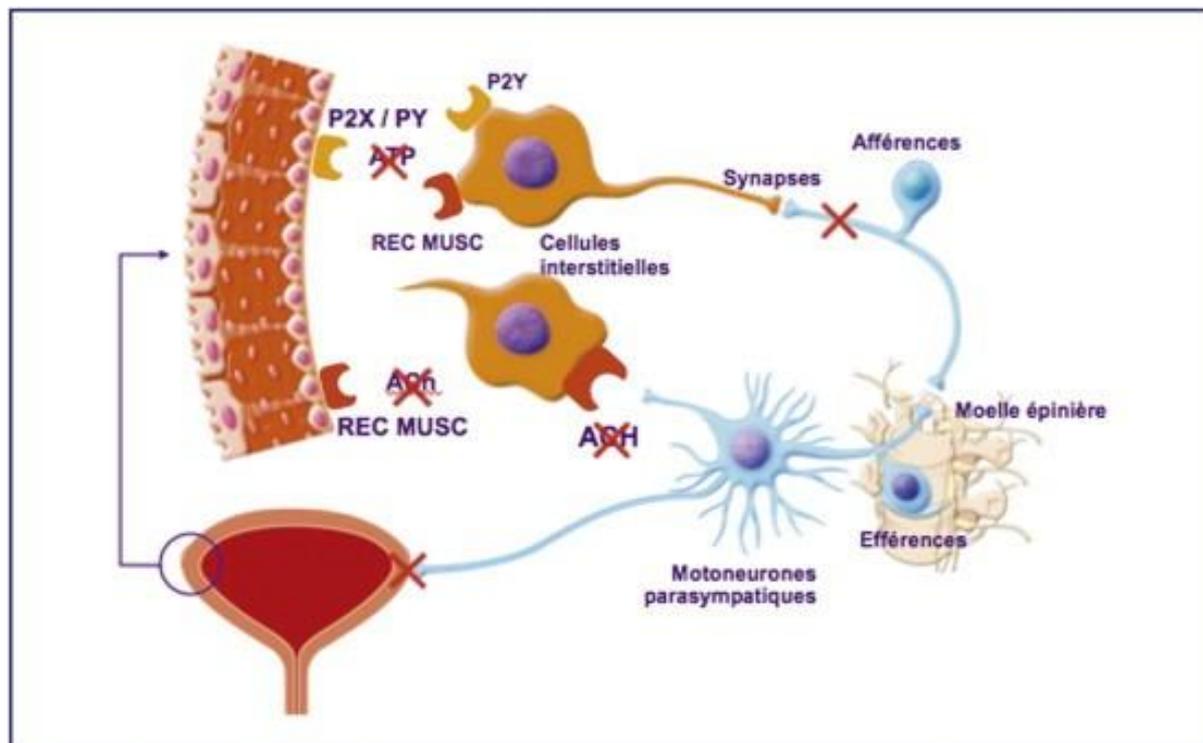


Figure 15 : Mécanisme d'action de la toxine botulique A.

2. Efficacité :

a-Amélioration clinique :

L'efficacité clinique de la toxine botulinique par rapport au placebo a été démontrée par tous les ERC [74-84] (tableau 8).

Sahai et coll. ont été les premiers à publier en 2007 les résultats dans une RCT comparant l'administration de BOTOX® 200U contre un placebo chez 36 patients présentant une HAVi [74]. Une augmentation statistiquement significative de la capacité vésicale et une réduction de la fréquence mictionnelle ainsi que du nombre d'épisodes d'incontinence ont été rapportées. Brubacker et coll. ont également rapporté une efficacité du traitement chez 60% des patientes. La durée médiane d'efficacité était de 373 jours[81]. En 2010 un essai a confirmé l'efficacité de la toxine pour des doses supérieures à 100U concernant la fréquence et les

urgences mictionnelles [85]. L'étude VESITOX a confirmé un meilleur rapport bénéfice/risque pour la dose injectée de 100U [83]. Une étude a comparé directement l'efficacité des anticholinergiques par rapport à la toxine dans l'HAVi chez les femmes uniquement : la résolution de l'incontinence globale et de l'incontinence urinaire d'urgence (IUU) étaient plus importantes dans le groupe traité par toxine (respectivement 23% et 27%) comparé au groupe traité par anticholinergique (respectivement 11% et 13%) ($p = 0,003$) [86].

Amélioration urodynamique : Sept essais ont étudié l'effet du BOTOX® sur les variables urodynamiques[79-80-82-83-87-88-89-90-91].

La capacité cystomanométrique maximale (CCM) était statistiquement plus élevée pour les doses $\geq 100U$ [79-87-90-92]. Le volume à la première contraction du détrusor était également plus élevé pour des doses $\geq 150U$ [79-83]. Par contre trois études [79-89-91] n'ont démontré aucune amélioration urodynamique. Les résultats sont détaillés dans le tableau 9.

b-Amélioration de la Qualité de Vie (QdV): la toxine botulinique améliore la QdV par rapport au placebo [80]. Cette amélioration est maintenue dans le temps pour des doses $\geq 100U$ [92] . Il n'y a pas d'avantage en terme de qualité de vie à utiliser des doses $> 100U$ [91]. Les scores les plus utilisés étaient I-QOL, IIQ-7, UDI-6 et le KHQ. Tous les résultats sont détaillés dans le tableau 10

3. Effets indésirables

Les résultats sont détaillés dans le tableau 11.

La toxine semble être une molécule sûre et bien tolérée d'après les différents essais rapportés. Aucun décès dans les groupes « toxine » n'a été rapporté. Très peu d'effets indésirables sévères ont été décrits dans les essais revus. Seule l'étude de Brubacker¹⁸ en rapporte chez un nombre significatif de patients : 3 dans le groupe BOTOX® 200U et 2 dans le groupe placebo. Tincello et coll. ont rapporté une faiblesse généralisée chez 2 patients sur 36 après administration de 200U de BOTOX® [82]. Les taux d'interruption dans les différents essais cliniques pour effet indésirable étaient très faibles. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections urinaires basses (statistiquement plus élevées dans les groupes « toxine », liées à un résidu post mictionnel plus élevé, comparé aux groupes « placebo ») [80-82-87-93-94] et le recours aux auto-sondages (ASI) [81]. Le taux de recours à l'ASI est variable selon les études car les critères de réalisation ASI ne sont pas homogènes [79-81-88]. Le risque de devoir réaliser des ASI semblait dépendant de la dose injectée (9,1% pour 100UI vs 16,4% pour 300UI) [90]. L'augmentation du RPM semblait plus élevée dans les groupes traités comparés au placebo.

En comparaison avec les anticholinergiques, la toxine botulique est significativement responsable de moins de sécheresse buccale, de plus d'infections urinaires et nécessite un recours aux ASI plus fréquent. Concernant le recours aux ASI, cette différence disparaît avec le temps à 6 mois [86].

III. Le mirabegron :

Les caractéristiques des études et leurs buts premiers et secondaires sont tous regroupés dans le tableau 12.

1. Mécanisme d'action :

Le principe d'action des B3A repose sur l'activation des adrénorécepteurs β_3 présents dans la paroi vésicale (sous-urothélium, détrusor). Les effets des bêta-3 adrénergiques sont une inhibition des mécanismes afférents lors de la phase de remplissage, phénomène prédominant dans l'hyperactivité vésicale sans action importante sur le message efférent coordonnant la contraction du détrusor lors de la miction .

L'activation des adrénorécepteurs β_3 présents dans la paroi vésicale (sous-urothélium, détrusor) aurait pour effet une inhibition des signaux afférents lors de la phase de remplissage (phénomène prédominant dans l'hyperactivité vésicale). Un effet sur le detrusor favorisant la relaxation de celui-ci (réduction de l'activité myogène spontanée possible). Il n'y a en revanche pas ou peu d'action sur le message efférent coordonnant la contraction du detrusor lors de la phase mictionnelle

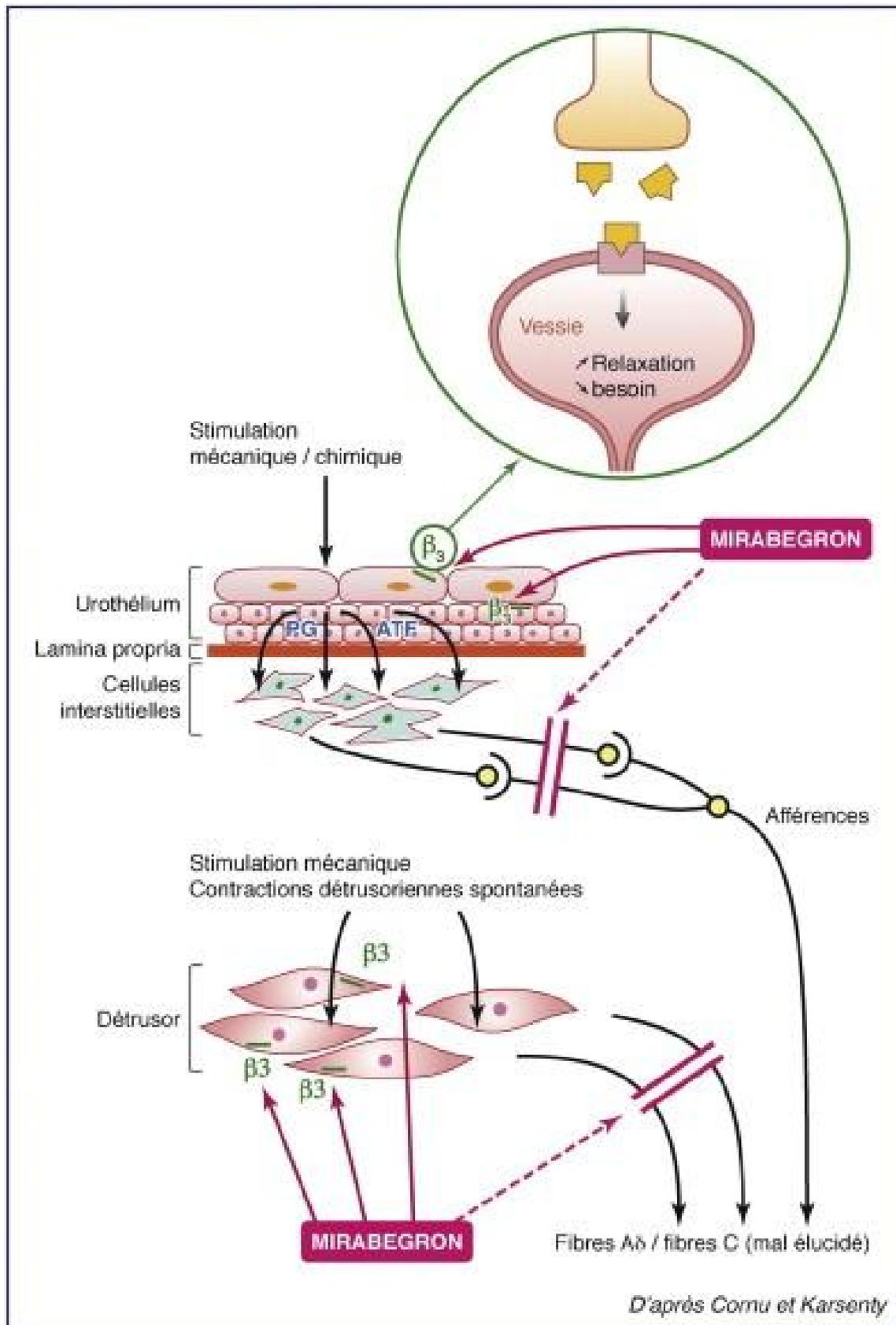


Figure 16 : Mécanisme d'action des bêta-3 agonistes.

2. Efficacité

a) Amélioration clinique :

Toutes les études de phase 2 et phase 3 retrouvées dans la littérature concernant le mirabegron ont été sponsorisées par la société Astellas Pharma [95-96]. Elles suivent toutes le même schéma d'inclusion, à savoir des patients âgés de ≥ 18 ans souffrant d'hyperactivité vésicale > 3 mois. Il fallait réaliser un calendrier mictionnel de 3 jours et prouver ≥ 8 mictions/24h et ≥ 3 épisodes d'urgences/ 24H (basé sur le grade d'urgence de trois ou quatre selon la perception des patients sur l'échelle d'intensité des symptômes d'urgence (PPIUS) avec ou sans incontinence d'urgence). L'efficacité du mirabegron par rapport au placebo a été démontrée en fonction du nombre de mictions et du nombre de fuites[95-97-98-99].

L'étude de phase II « proof of concept » de 2013 semble indiquer que la dose minimale est de 50 mg³³ mais une dose supérieure n'apporte pas de bénéfice statistiquement significatif en ce qui concerne le nombre de mictions et de fuites [99-100]. En effet, la diminution du nombre de mictions était de -1,20 pour le groupe placebo contre respectivement -1,75 et -1,74 pour mirabegron 50 et 100 mg ($p < 0,05$) et le taux de patients continents était de 37,8% pour le groupe placebo et respectivement de 44,1% et 46,4% pour les groupes mirabegron 50 mg et 100mg [101] (tableau 13). Un traitement préalable par anticholinergique ne semble pas avoir d'impact sur l'efficacité du mirabegron [102]. On retrouve une efficacité similaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans [103].

Ces études se limitent à une évaluation à 12 semaines [97-103]. Un seul essai a démontré l'efficacité du mirabegron à plus long terme sur 1 an avec une diminution du nombre de mictions : -1,27 et - 1,41 pour les groupes mirabegron 50 et 100mg et amélioration du taux de patients continents : 63,7% et 66,3% pour les groupes mirabegron 50 et 100mg. Cette efficacité clinique n'est pas supérieure à

celle de la tolterodine (diminution du nombre de miction : -1,39 et taux de patients continents : 66,8%) [104].

Le mirabegron a été comparé directement à la solifenacine 5mg : les deux molécules améliorent les symptômes d'hyperactivité vésicale mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes [77-105].

La combinaison de solifenacine et mirabegron a prouvé son efficacité par rapport à une monothérapie (solifenacine 5mg ou placebo) [106-107].

b) Amélioration de la qualité de vie :

Le mirabegron semble avoir un impact favorable sur la qualité de vie (tableau 14). Cependant les évaluations ne sont pas standardisées. Les questionnaires les plus fréquemment utilisés dans ces études étaient : le *OAB-q*, le *HRQL*, le *TS-VAS* et le *PPBC*. Les doses supérieures à 50 mg n'apportent pas de bénéfice supplémentaire [99,100]. Cette amélioration semble se maintenir dans le temps [104].

3. Sécurité et tolérance :

Le mirabegron semble être une molécule sûre et bien tolérée d'après les différents essais rapportés. La majorité des effets indésirables sont légers à modérés [95-99-104]. Les plus fréquents sont l'hypertension artérielle (HTA) [99-100], la constipation [97-101-104] et la sécheresse buccale [95-101] (tableau 15).

La survenue d'évènements indésirables ne semble pas liée à la dose de mirabegron. En effet, les taux étaient comparables dans les groupes mirabegron QD (20,1% : 25MG, 22,5% : 50 MG, 21,4% 100MG, 22,2% 200MG) et dans le groupe placebo (15,4%) [97]. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Nitti et coll [101]. Les patients traités par mirabégon (2,8%) présentaient statistiquement moins de sécheresse buccale que les patients traités par tolterodine 4 mg (10,1%) avec des niveaux comparables au groupe placebo (2,6%) [100].

A 1 an, l'incidence des évènements indésirables est identique quelque soit la dose (100mg vs 50mg) et comparable au traitement par tolterodine retard. Les effets secondaires restent légers à modérés et les plus fréquemment rapportés restent l'HTA et la constipation [104].

Les évènements indésirables sévères sont peu rapportés et ne semblent pas imputables au traitement par mirabegron [101].

Concernant l'augmentation du rythme cardiaque : on note une augmentation statistiquement significative du rythme cardiaque qui ne semble pas avoir de conséquence clinique (+5BPM) et sans impact sur la survenue d'évènements cardiovasculaires indésirables (tachycardie et palpitations). De même on a objectivé une augmentation statistiquement significative de la tension artérielle de l'ordre de +1 mmHg [97].

Le mirabegron ne semble pas modifier le RPM sous réserve d'une inhomogénéité des groupes en terme de RPM avant traitement[101].

Sujets âgés : le mirabegron a été bien toléré quelque soit l'âge (65 ans versus 75 ans) dans les études à 12 semaines et 1 an. L'incidence de la sécheresse de bouche était six fois inférieure avec le mirabegron qu'avec la tolterodine retard que chez les patients âgés de 65 ans ou plus [103].

Comparé à la solifenacine, le mirabegron présente moins de bouche sèche (3,1% versus 5,8%) [77-105]. Combiné à la solifenacine, le mirabegron ne présente pas plus d'effets indésirables que la solifenacine en monothérapie [106-107].

DISCUSSION

Tous les traitements étudiés sont efficaces par rapport au placebo. Leur efficacité est comparable entre eux mais des études en comparaison directe manquent.

I- Anticholinergique versus un autre anticholinergique

Toutes les molécules étudiées sont efficaces contre placebo dans le traitement de l'HAVi. Cependant, l'importance de l'effet sur les symptômes restait modérée, même si la satisfaction des patients était plutôt élevée. Par ailleurs, toutes les formulations, selon les preuves disponibles dans la littérature, ne semblent pas avoir la même efficacité, bien qu'aucune des méta-analyses n'ait été conçue pour comparer les traitements entre eux deux à deux. Le niveau de preuve concernant chaque molécule n'est pas identique, eu égard au nombre d'essais thérapeutiques publiés .

La grande majorité des études ne portaient que sur les effets du traitement au terme de 12 semaines. Les essais cliniques à moyen et long terme étaient réalisés le plus souvent en ouvert. Une prolongation de deux études randomisées (fésotérodine contre placebo) en ouvert a récemment été rapportée. Sur 864 patients inclus, traités par fésotérodine 8mg/j, 52 % d'entre eux avaient arrêté leur traitement à deux ans, le plus souvent en raison d'une réponse insuffisante, d'un retrait de consentement ou du fait des effets secondaires. Les patients qui avaient continué leur traitement avaient en revanche une amélioration persistante de leurs symptômes, associée à une satisfaction importante. Dans une étude similaire réalisée en ouvert avec la solifénacine publiée antérieurement, un patient sur cinq avait arrêté le traitement après 40 semaines. Les chiffres rapportés à travers une évaluation indirecte de la pratique clinique étaient encore inférieurs, avec au maximum 35 % de patients poursuivant leur traitement anticholinergique après une

durée d'un an, posant à la fois la problématique de l'efficacité à long terme mais aussi de la tolérance. Tous les anticholinergiques provoquaient jusqu'à deux fois plus d'effets secondaires que le placebo pour Chapple et al. , avec un risque relatif de sécheresse buccale (compris entre 2,15 [1,16;3,99], $p=0,01$ pour la darifénacine 7,5mg/j et 5,9 [4,59;7,59], $p<0,01$ pour la solifénacine 10mg/j), à l'exception de l'oxybutinine 5mg et de l'oxybutinine en patch. Le second effet secondaire digestif le plus fréquent, la constipation, était significativement associé à la prise de darifénacine, de propiverine, de solifénacine, de toltérodine et de chlorure de trospium en comparaison du placebo. Cette association n'était pas retrouvée avec la fésotérodine. La publication plus récente de Kessler et al. , basée sur une méta-analyse en réseaux à propos de 82 études sur 26 229 patients a confirmé ces résultats, quel que soit la molécule et le dosage utilisé. Alors que l'oxybutinine (dose supérieure à 10mg/j) présentait le profil de tolérance le plus défavorable, il existait par ailleurs une corrélation entre la dose administrée et la présence d'effets secondaires pour la fésotérodine, la darifénacine, la propiverine, la solifénacine et l'oxybutinine en administration orale, en accord avec les conclusions présentées en 2008 par Novara et al. . Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs (dysgueusie, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, nausées et vomissements, dyspepsie), la seule exception notable étant l'oxybutinine transdermique. Les effets secondaires cardiaques, neurologiques, urologiques et respiratoires étaient d'allure similaires pour toutes les médicaments, alors que l'oxybutinine transdermique semblait provoquer plus de réactions cutanées.

D'après les travaux de Chapple et al., la proportion d'arrêt du traitement toutes causes confondues, était supérieure au placebo pour les formulations contenant de l'oxybutinine à libération immédiate (7,5–10 et 15mg/j), mais pas pour les autres médicaments (solifénacine, fésotérodine et trospium). L'oxybutinine était

aussi associée à un risque d'effets secondaires provoquant l'arrêt du traitement, de même que la propiverine LP 20mg/j et la solifénacine 10mg/j. La toltérodine LP 4mg présentait un risque d'arrêt pour cause d'effets secondaires plus faible que le placebo.

Il existait ainsi des arguments forts dans la littérature pour affirmer que même si aucun anticholinergique n'échappait aux effets secondaires, il existait une probable relation effet-dose pour la plupart des médicaments. Les effets secondaires des anticholinergiques étaient un facteur déterminant de l'observance thérapeutique.

Les propriétés pharmacologiques des différentes molécules disponibles permettent d'estimer le risque théorique d'effets secondaires sur le système nerveux central qui dépend principalement de la capacité de passage de la barrière hématoencéphalique (elle-même liée à la structure chimique, la lipophilie et la taille) et de l'affinité pour les sous-types de récepteurs muscariniques (les molécules se liant aux récepteurs M1 générant en principe le plus d'effets secondaires) . Du fait de sa structure chimique (ammonium quaternaire), le chlorure de trospium est théoriquement moins à risque d'effets secondaires sur le système nerveux central. Par ailleurs, les métabolites de la fésotérodine et de la toltérodine, ainsi que la darifénacine et le chlorure de trospium, en tant que substrats du permeability-glycoprotein (P-gp) sont soumis à un mécanisme d'efflux efficace à travers la barrière hématoencéphalique, au contraire des autres anticholinergiques [108,109]. Des travaux menés chez les volontaires sains comparant les effets des médicaments sur les caractéristiques électroencéphalographiques ont par ailleurs permis de confirmer l'impact de l'oxybutinine sur le système nerveux central, qui est faible sous toltérodine, chlorure de trospium ou darifénacine .

Certains travaux spécifiques ont été menés chez les patients âgés, cette population étant a priori plus sujette aux effets secondaires cognitifs du fait de la modification de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, conséquence du vieillissement. Récemment, des études cliniques, et non seulement purement pharmacologiques, ont étudié le profil de tolérance de certains médicaments chez des patients fragiles. L'étude Sofia (NCT00798434) a notamment comparé les effets de la fésotérodine avec un placebo (12 semaines de phase randomisée contrôlée en double insu suivies de 12 semaines de traitement en ouvert), en prenant comme critère principal la variation du nombre d'épisodes d'urgentes chez 785 patients de plus de 65ans. La fésotérodine était supérieure au placebo sur le critère principal d'évaluation (baisse des épisodes d'urgence/24h de $3,84 \pm 4,10$ dans le groupe fésotérodine versus $2,48 \pm 4,53$ dans le groupe placebo, $p < 0,0001$). Il n'a pas été noté d'effets secondaires cognitifs supplémentaires dans le groupe traité, avec aucune différence statistiquement significative dans la variation des questionnaires ED-5D et Mini Mental State Evaluation. Ces données plaident en faveur d'une utilisation efficace et sûre de la fésotérodine dans cette population.

II- Anticholinergiques versus Mirabegron

Le taux d'adhérence aux anticholinergiques est faible en raison d'un manque d'efficacité ou d'un taux trop élevé d'effets indésirables. Le taux d'arrêt des antimuscariniques s'élève jusqu'à 75% après un an [110]. L'arrivée sur le marché d'une molécule plus « uro-sélective » a conduit à la réalisation de plusieurs études. Sa sélectivité accrue lui offre-t-elle plus d'efficacité et moins d'effets secondaires ?

L'analyse groupée de 3 études de phase 3 comparant l'efficacité et la tolérance de différentes doses de mirabegron et de la tolterodine au placebo a révélé que le mirabegron avait la même efficacité sur nombre de mictions et sur l'incontinence que la tolterodine [101]. L'essai Beyond a récemment confirmé ces résultats en comparant le mirabegron à la solifenacine [80]. En ce qui concerne les effets indésirables, le mirabegron présente un taux de sécheresse buccale comparable au placebo et moindre comparé aux anticholinergiques [77]. Hors, cet effet indésirable est une des causes fréquentes d'arrêt de traitement par antimuscariniques comme pour la constipation.

Actuellement, les recommandations européennes ne préconisent pas le mirabegron en 1^{ère} ligne thérapeutique [111] compte tenu du peu de recul depuis sa mise à disposition mais dans un futur proche, le profil de tolérance au même titre que les attentes des patients aideront au positionnement de ses indications. L'évaluation à long terme et l'innocuité du mirabegron doivent encore être démontrées. Celui-ci est contre-indiqué chez les patients présentant une HTA majeure et mal contrôlée [112].

III- Anticholinergiques versus toxine botulinique

Une seule étude randomisée a comparé l'efficacité et la tolérance des anticholinergiques par rapport à la toxine botulinique. Les patientes traitées par toxine ont rapporté plus souvent une récupération de la continence. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en terme de réduction de fréquence mictionnelle, du nombre d'IUU et d'amélioration de la QdV. Il existait d'avantage de sécheresse buccale dans le groupe anticholinergique et d'UTI dans le groupe toxine (33% vs 13%) [86]. Pour l'instant, nous ne disposons pas de données permettant de considérer la toxine comme supérieure aux anticholinergiques et le choix entre les deux traitements doit se faire en fonction du mode d'administration, des effets secondaires à savoir sécheresse de bouche pour les anticholinergiques et infections urinaires basses et ASI pour la toxine botulinique.

IV- Mirabegron versus toxine botulinique

A l'heure actuelle aucune ERC ne compare directement la toxine botulinique au mirabegron. Il existe une étude de comparaison indirecte qui conclut à un avantage de la toxine 100 U en terme de nombre d'épisodes de fuites/24h, de taux de récupération d'une continence, du nombre d'épisodes d'urgence et de diminution de la fréquence mictionnelle [112]. Aucune conclusion ne peut être tirée selon les publications disponibles.

V- Les limites de la revue

Pour toutes ces molécules, des études à long terme font défaut. Seule une étude récemment publiée rapporte des résultats à 3,5 ans pour la toxine et jusqu'à 6 injections de toxine. L'étude effectuée sur la population globale propose une analyse en sous-groupe en fonction du nombre d'injections réalisées (de 1 à 6). Une nette diminution du nombre d'épisodes de fuites est rapportée allant de -3,1 à -3,8 épisodes/jour dans la population générale et de -2,9 à -4,5 épisodes/jours selon les sous-groupes. L'efficacité médiane est de 7,6 mois et se maintient à long terme à la condition de répéter les injections [113].

Nous n'avons pas retrouvé de données à long terme concernant l'efficacité des anticholinergiques. Cette information serait particulièrement intéressante au vu des taux élevés d'abandon du traitement pour ces molécules au cours des premiers mois de traitement. L'étude de l'efficacité du mirabégron à long terme sera également intéressante à évaluer.

Les études disponibles se focalisent essentiellement sur le nombre de mictions/jour, d'épisodes de fuite et d'IUU. L'urgenterie est très peu rapportée, or c'est un des symptômes clés du syndrome d'HAVi mais cela reste un symptôme difficile à étudier au vu du caractère subjectif de l'urgence mictionnelle.

Cette revue de littérature peut permettre d'aider le praticien à conseiller ses patients dans le choix de traitement pour la prise en charge de l'HAVi mais ne permet pas de proposer une nouvelle séquence thérapeutique. La toxine semble plus efficace que les anticholinergiques et le mirabégron mais son caractère invasif ne lui permet pas à l'heure actuelle d'être proposé avant échec d'un traitement oral. Au vu des ERC publiées comparant le mirabégron aux anticholinergiques, nous pourrions proposer le mirabégron comme traitement de 1^{er} choix sous réserve de

l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité sur le long terme.

Des ERC comparant l'efficacité et la tolérance des anticholinergiques, du mirabegron et de la toxine botulinique seraient utiles pour pouvoir répondre à la question de la séquence idéale. Des études économiques comparant l'adhérence au traitement et le coût de chaque traitement au long court sont également nécessaires pour le positionnement de ces différents traitements.

CONCLUSION

L'arsenal pharmacologique impliqué dans le traitement du syndrome d'hyperactivité vésicale idiopathique, jusque-là réduit aux antimuscariniques, s'enrichit de 2 nouvelles classes thérapeutiques (bêta-3 mimétiques, toxine botulinique). La stratégie thérapeutique est toujours non codifiée reposant sur des données issues des études randomisées de niveau de preuve 1 et des essais de phase III. Notre étude a permis de conclure que les anticholinergiques sont prescrits en première intention après échec des mesures conservatrices. Le Mirabegron non recommandé en 1ère ligne thérapeutique, malgré son efficacité et sa meilleure tolérance, compte tenu du peu de recul depuis sa mise à disposition. Tandis que la toxine botulique est proposée avec un niveau de preuve 1b en deuxième ligne en cas d'échec ou d'intolérance des traitements médicamenteux anticholinergiques et avant une éventuelle prise en charge chirurgicale lourde. Cependant, nous manquons d'ERC comparant l'efficacité des trois types de thérapie entre elles de manière directe et des études coût-bénéfice en fonction de l'adhérence aux traitements seraient aussi nécessaires.

Résumé :

Introduction :

L'hyperactivité vésicale clinique (HAV) est une affection urologique caractérisée par la survenue d'urgenterie, avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie ou une nycturie. Le caractère idiopathique de l'HAV (HAVI) sous-entend la réalisation d'un bilan urologique complet et l'absence de cause neurologique, urologique ou infectieuse sous-jacente. Il s'agit d'une pathologie fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Le traitement de l'HAVI repose sur des mesures comportementales hygiéno-diététiques et de la rééducation vésicale et périnéale. Si celles-ci, bien menées, sont jugées insuffisantes, d'où le recours à différentes lignes thérapeutiques.

Objectifs :

Revoir l'efficacité et les effets indésirables des différentes lignes pharmacologiques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (HAVI).

Méthode :

Recherche sur Pubmed des méta-analyses de niveau 1 et des essais randomisés contrôlés focalisés sur l'efficacité et les effets indésirables des anticholinergiques, de la toxine botulinique et du mirabegron.

Résultats :

10 méta-analyses concernant les anticholinergiques ont été retenues ; 18 ERC comparant la toxine botulinique au placebo ou à un anticholinergique ont été identifiées de même que 10 ERC étudiant l'effet du mirabegron. Les différentes molécules sont plus efficaces que le placebo dans le traitement de l'HAVI. Les anticholinergiques restent le traitement pharmacologique de 1^{ère} ligne; l'efficacité du mirabegron et de la toxine sont comparables aux anticholinergiques mais

présentent des effets indésirables différents. La toxine reste une thérapie de 2^{ème} ligne du fait de son caractère invasif. Dans le futur, le choix entre anticholinergiques et mirabegron se fera en fonction de la balance efficacité/ tolérance.

Conclusions :

Tous les traitements de l'HAVi étudiés sont efficaces. Les anticholinergiques sont indiqués en première intention sans bénéfice significatif en faveur d'un anticholinergique par rapport à un autre. Le mirabegron avait la même efficacité avec des effets secondaires moindre indiqué en 2^{ème} intention compte tenu du peu de recul. Tandis que la toxine botulique est considérée comme supérieure aux anticholinergiques et le choix entre les deux traitements doit se faire en fonction du mode d'administration, des effets secondaires.

ANNEXES

Tableau 4 : Anticholinergiques : caractéristiques des études sélectionnées – Table IV : antimuscarinics : summary of characteristics of included trials

étude	Nb d'études	Type d'études	molécules	Buts primaires	Buts secondaires
Chapple ⁵ (2005)	52	ERC contre placebo et comparateur actif	Darifenacine Oxybutinine Propiverine Solifenacine Tolterodine trospium	Sécurité et tolérance : - Évaluer les retraits des études - Tous les effets indésirables	- Efficacité - QdV
Nabi ⁶ (2006)	61	ERC contre placebo et comparateur actif	Oxybutinine Propiverine Darifenacine Tolterodine	Efficacité : - perception d'amélioration ou de guérison - nb de fuites/24h - nb de mictions/24h	- QdV - Retrait dûs aux EII - Sécheresse buccale
Khullar ¹¹ (2006)	25	ERC contre placebo et comparateur actif	Propiverine Oxybutinine Tolterodine Trospium Solifenacine	Efficacité : - QdV	
Novara ¹⁰ (2008)	53	ERC et études poolées contre comparateur actif	Oxybutinine Tolterodine Propiverine Trospium Darifenacine Solifenacine Fesoterodine	Efficacité : - volume uriné/ miction - nb fuites - nb IUU/24h - nb mictions - nycturie - nb pads	Sécurité : - taux global d' EII - retrait < EII - taux sécheresse buccale - constipation - RUA - céphalée
Chapple ⁸ (2008)	73	ERC contre placebo et comparateur actif	Darifenacin Fesoterodine Oxybutinin Propiverine Solifenacine Tolterodine Trospium	- Diminution nb mictions/24h - Diminution nb épisodes d'urgence/24h - Diminution nb de fuites/24h - Augmentation du volume uriné/ miction - Patients continents et ceux ayant une amélioration dans leurs symptômes de stokage	Tolérance Sécurité QdV
Kessler ¹² (2011)	69	ERC contre placebo et comparateur actif	Darifenacin Fesoterodine Oxybutinin Propiverine Solifenacine Tolterodine Trospium	Effets indésirables : - GI, oculaires, urinaires, neurologiques, cardiaques, respiratoires, dermatologiques - Gradation 0 à 10 (EVA)	

Tableau 4 (continued)

Buser ⁷ (2012)	76 (efficacité) 90 (effets II)	ERC et études poolées contre placebo et comparateur actif	Imidafenacine Darifenacin Fesoterodine Oxybutinin Propiverine Solifenacine Tolterodine Trospium	Efficacité : - perception amélioration ou guérison - nb urgences/ 24h - nb fuites - nb IUU/24h - nb mictions - nycturie	Effets secondaires : - GI, GI, oculaires, urinaires, neurologiques, cardiaques, respiratoires, dermatologiques - Gradation 0 à 10 (VAS)
Madhuvrata ⁹ (2012)	158	ERC et études poolées contre comparateur actif	Imidafenacine Darifenacin Fesoterodine Oxybutinin Propiverine Solifenacine Tolterodine Trospium	- QdV (SF-36,IIQ)	- perception amélioration ou guérison - quantification des symptômes (nb de fuites, mictions,...) - mesures urodynamiques - effets secondaires
Luo ¹⁴ (2012)	10	ERC solifenacine contre placebo et comparatif actif	Solifenacine Oxybutinine tolterodine	Efficacité : - diminution nb d'urgences/24h - nb fuites/24	- nycturie/24h - nb d'IUU - volume uriné par miction - effets indésirables
Maman ¹³ 2014	44	ERC contre placebo et mirabegron	Tolterodine Darifenacin Fesoterodine Oxybutinine Solifenacin Trospium mirabegron	Efficacité : - fréquence mictionnelle - épisodes d'incontinence - nb d'IUU	Effets II : - sécheresse buccale - constipation - vision trouble
ERC : essai randomisé contrôlé EVA : Echelle Visuelle Analogique Nb : nombre QdV : Qualité de Vie		IUU : Incontinence urinaire par urgence EII : effets secondaires GI : gastro-intestinaux			

L'hyperactivité vésicale idiopathique : Efficacité et tolérance des traitements pharmacologiques

Tableau 5 : efficacité anticholinergiques contre placebo et comparateur actif - table 2 : summary of clinical efficacy end-points								
Etudes	Molécules Vs placebo	Diminution moyenne nb de fuites	Diminution moyennemb mictions	Diminution nb urgences	Nb IUU	Augmentation moyenne volume uriné (ml)	Patients continents	Patients améliorés
Chapple ² 2005	Oxy IR 5-7,5 mg	Moyenne :	moyenne	moyenne		moyenne	RR : 3,53 (1,94 à 6,41) S	
	Oxy IR 8,8-15mg	-0,72 (-1,09 à -0,34) S	-0,8 (,-1,62 à 0,03) NS			39,8 (28 à 51,8) S	RR : 1,79 (0,82 à 3,92) NS	
	Oxy TDS 3,9	-0,55 (,-1,05 à -0,04) S	-0,55 (,-1,03 à -0,07) S			23 (8 à 38,1) S	RR : 1,75 (1,16 à 2,62) S	
	Solifenacine 5 mg	-0,66 (,-1,13 à -0,19) S	-0,99 (,-1,52 à -0,46) S	-1,44 (,-2,08 à 0,80) S		25,5 (18,2 à 37,8) S		
	Solifenacine 10 mg	-0,69 (,-1,19 à 0,19) S	-1,41 (-1,97 à -0,85) S	-1,66 (-2,32 à -1,00) S		31,8 (24,2 à 39,4) S		
Chapple ⁸ (2008)	Trospium chloride						RR : 2 (1,40 à 2,86) S	
	Oxy IR 7,5-10mg	-	-	-		-	RR : 3,53 (1,94-6,41) S	RR : 4,1 (1-16,89) S
	Oxy IR 15mg	-0,74 (-1,23 - -0,26) S	-0,92 (-1,43--0,40) S	-		39,52 (30,19-48,8) S	-	-
	Oxy TDS 4mg	-0,58 (-1,05--0,11) S	-0,54 (-0,99--0,10) S	-		23 (10,3 à 35,7) S	RR : 1,75 (1,26 -2,43) S	-
	Solifenacine 5mg	-0,77 (-1,02--0,52) S	-0,99 (-1,23--0,75) S	-1,25 (-1,57--0,93) S		24,71 (20,58--28,85) S	RR : 1,51 (1,26--1,82) S	-
	Solifenacine 10mg	-0,81 (-1,06--0,56) S	-1,3 (-1,56--1,04) S	-1,56 (-1,88--1,23) S		31,87 (27,58--36,16) S	RR : 1,61 (1,34--1,93) S	-
Buser ⁷ (2012)	Trospium 40mg	-	-	-		-	RR : 2 (1,4--2,86) S	-
	Oxy IR 7,5mg		-1,4 (-4,06-1,26) NS	-1,7 (-3,97 à 0,57) NS				
	Oxy IR 10 mg	0,67 (,-0,65 à 2,00) NS	-1,00 (-1,60 - -0,40) S	-0,97 (-1,76 à -0,19) S	-0,76 (-1,60 à 0,08) S			OR : 2,44 (1,6 à 3,72) S
	Oxy IR 15 mg	-0,5 (,-1,01 - -0,002) NS	-1,05 (-1,78-0,31) S	-0,8 (-2,77 à 1,17) NS				OR : 2,38 (0,98 à 5,81) NS
	Oxy ER 10 mg					-0,53 (,-0,92 à 0,15) S		
	Oxy TDS 3,9mg	-0,45 (,-0,97 à 0,06)	-0,56 (-1,24 - -0,12) NS	-1,02 (-2,73 à 0,69) NS		-0,24 (-1,41-0,93) NS		
	Solifenacine 5mg	-0,67 (-0,98 à -0,36)	-0,85 (-1,2 à -0,51) S	-1,11 (-1,41 à 0,81) S		-0,65 (-0,96 à -0,34) S		
	Solifenacine 10mg	-0,7 (,-0,9 - -0,51) S	-1,10 (-1,32 à -0,87) S	-1,28 (,-1,49 à 1,07) S		-0,78 (-1,01 à -0,56) S		
	Solifenacine 20mg	-0,37 (,-1,55 à 0,8) NS	-1,55 (-3,24-0,13) S	-1,1 -2,55 à 0,34) NS				
	Trospium 40mg	-0,40 (-0,94 à 0,14) NS	-0,86 (-1,34 -0,38) S	-1,36 (-1,86 à 0,87) S		-0,4 (-0,91 à 0,11) NS		OR 3,46 (2,21 à 5,4) S
Luo ¹⁴ (2012)	Trospium 60 mg		-0,76 (-1,29-0,24) S			-0,67 (-1,01 à -0,33) S		
	Solifenacine (5 et 10mg) vs placebo		-1,07 (-1,39 à -0,76) S	-1,08 (,-1,31 à -0,85) S		-0,51 (,-0,76 à -0,26) S		
Maman ¹⁵ (2014)	solifenacine 5mg vs 10mg		+0,29 (0,25-0,34) S	-0,09 (-0,28 à 0,11) NS		+0,17 (-0,07 à 0,41) NS		
	Molécule vs mirabegron							
	Oxy 10 mg	0,143 NS	0,138 NS			-0,278 NS		
	Solifenacine 5mg	-0,234 NS	-0,240 NS			-0,294 NS		
	Solifenacine 10 mg	-0,237 NS	-0,584 S			-0,422 S		
	Trospium 60 mg		-0,126 NS			-0,113 NS		

RR : risque relatif
 () : IC 95%
 ER : extended release, libération prolongée
 Oxy : oxybutinine
 S : significatif
 Nb : nombre

OR : odds ratio
 IR : Immediate release, libération immédiate
 NS : non significatif
 mL : millilitre

Tableau 6 : anticholinergiques : effets indésirables contre placebo ou comparateur actif – table VI : adverse events with antimuscarinics

Études	Molécules Vs placebo	Retrait étude	Retrait pour EII	décès	Tout EII	Tout sérieux EII	Bouche sèche
Chapple ⁵ (2005)	Oxy IR 5-7,5mg	RR 1,60 (0,59-4,33) NS	1,50 (0,27-8,1) NS	-	-		1,08 (0,9-1,29) NS
	Oxy IR 8,8-15mg	1,40 (1,06-1,84) S	1,82 (1,21-2,73) S	-	1,39 (1,12-1,72) S	1,13 (0,31-4,09) NS	3,3 (2,33-4,66) S
	Oxy TDS 3,9 mg				1,59 (0,86-2,93) NS		1,35 (0,67-2,72) NS
	Solifenacine 5mg	0,79 (0,50-1,23) NS	0,84 (0,45-1,57) NS	-	1,35 (0,81-2,25) NS		2,95 (1,89-4,59) S
	Solifenacine 10 mg	0,78 (0,41-1,50) NS	1,06 (0,5-2,23) NS	2,98 (0,12-72,8) NS	1,4 (0,76-2,56) NS		5,81 (3,63-9,3) S
	Trospium chloride 40mg	1,00 (0,73-1,37) NS	1,15 (0,59-2,22) NS	-	1,37 (0,91-2,07) NS	2,24 (0,49-10,3) NS	3,17 (2,37-4,24) S
Chapple ⁸ (2008)	Oxy IR 5	RR : 1,6 (0,59-4,33) NS	1,5 (0,27-8,34) NS	-	-	-	1,08 (0,9-1,23) NS
	Oxy IR 7,5-10mg	1,33(1,01-1,76) S	1,91 (1,18-3,1) S	-	1,72 (1,38-2,14) S	15,00 (0,86-261,2) NS	2,96 (2,46-3,55) S
	Oxy IR 15mg	1,72 (1,18-2,49) S	1,89 (1,23-2,9) S	-	1,29 (1,19-1,4) S	0,74 (0,29-1,91) NS	4,42(3,53-5,53) S
	Oxy TDS 3,9 mg	-	-	-	1,59 (0,96-2,63) NS	-	1,41 (0,73-2,73) NS
	Solifenacine 5mg	0,83 (0,64-1,07) NS	1,16 (0,79-1,72) NS	0,34 (0,01-8,20) NS	1,23 (1,10-1,37) S	-	3,32 (2,55-4,32) S
	Solifenacine 10mg	0,81 (0,63-1,05) NS	1,53 (1,02-2,3) S	1,55 (0,29-8,21) NS	1,32 (1,06-1,66) S	-	5,9 (4,59-7,59) S
	Trospium 40mg	1 (0,73-1,37) NS	1,27 (0,86-1,88) NS	-	1,3 (1,15-1,45) S	2,24 (0,49-10,25) NS	3,17 (2,37-4,24) S
Kessler ¹² (2011)					Moyenne :		
	Oxy IR 10mg				≈ 2,9 S		
	Oxy IR 15mg				≈ 1,9 S		
	Oxy TDS 3,9 mg				≈ 0,9 S		
	Solifenacine 5mg				≈ 0,5 S		
	Solifenacine 10mg				≈ 1,75 S		
	Trospium 40mg				≈ 0,75 S		
Buser ⁷ (2012)					moyenne		
	Oxy IR 7,5mg						
	Oxy IR 10 mg				≈ 2 S		
	Oxy IR 15 mg				≈ 3 S		
	Oxy TDS 3,9mg				≈ 1 S		
	Oxy ER 10 mg				≈ 1,2 S		
	Solifenacine 5mg				≈ 0,5 S		
	Solifenacine 10mg				≈ 1,4 S		
	Trospium 40mg				≈ 0,6 S		
Trospium 60 mg				≈ 0,7 S			
Luo ¹⁴ (2012)	Solifenacine 5mg vs 10mg				OR : 1,07 (0,53 à 2,15) NS		OR : 0,45 (0,26 à 0,76) S

Tableau 6 : suite – table 6 continued

Maman ¹³ (2014)	Molecule versus mirabegron						OR : 14,628 S
	Oxybutinine IR 10mg						7,049 S
	Oxybutinne ER 10mg						8,159 S
	Oxybutinine ER 15 mg						4,213 S
	Solifenacine 5mg						10,297 S
	Solifenacine 10 mg						5,966 S
	Trospium 40 mg						4,848 S
	Trospium 60 mg						

EII : effets secondaires

RR : risque relatif

OR : odds ratio

() : IC 95%

IR : Immediate release, libération immédiate

ER : extended release, libération prolongée

Oxy : oxybutinine

≈ résultat approximatifs, repris d'un tableau

NS : non significatif

S : significatif

Tableau 7 :Toxine botulinique : caractéristiques des études sélectionnées – table VII :onabotulinumtoxin A : summary of characteristics of included trials

Études	Nb patients (nb femmes)	Bras (nb patients)	Durée de suivi	Anticholinergiques	Injections	Localisation	Objectifs primaires	Objectifs secondaires
Sahai ¹⁵ (2007)	34 (19) ⁱ	Placebo (18) 200U (16)	12sem	Oui (11 vs 12)	20	Détrusor ou sous-muqueuse Évite trigone	Modification CCM	Nb de mictions/24h Nb d'urgences et nb d'IUU QdV Pdet max lors contractions détrusor vol à la 1 ^{ère} contraction RPM
- Sahai ¹⁶ (2009)								QdV
Brubaker ¹⁷ (2008)	43(43) ⁱ	Placebo (15) 200U (28)	1 an		10 ou 15	Détrusor Évite trigone	Durée d'efficacité après 1 ^{ère} injection	Nb de mictions/24h QdV Durée des ASI
Cohen ¹⁸ (2009)	20 continents	100U 150U	12 sem	Arrêt 4 semaines	10 ou 15	Détrusor Évite trigone	Fréquence mictionnelle	QdV RPM, CCM,Pdet Max Qmax
	24 incontinents	100U 150U						
Flynn ¹⁹ (2009)	22	Placebo 200/300U	6sem	Non min 10 j d'arrêt	10-12	détrusor	Nb de fuites/24h QdV :UDI-6 et IIQ-7	24h pad test+,nb pad/24h fréquence mictionnelle nycturie CCM, vol 1 ^{ère} contraction détrusorienne ,fuite au BUD Pdet Qmax Qmax, RPM
Dmochowski ²⁰ (2010) - Rovner ²³ (2011) - Fowler ²¹ (2012) - Brubacker ²² (2012)	313 (288)	Placebo 50 100 150 200 300	36 sem	Non min 21j arrêt	20	Détrusor Évite trigone et dome	Diminution du nombre d'épisodes d'incontinence par urgence à 12 sem	Nombre de mictions/ sem Épisodes urgenturie/ nycturie/ EII Modifications QdV
Dowson ²⁵ (2011)	21 (15)	Placebo : 10 100 U : 11	12sem	Non mentionné	10	Détrusor Évite trigone	Variation de CCM	B1/B2 QdV

Tableau 7 : suite – table 7 : continued

Al Taweel ²⁴ (2011)	22	100U 200U	9mois	Non arrêt 7jours	10	Détrusor Évite trigone	Amélioration des paramètres au BUD Les EII à 3 mois et en fin de traitement Déterminer la durée d'efficacité	Fréquence mictionnelle Episodes d'urgence et le nb d'épisodes d'IUU QdV
Tincello ²⁶ (2012)	240 (240) ⁱ	Placebo(118) 200U (122)	6 mois	Non	20	Détrusor Évite trigone	Nb mictions/24h	Nb de fuites/24 Nb épisodes d'urgence/24h QdV
Denys ²⁷ (2012)	99 (87,9%) ⁱ	Placebo 50U 100U 150 U	6 mois	Sont continués mais régime stable	15	Détrusor Évite trigone	Amélioration > 50% de l'urgence et IUU à 3mois	Modification des symptômes : nb de mictions/24H, IUU moyen,nb épisodes urgenturie et nb pad/j, mesures urodyn : vol à la 1 ^{ère} contraction détrusorienne, Pdétmax,CCM,RPM),et Amélioration QdV + EII
Visco ²⁸ (2012)	247 (100%)	100 U solifenacine 5 mg	6 mois	Non	15 à 20	Détrusor Évite le trigone	Diminution de l'IUU	Modification QdV
Niti ³⁰ juin 2013	550 (497)	Placebo 100U	24 sem	Non min 7 jours d'arrêt	20	Détrusor Évite le trigone	Diminution du nombre d'épisodes d'IU et proportion de patients avec une réponse positive au TBS à sem 12	Diminution nb mictions/24h et diminution du nb d'épisodes d'urgence, nycturie, augmentation des vol urinés et proportion de patients atteignant de 50% à 100% de continence + amélioration QdV
Chapple ³¹ (2013)	548 (473)	Placebo vs 100U (réinjection possible à 12 sem)	24 sem		20	Détrusor Évite le trigone	Diminution du nombre d'épisodes d'IU et proportion de patients avec une réponse positive au TBS à sem 12	

ⁱ □ hyperactivité détrusorienne au bilan urodynamique

Nb : nombre

Sem : semaines

IU : incontinence urinaire

IUU : Incontinence urinaire d'urgence

QdV : IIQ-7 etUDI-6

Pdet max : pression détrusorienne maximale

RPM : résidus post-mictionnel

ASI :auto-sondage propre

QdV : qualité de Vie

CCM : capacité cystomanométrique maximale

Qmax : débit urinaire maximal

TBS (treatment benefit scale)

B1/B2 : 1^{er} besoin d'uriner/ 2^{ème} besoin d'uriner

Tableau 8 : résultats sur l'efficacité clinique de la toxine – Table VIII : botulinumtoxin :summary of clinical efficacy end-points

Études	Bras	Nb mictions/24		Nb IUU /24h (semaine [#])		Nb de fuites/24h		% patients 100%secs
		Valeur initiale	Δ moyen [#] ou valeur au tps d'évalutaion*	Valeur initiale	Δ moyen [#] ou valeur tps d'évalutaion*	Valeur initiale	Δ moyen [#] ou valeur au tps d'évalutaion*	
Sahai ¹⁵ (2007)	Placebo 200U	14,33 15,44	-1,14 [#] -6,19 [#] S	3,91 4,98	-0,71 -3,5 S			
Brubacker ¹⁷ (2008)	Placebo 200U					19,00 21,44 ¥	≈ 18-18,5 ≈ 2,5-3 ¥	
Cohen ¹⁸ (2009)	100U (C) 150U (C) 100U(I) 150U(I)	19,6 26,2	13,5* S 12,6* S		67% (répondeurs) 75% (répondeurs)	9,8 9,3	3,8* S 2,8* S	
Flynn ¹⁹ (2009)	Placebo 200-300U	11,1 10,5	10,3* 9,2* S			8,0 7,9	8,7* 3,4* S	
Dmochowski ²⁰ (déc 2010)	Palcebo 50U 100U 150U 200U 300U				-17,4 [#] -20,7 [#] -18,4 [#] -23,0 [#] -19,6 [#] -19,4 [#]			15,9% 29,8% 37,0% 40,8% 50,9% 57,1%
Dowson ²⁵ (2011)	Placebo 10 100U 11	12,8 15,6	12,8* 14,9 * NS	2 1,2	2,9* 1,1* NS	10,8 12,4	11,8* 12,5* NS	
AlTaweel ²⁴ (2011)	100U 200U	15,5 14,2	12,4 11,9 NS	4,2 3,8	3,7 4,1 NS			
Tincello ²⁶ (2012)	Placebo (99) 200U (100)	10,7 10,3	9,67* 8,33* S			6,2 6,2	6,0* 1,67* S	12% 31,3% S
Denys ²⁷ (2012)	Placebo (29) 50 U (21) 100 U (22) 150 U (27)	11,2 12,7 12,6 12,8	≈ -0,9 [#] ≈ -1,8 [#] ≈ -2,5 [#] ≈ -3,8 [#] S	5,9 3,9 5,9 3,9	≈ -1,6 [#] ≈ -1,6 [#] ≈ -2,8 [#] NS ≈ -1,6 [#] NS			10,7% (3mois) 15,8 % 55% 50%

Tableau8: suite – table 8 : continued								
Visco ²⁸ (2012)	Solifenacine 5mg 100UI			5,2 4,8	-3,4 -3,3 NS			13% 27% S ($p < 0,03$)
Niti ³⁰ (2013)	Placebo (277) 100U (280)	11,2 12,0	-0,91 [#] -2,15 [#]			5,1 5,5	-0,87 [#] (-12,5%) -2,65 [#] (47,9%)	6,5% 22,9%
Chapple ²⁹ (2013)	Placebo (271) 100U (277)	11,8 12,0	-0,83 [#] (-6%) -2,56 [#] (-19,7%) S	5,2 5,1	-0,82 [#] (-13,9%) -2,80 [#] (-53,2%) S	5,7 5,5	-1,03 [#] (-16,8%) -2,95 [#] (-53,1%) S	
<p>≈ résultats tirés des tableaux (résultats aproximatifs) * valeur finale Δ = delta moyen par rapport à la valeur de départ (C) : continent (I) : incontinent IUU : incontinence urinaire par urgence Répondeurs > 50% amélioration d'IUU (incontinence urinaire d'urgence) ¥ : valeurs sur calendrier mictionnel de 3 jours</p>								

Tableau 9 : Efficacité sur les données urodynamiques de la toxine botulinique- table IX : botulinumtoxin : urodynamicsresults

Étude	Bras	RPM (mL)		CCM (mL)		VPCD (mL)		Pdét Max (cmH2O)	
		initial	final	initial	final	initial	final	initial	final
Sahai ¹⁵ (2007)	Placebo 200U	22,5 44,06	22,5 51,19 S	198,06 181,81	168,17 263,88 S	122,53 124,25	93,11 S 147,33 S	78,67 85,06	78,67 43,81 S
Cohen ¹⁸ (2009)	100U (C) 150U (C) 100U (I) 150U (I)	Pas de différence		Pas de différence		Pas de différence		Pas de différence	
Dowson ²⁵ (2011)	Placebo (10) 100 (11)	23 21	30 78 NS	290 259	290 365 S	Non évalué		Non évalué	
Flynn ¹⁹ (2009)	Placebo 200-300U	30 25	27 NS 107 S	254,3 336,1	Pas de différence	183,2 258,8	Pas de différence	48,7 47,8	Pas de différence
AlTaweel ²⁴ (2011)	100 200			Pas de différence		Pas de différence		Pas de différence	
Rovner ²³ (2011) (36sem)	Placebo (44) 50 U (57) 100 U (54) 150 U (49) 200 U (53) 300 U (56)	+1,0 § +27,6 +49,3 +74,,7 +107,6 +62,5		267,1	279,6	169,5 158,1 135,7 156,6 179,5 167,4	134,4 194,7 NS 193,9 NS 219,1 S 229,1 S 249,2 S		
Denys ²⁷ (2012) !! données à 3 mois	Placebo (29) 50 (21) 100 (22) 150 (27)	7,3 14,6 6,9 10,4	≈ 6,3 ≈ 48,6 S ≈18,9 S ≈50,4 S	229,3 212,2 249,3 220,5	252,2 250,6 334,8 311,8 S	130,1 110,6 158,4 118,8	147,61 186,7 234,1 S 229,1 S	46,7 29,3 49,3 42,4	43,7 35 35,5 31,7 S
RPM : résidus post-mictionnel CCM : Capacité cystomanométrique maximale VPCD : Volume à la première contraction détrusorienne Pdét Max : Pression détrusorienne maximale § différence entre par rapport au niveau de base - évaluation à 2 semaines ≈ résultats tirés des tableaux (résultatsapproximatifs) mL : millilitre									

Tableau 10 :Efficacité de la toxine botulinique sur les scores de QoL – table X :efficacy end-points assessing patient perception of quality of life

Études	Bras	IIQ-7		UDI-6		I-QOL			KHQ			PPBC	
		initial	final	initial	final	Initial(moy)	Δ 12sem	Δ 36sem	initial	Δ 12sem	Δ 36sem	initial	final
Sahai ¹⁵ (2007)	Placebo (18) 200 (16)	14,78 18,31	15,39 7,94 S	9,50 10 ;75	10,00 5,13 S								
Sahai ¹⁶ (2009)									25	25			
Flynn ¹⁹ (2009)	Placebo (7) 200/300 (15)	44,2 59,4	44,2 19,2 S	42,9 52,2	46 31 S								
Dowson ²⁵ (2011)	Placebo (11) 100 (10)	12,9 19,2	15,2 14,2 NS	8,3 10,3	8,6 8,2 NS							3,9 3,6	3,8 3,7 NS
AlTaweel ²⁴ (2011)	100 200	71 69	41 S 39 S	59 62	31 S 34 S								
Fowler ²¹ (2012) 36sem	Placebo (44) 50 (57) 100 (54) 150 (49) 200 (53) 300 (56)					35,9 32,3 34,3 30,5 32,0 34,5	≈ 18 ≈ 30 S ≈ 33 S ≈ 35 S ≈ 37,5 S ≈ 40 S	≈ 13 ≈ 21 ≈ 29 S ≈ 29 S ≈ 33 S ≈ 37 S	42,1 43,6 45,3 46,3 42,2 40	≈ -9 ≈ -12 ≈ -18 S ≈ -21,5 S ≈ -20 S ≈ -18,5 S	≈ -9,5 ≈ -9,5 ≈ -11 ≈ -15,5 ≈ -15 ≈ -17 S		
Tincello (2012) ²⁶	Placebo (99) 200 (100)					23,3 24,4		27,27 ^s 55,11 ^s S					
Denys ²⁷ (2012)	Placebo (29) 50 (21) 100 (22) 150 (27)					33,2 36,6 31 29,9	≈ 7,5 ≈ 7,5 ≈ 34 S ≈ 30 S						
Chapple ²⁹ (2013)	Placebo (271) 100 (277)					32,1 31,7	6,3 23,1 S		41,3 39,8	-0,5 -4,4 S			
Nitti ³⁰ (2013)	Placebo (277) 100 (280)					37,3 36,5	6,8 21,9 S		KHQ general health perception non repris				

tableau 7 : suite – table 7-continued

^s résultats à 24 semaines

≈ résultats tirés des tableaux (résultatsaproximatifs)

IIQ-7 :Incontinence Impact Questionnaire short form

UDI-6 : Urogenital Distress Inventory short form

I-QOL : Incontinence quality of life instrument

KHQ : Kings Health Questionnaire

PPBC : patient perception of bladder condition = une échelle de perception de l'état de leur vessie : 1 = provoque pas de problèmes ; 6 = provoque de nombreux problèmes graves //

PPBC is a scale question asking patients their impression of theircurrentbladder condition : 1 = causes no problems; 6 = causes manysevereproblems

Tableau 11 : Effets indésirables de la toxine botulinique – table XI :adverseeventswithonabotulinumtoxin

Études	bras	ITU	PNA	Hématurie	Dysurie	Bactériurie	Retention	RPM>200mL	ASI	Arrêt de l'étude < AE
Brubacker ¹⁷ (2008)	Placebo 200	22% 44%							0 12	
Cohen ¹⁸ (2009)	100 150	7					2 2		2 2	
Dmochowski ²⁰ (2010)	Placebo 50 U 100U 150U 200U 300U	16,3% 33,9% S** 36,4% 44% 48,1% 34,5%					2,3% 8,9% 18,2% 28,0% 23,1% 25,5%	0% 12,5% 14,5% 20% 28,8% 27,3%	0% 5,4% 10,9% 20% 21,2% 16,4%	
Dowson ²⁵ (2011)	Placebo 100U	1 4							0 3	0
Flynn ¹⁹ (2009)	Placebo 200/300 U	2 (28%) 2 (13%)		1				4 (26,6%)	1 (200U)	
AlTaweel ²⁴ (2011)	100U 200U	1 1		4 5	2 3		1 2	1 2		
Tincello ²⁶ (2012)	Placebo 200U	12 p 36 p S*			1p 10 p S*				4 p 18 p S*	0
Denys ²⁷ (2012)	Placebo 50 U 100 U 150 U	0% 5,6% 4,8% 9,1%	1p					3patients □	1 p 3 p 1 p 4 p	
Visco ²⁸ (2012)	Solifenacine 5mg 100U	46% 31% S***							1%	
Niti ³⁰ (2013)	Placebo 100U	5,9% 15,5%	0		9,6% 12,2%	1,8% 5,0%	0,4% 5,4%	8,7%	6,1% (10/17 dans les 6 1ères sem)	1,8% vs 1,4% 1 décès dans groupe placebo
Chapple ²⁹ (2013)	Placebo 100U	5,2% 20,4%	1 p	0,4% 3,6%	3,7% 5,8%	2,2% 3,6%	0,4% 5,8%	1,1% 8,8%	0,7% 6,9%	0,7% 1,5%

Tableau 11 : suite – Table 11 : continued

Legende

EII sévères :

- 3 patients dans le groupe « toxine » et 2 dans le groupe placebo : infection et atteinte du syst Cardio-vasculaire/neurologique et musculo-squeletique ¹⁸
- 2 patients avec faiblesse généralisée²⁷
- 1 patient avec urétéro-hydronéphrose bilatérale ethypocompliance + hyperactivité détrusorienne sévère (50UI) ²⁸

Legende

EII : effets secondaires

ITU : infection tractus urinaire

PNA : pyélonéphrite aiguë

RPM : résidus post-mictionnel

ASI : auto-sondage intermittent

P : patient

□ 3 patients à J8 à 1 seul à 6 mois

* $p < 0,01$

S** $p < 0,05$

S*** $p < 0,02$

Tableau 12 : MIRABEGRON : caractéristiques des différentes études sélectionnées – table XII : summary of characteristics of included trials

Études	type	Nb patients (nb femmes)	bras	Durée de suivi	Objectifs primaires	Objectifs secondaires
Chapple ³¹ (2013) (Blossom)	Phase 2	262 (217)	Placebo mirabegron 100mg BID mirabegron 150 mg BID Tolteridine 4mg ER	4 semaines	Diminution du nb de mictions/24h	Vol uriné Nb de fuites/j Nb de IUU/j Nb urgences/24h Perception d'un bénéfice
Chappel ³² 2013(Dragon)	Phase 2	928 (821)	Placebo Mirabegron 25mg Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg mirabegron 150 mg Tolteridine 4mg ER	12 semaines	Diminution du nb de mictions /24h	Vol uriné Nb de fuites/j Nb de IUU/j Nb urgences/24h QdV
Khullar ³³ (2013) (Scorpio)	Phase 3	1987	Placebo Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg Tolteridine 4mg ER		Diminution du nb de mictions /24h Nb de fuites/j	Vol uriné % répondeur à visite finale (avec ou sans incontinence)
Herschorn ³⁴ (2013) (Capricorn)	Phase 3	1306 (897)	Placebo Mirabegron 25mg Mirabegron 50 mg			Vol uriné Diminution du nb de mictions / 24h et Nb de fuites/j à 4 sem Niveau d'urgence/ nb d'épisodes d'IUU et nb épisodes urgence grade ¾ Évaluation QdV
Nitti ³⁵ (2013) (Aries)	Phase 3	1328 (987)	Placebo Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg			Vol uriné Diminution du nb de mictions / 24h et Nb de fuites/j à 4 sem Niveau d'urgence/ nb d'épisodes d'incontinence lié à urgence/ et nb épisodes urgence grade ¾ Évaluation QdV
Chapple ³⁹ (2013) (Taurus)	Phase 3	2444 (1810)	Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg Tolteridine 4mg ER	12 mois	Incidence des EII : Signes vitaux Labo ECG Monitoring TA	Diminution du nb de mictions / 24h Nb de fuites/j

Tableau 12 : suite – Table XII : continued

Nitti ³⁶ (2013) (pooled)	Phase 3	3542	Placebo Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg	12 semaines	Diminution du nb de mictions / 24h Nb de fuites/j	Vol uriné Diminution du nb de mictions / 24h et Nb de fuites/j à 4 sem Niveau d'urgence/ nb d'épisodes d'IUU et nb épisodes urgence grade ¾ /24H Évaluation QdV
Nitti ³⁶ (2013) (pooled)	Phase 3	4611 (safety)	Placebo Mirabegron 25mg Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg Tolteridine 4mg ER			
Abrams ⁴¹ (2015) (Symphony)	Phase 2	1306	Placebo Solifenacine 2,5mg Solifenacine 5mg Solifenacine 10mg Mirabegron 25mg Solifenacine 2,5 mg + mirabegron 25mg Solifenacine 5 mg + mirabegron 25mg Solifenacine 10 mg + mirabegron 25mg Mirabegron 50 mg Solifenacine 2,5 mg + mirabegron 50 mg Solifenacine 5 mg + mirabegron 50 mg Solifenacine 10 mg + mirabegron 50 mg		Volume uriné/ mictions Nb de mictions/ 24h	Nb de fuites Nb d'épisodes d'incontinence
Batista ⁴⁰ (2015) (Beyond)	Phase 3	1887 (712)	Mirabegron 50mg Solifenacine 5 mg		Diminution nb de mictions/24h	Diminution nb de fuites/24h Nb d'IUU Nb d'épisodes d'urgence Nb nycturies QdV
Drake ⁴² (2016) (Beside)	Phase 3	2174	Solifenacine 5 mg Solifenacine 10 mg Solifenacine 5 mg + mirabegron 25mg (50 mg après 4 semaines)		Nb de fuites	Nb de mictions Nb d'urgences Vol uriné Nb d'IUU Nb de pads/j Nb de patients répondeurs (continents)

Tableau 13 : Résultats sur l'efficacité clinique du mirabegron– table XIII : summary of clinical efficacy end-points

Études	Bras	Nb mictions moyen/ 24h	répondeurs (≤ 8mictions/j)	Nb moyen incontinence/24h	Patients continents (%)	Nb d'urgences	Nb d'IUU	% répondeurs (= amélioration de ≥50% en terme d'incontinence)
Chapple ³¹ (2013) (Blossom)	Placebo	-1,175	12,5%	-1,011		-1,03	-1,09	
	mirabegron 100mg	-2,191 S	32,3%	-1,156 S		-2,298 S	-2,058 S	
	mirabegron 150 mg	-2,206 S	22,2%	-0,568		-2,302 S	-1,443	
	Tolterifine 4mg ER	-1,487 NS	27%	-0,612		-2,085	-1,529	
Chappel ³² (2013) (Dragon)	Placebo	-1,44	19,3%	-0,53	36,8%	-1,07	-0,44	
	Mirabegron 25mg	-1,88 NS	28,7%	-1,36 NS	42,4%	-1,77 S	-1,31 S	
	Mirabegron 50 mg	-2,08 S	27,5%	-1,15 S	41,7%	-1,67 NS	-1,13 S	
	mirabegron 100mg	-2,12 S	32,7%	-1,06 S	55,9%	-2,28 S	-1,18 S	
	mirabegron 200 mg	-2,24 S	30,1%	-1,10 S	48,2%	-2,48 S	-1,24 S	
	Tolterifine 4mg ER	-1,99 S	18,8%	-0,81 NS	35,8%	-1,46 NS	-0,76	
Khullar ³³ (2013) (SCORPIO)	Placebo	-1,34		-1,17	40,5%	-1,65		60,1%
	Mirabegron 50 mg	-1,93		-1,57 p<0,05	45,1%	-2,25 S		72% NS
	Mirabegron 100 mg	-1,77		-1,46	43,8%	-1,96		67,6% NS
	Tolterifine 4mg ER	NS		NS	47,3%	-2,07 S		
Herschorn ³⁴ (2013) (CAPRIC ORN)	Placebo	-1,18		-0,96	39,7%			59,2%
	Mirabegron 25mg	-1,65 S		-1,36 S	45,7%	-1,68 NS	-1,31 S ¶	72,8% S
	Mirabegron 50 mg	-1,60 S		-1,38 S	47,1%	-1,94 S	-1,33 S	70,0% S
Nitti ³⁵ (2013) (ARIES)	Placebo	-1,05		-1,13		-0,82	-0,89	
	Mirabegron 50 mg	-1,66 S		-1,47 S		-1,57 S	-1,32 S	
	mirabegron 100mg	-1,75 S		-1,63 S		-1,76 S	-1,45 S	
Chapple ³⁹ (2013) (TAURUS)	Mirabegron 50 mg	-1,27		-1,01	43,4%			63,7%
	mirabegron 100mg	-1,41		-1,24	45,8%			66,3%
	Tolteridine 4mg ER	-1,39		-1,26	45,1%			66,8%
Nitti ³⁶ (2013) (pooled)	Placebo	-1,20	24,6%	-1,10	37,8%	-1,29	-0,98	59,6%
	Mirabegron 50 mg	-1,75 S	31,6%	-1,49	44,1%	-1,93 S	-1,38 S	69,5% S
	mirabegron 100mg	-1,74 S	34%	-1,50	46,4%	-1,89 S	-1,38 S	70,5% S

Tableau 13 : suite – Table XIII : continued

Abrams ⁴¹ (2015) (SYMPHONY)	Placebo							
	Solifenacine 2,5mg	0 [†]				0 [†]		
	Solifenacine 5mg	≈ -0,05				≈ -0,1		
	Solifenacine 10mg	≈ -0,15				≈ +0,75		
	Mirabegron 25mg	≈ -0,8				≈ -0,5		
	Solifeacine 2,5 mg + mirabegron 25mg	≈ -0,1				≈ +0,25		
	Solifeacine 5 mg + mirabegron 25mg	≈ -0,2				≈ +0,3		
	Solifeacine 10 mg + mirabegron 25mg	≈ -1 S				≈ -0,2		
	Mirabegron 50 mg	≈ -0,2				≈ -0,15		
	Solifeacine 2,5 mg + mirabegron 50 mg	≈ -0,55				≈ +0,05		
Solifeacine 2,5 mg + mirabegron 50 mg	≈ -0,95 S				≈ -0,45			
Solifeacine 5 mg + mirabegron 50 mg	≈ -1,2 S				≈ -0,6			
Solifeacine 10 mg + mirabegron 50 mg					≈ -0,4			
Batista ⁴⁰ (2015) (BEYOND)	Mirabegron 50mg (943)	- 2,95	43,6%	-1,4	67,3%	- 4,61	-1,47	85,1%
	Solifenacine 5mg (944)	-3,13 NS	47,2% NS	-1,6 NS	68,5% NS	- 4,84 NS	-1,53 NS	88,1% NS
Drake ⁴² (2016) (BESIDE)	Solifenacine 5 mg (705)	- 1,14		-1,53	37,9%	-2,41	-1,54	
	Solifenacine 10 mg (698)	- 1,12		-1,67	40,2%	-2,54	-1,63	
	Solifenacine 5 mg+ mirabegron (707)	- 1,59 S		-1,80 S	46% S	-2,95 S	-1,82 S	

Tableau 14 : Effet du mirabegron sur les scores de qualité de vie – table XIV: efficacy end-points assessing patient perception of quality of life										
Études	Nb patients	bras	OABq		HRQL		PPBC		TS-VAS	
			départ	Δ moyen	départ	Δ moyen	départ	Δ moyen	départ	Δ moyen
Khullar ³³ (2013) (Scorpio)	1987	Placebo Mirabegron 50 mg Mirabegron 100 mg Tolterifine 4mg ER	NR	-14,9 -19,6 S -19,9 S - 18,4 S			NR	-0,8 -1,0 S -1,1 S -1,0 S	NR	1,89 2,55 S 2,66 S 2,44 S
Herschorn ³⁴ (2013) (Capricorn)	1306	Placebo Mirabegron 25mg Mirabegron 50 mg	NR 48,5 50,6	NR -17,9 NS -18,8 S	NR 65 63,7	NR 14,3 NS 14,2 NS	NR 4 4	NR -0,8 NS - 0,7 NS	NR 5,15 5,13	NR 1,54 S 1,88 S
Nitti ³⁵ (2013) (Aries)	1328	Placebo Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg	NR	-10,8 NS -17 S -20,2 S			NR	-0,5 -0,7 S -0,8 S	NR	0,70 1,55 S 2,09 S
Nitti ³⁸⁶ (2013) (pooled)	3542	Placebo Mirabegron 50 mg mirabegron 100mg							4,87 4,82 4,43	1,25 2,01 S 2,33 S
Batista ⁴⁰ (2015) (BEYOND)	1887	Mirabegron 50mg Solifenacine 5mg	60,36 60,86	-28,89 -30,76 S	49,91 50,47	24,53 25,94 S	4,78 4,81	-1,53 -1,67 S	3,25 3,01	3,44 3,86 S

Δ = delta moyen par rapport à la valeur de départ

NR : non reporté

OABq : Overactive bladder questionnaire – Symptom bother : score varie de 0 (moins sévère) à 100 (le plus sévère) // ranges from 0 (least severity) to 100 (worst severity)

HRQL : health related quality of life varie de 0 (le plus sévère) à 100 (moins sévère) // ranges from 0 (worst severity) to 100 (least severity)

PPBC : patient perception of bladder condition = une échelle de perception de l'état de leur vessie : 1 = provoque pas de problèmes ; 6 = provoque de nombreux problèmes graves // PPBC is a scale question asking patients their impression of their current bladder condition : 1 = causes no problems; 6 = causes many severe problems

TS-VAS : treatment satisfaction visual scale : échelle visuelle analogique de satisfaction varie de 0 (non satisfait avec le traitement) à 10 (satisfactio totale avec le traitement) // scale ranges from 0 (no satisfaction with treatment) to 10 (complete satisfaction with treatment).

£ treatment related

Tableau 15 : Effets indésirables du mirabegron– table XV :mirabegron : overview of treatment-emergent adverse events

Etudes	bras	Incidence globale EII	Bouche sèche	HTA	QT long	arythmies	constipation	Stop étude pour EII	-EII sévères
Chapple ³¹ (2013) (Blossom)	Placebo	24,2% £	1,5%					1,5%	
	Mirabegron 100mg	18,5%	0%					4,6%	
	Mirabegron 150 mg	24,6%	6,2%					7,7%	
	Tolterifine 4mg ER	26,6%	4,7%					3,1%	
Chappel ³² (2013) (Dragon)	Placebo	15,4% £	1,8%				1,2%		
	Mirabegron 25mg	20,1%	3,0%				1,2%		
	Mirabegron 50 mg	22,5%	1,8%	NO	NO		2,4%		
	mirabegron 100mg	21,4%	3,0%				1,8%		
	mirabegron 150 mg	22,2%	1,8%				1,8%		
Tolterifine 4mg ER	15,3%	3,5%				1,2%			
Khullar ³³ (2013) (Scorpio)	Placebo	43,3%	2,6% NS	7,7%	0%	1%	1,4%	2,6%	
	Mirabegron 50 mg	42,8%	2,8% NS	5,9%	0%	2,2%	1,6%	4,9%	
	Mirabegron 100 mg	40,1%	2,8% NS	5,4%	0%	1,8%	1,6%	3,2%	
	Tolterifine 4mg ER	46,7%	10,1% S	8,1%	0,4%	3,2%	2%	4,4%	
Herschorn ³⁴ et al (Capricorn)	Placebo	50,1%	2,1%	8,5%				3,5%	
	Mirabegron 25mg	48,6%	1,9%	11,3%	NO			3,9%	
	Mirabegron 50 mg	47,3%	1,6%	10,7%				2,7%	
Nitti ³⁵ (2013) (Aries)	Placebo		1,5%	7,1%		0,9%		3,7%	
	Mirabegron 50 mg		0,5%	7,5%	NO	2%		4,1%	
	mirabegron 100mg		2,1%	6,2%		2,3%		4,4%	
Chapple ³⁹ (2013) (Taurus)	Mirabegron 50 mg	59,7%	2,8%	9,2%N S				6,4%	
	mirabegron 100mg	61,3%	2,3%	9,8%N S		3,9%	2,8%	5,9%	
	Tolteridine 4mg ER	62,6%	8,6% S	9,6%N S		4,1%	2,3%	6,0%	
						6,0%	2,7%		

Tableau 15 : suite– Table XV : continue										
Nitti ³⁶ (2013) (pooled)	Placebo	47,7%	2,1%	7,6%			1,4%	3,3%		2,1%
	Mirabegron 25mg	48,6%	1,9%	11,3%			1,6%	3,7%	3,9%	1,6%
	Mirabegron 50 mg	47,1%	1,7%	7,5%	NO		1,6%	3,9%		4,4%
	mirabegron 100mg	43,3%	2,5%	5,2%			1,6%	3,9%		2,8%
	Tolteridine 4mg ER	46,7%	10,1%	8,1%			2,0%	3,9%		2,2%
Abrams ⁴¹ (2015) (SYMPHONY)	Placebo	39,5%	3,7%	8,6%	1,2%		0%	0%		0%
	Solifenacine 2,5mg	40,5%	7,6%	10,1%	0%		1,3%	0%		1,3%
	Solifenacine 5mg	44,9%	11,5%	11,5%	0%		1,9%	0%		0%
	Solifenacine 10mg	60,3%	29,5%	6,4%	2,6%		5,1%	1,3%		1,3%
	Mirabegron 25mg	49,4%	2,6%	11,7%	0%		3,9%	1,3%		0%
	Solifeacine 2,5 mg + mirabegron 25mg	46,3%	12,8%	7,4%	0,7%		4,7%	1,3%		2%
	Solifeacine 5 mg + mirabegron 25mg	49,3%	14,6%	7,6%	0,7%		2,8%	2,8%		1,4%
	Solifeacine 10 mg + mirabegron 25mg	58%	19,8%	8,6%	0%		7,4%	1,2%		1,2%
	Mirabegron 50 mg	52,6%	5,1%	14,1%	0%		3,8%	2,6%		2,6%
	Solifeacine 2,5 mg + mirabegron 50 mg	40,9%	8,7%	7,4%	1,3%		4%	0,7%		1,3%
Solifeacine 5 mg + mirabegron 50 mg	43,8%	13,1%	5,9%	0,7%		1,3%	0,7%		1,3%	
Solifeacine 10 mg + mirabegron 50 mg	59,3%	17,3%	13,6%	4,9%		9,9%	3,7%		1,2%	
Batista ⁴⁰ (2015) (BEYOND)	Mirabegron 50 mg	11,1%	3,1%	1,1%	0,2%	1,4%	2,2%	1,4%		1,5%
	Solifenacine 5mg	14,5%	5,8%	1,5%	0%	1,1%	2,5%	1,8%		1,4%
Drake ⁴² (2016) (BESIDE)	Solifenacine 5mg	33,1%	5,6%		0,1%	0,7%	3%	1,5%		1,4%
	Solifenacine 10 mg	39,4%	9,5%		0,3%	0,6%	4,7%	1,5%		2,1%
	Solifenacine 5 mg + mirabegron	35,9%	5,9%		0,1%	1%	4,6%	1,5%		1,8%

£ : liée au traitement

HTA : hypertension artérielle

RPM : résidus post-mictionnel

EII : effets secondaires

QT : espace QT

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Roisier P., Ulmsten U. et al. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol urodyn* 2002 ; 21 : 167-178.
2. Irwin DE., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S. et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study . *Eur Urol.* 2006; 50(6) : 1306-1315.
3. Chapple C., Khullar V., Gabriel Z, Dooley JA. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol* 2005 ; 48 : 5-26.
4. Nabi G, Cody JD, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drug versus placebo for overactive bladder syndrome in adult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No. : CD003781
5. Blok BF. Central pathways controlling micturition and urinary incontinence. *Urology* 2002 ; 59 (suppl 5A) : 13-17.
6. Anne-Marie LEROI, Loic LE NORMAND. Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence *Prog Urol*, 2005, 15, 1, 123-148
7. de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M et al. Neural control of the urethra. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001; 207: 35-43.
8. Morrison J, Birder L, Craggs M et al. Neural control. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence*. Plymouth, UK: Health Publication Ltd, 2005: 363-432.
9. KARL KREDER, ROGER DMOCHOWSKI : *The Overactive Bladder Evaluation and Management*, 2007 Informa UK Ltd. P:12

10. ANDERSSON K.E. : Bladder activation : afferent mechanisms. *Urology*, 2002 ; 59 : 43-50.
11. WYNDAELE J.J., DE WACHTER S. : The basics behind bladder pain : a review of data on lower urinary tract sensations. *Int. J. Urol.*, 2003 ; 10 : S49-55.
12. DE GROAT W.C., NADELHAFT I., MILNE R.J., BOOTH A.M., MORGAN C., THOR K. : Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1981 ; 3 : 135-160.
13. MORGAN C., NADELHAFT I., DE GROAT W.C. : The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 1981 ; 201 : 415-440.
14. MORRISON J.F.B. : Sensations arising from the lower urinary tract. In : *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Edited by Torrens M, Morrison JFB. Berlin : Springer-Verlag, 1987 ; 89-131.
15. NATHAN P.W. : Sensation associated with micturition. *Br. J. Urol.*, 1956 ; 28:126-131.
16. Eva COMPERAT , André REITZ, Pierre MOZER , Gilberte ROBAIN , Pierre DENYS Emmanuel CHARTIER-KASTLER : Innervation sensitive de la vessie : implications cliniques et thérapeutiques. *Progrès en Urologie* (2007), 17, 5-1
17. CHARTIER-KASTLER E., ROBAIN G., AMARENCO G., RICHARD F., DURAND A., DENYS P. Traitements par alpha-stimulants en urologie. *Progr. Urol.*, 2000, 10 : 370-378.
18. DURAND A., CHARTIER-KASTLER E. Tableau synoptique de la neuromédiation vésicale. In C. Amarenco et G. Serment "l'hyperactivité vésicale" Ed. Elsevier, 1998.

19. ADVERNIER C., NALINE E., MOUTASTRUC J-L. Récepteurs muscariniques : classification. *La lettre du pharmacologue*, 1991, 5 (9) : 294-299.
20. FOVAEUS M., FUJIWARE M., HOGESTATT E.D., PERSSON K. A non nitrenergic smooth muscle relaxant factor released from rat urinary bladder by muscarinic receptor stimulation. *J. Urol.*, 1999, 161 : 649-653
21. LECCI A., TRAMONTANA M., GIULIANI S., GRISCUOLI M., MAGGI C.A. Effects of tachykinin receptor blockade on detrusor hyperreflexia induced by bacterial toxin in rats. *J. Urol.*, 1998, 160 : 206-209.
22. Morrison J (1999) The activation of bladder wall afferent nerves. *Exp Physiol*; 84(1): 131-6
23. YAN SUN, TOBY C. CHAI ; Up-Regulation of P2X3 Receptor During Stretch of Bladder Urothelial Cells From Patients With Interstitial Cystitis *The Journal of Urology* Volume 171, Issue 1, January 2004, Pages 448-452
24. Andersson KE (2004) New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: an update. *Urology* 63(3 Suppl 1): 32-41. Review.
25. I. El Mansouri :thèse, l'hyperactivité vésicale ; faculté de médecine et de pharmacie de casablanca, 2003 pages : 18-19.
26. KARL KREDER, ROGER DMOCHOWSKI : *The OveractiBladder Evaluation and Management*, 2007 Informa UK Ltd. P:14
27. KARL KREDER, ROGER DMOCHOWSKI : *The OveractiBladder Evaluation and Management*, 2007 Informa UK Ltd. P:13
28. PIGNE A. Hormones et hyperactivité vésicale. In "L'hyperactivité vésicale", SIFUD, Ed. Elsevier, 1998.
29. Blok BF. Central pathways controlling micturition and urinary incontinence. *Urology* 2002 ; 59 (suppl 5A) : 13-17

30. DeGroatWC, Araki I, VizzardMA, YoshiyamaM, Yoshimura N, Sugaya K et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behav Brain Res* 1998 ; 92 : 127-140
31. Stéphane Molotchnikoff *Physiologie humaine ; A Human perspective ; 2006 ; page 437.*
32. NATHAN P.W. : Sensation associated with micturition. *Br. J. Urol.*, 1956 ; 28: 126-131.
33. BUZELIN J. L'imaturité vésicale. In G. Amarenco et G. Serment "l'hyperactivité vésicale" Ed. Elsevier, 1998.
34. WYNDAELE J.J. : Is impaired perception of bladder filling during cystometry a sign of neuropathy ? *Br. J. Urol.*, 1993 ; 71 : 270-273.
35. WYNDAELE J.J. : The normal pattern of perception of bladder filling during cystometry studied in 38 young healthy volunteers. *J. Urol.*, 1998 ; 160 : 479-481.
36. WYNDAELE J.J., DE WACHTER S. : Cystometrical sensory data from a normal population : comparison of two groups of young healthy volunteers examined with 5 years interval. *Eur. Urol.*, 2002 ; 42 : 34-38.
37. GORGE N.J.R., DIXON J.S. : *Sensory disorders of the Bladder and Urethra.* Berlin : Springer, 1986
38. Fall M, Geirsson G, Lindström S (1995) Toward a new classification of overactive bladders. *Neurourol Urodyn* 14(6): 635-646
39. de Groat WC (1997) A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 50(Suppl 6A): 36-52.
40. Brading AF (1997) A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 50(Suppl 6A): 57-67.

41. Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, Resnick N (2005) Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol* 174(5):1862–1867.
42. Hashitani H, Fukuta H, Takano H, Klemm MF, et al. (2001) Origin and propagation of spontaneous excitation in smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol* Jan 15; 530(Pt 2): 273–86
43. Cheranov SY, Jaggar JH (2004). Mitochondrial modulation of Ca²⁺ sparks and transient K_{Ca} currents in smooth muscle cells of rat cerebral arteries. *J Physiol* 556: 755–71.
44. KARL KREDER, ROGER DMOCHOWSKI : The OveractiBladder Evaluation and Management, 2007 Informa UK Ltd. P:51
45. Charlton RG, Morley AR, Chambers P, et al. (1999) Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. *BJU Int* 84: 953–60.
46. Tanner R, Chambers P, Khadra MH, Gillespie JI The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro. *BJU Int* 85 (9), 1115–1119.
47. de Groat WC, Kruse MN, Vizzard MA, et al (1997) Modification of urinary bladder function after spinal cord injury. *Adv Neurol* 72:347–364
48. Yoshimura N, Seki S, Novakovic SD, et al (2001) The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v) 1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain. *J Neurosci* 21:8690–8696.
49. Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M (1990) Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 425:545–562.

50. Lowe EM, et al. (1997) Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 79: 572-7
51. Farquhar-Smith WP et al. (2002) Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain* 97:11-21
52. Giannantoni A et al. (2005) Botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle reduce nerve growth factor bladder tissue levels in patients affected by neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 173: 330A
53. Sui GP, Wu C, Fry CH (2004) Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. *J Urol* 171(2 Pt 1): 938-43
54. Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD (1999) Urinary incontinence and depression. *J Urol* 162: 82-4.
55. Cornelissen LL, Brooks DP, Wibberley A (2005) Female, but not male, serotonin reuptake transporter (5-HTT) knockout mice exhibit bladder instability. *Auton Neurosci* 122(1-2):107-10 .
56. Archer JS (1999) NAMS/Solvay resident essay award. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause* 6(1): 71-8
57. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, et al. (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* Blok BF, Sturms LM, Holstege G (1997) A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women. *J Comp Neurol* 389:535.
58. k. Hubeaux, M.Jousse, G.Amarengo (2012) hyperactivité vesicale idiopathique de la femme et système nerveux autonome ;progrès en urologie(2012) 22 ;199-206

59. Arya LA, Myers DL, Jackson ND (2000) Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol* 96: 85-9
60. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donalson MMK. The Leicestershire MRC (2003) The association of diet and other lifestyle factor with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int* 92: 69-77
61. Milsom, I., Abrams, P., Cardozo, L., Roberts, R. G., Thuroff, J. and Wein, A. J.: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A populationbased prevalence study. *BJU Int*, 87: 760, 2001
62. R. Caremela, JM. Cornub, J. Kerdraonc, E. Castel-Lacana, C. Bastidee, f, F. Bruyereg, L. Guyh, G. Karsentye, l. Urinary bladder drugs. *Progrès en urologie* (2013) 23, 1271—1286;
63. Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder : a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2012 ; 23 : 983-991.
64. RICHARD F. Les scores symptomatiques dans l'évaluation de l'hyperactivité vésicale. In "l'hyperactivité vésicale", SIFUD, Ed. Elsevier, 1998.
65. AMARENCO G. Evaluation et traitement des dysfonctionnements vésicosphinctériens neurogènes. *Ann. Urol.*, 1993, 27 (6-7) : 313-320.
66. HAAB F., CASTEL E., CIOFU C., COLOBY P., DELMAS U. Physiopathologie et évaluation de l'incontinence urinaire de la personne âgée non institutionnalisée. *Progr. Urol.*, 1999, 9 : 760-766.
67. LEBOEUF L. L'incontinence urinaire chez la femme. *Le Médecin du Québec*, Juillet 2001, volume 36.
68. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder : an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54 : 543-62.

69. Da D, Jackson S, Jennum P, Johnson T, et al. (2002) International Continence Society. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int* 90 Suppl 3: 11-5
70. Madhuyrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith J. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No. : CD005429.
71. Novara G, Galfano A, Secco S. et al. A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drug for Overactive Bladder. *Eur Urol* 2008 ;54 : 740-764.
72. Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol.* 2013;64(1):74-81.
73. Hart WM, Abrams P, Munro V, Retsa P, Nazir J. Cost-effectiveness analysis of solifenacin versus oxybutynin immediate-release in the treatment of patients with overactive bladder in the United Kingdom. *J Med Econ.* 2013;16(10):1246-54.
74. Nazir J, Hart WM. The cost-effectiveness of solifenacin vs. Trospium in the treatment of patients with overactive bladder in the German National Health Service. *J Med Econ.* 2014; 17(6):408-14.
75. Khullar V, Chapple C, Gabriel Z, Dooley J.A. The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urology.* 2006; 68(2 Suppl):38-48
76. Kessler TM., Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbuhr M, Schünemann HJ,

- Kessels AG. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder : a network meta-analytic approach. PloS One 2011 ; 6 : e16718.
77. Maman K, Aballea S, Nazir J. et al. Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the management of Overactive Bladder : A Systematic Literature Review And Mixed Treatment Comparison. Eur 2014 ; 65 : 755-765
78. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and Adverse Events of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder : Network Meta-analyses. Eur Urol 2012 ; 62 : 1040-1060
79. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. et al. Efficacy of Botulinum Toxin-A for Treating Idiopathic Detrusor Overactivity : Results From a Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. J Urol 2007 ; 177 : 2231-2236.
80. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. et al. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity : results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. BJUI 2009 ; 103 : 1509-1515
81. Brubaker L, Kreder K, Richter HE, Lavelle J, Wei JT, Mahajan S et al. Refractory Idiopathic Urge Urinary Incontinence and Botulinum A Injection. J Urol 2008 ; Vol. 180, 217-222

82. Tincello D, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D et al. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women : A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 women (the RELAX Study). *Eur Urol* 2012 ; 62 : 507-514.
83. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P et al. Efficacy and Safety of Low Doses of OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Refractory Idiopathic Overactive Bladder : A multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study (VESITOX). *Eur Urol* 2012 ; 61 : 520-529.
84. Chuang YC, Kaufmann JH, Chancellor DD, Chancellor MB, Kuo HC. Bladder instillation of liposome encapsulated onabotulinumtoxinA improves overactive bladder symptoms: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial *J Urol*. 2014;192(6):1743-9.
85. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, everaert K, Thompson C et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA for Idiopathic Overactive Bladder : A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Dose-Ranging Trial. *J Urol* 2010 ; 184 : 2416-2422.
86. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraison MF, Menefee SA et al. Anticholinergic Therapy vs Onabotulinumtoxin A for Urgency Urinary Incontinence. *N Engl J Med* 2012 ; 367(19) : 1803-1813.
87. Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity : a randomised double-blind placebo controlled trial. *Int J Clin Pract* 2011 ;65 (6) : 698-704.

88. Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE. Preliminary Results of a Dose-Finding Study for Botulinum Toxin-A in Patients With Idiopathic Overactive Bladder : 100 versus 150 Units. *Neurourol urodyn* 2009 ; 28 : 205-208.
89. Flynn MK, Amundsen CL, Peverich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Botulinum A Toxin for Refractory Overactive Bladder. *J Urol* 2009 ; 181 : 2608-2615
90. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P et al. Urodynamic Results and Clinical Outcomes With Intradetrusor Injections of OnabotulinumtoxinA in a Randomized, Placebo-Controlled Dose-Finding Study in for Idiopathic Overactive Bladder. *Neurourol urodyn* 2011 ; 30 : 556-562.
91. Altaweel W, Mokhtar A, Rabah DM. Prospective randomized trial of 100U vs 200U botox in the treatment of idiopathic overactive bladder. *Urol Annals* 2011 ; 3(2) : 66-70.
92. Fowler C, Auerbach S, Ginsberg D, Halle D, Radziszewski P, Rechberger T et al. OnabotulinumtoxinA Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Urinary Incontinence Due to Idiopathic Overactive Bladder : A 36-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Dose-Ranging Trial. *Eur Urol* 2012 ; 62 : 148-157.
93. Chapple C, Stievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C et al. OnabotulinumtoxinA 100 U Significantly Improves All Idiopathic Overactive Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Overactivity Bladder and Urinary Incontinence : A randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur Urol* 2013; 64 : 249-256.

94. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence : Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. J Urol 2013 ; 189 : 2186-2193.
95. Chapple C, Amarenco G, Lopez Aramburu MA, Everaert K, Liehne J, Lucas M et al. A Proof-of-Concept Study : Mirabegron, a New Therapy for Overactive Bladder. Neurourol Urodyn 2013 ; 32 : 1116-1122.
96. Drake MJ, Chapple C, Esen A, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients With an Inadequate Response to Initial 4-week Solifenacin Monotherapy : A randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). Eur Urol 2016 6673 IN PRESS.
97. Chapple C, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. Int Urogynecol J 2013 ; 24 : 1447-1458.
98. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse A et al. A Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of the β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron, in Patients with Symptoms of Overactive Bladder. J Urol 2013 ; 82 (2) : 313-320.4
99. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. J Urol 2013 ; 189 : 1388-1395

100. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. *J Urol* 2013 ;189 : 1388-1395
101. Nitti VW, Khullar V, Van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronerero J, Angulo J et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder : a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract* 2013 ; 67 (7) :619-632.
102. Khullar V, Cambronerero J, Angulo J, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder : a post hoc analysis of randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urology* 2013 ; 13 (45) .
103. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, Castro-Diaz D, Auerbach S, Blauwet MB et al. The efficacy and tolerability of the β 3-Adrenoceptor Agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age and Ageing* 2014; 43 : 666-675.
104. Chapple C, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12-Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a β 3-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder. *Eur Urol* 2013 ;63 : 296-305
105. Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, Rechberger T, Cambronerero J, Halaska M et al. The Efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy : results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol* 2015; 7(4) : 167-179.

106. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina A et al. Combination Treatment with mirabegron and Solifenacin in Patients with Overactive Bladder : Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (Symphony). *Eur Urol* 2015 ; 67 : 577-588
107. Drake MJ, Chapple C, Esen A, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients With an Inadequate Response to Initial 4-week Solifenacin Monotherapy : A randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol* 2016 6673 IN PRESS.
108. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*)2006;(4).
109. Nabi G, Cody J, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*) 2006;(4).
110. Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, Dmochowski R, Cardozo L, Subramanian D et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy : a systematic review of the literature. *J Clin Pract* 2011 ; 65 (5) :567-585
111. Burkhard F.C, Lucas M.G, Berghmans L.C., Bosch J.L.H.R., Cruz F., Lemack G.E., Nambiar A.K., Nilsson C.G., Pickard R.S., Tubaro A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology 2015

112. Freemantle N, Ginsberg D, McCool R, Fleetwood K, Arber M, Khalaf K et al. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder : an indirect treatment comparison. *BMJ open* 2016 ;6 : e009122 IN PRESS doi : 10.1136/BMJOPEN-2015-009122
113. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, Sussman D, Radomski S, Sand P et al. Durable Efficacy and Safety of Long-term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome : Final Results of a 3,5 Years Study. *J Urol* 2016 IN PRESS doi : 10.1016/J.Juro. 2016.03.146.
114. Soyon Lee, Malhotra B, Creanga D, Carlsson M, Glue P. A meta-analysis of the placebo response in muscarinic drug trials for overactive bladder. *BMC Medical Research Methodology* 2009 ; 9 :55.