



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Injections intra-détrusoriennes de toxine botulinique A chez les patients atteints de sclérose en plaques : survie et facteurs de risque d'interruption à 60 mois.

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 08 juin à 16h00
au Pôle Formation
Par Stéphanie DELAVAL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Madame le Docteur Véronique PHÉ

Madame le Docteur Anne BLANCHARD-DAUPHIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Xavier BIARDEAU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

| | |
|------|--|
| ASPI | Auto-sondage propre intermittent |
| BU | Bandelette urinaire |
| BUD | Bilan urodynamique |
| DVS | Dyssynergie vésico-sphinctérienne |
| ECBU | Examen cyto bactériologique des urines |
| EDSS | Expandable disability status scale |
| HAD | Hyperactivité détrusorienne |
| HAV | Hyperactivité vésicale |
| IID | Injection intra-détrusorienne |
| IUE | Incontinence urinaire à l'effort |
| IUU | Incontinence urinaire par urgenturie |
| PP | Primaire progressive |
| RPM | Résidu post-mictionnel |
| RR | Rémittente récessive |
| SEP | Sclérose en plaques |
| SP | Secondairement progressive |
| TB | Toxine botulinique |
| TBA | Toxine botulinique A |
| TVS | Troubles vésico-sphinctériens |

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----------|
| Résumé..... | 1 |
| Introduction..... | 3 |
| I. La sclérose en plaques | 3 |
| A. Épidémiologie et physiopathologie | 3 |
| B. Formes cliniques | 5 |
| C. Diagnostic..... | 6 |
| D. Pronostic | 8 |
| II. Troubles vésico-sphinctériens et Sclérose en plaques | 10 |
| A. Épidémiologie..... | 10 |
| B. Aspects cliniques..... | 11 |
| 1. Troubles de la phase de remplissage | 11 |
| 2. Les troubles de la phase de vidange | 11 |
| C. Présentation urodynamique..... | 12 |
| D. Physiopathologie | 15 |
| 1. Physiologie de la vidange vésicale (22,23)..... | 15 |
| 2. Physiopathologie des TVS | 16 |
| E. Complications..... | 17 |
| 1. Complications infectieuses | 17 |
| 2. Anomalies morphologiques(3,12) | 17 |
| 3. Cancer de la vessie | 18 |
| 4. Autres complications..... | 18 |
| 5. Facteurs de risque | 18 |
| F. Investigations | 18 |
| 1. Calendrier mictionnel(3,12)..... | 18 |
| 2. Le pad-test..... | 19 |
| 3. Débitmétrie et mesure du RPM..... | 19 |
| 4. Analyse d'urine | 20 |
| 5. Échographie réno-vésicale | 20 |
| 6. Surveillance de la fonction rénale | 21 |
| 7. Autres | 21 |
| G. Prise en charge | 21 |
| 1. Mesures générales | 22 |
| a) Le contrôle des apports hydriques | 22 |
| b) Mesures physiques | 22 |
| c) Traitement des troubles ano-rectaux..... | 22 |
| 2. Pris en charge des troubles de la vidange | 22 |
| a) Les auto-sondages propres intermittents (ASPI)..... | 22 |
| b) Cathétérisme à demeure | 23 |
| c) Traitement alpha-bloquant..... | 23 |
| 3. Prise en charge des troubles de la phase de remplissage..... | 23 |
| a) Les anticholinergiques..... | 23 |

| | |
|--|-----------|
| b) Autres traitements médicamenteux | 24 |
| c) Toxine botulinique A (TBA) | 25 |
| d) Neuromodulation | 25 |
| e) Traitements chirurgicaux | 25 |
| 4. Prise en charge d'une DVS | 26 |
| a) Incontinence | 26 |
| b) Toxine botulinique A | 26 |
| III. La toxine botulinique A | 27 |
| A. Techniques | 27 |
| 1. Indications et contre-indications | 27 |
| 2. Bilan pré-injection | 28 |
| a) ECBU | 28 |
| b) Anticoagulants et antiagrégants | 28 |
| c) Apprentissages aux ASPI | 28 |
| 3. Injection | 28 |
| a) Modalité de l'anesthésie | 28 |
| b) Réalisation des injections | 29 |
| c) Suivi post opératoire | 29 |
| B. Historique | 30 |
| Matériels et méthodes | 33 |
| I. Type d'étude | 33 |
| II. Population | 33 |
| A. Critères d'éligibilité | 33 |
| B. Critères de non-inclusion | 34 |
| III. Recueil et analyse des données | 34 |
| A. Identification des patients éligibles | 34 |
| B. Recueil de données | 34 |
| IV. Critères de jugement | 37 |
| A. Critère principal | 37 |
| B. Critères secondaires | 37 |
| 1. Score EDSS à l'introduction de la toxine : | 37 |
| 2. Forme de la sclérose en plaque : | 37 |
| 3. Âge au diagnostic : | 37 |
| 4. Sexe : | 38 |
| V. Analyse statistique | 38 |
| Résultats | 40 |
| I. Population | 40 |
| II. Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 5 ans | 45 |
| III. Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 5 ans : évaluation par sous-groupe | 47 |
| A. Selon le score EDSS (Figure 16) | 47 |
| B. Selon la forme de la SEP | 48 |
| C. Selon l'âge au diagnostic | 49 |
| D. Selon le sexe | 50 |
| IV. Facteurs de risque d'arrêt des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois | 51 |
| Discussion | 53 |

| | |
|---|-----------|
| I. Résultats principaux..... | 53 |
| II. Connaissances actuelles | 53 |
| III. Limites de l'étude | 55 |
| IV. Implication en pratique clinique..... | 56 |
| V. Implication pour la recherche | 57 |
| Conclusion | 58 |
| Références bibliographiques..... | 59 |
| Annexes..... | 64 |

RESUME

Contexte : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative. Son évolution est fréquemment marquée par l'apparition de troubles vésico-sphinctériens dont les injections intra-détrusoriennes de toxine botulinique A (TBA) constituent un des traitements clés. Aucune étude n'a évalué le devenir à moyen terme des patients atteints de SEP après l'initiation d'un tel traitement. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie et de rechercher les facteurs de risque d'interruption à 60 mois des patients atteints de SEP après une première injection intra-détrusorienne de TBA.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, longitudinale, multicentrique. Tous les patients atteints d'une sclérose en plaques, ayant bénéficié d'une première injection intra-détrusorienne de TBA entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011, dans un centre de référence français en neuro-urologie, et suivis au moins 60 mois, étaient éligibles. La survie à 60 mois des injections intra-détrusoriennes de TBA était analysée de manière globale, et en fonction du score EDSS et de la forme de la sclérose en plaques lors de l'initiation du traitement, de l'âge au diagnostic ainsi que du sexe à l'aide d'un test du Log-Rank.

Résultats : Parmi les 152 patients initialement éligibles, 89 ont finalement été inclus. À 60 mois, les injections intra-détrusoriennes de TBA étaient toujours poursuivies chez 69 patients (77,53%). Ainsi, 20 patients ont interrompu le traitement, 7 (35%) pour une perte d'efficacité et 13 (65%) pour une difficulté à réaliser les auto-sondages. L'arrêt des injections intra-détrusoriennes de TBA dans les 60 mois était

significativement plus élevé chez les patients présentant un score EDSS ≥ 6 lors de la première injection (66,67% vs 96,88% $p=0,0014$). En analyse multivariée, le score EDSS était un facteur de risque indépendant d'interruption du traitement à 60 mois (OR 1,991 (95% IC : 1,222 - 3,244) ; $p = 0,0057$). Chez les patients présentant une forme progressive, l'arrêt des injections était aussi plus fréquent, comparé aux patients présentant une forme rémittente. Il n'existait cependant pas de différence significative. De même, concernant le sexe et l'âge à l'initiation du traitement, aucune différence significative n'était mise en évidence.

Conclusion : Chez les patients atteints d'une sclérose en plaques, la poursuite à 60 mois des injections intra-détrusoriennes de TBA est corrélée au score EDSS à l'initiation du traitement.

INTRODUCTION

I. La sclérose en plaques

A. Épidémiologie et physiopathologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative fréquente qui atteint le sujet jeune (âge au diagnostic compris entre 20 et 40 ans) (1). Elle est plus fréquente chez la femme (rapports femme-homme à 3:1) (2). Les hommes développent la maladie légèrement plus tardivement et avec une progression plus rapide. La prévalence est de 108 cas pour 100.000 habitants en Europe (3). Un gradient nord-sud est observé au niveau mondial. Elle prédomine dans les populations de race blanche, essentiellement en Scandinavie et dans le Nord de l'Europe (1).

L'étiologie et le mécanisme physiopathologique sont mal connus. La SEP est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central probablement d'origine auto-immune. Des facteurs environnementaux tels que l'Epstein-Barr Virus, les rayonnements ultra-violets, le tabac, un déficit en vitamine D ont été décrit comme potentiellement à risque (1,4,5). Il a également été retrouvé une susceptibilité génétique associée à HLA-DRB1, les récepteurs de l'interleukine-7 et de l'interleukine-2 (1). Le risque de développer une sclérose en plaques résulte donc d'une interaction complexe entre facteurs génétiques prédisposant et facteurs environnementaux.

Son mécanisme immunologique est complexe. Il implique les lymphocyte T CD4, T CD8 ainsi que les lymphocyte B, macrophages et microglies (4). Par une activation en cascade, ces cellules vont venir attaquer la myéline et les oligodendrocytes responsable de la synthèse de la gaine de myéline (figure 1). Il en résulte donc une démyélinisation ainsi que des lésions axonales primitives ou secondaires. La réaction

inflammatoire, qui entraîne un œdème local, contribue également aux dommages neurologiques. Cette démyélinisation provoque donc un ralentissement ou une perte de l'influx nerveux axonale (1). Ces lésions sont réparties dans l'ensemble du système nerveux centrale au niveau de la substance blanche et du cortex cérébral.

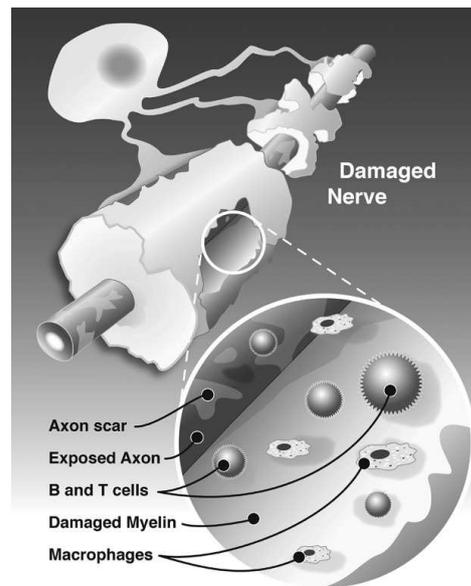


Figure 1 : Physiopathologie du mécanisme lésionnel axonal dans la sclérose en plaques.(1)

A l'examen anatomopathologique on visualise de multiples plaques démyélinisées réparties sur l'ensemble du système nerveux central. Les premières descriptions anatomiques ont été réalisées par Cruveilhier (1835-1842) et par Carswell (1838).

B. Formes cliniques

Les premières descriptions cliniques sont le fruit du travail de Charcot et Vulpian (1868) (6).

L'évolution de la maladie est très variable selon les formes cliniques. Elle est le reflet de l'interaction entre les poussées et l'aggravation progressive de la maladie. Les poussées sont caractérisées par l'apparition brutale, subaiguë de symptômes sur quelques heures voire quelques jours, récupérant complètement ou partiellement. La progression, quant à elle, correspond à l'évolution continue de symptômes neurologiques, sans récupération, sur une période d'au moins 6 mois (7). La sclérose en plaques évolue donc selon différents modes avec l'installation plus ou moins rapide d'un handicap.

Différentes formes cliniques sont décrites (1,3,7) (figure 2):

- La forme **rémittente-récurrente (RR)**, la plus fréquente, à la phase initiale chez environ 85% des patients. Cette forme est caractérisée par l'évolution exclusivement par poussées, suivies d'une récupération complète ou partielle. Elle débute le plus souvent vers 30 ans. Il n'y a pas de progression entre les poussées.
- La forme **secondairement progressive (SP)** : environ 40-50% des patients vont développer une phase d'évolution progressive après une période plus ou moins longue, 10 à 20 ans en moyenne.
- La forme **primaire-progressive (PP)** atteint environ 10-15% des patients, plus souvent chez les hommes et d'apparition un peu plus tardive (40 ans). L'évolution est progressive d'emblée et peut être entrecoupée de poussées. Dans ce cas elle est appelée progressive-récurrente.

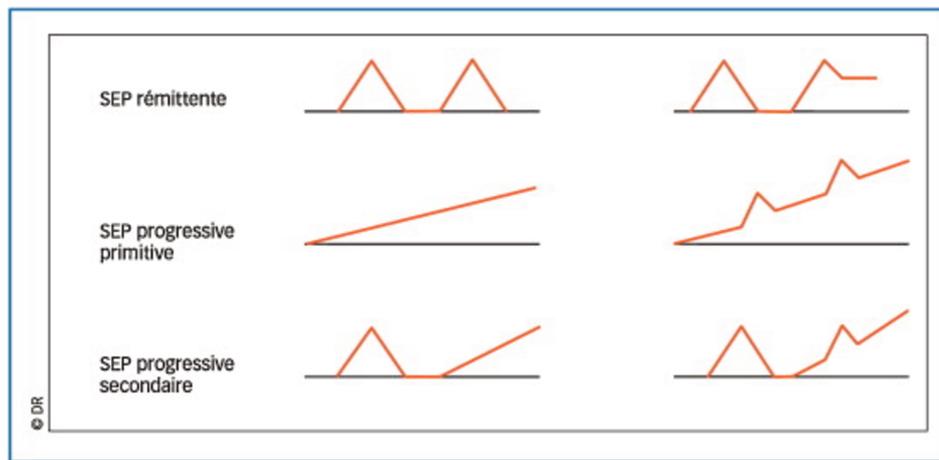


Figure 2 : Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques (8)

C. Diagnostic

Le diagnostic repose sur les critères de Mac Donald, qui caractérisent une dissémination temporelle et spatiale des lésions au sein du système nerveux central (1,7). Il est donc défini par la succession d'au moins deux évènements neurologiques dans le temps et affectant des zones distinctes du système nerveux central.

La démarche diagnostique s'appuie sur un faisceau d'arguments tirés de l'interrogatoire et l'anamnèse, de l'examen clinique et surtout neurologique mais aussi certains examens paracliniques :

- L'analyse du liquide cérébro-spinal ; elle permet de mettre en évidence l'inflammation au niveau du système nerveux central. Présence de bandes oligoclonales à l'électrophorèse des protéines (90-95% des cas), élévation de l'index IgG, protéinorachie augmentée, cytorachie augmentée composée de leucocytes (plasmocytes et lymphocytes).
- Potentiels évoqués (de moins en moins pratiqués), consistent en la mesure de la conduction nerveuse le long des circuits afférents du système nerveux

central, après stimulation des récepteurs sensitifs (les plus utilisés sont les potentiels évoqués visuels).

- L'IRM cérébrale et médullaire (Figure 3) est l'examen de choix pour le diagnostic de sclérose en plaques. Différentes séquences permettent de détecter plusieurs aspects de la maladie. Les lésions apparaissent sous formes d'hyper signaux au niveau de la substance blanche en séquence T2 ou en FLAIR. En T1, peuvent être visualisées les lésions anciennes qui apparaissent en hyposignal (« trous noirs »), ou une atrophie séquellaire de la maladie. Les lésions récentes apparaissent en hyper signal T1 après injection de gadolinium, témoignant d'une brèche au niveau de la barrière hémato-méningée.

Les lésions sont majoritairement visualisées au sein de la substance blanche péri ventriculaire, du corps calleux et de la fosse postérieure. Elles sont classiquement disséminées dans le temps et dans l'espace (1).

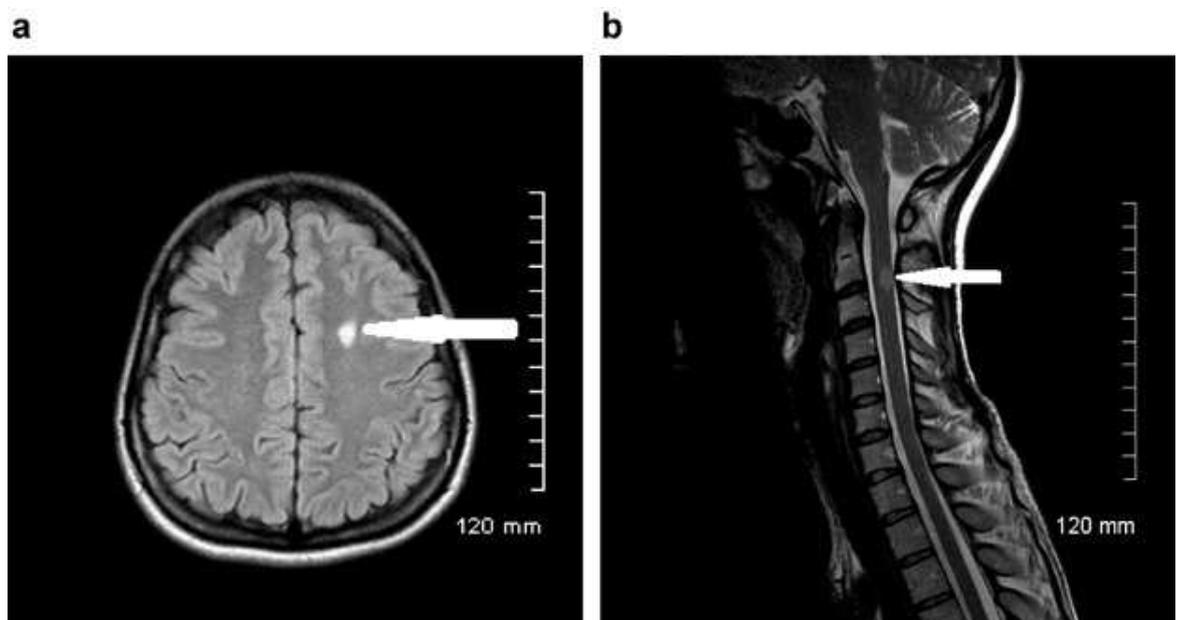


Figure 3 : (a, b) Lésions typiques de SEP en IRM.

D. Pronostic

Le pronostic de la sclérose en plaques est très variable et imprévisible. Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) est le principal outil de mesure clinique afin d'évaluer l'évolution des patients (9). Ce score est divisé en 8 critères fonctionnels : fonctions pyramidale, cérébelleuse, la fonction du tronc cérébral, sensitive, sphinctérienne (ano-rectale et vésico-sphinctérienne), visuelle et mentale. Il mesure le déficit fonctionnel et évalue la déambulation (3). Il évalue le handicap de façon objective et globale, et est coté de 0 à 10 (figure 4) (Annexe1).

Le délai médian pour atteindre un stade 4 selon l'échelle EDSS, qui correspond à une gêne à la marche, sans aide, avec un périmètre de marche qui reste supérieur à 500m, est de 8 ans. Le délai médian pour atteindre un EDSS à 6 (marche avec une canne, périmètre de 100m sans arrêt) est de 15-20 ans ; 30 ans pour un EDSS à 7 (fauteuil roulant).

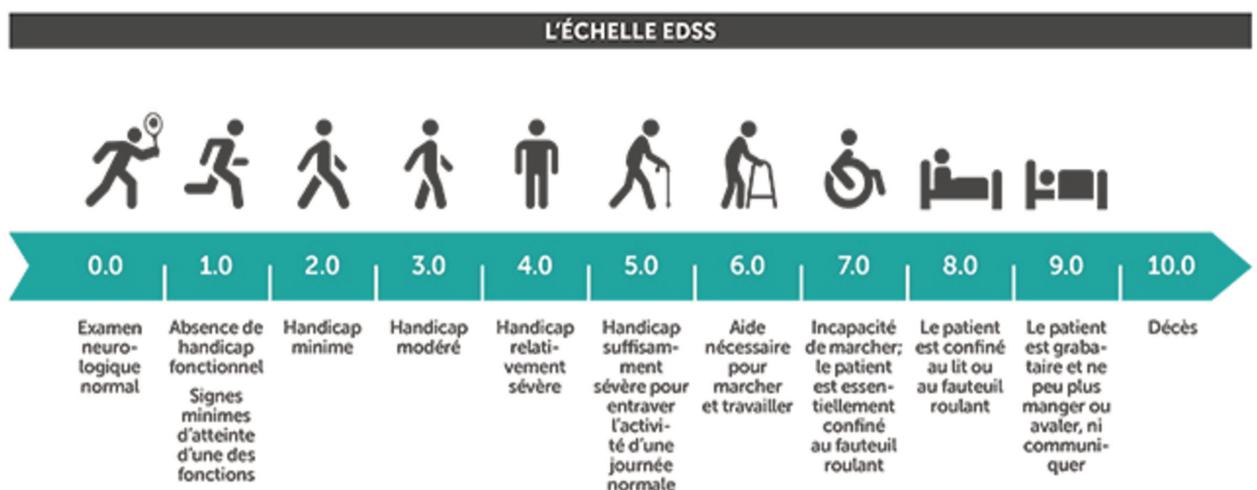


Figure 4 : Score EDSS

Il existe des facteurs pronostiques comme le sexe, l'âge de début de la maladie, le déficit résiduel après la première poussée, le nombre de poussées lors des 2 premières années.

Les facteurs de bon pronostic sont donc plutôt : un âge jeune au moment du diagnostic de la maladie, une forme rémittente, le sexe féminin, une atteinte visuelle ou sensitive, moins de deux poussées la première année, une récupération complète après les poussées.

A l'opposé, le sexe masculin, une forme primaire progressive, débutant après 40 ans, avec une atteinte motrice ou cérébelleuse, des poussées de résolution incomplète, un délai court entre les poussées sont de mauvais pronostic.

II. Troubles vésico-sphinctériens et Sclérose en plaques

A. Épidémiologie

Les troubles vésico-sphinctériens (TVS) sont très fréquents dans la sclérose en plaques. Ils sont polymorphes et apparaissent dans 96% des cas dans les dix premières années suivant le diagnostic (6). Ils sont parfois présents dès le début de la maladie (2 à 6% des cas). La prévalence des TVS est de 30 à 96% selon la forme de la SEP, la durée d'évolution de la maladie, le degré de handicap (2,10–12). Le caractère inaugural des TVS est corrélé avec leurs sévérités clinique et urodynamique, et augmente la morbidité urinaire (12).

Les TVS représentent un problème clinique majeur et handicapent de manière significative les patients atteints de SEP. Ils impactent sévèrement la qualité de vie des patients et affectent leurs relations sociales et leurs activités quotidiennes (3,13,14). Ils ont donc un impact psycho-social important, mais également économique car nécessitent des soins et souvent des prises en charge en hospitalisation (12).

B. Aspects cliniques

La symptomatologie urinaire a été décrite pour la première fois par Oppenheim en 1889. Comme la SEP, les TVS se caractérisent par l'hétérogénéité de leur présentation clinique et de leur évolution. Un patient peut souffrir aussi bien de troubles de la phase de vidange (signes obstructifs) que de la phase de remplissage (signes irritatifs) ou des deux à la fois (50% des cas) (15).

1. Troubles de la phase de remplissage

Aussi appelés hyperactivité vésicale (HAV), les troubles de la phase de remplissage peuvent être caractérisés par une urgenturie, une pollakiurie diurne, une nycturie et/ou une incontinence urinaire par urgenturie (IUU). Elle est présente dans 37 à 99% des cas (3,12,16–18). L'HAV retentit beaucoup sur la vie sociale des patients et amène jusqu'à l'isolement social et même à la dépression (15). La nycturie altère également la qualité du sommeil des patients et entraîne une fatigue non seulement physique mais aussi émotionnelle et mentale. Il existe également des troubles de sensibilité avec une hypo-sensibilité vésicale dans 75% des cas. L'incontinence urinaire d'effort (IUE) est aussi fréquemment rencontrée et souvent associée à l'IUU (incontinence urinaire mixte).

2. Les troubles de la phase de vidange

Ils sont aussi très fréquemment rencontrés (34-79% des cas) et incluent un jet hésitant, haché, faible, une dysurie, une rétention urinaire chronique ou aigue, une miction en 2 temps, une sensation de mauvaise vidange vésicale. Seule une mesure du résidu post mictionnel permet de préciser la vidange vésicale de manière objective.

C. Présentation urodynamique

Le bilan urodynamique (BUD) comporte une débitmétrie initiale avec mesure du résidu post mictionnel (RPM), une profilométrie urétrale, une cystomanométrie qui peut être associée à un électromyogramme sphinctérien. La symptomatologie n'est absolument pas informative du type de TVS, ni de la sévérité de l'atteinte urologique (19). Le bilan urodynamique est donc un élément clé dans l'évaluation initiale des TVS chez les patients atteints de sclérose en plaques afin de mettre en évidence les situations à risque pour le haut appareil. Il permet également de comprendre le fonctionnement vésico-sphinctérien afin de proposer un traitement adapté.

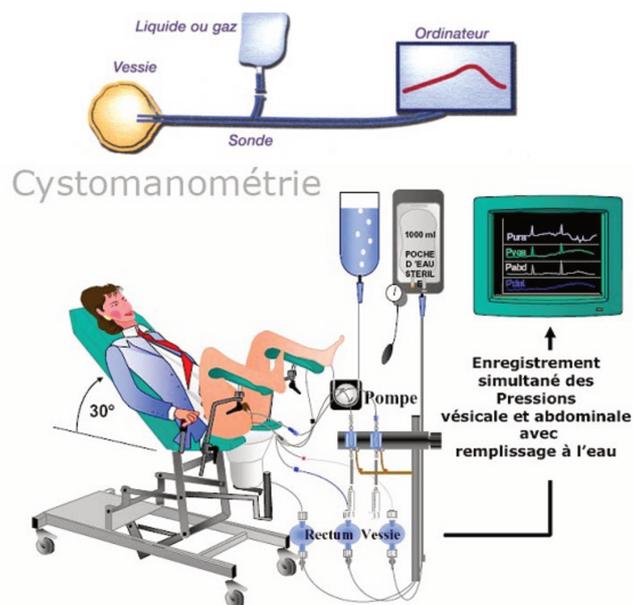


Figure 5 : Le bilan urodynamique

L'hyperactivité détrusorienne (HAD) (70%) et la dyssynergie vésico-sphinctérienne striée (DVS) (25%) sont les anomalies urodynamiques les plus fréquemment retrouvées (20). Elles sont associées dans 50% des cas. On peut également constater une hypoactivité détrusorienne ou une acontractilité (8-70%), un

trouble de la compliance chez 7 à 10% des patients (20). Chez ces patients symptomatiques, la cystomanométrie peut être normale dans 30% des cas (6).

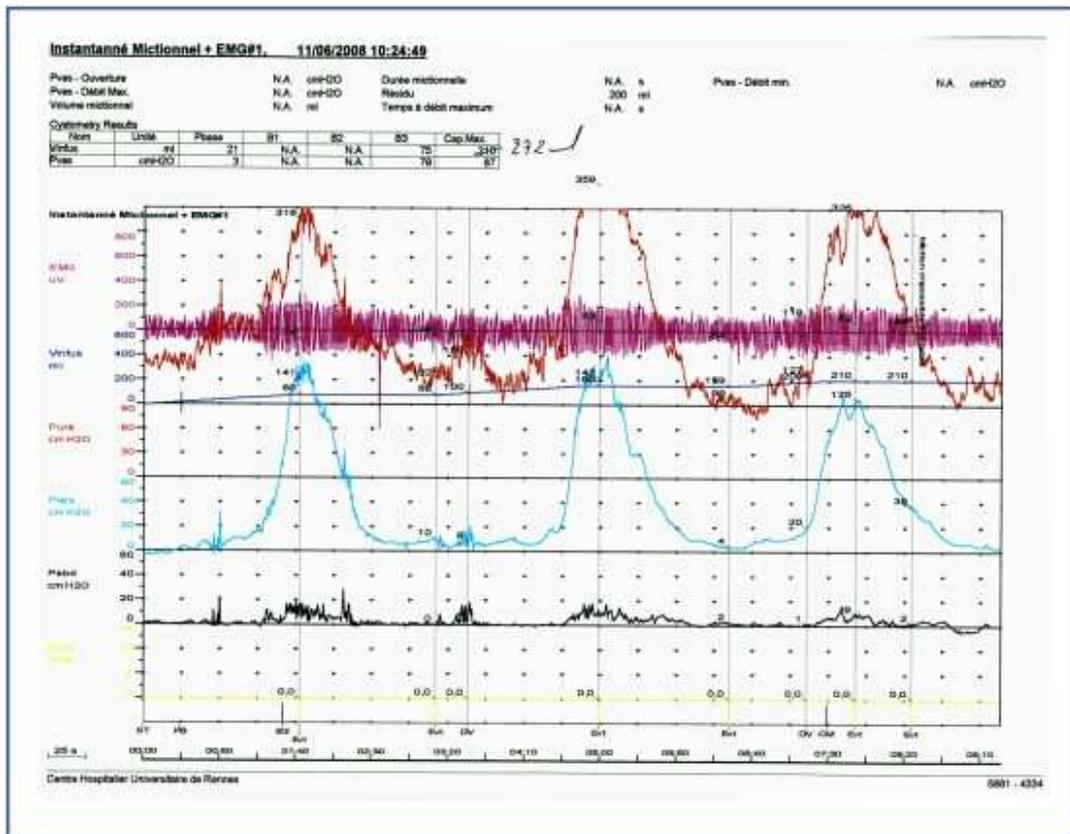


Figure 6 : Bilan urodynamique chez un patient atteint de SEP, Hyperactivité détrusorienne

L'HAD est l'anomalie urodynamique la plus fréquemment retrouvée chez les patients se plaignant de troubles de la phase de remplissage (urgenturie, IUU, pollakiurie). Elle est caractérisée par des contractions involontaires du détrusor lors de la phase de remplissage, elles peuvent être spontanées ou provoquées (21).

Chez les patients se plaignant de troubles de la phase de vidange, on peut aussi bien retrouver une HAD qu'une hypoactivité détrusorienne ; il existe également souvent une DVS.

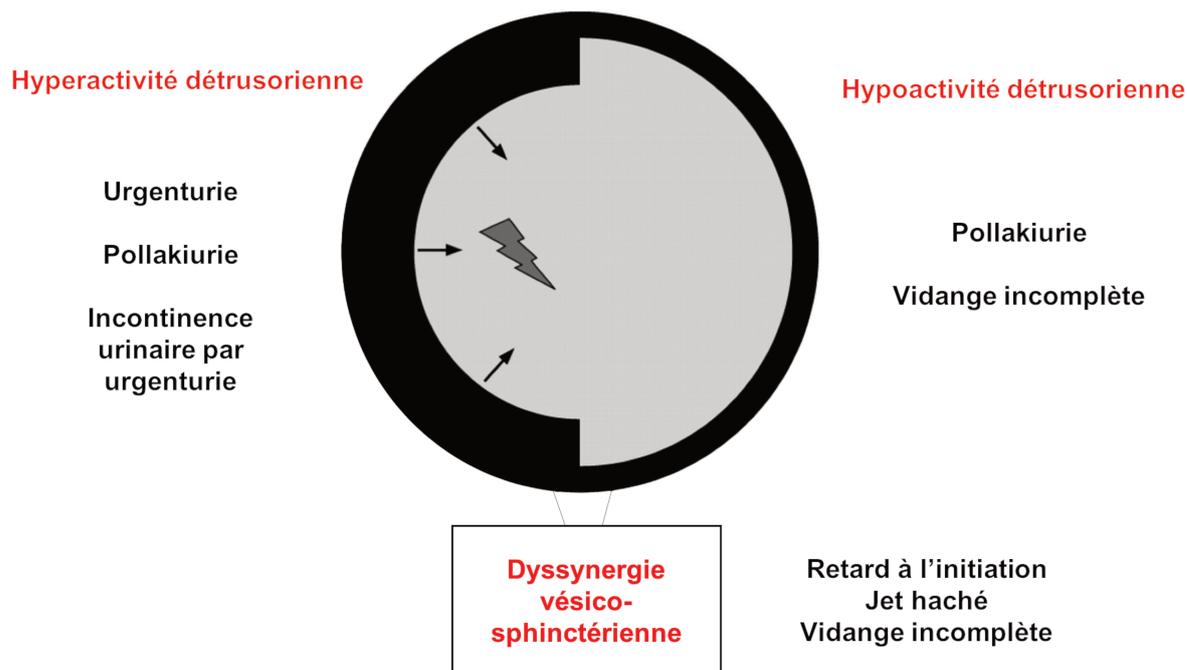


Figure 7 : Troubles vésico-sphinctériens et anomalies urodynamiques dans la sclérose en plaques (2)

Les TVS et les anomalies urodynamiques évoluent avec le temps ainsi qu'avec la progression de la maladie et du handicap. En revanche, lorsqu'une DVS est objectivée, elle perdure dans le temps sans modification. Le BUD est donc non seulement indispensable lors de l'analyse initiale, mais également à chaque changement thérapeutique ou à chaque modification de symptomatologie (6).

Les anomalies urodynamiques ne semblent pas être corrélées avec le type de SEP, l'âge du patient, la durée d'évolution de la maladie ni le degré de handicap. L'apparition d'une DVS signe un tournant dans l'évolution de la maladie (6).

D. Physiopathologie

1. Physiologie de la vidange vésicale (22,23)

Les fonctions vésicale et sphinctérienne sont contrôlées par des voies neurologiques du système nerveux autonome et du système nerveux somatique entre lesquelles existent de nombreuses connections et mécanismes de régulation réciproque. Le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) permet d'assurer en opposition la continence et la vidange vésicale.

Le centre parasympathique de la moelle sacrée (S2-S4) permet la contraction détrusorienne.

Le centre sympathique dorso-lombaire (T11-L2) permet via les récepteurs β présents sur la vessie une relaxation des fibres musculaires lisses de la vessie. Il permet via les récepteurs α une contraction du col vésical et du sphincter lisse.

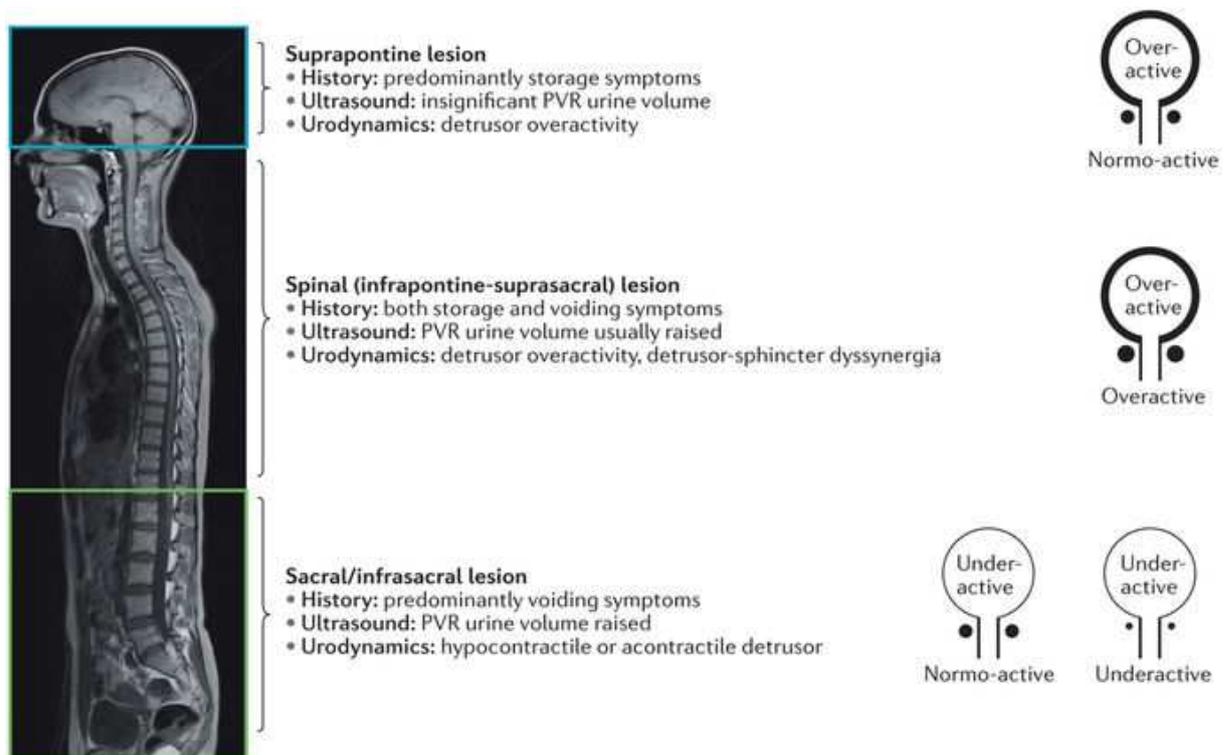
Le système somatique sacré (S2-S4) se situe dans le noyau d'Onulf, plus précisément dans la corne antérieure de S2 à S4 et permet de contrôler le sphincter strié.

Au cours de la miction normale, la contraction détrusorienne est médiée par l'activation du centre parasympathique de la moelle sacrée (via l'acétylcholine), l'inhibition du centre sympathique permet quant à elle une relaxation du col vésical et du sphincter lisse afin de diminuer les résistances urétrales.

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

3. Physiopathologie des TVS

Selon l'atteinte du SNC et sa localisation, il existe des TVS caractéristiques. Les lésions sous-corticales entraînent une HAD, les lésions médullaires une HAD associée à une DVS. Compte tenu de la multitude d'atteinte neurologique possible, il est souvent difficile de prédire la localisation de la lésion en fonction de la typologie du TVS. Plus les lésions sont caudales, plus elles sont à risque d'entraîner des TVS. Les TVS sont en générale causés par des lésions médullaires. La DVS serait le reflet d'une lésion située au niveau de la moelle cervicale, l'hypoactivité détrusorienne, plutôt d'une lésion pontique (3).



Nature Reviews | Urology

Figure 8 : Modèle de TVS selon l'atteinte neurologique (3)

E. Complications

On retrouve moins de complications des TVS dans la SEP que dans les autres pathologies neurologiques (3).

1. Complications infectieuses

Les infections du bas appareil urinaire sont retrouvées chez 30% des patients et peuvent survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie (12,24) . La probabilité de développer une infection du tractus augmente avec la durée d'évolution de la maladie et avec l'EDSS (24).

La présence d'un résidu post mictionnel significatif (>300ml), le sexe féminin, le cathétérisme vésical, les pressions vésicales élevées apparaîtraient être des facteurs de risque de complications infectieuses (12).

Les infections urinaires sont l'un des principaux motifs d'hospitalisation des patients atteints de SEP (30-50%). Les pyélonéphrites surviennent chez environ 9 % des patients.

2. Anomalies morphologiques (3,12)

Chez environ 30% des patients sont mis en évidence des dégradations morphologiques du bas appareil avec des diverticules vésicaux, des trabéculations, un épaissement de la paroi vésicale.

Le haut appareil est également souvent atteint avec une urétérohydronéphrose (8%), un reflux vésico-urétéral (5%), témoins des régimes de haute pression au sein de la cavité vésicale.

3. Cancer de la vessie

Plusieurs publications relèvent un risque plus élevé de cancer de vessie dans la population atteinte de SEP que dans la population générale surtout chez les patients ayant été traités par cyclophosphamide ou porteur d'un cathétérisme vésical au long cours (12).

4. Autres complications

Les lithiases vésicales et du haut appareil seraient également plus fréquentes chez les patients atteints d'une sclérose en plaques.

L'insuffisance rénale, quant à elle, reste une complication exceptionnelle. Le risque de développer une insuffisance rénale chez les patients atteints de sclérose en plaques est équivalent à celui dans la population générale.

5. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de développer ces complications ont été identifiées : l'HAD, les pressions vésicales élevées, la présence d'un cathéter vésical à demeure (sonde vésicale ou cathéter sus-pubien) et la durée d'évolution de la maladie (3,12,25).

F. Investigations

1. Calendrier mictionnel (3,12)

Le calendrier mictionnel permet de relever sur 3 jours, en temps réel, la fréquence des mictions et leur volume, les fuites urinaires et le type de fuite (urgenturie ou non). Il peut également collecter les apports hydriques sur 24 heures. Associé à l'interrogatoire, il est donc primordial lors de l'évaluation initiale chez les patients

symptomatiques ou non, afin d'envisager la suite de la prise en charge et ensuite lors de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement introduit.

Il peut donc mettre en évidence de façon objective une pollakiurie diurne, une nycturie, une incontinence urinaire par urgenterie, des anomalies comportementales (apports hydriques excessifs, de soda ou café par exemple).

| Catalogue Mictionnel | Jour 1 | | | Jour 2 | | | Jour 3 | | | | | |
|----------------------|---------|--------|-----------|--------------|---------|--------|-----------|--------------|---------|--------|-----------|---|
| | Horaire | Volume | Evénement | | Horaire | Volume | Evénement | | Horaire | Volume | Evénement | |
| | | | F | M | | | F | M | | | F | M |
| | | | | | | | | | | | | |
| Total | | | | Total | | | | Total | | | | |

Figure 9 : Calendrier mictionnel (26)

2. Le pad-test

Le pad-test ne peut être réalisé qu'en cas de fuites. Il permet d'évaluer objectivement les fuites sur 24 heures, en pesant les protections avant et après les avoir retirées.

3. Débitmétrie et mesure du RPM

La débitmétrie permet d'objectiver en consultation et de façon rapide un trouble de la vidange vésicale (dysurie, faiblesse du jet, jet haché). Il est généralement associé à une mesure du résidu post mictionnel. Si celui-ci est significatif (>200-300ml), il est nécessaire d'envisager un apprentissage aux auto-sondages propres intermittents

(ASPI) afin de permettre une bonne vidange vésicale, et d'éviter les infections urinaires ou la formation de lithiase endo-vésicale.

Ils sont à réaliser chez chaque patient, même s'il ne rapporte aucune plainte fonctionnelle (12).

4. Analyse d'urine

La réalisation d'une bandelette urinaire (BU) +/- associée à un examen cytbactériologique des urines (ECBU) est indispensable lors de l'évaluation initiale de chaque patient symptomatique ou lors de l'apparition ou aggravation de signes neurologiques et urologiques, afin d'éliminer une cause infectieuse.

La bandelette a une très bonne valeur prédictive négative (98%), donc permet d'éliminer une infection urinaire si elle est négative. En revanche elle possède une valeur prédictive positive assez faible (50%), il est donc nécessaire d'envoyer un ECBU en cas de BU positive aux nitrites ou aux leucocytes, en particuliers chez les patients sondés à demeure ou réalisant des ASPI (3).

Les patients sondés à demeure ou réalisant des ASPI sont très souvent colonisés de façon chronique. Un ECBU positif est donc informatif, seulement en cas d'apparition aiguë de signes neurologiques, urologiques ou de fièvre (24).

5. Échographie réno-vésicale

Également indispensable lors du bilan initial de tout patient atteint d'une sclérose en plaques, l'échographie réno-vésicale permet de rechercher une dilatation du haut appareil urinaire, des lithiases rénales ou vésicales et de mesurer le résidu post mictionnel.

6. Surveillance de la fonction rénale

Le calcul de la clairance de la créatinine, basé sur la créatininurie des 24 heures est la méthode d'évaluation de la fonction rénale la plus adaptée.

7. Autres

On peut également réaliser une cystoscopie chez les patients à risque de cancer de vessie ou ayant présenté un épisode d'hématurie, à la recherche d'une éventuelle lésion suspecte. La cystoscopie permet également de faire le bilan d'infection urinaire à répétition, afin de confirmer la présence de diverticules ou de lithiase vésicale (3,12).

La cystographie rétrograde et permictionnelle quant à elle permet d'éliminer un reflux vésico-urétéral chez des patients présentant une urétéro-hydronephrose ou des pyélonéphrites à répétitions (3,12).

G. Prise en charge

L'objectif de la prise en charge des TVS est de protéger le haut appareil, assurer la continence et donc restaurer la qualité de vie des patients (27).

Le plan de soin des patients doit être établi en tenant compte du caractère évolutif de leurs troubles urologiques et neurologiques (6).

Chaque traitement doit être considéré en fonction du degré de handicap et d'indépendance du patient, de ses capacités intellectuelles, de sa sexualité et de sa motivation.

1. Mesures générales

a) Le contrôle des apports hydriques

Les patients présentant une HAV, vont spontanément tendre à diminuer leurs apports hydriques afin de diminuer le risque de fuite. Il est donc nécessaire de maintenir une hydratation quotidienne de 1,5 à 2 litres d'eau en moyenne, afin de diminuer le risque de formation lithiasique et de lutter contre la constipation (2).

b) Mesures physiques

Certaines techniques de rééducation vésico-sphinctérienne comme le biofeedback, l'électrostimulation fonctionnelle ou la rééducation comportementale (26) peuvent avoir un effet bénéfique et diminuer les fuites par urgenturie à condition d'avoir une commande intacte des muscles du périnée (2,15,27).

c) Traitement des troubles ano-rectaux

Il convient également de traiter une constipation coexistante.

2. Pris en charge des troubles de la vidange

a) Les auto-sondages propres intermittents (ASPI)

Les ASPI sont recommandés en cas de RPM supérieur à 100 ml ou de plus d'un tiers de la capacité vésicale (2,15,28). La fréquence habituelle est de 5 à 6 sondages par jour, afin de ne pas dépasser des volumes de 400-500ml (27).

Les hétérosondages peuvent être envisagés si les ASPI ne sont pas réalisables par le patient lui-même. En effet, les troubles de la dextérité, les troubles cognitifs, la spasticité des membres inférieurs et une mobilité réduite peuvent empêcher la bonne

réalisation des ASPI (15). Chez ces patients, peut être proposé une dérivation urinaire continente (Casale, Mitrofanoff) (3).

L'apprentissage aux ASPI est donc proposé aux patients ne parvenant pas à assurer une vidange vésicale complète (hypo contractilité détrusorienne, DVS).

b) Cathétérisme à demeure

Chez les patients ne pouvant réaliser les ASPI ou présentant une incontinence urinaire réfractaire, peut être proposé un cathétérisme vésical à demeure par sonde vésicale ou cathéter sus-pubien. Cette solution doit rester temporaire en raison du haut risque de complication : sepsis urinaires, traumatismes urétraux, calcifications, épisodes d'obstruction, cancer de vessie.

c) Traitement alpha-bloquant

Les traitements alpha-bloquants réduiraient le RPM, même si leur efficacité n'est pas aussi significative en pratique (2). Ils auraient une action chez les hommes principalement, en agissant sur la part obstructive liée à une hypertrophie bénigne prostatique.

3. Prise en charge des troubles de la phase de remplissage

a) Les anticholinergiques

Il existe de nombreux traitements anticholinergiques et représentent le traitement de première ligne de l'HAD.

Les anticholinergiques diminuent les épisodes d'urgenteries, améliorent la continence, augmentent la capacité vésicale, diminuent de façon significative les pressions détrusorienne maximales, et améliorent également significativement la qualité de vie des patients.

Leurs effets indésirables peuvent être : un syndrome sec (bouche sèche), une constipation, une aggravation du RPM, l'apparition de troubles cognitifs. Les patients doivent donc être informés des potentiels effets indésirables. Il est recommandé de contrôler le RPM avant l'introduction d'un anticholinergique. En effet ils risquent d'exacerber un RPM préexistant. De plus, en cas de RPM significatif, une HAD peut persister malgré l'efficacité du traitement (15). Ils sont donc souvent associés aux ASPI.

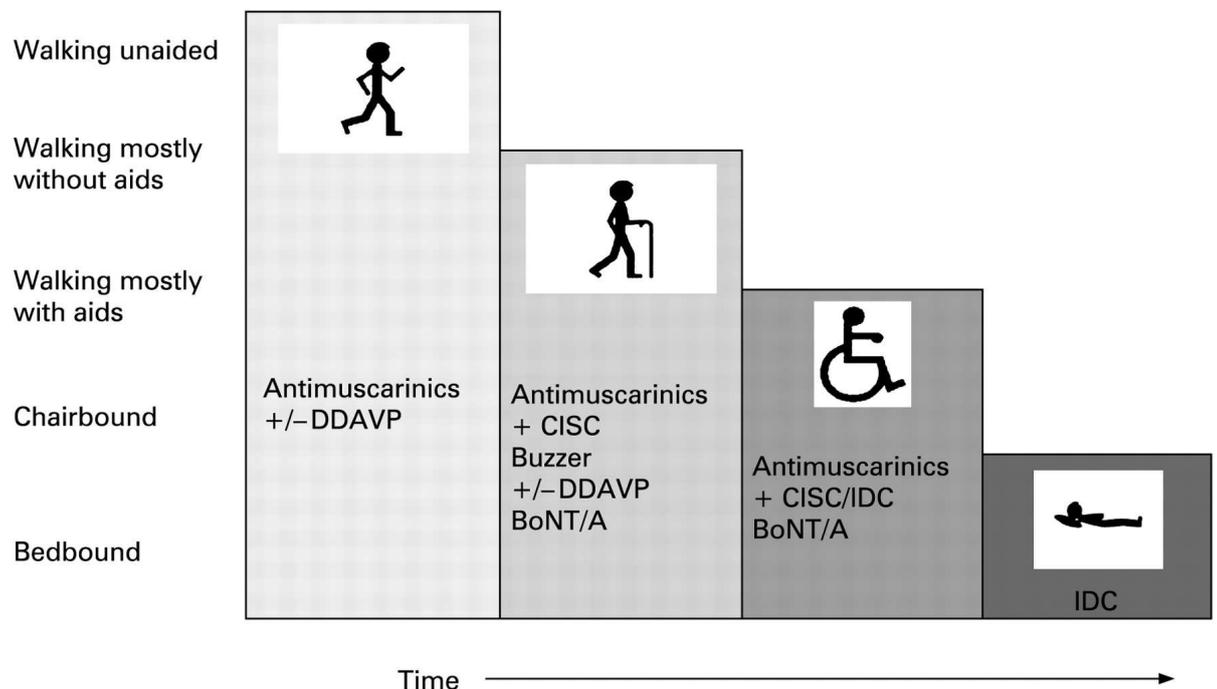


Figure 10 : Options thérapeutiques en fonction du handicap du patient

b) Autres traitements médicamenteux

La desmopressine diminue les épisodes de nycturie ou d'énurésie.

Les agonistes des récepteurs B3 adrénergiques peuvent également avoir une efficacité sur l'HAV et l'HAD (27).

c) Toxine botulinique A (TBA)

La toxine botulinique A a montré une efficacité sur l'HAD d'origine neurologique résistante au traitement de première ligne (anticholinergiques). Son mécanisme est incertain : elle inhiberait la libération des vésicules d'acétylcholine au niveau des synapses des motoneurones, mais inhiberait également la libération des neurotransmetteurs au niveau des voies de signalisation afférentes (15).

La TBA, injectée au niveau du détrusor a montré une efficacité clinique, urodynamique et également sur la qualité de vie des patients. Son principal effet indésirable est une élévation du RPM et impose l'apprentissage aux ASPI (27).

Les injections intra-détrusoriennes de TBA sont donc recommandées chez les patients présentant une HAD réfractaire aux anticholinergiques et pouvant effectuer les ASPI.

d) Neuromodulation

La stimulation des nerfs périphériques a montré une efficacité sur l'HAV. Les plus répandues sont la neuromodulation sacrée (S3) et la neurostimulation tibiale postérieure. Leurs mécanismes d'action sont mal connus.

e) Traitements chirurgicaux

Si l'HAD demeure résistante ou si le patient ne peut plus effectuer les ASPI, différents traitements chirurgicaux peuvent être proposés comme l'entérocystoplastie d'agrandissement associée ou non à une dérivation urinaire cutanée continente, ou la cystectomie sus trigonale associée à une dérivation urinaire non continente (Bricker) (15).

4. Prise en charge d'une DVS

a) Incontinention

L'objectif principal de ce traitement est d'assurer une bonne vidange vésicale en diminuant les pressions intra-vésicales. Elle peut être prothétique ou par sphincterotomie endoscopique (définitive).

b) Toxine botulinique A

Les injections intra-sphinctériennes de toxine botulinique A ont montré une efficacité limitée dans le traitement de la DVS. De plus, ce traitement nécessite des réinjections rapprochées car son efficacité est de durée limitée (3 mois en moyenne) (3).

III. La toxine botulinique A

Les anticholinergiques représentent le traitement de première intention de l'HAD. Cependant ils sont inefficaces chez de nombreux patients ou peuvent provoquer des effets indésirables (bouche sèche, constipation, flou visuel). Les traitements endovésicaux peuvent alors être une alternative de choix, réversible, afin d'obtenir une inhibition des contractions détrusoriennes en évitant la toxicité des traitements systémiques (29).

A. Techniques

Seul l'onabotulinumtoxin A (BOTOX®) a reçu l'AMM en France dans cette indication restreinte aux patients blessés médullaires et sclérose en plaques (septembre 2012) à la dose de 200 unités (30). La dose de 100 unités a également eu l'AMM chez les patients atteints de SEP.

1. Indications et contre-indications

Pour être éligible au traitement le patient doit présenter une HAD neurogène réfractaire aux anticholinergiques et accepter les ASPI.

L'échec du traitement anticholinergique correspond à l'absence d'efficacité significative d'au moins 2 molécules, par voie orale, pendant une durée d'au moins 3 mois, ou ayant été interrompu en raison de ses effets indésirables.

La TBA est contre indiquée en cas de grossesse, allaitement, myasthénie, ou de traitement par aminoside.

2. Bilan pré-injection

Le bilan initial de toute HAD neurogène doit être réalisé, à savoir un calendrier mictionnel, pad-test, échographie réno-vésicale, évaluation de la fonction rénale, BUD.

a) ECBU

En cas d'examen cyto bactériologique positif, il est recommandé d'introduire une antibiothérapie minimum 48 heures avant l'injection et sera à poursuivre jusqu'à 48 heures post-opératoire. Si aucun traitement n'est introduit il est recommandé de reporter le geste.

b) Anticoagulants et antiagrégants

Il est recommandé de ne pas réaliser d'injection de TBA sous anticoagulants oraux ni sous antiagrégants plaquettaires. Il convient de toujours mettre en balance le risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement, et le risque hémorragique lié à l'injection.

c) Apprentissages aux ASPI

Il est indispensable de s'assurer de la faisabilité et de l'acceptabilité des ASPI.

3. Injection

a) Modalité de l'anesthésie

Les injections peuvent être réalisées sous anesthésie générale, locale, ou rachianesthésie. L'anesthésie locale uréthro-vésicale à la lidocaïne est la plus souvent recommandée. Elle peut éventuellement être complétée par une inhalation de protoxyde d'azote.

L'anesthésie locale consiste à instiller 30 minutes avant le geste une solution composée de 2 flacons de lidocaïne à 2% non adrénalinée dans 30mL de bicarbonate à 14 ‰ associée à un flacon de gel urétral dans l'urètre.

b) Réalisation des injections

L'injection est réalisée au bloc opératoire ou en salle d'endoscopie à l'aide d'un cystoscope rigide ou d'un cystofibroscope.

Avant de réaliser les injections, on réalise une exploration de l'ensemble de la cavité vésicale.

Le traitement doit être réparti sur l'ensemble de la paroi vésicale en 20 à 30 points sous-muqueux ou intra-détrusoriens, en respectant les méats urétéraux.

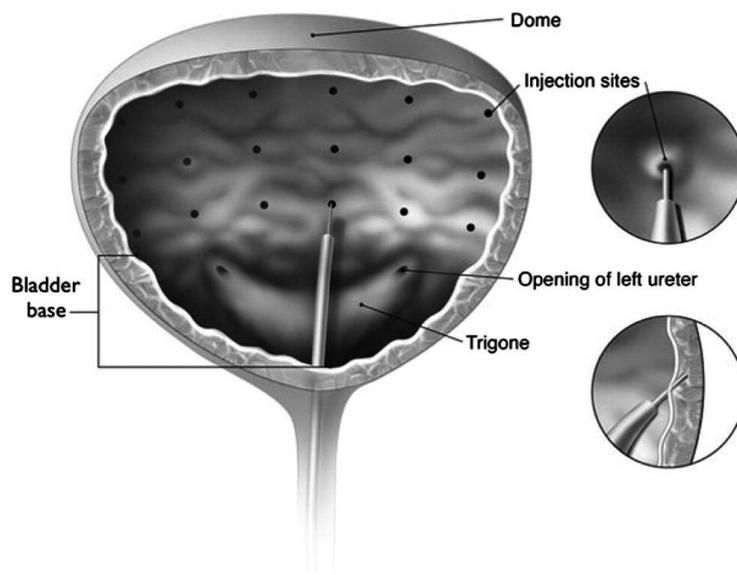


Figure 11 : Injections d'onabotulinumtoxin A administrées par voie cystoscopique dans le détrusor, épargnant le trigone (31)

c) Suivi post opératoire

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections urinaires simples ou des rétentions urinaires surtout chez les patients qui ne pratiquaient pas les ASPI auparavant. On observe très rarement des faiblesses musculaires. Le fait que les patients aient à effectuer des ASPI n'altère pas leur satisfaction ni leur qualité de vie (31,32).

La durée moyenne d'efficacité est de 6 à 12 mois pour le muscle strié (30).

B. Historique

La toxine botulinique (TB) a été isolée pour la première fois par Ermengem en 1897 (29). C'est une neurotoxine très puissante, produite par une bactérie, bacille gram positif, le *clostridium botulinum*.

La toxine inhibe, de manière temporaire, au niveau de la jonction neuromusculaire des fibres nerveuses terminales parasympathiques, la libération de l'acétylcholine, responsable de la relaxation des fibres musculaires striées. Il a ensuite été démontré que la TB inhibait également la libération d'autres neuromédiateurs et régulaient les récepteurs purinergiques et à la capsaïcine au niveau des neurones afférents de la muqueuse vésicale. La TB a donc une efficacité sur les influx nerveux moteurs mais également sensitifs (29).

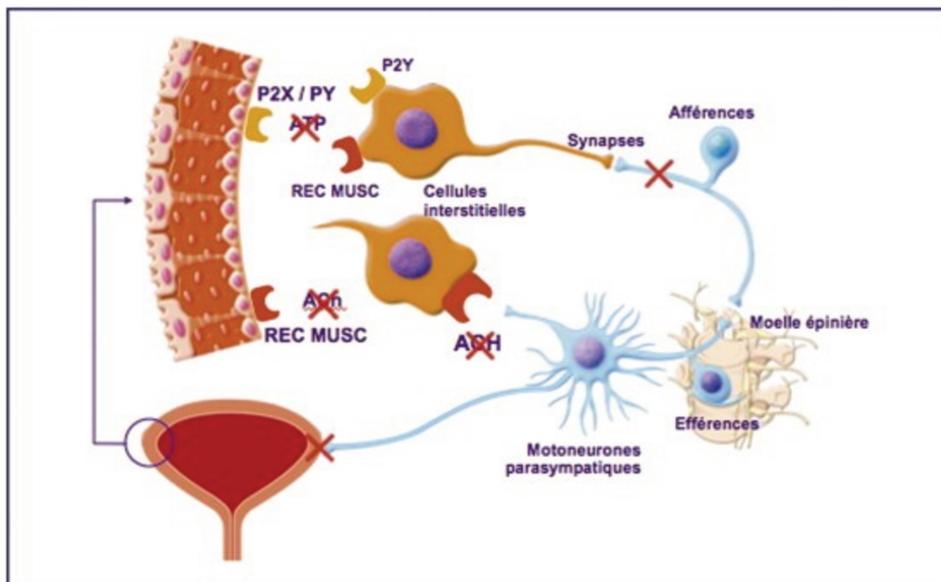


Figure 12 : mécanisme d'action de la toxine botulinique (33)

Il existe 7 sérotypes de toxine botulinique. Seuls les sérotypes A et B ont une efficacité clinique dans plusieurs pathologies neurologiques. Dès 1981, le sérotype A puis le sérotype B, vont être utilisés pour traiter différentes pathologies comme le strabisme, la dystonie, la spasticité ou l'HAD (30).

Différents sous types de la toxine botulinique A ont été commercialisés comme l'onabotulinumtoxin A (BOTOX®), l'abobotulinumtoxin A (Dysport®).

En 2000, Schurch démontre l'efficacité clinique des injections intradétrusoriennes d'onabotulinumtoxin A (BOTOX®) chez les blessés médullaires afin de traiter l'HAD résistante aux anticholinergiques (34). Cette stratégie thérapeutique réversible vient donc s'intercaler entre l'échec des parasymphaticolytiques ou l'intolérance à ces produits et l'entérocystoplastie.

De nombreux auteurs se sont ensuite intéressés à l'efficacité et à la tolérance du BOTOX® dans l'HAD neurogène, et ont montré une réduction significative de l'incontinence urinaire due à l'HAD, une amélioration des critères urodynamiques ainsi que de leur qualité de vie (29,31,35–37). Plusieurs études se sont ensuite focalisées sur les patients atteints de SEP et ont montré les mêmes résultats (38–40). L'efficacité et l'innocuité du BOTOX® ont été confirmées dans une étude menée sur 4 ans par Kennelly (37). Les injections intradétrusoriennes de TBA réduiraient également l'incidence des infections urinaires symptomatiques (38). Les différentes études contrôlées randomisées ne montrent pas de différence d'efficacité entre la dose de 200 unités et de 300 unités dans un laps de temps comparable (30,37). Aucune comparaison clinique n'est possible entre les différents sous-types de toxine (41).

Certains facteurs semblent prédictifs d'échec de la toxine botulique intra-détrusorienne comme la gravité de l'HAD et la présence de fuites après la première injection (42). Le taux d'échec et de retrait à long terme demeure faible mais significatif, et doit être géré.

De plus, il n'existe que très peu de données sur le taux d'échec des injections intra-détrusoriennes de TBA à moyen et long terme. Une étude récente montrait chez des patients présentant une HAD neurogène réfractaire que 60% des patients traités continuaient cette thérapie au long court avec une bonne efficacité (43). Environ 40%

des patients interrompent cette thérapeutique en raison d'une perte d'efficacité ou par choix malgré l'efficacité du traitement.

Peu d'études ont évalué l'efficacité au long terme des injections intra-détrusoriennes de toxine botulinique A chez les patients atteints de sclérose en plaque ni le devenir des patients au long cours.

La sclérose en plaques étant une maladie évolutive, au pronostic neurologique et fonctionnel, notre étude a pour but d'évaluer en « vie réelle » la poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à moyen terme.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, longitudinale, multicentrique.

II. Population

Tous les patients atteints d'une sclérose en plaques, ayant bénéficié d'une première injection intra-détrusorienne de TBA entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011, dans un centre de référence en neuro-urologie étaient éligibles. Chaque patient devait être suivi pendant au moins 60 mois.

A. Critères d'éligibilité

- Homme ou femme
- Age \geq 18 ans
- Première injection intra-détrusorienne de TBA
- Entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011

B. Critères de non-inclusion

- Perdu de vue dans les 60 mois suivant la première injection intradétrusorienne de TBA
- Autre pathologie neurologique associée

III. Recueil et analyse des données

A. Identification des patients éligibles

Dans chacun des centres participants, les patients étaient identifiés en concertation avec le médecin DIM, en recherchant les codes CCAM JDLE900 (injection de toxine botulique dans la musculature vésicale, par uréthro-cystoscopie) entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011.

B. Recueil de données

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux papiers et/ou informatisés dans chacun des centres participants à l'étude.

On notait pour chaque patient inclus :

Les données démographiques

- Âge du patient
- Sexe

Les données relatives à la SEP

- L'âge au diagnostic
- La durée d'évolution au moment de la première injection
- La forme au moment de la première injection
- Le score EDSS au moment de la première injection

Les données relatives à la première injection intra-détrusorienne de TBA

- Le type de TBA (onabotulinumtoxin A - BOTOX®, ou abobotulinumtoxin A - DYSPORT®)
- La dose de TBA
- Le mode mictionnel au moment de la première injection : mictions contrôlées, auto-sondages propres intermittents, mictions réflexes, sonde vésicale à demeure ou cathéter sus-pubien, dérivation urinaire cutanée continente.

Les données relatives au suivi après la première injection intra-détrusorienne de TBA

- Changement de dose de TBA
- Délai avant changement de dose de TBA
- Changement de type de TBA
- Délai avant changement de type de TBA
- Changement de mode mictionnel
- Délai avant changement de mode mictionnel
- Nombre d'injections intra-détrusoriennes de TBA
- Délai moyen entre chaque injection intra-détrusorienne de TBA
- Interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA dans les 5 ans.

Si interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA dans les 5 ans :

- Motif d'interruption : perte ou absence d'efficacité, impossibilité de réaliser les ASPI

Traitement suivant

- Type de traitement suivant : sphincterotomie (prothétique ou chirurgicale), cystectomie associée à une dérivation urinaire non continente (Bricker), cystectomie sus-trigonale associée à une entérocytoplastie d'agrandissement, neuromodulation sacrée, neurostimulation tibiale postérieure.

- Durée d'évolution de la SEP lors de l'introduction du traitement suivant
- Durée de suivi lors de l'introduction du traitement suivant, depuis la première injection intra-détrusorienne de TBA.
- Score EDSS lors de l'introduction du traitement suivant
- Interruption du traitement suivant dans les 60 mois suivant la première injection intra-détrusorienne de TBA
- Si interruption : motif d'interruption
- Mode mictionnel à l'introduction du traitement suivant.

IV. Critères de jugement

A. Critère principal

Fréquence des patients ayant poursuivi les injections intradétrusoriennes de TBA à 60 mois.

B. Critères secondaires

Facteurs de risque d'interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois.

Thérapeutiques ultérieures en cas d'interruption du traitement avant 60 mois

Fréquence des patients ayant poursuivi les injections intradétrusoriennes de TBA à 60 mois en fonction de :

1. Score EDSS à l'introduction de la toxine :

- < 6
- ≥ 6

2. Forme de la sclérose en plaque :

- RR
- PP
- SP

3. Âge au diagnostic :

- < 30 ans
- ≥ 30 ans

4. Sexe :

- Femme
- Homme

V. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs étaient décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens étaient décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques était vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison de la survie à 5 ans sous toxine botulinique A des patients atteints de sclérose en plaques en fonction du sexe, de l'âge au diagnostic et de la forme de la sclérose en plaques était effectuée avec un test du Log-Rank.

Le groupe de patients ayant interrompu les injections intra-détrusoriennes de TBA et le groupe de patients les ayant poursuivies à 60 mois étaient comparés à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. Certains paramètres associés à un arrêt de la toxine au seuil de 10% étaient comparés avec une analyse multivariée réalisée à l'aide d'une régression logistique. Une sélection pas à pas descendante (backward) était utilisée afin de sélectionner les meilleurs facteurs prédictifs.

Des tests bilatéraux étaient réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version

9.4). Les analyses statistiques étaient réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

RESULTATS

I. Population

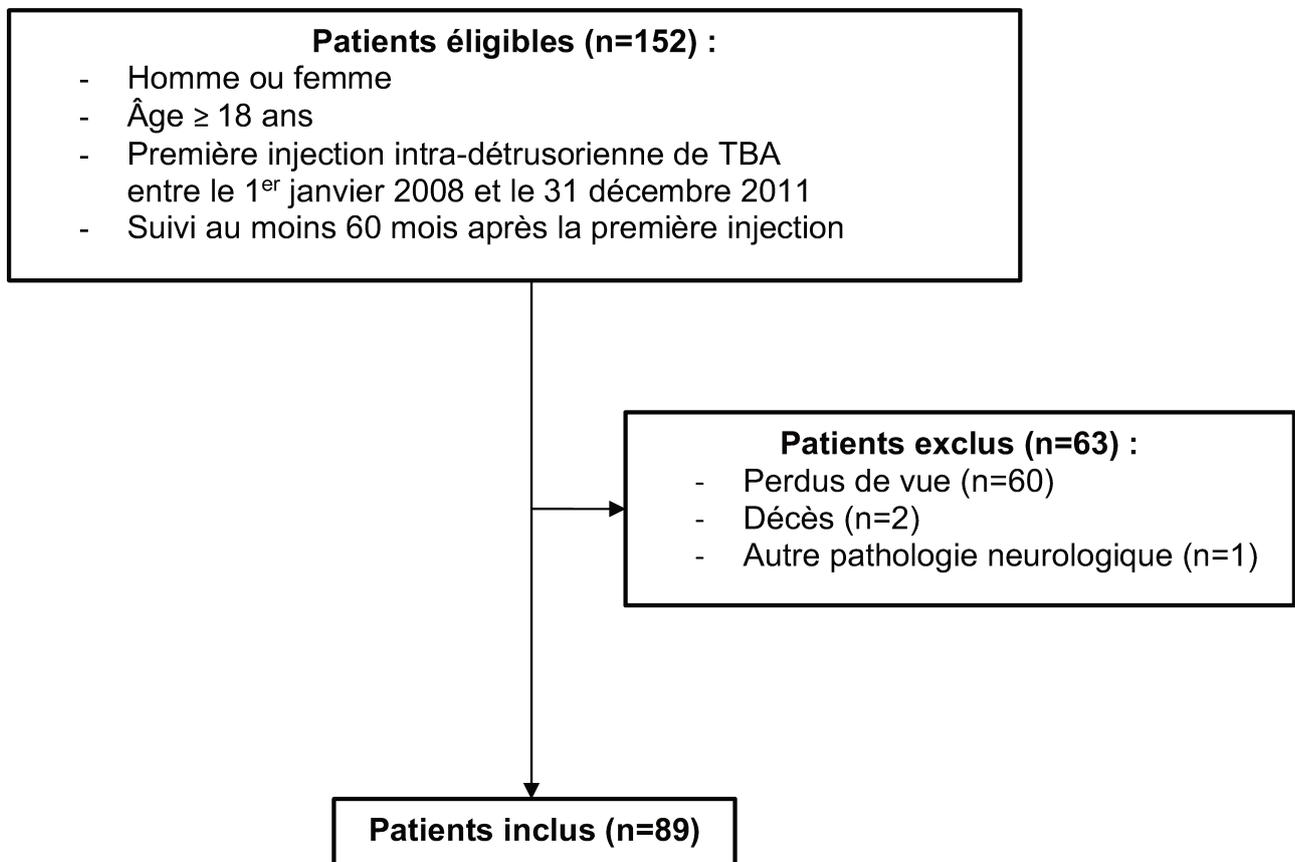


Figure 13 : Diagramme de flux

Au sein des 9 centres ayant participé à l'étude (Figure 14), 152 patients étaient éligibles et 89 patients ont finalement été inclus (Figure 13).

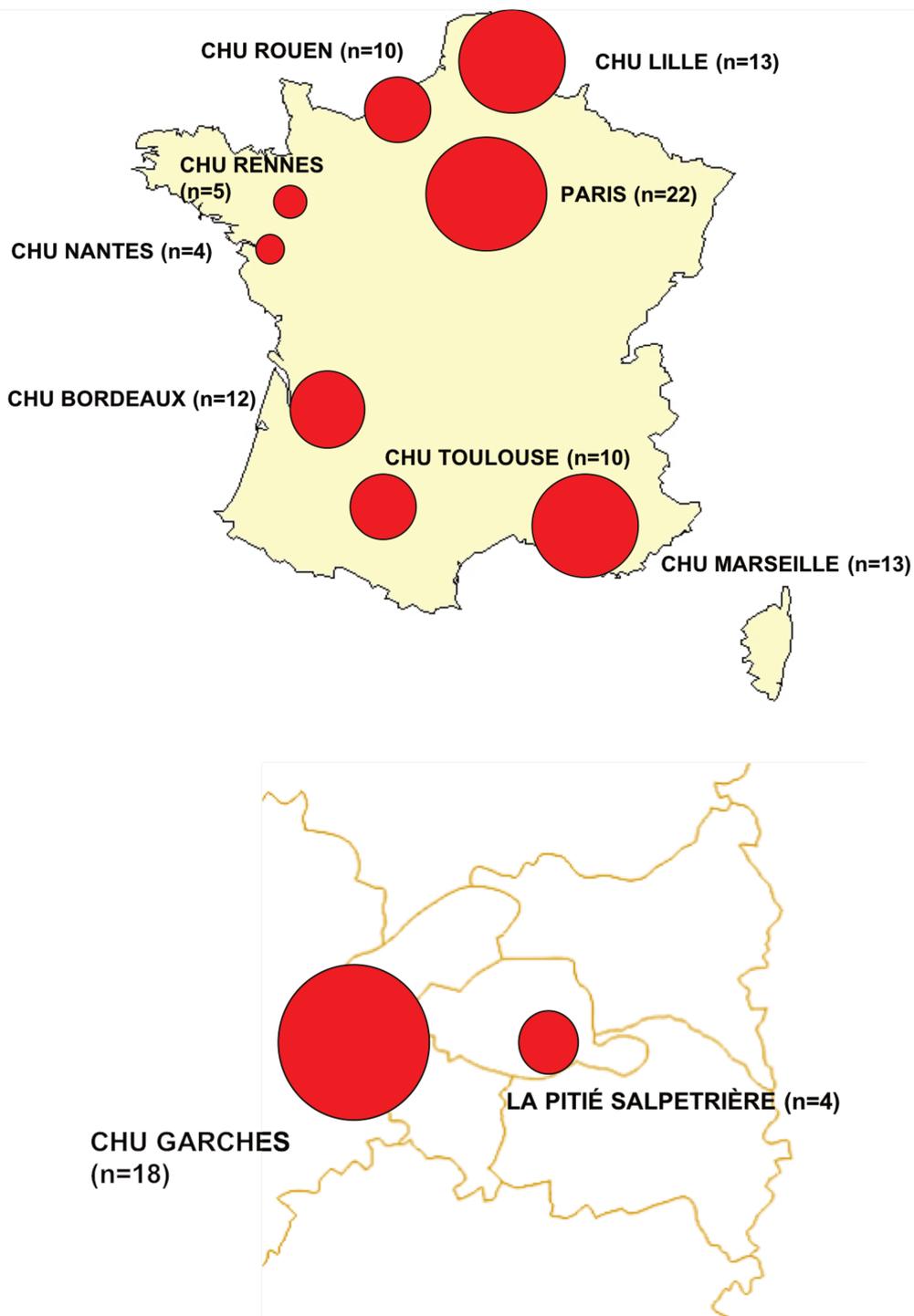


Figure 14 : Répartition géographique et effectifs des centres

Il existait une prédominance féminine dans l'étude, avec un rapport femme-homme de 2 (65,17%) pour 1 (34,83%). L'âge moyen au diagnostic de la SEP était de $32,71 \pm 10,30$ ans. Il existait une prédominance de formes secondairement progressives (44,94%) ; 34,83% était des formes rémittentes récessives et 20,22% étaient des formes primaires progressives. (Tableau I)

A l'introduction du traitement, l'âge moyen était de $47,39 \pm 10,47$ ans, le score EDSS médian était de 6.0 (4,5 ; 7,00) et la durée médiane d'évolution de la SEP était de 14,00 ans (8,00 ; 20,00). (Tableau I)

Parmi les 89 patients inclus, 69 patients (77,53%) poursuivaient toujours les injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois. (Tableau I)

Au cours du suivi, il a été nécessaire d'augmenter la dose chez 25 patients (28,09%), et de changer de type de TBA chez 8 patients (8,99%) (Tableau I). Pour la première injection, 73 patients (82,02%) ont bénéficié d'onabotulinumtoxin A (BOTOX®) et 16 patients (17,98%) d'abobotulinumtoxin A (DYSPORT®). Parmi les 33 patients ayant bénéficié d'un changement de toxine ou de dose, 28 patients (84,85%) ont reçu du BOTOX®, 5 du DYSPORT® (15,15%).

A l'introduction des injections intra-détrusoriennes de TBA, 82 patients (92,13%) étaient aux ASPI, 4 patients (4,49%) en mictions contrôlées, 2 patients (2,25%) aux hétérosondages et 1 patient (1,12%) avait une dérivation urinaire cutanée continente. 11 patients (12,36%) ont changé de mode mictionnel dans les suites de la première injection, après un délai moyen de $2,73 \pm 10,34$ mois.

| | Total N=89 | RR N=31 | PP N=18 | SP N=40 |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Données démographiques | | | | |
| Sexe féminin | 58 (65,17%) | 22 (70,9%) | 12 (66,6%) | 24 (60%) |
| Age lors diagnostic de la SEP (années) | 32,71 ± 10,30 | 31,3 ± 9,5 | 38,4 ± 8,2 | 31,2 ± 10,7 |
| Première injection intra-détrusorienne de TBA | | | | |
| Age (années) | 47,39 ± 10,47 | 44,6 ± 5,0 | 49,6 ± 8,0 | 48,5 ± 10,7 |
| Score EDSS | 6,00 (4,5 ; 7,0) | 4 (3,0 ; 5,0) | 6 (6,0 ; 7,0) | 6 (6,0 ; 7,0) |
| Durée d'évolution de la SEP (années) | 14,00 (8,0 ; 20,0) | 11 (6,5 ; 18,5) | 8 (6,0 ; 17,25) | 16,5 (11,0 ; 25,0) |
| Suivi après la première injection intra-détrusorienne de TBA | | | | |
| Nombre total d'injections | | | | |
| Tous les patients | 7,00 (5,0 ; 10,0) | 7,0 (5,0 ; 9,0) | 9,0 (4,0 ; 10,0) | 8,0 (3,9 ; 10,0) |
| Patients ayant poursuivi les injections à 60 mois | 8,00 (5,0 ; 8,0) | 7,0 (6,0 ; 9,0) | 10,0 (8,0 ; 11,0) | 10,0 (6,5 ; 10,0) |
| Patients ayant interrompu les injections à 60 mois | 3,00 (1,0 ; 5,0) | 3,0 (3,0 ; 5,0) | 3,0 (2,0 ; 4,0) | 3,0 (1,0 ; 5,0) |
| Changement de dose de TBA | 25 (28,09%) | 6 (19,4%) | 7 (38,9%) | 12 (30%) |
| Changement de type de TBA | 8 (8,99%) | 4 (12,9%) | 3 (16,6%) | 1 (2,5%) |
| Changement de mode mictionnel | 11 (12,36%) | 3 (9,7%) | 2 (11,1%) | 6 (15%) |
| Interruption des injections dans les 60 mois | 20 (22,47%) | 3 (9,7%) | 4 (22,2%) | 13 (32,5%) |
| Durée avant interruption de la TBA (mois) | 28 (15,0 ; 47,25) | 25 (21,5 ; 42,5) | 27 (10,5 ; 43,5) | 31 (16 ; 47) |

Tableau I : Injections intra-détrusoriennes de TBA : Données initiales et suivi à 60 mois

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard, ou en médiane et intervalle interquartiles. Les variables nominales en effectifs et pourcentages

| | Total N=89 | RR N=31 | PP N=18 | SP N=40 |
|---|---------------------|------------|--------------------|------------------|
| SPHINCTEROTOMIE n (%) | 2 (2,25%) | 1 (3,2%) | 0 (0%) | 1 (2,5%) |
| Age au moment de la chirurgie (années) | 62,00 (44,0 ; 80,0) | 44 | | 80 |
| Score EDSS au moment de la chirurgie | 7,5 (6,5 ; 8,0) | 8,0 | | 7,0 |
| Durée d'évolution au moment de la chirurgie (années) | 11,50 (11,0 ; 12,0) | 12 | | 11 |
| Interruption du mode mictionnel | 2 (100%) | 1 (100%) | | 1 (100%) |
| Durée du mode mictionnel (mois) | 1,0 (1,0 ; 1,0) | 1,0 | | 1,0 |
| BRICKER | 14 (15,73%) | 1 (3,2%) | 2 (11,1%) | 11 (27,5%) |
| Age au moment de la chirurgie (années) | 51,0 (44,0 ; 62,0) | 46 | 49 (42,5 ; 55,5) | 51 (46,5 ; 55,5) |
| EDSS au moment de la chirurgie (années) | 7,5 (6,5 ; 8,0) | 8 | 7,0 (6,5 ; 7,5) | 8,0 (7,0 ; 8,0) |
| Durée d'évolution de la SEP au moment de la chirurgie (années) | 16,50 (9,0 ; 25,0) | 14 | 16,5 (12,8 ; 20,3) | 17 (10,5 ; 25,5) |
| Durée de suivi depuis la première injection (mois) | 36,5 (18,0 ; 47,0) | 48 | 30 (24 ; 36) | 31 (12 ; 46) |
| Sondage à demeure avant Bricker | 8 (57,14%) | 1 (100%) | 1 (50%) | 6 (54,5%) |
| Durée du sondage à demeure avant la chirurgie (mois) | 3,5 (0 ; 13,0) | 24 | 6 | 8,5 (4 ; 16,8) |

Tableau II : Interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA : traitements ultérieurs

Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, ou en médiane et intervalle interquartiles. Les variables nominales en effectifs et pourcentages

II. Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 5 ans

À 60 mois, les injections intra-détrusoriennes de TBA étaient toujours poursuivies chez 69 patients (77,53%) (figure 15).

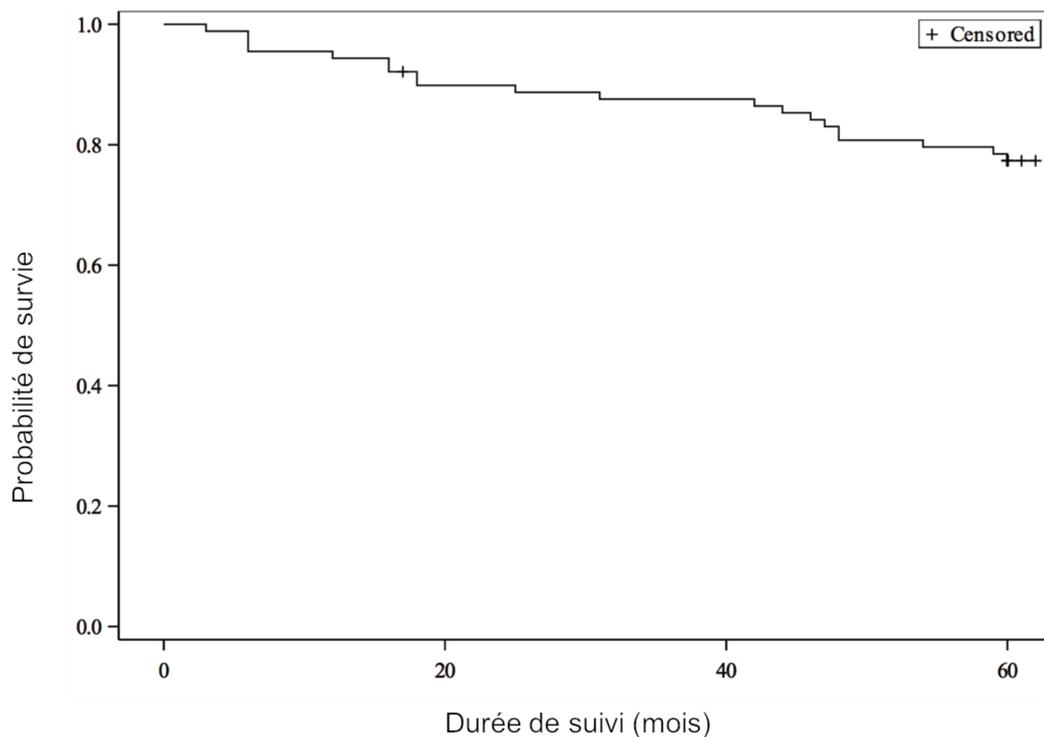


Figure 15 : Sclérose en plaques et TBA – Survie à 60 mois

Parmi les 20 patients ayant interrompu les injections intra-détrusoriennes de TBA, 7 patients (35%) ont interrompu le traitement pour une perte d'efficacité et 13 patients (65%) pour une difficulté à réaliser les ASPI. Par la suite, 2 patients (10%) ont bénéficié d'une incontinence prothétique et 14 patients (70%) ont bénéficié d'une cystectomie associée à une dérivation urinaire non continente selon Bricker. Les 2 prothèses d'incontinence (100%) ont dû être retirées pour inefficacité initiale. L'un d'eux a ensuite bénéficié d'une cystectomie (50,0%), l'autre n'a bénéficié d'aucun

autre traitement, et était toujours porteur d'une sonde vésicale à demeure à la fin du suivi.

Parmi les 14 patients ayant bénéficié d'une cystectomie, 8 patients (57,14%) ont eu une sonde vésicale à demeure dans l'attente de l'intervention, pendant une durée médiane de 3,5 mois (0 ; 13,0). Le délai médian entre la première injection intradétrusorienne de TBA et la réalisation de la cystectomie était de 36,50 mois (18,00 ; 47,00). (Tableau II)

III. Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 5 ans : évaluation par sous-groupe

A. Selon le score EDSS

L'interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois était significativement plus élevée chez les patients présentant un score EDSS ≥ 6 lors de la première injection (66,67% vs 96,88%, $p=0,0014$). (Figure 16)

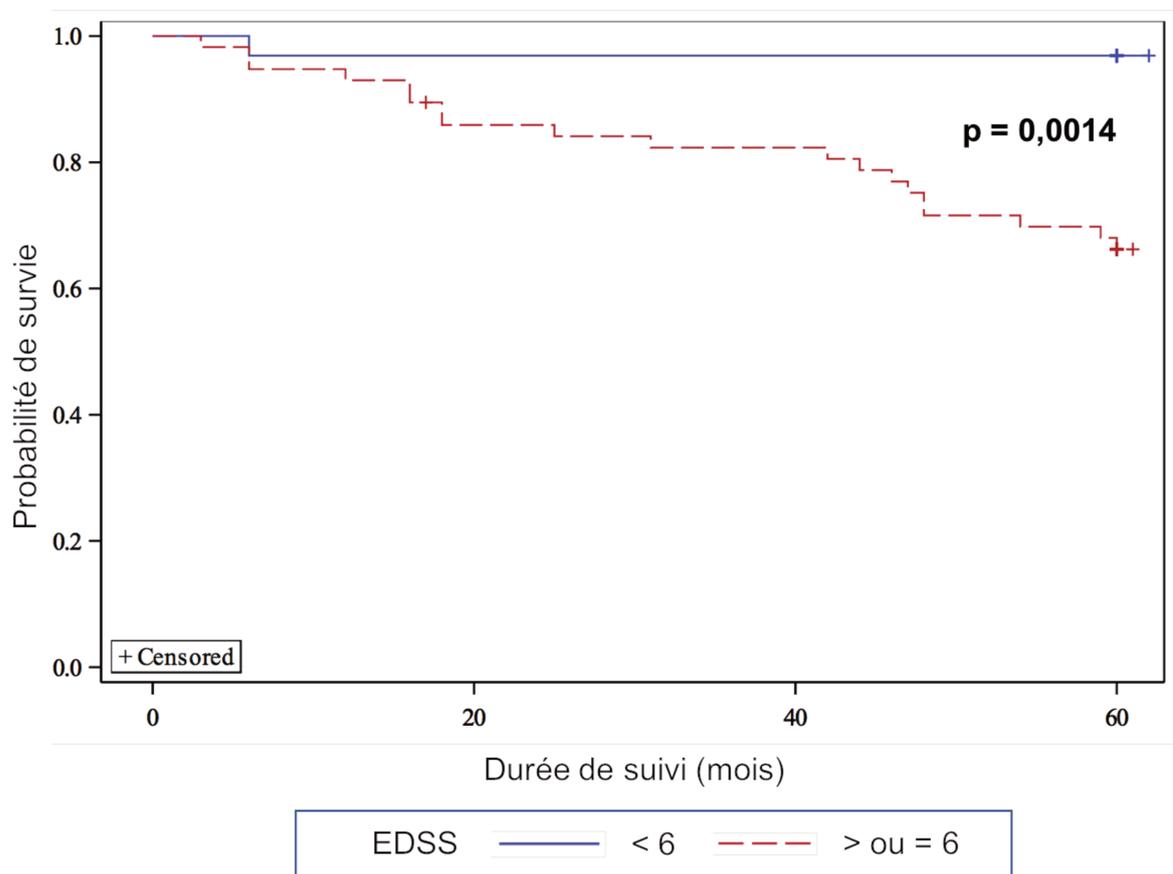


Figure 16 : Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois selon le score EDSS

B. Selon la forme de la SEP

Il semblait y avoir une fréquence d'interruption plus élevée chez les patients présentant une forme PP ou SP avec, à 60 mois, respectivement 77,78% et 67,5% des patients poursuivant les injections intra-détrusoriennes de TBA, contre 90,32% dans le groupe RR. Cependant, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ($p=0,0680$). (Figure 17)

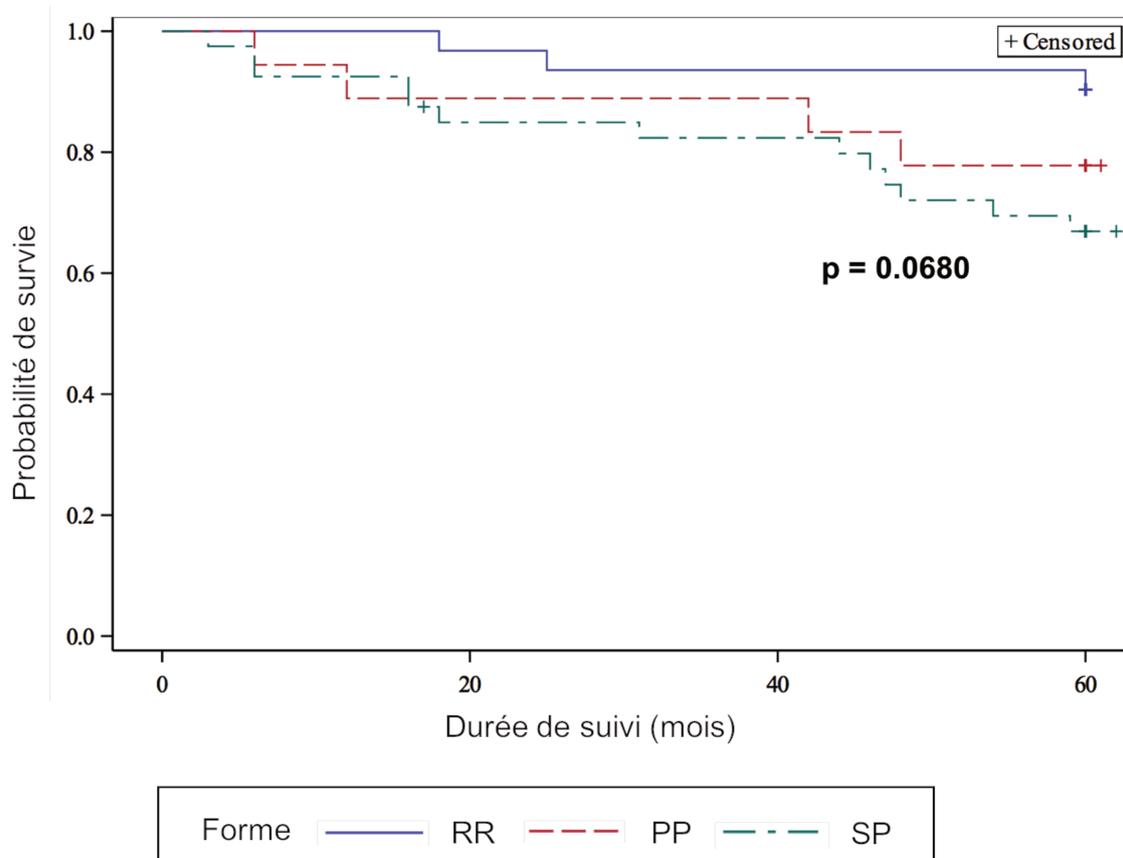


Figure 17 : Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois selon la forme de la SEP

C. Selon l'âge au diagnostic

Il semblait y avoir une fréquence d'interruption plus élevée des injections intra-détrusoriennes de TBA chez les patients âgés de 30 ans ou plus au moment du diagnostic de SEP comparés aux patients de moins de 30 ans, avec respectivement 15 (29,41%) et 5 (13,16%) patients ayant interrompu le traitement à 60 mois. En revanche, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0,0728$). (Figure 18)

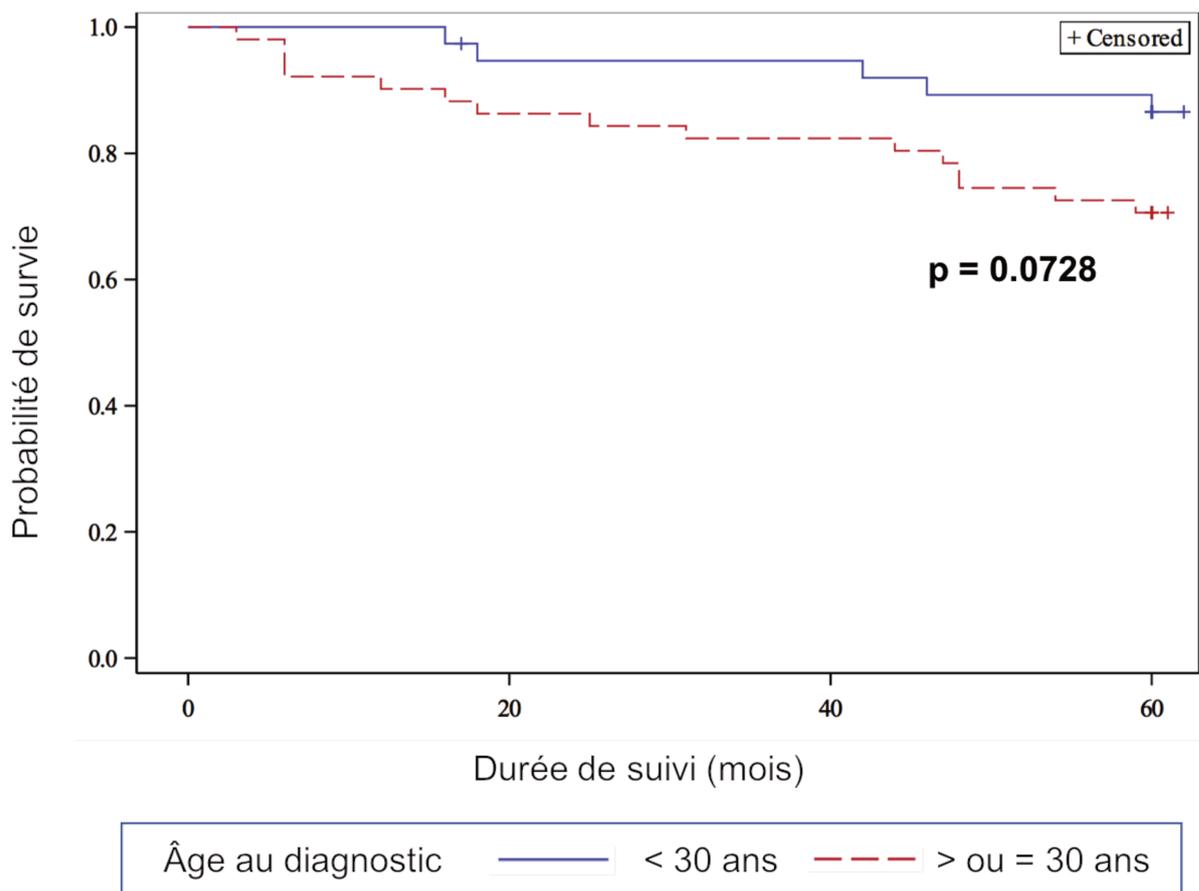


Figure 18 : Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois selon l'âge

D. Selon le sexe

Il n'existait pas de différence significative entre les sexes, en termes de poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois ($p=0,9765$). (Figure 19)

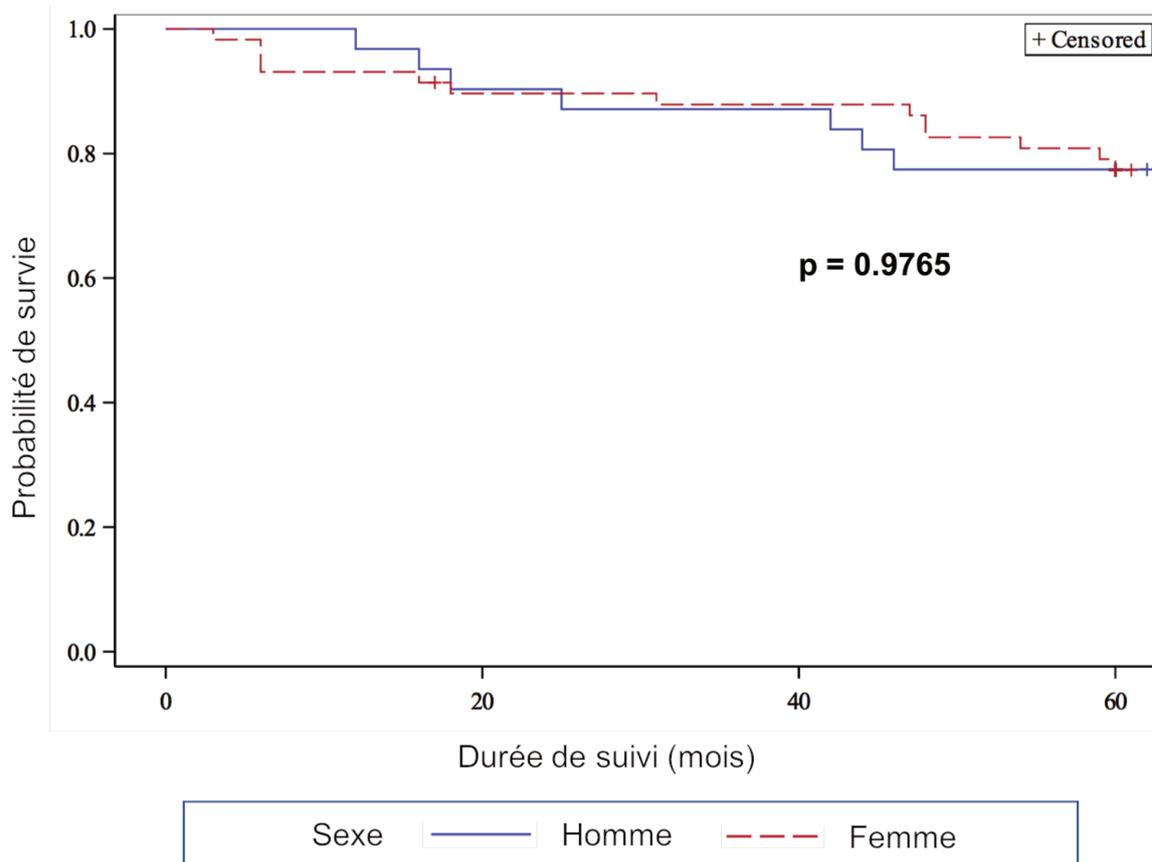


Figure 19 : Poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois selon le sexe

IV. Facteurs de risque d'arrêt des injections intra-détrusoriennes de TBA à 60 mois

| Variable | Arrêt TBA | | Comparaison des groupes | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------------|---|
| | NON (n=69) | OUI (n=20) | p univarié | p multi : OR [IC 95%] |
| Sexe | Homme | 24 (34.8) | 7 (35.0) | 0.99 |
| | Femme | 45 (65.2) | 13 (65.0) | |
| Forme de la SEP | RR | 28 (40.6) | 3 (15.0) | 0.069 |
| | PP | 14 (20.3) | 4 (20.0) | |
| | SP | 27 (39.1) | 13 (65.0) | |
| Âge au moment du diagnostic de SEP | 32.2 ± 9.9 | 34.5 ± 11.6 | 0.38 | |
| Âge à l'introduction de la TBA | 47.0 ± 10.2 | 48.9 ± 11.6 | 0.48 | |
| Score EDSS au moment de la première injection intra-détrusorienne de TBA | 6.0 (4.0 ; 6.5) | 6.5 (6.0 ; 7.0) | 0.004 | 0,0057 : 1,991 [1,222 - 3,244] |
| Durée d'évolution au moment de la première injection intra-détrusorienne de TBA | 14.0 (8.0 ; 20.0) | 12.0 (8.0 ; 21.0) | 0.98 | |

Tableau III : Facteur de risque d'interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard, ou en médiane et intervalle interquartiles. Les variables nominales en effectifs et pourcentages

En analyse univariée, le score EDSS au moment de la première injection intradétrusorienne était significativement plus élevé chez les patients ayant interrompu le traitement à 60 mois (6,5 [6.0 ; 7.0] vs 6.0 [4.0 ; 6.5] ; $p=0,004$). Il semblait, par ailleurs, y avoir plus de formes SP dans le groupe ayant interrompu la thérapie par rapport au groupe toujours sous traitement à 60 mois, sans que la significativité statistique soit cependant atteinte (27 (39,1%) vs 13 (65,0%) ; $p= 0,069$) (Tableau III).

En analyse multivariée, le score EDSS au moment de la première injection intradétrusorienne de TBA était un facteur de risque indépendant d'interruption du traitement à 60 mois (OR 1,991 (95% IC : 1,222 - 3,244) ; $p = 0,0057$). (Tableau III)

DISCUSSION

I. Résultats principaux

La présente étude est la première à évaluer la poursuite à moyen terme des injections intra-détrusoriennes de TBA dans une population exclusivement composée de patients atteints de SEP. La fréquence des patients ayant encore des injections à 60 mois était évaluée à 77,53%. En outre, un score EDSS ≥ 6 au moment de la première injection constituait un facteur de risque d'interruption de la thérapie à 60 mois. Dans la majorité des cas, les injections intra-détrusoriennes de TBA n'étaient pas poursuivies du fait d'une difficulté à réaliser les ASPI (65%), et plus rarement, du fait d'une perte d'efficacité de la TBA (35%).

II. Connaissances actuelles

De nombreuses études ont évalué l'efficacité et la tolérance à long terme des injections intra-détrusoriennes de TBA chez les patients présentant une HAV/HAD neurogène (31,32,35,36,44–48), et notamment chez les patients souffrant de sclérose en plaques (30,38–40). Plusieurs auteurs ont ainsi déjà rapporté que l'efficacité des injections intra-détrusoriennes de TBA dans cette population se maintenait dans le temps, à la fois sur le plan clinique et urodynamique, sans effets indésirables majeurs (37,43,49,50).

La fréquence de poursuite des injections intra-détrusoriennes de TBA à moyen terme dans notre population de patients atteints de SEP semble légèrement supérieure à celle déjà rapportée dans la population neurologique, évaluée entre 36,3% et 71,1% (37,49,50). Cette différence tient, au moins en partie, au taux élevé de patients exclus de notre étude, responsable d'une probable surévaluation des patients encore sous traitement à 60 mois.

Parmi les 20 patients ayant interrompu les injections intra-détrusoriennes de TBA, 13 l'ont été pour des difficultés à réaliser les ASPI. Ainsi, presque 15% des patients bénéficiant de cette thérapie ont rencontré des difficultés assez importantes pour nécessiter une interruption du traitement dans les 60 mois suivant la première injection. Ces chiffres sont plus élevés que ceux rapportés par Jousain et al (3.8% [11/292]) au sein d'une population neurologique hétérogène (49). Cette différence traduit le caractère parfois rapidement évolutif de la SEP, notamment dans les formes progressives, s'accompagnant d'une altération de la dextérité, d'une difficulté à réaliser les transferts, et parfois de troubles cognitifs, rendant le maintien des ASPI illusoire. Un score EDSS ≥ 6 au moment de la première injection constitue d'ailleurs dans la présente étude un facteur de risque d'interruption de la thérapie dans les 60 mois suivant l'initiation. Ce seuil a régulièrement été défini comme un seuil clé dans l'évolution de la maladie à partir duquel l'altération neurologique s'intensifie (51,52). Pour certains auteurs, la durée de dévolution de la SEP constitue un facteur prédictif d'échec des injections intra-détrusoriennes de TBA (38). Cette corrélation n'a pourtant pas été retrouvée au sein de notre étude.

Pour les patients présentant un trouble de la vidange vésicale dans un contexte de SEP, et chez lesquels les ASPI ne sont plus réalisables, plusieurs alternatives peuvent être discutées. La réalisation d'une sphincterotomie (prothétique ou chirurgicale) chez les hommes pouvant être appareillés par un étui pénien et

présentant toujours une contractilité détrusorienne a rapporté des résultats satisfaisants (3). Dans la présente étude, 2 hommes sur les 7 (28,6%) ont bénéficié de ce traitement après interruption des injections intra-détrusoriennes de TBA. La réalisation d'une cystectomie associée à une dérivation urinaire non-continent de type Bricker reste, en France, l'option de choix chez les patients pouvant tolérer une intervention chirurgicale comprenant un geste de résection digestive. Ainsi, au sein des patients ayant interrompu les injections intra-détrusoriennes de TBA dans les 60 mois, 90% des patients ont eu recours à cette chirurgie. Le drainage vésical à demeure, même s'il peut constituer une option satisfaisante sur le court terme, est proscrit, tant que possible, par la communauté neuro-urologique Française, du fait des complications inhérentes à ce mode mictionnel. Au sein de notre cohorte, seulement 1 patient était en sondage à demeure à la fin du suivi.

III. Limites de l'étude

La présente étude est limitée par un manque de puissance. En outre, certaines variables, telle que la forme de la SEP au moment de la première injection, n'ont pas été mises en évidence comme facteur de risque, en analyse univariée, du fait d'un probable manque d'évènements. Le nombre limité de patients inclus s'explique par le taux élevé de patients perdus de vue pendant la période de suivi (41,4%), et par la période d'inclusion courant du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2011 correspondant au début de la thérapie avant même son autorisation de mise sur le marché. Afin d'augmenter le nombre de patients, il est ainsi prévu que nous incluons dans un second temps les données issues de deux autres centres français (Hôpital Tenon, CHU de Lyon). D'autre part, nous ne disposons pas d'informations concernant les

patients perdus de vue. Il aurait probablement été pertinent d'exposer ici les caractéristiques des patients exclus, et le motif de leur rupture de suivi.

La durée de suivi de 60 mois impose par ailleurs un nombre limité d'évènements - notamment chez les patients présentant une SEP de forme RR ou un EDSS < 6, limitant la puissance statistique de l'étude. Cependant, nous avons estimé dès la rédaction de ce projet de ne pas étendre le suivi au-delà, afin de limiter le nombre de patients perdus de vue et garantir la qualité des résultats.

L'extrapolation des résultats présentés ici doit être réalisée avec une certaine réserve. En effet, les données sont issues de centres de référence Français en neuro-urologie, et sont de ce fait difficilement extrapolables à d'autres structures ou pays.

De plus, il est important de prendre en compte le développement récent et à venir de nouvelles thérapies dans la prise en charge des patients atteints de SEP (53), qui ne manqueront pas de modifier dans les années à venir le cours de la maladie, et pourrait à terme remettre en question la pertinence de nos résultats.

IV. Implication en pratique clinique

Les résultats présentés ici sont particulièrement pertinents pour la communauté médicale dans la prise en charge des patients atteints de SEP, tant dans la manière dont nous pourrions désormais appréhender les résultats à moyen termes des injections intra-détrusoriennes de TBA, que dans l'information que nous pourrions apporter aux patients lors de l'initiation de la thérapie. Les injections intra-détrusoriennes de TBA semblent ainsi avoir une efficacité maintenue à moyen terme. Leur poursuite est donc principalement conditionnée par la possibilité de réaliser des ASPI. Les difficultés rencontrées lors de l'évolution de la maladie, notamment en termes de dextérité, de transfert et/ou de cognition peuvent à elles seules imposer

l'interruption de la thérapie à moyen terme, le plus souvent chez les patients présentant un EDSS élevé (≥ 6) au moment de la première injection. Ce constat devrait nous inciter, chez ces patients à risque, à discuter en amont les thérapies ultérieures, afin de mieux les préparer à l'avenir.

V. Implication pour la recherche

Compte tenu du nombre important de patients perdus de vue, il serait intéressant de mettre en place un registre national permettant de colliger de manière prospective les données relatives aux injections intra-détrusoriennes de TBA dans la population de patients ayant une SEP. Un tel registre pourrait permettre de collecter des données sur le long terme, préciser au mieux le devenir de ces patients et adapter nos prises en charge.

CONCLUSION

Notre étude a permis de montrer que chez les patients atteints d'une sclérose en plaques, la poursuite à 60 mois des injections intra-détrusoriennes de TBA était corrélée au score EDSS à l'initiation du traitement. Elle a également permis de démontrer que la difficulté à réaliser les auto-sondages était la cause principale d'interruption de la thérapie. Les patients atteints d'une SEP évoluée (EDSS \geq 6) devraient donc bénéficier d'un suivi urologique rapproché, visant notamment à évaluer régulièrement les capacités à réaliser les ASPI. En outre, chez ces patients, la notion d'interruption précoce des injections intra-détrusoriennes de TBA devrait être présentée d'emblée afin de les préparer au mieux aux options thérapeutiques ultérieures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aharony S, Lam O, Lapierre Y, Corcos J. Multiple sclerosis (MS) for the urologist: What should urologists know about MS? *Neurourol Urodyn*. 1 févr 2016;35(2):174-9.
2. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2009;80(5):470-7.
3. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol*. mai 2016;13(5):275-88.
4. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Médicale*. mars 2010;39(3):341-8.
5. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. mars 2015;14(3):263-73.
6. Bart S, De Sèze M, Chartier-Kastler E, Ruffion A. [Lower urinary tract dysfunction and multiple sclerosis]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. mai 2007;17(3):358-64.
7. Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. *Presse Médicale*. 1 mars 2010;39(3):359-62.
8. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie Rev*. mai 2012;12(125):17-22.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
10. Browne C, Kehoe M, Salmon N. How Beliefs About Bladder Dysfunction Among Health-Care Professionals Influence Clinical Practice Development: Perspectives of Allied Health Professionals, Nurses, and Managers. *Int J MS Care*. août 2017;19(4):191-8.
11. Denys P, Phe V, Even A, Chartier-Kastler E. Therapeutic strategies of urinary disorders in MS. Practice and algorithms. *Ann Phys Rehabil Med*. juill 2014;57(5):297-301.
12. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B, GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of

management guidelines. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. août 2007;13(7):915-28.

13. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, Castellano V. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn*. 1 janv 1998;17(2):89-98.

14. Bates D, Burks J, Globe D, Signori M, Hudgens S, Denys P, et al. Development of a short form and scoring algorithm from the validated actionable bladder symptom screening tool. *BMC Neurol*. 9 juill 2013;13:78.

15. Panicker JN, Fowler CJ. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:371-81.

16. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. févr 2017;11(1-2):61-4.

17. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. juill 2014;57(5):277-87.

18. Fowler CJ, van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, Van Poppel H. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1992;55(11):986-9.

19. Gallien P, Robineau S, Nicolas B, Le Bot M-P, Brissot R, Verin M. Vesicourethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis: A study of 149 cases. *Arch Phys Med Rehabil*. 1 mars 1998;79(3):255-7.

20. Dillon BE, Lemack GE. Urodynamics in the Evaluation of the Patient with Multiple Sclerosis: When Are They Helpful and How Do We Use Them? *Urol Clin North Am*. 1 août 2014;41(3):439-44.

21. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. janv 2003;61(1):37-49.

22. Comperat E, Reitz A, Mozer P, Robain G, Denys P, Chartier-kastler E. Innervation sensitive de la vessie : implications cliniques et thérapeutiques. *Prog En Urol*. févr 2007;17(1):5-11.

23. Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence | Urofrance [Internet]. [cité 5 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/physiologie-de-lappareil-sphincterien-urinaire-et-anal-pour-la-continence.html>

24. Phé V, Pakzad M, Curtis C, Porter B, Haslam C, Chataway J, et al. Urinary tract infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2016;22(7):855-61.
25. Viart L, Elalouf V, Petit J, Al Khedr A, Kristkowiak P, Saint F. Facteurs pronostiques d'urétéro-hydronephrose (UHN) chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP). *Prog En Urol*. 1 déc 2012;22(16):1026-32.
26. Chapitre 07 - Incontinence urinaire de l'adulte et du sujet âgé | Urofrance [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/congres-et-formation/formation-initiale/referentiel-du-college/incontinence-urinaire.html>
27. Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol*. févr 2016;69(2):324-33.
28. Sand PK, Sand RI. The diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Dis--Mon DM*. juill 2013;59(7):261-8.
29. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum Toxin A (Botox®) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review. *Eur Urol*. févr 2008;53(2):275-87.
30. Schurch B, Carda S. OnabotulinumtoxinA and multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 1 juill 2014;57(5):302-14.
31. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert K-D, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 Efficacy and Tolerability Study of OnabotulinumtoxinA for Urinary Incontinence From Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol*. 1 juin 2012;187(6):2131-9.
32. Martins-Silva C, Cruz F. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: Update of the Pivotal Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Eur Urol Focus*. août 2016;2(3):329-31.
33. Caremel R, Cornu J-N, Kerdraon J, Castel-Lacanal E, Bastide C, Bruyere F, et al. Les médicaments de la vessie. *Prog En Urol*. nov 2013;23(15):1271-86.
34. Schurch B. Botulinum-A Toxin For Treating Detrusor Hyperreflexia In Spinal Cord Injured Patients: A New Alternative To Anticholinergic Drugs? Preliminary Results. :6.
35. Schurch B, Deseze M, Denys P, Chartierkastler E, Haab F, Everaert K, Et Al. Botulinum Toxin Type A Is A Safe And Effective Treatment For Neurogenic Urinary Incontinence: Results Of A Single Treatment, Randomized, Placebo Controlled 6-Month Study. *J Urol*. Juill 2005;174(1):196-200.
36. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur Urol*. oct 2011;60(4):742-50.

37. Kennelly M, Dmochowski R, Schulte-Baukloh H, Ethans K, Del Popolo G, Moore C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA therapy are sustained over 4 years of treatment in patients with neurogenic detrusor overactivity: Final results of a long-term extension study. *Neurourol Urodyn*. 1 févr 2017;36(2):368-75.
38. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. oct 2011;37(5):642-8.
39. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Stürzebecher B, Weiß C, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: An objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn*. 1 mars 2006;25(2):110-5.
40. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1 nov 2007;62(5):452-7.
41. Mangera A, Andersson K-E, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary Management of Lower Urinary Tract Disease With Botulinum Toxin A: A Systematic Review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA). *Eur Urol*. oct 2011;60(4):784-95.
42. Jousain C, Popoff M, Phé V, Even A, Bosset P-O, Pottier S, et al. Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 1 févr 2018;37(2):799-806.
43. Leitner L, Guggenbühl-Roy S, Knüpfer SC, Walter M, Schneider MP, Tornic J, et al. More Than 15 Years of Experience with Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections for Treating Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Lessons to Be Learned. *Eur Urol*. sept 2016;70(3):522-8.
44. Sengoku A, Okamura K, Kimoto Y, Ogawa T, Namima T, Yamanishi T, et al. Botulinum toxinA injection for the treatment of neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury: Multi-institutional experience in Japan. *Int J Urol*. 1 mars 2015;22(3):306-9.
45. Peyronnet B, Roumigué M, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, Malavaud B, Marque P, et al. Preliminary results of botulinum toxin A switch after first detrusor injection failure as a treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 1 févr 2016;35(2):267-70.
46. Grise P, Ruffion A, Denys P, Egon G, Chartier Kastler E. Efficacy and Tolerability of Botulinum Toxin Type A in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity and Without Concomitant Anticholinergic Therapy: Comparison of Two Doses. *Eur Urol*. nov 2010;58(5):759-66.
47. Denys P, Del Popolo G, Amarenco G, Karsenty G, Le Berre P, Padrazzi B, et al. Efficacy and safety of two administration modes of an intra-detrusor injection of 750 units dysport® (abobotulinumtoxinA) in patients suffering from refractory neurogenic

detrusor overactivity (NDO): A randomised placebo-controlled phase IIa study. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(2):457-62.

48. Schurch B. Editorial Comment on: Six-Year Follow-up of Botulinum Toxin A Intradetrusorial Injections in Patients with Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Clinical and Urodynamic Results. *Eur Urol.* 1 mars 2009;55(3):711-2.

49. Jousain C, Popoff M, Phé V, Even A, Bosset P-O, Pottier S, et al. Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 1 févr 2018;37(2):799-806.

50. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int.* janv 2013;111(1):106-13.

51. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 1 juill 2010;133(7):1900-13.

52. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 1 mars 2006;129(3):606-16.

53. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med.* juin 2017;65(5):883-91.

ANNEXES

Annexe 1

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452

| Score | Critères |
|-------|--|
| 0 | Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable). |
| 1.0 | Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental). |
| 1.5 | Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental). |
| 2.0 | Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1). |
| 2.5 | Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1). |
| 3.0 | Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire. |
| 3.5 | Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1). |
| 4.0 | Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos. |
| 4.5 | Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos. |
| 5.0 | Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0). |
| 5.5 | Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0). |
| 6.0 | Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+). |
| 6.5 | Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+). |

| | |
|-----|--|
| 7.0 | Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement). |
| 7.5 | Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+). |
| 8.0 | Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes). |
| 8.5 | Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes). |
| 9.0 | Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes). |
| 9.5 | Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes). |
| 10 | Décès lié à la SEP. |

Annexe 2



Cette fiche d'information, rédigée par l'Association Française d'Urologie*, est destinée aux patients ainsi qu'aux usagers du système de santé.

Remise lors de votre consultation d'urologie avant de pratiquer un acte à visée diagnostique ou thérapeutique, elle est destinée à vous aider à mieux comprendre l'information délivrée par votre Urologue. Il vous a expliqué la pathologie dont vous souffrez ou dont il doit faire le diagnostic. Il vous a exposé les différentes modalités et alternatives de prise en charge et de traitement et les conséquences prévisibles en cas de refus de l'acte proposé.

Vous sont exposés ici les raisons de l'acte que va pratiquer votre urologue, son déroulement, les conséquences habituelles et les risques fréquents ou graves normalement prévisibles. Les conditions du suivi après examen ou intervention sont aussi précisées.

Ce document, complémentaire de l'information orale que vous avez reçue, vous permet donc le délai de réflexion nécessaire et une prise de décision partagée avec votre urologue.

LE BILAN URODYNAMIQUE

POURQUOI UN EXAMEN URODYNAMIQUE ?

Le bilan urodynamique a été demandé par votre médecin pour préciser les mécanismes de vos troubles urinaires (fuites urinaires, mictions trop fréquentes, envie pressante d'uriner, douleur à la miction, nécessité de pousser pour uriner).

Cet examen participe à l'analyse de vos troubles urinaires en complément de l'examen clinique, du calendrier mictionnel et d'éventuels autres examens complémentaires.

COMMENT SE DÉROULE L'EXAMEN ?

L'examen est réalisé en position gynécologique ou semis assis. Il nécessite d'avoir dévêtu le bas de son corps. Réalisé après un examen clinique du petit bassin, destiné à tester les fonctions neurologiques du périnée et à dépister des dysfonctionnements des organes du petit bassin, l'examen urodynamique comprend en règle générale trois parties :

La débitmétrie consiste à enregistrer la vitesse et la manière dont vous urinez. Elle est le plus souvent réalisée sur un siège de toilette connecté à une mesure de débit.

La cystomanométrie consiste à enregistrer les pressions qui règnent dans votre vessie quand elle est vide et au cours du remplissage de la vessie. Pour mesurer ces pressions, après désinfection locale, une sonde de fin diamètre, stérile et à usage unique sera introduite par les voies naturelles dans le canal de l'urètre et jusqu'à la vessie. Cette sonde permettra à la fois d'enregistrer les pressions et de remplir progressivement votre vessie avec de l'eau stérile (ou parfois du gaz). Il est souvent nécessaire de mesurer simultanément la pression abdominale par l'intermédiaire d'un capteur ressemblant à un suppositoire placé dans le rectum. Parfois, mais ce n'est pas systématique, il est nécessaire d'enregistrer l'activité du sphincter de l'urètre (petit muscle qui permet de retenir ses urines, et qui parfois ne se relâche pas correctement lorsque l'on essaie d'uriner). On utilise généralement pour cela une électrode aiguille à usage unique, parfois des électrodes autocollantes.

Pendant le remplissage de la vessie, il vous est demandé de nous signaler vos besoins d'uriner ou équivalent de besoin d'uriner, et en fin d'examen d'essayer d'uriner.

La profilométrie consiste à enregistrer les pressions qui règnent dans l'urètre, canal de sortie de la vessie. Pour cela, on retire progressivement de la vessie la sonde qui a été mise en place pour la cystomanométrie.

L'ensemble de l'examen dure environ 1 heure (30 à 60 minutes). Il ne nécessite pas d'être hospitalisé ni d'anesthésie. L'ensemble de vos activités pourra être repris après l'examen.

QUE DOIS-JE FAIRE AVANT L'EXAMEN ?

Il n'est pas nécessaire de modifier ses habitudes de boisson ni d'être à jeun pour l'examen.

Lorsque cela est possible, il est souhaitable de se retenir d'uriner dans l'heure précédente l'examen. Il est également préférable d'être allé à la selle le jour de l'examen.

Le bilan urodynamique ne pourra pas être réalisé si vous avez une infection urinaire. C'est pourquoi il vous sera demandé de réaliser une analyse d'urine la semaine précédente l'examen. Si cette analyse révèle l'existence d'une infection, il sera nécessaire de la traiter avant l'examen.

Certains médicaments peuvent modifier le comportement de la vessie. C'est pourquoi nous vous demandons d'apporter la liste des médicaments que vous prenez.

Il vous sera également demandé de nous prévenir si vous êtes allergique à certains désinfectants locaux ou au latex, si vous prenez des anticoagulants et si vous portez un pace maker.

QUELS SONT LES RISQUES ENCOURUS ?

Une gêne ou une douleur du canal de l'urètre peut survenir les quelques heures suivant le bilan. Elle est liée au passage de la sonde de l'urètre et n'a pas de caractère de gravité.

Une infection des urines peut exceptionnellement survenir après le bilan urodynamique. Il faudrait alors consulter votre médecin traitant et nous prévenir. C'est pour éviter cette infection que nous vous demandons d'augmenter vos boissons après l'examen.

L'ensemble du matériel utilisé est stérile et à usage unique (sauf si un capteur électronique restérilisable selon des procédures de décontamination et de désinfection validées a été utilisé).

Aucune injection de médicament ni de produit de contraste radiographique ne sera réalisée.

Comité de rédaction de la fiche : M de Seze, A Ruffion, X Game, G Karsenty, E Castel, S Bart, JJ Labat, P Grise, C Scheiber-Nogueira, L Cormier, P Denys

Année de rédaction de la fiche : 2008

Année d'actualisation de la fiche : 2008

* L'Association Française d'Urologie n'assume aucune responsabilité propre en ce qui concerne les conséquences dommageables éventuelles pouvant résulter de l'exploitation des données extraites des documents, d'une erreur ou d'une imprécision dans le contenu des documents.

Annexe 3

Fiche Info-Patient

AFU ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE

GENULF



Dernière mise à jour : juillet 2015

TOXINE BOTULIQUE : INJECTION DANS LA PAROI VESICALE POUR VESSIE NEUROLOGIQUE

Cette fiche d'information, a été réalisée par l'Association Française d'Urologie, la Société Interdisciplinaire Francophone d'Urodynamique et de Pelvipérinéologie, et le Groupe d'Etude de Neuro-Urologie de Langue Française. Elle est destinée aux patients ainsi qu'aux usagers du système de santé.

Remise lors de votre consultation d'urologie avant de pratiquer un acte à visée diagnostique ou thérapeutique, elle est destinée à vous aider à mieux comprendre l'information délivrée par votre Urologue. Il vous a expliqué la maladie dont vous souffrez ou dont il doit faire le diagnostic. Il vous a exposé les différentes modalités et alternatives de prise en charge et de traitement et les conséquences prévisibles en cas de refus de l'acte proposé.

Vous sont exposés ici les raisons de l'acte que va pratiquer votre urologue, son déroulement, les conséquences habituelles et les risques fréquents ou graves normalement prévisibles. Les conditions du suivi après examen ou intervention sont aussi précisées.

Ce document, complémentaire de l'information orale que vous avez reçue, vous permet donc le délai de réflexion nécessaire et une prise de décision partagée avec votre urologue.

L'objectif est de permettre de ne plus avoir de fuites d'urine, ni d'envies d'uriner urgentes et/ou trop fréquentes et de diminuer le risque d'avoir des infections urinaires graves ou de détériorer le fonctionnement des reins.

L'organe

La vessie a pour rôle de contenir l'urine produite en permanence par les reins (phase de remplissage), puis en se contractant de l'éliminer de manière complète, rapide et volontaire (phase de vidange) lorsque les conditions le permettent : lieu et situation adaptés. Pour assurer cette fonction la vessie est reliée par des nerfs à des centres de commande situés à la fois dans la moelle épinière et le cerveau.

La maladie

De nombreuses maladies neurologiques (plaie, malformation, infection ou inflammation de la moelle épinière, sclérose en plaque, accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson etc..) peuvent dérégler cette commande qui est complexe et même entraîner un mauvais relâchement des sphincters pendant la contraction de la vessie.

Ces dérèglements aboutissent à la survenue à la fois de fuites d'urine dont la cause est liée à des contractions non contrôlées de la vessie pendant la phase de remplissage et à une rétention chronique d'urines du fait d'une mauvaise vidange. En dehors des fuites gênantes dans la vie quotidienne, la rétention d'urines est une cause importante d'infections urinaires. Par ailleurs ces contractions inopinées de la vessie peuvent entraîner une pression trop forte dans le réservoir vésical aboutissant à un risque de complications sur les reins.

Principe de l'intervention

Injecter de la toxine botulique A (TBA) dans l'épaisseur de la paroi de la vessie.

L'injection de TBA vous sera proposée par votre médecin quand les

médicaments que vous prenez par la bouche sont mal supportés ou insuffisamment efficaces pour contrôler les contractions de la vessie.

Elle s'associe à la pratique de sondages intermittents que vous réaliserez plusieurs fois par jour pour vider la vessie.

La TBA réduit les contractions incontrôlées de la vessie et diminue le besoin

Attention :
Fumer augmente le risque de complications chirurgicales de toute chirurgie. Arrêter de fumer 6-8 semaines avant l'intervention élimine ce risque supplémentaire.

Si vous fumez, parlez-en à votre médecin, votre chirurgien et votre anesthésiste ou appelez la ligne Tabac-Info-Service au 3989 pour vous aider à réduire les risques et mettre toutes les chances de votre côté.

urgent d'uriner en agissant sur des terminaisons nerveuses contenues dans la paroi. Les fuites d'urines et les envies urgentes sont ainsi supprimées ou considérablement réduites. La pression qui règne dans la vessie diminue et les reins sont moins exposés à des remontées anormales d'urine provenant de la vessie.

L'effet de la TBA débute 2 à 10 jours après l'injection. Elle agit temporairement pendant 6 à 9 mois en moyenne. Il existe cependant des variations d'efficacité d'un patient à l'autre. Lorsque l'effet disparaît, on peut ré-injecter autant de fois que nécessaire en respectant un minimum de trois mois entre deux injections.

Aujourd'hui, pour les vessies neurologiques, la toxine botulique Botox® a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour l'indication d'injection vésicale pour incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

Y-a-t-il d'autres possibilités ?

Ce sont d'abord les médicaments de la famille des anticholinergiques. Quand ils sont inefficaces ou mal tolérés, on propose les injections de TBA dans la paroi de la vessie. Lorsque ces solutions conservatrices ont échoué ou sont refusées, l'agrandissement chirurgical de la vessie avec de l'intestin est une technique validée.

Préparation à l'intervention

Avant l'injection, vous ferez les examens suivants :

- Analyse d'urine (ECBU + antibiogramme) 5 à 7 jours avant l'injection.
 - Si des germes sont présents en quantité >10.3/ml, un traitement antibiotique sera débuté deux jours avant l'injection sur avis de votre médecin généraliste référent ou s'il est absent de votre urologue. N'oubliez pas d'apporter les résultats de cet examen d'urine le jour de l'injection. Il sera obligatoirement vérifié avant le geste.
 - Si un traitement antibiotique vous est prescrit, les antibiotiques de la famille des aminosides doivent être évités pendant les trois semaines précédant l'injection et les 15 jours suivants.
- Chez les femmes sans contraception et en âge d'être enceintes : test de grossesse.

Si vous prenez des médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires (médicaments qui fluidifient le sang), ils seront arrêtés et dans certains cas remplacés par d'autres avant l'injection. Ils seront repris après l'injection. Ce relais se fera conformément aux consignes données par votre médecin généraliste référent, votre cardiologue ou un médecin du service d'urologie (urologue ou anesthésiste). Respectez scrupuleusement les dates d'arrêt et de reprise.

Technique opératoire

Après l'instillation d'un anesthésique local pendant au moins 20 minutes dans la vessie, on obtient une bonne anesthésie de la paroi vésicale. Dans de rares cas, on peut avoir recours à une rachianesthésie ou une anesthésie générale pour injecter de la toxine botulique lorsque c'est vraiment nécessaire.

Une fois l'anesthésie faite, l'urologue va inspecter votre vessie à l'aide d'une caméra passée par le canal urinaire, puis piquer 30 fois à l'aide d'une fine aiguille afin d'injecter la dose totale adaptée de TBA dans l'épaisseur de la paroi de la vessie. Le geste dure moins de 5 minutes.

La préparation de produit ainsi que votre installation et désinfection durent plus longtemps (30-40 minutes) que l'intervention elle-même.

L'anesthésie locale fait disparaître la sensation de douleur, mais il se peut que vous perceviez la sensation du toucher par l'aiguille, ce qui peut être désagréable. L'utilisation d'un produit administré par un masque anesthésique peut parfois être nécessaire pour que vous soyez le plus détendu possible.

Durée prévisible :

- ♦ De l'intervention : 5 – 10 minutes
- ♦ Du passage en salle d'intervention : 45 minutes
- ♦ Du séjour : sauf si vous êtes seul la nuit suivante ou en cas de nécessité d'une anesthésie générale (très rare), l'injection se fait en ambulatoire (entrée et sortie le jour même).

Suites habituelles

Les effets de l'injection de toxine se font sentir entre 48 heures et 1 semaine après injection

Pas de soins particuliers à domicile. Un catalogue mictionnel est remis en vue d'une comparaison objective avant et après traitement.

Vous pouvez reprendre votre activité habituelle dès le lendemain de l'injection.

Suivi post-opératoire

Lors de la première injection, vous reverrez le médecin qui a fait les injections dans les 4 à 8 semaines suivantes afin de juger de l'efficacité du traitement. Avant la consultation vous ferez :

- ♦ Un calendrier mictionnel sur 3 jours
- ♦ Une analyse d'urine (ECBU) une semaine avant le bilan urodynamique
- ♦ Un bilan urodynamique pour contrôler l'efficacité.

Vous verrez à nouveau ou prendrez contact avec votre médecin lorsque l'effet de la toxine commencera à diminuer ou un peu avant que la durée d'efficacité de l'injection précédente ne soit écoulée (s'il s'agit de ré-injection).

Risques et complications

Certaines complications sont liées à la cystoscopie et aux piqûres faites dans la paroi vésicale. Elles sont rares, mais possibles :

- ♦ Douleur ou inconfort au moment du passage de l'endoscope dans l'urètre ou surtout au moment des piqûres.
- ♦ Crise d'hyperréflexie autonome (HRA) avec élévation de la tension artérielle pendant les injections chez les patients sujets aux HRA.
- ♦ Saignement vésical visible plus de 12 heures.
- ♦ Contracture des membres inférieurs

D'autres complications ont été rapportées très exceptionnellement après l'injection de toxine botulique.

Ces situations sont très rares :

- ♦ Fièvre modérée (<38.5°C) de moins de 48 heures.
- ♦ Fatigue généralisée avec baisse de la force musculaire dans les membres pouvant aller jusqu'à la difficulté à respirer (uniquement dans d'autres indications que les injections réalisées dans la vessie), transitoire et réversible.

* L'Association Française d'Urologie n'assume aucune responsabilité propre en ce qui concerne les conséquences dommageables éventuelles pouvant résulter de l'exploitation des données extraites des documents, d'une erreur ou d'une imprécision dans le contenu des documents.

Votre urologue se tient à votre disposition pour tout renseignement.

AUTEUR : Nom : DELAVAL

Prénom : Stéphanie

Date de Soutenance : vendredi 08 juin 2018

Titre de la Thèse : Injections intra-détrusoriennes de toxine botulinique A chez les patients atteints de sclérose en plaques : survie et facteurs de risque d'interruption à 60 mois.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Urologie

DES + spécialité : DES Chirurgie générale, DESC d'Urologie

Mots-clés : Sclérose en plaques, Toxine botulinique A, Poursuite

Résumé :

Contexte : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative. Son évolution est fréquemment marquée par l'apparition de troubles vésico-sphinctériens dont les injections intra-détrusoriennes de toxine botulinique A (TBA) constituent un des traitements clés. Aucune étude n'a évalué le devenir à moyen terme des patients atteints de SEP après l'initiation d'un tel traitement. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie et de rechercher les facteurs de risque d'interruption à 60 mois des patients atteints de SEP après une première injection intra-détrusorienne de TBA.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, longitudinale, multicentrique. Tous les patients atteints d'une sclérose en plaques, ayant bénéficié d'une première injection intra-détrusorienne de TBA entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011, dans un centre de référence français en neuro-urologie, et suivis au moins 60 mois, étaient éligibles. La survie à 60 mois des injections intra-détrusoriennes de TBA était analysée de manière globale, et en fonction du score EDSS et de la forme de la sclérose en plaques lors de l'initiation du traitement, de l'âge au diagnostic ainsi que du sexe à l'aide d'un test du Log-Rank.

Résultats : Parmi les 152 patients initialement éligibles, 89 ont finalement été inclus. À 60 mois, les injections intra-détrusoriennes de TBA étaient toujours poursuivies chez 69 patients (77,53%). Ainsi, 20 patients ont interrompu le traitement, 7 (35%) pour une perte d'efficacité et 13 (65%) pour une difficulté à réaliser les auto-sondages. L'arrêt des injections intra-détrusoriennes de TBA dans les 60 mois était significativement plus élevé chez les patients présentant un score EDSS ≥ 6 lors de la première injection (66,67% vs 96,88% $p=0,0014$). En analyse multivariée, le score EDSS était un facteur de risque indépendant d'interruption du traitement à 60 mois (OR 1,991 (95% IC : 1,222 - 3,244) ; $p = 0,0057$). Chez les patients présentant une forme progressive, l'arrêt des injections était aussi plus fréquent, comparé aux patients présentant une forme rémittente. Il n'existait cependant pas de différence significative. De même, concernant le sexe et l'âge à l'initiation du traitement, aucune différence significative n'était mise en évidence.

Conclusion : Chez les patients atteints d'une sclérose en plaques, la poursuite à 60 mois des injections intra-détrusoriennes de TBA est corrélée au score EDSS à l'initiation du traitement.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Madame le Docteur Véronique PHÉ

Madame le Docteur Anne BLANCHARD-DAUPHIN

Monsieur le Docteur Xavier BIARDEAU – Directeur de thèse