



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Ballons ACT® : une comparaison entre l'incontinence urinaire féminine neurologique et non neurologique

Présentée et soutenue publiquement le 10/06/2020 à 17heures
Au pôle Recherche

Par Amélie Demeestere

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud Villers

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Michel Cosson

Monsieur le Professeur Xavier Gamé

Madame le Docteur Marie-Aimée Perrouin-Verbe

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

Française

EVS	Échelle verbale simple
IU	Incontinence urinaire
IUE	Incontinence urinaire d'effort
IS	Insuffisance sphinctérienne
LMN	Motoneurone inférieur
UMN	Motoneurone supérieur

Anglais

ACT	Adjustable continence therapy
AUS	Artificial urinary sphincter
ISD	intrinsic sphincter deficiency
LMN	Lower motor neuron
NTPT	Transcutaneous posterior tibial neurostimulation
MUI	Mixed urinary incontinence
MUCP	Maximum urethral closure pressure
OAB	Overactive Bladder Syndrome
SNM	Sacral nerve modulation
SUI	Stress urinary incontinence
UI	Urinary incontinence
UMN	Upper motor neuron
UUI	Urgency urinary incontinence
VRS	Verbal rating scale

Table des matières

Résumé	133
Introduction	17
Matériels et méthodes.....	23
Résultats	26
Discussion	40
Conclusion.....	44
Références bibliographiques	46

RESUME

Objectif

Comparer l'efficacité et la tolérance entre les femmes neurologiques et non neurologiques après l'implantation de ballons ACT® (Adjustable continence therapy) comme traitement de l'incontinence urinaire d'effort (IUE) secondaire à une insuffisance sphinctérienne (IS).

Méthode

Il s'agit d'étude multicentrique rétrospective. Toutes les femmes (neurologiques et non neurologiques) ayant eu une implantation de ballons ACT® comme traitement de l'incontinence urinaire d'effort (IUE) secondaire à une insuffisance sphinctérienne (IS) entre 2000 et 2018 étaient éligibles. L'efficacité était comparée un an après l'implantation, et les femmes étaient réparties en trois groupes distincts. Succès : port au maximum d'une protection par jour et une impression d'amélioration rapportée par la patiente, évaluée à l'aide une échelle verbale simple (EVS) $\geq 8/10$. Amélioration : diminution de l'utilisation quotidienne de protections et/ou EVS $\geq 5/10$. Échec : augmentation ou stabilité de l'utilisation quotidienne de protections ou EVS $< 5/10$. Les complications chirurgicales et les explantations étaient aussi comparées à un an après l'implantation.

Résultats

Parmi les 277 femmes incluses, 51 présentaient une maladie neurologique sous-jacente. L'âge moyen au moment de l'implantation était de 68,5 ans. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité entre les femmes neurologiques et non neurologiques, avec un taux de succès de 39,2 % et 36,3 %, respectivement ($p = 0,69$). De même, le taux d'amélioration était de 31,4% et 33,6%, chez les femmes neurologiques et non neurologiques ($p = 0,92$). Le taux global de complications chirurgicales (24 % contre 34,5 %, $p = 0,15$) et le taux d'explantation (19,6 % contre 28,8 %, $p = 0,18$) n'étaient significativement pas différents dans les deux groupes.

Conclusion

Les ballons ACT® semblent présenter des profils d'efficacité et de tolérance similaires chez les femmes neurologiques et non neurologiques, et pourraient donc être proposés dans les deux groupes pour traiter l'IUE secondaire à une IS.

ABSTRACT

Purpose

To compare efficacy and safety between neurogenic and non-neurogenic women after ACT® (Adjustable Continence Therapy) balloons implantation to treat stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency

Materials and Methods

In the present retrospective multicentric cohort study, all neurogenic and non-neurogenic women implanted with ACT® balloons between 2000 and 2018 were considered for inclusion. Efficacy was compared one year after implantation, and women were allocated in three different groups as follows. Success: maximum 1 pad per day and patient's impression of improvement assessed using a numeral rating scale (NRS) $\geq 8/10$. Improvement: decrease of daily pad use and/or NRS $\geq 5/10$. Failure: increase or stability of daily pad use or NRS $< 5/10$. Overall surgical complications and explantations were compared one year after implantation.

Results

Among the 277 included women, 51 presented with a neurologic underlying disease. Mean age at implantation was 68.5 years. There was no significant difference in efficacy between neurogenic and non-neurogenic women with a success rate of 39.2% and 36.3%, respectively ($p = 0.69$). Similarly, improvement rate was reported to be 31.4% and 33.6%, in neurogenic and non-neurogenic women, respectively ($p = 0.92$). The overall surgical complications rate (24% vs 34.5%, $p = 0.15$) and the explantation rate (19.6% vs 28.8%, $p = 0.18$) were not significantly different in the two

groups.

Conclusion

ACT® appears to present with similar efficacy and safety profiles in neurogenic and non-neurogenic women and may therefore be proposed in both groups to treat mixed or stress urinary incontinence.

INTRODUCTION

L'incontinence urinaire (IU) est un problème de santé publique important concernant 25 à 45 %(1) des femmes dans le monde, et est associée à un impact significatif sur la qualité de vie(2,3) des femmes ainsi qu'à une charge économique pour les patientes et la société(4). Selon l'International Continence Society , l'incontinence urinaire d'effort (IUE) est définie comme « la plainte d'une fuite involontaire d'urine lors d'un effort physique, en éternuant ou en toussant »(5). Environ 50% des femmes souffrant d'IU déclarent que l'IUE est le principal ou le seul symptôme d'incontinence(5). Chez les femmes non neurologiques, l'IUE est due à une hypermobilité urétrale (ou du col de la vessie) et/ou à une insuffisance sphinctérienne (IS). Au contraire, chez les femmes neurologiques, en particulier celles qui présentent des lésions des motoneurones inférieurs (LMN), l'IS est le mécanisme sous-jacent le plus courant, tandis que l'hypermobilité urétrale passe souvent au second plan (6). De plus, chez les patients neurologiques, l'IS est souvent associée à un certain nombre de dysfonctionnements du bas appareil urinaire tels que la dyssynergie vésico-sphinctérienne, l'hyperactivité détrusorienne ou l'acocontractilité ainsi que des troubles de la compliance vésicale, ce qui rend l'IU plus complexe à évaluer et à traiter.

Bien que, dans l'IUE non neurologique, les options chirurgicales ne soient proposées qu'après l'échec des stratégies conservatrices, ces options chirurgicales peuvent être discutées en première intention quand l'IUE par IS est neurologique (7). Les options chirurgicales disponibles comprennent la bandelette sous urétrale, les agents de comblement périurétraux, la colposuspension, les frondes, le sphincter urinaire artificiel et les ballons ACT®. La bandelette sans urétrale présente d'excellents résultats chez les femmes non neurologiques, avec un taux de réussite à long terme

pouvant atteindre 90 %(8). Cependant, cette procédure ne répond qu'au mécanisme d'hypermobilité urétrale, et peut donc être rarement proposée aux patientes neurologiques. Les autres traitements chirurgicaux, plus susceptibles de traiter l'IUE secondaire à une IS ont été largement évalués chez les femmes non neurologiques mais rarement chez les patientes neurologiques(9).

Parmi ces options chirurgicales, les ballons ACT® se présentent comme une option mini-invasive, consistant à placer deux dispositifs de compression externes au niveau du col de la vessie par un abord périnéal. Chez les femmes non neurologiques traitées pour une IU mixte ou d'effort, le taux de succès a été rapporté comme variant entre 15% et 44 %, tandis que l'amélioration variait entre 66% et 78,4 %(10), au cours d'un suivi médian allant de 12 à 72 mois. La plupart des complications ont été considérées comme mineures et ont toutes été rapidement traitées. Seulement trois études ont étudié l'efficacité et la tolérance des ballons ACT® chez les femmes neurologiques. Au total, il y avait 155 patients inclus(11–13) dont 74 femmes, avec un suivi médian variant entre 2,7 et 4 ans et une durée de suivi hétérogène allant de 0 à 8,1 années. En présentant les résultats de l'ensemble de la population (hommes et femmes ensemble), ils rapportaient un taux de réussite compris entre 19,5 % et 43,7% ainsi que d'un taux d'amélioration compris entre 51,2% et 62,5 %. La plupart des complications n'ont pas été rapportées pendant l'implantation de la thérapeutique, mais sont survenues plus tard et ont augmenté avec la durée du suivi, notamment l'infection, l'érosion, la migration et l'explantation.

Malgré ces nombreuses publications, les ballons ACT® n'ont jamais été directement comparé entre les femmes neurologiques et non neurologiques, en termes d'efficacité et/ou de tolérance. De tels résultats pourraient nous aider à

identifier une population cible et à placer plus précisément ce dispositif mini-invasif dans notre arsenal thérapeutique.

Les objectifs de notre étude étaient de comparer l'efficacité et la tolérance à court terme entre les femmes neurologiques et non neurologiques après l'implantation des ballons ACT®.

INTRODUCTION

Urinary incontinence (UI), considered as a significant health problem concerning 25% to 45% (1) of women worldwide, is associated with a significant impact on female quality of life (2,3) as well as a substantial economic burden for patients and society (4). According to the International Continence Society, stress urinary incontinence (SUI) is defined as “the complaint of involuntary leakage on effort or exertion, or on sneezing or coughing” (5). About 50% of women with UI report SUI as the primary or sole symptom of incontinence. In non-neurogenic women, SUI is due to excessive mobility of the urethra (or bladder neck) and/or intrinsic sphincter deficiency (ISD) in various proportion. On the contrary, in neurogenic women, in particular with lower motor neuron (LMN) lesion, ISD is the most common underlying mechanism, while urethral excessive mobility often takes a back seat (6). Furthermore, in neurogenic patients, ISD is often combined with a number of lower urinary tract dysfunctions such as detrusor-sphincter dyssynergia, detrusor overactivity or acontractility as well as bladder compliance disorders, making UI more complex to evaluate and manage.

Although, in non-neurogenic SUI, surgical options are only proposed after conservative strategies have failed, surgical options can be discussed as a first step if neurogenic ISD is responsible of UI (7). Available surgical options include mid-urethral tape, periurethral bulking agents, colposuspension, bladder neck sling, artificial urinary sphincter (AUS) and adjustable continence therapy (ACT®) balloons. Mid-urethral tape presents excellent results in non-neurogenic women with a long-term success rate reported to be as high as 90% (8). However, this procedure only responds to the mechanism of excessive mobility of the urethra and may therefore be rarely proposed to neurogenic patients. The other surgical therapies, more prone to address the

mechanism of ISD, even if widely evaluated in non-neurogenic women, have rarely been assessed in neurogenic women(9).

Among these surgical options, ACT® balloons stands as a mini-invasive option, consisting in the placement of two external compression devices at the level of the bladder neck through a perineal approach. In non-neurogenic women treated for mixed or stress UI, success has been reported to vary between 15% and 44 %, while improvement varied between 66% and 78.4%(10), during a median follow-up going from 12 to 72 months. Most of complications were considered as minor and were all quickly corrected. Meanwhile, only 3 studies focused on efficacy and safety of ACT® balloons in neurogenic women. All together, they included 155 patients(11–13) of which 74 women, with a median follow-up varying between 2.7 and 4 years. occulting an heterogenous follow-up duration going from 0 to 8.1 years. Presenting results of the overall population (male and female together), they reported a success rate between 19.5% and 43.7% as well as an improvement rate between 51.2% and 62.5%. Most of complication were not reported during implantation procedure, but occurred later and increased with duration of follow-up, including infection, erosion, migration and explantation.

Notwithstanding these several publications, ACT® balloons have never been directly compared between neurogenic and non-neurogenic women, in terms of efficacy and/or safety. Such results may help us to identify a target population, and position more precisely this mini-invasive device within our therapeutic arsenal.

The objectives of the present study were to compare short-term efficacy and safety between neurogenic and non-neurogenic women after ACT® balloons implantation.

MATERIELS AND METHODS

Ethics Committee Approval

The protocol has been approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties

Study Design

The present work was designed as a retrospective multicentric cohort study, implicating 5 French university hospital centers and was carried out in the second half of year 2019. All women who have undergone ACT® balloons implantation to treat neurogenic or non-neurogenic SUI due to ISD between January 2000 and April 2018 were considered eligible. Women presenting with a significant amount of missing data at baseline and/or within the first post-implantation year were excluded.

Data collection

Epidemiological data, characteristic of the underlying neurologic disease if appropriate, clinical and urodynamic data, medical, obstetrical and surgical history, data regarding ACT® balloons implantation procedure as well as intra- and post-operative complications were retrieved from patients' paper and/or computerized medical records in accordance with the good practice guidelines of each institution.

ACT® balloons implantation procedure

A unique device known as Adjustable Continence Therapy (ACT®) balloons (Adjustable Continence Therapy, Uromedica, Inc., Plymouth, MN, USA) was used. A pre-operative negative urine culture was mandatory. The procedure consisted in placing two of these adjustable balloons on each side of the urethra, at 3 and 9 o'clock,

below the bladder neck, according to the technique previously standardized by Vayleux et al(14). Women were installed in gynaecological position under general anesthesia. The implantation was carried out through a perineal approach - a small incision was performed in the labia majora at the level of the urethra meatus - using radiosopic and endoscopic guidance. The balloons were initially filled between 0.5 to 1.0 mL with a radio-opaque isotonic solution, and injection ports were buried subcutaneously under the labia majora. Balloon adjustments began 6 weeks after implantation, and then once a fortnight until a steady state was achieved.

Primary endpoint

The primary endpoint was the efficacy after a one-year follow-up. Regarding efficacy, patients were allocated to three distinct groups (success, improvement and failure) according to a composite endpoint elaborated using objective and subjective outcomes. The objective outcome considered the daily pad use compared to baseline, while the subjective outcome reflected the patient's impression of improvement using a 0-10 numeral rating scale (NRS). Success was defined as the presence of a maximum 1 pad per day associated with a $NRS \geq 8/10$. Improvement was defined as a decrease in daily pad use associated and/or a $NRS \geq 5/10$. Failure was defined as an increase or a stability in daily pad use or a $NRS < 5/10$.

Secondary endpoint

The secondary endpoint included safety during a one-year follow-up. Surgical complications were classified as per-operative as well as early and late post-operative complications, including vaginal, urethral and bladder injuries or erosions, operative site infections, hematoma and explantation.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means (standard deviation, SD) in the case of normal distribution or medians (interquartile range) otherwise. Categorical variables are expressed as numbers (percentage). Normality of distributions was assessed using histograms and the Shapiro-Wilk test. Baseline characteristics were described between included and excluded patients and standardized differences were calculated to appreciate imbalance; standardized differences >20% were interpreted as meaningful differences. Categorical variables were compared between neurogenic or non-neurogenic patients (and also between patients with lower and upper motor neuron lesion) by the Chi-square test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared between the two groups by Mann-Whitney U-test. The relative risk of each outcome between neurogenic or non-neurogenic patients was calculated as size effect. Statistical testing was done at the two-tailed α -level of 0.05. Data were analyzed using SAS software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC). Statistical analyzes were carried out by the Methodology – Biostatistics Unit of the Lille University Hospital.

RESULTS

Patients characteristics

Characteristics at baseline

A total of 358 women were implanted with ACT® balloons to treat SUI due to ISD between January 2000 and April 2018 within the 5-participating university hospital centers. Among them, 81 women presented with a significant amount of missing data at the time of collection such as information regarding medical, surgical or obstetrical history and neurologic underlying disease and were excluded (**Figure 1**). Overall, 277 women were finally included for analysis. Included and excluded patients were comparable with a small effect size reported for most of baseline data considered (standardized difference < 0.2). (**Table I**)

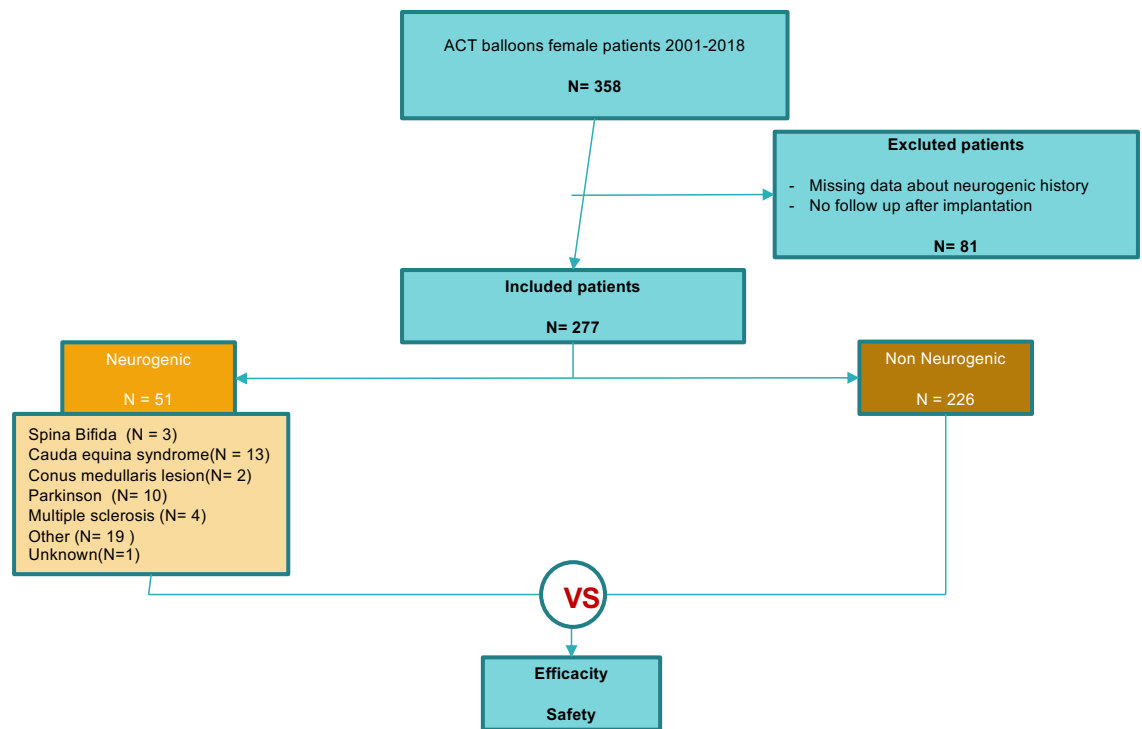


Figure1: Flow chart

N excluded= 81	Standardized
N included = 277	Difference
Age	<0.1
BMI (kg/m²)	<0.2
Urinary incontinence	
Pure stress urinary incontinence	<0.2
Mixed urinary incontinence	<0.1
Daily pad use	<0.1
OAB therapy	
History of OAB therapy	<0.1
On-going OAB therapy	<0.2
Vaginal prolapse	
Overall	<0.5
Medical history	
Diabetes	<0.5
Underlying neurologic disease	
Spina bifida	<0.1
Cauda equina syndrome	<0.1
Conus medullaris lesion	<0.2
Parkinson	<0.1
Multiple sclerosis	<0.1
Other	<0.2
Pelvic radiation therapy	
	<0.2
Surgical history	
Stress urinary incontinence surgery	<0.1
Retro-pubic sub-urethral tape	<0.2
Trans-obturator sub-urethral tape	<0.2
Colposuspension	<0.1
Urethral bulking agents	<0.2
Artificial urinary sphincter	<0.2
Others	<0.2
Vaginal prolapse surgery	<0.2
Obstetrical history	
Parity	<0.5
Vaginal delivery	<0.5
Urodynamic parameters	
Detrusor overactivity	<0.1
Bladder compliance disorder	<0.2
Qmax (mL/sec)	<0.5
MUCP	<0.2

BMI : Body mass index ; Qmax : maximal uroflow ; MUCP : Maximal urethral closure pressure

Table I: standardized difference for baseline data between included and excluded women

Fifty women presented with an underlying neurologic disease, including 3 spina bifida, 15 cauda equina syndrome, 2 conus medullaris lesions, 1 complete traumatic spinal cord injury (T9), 1 myelitis, 4 multiple sclerosis, 10 Parkinson's disease, 9 cerebrovascular strokes, 1 normal pressure hydrocephalus, 1 meningioma, 1 cerebral dystonia, 1 cerebral ataxia, 1 rippling muscle disease, 1 cerebral palsy and 1 Charcot-Marie-Tooth disease.

Baseline characteristics were comparable between the neurogenic and the non-neurogenic women, except for the on-going overactive bladder (OAB) therapy, with a significant higher prevalence in the neurogenic patients (37% vs 16.1% $p=0.001$). Furthermore, 86.3% of neurogenic women were under clean intermittent catheterization. Baseline characteristics are summarized in **Table II**.

	Non neurogenic		Neurogenic		p value	
Age (average \pm sd)	69.1	\pm 11.3	65.9	\pm 13.5	0.19	
BMI (kg/m²) (average \pm sd)	27.2	\pm 5.7	27.2	\pm 6.3	0.83	
Urinary incontinence						
Pure stress urinary incontinence (n,%)	101/201	50.2%	25/49	51.0%	0.92	
Mixed urinary incontinence (n,%)	100/201	49.8%	24/49	49.0%		
Positive Valsalva leak test (n,%)	104/127	81.9%	21/26	80.8%	1.00	
Urethral excessive mobility (n,%)	19/114	16.7%	9/31	29.0%	0.12	
Positive Marshall/Bonney test (n,%)	37/137	27.0%	6/29	20.7%	0.48	
Daily pad use (median)	5.0(3.0-6.0)		5.0 (3.0-6.0)		0.95	
History of OAB therapy						
Overall (n,%)	38/160	23.8%	11/37	29.7%	0.45	
Anticholinergic (n,%)	29/160	18.1%	8/37	21.6%		
Beta 3 agonist (n,%)	1/159	0.6%	0/37	0.0%		
Botulinum toxin A (n,%)	3/159	1.9%	1/37	2.7%		
PTNS (n,%)	1/159	0.6%	1/37	2.7%		
SNM (n,%)	10/159	6.3%	6/37	16.2%		
On-going OAB therapy						
Overall (n,%)	31/193	16.1%	17/46	37.0%	0.001*	
Anticholinergic (n,%)	17/192	8.9%	15/46	32.6%		
Beta 3 agonist (n,%)	1/192	0.5%	0/46	0.0%		
Botulinum toxin A (n,%)	0/192	0.0%	1/46	2.2%		
PTNS (n,%)	1/192	0.5%	1/46	2.2%		
SNM (n,%)	11/193	5.7%	4/47	8.5%		
Vaginal prolapse						
Anterior prolapse (n,%)	12/145	8.3%	0/28	0.0%	NA	
Posterior prolapse (n,%)	5/145	3.4%	2/28	7.1%		
Anterior et posterior prolapse (n,%)	5/145	3.4%	1/28	3.6%		
Medical history						
Diabetes	29/217	13.4%	6/51	11.8%	0.76	
Pelvic radiation therapy	20/226	8.8%	2/49	4.1%	0.39	
Pelvic cancer (n,%)	19/225	8.5%	2/49	4.0%	NA	
Cervical cancer	11/225	4.9%	0/49	0.0%		
Endometrium cancer	3/225	1.3%	1/49	2.0%		
Rectum cancer	2/225	0.9%	0/49	0.0%		
Other cancer	3/225	1.3%	1/49	2.0%		
Surgical history						
Stress urinary incontinence (n,%)	149/226	65.9%	29/50	58.0%	0.29	
Retro-pubic sub-urethral tape	81/221	36.7%	15/50	30.0%		
Trans-obturator sub-urethral tape	54/221	24.4%	7/50	14.0%		
Colposuspension	30/221	13.6%	11/50	22.0%		
Urethral bulking agents	5/223	2.2%	2/50	4.0%		
Artificial urinary sphincter	25/223	11.2%	1/50	2.0%		
Others	7/223	3.1%	4/50	8.0%		
Pelvic prolapse surgery (n,%)	74/223	33.2%	10/50	20.0%		
Promontofixation	48/210	22.9%	7/50	14.0%		0.068
Vaginal approach	9/210	4.3%	2/50	4.0%		
Promontofixation+vaginal approach	4/210	1.9%	1/50	2.0%		
Obstetrical history						
Parity (average \pm sd)	2.0 (1.0 - 3.0)		2.0 (1.0 - 3.0)		0.72	
Vaginal delivery (average \pm sd)	2.0 (1.0 - 3.0)		2.0 (1.0 - 3.0)		NA	
Urodynamic study parameters						
Detrusor overactivity (n,%)	28/186	15.1%	10/43	23.3%	0.19	
Bladder compliance disorder (n,%)	6/157	3.8%	2/30	6.7%	0.62	
Qmax (mL/sec) (average \pm sd)	20.6 \pm 12.2		22.0 \pm 10.9		0.50	
MUCP (average \pm sd)	25.0 \pm 11.6		27.3 \pm 13.1		0.22	

BMI : Body mass index ; PTNS : Posterior tibial nerve stimulation ; SNM : Sacral nerve modulation ; Qmax : maximal uroflow ; MUCP : Maximal urethral closure pressure ; NA : Non applicable

Table II: Patients characteristics

Characteristics after a one-year follow-up

One year after implantation, adjustment was considered to be completed for all ACT® balloons. Mean filling volume was 3.1 ml (\pm 1.8) in neurogenic women and 3.5 ml (\pm 1.8) in non-neurogenic women, while median number of inflations was 2.0 (1.0-4.0) neurogenic women and 3.0 (2.0 - 5.0) in non-neurogenic women. A concomitant OAB therapy was prescribed in 45.5% and 30.1% of neurogenic and non-neurogenic women, respectively ($p=0.084$). During this one-year follow-up, 10/51 neurogenic women (19.6%) and 65/226 non-neurogenic women (28.8%) underwent a uni or bilateral explantation, while 4/51 neurogenic women (7.8%) and 34/224 non-neurogenic women (15.2%) underwent a uni- or bilateral redo procedure after explantation.

Primary endpoint: Efficacy

One year after implantation, success was achieved in 39.2% and 36.3% (RR=1.081; 95CI [0.731-1.585], $p=0.69$), when success or improvement was achieved in 70.6% and 69.9% of neurogenic and non-neurogenic women, respectively (RR=1.01; 95CI [0.829-1.229], $p=0.92$). Improvement was reported in 31.4% and 33.6% ($p=0.92$), while failure was reported in 29.4% and 30.1% of neurogenic and non-neurogenic women. There was no significant difference on the primary endpoint between neurogenic and non-neurogenic women (**Figure 2**). To note, neurogenic women had a median daily pad use 1.0(1.0-3.0) and a median NRS rated at 7/10 (3.0-8.0), while non-neurogenic women had a median daily pad use of 1.0(1.0-3.0) and a median NRS rated at 7/10 (4.0-8.0). Focusing on neurogenic women, the success tended to be higher lower motor neuron (LMN) lesions when compared with upper motor neuron (UMN) lesions (45% vs 36.7% $p=0.56$).

Secondary endpoint: Safety

Intra-operative surgical complications occurred in 1 neurogenic woman (2%) and in 11 non-neurogenic women (5.1%). In the year following implantation, post-operative surgical complications occurred in 12 neurogenic women (24%) and in 76 non-neurogenic women (34.5%) (RR=0.695; 95CI [0.411-1.233], p=0.15). A uni- or bilateral explantation was performed in 19.6% and 28.8% of neurogenic and non-neurogenic women, respectively (RR=0.682 ; 95CI[0.377-1.233],p=0.18), while a redo-procedure, including a uni- or a bilateral re-implantation, was undertaken in 7.8% and 15.2% of neurogenic and non-neurogenic women (RR=0.517 ; 95CI[0.192-1.391],p=0.17). There was no significant difference regarding the overall complication rate (**Figure 2, Table III**).

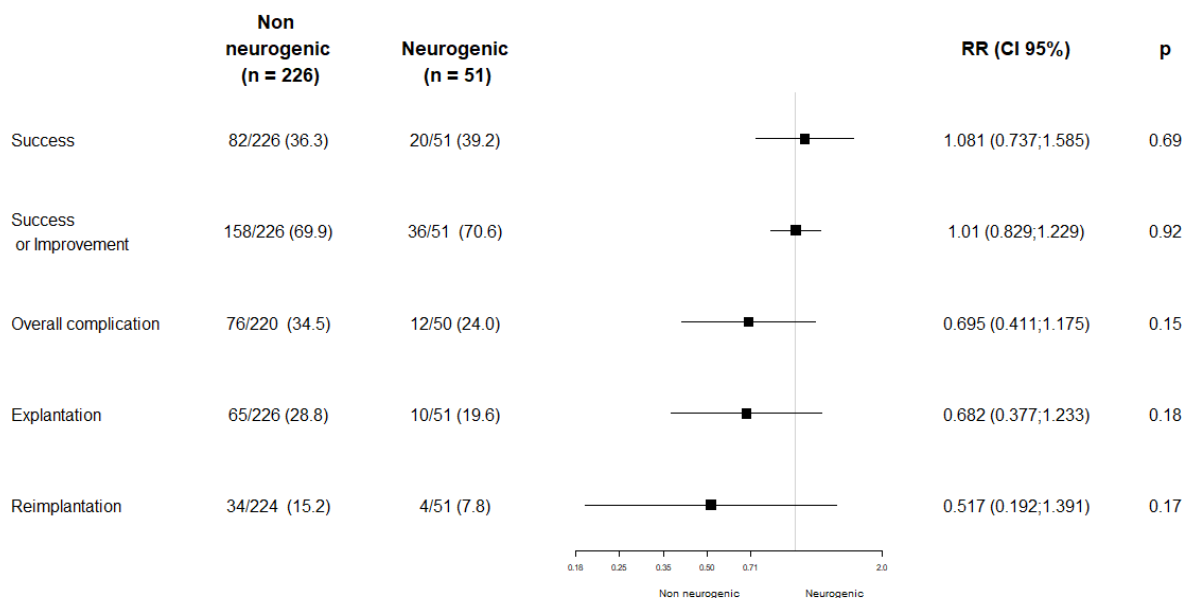


Figure 2 : Forest plot

	Non neurogenic		Neurogenic		p value
Per-operative complications	11/217	5.1%	1/49	2.0%	NA
Vaginal perforation (n,%)	5/217	2.3%	1/49	2.0%	
Bladder perforation (n,%)	4/217	1.8%	0/49	0.0%	
Urethral perforation (n,%)	2/217	0.9%	0/49	0.0%	
Other (n,%)	1/217	0.5%	0/49	0.0%	
Early post-operative complications	32/220	14.5%	3/49	6.1%	NA
Infection(n,%)	8/220	3.6%	0/48	0.0%	
Hematoma (n,%)	13/220	5.9%	1/48	2.1%	
Vaginal perforation (n,%)	2/219	0.9%	0/48	0.0%	
Bladder perforation (n,%)	1/219	0.5%	0/48	0.0%	
Urethra perforation (n,%)	0/219	0.0%	0/48	0.0%	
Other (n,%)	14/219	6.4%	2/49	4.1%	
Late post-operative complications	62/217	28.6%	10/46	21.7%	NA
Vaginal perforation (n,%)	17/215	7.9%	2/46	4.3%	
Bladder perforation (n,%)	3/215	1.4%	1/46	2.2%	
Urethra perforation (n,%)	8/215	3.7%	0/46	0.0%	
Other (n,%)	33/215	15.3%	7/46	15.2%	
Overall complications	76/220	34.5%	12/50	24%	0.15

Table III: Complications

NA : Non applicable

Focusing on neurogenic women, the early post-operative surgical complication rate tended to be higher in lower motor neuron (LMN) lesions when compared with upper motor neuron (UMN) lesions (10.5% vs 3.4%). A similar trend was observed for late post-operative surgical complications, with a higher rate reported in LMN lesions (27.8% vs 17.9%, $p = 0.48$). Surgical complications occurring in UMN and LMN lesions are compared in **Table IV**.

	LMNL		UMNL		p value
Per-operative complications	0/19	0%	1/29	3.4%	NA
Vaginal perforation (n,%)	0/19	0%	1/29	3.4%	
Bladder perforation (n,%)	0/19	0%	0/29	0%	
Urethral perforation (n,%)	0/19	0%	0/29	0%	
Other (n,%)	0/19	0%	0/29	0%	
Early post-operative complications	2/19	10.5%	1/29	3.4%	NA
Infection(n,%)	0/18	0%	0/29	0%	
Hematoma (n,%)	1/18	5.6%	0/29	0%	
Vaginal perforation (n,%)	0/18	0%	0/29	0%	
Bladder perforation (n,%)	0/18	0%	0/29	0%	
Urethra perforation (n,%)	0/18	0%	0/29	0%	
Other (n,%)	1/18	0%	1/29	0%	
Late post-operative complications	5/18	27.8%	5/28	17.9%	0.48
Vaginal perforation (n,%)	0/18	0%	2/28	7.1%	
Bladder perforation (n,%)	1/18	5.6%	0/28	0%	
Urethra perforation (n,%)	0/18	0%	0/28	0%	
Other (n,%)	4/18	22.2%	3/28	10.7%	
Overall complications (n,%)	6/19	31.6%	6/30	20%	0.50

Table IV: Complications between LMNL and UMNL

NA : Non applicable LMN : Lower motor neuron lesion UMNL : upper motor neuron lesion

DISCUSSION

Dans notre étude, nous n'avons pas rapporté de différence significative des ballons ACT® en termes d'efficacité entre les femmes neurologiques (taux de succès : 39,2% ; taux d'amélioration : 31,4%) et non neurologiques (taux de succès : 36,3% ; taux d'amélioration : 33,6%), pour traiter l'IUE secondaire à une IS. De même, bien qu'une tendance ait été observée concernant le taux global de complications (34,5% contre 24%, $p=0,15$), défavorisant les femmes non neurologiques, aucune différence significative en termes de tolérance n'a été mise en évidence entre ces deux populations distinctes.

En termes d'efficacité, nos résultats concordent avec ceux déjà observés chez les femmes non neurologiques, avec des taux de réussite et d'amélioration allant respectivement de 15 à 44 % et de 66 à 78,4 %(10). En ce qui concerne les femmes neurologiques, les données sont plus que limitées avec seulement 3 publications évaluant les ballons ACT®. De plus, les femmes neurologiques n'ont pas été évaluées seules, mais systématiquement noyées dans des cohortes mixtes, comprenant des cas masculins et féminins. Au total, ces 3 études(11–13) ont inclus 155 patients dont 74 femmes. Elles ont fait état de taux de réussite et d'amélioration allant respectivement de 19,5 % à 43,75 % et de 51,2 % à 62,5 %. Ces résultats, même s'ils sont difficiles à interpréter, sont conformes à nos résultats.

Le groupe neurologique étant hétérogène en termes de maladie neurologique sous-jacente, avec un nombre faible de patients par pathologie, aucune analyse statistique spécifique n'a pu être effectuée. Pour pallier cette limitation, nous avons donc comparé en 2 groupes : lésion du motoneurone inférieur (LMN) avec lésions du motoneurone supérieur (UMN), sans différence significative en termes d'efficacité mais avec une tendance défavorisant le groupe lésions du motoneurone supérieur, avec un taux de réussite de 45% et 36,7% respectivement ($p= 0,56$).

Au moment de l'implantation, le traitement de l'hyperactivité vésicale était significativement plus fréquent chez les femmes neurologiques que chez les femmes non neurologiques (37,0% contre 16,1%, $p=0,001$), ce qui reflète indirectement une prise en charge plus complexe de l'IUE chez les femmes neurologiques. Il est intéressant de noter qu'après un an de suivi, le traitement de l'hyperactivité vésicale a augmenté dans les deux groupes, avec une croissance de 123 % et 187 % chez les femmes neurologiques et non neurologiques, respectivement. Étant donné que près de la moitié des patientes ont subi une implantation de ballons ACT® dans un contexte d'IU mixte, il est très intéressant d'évaluer l'évolution des traitements concomitants de l'hyperactivité vésicale afin de clarifier l'efficacité des ballons ACT®. La présente étude est toutefois la première à prendre ce point en considération.

En termes de tolérance, nos résultats concordent avec ceux déjà observés chez les femmes neurologiques et non neurologiques. En ce qui concerne les femmes non neurologiques(10), les complications peropératoires ont été rapportées, dans la littérature la plus récente, dans 3,7 % à 4,5 % des cas, tandis que les complications post-opératoires à un an étaient plus nombreuses, notamment pour l'érosion urétrale

(2-15 %), l'érosion cutanée du port (3-7,5 %), la migration du ballon (6,5-17,5 %), l'infection du dispositif (0,6-8,9 %) et le dysfonctionnement du ballon (0,6-6 %).

En ce qui concerne les femmes neurologiques, en extrapolant à partir de données issues de cohortes mixtes comprenant des hommes et des femmes, des complications peropératoires ont été signalées dans 0 % à 8,1 % des cas(11–13). Les complications postopératoires étaient plus fréquentes, se produisant chez 47,3 % des patients(13) après un suivi moyen de 2,7 ans. Elles comprenaient l'infection (6,25%-11,75%), la perforation (6,25%-12,2 %) et l'érosion/migration (17,5%-20,0 %).

Dans notre étude, il y avait une tendance chez les femmes neurologiques, même si elle n'est pas statistiquement significative, avec plus de complications précoces (10,5% contre 3,4%) et tardives (27,8% contre 17,9%) dans le groupe lésions du motoneurone inférieur (LMN) par rapport au groupe lésions du motoneurone supérieur (UMN). Aucune analyse statistique n'a pu être réalisée pour ces sous-groupe car l'effectif était trop faible. De même, Ronzi et al.(13) ont constaté un taux de migration significativement plus élevé chez les patients présentant une lésion LMN par rapport à ceux présentant une lésion UMN ($p=0,004$). Ils l'expliquaient par le fait que le tonus musculaire et le volume autour du périnée aidaient à maintenir la position du ballon et réduisaient le risque de mauvais positionnement et/ou de migration.

A noter qu'il y avait une tendance à moins de complications globales chez les femmes neurologiques par rapport aux femmes non neurologiques (34,5% contre 24%, $p=0,15$). Nous émettons l'hypothèse que les patients présentant une maladie neurologique sous-jacente, donnant lieu à des troubles plus complexes du bas appareil urinaire, sont le plus souvent adressés à un urologue spécialisé ayant une

plus grande expérience chirurgicale, ce qui explique un taux de complication plus faible dans cette population spécifique. Toutefois, comme nous n'avons pas effectué d'analyse spécifique axée sur l'expérience du chirurgien, cette hypothèse n'est pas confirmée et doit être considérée avec prudence.

Dans cette étude, le taux d'explantation est assez élevé dans les deux groupes et correspond à la littérature actuelle sur les femmes neurologiques (27,3-34,3 %)(11–13) et non neurologiques(18,7-30,8 %)(10). Le taux de répose était similaire à celui déjà signalé (6,25-50,0 %)(10–13), qui a permis un gain d'efficacité significatif.

Il est très important de noter que, comme dans la littérature et malgré une incidence élevée, aucune complication majeure n'est survenue. Les complications ont été facilement prises en charge, l'explantation étant principalement effectuée en chirurgie ambulatoire, sans compromettre les autres traitements chirurgicaux de l'incontinence ultérieurs.

La présente étude étudiant l'efficacité et la tolérance, défend la place des ballons ACT® dans le traitement de l'IUE secondaire à une IS chez les femmes neurologiques. En effet, dans cette population, les taux de réussite et de complications semblent être similaires à ceux de la population non neurologique. Il est intéressant de noter que, même si cela n'est pas statistiquement prouvé, les femmes présentant des lésions du motoneurone inférieur semblent tirer davantage profit de cette thérapie que les femmes présentant des lésions du motoneurone supérieur.

Même si elle est statistiquement puissante et optimisée par une organisation multicentrique, notre étude présente plusieurs limites et faiblesses, notamment son caractère rétrospectif qui entraîne un manque récurrent de données ainsi qu'une

courte durée de suivi. De plus, le critère composite utilisé, comprenant une évaluation à la fois objective et subjective, même s'il est approprié pour évaluer la chirurgie fonctionnelle, n'est pas encore validé. Par conséquent, nous ne pouvons pas tirer de conclusion définitive et préconiser la mise en place de futurs grands essais prospectifs.

DISCUSSION

In the present study, we did not report any significant difference of ACT® balloons in terms of efficacy between neurogenic (success rate: 39.2%; improvement rate: 31.4%) and non-neurogenic women (success rate: 36.3%; improvement rate: 33.6%), to treat SUI due to ISD. Similarly, although a trend was observed regarding the overall complication rate (34.5% vs 24%, $p=0.15$), defavouring non-neurogenic women, no significant difference in terms of safety was reported between these two distinct populations.

In terms of efficacy, our results concord with those already observed in non-neurogenic women with success and improvement rates ranging from 15% to 44%, and 66% to 78.4% (10), respectively. Regarding neurogenic women data are more than limited with only 3 publications assessing ACT® balloons. Furthermore, neurogenic women were not evaluated alone, but systematically drowned in mixed cohorts, including male and female cases. All together, these 3 studies (11–13) included 155 patients of which 74 women. They reported success and improvement rates ranging from 19.5% to 43.75% and from 51.2% to 62.5%, respectively. These results, even if difficult to interpret, are consistent with our findings.

Since the neurogenic group was heterogeneous in terms of underlying neurological disease, with a small number of patients by pathology, no specific statistical analysis could be carried out. To override this limitation, we therefore compared LMN lesions with UMN lesions in terms of efficacy finding a trend defavouring UNM lesions, without statistically significant difference (success rate of 45% and 36.7%, respectively $p=0.56$).

At the time of implantation, on-going treatment of OAB was significantly more frequent in neurogenic women than in non-neurogenic women (37.0% vs 16.1%, $p=0.001$), indirectly reflecting a more complex management of SUI in neurogenic women. Interestingly, after a one-year follow-up, the on-going treatment of OAB increased in both groups, with a growth of 123% and 187% in neurogenic and non-neurogenic women, respectively. Considering that almost half of the patients underwent an ACT® balloons implantation in a context of mixed UI, assessing the evolution of concomitant OAB therapies is of great interest to clarify the efficacy of ACT® balloons. The present study is however the first to take this point into consideration.

In terms of safety, our results concord with those already observed in neurogenic and non-neurogenic women. Regarding non-neurogenic women, intra-operative complications were reported, in the most recent literature, to occur in 3.7% to 4.5% of cases, while one-year post-operative complications were higher, including urethral erosion (2–15 %), cutaneous erosion of the port (3–7.5 %), balloon migration (6.5–17.5 %), device infection (0.6–8.9 %) and balloon dysfunction (0.6–6 %). Regarding neurogenic women, extrapolating from data issued from mixed cohorts including male and female, intra-operative complications were reported to occur in 0.0% to 8.1% of cases(11–13). Post-operative complications were more frequent, occurring in 47.3%(13) of patients after a mean 2.7-year follow-up. They included infection (6.25-11.75%), perforation (6.25-12.2%) and erosion/migration (17.5-20.0%).

In the present study, there was a trend within the neurogenic women, even if not statistically significant, with more early (10.5% vs 3.4%) and late (27.8% vs 17.9%) complications in the LMN lesion group compared with the UMN lesion group. No

statistical analysis could be realized with this low population. Similarly, Ronzi et al.(13)found a significantly higher rate of migration in patients with LMN lesion compared with UMN lesion ($p=0.004$). They explained it by the fact that the muscle tone and bulk around the perineum helps to maintain the position of the balloon and reduces the risk of mal-positioning and/or migration.

To note, there was a tendency towards less overall complications in neurogenic than in non-neurogenic women (34.5% vs 24%, $p=0.15$). We hypothesize that patients presenting with an underlying neurological disease, giving there more complex lower urinary tract disorders, are mostly referred to specialized urologist with higher surgical experience, explaining a lower complication rate in this specific population. However, since we did not perform any specific analysis focusing on surgeon's experience, this hypothesis is not confirmed and should be considered with caution.

In the present study, the explantation rate was quite high in both groups and consistent with the current literature on neurogenic (27.3-34.3%)(11–13) and non-neurogenic (18.7-30.8%)(10) women. The re-implantation rate was similar to that already reported (6.25-50.0%), leading to a significant gain in efficacy.

It is of great importance to not that, as in the literature and in spite of a high incidence, no major complication occurred. Complications were easily managed with explantation mostly performed in ambulatory surgery, not compromising other anti-contenance therapy at a later time.

The present study, balancing with efficacy and safety, advocates for a place of ACT® balloons in the treatment of UI due to ISD in neurogenic women. Indeed, in this

population, success and complication rates seem to be similar than in the non-neurogenic population. Interestingly, even if not statistically proven, women with LMN lesions seem to take more advantage of this therapy when compared with UMN lesions women.

Even if statistically powerful and optimized by a multicentric conception, our study presents with several limitations and weakness, including its retrospective design - leading to a recurrent lack of data - as well as a short follow-up duration. Furthermore, the composite endpoint used, including both objective and subjective evaluation, even if appropriate to evaluate functional surgery, is not validated yet. Therefore, we cannot draw any definitive conclusion and advocate for future large prospective trials to be set up.

CONCLUSION

Étant donné qu'aucune différence significative n'a été observée en termes d'efficacité et de tolérance à un an après l'implantation des ballons ACT® entre les femmes neurologiques et non neurologiques, les ballons ACT® ne doivent pas être limités chez les femmes neurologiques pour traiter l'IUE secondaire à une IS et peuvent être utilisés de la même manière que chez les femmes non neurologiques.

CONCLUSION

Since no significant difference was observed in terms of efficacy and safety one year after ACT® balloons implantation between neurogenic and non-neurogenic women, ACT® balloons should not be restrained in neurogenic women to treat SUI due to ISD and could be use in the same way as in non-neurogenic women.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Buckley BS, Lapitan MCM, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology*. août 2010;76(2):265-70.
2. Kinchen KS, Burgio K, Diokno AC, Fultz NH, Bump R, Obenchain R. Factors associated with women's decisions to seek treatment for urinary incontinence. *J Womens Health (Larchmt)*. sept 2003;12(7):687-98.
3. Hunskar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int*. févr 2004;93(3):324-30.
4. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. janv 2014;65(1):79-95.
5. 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.
6. Podnar S, Vodusek DB. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:203-24.
7. Drake MJ, Apostolidis A, Cocci A, Emmanuel A, Gajewski JB, Harrison SCW, et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(6):657-65.
8. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 2017;7:CD006375.
9. Farag F, Koens M, Sievert K-D, De Ridder D, Feitz W, Heesakkers J. Surgical treatment of neurogenic stress urinary incontinence: A systematic review of quality assessment and surgical outcomes. *Neurourol Urodyn*. janv 2016;35(1):21-5.
10. Phé V, Nguyen K, Rouprêt M, Cardot V, Parra J, Chartier-Kastler E. A systematic review of the treatment for female stress urinary incontinence by ACT® balloon placement (Uromedica, Irvine, CA, USA). *World J Urol*. avr 2014;32(2):495-505.
11. Ammirati E, Manassero A, Giammò A, Carone R. Management of male and female neurogenic stress urinary incontinence in spinal cord injured (SCI) patients using adjustable continence therapy. *Urologia*. 1 août 2017;84(3):165-8.
12. Mehnert U, Bastien L, Denys P, Cardot V, Even-Schneider A, Kocer S, et al. Treatment of neurogenic stress urinary incontinence using an adjustable continence device: 4-year followup. *J Urol*. déc 2012;188(6):2274-80.
13. Ronzi Y, Le Normand L, Chartier-Kastler E, Game X, Grise P, Denys P, et al. Neurogenic stress urinary incontinence: is there a place for Adjustable Continence Therapy (ACT™ and ProACT™, Uromedica, Plymouth, MN, USA)? A retrospective multicenter study. *Spinal Cord*. mai 2019;57(5):388-95.
14. Vayleux B, Rigaud J, Luyckx F, Karam G, Glémain P, Bouchot O, et al. Female urinary incontinence and artificial urinary sphincter: study of efficacy and risk factors for failure and complications. *Eur Urol*. juin 2011;59(6):1048-53.

AUTEUR : Nom : Demeestere

Prénom : Amélie

Date de Soutenance : 10 juin 2020

Titre de la Thèse : Ballons ACT® : une comparaison entre l'incontinence urinaire féminine neurologique et non neurologique

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Urologie

DES + spécialité : Chirurgie générale+ Urologie

Mots-clés : Ballons ACT, Neurologique, Incontinence urinaire d'effort, Insuffisance sphinctérienne

Résumé :

Objectif : Comparer l'efficacité et la tolérance entre les femmes neurologiques et non neurologiques après implantation de ballons ACT® (Adjustable continence therapy) pour traiter l'incontinence urinaire d'effort secondaire à une insuffisance sphinctérienne.

Méthode : Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective. Toutes les femmes (neurologiques et non neurologiques) ayant eu une implantation de ballons ACT® comme traitement de l'incontinence urinaire d'effort secondaire à une insuffisance sphinctérienne entre 2000 et 2018 ont été éligibles. L'efficacité était comparée un an après l'implantation et les femmes étaient réparties en 3 groupes distincts. Succès : port au maximum d'une protection par jour et une impression d'amélioration rapportée par la patiente, évaluée à l'aide d'une échelle verbale simple (EVS) $\geq 8/10$. Amélioration : diminution de l'utilisation quotidienne de protections et /ou $EVS \geq 5$. Échec : augmentation ou stabilité de l'utilisation quotidienne de protections ou $EVS < 5/10$. Les complications chirurgicales et explantations étaient aussi comparées à un an après l'implantation.

Résultats : Parmi les 277 femmes incluses, 51 présentaient une maladie neurologique sous-jacente. L'âge moyen au moment de l'implantation était de 68,5 ans. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité chez les femmes neurologiques et non neurologiques, avec un taux de succès à 39,2% et 36,3%, respectivement ($p=0,69$). De même, le taux d'amélioration était de 31,4% et 33,6%, chez les femmes neurologiques et non neurologiques ($p=0,92$) ; Le taux global de complications chirurgicales (24% contre 34,5%, $p=0,15$) et le taux d'explantation (19,6% contre 28,8%, $p=0,18$) n'étaient significativement pas différents dans les deux groupes.

Conclusion : Les ballons ACT® semblent présenter des profils d'efficacité et de tolérance similaires chez les femmes neurologiques et non neurologiques et pourraient donc être proposés dans les deux groupes pour traiter l'incontinence urinaire d'effort secondaire à une insuffisance sphinctérienne.

Composition du Jury :

Président : Pr Arnaud Villers

Asseseurs : Pr Michel Cosson, Pr Xavier Gamé, Dr Marie-Aimée Perrouin-Verbe, Dr Xavier Biardeau