UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

La réponse à la neurostimulation tibiale postérieure est-elle prédictive de la réponse à la neuromodulation sacrée

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2022 à 18h00
au Pôle Formation
par Mathieu FOUREL

_____

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH
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

AUA	American Urological Association
EAU	European Association of Urology
HAD	Hyperactivité détrusorienne
ICS	International Continence Society
NMS	Neuromodulation sacrée
NST	Neurostimulation tibiale
NSTP	Neurostimulation tibiale percutanée
NSTT	Neurostimulation tibiale transcutanée
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
SCHV	Syndrome clinique d’hyperactivité vésicale

List of abbreviations

AUA	American Urological Association
DO	Detrusor overactivity
EAU	European Association of Urology
ICS	International Continence Society
OAB	Overactive bladder
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PTNS	Percutaneous tibial nerve stimulation
SNM	Sacral nerve modulation
TNS	Tibial nerve stimulation
TTNS	Transcutaneous tibial nerve stimulation

Table des matières

Version Française **1**

Résumé **1**

Introduction **3**

Matériel et Méthodes **6**

Schéma de l'étude 6

Neurostimulation tibiale transcutanée 6

Neuromodulation sacrée 6

Critères de jugement 7

Analyse statistique 7

Résultats **9**

Caractéristiques des patients 9

Neurostimulation tibiale transcutanée 10

Neuromodulation sacrée 10

Critères de jugement 11

Discussion **12**

Conclusion **14**

Bibliographie **15**

Annexes **17**

English version 20

Abstract **20**

Introduction **22**

Methods **25**

Study design 25

Transcutaneous tibial neurostimulation 25

Sacral nerve modulation 25

Outcomes of interest 26

Statistical analysis 26

Results **28**

Patients' characteristics 28

Transcutaneous tibial nerve stimulation 28

Sacral nerve modulation 29

Outcomes of interest 29

Discussion **31**

Conclusion **33**

Bibliography **34**

Appendices **36**

Version Française

Résumé

Objectifs

Déterminer si la réponse à la neurostimulation tibiale transcutanée (NSTT), qu'elle soit un succès ou un échec, permet de prédire la réponse à la neuromodulation sacrée (NMS) dans le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (SCHV).

Méthodes

Tous les patients ayant reçu consécutivement une NSTT suivie d'une NMS entre janvier 2016 et juin 2022 dans le cadre du traitement d'un SCHV dans deux centres hospitaliers universitaires français étaient éligibles. Nous avons évalué les réponses à chaque thérapie, le succès étant défini par l'amélioration subjective (score PGI-I) et/ou objective (calendrier mictionnel) du SCHV d'au moins 50% à la fin de la phase d'essai. Le critère d'évaluation principal était la relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS, évaluée par régression logistique. Les critères d'évaluation secondaires étaient la relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS après contrôle du sexe, de l'âge (< 57 ans vs > 57 ans), de la présence d'une maladie neurologique sous-jacente et de la présence d'une hyperactivité détrusorienne, en ajoutant le facteur et l'interaction au modèle de régression précédent.

Résultats

Parmi les 92 patients inclus, il y avait 68 femmes (73,9%) et l'âge médian était de 57±18,0 ans. Le succès était rapporté chez 22 patients (23,9%) après NSTT et 66 patients (71,7%) après NMS. Il n'y avait pas de relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS dans la population globale (IC95% [0,48 – 4,47] - p=0,51) et dans les sous-populations prédéfinies.

Conclusion

La réponse à la NSTT, qu'il s'agisse d'un succès ou d'un échec, n'est pas prédictive de la réponse à la NMS. La NSTT devrait ainsi être considérée comme un traitement à part entière et ne devrait pas influencer le choix d'une NMS ultérieure.

Mots clés : neuromodulation sacrée, stimulation transcutanée du nerf tibial, hyperactivité vésicale, relation, prédictif.

Introduction

L'International Continence Society (ICS) définit le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (SCHV) par la survenue d'urgenturies, généralement accompagnées d'une pollakiurie et/ou nycturie, avec ou sans incontinence urinaire, en l'absence d'infection urinaire ou d'autres pathologies évidentes [(1)]. Ce syndrome peut être la traduction clinique de diverses pathologies, neurologiques ou non, pour lesquelles les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore tous élucidés [(2)]. La prévalence du SCHV a été évaluée à 14,4% en France en 2016 [(3)] et à 16,6% en Europe en 2001 [(4)]. Ce syndrome est, en outre souvent associé à une altération de la qualité de vie [(4–6)] et présente un impact économique important [(7,8)].

Les recommandations actuelles concernant la prise en charge du SCHV comprennent plusieurs lignes thérapeutiques établies selon leur caractère invasif : les thérapies comportementales et modification des habitudes de vie, les traitements pharmacologiques (anticholinergiques, agonistes des récepteurs B3-adrénergiques), et enfin les traitements chirurgicaux avec en premier lieu les thérapeutiques dites mini-invasives, à savoir les injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A et la neuromodulation sacrée (NMS).

A l'heure actuelle, la place de la neurostimulation tibiale (NST) au sein des algorithmes thérapeutiques n'est pas unanimement définie. Selon l'American Urological Association (AUA), il s'agit d'un traitement de 3e ligne, au même titre que la NMS et les injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A. Au contraire, selon l'European Association of Urology (EAU), la NST peut être proposée en traitement de première ligne ou en cas d'échec des traitements pharmacologiques [(9–11)].

La NST consiste en une stimulation électrique unilatérale du nerf tibial, un nerf mixte formé des contingents émanant des racines nerveuses L4 à S3. Cette stimulation peut être réalisée de façon invasive par voie percutanée (NSTP) à l'aide d'une aiguille, à un rythme mono ou bi-hebdomadaire à raison de 30 minutes par séance, avec une efficacité subjective et objective de respectivement 61,4% et 60,6% [12]. Elle peut également être réalisée de façon non invasive, transcutanée (NSTT), à l'aide d'électrodes adhésives, de manière quotidienne à raison de 20 minutes par séance avec une amélioration des symptômes rapportée dans 48-93% des cas [13].

En cas d'absence ou de perte d'efficacité, il est recommandé de proposer une autre thérapeutique. Parmi les traitements chirurgicaux, la NMS a fait preuve de son efficacité dans la prise en charge du SCHV avec une amélioration significative des symptômes rapportée dans 66% à 85% des cas [14,15]. L'implantation du dispositif s'effectue en deux temps. Lors du premier temps opératoire, une électrode est implantée unilatéralement en regard d'une des deux racines sacrées S3 - ou plus rarement S4. Cette électrode est reliée à un générateur électrique externe permettant d'évaluer l'efficacité de la thérapie au cours d'une phase de test pouvant aller de 7 à 28 jours. A l'issu de cette phase de test, et si une amélioration objective et/ou subjective de plus de 50% du SCHV a été constatée, l'implantation sous-cutané du générateur définitif peut être réalisée au cours d'un deuxième temps opératoire. En cas d'efficacité insuffisante, l'électrode est retirée au cours de ce deuxième temps opératoire. En l'absence de facteurs prédictifs d'efficacité clairement établis [16], et malgré un taux de complications non négligeable (16%) [14,15], cette phase de test reste aujourd'hui indispensable.

La NST et la NMS ayant toutes les deux une action sur le fonctionnement vésicale par le biais d'une stimulation électrique sur le contingent sacré S3, il peut être intuitivement admis que l'efficacité de la NST puisse prédire celle de la NMS. Suivant cette logique, étant donné le taux relativement élevé des complications et les contraintes non négligeables – pour le patient et le praticien - liées à la phase de test de NMS, la NST pourrait être envisagée comme un test thérapeutique avant implantation d'une NMS. Même si cette hypothèse a déjà été partiellement évaluée dans deux études rétrospectives récentes [17,18], elle ne l'a été que pour un faible nombre de patients (23 - 43), d'ailleurs tous en échec de NSTT, sans que l'on puisse finalement déterminer la valeur prédictive d'un succès de la NSTT sur l'efficacité ultérieure d'une NMS.

La présente étude a donc pour objectif d'évaluer dans le SCHV si la réponse à la NSTT – succès ou échec - est prédictive d'une réponse à la NMS.

Matériel et Méthodes

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective bi-centrique - incluant deux centres hospitalo-universitaires français - conduite au cours de l'année 2022. Tous les patients ayant reçu un traitement par NSTT suivi d'un traitement par NMS dans le cadre de la prise en charge d'un SCHV entre Janvier 2016 et Juin 2022 étaient éligibles. Les patients présentant un syndrome douloureux vésical et les patients ayant eu une tentative de NMS avant la NSTT étaient exclus.

Neurostimulation tibiale transcutanée

La neurostimulation tibiale était auto-administrée à domicile par voie trans-cutanée au moyen du dispositif Urostim2® (Schwa-Medico, Rouffach, France) de manière quotidienne à raison de 20 minutes par jour avec le programme U3 (10Htz, 200mcs). Le dispositif était délivré en location pour une période de 3 à 6 mois, après une consultation d'éducation thérapeutique dédiée. A l'issu de cette période de location et en cas d'amélioration significative du SCHV, le dispositif pouvait être délivré en achat pour poursuivre la thérapie.

Neuromodulation sacrée

Le dispositif Interstim II ou interstim Micro (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) était implanté en deux temps, sous anesthésie générale. Au cours du premier temps opératoire, l'électrode était implantée de manière unilatérale au niveau de la racine S3, plus rarement S4. Le choix du site d'implantation était guidé par la meilleure réponse motrice per-opératoire. Le réglage de la polarité se faisait en fonction des

réponses motrices per-opératoires et de la réponse sensitive. La fréquence et la durée d'impulsion étaient respectivement réglées à 14 Hz et 210µs. A l'issu de la phase de test de 2 à 4 semaines, et en cas d'amélioration significative du SCHV, le boitier de NMS était implanté de manière définitive au cours d'un deuxième temps opératoire. En cas d'efficacité insuffisante, l'électrode était retirée au cours de ce deuxième temps opératoire.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS. Pour les deux thérapies, le succès était défini par l'amélioration subjective (score PGI-I) et/ou objective (calendrier mictionnel) du SCHV d'au moins 50% à l'issu de la phase de test.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS après contrôle du sexe, de l'âge (< 57 ans vs > 57 ans), de la présence ou de l'absence d'une maladie neurologique sous-jacente, et de la présence ou de l'absence d'une hyperactivité détrusorienne (HAD).

Analyse statistique

Les variables catégorielles sont exprimées en nombres (pourcentage). Les variables continues sont exprimées sous forme de moyennes (écart-type, ET) en cas de distribution normale ou de médianes [intervalle] dans le cas contraire. La normalité de la distribution est évaluée à l'aide d'histogrammes et du test de Shapiro-Wilk.

Pour étudier si la réponse à la NSTT est prédictive de la réponse à la NMS dans la population globale, nous avons effectué une régression logistique. Pour étudier la prédiction dans des populations prédéfinies (sexe, âge, maladie neurologique sous-jacente et hyperactivité du détrusor), nous avons ajouté le facteur et l'interaction au modèle de régression précédent. Les rapports de cotes (RC) sont présentés comme mesure de l'ampleur de l'effet, avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%. En outre, des tableaux de contingence sont également construits pour observer les différentes fréquences entre les deux réponses.

Ensuite, l'évolution entre les paramètres urologiques avant et après NSTT, et avant et après NMS sont décrits. L'évolution de ces paramètres en fonction de l'efficacité clinique de la NSTT, puis en fonction de l'efficacité clinique de la NMS, est comparée à l'aide du test U de Mann-Whitney lorsque le nombre le permet. Ces analyses sont réalisées dans la population globale et dans les sous-populations de sexe, d'âge, neurologiques et HAD.

Les tests statistiques sont effectués au niveau α bilatéral de 0,05. Les données sont analysées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Résultats

Caractéristiques des patients

Un total de 92 patients ayant reçu consécutivement une NSTT et une NMS dans le cadre du traitement d'un SCHV entre janvier 2016 et juin 2022 au sein des deux centres participants ont été inclus dans la présente étude. Au moment de l'initiation de la NSTT, il y avait 68 femmes (73,9 %) et l'âge médian était de 57 ± 18,0 ans. Un trouble de la vidange, concomitant du SCHV, était rapporté chez 16 patients (17,4 %), et une hyperactivité détrusorienne (HAD) était diagnostiquée chez 64 patients (70,3 %) lors du bilan urodynamique précédent l'initiation de la NSTT. Tous les patients étaient en miction spontanée, à l'exception d'un patient qui réalisait des auto-sondages propres intermittents. La plupart des patients avaient reçu au moins un traitement pharmacologique avant l'initiation de la NSTT, notamment un traitement anticholinergique (91,3 %). Vingt-huit patients (30,4 %) avaient des antécédents de chirurgie de l'incontinence, dont 24 bandelettes sous-urétrales, 3 ballons ACT®, 6 sphincters urinaires artificiels, 3 colposuspensions. Vingt-quatre patients (26,1%) présentaient une pathologie neurologique sous-jacente : 3 avec une lésion cérébrale, 7 avec un syndrome de Parkinson, 2 avec une paralysie cérébrale, 3 avec une épilepsie, 4 avec un antécédent de traitement chirurgical d'une hernie discale, 2 avec une myasthénie grave, 2 avec un méningiome cérébral, 1 avec une hydrocéphalie chronique. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau I.

Neurostimulation tibiale transcutanée

Le succès de la NSTT est rapporté chez 22 patients (23,9 %), après une période moyenne d'utilisation de 4,1 ± 7,5 mois. Selon le Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), 6 patients (6,5%) se disaient améliorés ou très améliorés, et 16 patients (17,4%) se disaient légèrement améliorés. Chez les patients répondeurs, nous avons observé une diminution du nombre d'épisodes d'urgenturie (-5,7 ± 4,2 / 24h), du nombre de mictions diurnes (-4,3 ± 2,0 / jour) et nocturnes (-1,3 ± 2,0 / nuit), et du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (-3,6 ± 5,0 / 24h), tous ces résultats étant statistiquement significatifs par rapport aux patients non répondeurs. Les résultats de la NSTT sont résumés dans le tableau II.

Neuromodulation sacrée

Le délai moyen entre l'arrêt de la NSTT et l'implantation de la NMS était de 9 ± 8,2 mois. Le succès de la NMS était rapporté chez 66 patients (71,7 %), après une durée moyenne de phase de test de 23,9 ± 12,9 jours, permettant l'implantation du boitier définitif. Selon le Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), 46 patients (40 %) se disaient améliorés ou très améliorés, et 20 patients (21,7 %) se disaient légèrement améliorés. La plupart des patients était implantés au niveau S3 (97,8 %), et du côté droit (73,6 %). Chez les patients répondeurs, nous avons observé une diminution du nombre d'épisodes d'urgenturie (-6,8 ± 5,2 / 24h), du nombre de mictions diurnes (-3,4 ± 3,0 / jour) et nocturnes (-2,0 ± 1,9 / nuit), et du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (-4,1 ± 4,4 / 24h), tous ces résultats étant statistiquement significatifs par rapport aux patients non répondeurs.

Critères de jugement

Pour le critère de jugement principal, il n'y avait pas de relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS, qu'il s'agisse d'un succès ou d'un échec (IC95% [0,48 – 4,47] - p=0,51). Après un échec de la NSTT, la NMS était efficace chez 49/70 patients (70%), tandis qu'après un succès de la NSTT, la SNM était efficace chez 17/22 patients (77,3%). Ces données sont détaillées dans le tableau III.

Pour les critères d'évaluation secondaires, aucune relation statistique n'était mise en évidence entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS, en prenant en compte le sexe, l'âge, la présence ou non d'une maladie neurologique sous-jacente, et la présence ou non d'une HAD.

Discussion

Dans la présente étude, nous n'avons retrouvé aucune relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS, dans la population globale mais aussi lorsqu'on prenait en compte le sexe, l'âge, la présence ou non d'une maladie neurologique sous-jacente, et la présence ou non d'une HAD.

Même si cette question a été partiellement explorée dans deux études rétrospectives récentes [17,18], la valeur prédictive de la NSTT n'a été évaluée que chez un petit nombre de patients qui avaient tous échoué à la NSTT, et la valeur prédictive d'un succès de la NSTT sur l'efficacité ultérieure d'une NMS ne pouvait donc être déterminée.

À notre connaissance, la présente étude est donc la première à examiner en détail si la réponse à la NSTT, qu'elle soit un succès ou un échec, permet de prédire la réponse à la NMS dans le traitement du SCHV.

En ce qui concerne la NSTT, le taux de réussite (23,9 %) rapporté ici, inférieur à ceux précédemment rapportés dans la littérature [12,13], doit être interprété avec prudence. En effet, le fait que tous les patients soient finalement passés à la NMS après la NSTT doit être considéré comme un biais de sélection majeur. En revanche, le taux de succès rapporté avec la NMS (71,7%) peut être interprété, et est comparable à ceux déjà rapportés, rendant nos résultats cohérents avec la littérature actuelle [14,15].

Pour expliquer l'absence de relation statistique entre le NSTT et la NMS, il faut probablement s'interroger sur leur mode d'administration. En effet, alors que la NSTT est appliquée au niveau du nerf tibial une fois par jour pendant une séance de 20 minutes, en utilisant une fréquence de 10Hz et une durée d'impulsion de 200µs, la

NMS stimule la racine sacrée de manière directe et continue à une fréquence de 14Hz avec une durée d'impulsion de 210µs. Au-delà des différents modes d'administration, et même si l'on pense que la NSTT agit sur la région sacrée par l'intermédiaire d'un contingent S3 représenté au niveau du nerf tibial, il reste probable que les mécanismes d'action de ces deux thérapies soient différents. Ceci est d'autant plus plausible que leurs mécanismes d'action ne sont pas clairement élucidés. Bien que le mécanisme de la NMS semble impliquer la modulation des réflexes de la moelle épinière et des réseaux cérébraux par les neurones périphériques sensoriels et éventuellement moteurs [19], les données sur la NSTT sont encore rares, sans preuve claire de son mécanisme d'action.

Étant donné que la NSTP et la NSTT ont été rapportées comme ayant des résultats comparables dans le traitement du SCHV [20], il pourrait sembler raisonnable d'extrapoler nos résultats à la NSTP. Cependant, ces deux thérapies ne doivent pas être considérées comme une seule et même thérapie, notamment parce que leurs protocoles de stimulation ne sont pas strictement identiques, différant en termes de mode d'administration et de paramètres de stimulation. Nous plaidons donc pour des études dédiées à la NSTP.

Malgré les questions soulevées et les limites liées à son design rétrospectif, la présente étude contribuera sans aucun doute à mieux informer nos patients présentant un SCHV dans le processus de décision thérapeutique, en positionnant la NSTT et la NMS comme deux thérapies distinctes, la réponse à la NSTT ne permettant pas de prédire la réponse à la NMS.

Conclusion

La réponse à la NSTT, qu'il s'agisse d'un succès ou d'un échec, n'est pas prédictive de la réponse à la NMS. Le NSTT doit donc être considérée comme un traitement à part entière et ne doit pas influencer le choix d'une NMS ultérieure.

Bibliographie

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An international urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourology and Urodynamics. 2010;29(1):4-20.

2. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. European Urology. 1 juin 2019;75(6):988-1000.

3. Cornu JN, Amarenco G, Bruyere F, Chartier-Kastler E, Fatton B, Grise P, et al. [Prevalence and initial management of overactive bladder in France: A cross-sectional study]. Prog Urol. juin 2016;26(7):415-24.

4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int. juin 2001;87(9):760-6.

5. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, EPIC Study Group. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. Eur Urol. mai 2008;53(5):1029-37.

6. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TLJ, Guyatt GH, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol. juin 2014;65(6):1211-7.

7. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. BJU Int. janv 2009;103(2):202-9.

8. Durden E, Walker D, Gray S, Fowler R, Juneau P, Gooch K. The economic burden of overactive bladder (OAB) and its effects on the costs associated with other chronic, age-related comorbidities in the United States. Neurourol Urodyn. juin 2018;37(5):1641-9.

9. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. déc 2012;188(6 Suppl):2455-63.

10. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. J Urol. sept 2019;202(3):558-63.

11. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. Eur Urol. juill 2022;82(1):49-59.

12. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn. nov 2012;31(8):1206-16.

13. Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F, Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol Urodyn. févr 2018;37(2):528-41.

14. Noblett K, Siegel S, Mangel J, Griebling TL, Sutherland SE, Bird ET, et al. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. Neurourology and Urodynamics. 2016;35(2):246-51.

15. Chartier-Kastler E, Normand LL, Ruffion A, Dargent F, Braguet R, Saussine C, et al. Sacral Neuromodulation with the InterStim™ System for Intractable Lower Urinary Tract Dysfunctions (SOUNDS): Results of Clinical Effectiveness, Quality of Life, Patient-Reported Outcomes and Safety in a French Multicenter Observational Study. European Urology Focus. 1 nov 2021;7(6):1430-7.

16. Jairam R, Drossaerts J, Marcelissen T, van Koeveringe G, Vrijens D, van Kerrebroeck P. Predictive Factors in Sacral Neuromodulation: A Systematic Review. Urol Int. 2022;106(4):323-43.

17. Kapriniotis K, Jenks J, Toia B, Pakzad M, Gresty H, Stephens R, et al. Does response to percutaneous tibial nerve stimulation predict similar outcome to sacral nerve stimulation? Neurourol Urodyn. juin 2022;41(5):1172-6.

18. Berthelot LP, Peyronnet B, Cornu JN, Aublé A, Brassart E, Bigot P, et al. Do Failure of Posterior Tibial Nerve Stimulation Precludes to Use Sacral Neuromodulation in Patient With Overactive Bladder? Int Neurourol J. déc 2019;23(4):287-93.

19. De Wachter S, Vaganee D, Kessler TM. Sacral Neuromodulation: Mechanism of Action. Eur Urol Focus. 15 sept 2020;6(5):823-5.

20. Ramírez-García I, Blanco-Ratto L, Kauffmann S, Carralero-Martínez A, Sánchez E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. Neurourol Urodyn. janv 2019;38(1):261-8.

Annexes

Tableau I: Caractéristiques des patients

	N = 92	
Age (années) *(médiane ± écart-type)*		
NSTT	57	± 18,0
NMS	60,5	± 18,0
Genre		
Femme	68	(73,9)
Homme	24	(26,1)
IMC (kg/m^2) *(moyenne ± écart-type)*	27,26	± 6,04
TUBA		
HAV isolée	76	(82,6)
Sec	14	(18,4)
Humide	57	(75,0)
Inconnu	5	(5,4)
HAV + Trouble de la vidange	16	(17,4)
Sec	9	(9,8)
Humide	6	(6,5)
Inconnu	1	(1,1)
Hyperactivité détrusorienne	64	(70,3)
Pathologie neurologique sous-jacente		
Non neurogenique	68	(73,9)
Neurogenique	24	(26,1)
Traitement pharmacologique antérieur		
Alpha-bloquant	12	(13)
Anticholinergique	84	(91,3)
Agoniste Beta 3 adrénergique	5	(5,4)
Toxine botulinique de type A	4	(4,3)
Ancienneté des symptômes (années) *(moyenne ± écart-type)*	5,8	± 8,3
Traitement pharmacologique entre NSTT et NMS		
Alpha-bloquant	1	(1,1)
Anticholinergique	21	(22,8)
Agoniste Beta 3 adrénergique	9	(9,8)
Toxine botulinique de type A	7	(7,8)

Toutes les autres valeurs sont présentées en fréquence (pourcentage).

NSTT: Neurostimulation tibiale transcutanée; **NMS**: Neuromodulation sacrée;
IMC: Indice de masse corporelle; **TUBA:** Troubles urinaires du bas appareil; **HAV**: Hyperactivité vésicale

Tableau II: Réponse clinique à la NSTT et NMS

	NSTT						NMS					
	Base		Fin du test		Différence		Base		Fin du test		Différence	
Urgenturie												
Global	**9,1**	**± 4,1**	**8,2**	**± 5,5**	**-0,9**	**± 5,1**	**9,3**	**± 5,3**	**4**	**± 3,5**	**-5,3**	**± 5,7**
Répondeurs	9,7	± 4,3	4	± 2,6	-5,7	± 4,2	10	± 5	3,2	± 2,5	-6,8	± 5,2
Non répondeurs	8,9	± 4,9	9,3	± 5,5	0,3	± 4,6	7	± 5,9	6,3	± 4,9	-0,7	± 4,9
Mictions diurnes												
Global	**9,6**	**± 3,2**	**9**	**± 3,5**	**-0,7**	**± 2,8**	**9,6**	**± 3,2**	**7,2**	**± 2,6**	**-2,4**	**± 3,5**
Répondeurs	11	± 2,2	6,4	± 2	-4,3	± 2	10	± 3,3	6,6	± 1,6	-3,4	± 3,0
Non répondeurs	9,4	± 3,4	9,7	± 3,5	0,2	± 2,2	8,6	± 3	9	± 3,9	0,4	± 3,5
Nycturie												
Global	**2,7**	**± 2,5**	**2,4**	**± 2,4**	**-0,2**	**± 2**	**2,8**	**± 2,2**	**1,1**	**± 1,3**	**-1,7**	**± 1,9**
Répondeurs	2,4	± 1,9	1,1	± 0,9	-1,3	± 2,0	2,8	± 1,9	0,9	± 0,9	-2,0	± 1,9
Non répondeurs	2,7	± 2,6	2,8	± 2,5	0,0	± 1,9	2,7	± 2,8	2	± 2	-0,7	± 2,0
Incontinence urinaire												
Global	**3,9**	**± 4,7**	**3,8**	**± 4,9**	**-0,2**	**± 3,8**	**4,8**	**± 5,2**	**1,7**	**± 2,6**	**-3,0**	**± 4,3**
Répondeurs	5,2	± 5,5	1,6	± 2,6	-3,6	± 5,0	5,6	± 5,2	1,5	± 1,8	-4,1	± 4,4
Non répondeurs	3,5	± 4,5	4,4	± 5,2	0,8	± 2,8	2,1	± 3,9	2,4	± 4,2	0,3	± 1,0

Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type

NSTT : Neurostimulation tibiale transcutanée ; **NMS** : Neuromodulation sacrée

Tableau III: Distribution des patients selon leur réponse à la NSTT et à la NMS

		NSTT							
		Répondeurs			Non répondeurs			Global	
		n	%	%-colonne	n	%	%-colonne	n	%
NMS	Répondeurs	17	18,5%	77,3%*	49	53,3%	70%*	66	71,7%
	Non répondeurs	5	5,4%	22,7%*	21	22,8%	30%*	26	28,3%
	Global	22	23,9%		70	76,1%		92	100%

NSTT : Neurostimulation tibiale transcutanée ; **NMS** : Neuromodulation sacrée

English version

Abstract

Aims

To determine if the response to transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS), whether success or failure, predicts the response to sacral nerve modulation (SNM) in treating overactive bladder (OAB) syndrome.

Methods

All patients who consecutively received TTNS followed by SNM between January 2016 and June 2022 to treat OAB in two French university hospital centers were eligible. We evaluated the responses to each therapy, with success defined by the subjective (PGI-I score) and/or objective (voiding diary) improvement of OAB by at least 50% at the end of the test phase. The primary endpoint was the statistical relationship between the response of TTNS and the response of SNM, assessed by logistic regression. Secondary endpoints were the statistical relationship between the response of TTNS and the response of SNM when controlling for gender, age (< 57 yo vs > 57 yo), presence of an underlying neurological disease, and presence of detrusor overactivity, adding the factor and interaction to the previous regression model.

Results

Among the 92 patients included there were 68 women (73.9%) and the median age was 57±18.0 years. The success was reported in 22 patients (23.9%) for TTNS and 66 patients (71.7%) for SNM.

There was no statistical relationship between response to TTNS and response to SNM in the overall population (CI95% [0.48 – 4.47] - p=0.51) and in predefined subpopulations.

Conclusion

The response to TTNS, whether success or failure, is not predictive of the response to SNM. TTNS should be considered as a treatment in its own and should not influence the choice for subsequent SNM.

Key words : sacral nerve modulation, transcutaneous tibial nerve stimulation, overactive bladder, relation, predictive.

Introduction

The International Continence Society (ICS) defines overactive bladder (OAB) syndrome as the occurrence of urgency, usually accompanied by urinary frequency and/or nocturia, with or without urinary incontinence, in the absence of urinary tract infection or other obvious pathology [1]. Overactive bladder may be the translation of various pathologies, neurological or not, for which the physiopathological mechanisms are not yet fully elucidated [2].

The prevalence of OAB was estimated at 14.4% in France in 2016 [3] and at 16.6% in Europe in 2001 [4]. This syndrome is, moreover, often associated with an altered quality of life [4–6] and is associated with a significant economic burden [7,8].

The current recommendations concerning the management of OAB include several lines of treatment established according to their invasiveness: behavioral therapies and modification of lifestyle habits, pharmacological treatments (anticholinergics, B3-adrenergic receptor agonists), and finally surgical treatments, including minimally invasive therapies, i.e., intra-vesical injections of botulinum toxin A and sacral nerve modulation (SNM).

At present, the place of tibial nerve stimulation (TNS) within the therapeutic algorithms is not unanimously defined. According to the American Urological Association (AUA), it should be considered as a third-line treatment, in the same way as SNM and intra-detrusor injections of botulinum toxin A. On the contrary, according to the European Association of Urology (EAU), TNS can be offered as a first-line treatment or in case of failure of pharmacological treatments [9–11].

TNS consists of unilateral electrical stimulation of the tibial nerve, a mixed nerve containing fibers issued from the L4 to S3 nerve roots. This stimulation can be

performed percutaneously using a needle (PTNS), once or twice a week for 30 minutes per session, with a subjective and objective effectiveness of 61.4% and 60.6% respectively [12]. It can also be performed transcutaneously (TTNS), using adhesive electrodes, daily for 20 minutes per session with an improvement in symptoms reported in 48-93% of cases [13].

In case of failure, - absence or loss of efficacy, it is recommended to propose an alternative therapy. Among surgical treatments, SNM has been shown to be effective in the management of OAB with significant improvement in symptoms reported in 66% to 85% of cases [14,15]. The device is implanted in two stages. During the first procedure, a lead is implanted unilaterally at the sacral roots S3 level - or more rarely S4. This electrode is connected to an external generator allowing to evaluate the effectiveness of the therapy during a test phase usually lasting from 7 to 28 days. At the end of this test phase, and if an objective and/or subjective improvement of more than 50% has been observed, the subcutaneous implantation of a definitive implantable pulsed generator (IPG) can be performed during a second procedure. In case of failure, the lead is removed during this second procedure. In the absence of clearly established predictive factors of efficacy [16], and despite a non-negligible complication rate (16%) [14,15], this test phase remains essential today.

As both TNS and SNM are thought to act on bladder function by means of electrical stimulation on the S3 sacral fibers, it can be intuitively accepted that the efficacy of TNS can predict that of SNM. Following this logic, given the relatively high rate of complications and the non-negligible constraints - for the patient and the practitioner - related to the SNM test phase, TNS could be considered as a therapeutic test before SNM implantation. Even if this hypothesis has already been partially evaluated in two recent retrospective studies [17,18], it has only been

evaluated in a small number of patients (23-43), all of whom had failed TTNS, and it has not been possible to determine the predictive value of a successful TTNS on the subsequent efficacy of an SNM.

The aim of the present study was therefore to evaluate in OAB patients whether the response to TTNS - success or failure - is predictive of the response to SNM.

Methods

Study design

This is a bi-centric retrospective study - including two French university hospital centers - conducted during the year 2022. All OAB patients who received TTNS followed by NMS between January 2016 and June 2022 were eligible. Patients with bladder pain syndrome and patients who had attempted SNM before TTNS were excluded.

Transcutaneous tibial neurostimulation

Tibial nerve stimulation was self-administered at home by transcutaneous electrodes using the Urostim2® device (Schwa-Medico, Rouffach, France) daily for 20 minutes with the U3 program (10Hz, 200µs). The device was delivered on a rental basis for a period of 3 to 6 months, after a dedicated therapeutic education consultation. At the end of this rental period and in case of significant improvement the device could be delivered to continue the therapy.

Sacral nerve modulation

The Interstim II or interstim Micro device (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was implanted in two stages, under general anesthesia. During the first step, the lead was implanted unilaterally at the S3 root, more rarely at S4. The choice of the implantation site was guided by the best per-operative motor response. The polarity and the amplitude were adjusted according to the intraoperative motor responses and the sensitive response. The frequency and pulse duration were set at 14Hz and 210µs, respectively. At the end of a 2 to 4 weeks test phase, and in case of

significant improvement, the IPG was permanently implanted during a second procedure. In case of failure, the lead was removed during this second procedure.

Outcomes of interest

The primary endpoint was the statistical relationship between the response of TTNS and the response of SNM. For both therapies, success was defined by the subjective (PGI-I score) and/or objective (voiding diary) improvement of OAB by at least 50% at the end of the test phase.

Secondary endpoints were the statistical relationship between the response of TTNS and the response of SNM when controlling for gender, age (<57 yo *vs* > 57 yo), presence or absence of an underlying neurological disease, and presence or absence of detrusor overactivity (DO).

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers (percentage). Continuous variables are expressed as means (standard deviation, SD) in the case of normal distribution or medians [range] otherwise. Normality of distribution is assessed using histograms and the Shapiro-Wilk test.

To investigate whether the response to TTNS is predictive of the response to SNM in the overall population, we performed logistic regression. To study prediction in predefined populations (gender, age, underlying neurological disease and detrusor overactivity), we added the factor and interaction to the previous regression model. Odds ratios (ORs) are shown as measures of effect size, with their 95% confidence intervals (CIs). In addition, contingency tables are also constructed to observe the different frequencies between the two responses.

Then, the evolution between urological parameters before and after TTNS, and before and after SNM are described. The evolution of these parameters according to clinical efficacy of TTNS, and then according to clinical efficacy of SNM, are compared using the Mann-Whitney U test when numbers permitted. These analyses are performed in the overall population and in the gender, age, neurological and DO subpopulations.

Statistical testing are done at the two-tailed α level of 0.05. Data are analyzed using SAS software package, release 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Patients' characteristics

A total of 92 patients that consecutively underwent a TTNS and a SNM to treat OAB between January 2016 and June 2022 within the two participating centers were included in the present study. At the time of TTNS initiation, there were 68 women (73.9%) and the median age was 57±18.0 years. A voiding dysfunction, concomitant to OAB, was reported in 16 patients (17.4%), and detrusor overactivity was diagnosed for 64 patients (70.3%) on multi-channel urodynamic study before TTNS was initiated. The voiding mode was mostly spontaneous, except for one patient who performed clean self-intermittent catheterization. Most patients received pharmacological treatments before TTNS initiation, notably anticholinergic medication (91.3%). Twenty-eight patients (30.4%) had an history of anti-incontinence surgery including 24 sub-urethral slings, 3 ACT® balloons, 6 artificial urinary sphincter, 3 colposusensions. Twenty-four patients (26.1%) had an underlying neurological pathology: 3 with brain lesion, 7 with parkinson syndrome, 2 with cerebral palsy, 3 with epilepsy, 4 with a history a surgical treatment of herniated disc, 2 with myasthenia gravis, 2 with a cerebral meningioma, 1 with a chronic hydrocephalus. The patients' characteristics are summarized in Table I.

Transcutaneous tibial nerve stimulation

The success of TTNS was reported in 22 patients (23.9%), after a mean period of use of 4.1 ± 7.5 months. According to the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), 6 patients (6.5%) reported being improved or much improved, and 16 patients (17.4%) reported being slightly improved. In the responders, we

observed a decrease in the number of urgency episodes (-5.7 ± 4.2 / 24h), in the number of diurnal voids (-4.3 ± 2.0 / day) and nocturnal voids (-1.3 ± 2.0 / night), and in the number of urinary incontinence episodes (-3.6 ± 5.0 / 24h), all of which were statistically significant when compared to the non-responders. The results of the TTNS are summarized in Table II.

Sacral nerve modulation

The mean time between the discontinuation of TTNS and the SNM test phase was 9 ± 8.2 months. The success of SNM was reported in 66 patients (71.7%), after a mean test phase of 23.9 ± 12.9 days, allowing for IPG implantation. According to the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), 46 patients (40 %) reported being improved or much improved, and 20 patients (21.7 %) reported being slightly improved. Most patients were implanted at the S3 sacral root level (97.8%), and on the right side (73.6%). In the responders, we observed a decrease in the number of urgency episodes (-6.8 ± 5.2 / 24h), in the number of diurnal voids (-3.4 ± 3.0 / day) and nocturnal voids (-2.0 ± 1.9 / night), and in the number of urinary incontinence episodes (-4.1 ± 4.4 / 24h), all of which were statistically significant when compared to the non-responders. The results of the SNM are summarized in Table II.

Outcomes of interest

For the primary endpoint, there was no statistical relationship between response to TTNS and response to SNM, either success or failure
(CI95% [0.48 – 4.47] - p=0.51). After TTNS failure, SNM showed success in 49/70 patients (70%), while after TTNS success, SNM showed success in 17/22 patients (77.3%). Results are detailed in Table III.

For secondary endpoints, no statistical relationship was found between response to TTNS and response to SNM, when controlling for gender, age, presence or absence of an underlying neurological disease, and presence or absence of a DO.

Discussion

In the present study we reported no statistical relationship between response to TTNS and response to SNM, within the overall population but also when controlling for gender, age, presence or absence of an underlying neurological disease, and presence or absence of DO.

Even if this question has been partially explored in two recent retrospective studies [17,18], the predictive value of TTNS has only been assessed in a small number of patients, all of whom previously failed TTNS, so that the predictive value of a successful TTNS on the subsequent efficacy of SNM could not be determined. To our knowledge, the present study is therefore the first to fully investigate if the response to TTNS, success or failure, is predictive of the response to SNM in treating OAB.

Regarding TTNS, the success rate (23.9%) reported here, lower than those previously reported in the literature [12,13], should be interpreted with caution. Indeed, the fact that all the patients finally moved to SNM after TTNS should be considered as a major selection bias. In contrast, the success rate reported with SNM (71.7%) can be interpreted, and is comparable to those already reported, making our results consistent with the current literature [14,15].

To explain the lack of statistical relationship between TTNS and SNM, we should probably question their mode of administration. Indeed, although TTNS is applied at the level of the tibial nerve once daily for a 20-minute session, using a frequency of 10Hz and a pulse duration of 200µs, SNM will stimulate the sacral root on a direct and continuous manner at a frequency of 14 Hz with a pulse duration of 210µs. Beyond the different modes of administration, and even if TTNS is thought to

act on the sacral root through the S3 fibers contained in the tibial nerve, it remains probable that the mechanisms of action underlying these two therapies are different. This is even more plausible that their mechanisms of action are not clearly elucidated. Although the mechanism of NTS appears to involve modulation of spinal cord reflexes and brain networks by peripheral sensory and possibly motor neurons [19], data on TTNS are still scarce, with no clear evidence for its mechanism of action.

Given that PTNS and TTNS have been reported to have comparable results in treating OAB [20], it might seem reasonable to extrapolate our results to PTNS. However, these two therapies should not be considered as one, especially because their stimulation protocol are not strictly identical, differing in terms mode of administration and stimulation parameters. Therefore, we advocate for dedicated studies focusing on PTNS.

Despite the questions raised and the limitations associated with its retrospective design, the present study will undoubtedly help to better inform our OAB patients in the treatment decision process, positioning TTNS and SNM as two distinct therapies, with the response to TTNS not predicting the response to SNM.

Conclusion

The response to TTNS, whether success or failure, is not predictive of the response to SNM. TTNS should therefore be considered as a treatment in its own and should not influence the choice for subsequent SNM.

Bibliography

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An international urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourology and Urodynamics. 2010;29(1):4-20.

2. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. European Urology. 1 juin 2019;75(6):988-1000.

3. Cornu JN, Amarenco G, Bruyere F, Chartier-Kastler E, Fatton B, Grise P, et al. [Prevalence and initial management of overactive bladder in France: A cross-sectional study]. Prog Urol. juin 2016;26(7):415-24.

4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int. juin 2001;87(9):760-6.

5. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, EPIC Study Group. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. Eur Urol. mai 2008;53(5):1029-37.

6. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TLJ, Guyatt GH, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol. juin 2014;65(6):1211-7.

7. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. BJU Int. janv 2009;103(2):202-9.

8. Durden E, Walker D, Gray S, Fowler R, Juneau P, Gooch K. The economic burden of overactive bladder (OAB) and its effects on the costs associated with other chronic, age-related comorbidities in the United States. Neurourol Urodyn. juin 2018;37(5):1641-9.

9. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. déc 2012;188(6 Suppl):2455-63.

10. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. J Urol. sept 2019;202(3):558-63.

11. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. Eur Urol. juill 2022;82(1):49-59.

12. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn. nov 2012;31(8):1206-16.

13. Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F, Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol Urodyn. févr 2018;37(2):528-41.

14. Noblett K, Siegel S, Mangel J, Griebling TL, Sutherland SE, Bird ET, et al. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. Neurourology and Urodynamics. 2016;35(2):246-51.

15. Chartier-Kastler E, Normand LL, Ruffion A, Dargent F, Braguet R, Saussine C, et al. Sacral Neuromodulation with the InterStim™ System for Intractable Lower Urinary Tract Dysfunctions (SOUNDS): Results of Clinical Effectiveness, Quality of Life, Patient-Reported Outcomes and Safety in a French Multicenter Observational Study. European Urology Focus. 1 nov 2021;7(6):1430-7.

16. Jairam R, Drossaerts J, Marcelissen T, van Koeveringe G, Vrijens D, van Kerrebroeck P. Predictive Factors in Sacral Neuromodulation: A Systematic Review. Urol Int. 2022;106(4):323-43.

17. Kapriniotis K, Jenks J, Toia B, Pakzad M, Gresty H, Stephens R, et al. Does response to percutaneous tibial nerve stimulation predict similar outcome to sacral nerve stimulation? Neurourol Urodyn. juin 2022;41(5):1172-6.

18. Berthelot LP, Peyronnet B, Cornu JN, Aublé A, Brassart E, Bigot P, et al. Do Failure of Posterior Tibial Nerve Stimulation Precludes to Use Sacral Neuromodulation in Patient With Overactive Bladder? Int Neurourol J. déc 2019;23(4):287-93.

19. De Wachter S, Vaganee D, Kessler TM. Sacral Neuromodulation: Mechanism of Action. Eur Urol Focus. 15 sept 2020;6(5):823-5.

20. Ramírez-García I, Blanco-Ratto L, Kauffmann S, Carralero-Martínez A, Sánchez E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. Neurourol Urodyn. janv 2019;38(1):261-8.

Appendices

Table I: Patients' characteristics

	N = 92	
Age (years) *(median ± sd)*		
TTNS	57	± 18.0
SNM	60.5	± 18.0
Gender		
Female	68	(73.9)
Male	24	(26.1)
BMI (kg/m^2) *(mean ± sd)*	27.26	± 6.04
LUTS		
Isolated OAB	76	(82.6)
Dry	14	(18.4)
Wet	57	(75.0)
Unknown	5	(5.4)
OAB +Voiding dysfunction	16	(17.4)
Dry	9	(9.8)
Wet	6	(6.5)
Unknown	1	(1.1)
Detrusor overactivity	64	(70.3)
Underlying neurological disease		
Non neurogenic	68	(73.9)
Neurogenic	24	(26.1)
Previous pharmacological treatment		
Alpha blocker	12	(13)
Anticholinergic	84	(91.3)
Beta 3 adrenergic agonist	5	(5.4)
Botulinum toxin type A	4	(4.3)
Duration of symptoms (years) *(mean ± sd)*	5.8	± 8.3
Pharmacological treatment between TTNS and SNM		
Alpha blocker	1	(1.1)
Anticholinergic	21	(22.8)
Beta 3 adrenergic agonist	9	(9.8)
Botulinum toxin type A	7	(7.8)

All other values are presented as frequency (percentage).

TTNS : Transcutaneous tibial nerve stimulation; **SNM** : Sacral nerve modulation;
BMI : body mass index ; **LUTS :** Lower urinary tract symptoms; **OAB** : Overactive bladder

Table II: Clinical response to TTNS and SNM

	TTNS						SNM					
	Baseline		End of test		Difference		Baseline		End of test		Difference	
Urgency												
Overall	**9.1**	**± 4.1**	**8.2**	**± 5.5**	**-0.9**	**± 5.1**	**9.3**	**± 5.3**	**4**	**± 3.5**	**-5.3**	**± 5.7**
Responders	9.7	± 4.3	4	± 2.6	-5.7	± 4.2	10	± 5	3.2	± 2.5	-6.8	± 5.2
Non-responders	8.9	± 4.9	9.3	± 5.5	0.3	± 4.6	7	± 5.9	6.3	± 4.9	-0.7	± 4.9
Diurnal voids												
Overall	**9.6**	**± 3.2**	**9**	**± 3.5**	**-0.7**	**± 2.8**	**9.6**	**± 3.2**	**7.2**	**± 2.6**	**-2.4**	**± 3.5**
Responders	11	± 2.2	6.4	± 2	-4.3	± 2	10	± 3.3	6.6	± 1.6	-3.4	± 3.0
Non-responders	9.4	± 3.4	9.7	± 3.5	0.2	± 2.2	8.6	± 3	9	± 3.9	0.4	± 3.5
Nocturia												
Overall	**2.7**	**± 2.5**	**2.4**	**± 2.4**	**-0.2**	**± 2**	**2.8**	**± 2.2**	**1.1**	**± 1.3**	**-1.7**	**± 1.9**
Responders	2.4	± 1.9	1.1	± 0.9	-1.3	± 2.0	2.8	± 1.9	0.9	± 0.9	-2.0	± 1.9
Non-responders	2.7	± 2.6	2.8	± 2.5	0.0	± 1.9	2.7	± 2.8	2	± 2	-0.7	± 2.0
Urinary incontinence												
Overall	**3.9**	**± 4.7**	**3.8**	**± 4.9**	**-0.2**	**± 3.8**	**4.8**	**± 5.2**	**1.7**	**± 2.6**	**-3.0**	**± 4.3**
Responders	5.2	± 5.5	1.6	± 2.6	-3.6	± 5.0	5.6	± 5.2	1.5	± 1.8	-4.1	± 4.4
Non-responders	3.5	± 4.5	4.4	± 5.2	0.8	± 2.8	2.1	± 3.9	2.4	± 4.2	0.3	± 1.0

All values are presented as mean ± standard deviation

TTNS : Transcutaneous tibial nerve stimulation ; **SNM** : Sacral nerve modulation

Table III: Distribution of patients by response to TTNS and to SNM

		TTNS							
		Responders			Non responders			Overall	
		n	%	%-column	n	%	%-column	n	%
SNM	Responders	17	18.5%	77.3%*	49	53.3%	70%*	66	71.7%
	Non responders	5	5.4%	22.7%*	21	22.8%	30%*	26	28.3%
	Overall	22	23.9%		70	76.1%		92	100%

TTNS : Transcutaneous tibial nerve stimulation ; **SNM** : sacral nerve modulation

AUTEUR : Nom : FOUREL **Prénom :** Mathieu
Date de soutenance : 18 octobre 2022

Titre de la thèse : La réponse à la neurostimulation tibiale postérieure est-elle prédictive de la réponse à la neuromodulation sacrée

Thèse - Médecine - Lille 2022
Cadre de classement : Urologie
DES + FST/option : Urologie
Mots-clés : Neuromodulation sacrée, Stimulation transcutanée du nerf tibial, Hyperactivité vésicale, Relation, Prédictif.

Objectifs : Déterminer si la réponse à la neurostimulation tibiale transcutanée (NSTT), qu'elle soit un succès ou un échec, permet de prédire la réponse à la neuromodulation sacrée (NMS) dans le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (SCHV).

Méthodes : Tous les patients ayant reçu consécutivement une NSTT suivie d'une NMS entre janvier 2016 et juin 2022 dans le cadre du traitement d'un SCHV dans deux centres hospitaliers universitaires français étaient éligibles. Nous avons évalué les réponses à chaque thérapie, le succès étant défini par l'amélioration subjective (score PGI-I) et/ou objective (calendrier mictionnel) du SCHV d'au moins 50% à la fin de la phase d'essai. Le critère d'évaluation principal était la relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS, évaluée par régression logistique. Les critères d'évaluation secondaires étaient la relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS après contrôle du sexe, de l'âge (< 57 ans vs > 57 ans), de la présence d'une maladie neurologique sous-jacente et de la présence d'une hyperactivité détrusorienne, en ajoutant le facteur et l'interaction au modèle de régression précédent.

Résultats : Parmi les 92 patients inclus, il y avait 68 femmes (73,9%) et l'âge médian était de 57±18,0 ans. Le succès était rapporté chez 22 patients (23,9%) après NSTT et 66 patients (71,7%) après NMS. Il n'y avait pas de relation statistique entre la réponse à la NSTT et la réponse à la NMS dans la population globale (IC95% [0,48 – 4,47] - p=0,51) et dans les sous-populations prédéfinies.

Conclusion : La réponse à la NSTT, qu'il s'agisse d'un succès ou d'un échec, n'est pas prédictive de la réponse à la NMS. La NSTT devrait ainsi être considérée comme un traitement à part entière et ne devrait pas influencer le choix d'une NMS ultérieure.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Pr A. VILLERS

Assesseurs : Pr P. VERMERSCH, Dr A. BLANCHARD-DAUPHIN

Directeur de thèse : Dr X. BIARDEAU