

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 Novembre 2020
Par Madame PICAUVET-DERVILLE Célestine**

**La place de la toxine botulique dans l'hyperactivité
vésicale au sein du service d'Urologie du CHU de Lille,
étude rétrospective sur le sujet âgé.**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER ; Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Thierry DINE ; Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique, Faculté de pharmacie, Université de Lille – Praticien hospitalier au CH Loos-Haubourdin.

Assesseur : Madame Camille DEBEYER, Docteur en pharmacie d'officine, Pharmacie la Déesse, Lille.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAEELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À mon Directeur de thèse, Professeur DINE, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour vos remarques, vos conseils, votre disponibilité qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

À mon Président de jury, Professeur GRESSIER, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Au Docteur Camille DEBEYER, merci d'avoir tout d'abord accepté de faire partie de mon jury de thèse, tes critiques furent bienveillantes et constructives afin d'améliorer ce manuscrit.

Merci aussi d'être une amie présente et répondant toujours par l'affirmative pour une petite sortie entre amies. Ta joie de vivre est communicative et permet aux gens qui t'entourent d'égayer leur journée.

À Guillaume, qui n'a eu de cesse de m'encourager et de m'épauler pendant ces 6 années de doctorat en pharmacie, et qui encore aujourd'hui continue de me soutenir dans mes études de médecine, loin d'être finies.

Merci pour l'amour que tu me portes chaque jour.

À mes parents, je ne saurais comment vous remercier pour votre amour, votre dévouement, votre éducation qui m'ont permis de devenir aujourd'hui Docteur en Pharmacie. Le chemin n'est pas encore fini...

Merci à maman, pour ton écoute sans faille et ta bienveillance, mais aussi pour les relectures qui parfois peuvent être chronophages.

Merci à Papa, parfois d'avoir été si exigeant dans nos études afin de nous permettre de nous surpasser et donner le meilleur de nous-mêmes.

À mon frère, Augustin, merci d'être le petit frère attachant et généreux qui te caractérise.

Je suis fière de la voie que tu es entrain de mener, même si la route fut parfois semée de quelques embûches. Ne lâche rien, continue comme ça.

À mes grands-parents, je vous remercie de m'avoir accompagnée dans tous ces moments de vie et d'être si fiers de mon parcours. Mais aussi de maintenir notre famille si soudée, vous êtes un exemple à mes yeux.

À ma belle-famille, Martine, Amaury, Aurélie, Marion, Pierre-Yves et Charlotte, merci pour votre soutien pendant ces années d'étude et votre compréhension sur la charge de travail demandée, nécessitant parfois certains sacrifices concernant nos réunions familiales.

À Eugénie et Mathieu, nous nous sommes soutenus durant ces études de pharmacie et nous continuons encore aujourd'hui ; votre amitié est précieuse à mes yeux, j'espère qu'elle durera encore longtemps.

À Clotilde, malgré la distance tu es présente et me soutiens dans mes différents projets depuis plus de 13 ans, merci d'être ce que tu es devenue aujourd'hui.

À la team PACES, Maelys, Édouard et Nadir, ensemble nous avons vécu cette année charnière si difficile ; à l'issue de cette dernière, chacun a choisi son chemin, nous pouvons être fiers de ce que nous avons parcouru ensemble.

À mes amis de pharma, Agathe, Fédé, Gwendo, Cley, Sush, Vincent, Quentin, Guilhem, merci pour tous les bons moments partagés ensemble, que de souvenirs ! Que notre amitié continue au-delà de la faculté...

Au Docteur BIARDEAU, merci de m'avoir proposé cette étude et de m'avoir accompagnée dans ces recherches. Ta gentillesse et bienveillance ont été d'une grande aide pour mener à bien cette thèse.

Aux médecins du service d'urologie du CHRU, je tiens à vous remercier pour votre dévouement auprès des étudiants en santé. Durant ces six mois de stage, j'ai découvert une équipe soudée et à l'écoute des étudiants. Mon choix de devenir médecin n'est pas anodin après le passage dans votre service.

Aux équipes de la Pharmacie Caron, la Pharmacie des Halles et la Pharmacie V2, merci pour votre savoir et accompagnement m'ayant permis de devenir aujourd'hui Docteur en Pharmacie.

Table des matières

REMERCIEMENTS	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
LISTE DES FIGURES	21
LISTE DES TABLEAUX	23
LISTE DES ANNEXES.....	25
CHAPITRE 1 : LA TOXINE BOTULIQUE	29
I. HISTOIRE DE LA TOXINE BOTULIQUE.....	29
A. <i>La découverte du botulisme [1,2]</i>	<i>29</i>
B. <i>Présentation du botulisme [3].....</i>	<i>30</i>
1. L'intoxication botulique [1,3]	30
2. La toxi-infection botulique [3]	31
3. Le botulisme par blessure [3].....	31
C. <i>Du poison à l'usage thérapeutique [4,5].....</i>	<i>32</i>
II. PROPRIETES DE LA TOXINE BOTULIQUE.....	33
A. <i>Les caractéristiques de la toxine botulique</i>	<i>33</i>
1. La structure de la toxine botulique [3,6].....	33
2. Mécanisme d'action [8,9]	34
3. Durée d'action de la toxine botulique dans différentes indications.....	36
a. En médecine esthétique [11,12,13]	36
b. En gynécologie [14].....	37
c. En ophtalmologie [15].....	37
d. En neurologie [16].....	37
4. Les effets secondaires de la TB [20,21]	39
5. L'immunisation à la toxine botulique [21,22]	40
6. Précaution d'emploi et contre-indications [23, 24]	40
7. Les interactions médicamenteuses [24]	41
B. <i>Les spécialités pharmaceutiques de la toxine botulique</i>	<i>42</i>
1. Les spécialités pharmaceutiques de TB commercialisées [25,26]	42
2. Notion de bioéquivalence [26].....	44
3. Reconstitution de la TB : exemple du Dysport [27]	45
4. Conservation de la TB pour chaque spécialité pharmaceutique [25]	46
5. Le coût de la toxine botulique [28]	47

6. Les techniques d'injection [28, 29].....	47
CHAPITRE 2 : LA TOXINE BOTULIQUE UTILISEE DANS L'HYPERACTIVITE VESICALE AU SEIN DU SERVICE D'UROLOGIE DU CHRU DE LILLE	49
I. DEFINITION DE L'HYPERACTIVITE VESICALE [30,31].....	49
II. PHYSIOPATHOLOGIE [30].....	49
A. <i>La théorie myogène</i>	50
B. <i>La théorie neurogène</i>	50
III. LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DE L'HAV [32,33].....	51
A. <i>L'interrogatoire</i>	51
B. <i>L'examen clinique</i>	52
C. <i>Les examens complémentaires</i>	52
1. La bandelette urinaire et ECBU	52
2. Le calendrier mictionnel	53
3. La cystoscopie.....	53
4. L'échographie reno-vésicale	53
5. Le bilan urodynamique.....	54
IV. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HAV [31,37].....	55
A. <i>La rééducation périnéale</i>	55
B. <i>Les mesures hygiéno-diététiques</i>	56
C. <i>Les anticholinergiques</i>	56
D. <i>Le Betmiga (Mirabégron®) [38]</i>	57
E. <i>La neuromodulation des racines sacrées</i>	57
F. <i>La neuromodulation tibiale postérieure</i>	59
G. <i>Le traitement de dernière intention : la chirurgie [40,41]</i>	59
V. LA PLACE DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS L'HYPERACTIVITE VESICALE	61
A. <i>Les indications de la TB dans l'HAV [43]</i>	61
B. <i>Le mécanisme d'action de la TB dans la paroi vésicale [44]</i>	61
C. <i>Bilan pré-injection de la TB [43]</i>	61
D. <i>Méthode d'injection de la TB [43,48,49]</i>	63
E. <i>Résultats des injections vésicales de TB dans l'HAV</i>	66
1. Dans l'hyperactivité vésicale neurogène [50]	66
2. Dans l'hyperactivité vésicale idiopathique [47].....	68
CHAPITRE 3 : ÉTUDE RETROSPECTIVE CHEZ LE SUJET AGE	69
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	69
II. MATERIEL ET METHODE	69

A.	<i>Présentation de l'étude</i>	69
1.	Présentation de l'établissement [51,52]	69
2.	Présentation de service d'Urologie [53]	70
B.	<i>Organisation de l'étude</i>	71
1.	Cohorte de patient	71
2.	Recueil des données	72
III.	RESULTATS	74
A.	<i>Description de la population</i>	74
1.	Le sexe	74
2.	L'âge	74
3.	Pathologie des patients traités	75
B.	<i>Contexte clinique</i>	77
1.	Symptômes pré-injection de TB	77
2.	Traitements essayés avant l'injection de TB	78
a.	Résultats du test avec les variables dose de TB injectée et amélioration clinique	82
b.	Résultats du test avec les variables nombre de points d'injection intra-détrusorienne et amélioration clinique	83
IV.	DISCUSSION	83
A.	<i>Limites méthodologiques</i>	83
B.	<i>Limites de l'étude</i>	84
	CONCLUSION	85
	BIBLIOGRAPHIE	97

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BoNT : Neurotoxine botulique

BU : Bandelette urinaire

BUD : Bilan urodynamique

C. Botulinum : Clostridium Botulinum

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

DCI : Dénomination Commune internationale

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

EMG : Electromyogramme

HAV : Hyperactivité vésicale

HSA : Albumine sérique humaine

kDa: Kilo Dalton

µg : Micro gramme

mL : Milli litre

mM : Milli mole

NaCl : Chlorure de sodium

pH : Potentiel Hydrogène

SEP : Sclérose en plaques

SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein Receptor

TB : Toxine botulique

UI : Unité Internationale

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la toxine botulique [7]	34
Figure 2 : Mécanisme d'action de la toxine botulique [9]	35
Figure 3 : Homme atteint d'un blépharospasme [17].....	38
Figure 4 : Visage d'une femme atteinte de spasme hémifacial [18]	38
Figure 5 : Techniques d'injection de la TB dans le spasme hémifacial [19]	39
Figure 6 : Courbes dose-réponse de différentes spécialités pharmaceutiques de TB, évaluées grâce au test d'abduction numérique chez les souris [26].....	45
Figure 7 : BU positive aux nitrites (témoin d'une bactériurie) et aux leucocytes [35].	52
Figure 8 : BUD d'une patiente présentant une HAV avec une hyperactivité détrusorienne (présence de trois contractions non inhibées du détrusor) [32].....	55
Figure 9 : Neuromodulateur des racines sacrées [39].....	58
Figure 10 : Boîtier de neuromodulation tibiale postérieure [31].....	59
Figure 11 : Illustration de la dérivation urinaire cutanée non continente de type Bricker [42]	60
Figure 12 : Set d'auto-sondage pour femme de la marque Coloplast® [45]	62
Figure 13 : Cystoscope rigide et mandrin [46]	63
Figure 14 : Tête du cystoscope avec branchement pour la caméra et branchements pour l'arrivée et la sortie du sérum physiologique lors du remplissage [46]	64
Figure 15 : Préparation en amont des seringues de Botox® et de sérum physiologique [44].....	65
Figure 16 : Illustration des différents points d'injection de la TB dans la vessie [47] .	65
Figure 17 : Images d'injection de TB dans le détrusor par cystoscopie [44,48]	66
Figure 18 : Répartition des patients en fonction de leur âge.....	74
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de leur classe d'âge	75
Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la cause de leur HAV	76
Figure 21 : Pourcentage des principaux symptômes décrits par les patients de l'étude	77
Figure 22 : Pourcentage des traitements utilisés avant l'injection de TB chez les patients de l'étude.....	78
Figure 23 : Répartitions des dosages de TB chez les patients de l'étude.....	79
Figure 24 : Répartition du nombre de points d'injection de TB intra-détrusorienne chez les patients de l'étude	80
Figure 25 : Répartition de la réponse des patients à la TB	81

Figure 26 : Fréquence des symptômes présentés par les patients avant et après l'injection de TB.....81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les composants de la toxine botulique [8]	33
Tableau 2 : Principales indications de la toxine botulique en médecine [10]	36
Tableau 3 : Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de TB commercialisées [25,26]	43
Tableau 4 : Volume de NaCl à ajouter en fonction du dosage de Dysport [27]	45
Tableau 5 : Prix des spécialités pharmaceutiques de TB en 2015 [28]	47
Tableau 6 : Les anticholinergiques disponibles en France [31]	57
Tableau 7 : Évaluation de la capacité vésicale cystométrique maximale en fonction de l'injection de TB à 200 ou 300 UI ou en fonction du placebo [50]	67
Tableau 8 : Évaluation de la pression détrusorienne maximale en fonction de l'injection de TB à 200 ou 300 UI ou en fonction du placebo [50]	67
Tableau 9 : Évaluation de différents paramètres urodynamiques avant l'injection de TB puis après la première et la dernière injection de TB [50]	68

Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire « Urinary Symptom Profile” [34].....	87
Annexe 2 : Calendrier mictionnel à remplir par le patient [36]	93

Introduction

Depuis 70 ans maintenant, la toxine botulique intéresse les scientifiques pour ses vertus thérapeutiques intéressantes afin de l'utiliser dans diverses indications.

Plus récemment, les médecins et les patients ont eu un attrait particulier pour cette toxine s'étant « vulgarisée » grâce à son indication pour réduire les rides présentes au niveau du visage en médecine esthétique.

La toxine botulique fascine car elle peut être aussi bien un médicament qu'un poison ; en effet elle est une neurotoxine très puissante produite par des bactéries anaérobies et sporulées du genre *Clostridium*.

La toxine botulique agit principalement sur l'acétylcholine, en empêchant l'amarrage de la vésicule d'acétylcholine sur la surface interne de la membrane cellulaire et entraîne donc le blocage de la fusion des vésicules provoquant une paralysie flasque des muscles ciblés.

L'utilisation de la TB en médecine ne cesse de croître avec des indications très différentes et variées, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients bénéficiant de cette thérapeutique, ces derniers atteints de diverses pathologies appartenant à l'ophtalmologie, la neurologie, la dermatologie, la médecine esthétique ou encore l'urologie.

En urologie, elle est très sollicitée pour diverses indications comme la dyssynergie vésico-sphinctérienne mais aussi la cystite interstitielle ou encore pour les troubles mictionnels obstructifs lié à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Notre travail aujourd'hui pour cette thèse vise à étudier l'utilisation de la toxine botulique chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale neurogène ou idiopathique. Cette procédure est très présente dans le service chirurgical d'urologie de Lille.

En outre, une étude rétrospective sur le sujet âgé a été réalisée afin d'identifier l'efficacité de cette technique proposée aux patients du CHRU de Lille pour soulager leurs symptômes pouvant les handicaper au quotidien.

Chapitre 1 : La toxine botulique

I. Histoire de la toxine botulique

A. La découverte du botulisme [1,2]

À la fin des années 1700, le botulisme était une maladie causée par l'ingestion humaine de toxines botuliques contenues dans les aliments consommés à cette époque, cette dernière a entraîné de nombreux décès en Europe.

La pauvreté économique causée par la Guerre de Napoléon (1795-1813) conduit à négliger les mesures sanitaires dans la production alimentaire.

La principale source de botulisme était due à des saucisses fumées, de ce fait, il en découle le terme « Botulus » qui signifie « saucisse » en latin ; ce dernier sera attribué au nom de la maladie en 1871.

Le premier scientifique à travailler sur la toxine botulique fut le médecin Justinus KERNER. En effet, entre 1817 et 1820, il publie les premières études de cas sur l'intoxication botulique.

Il expérimente cette toxine en laboratoire, sur lui-même et sur des animaux. Il en déduit que la toxine se développe sur les saucisses dans des conditions anaérobies, qu'elle interrompt le signal moteur au niveau du système nerveux autonome et périphérique, et ainsi qu'elle peut être mortelle à petite dose.

De plus, KERNER a également décrit tous les symptômes neurologiques que peut produire la toxine botulique, puis il a proposé que la toxine botulique soit utilisée à des fins thérapeutiques.

Un autre scientifique, du nom d'Emile VAN ERMENGEM fut le premier en 1895, après qu'une épidémie de botulisme se soit produite suite à un enterrement dans le village d'Ellezelles (Belgique), à corréler le botulisme avec une bactérie trouvée dans le porc salé et cru qu'avaient consommé les victimes contaminées.

Après avoir isolé cette bactérie, Emile VAN ERMENGEM l'a nommée Bacillus Botulinus, cette dernière sera renommée plus tard Clostridium Botulinum.

B. Présentation du botulisme [3]

Le botulisme résulte de l'action de neurotoxines appelées aussi toxines botuliques ; ces dernières sont produites par des bactéries anaérobies et sporulées du genre *Clostridium*.

Les neurotoxines botuliques sont nommées en A, B, C1, D, E, F et G, selon leurs propriétés antigéniques, elles sont produites par diverses espèces de *Clostridium*.

Ces bactéries du genre *Clostridium* sont des bacilles anaérobies stricts et sporulés.

L'habitat principal des *Clostridium* neurotoxino-gènes est l'environnement. En effet, grâce à leurs spores résistantes aux conditions extrêmes (chaleur, sécheresse, radiation, oxygène, agents chimiques), ces bactéries sont capables de survivre pendant de très longues périodes. Cependant la germination des spores et la division bactérienne n'a lieu qu'en conditions anaérobies et en présence de nutriments.

Le botulisme humain est dû aux neurotoxines de type A, B et E produites par *Clostridium botulinum* et *Clostridium butyricum*, et rarement aux types C et F.

Le tableau clinique du botulisme est représenté par une paralysie neuromusculaire sans anomalie du système nerveux sensitif.

Selon le mode d'acquisition, on distingue trois formes de botulisme : l'intoxication botulique, la toxi-infection botulique et le botulisme par blessure.

1. L'intoxication botulique [1,3]

L'intoxication botulique survient après la consommation d'aliments dans lesquels un *Clostridium* neurotoxino-gène s'est développé et a produit des quantités suffisantes de toxine. L'ingestion de toxine préformée dans l'aliment est responsable de l'ensemble des symptômes. C'est la cause la plus commune de botulisme d'origine alimentaire chez l'adulte.

Les symptômes débutent le plus souvent par des troubles oculaires tels qu'un défaut d'accommodation ou encore une diplopie, une ptose, ou même une combinaison de ces signes. Puis il y a des dysfonctionnements du système nerveux autonome, telles que des sécheresses buccales et oculaires, une mydriase, une difficulté à la déglutition, une atonie intestinale et des constipations peuvent survenir.

Les signes digestifs comme nausées, douleurs abdominales, vomissements ou diarrhées sont présents chez environ la moitié des patients au début de l'affection puis disparaissent.

Les formes les plus graves se traduisent par une faiblesse des membres et des difficultés respiratoires.

La mort peut survenir par insuffisance respiratoire, généralement 18 à 36 heures après l'ingestion de la toxine.

Sans traitement, le taux de mortalité varie de 10 à 65%.

2. La toxi-infection botulique [3]

L'ingestion de spores ou de formes végétatives de *Clostridium* neurotoxinogènes peut, dans certaines circonstances, s'accompagner d'une multiplication bactérienne et de production de toxine dans le contenu intestinal.

Chez les jeunes enfants, une flore digestive incomplètement fonctionnelle ou incomplètement constituée peut permettre l'implantation de *Clostridium* neurotoxinogènes dans l'intestin, il s'agit du botulisme intestinal.

La plupart des souches impliquées dans le botulisme infantile appartiennent au groupe I (*Clostridium botulinum* A et les souches protéolytiques de *Clostridium botulinum* B).

La toxi-infection botulique survient aussi chez les adultes. Les facteurs prédisposants telles que la chirurgie intestinale, les antibiothérapies, l'inflammation chronique ou les lésions chroniques de la muqueuse intestinale, permettraient la croissance de *Clostridium* neurotoxinogènes dans le tube digestif.

3. Le botulisme par blessure [3]

Les plaies peuvent être colonisées par *Clostridium botulinum* et provoquer l'apparition d'un botulisme.

Ce mode de contamination est analogue à celui du tétanos ou d'une gangrène à *Clostridium*.

Les plaies profondes et avec une faible ouverture sur l'extérieur, sont favorables au développement de bactéries anaérobies.

Les *Clostridium botulinum* responsables du botulisme par blessure appartiennent aux toxinotypes A et B du groupe I.

Le botulisme par blessure est en recrudescence aux États-Unis et en Europe chez les toxicomanes, soit par l'utilisation de matériel contaminé lors des injections, soit du fait de la présence de spores de *Clostridium botulinum* dans les drogues.

C. Du poison à l'usage thérapeutique [4,5]

Plus de cinquante années après la découverte du *C. botulinum*, Hermann SOMMER effectua l'isolement et la purification de la toxine botulique de type A, au début des années 1950, pour envisager un usage thérapeutique potentiel de la TB.

Vernon BROOKS fut le premier à rapporter qu'une injection intramusculaire directe de TB de type A dans un muscle hyperactif ex-vivo pouvait induire une relaxation réversible du muscle.

Puis en 1973, le Docteur Alan SCOTT (ophtalmologue), rapporte l'effet d'une injection de TB de type A dans un muscle oculomoteur chez le singe ; à la suite de cette expérience, il publie en 1980 la première application humaine dans le traitement du strabisme.

DYKSTRA en 1988, fut le premier à utiliser la toxine sous forme d'injection sphinctérienne pour traiter la dyssynergie vésico-sphinctérienne.

De son côté, SCHURCH, effectue en 1999 les premières injections dans la paroi vésicale de TB pour traiter l'incontinence urinaire par l'hyperactivité détrusorienne chez des patients adultes blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques.

L'usage de la toxine botulique est pratiqué dans plus de cinquante indications à ce jour, comme par exemple, le soulagement symptomatique du blépharospasme, la dystonie cervicale, la prise en charge de l'hyperhidrose sévère ou encore les diverses formes de spasticité focale.

II. Propriétés de la toxine botulique

A. Les caractéristiques de la toxine botulique

1. La structure de la toxine botulique [3,6]

Il existe sept formes immunologiquement distinctes de neurotoxine botulique, comme indiqué précédemment, il s'agit des sérotypes A, B, C1, D, E, F et G.

Tous les sérotypes de toxine sont synthétisés sous forme de polypeptide à chaîne unique de masse moléculaire d'environ 150 kDa.

Lorsqu'elle est produite par la bactérie, la molécule de toxine s'associe à des protéines non toxiques supplémentaires pour former une gamme de complexes macromoléculaires entre 300 et 900 kDa.

Neurotoxine	Chaîne légère	50 kDa
	Chaîne lourde	100 kDa
Protéines non toxiques	Complexe d'hémagglutinines	60 kDa
	Protéines non hémagglutiniques	130 kDa

Tableau 1 : Les composants de la toxine botulique [8]

Pour obtenir une activité biologique maximale, le polypeptide de toxine de 150 kDa doit être clivé en une chaîne lourde de 100 kDa et une chaîne légère de 50 kDa, qui restent connectées par une liaison disulfure et des interactions non covalentes, il s'agit d'un phénomène de protéolyse.

Tous les sérotypes de toxines agissent en empêchant la libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses périphériques, induisant une dénévation temporaire et une relaxation des muscles.

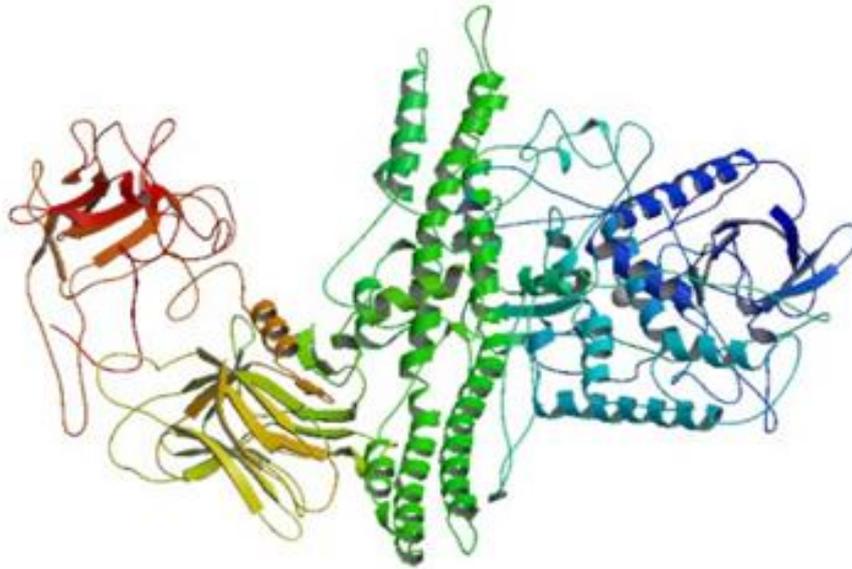


Figure 1 : Structure de la toxine botulique [7]

2. Mécanisme d'action [8,9]

Lorsque la TB pénètre dans la lumière de l'intestin ou des voies respiratoires, elle doit traverser des barrières membranaires pour atteindre la circulation générale.

De ce fait, la TB se lie à la surface apicale des cellules épithéliales, subit une endocytose et une transcytose médiées par les récepteurs, et est délivrée à la surface basolatérale des cellules. Ceci expliquerait la capacité de la TB à atteindre le sang et la lymphe.

Puis la TB atteignant la circulation générale doit sortir du système vasculaire pour accéder à l'espace extracellulaire à proximité des organes cibles, qui sont les cellules nerveuses cholinergiques.

Puis lorsque le potentiel d'action des motoneurones dépolarise l'extrémité axonale, l'acétylcholine est libérée du cytosol dans la fente synaptique.

Cette libération d'acétylcholine est réalisée par une chaîne de transport appelée le complexe SNARE.

Lorsque la TB est injectée dans un tissu cible, la chaîne lourde de cette dernière se lie aux structures glycoprotéiques spécifiquement trouvées sur les terminaisons nerveuses cholinergiques. Cet amarrage spécifique est la raison de la sélectivité élevée de la TB pour les synapses cholinergiques.

Après internalisation, la chaîne légère de la TB se lie avec une spécificité élevée au complexe SNARE.

Les protéines cibles varient parmi les sérotypes de la TB.

La TB de type A clive les protéines associées aux synaptosomes de 25 kDa (SNAP-25).

La TB de type B clive la protéine membranaire associée aux vésicules, connue également sous le nom de synaptobrevine II.

Le clivage protéolytique de la chaîne légère du complexe SNARE empêche l'amarrage de la vésicule d'acétylcholine sur la surface interne de la membrane cellulaire et entraîne le blocage de la fusion des vésicules.

Lorsque le tissu cible est un muscle, une parésie par dénervation chimique se produit. Lorsque le tissu cible est une glande exocrine, la sécrétion glandulaire est bloquée.

L'inhibition de l'exocytose de l'acétylcholine par la TB se termine par la restauration du renouvellement du complexe protéique SNARE.

Une germination axonale et un allongement de la plaque terminale se produisent, mais il est fort probable qu'il s'agisse d'un phénomène transitoire non responsable de la fin de l'effet de la TB.

Major Steps in Toxin Action

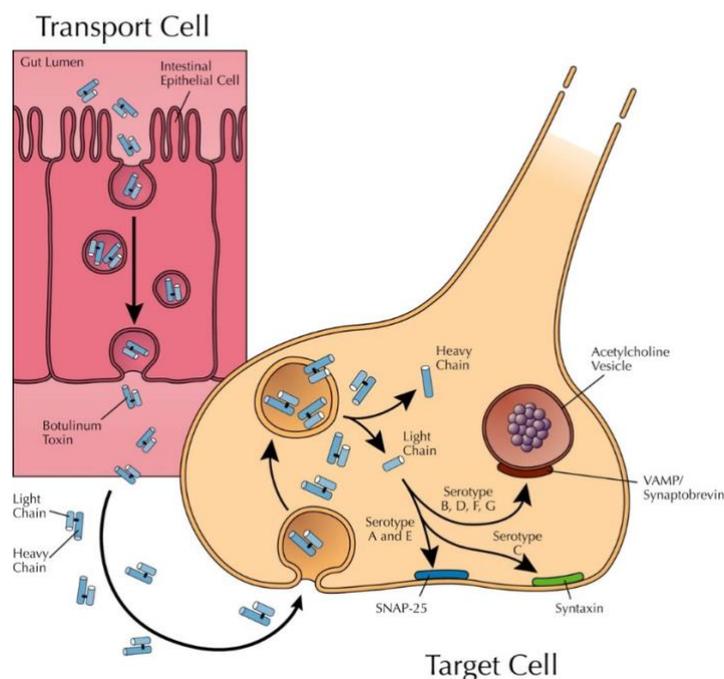


Figure 2 : Mécanisme d'action de la toxine botulique [9]

3. Durée d'action de la toxine botulique dans différentes indications

L'utilisation de la toxine botulique est présente dans de nombreux domaines de la médecine, que ce soit dans la chirurgie esthétique, en urologie, en neurologie, en gynécologie, en ophtalmologie...

Le tableau ci-dessous reprend les principales indications de l'utilisation de la TB. Puis nous reprendrons certaines indications de la TB plus en détail avec notamment la durée d'action de cette dernière pour ces exemples d'utilisation.

						
Troubles neuromusculaires	Troubles ophtalmiques	La douleur chronique	Applications cosmétiques et dermatologiques	Troubles du plancher pelvien	Problèmes gastro-intestinaux	Spasticité
Dystonie focale idiopathique / secondaire	Désalignement	Céphalée de tension	Les rides	Anisme	Achalasie	Spasticité induite par Stoke
Spasme hémifacial / synkinésie paralysie du nerf post-facial	Strabisme paralytique	Céphalée cervicogène	Rajeunissement du visage	Vaginisme	Bruxisme	Tétanos céphalique
Tremblements (essentiels, écrits, palatins ou cérébelleux)	Ptosis thérapeutique pour la protection cornéenne	Migraine	Troubles d'hypersecretion (hyperhidrose, sialorrhée)	Dyssynergie du sphincter détrusor	Dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire	Sclérose en plaques
Troubles du tic	Strabisme restrictif ou myogène	Maux de dos	Froncement de sourcils glabellaire	Fissures anales chroniques	Myoclonie palatine	Lésion cérébrale traumatique
Myokymie	Rétraction de la paupière supérieure	Coude de tennis	Bandes de platysma verticales	Spasme des muscles périnéaux	Diverticulose œsophagienne	Paralysie cérébrale
Neuromyotonie	Syndrome de Duane	Douleur myofasciale	Browlift	Vulvodynie	Troubles du larynx	Lésion de la moelle épinière

Tableau 2 : Principales indications de la toxine botulique en médecine [10]

a. En médecine esthétique [11,12,13]

L'injection de toxine botulique appelée Botox® en médecine esthétique, peut s'utiliser au niveau du visage ; elle permet de provoquer un relâchement musculaire au niveau de certains muscles du visage, principalement au niveau du front et autour de l'œil de façon à diminuer les rides.

Les résultats rendus pour cette utilisation indiquent que la toxine agit au-delà de 3 mois, mais le plus souvent jusqu'à 4 à 5 mois en fonction de la zone du visage traitée, de la dose injectée et de la formulation utilisée.

Une autre indication de la toxine botulique dans la médecine esthétique est l'injection de cette dernière dans les muscles élévateurs de la lèvre supérieure qui sont hyperfonctionnels chez les patients présentant un affichage gingival excessif.

La durée d'efficacité espérée pour cette intervention est d'au moins 8 semaines et parfois même 12 semaines chez certains patients.

Dans l'hyperhydrose axillaire, qui est une production excessive de sueur au niveau des aisselles, la TB est aussi utilisée.

Selon une étude rétrospective menée de 2001 à 2012 sur 83 patients, la TB a une efficacité médiane lors de la première injection de 5,5 mois puis de 8,5 mois lors de la dernière injection.

b. En gynécologie [14]

Une des indications en gynécologie est la vestibulodynie provoquée. Il s'agit d'une douleur située dans le vestibule vaginal et survenant à la suite de stimulation de cette zone ou lors de rapports sexuels.

Une étude a cherché la durée d'action de la TB pour cette indication, il en résulte que la TB a une durée d'efficacité entre 8 et 14 semaines lorsqu'elle fut injectée dans trois ou quatre sites douloureux de l'épithélium vaginal au lieu d'injections au niveau des muscles du plancher pelvien.

c. En ophtalmologie [15]

Utilisée dans l'hypersécrétion de la glande lacrymale, étant une synkinésie autonome provoquant une production excessive de larmes, la TB injectée en transconjonctival permet d'avoir un effet réversible de la pathologie pendant 6 mois.

d. En neurologie [16]

Un blépharospasme touche l'adulte entre 45 et 70 ans avec une prédominance féminine. Il débute par un clignement excessif, suivi par une fermeture de plus en plus prolongée des yeux, avec fermeture forcée conduisant à une incapacité fonctionnelle majeure.

Un des traitements est l'injection de toxine botulique en 4 à 6 sites au niveau de la partie interne et externe de la paupière supérieure ainsi qu'à la partie externe de la paupière.

La durée d'action de la TB utilisée en première indication pour le blépharospasme lors des études est de 106 jours en moyenne avec plus ou moins 58 jours de variation selon les patients.

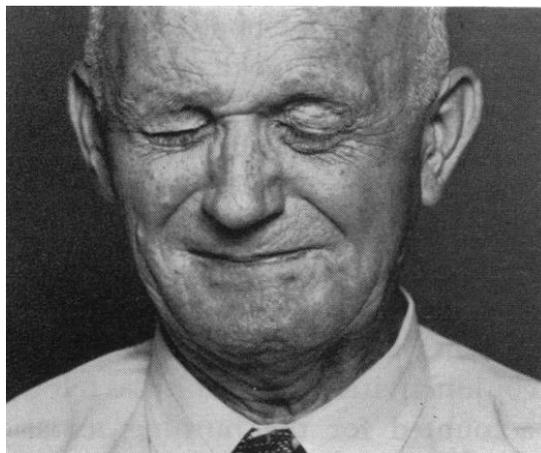


Figure 3 : Homme atteint d'un blépharospasme [17]

- Le spasme hémifacial est une contraction involontaire des muscles de l'hémiface, débutant le plus souvent par de rares secousses de la partie inférieure de l'orbiculaire de l'œil pour diffuser progressivement à l'ensemble du territoire facial sous forme soit de brèves secousses cloniques, soit de contractions toniques prolongées.

Il est renforcé par la contraction volontaire des muscles de la face et aggravé par les émotions.

La TB est injectée au niveau du front puis de l'orbiculaire des paupières, à hauteur du canthus externe, mais encore au niveau du corrugateur du sourcil, du grand zygomatique, de l'orbiculaire des lèvres, du risorius puis du peaucier du cou.

La durée d'efficacité de la TB pour cette indication est de 132 jours avec une variation de plus ou moins 62 jours selon les patients traités.



Figure 4 : Visage d'une femme atteinte de spasme hémifacial [18]

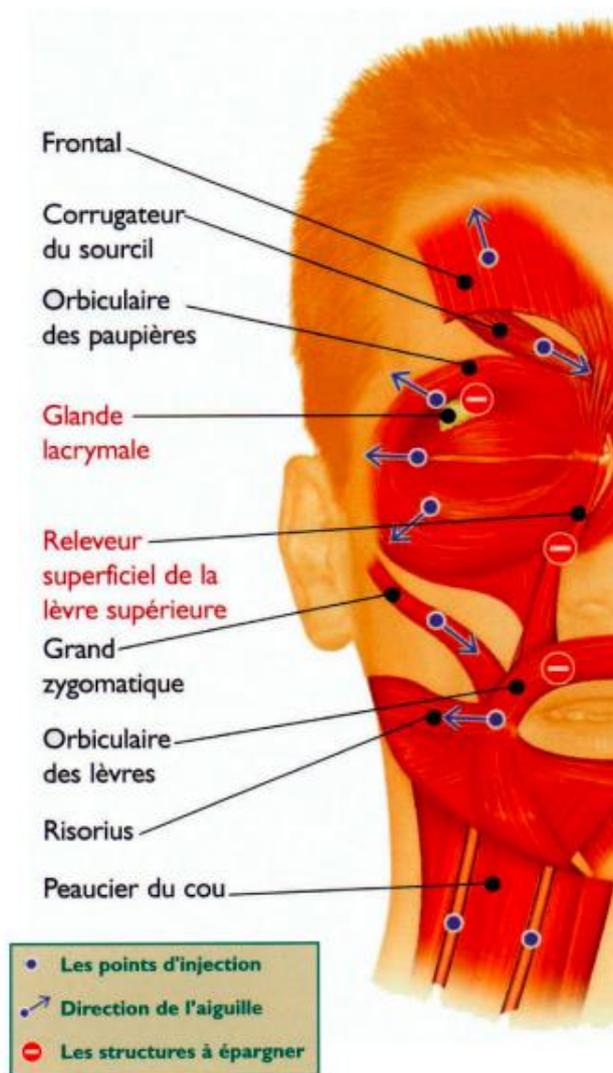


Figure 5 : Techniques d'injection de la TB dans le spasme hémifacial [19]

4. Les effets secondaires de la TB [20,21]

Certains effets secondaires sont à déclarer lors d'injection de la TB ; ils sont liés à la diffusion régionale ou générale de la toxine.

Lors d'une injection cervicale, on peut observer une faiblesse localisée aux muscles adjacents, une dysphonie, voir plus rarement une faiblesse généralisée.

Certains effets végétatifs comme sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire ou encore troubles de l'accommodation sont possibles.

De plus, d'autres effets indésirables systémiques peuvent apparaître et être gênants ; il s'agit de fatigue, nausées, malaise ou encore un syndrome pseudo grippal.

Certains effets secondaires semblent plus fréquents avec la toxine B, dont la diffusion est meilleure qu'avec la toxine A.

5. L'immunisation à la toxine botulique [21,22]

Un des problèmes majeurs concernant l'utilisation de la toxine botulique au long terme est qu'elle peut induire une allo-immunisation avec le développement d'anticorps. En effet, ces derniers neutralisent les anti-TB, qui de ce fait peut limiter l'efficacité de la toxine, il s'agit ici d'une résistance secondaire.

La résistance secondaire à la toxine botulique est accentuée par certains facteurs comme :

- Un intervalle court entre deux administrations de toxine.
- L'injection d'une forte dose de toxine en complément de la dose injectée 10 à 15 jours auparavant.
- Une augmentation rapide et progressive des doses, d'une injection à l'autre.
- Et d'une dose cumulée élevée.

Cependant, la production d'Ac, surtout lorsqu'ils sont présents à un faible dosage, n'entraîne pas forcément une perte d'efficacité clinique.

La répercussion clinique négative n'est de ce fait palpable que lorsque les Ac sont présents à des dosages élevés.

Lorsqu'un patient devient immuno-résistant à un sérotype de la TB, le bénéfice thérapeutique peut être obtenu en utilisant un autre sérotype de la toxine.

Cependant, bien que les patients répondent assez bien au sérotype alternatif, certains finissent par perdre leur réponse parce qu'ils développent des Ac bloquant le deuxième stéréotype de TB.

6. Précaution d'emploi et contre-indications [23, 24]

Plusieurs toxines botuliques sont commercialisées avec différents laboratoires pharmaceutiques. De ce fait, il n'existe pas d'harmonisation de systèmes d'unités pour les différentes toxines. Ainsi le praticien doit être vigilant et faire preuve de prudence lors de l'injection de la toxine pour ne pas passer d'une TB d'un laboratoire pharmaceutique à celle d'un autre laboratoire.

La TB doit être administrée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles de la déglutition ou de troubles respiratoires car la diffusion de la toxine dans les muscles impliqués peut aggraver ces troubles.

Une surveillance médicale renforcée doit survenir chez les patients présentant un déficit marqué de la transmission neuromusculaire (par exemple chez les patients atteints de myasthénie grave). Chez ces patients, une faiblesse excessive des muscles peut survenir.

Chez les patients présentant des temps de saignements allongés ou une infection et/ou inflammation du site d'injection, l'administration de TB chez ces patients doit être strictement nécessaire.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée ; de ce fait, les effets tératogènes de la TB sur l'Homme sont inconnus.

À ce jour, aucun rapport de tératogénicité n'a été signalé.

Par prudence, l'utilisation de TB chez les femmes enceintes et allaitantes est contre-indiquée.

De plus, des précautions doivent être prises lors de son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans.

7. Les interactions médicamenteuses [24]

Les effets de la TB peuvent être potentialisés par les antibiotiques de la famille des aminosides.

De fortes doses d'aminoglycosides telles que la kanamycine, la streptomycine et la gentamycine peuvent empêcher la libération de l'acétylcholine des terminaisons nerveuses et ainsi produire un botulisme comme syndrome clinique au patient.

Les symptômes s'atténuent rapidement à mesure que le médicament incriminé est éliminé de l'organisme du patient.

Les aminoquinoléines telles que la chloroquine et l'hydroxychloroquine, antagonisent l'apparition de la paralysie de la TB en agissant soit au niveau de la membrane cellulaire pour inhiber la liaison ou l'internalisation de la toxine afin d'inhiber le traitement lysosomal de la toxine.

La ciclosporine, puissant immuno-suppresseur, provoquant un blocage neuromusculaire lorsqu'elle est associée à la TB, entraîne une faiblesse musculaire et parfois une insuffisance ventilatoire.

B. Les spécialités pharmaceutiques de la toxine botulique

1. Les spécialités pharmaceutiques de TB commercialisées [25,26]

Plusieurs spécialités pharmaceutiques de TB sont homologuées par l'ANSM, trois d'entre elles sont basées sur le sérotype A de la TB, alors qu'une seule est basée sur le sérotype B de la TB.

Il s'agit :

- Du Botox® commercialisé par le laboratoire Allergan depuis 1989
- Du Dysport® commercialisé par le laboratoire Ipsen depuis 1991
- Du Myobloc® commercialisé par le laboratoire US Worldmeds depuis 2000
- Du Xeomin® commercialisé par le laboratoire Merz Pharmaceutical depuis 2005.

	Botox®	Dysport®	Myobloc®	Xeomin®
DCI	OnabotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB	IncobotulinumtoxinA
Laboratoire	Allergan (Etats-unis)	Ipsen (France)	US Worldmeds (États-Unis)	Merz Pharmaceuticals (Allemagne)
Sérotypage de TB	A	A	B	A
Masse moléculaire du complexe	900 kDa	>500 kDa	500-900 kDa	150 kDa
Unités par flacon	<ul style="list-style-type: none"> • 50 UI • 100 UI • 200 UI 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 UI • 500 UI 	<ul style="list-style-type: none"> • 2500 UI/0,5 mL • 5000 UI/1 mL • 10000 UI/2mL 	<ul style="list-style-type: none"> • 50 UI • 100 UI • 200 UI
Forme galénique	Poudre séchée sous vide pour reconstitution	Poudre lyophilisée pour reconstitution	Solution prête à l'emploi	Poudre lyophilisée pour reconstitution
pH	7,4	7,4	5,6	7,4
Excipients	En flacon de 100 UI : <ul style="list-style-type: none"> • HSA 500µg • NaCl 900µg/flacon 	En flacon de 500UI : <ul style="list-style-type: none"> • HSA 125µ • Lactose 2,5 mg/flacon 	<ul style="list-style-type: none"> • HSA 500µg/mL • Succinate 10 mM • NaCl 100 mM 	En flacon de 100 UI : <ul style="list-style-type: none"> • HSA 1000µg • Sucrose 4,7 mg/flacon

Tableau 3 : Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de TB commercialisées [25,26]

Les doses administrées chez les patients varient selon les différentes indications cliniques et aussi selon la spécialité pharmaceutique de TB choisie.

En effet, le schéma d'injection (dose, volume, zone d'injection) diffère entre les préparations et cela dépend des caractéristiques de migration du produit choisi.

Le profil migratoire des différentes formulations de TB est d'un intérêt majeur, car il influence le profil des effets secondaires observé à la suite de l'injection de TB.

Toutefois, un examen attentif de la formulation, du volume de dilution et du dosage peut minimiser la migration de la TB vers les tissus non-cibles.

2. Notion de bioéquivalence [26]

Les différentes spécialités pharmaceutiques de TB étant fabriquées par des méthodes et des formulations de purification différente, il est peu probable que ces dernières soient cliniquement équivalentes.

La médecine translationnelle permet d'évaluer les caractéristiques physiques des différentes formulations de TB et permet aussi de développer des hypothèses sur les bases pharmacologiques, biochimiques et physiologiques des différences d'efficacité et de sécurité entre les produits.

Des études pré-cliniques sont utilisées pour examiner les caractéristiques des différentes formulations de TB en termes de profils dose-réponse et pour évaluer la corrélation entre la dose administrée et l'efficacité du traitement ainsi que ses effets secondaires.

L'efficacité des différentes spécialités de TB a été évaluée lors d'essais pré-cliniques, à l'aide de souris auxquelles, les scientifiques ont injecté la TB de 4 spécialités différentes : le Botox®, le BTX-A®, le Dysport® et le Myobloc®, au niveau du muscle gastrocnémien.

Il s'agit de la méthode dénommée : score d'abduction numérique maximal.

La faiblesse musculaire localisée grâce à la TB est notée en considérant le réflexe d'acarèment des orteils de la souris dans la patte où a eu lieu l'injection.

La figure 6 ci-dessous nous indique les courbes dose-réponse pour les spécialités étudiées que sont le Botox®, le BTX-A®, le Dysport® et le Myobloc®, chaque formulation montre des courbes sigmoïdes.

Toutefois, les courbes dose-réponse ne sont pas parallèles pour ces différentes spécialités pharmaceutiques ; ce qui indique qu'il y a des ratios d'efficacité et de sécurité différents.

La comparaison des courbes dose-réponse permet de classer les différentes spécialités par ordre de puissance.

En effet, le Botox® est le plus puissant des produits, suivi par BTX-A® puis le Dysport® et enfin le Myobloc®.

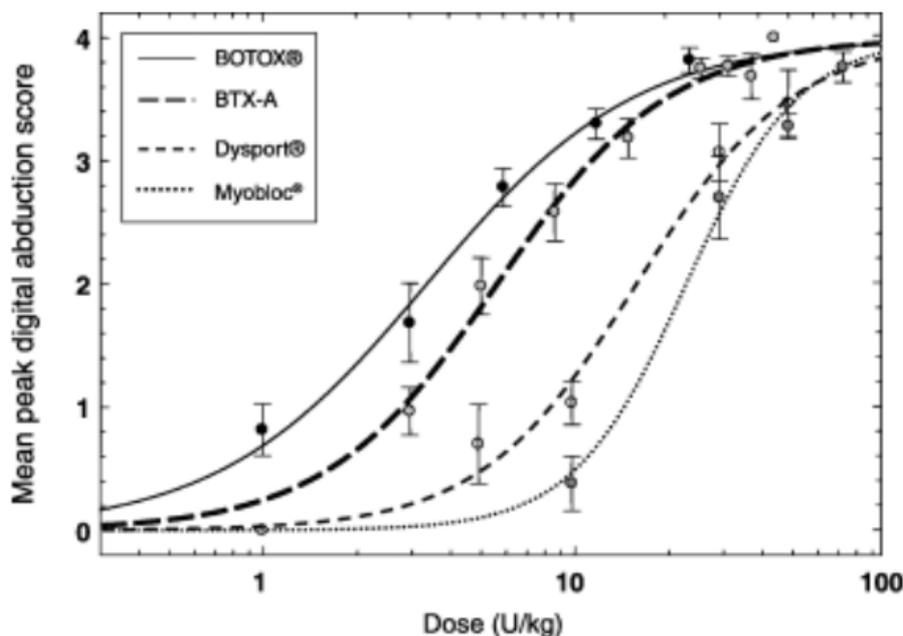


Figure 6 : Courbes dose-réponse de différentes spécialités pharmaceutiques de TB, évaluées grâce au test d'abduction numérique chez les souris [26]

3. Reconstitution de la TB : exemple du Dysport® [27]

Pour reconstituer le Dysport®, il faut utiliser une solution injectable de Chlorure de sodium à 0,9%.

Puis aspirer une quantité de solvant adapté à la dilution souhaitée dans une seringue de taille adéquate.

Après avoir nettoyé à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc, introduire lentement ce solvant dans le flacon à température ambiante et mélanger doucement pour en dissoudre le contenu, en évitant la formation de bulles susceptibles de dénaturer le produit.

Les instructions pour la reconstitution sont spécifiques à chaque dosage de Dysport®. Les volumes de dilution correspondent à des concentrations étant spécifiques à chaque indication.

Volume de solution injectable de NaCl 0,9% à ajouter par flacon	
Dysport® 300 Unités	Dysport® 500 Unités
0,6 mL	1 mL
1,5 mL	2,5 mL
3 mL	5 mL

Tableau 4 : Volume de NaCl à ajouter en fonction du dosage de Dysport® [27]

4. Conservation de la TB pour chaque spécialité pharmaceutique [25]

Chaque spécialité pharmaceutique de TB a son propre mode de conservation et de date limite d'injection après production.

- Le Botox® :
 - Conservation au frais entre 2 et 8°C
 - 36 mois de conservation après production par le laboratoire

- Le Dysport® :
 - De même que pour le Botox®, conservation au frais entre 2 et 8°C
 - 24 mois de conservation après production

- Le Xeomin® :
 - Conservation à température ambiante
 - 36 mois de conservation après production

- Le Myobloc®
 - Conservation au frais, entre 2 et 8°C
 - Conservation de 24 mois après production

5. Le coût de la toxine botulique [28]

En France, la toxine botulique, en fonction des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires, a un coût différent.

Voici dans le tableau ci-dessous le tarif des spécialités pharmaceutiques de la TB, en 2015, pour les hôpitaux.

Spécialité pharmaceutique	Prix
XEOMIN® 50	78,62 €
XEOMIN® 100	142,94 €
BOTOX® 50	80,72 €
BOTOX® 100	147,83 €
BOTOX® 200	281, 58 €
DYSPOUR® 300	143,96 €
DYSPOUR® 500	239,94 €

Tableau 5 : Prix des spécialités pharmaceutiques de TB en 2015 [28]

6. Les techniques d'injection [28, 29]

Pour diminuer la douleur lors de l'injection et atteindre le muscle injecté de façon optimale, le type d'aiguille utilisé est très important.

De manière générale, les aiguilles conseillées par les AMM des spécialités pharmaceutiques de TB ont une taille qui s'échelonne entre 25, 27 et 30 Gauges.

Pour certaines indications, l'utilisation d'EMG de manière concomitante à l'injection de TB peut se faire.

Le repérage EMG utilise des aiguilles monopolaires à usage unique de type « Myoject » ; elles permettent soit d'enregistrer les activités motrices, soit de délivrer une stimulation électrique.

Cette utilisation de l'EMG permet d'une manière générale de rechercher la meilleure efficacité avec les doses les plus faibles et ainsi diminuer les risques d'immunisation.

Chapitre 2 : La toxine botulique utilisée dans l'hyperactivité vésicale au sein du service d'urologie du CHRU de Lille

I. Définition de l'hyperactivité vésicale [30,31]

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique défini par l'existence d'urgentes (envies pressentes d'uriner), avec ou sans incontinence urinaire.

Fréquemment associée à une nycturie (nombre de mictions nocturnes supérieures à 2) et à une pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions à plus de huit par jour).

Elle touche environ 27% des hommes et 43% des femmes de plus de 40 ans dans la population nord-américaine.

L'hyperactivité vésicale a des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients, car elle perturbe les activités quotidiennes, la qualité du sommeil, l'estime de soi, de plus elle peut modifier le comportement psychologique et sexuel.

Ce syndrome est fréquemment d'origine idiopathique, c'est-à-dire sans étiologie identifiable, toutefois ces symptômes peuvent être secondaires à une pathologie sous-jacente comme par exemple une tumeur vésicale, un calcul rénal, une cystite bactérienne ou radique ou encore une maladie neurologique.

II. Physiopathologie [30]

Le détrusor est richement innervé de fibres cholinergiques, au niveau des racines S2-S4.

Même si les récepteurs muscariniques M2 sont les plus nombreux, ce sont les récepteurs M3 qui sont les principaux responsables de la contraction vésicale par l'hydrolyse des phosphoinositides.

Cependant, la physiopathologie de l'HAV est encore à ce jour incertaine, toutefois plusieurs théories coexistent.

A. La théorie myogène

Cette théorie myogène fut établie par BRANDING en 1997.

Elle suppose que l'altération des propriétés des cellules musculaires du détrusor est une condition nécessaire à la production d'une contraction involontaire du détrusor.

Cette contraction cause une augmentation instable de la pression mictionnelle, ce qui de ce fait, entraîne une ischémie périodique de la vessie pouvant endommager les neurones intrinsèques de la paroi vésicale et ainsi provoquer des altérations secondaires des propriétés du muscle lisse.

En conséquence, ces changements peuvent augmenter l'excitabilité et les connexions électriques entre les cellules, donc la contraction myogène sera coordonnée dans toute la vessie.

B. La théorie neurogène

La théorie neurogène concerne le rôle de l'altération des voies inhibitrices centrales dans le cerveau et la moelle épinière ou encore la sensibilisation des terminaisons afférentes périphériques dans la vessie.

En réponse à cela, les réflexes mictionnels primitifs à l'origine de l'HAV peuvent être déclenchés et occasionner des lésions cérébrales susceptibles d'induire l'HAV en supprimant l'inhibition de la régulation suprapontique.

En complément, les lésions des voies axonales dans la moelle épinière entraînent une émergence des réflexes mictionnels primitifs déclenchés par les neurones afférents des fibres C.

Ces causes neurogènes d'HAV, peuvent être observées chez les patients atteints de sclérose en plaques, ceux victimes d'accident vasculaire cérébral ou encore ceux touchés par la maladie de Parkinson.

III. La prise en charge diagnostique de l'HAV [32,33]

A. L'interrogatoire

Lors de la consultation du patient avec son urologue, la première étape est l'interrogatoire du patient.

Il permet de rechercher à la fois des symptômes de la phase de remplissage :

- Une urgenturie
- Une pollakiurie
- Une nycturie
- Une incontinence par urgenturie

Mais aussi des symptômes de la phase de vidange :

- Une dysurie d'attente
- Une dysurie de poussée
- Un jet faible lors de la miction
- Une miction polyphasique
- Une sensation de vidange incomplète

Il faut rechercher tous ces symptômes car un trouble de la vidange vésicale peut être responsable d'un syndrome HAV.

Il existe des questionnaires reprenant ces différents symptômes que les patients remplissent ; en France le plus utilisé est l'USP (Urinary Symptoms Profile). [Annexe 1]

On recherche également des facteurs pouvant modifier la diurèse et de ce fait pouvant induire une polyurie. Comme par exemple des apports hydriques importants ou la prise de certains traitements médicamenteux comme des diurétiques.

Il faut aussi demander au patient le détail de ces antécédents médicaux afin de ne pas passer à côté d'une pathologie sous-jacente, pouvant expliquer ses symptômes.

Il s'agit des pathologies comme la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, le diabète, des infections urinaires à répétition, une constipation, des tumeurs vésicales, un antécédent d'irradiation ou de chirurgie pelvienne.

B. L'examen clinique

Lors de l'examen clinique, il faut impérativement effectuer :

- Une inspection de tout le périnée et regarder l'aspect du méat urétral
- Un toucher pelvien (pour éliminer un prolapsus ou une vaginite atrophique chez la femme)
- Un examen de l'abdomen à la recherche d'un globe vésical caractérisé par une matité sus-pubienne à la percussion
- Un examen neurologique à la recherche d'un déficit sensitif en selle ou d'une hypotonie du sphincter anal

C. Les examens complémentaires

1. La bandelette urinaire et ECBU

Une bandelette urinaire doit systématiquement être réalisée devant une hyperactivité vésicale pour éliminer une infection urinaire (qui pourrait être à l'origine des symptômes dont se plaint le patient) ou encore une hématurie microscopique qui peut orienter vers une tumeur vésicale sous-jacente.

En cas d'hématurie microscopique à la BU ou de résultats évoquant une possible bactériurie, un ECBU sera réalisé en complément.

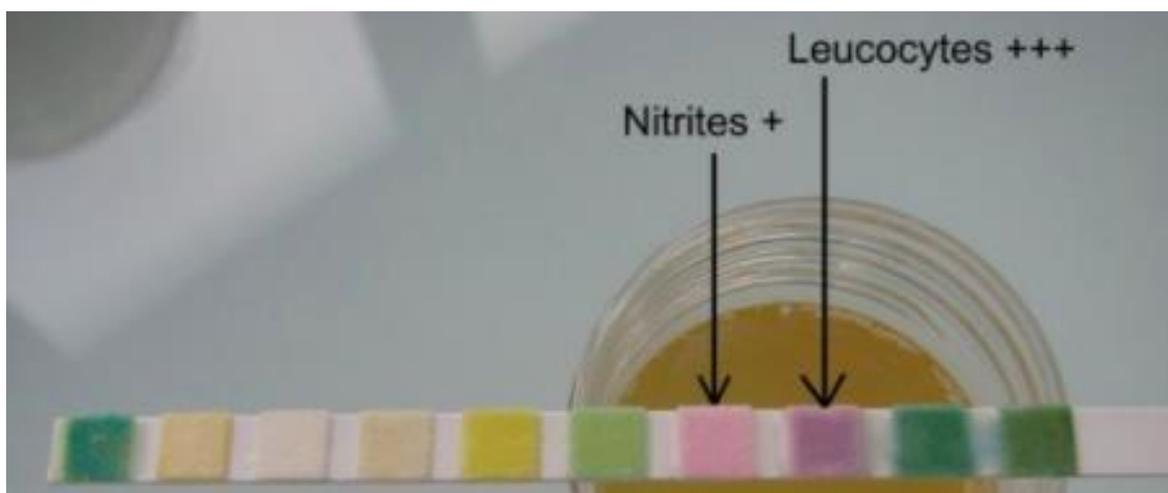


Figure 7 : BU positive aux nitrites (témoin d'une bactériurie) et aux leucocytes [35]

2. Le calendrier mictionnel

L'utilisation d'un calendrier mictionnel est recommandée dans la prise en charge d'un syndrome d'HAV, en particulier s'il est associé à une incontinence urinaire.

Ce calendrier permet une analyse quantitative et détaillée des symptômes du patient et facilitera l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Il permet aussi de dépister une polyurie diurne ou nocturne qui nécessitera une prise en charge spécifique avec par exemple une réduction des apports hydriques ou un traitement par hormones anti-diurétiques au coucher.

Le patient doit noter systématiquement pendant au minimum 48 heures dans le tableau, l'heure de ses mictions, l'heure des fuites éventuelles, le volume de chaque miction (mesuré à l'aide d'un verre doseur) ainsi que les éventuels épisodes d'urgenteries et les heures de coucher et de lever. [Annexe 2]

3. La cystoscopie

La cystoscopie consiste à explorer la vessie à l'aide d'un endoscope.

Lors d'une hématurie microscopique au niveau de la BU ou devant une HAV réfractaire aux traitements de première ligne, la cystoscopie doit être obligatoirement effectuée.

Elle permet de ce fait d'éliminer une pathologie sous-jacente pouvant être responsable des symptômes du patient, en particulier une tumeur vésicale ou un calcul.

4. L'échographie reno-vésicale

L'échographie reno-vésicale permet de rechercher l'existence d'un résidu post-mictionnel qui peut contribuer au syndrome clinique d'hyperactivité vésicale en imposant des mictions à répétitions.

Elle permet également de s'assurer d'absence de retentissement sur le haut appareil rénal, en particulier en cas d'étiologie neurologique.

5. Le bilan urodynamique

Le BUD n'est pas indiqué systématiquement en cas d'HAV mais il doit être effectué en cas de résistance aux traitements de première intention et dans les cas complexes.

Le BUD permet d'évaluer précisément le fonctionnement vésico-sphinctérien du patient au moyen de capteurs de pression.

Il débute par une débitmétrie qui est une mesure du débit urinaire.

On mesure ensuite le résidu post-mictionnel qui est la quantité d'urine restante dans la vessie après miction par un hétérosondage vésical.

On vient placer ensuite une sonde reliée à un capteur de pression dans la vessie, puis on la retire lentement le long du canal urétral afin de mesurer la pression de clôture du sphincter strié.

Puis on repositionne cette même sonde dans la vessie, puis on place une deuxième sonde dans le rectum, elle aussi reliée à un capteur, afin de monitorer la pression abdominale, qui est indispensable pour différencier les élévations de pression vésicale liées à une contraction du détrusor et celles liées à une hyperpression abdominale comme les mouvements ou des poussées.

Pour finir, on remplit la vessie à l'aide de sérum physiologique et à vitesse constante pour réaliser la cystomanométrie. Cette dernière étape permet d'étudier le comportement de la vessie pendant le remplissage. On pourra de ce fait, apprécier la sensibilité vésicale mais aussi son activité.

Dans le cas d'HAV, on observe habituellement l'existence de contraction non inhibées du détrusor, ce sont des contractions involontaires du muscle vésical pendant le remplissage, souvent responsables de la sensation d'urgenterie décrite par le patient ; on parle alors d'hyperactivité détrusorienne.

Cependant, on ne retrouve une hyperactivité détrusorienne que dans un tiers des cas chez les patients ayant une HAV.

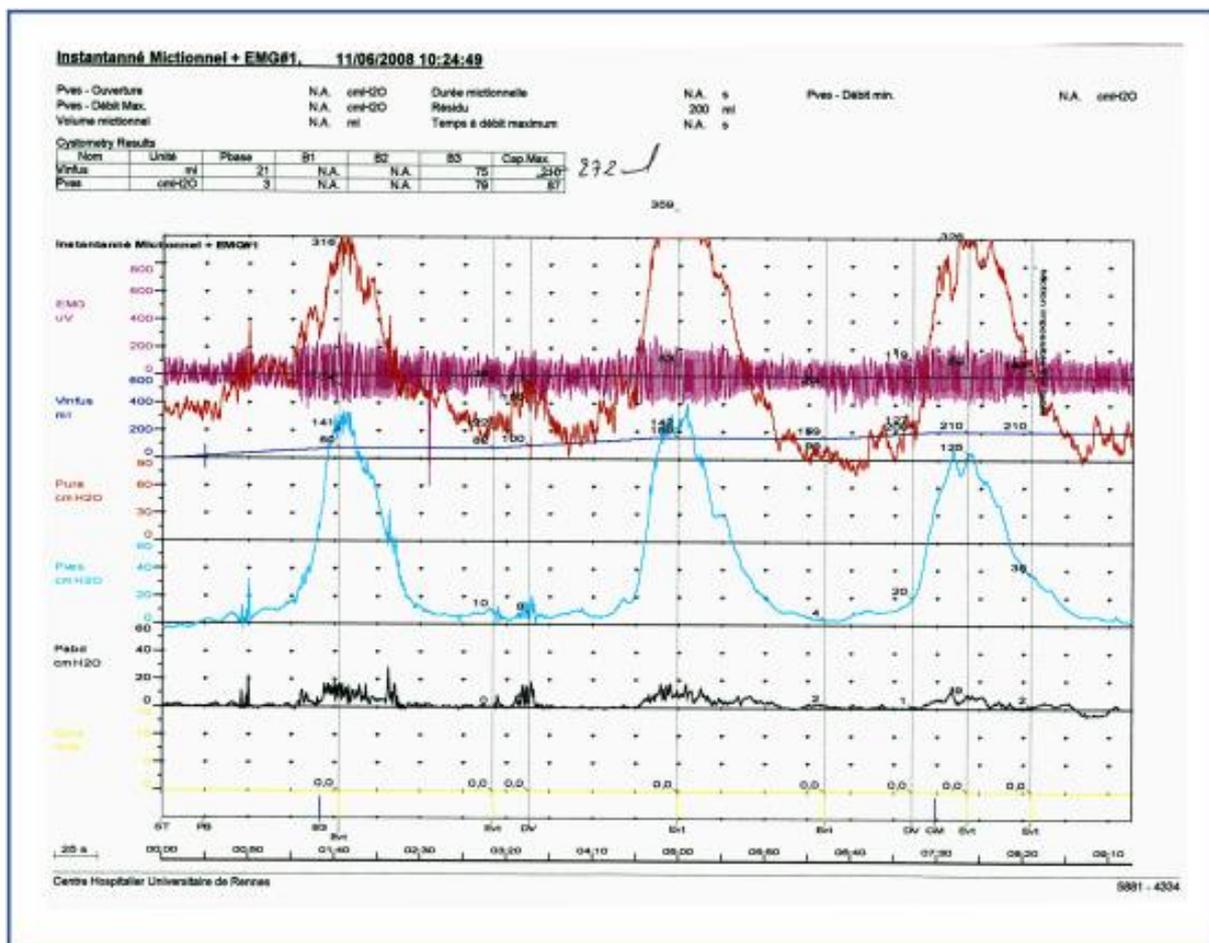


Figure 8 : BUD d'une patiente présentant une HAV avec une hyperactivité détrusorienne (présence de trois contractions non inhibées du détrusor) [32]

IV. La prise en charge thérapeutique de l'HAV [31,37]

A. La rééducation périnéale

Le traitement de première intention de l'HAV est la rééducation périnéale ; elle est efficace à condition d'être pratiquée auprès d'un kinésithérapeute ayant des compétences dans ce domaine.

Il y a différents moyens de procéder à cette rééducation :

- Les méthodes comportementales visant à espacer les mictions ou encore de faire en sorte que le patient programme ses mictions au cours de sa journée préalablement.
- L'exercice sur la musculature périnéale pour les patients. Ces muscles permettent le relâchement du périnée lors des mictions pour optimiser la

vidange ou au contraire contractent le périnée lors des épisodes d'urgenterie.

Chez les femmes, le kinésithérapeute peut procéder de manière dite « manuelle », c'est-à-dire qu'il contrôle manuellement le travail de contraction et de relâchement du plancher périnéal.

Ou alors il peut s'aider d'une sonde vaginale enregistrant l'activité des muscles du plancher pelvien lors d'exercices de contractions volontaires, il s'agit du Biofeedback.

- La dernière méthode est l'électrostimulation qui permet de renforcer le tonus des membres du plancher pelvien mais aussi le sphincter strié par des contractions répétitives induites par une simple stimulation électrique sans aucune participation active du patient.

B. Les mesures hygiéno-diététiques

Certaines mesures hygiéno-diététiques sont préconisées afin de réduire l'hyperactivité vésicale comme par exemple modifier les apports hydriques du patient, effectuer une perte pondérale ou encore limiter certains aliments comme la caféine et les piments.

C. Les anticholinergiques

Les anticholinergiques sont utilisés en deuxième intention de traitement, en cas d'échec de la rééducation périnéale.

Leur mécanisme d'action est simple, ils agissent sur les récepteurs parasympathiques de la paroi vésicale.

Il s'agit d'un traitement facile à administrer, car il se prend per os.

Les anticholinergiques permettent de réduire de ce fait, les urgenteries, la pollakiurie et l'incontinence par impériosités.

Cependant, comme tout médicament, ils ont des effets indésirables de type : constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, flou visuel et parfois même une confusion peut être présente.

En France, il existe quatre anticholinergiques commercialisés ; il s'agit de l'Oxybutinine, du Chlorure de trospium, de la Solifénacine et de la Fésotérodine.

Le tableau ci-dessous reprend les dosages disponibles ainsi que la posologie pour chaque anticholinergique.

DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie
Oxybutinine	Ditropan	5 mg	1 à 3 fois par jour
Chlorure de trospium	Ceris	20 mg	2 fois par jour
Solifénacine	Vésicare	5mg et 10 mg	1 fois par jour
Fésotérodine	Toviaz	4mg et 8 mg	1 fois par jour

Tableau 6 : Les anticholinergiques disponibles en France [31]

D. Le Betmiga® (Mirabégron) [38]

Le BETMIGA® représente une nouvelle classe pharmacologique d'antispasmodique urinaire. Il s'agit d'un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques. Il favorise le stockage de l'urine dans la vessie par une relaxation du détrusor.

Il est indiqué chez les patients adultes présentant une HAV, à l'origine d'une incontinence urinaire par impériosité ou d'une pollakiurie.

Il se présente sous la forme d'un comprimé à libération prolongée de 25 ou 50mg.

Ce médicament n'est toutefois pas remboursé pour le moment par la Sécurité Sociale.

E. La neuromodulation des racines sacrées

La neuromodulation des racines sacrées est une thérapeutique utilisée en troisième intention en cas d'HAV résistante aux anticholinergiques.

Elle consiste à stimuler directement les racines sacrées S2, S3 et S4 impliquées dans l'innervation vésicale et périnéale permettant de moduler la contractilité et la sensibilité du périnée et de la vessie.

Elle nécessite l'implantation d'un boîtier d'électrostimulation dans la région abdominale ou fessière, en sous-cutanée.

Il existe deux étapes pour l'implantation de la neuromodulation des racines sacrées :

- La première est une phase de test d'une à deux semaines avec la mise en place d'une électrode au contact de la racine S3 par ponction percutanée. Cette étape peut être réalisée sous anesthésie locale ou générale au bloc opératoire.

Pendant ce temps, l'électrode est connectée à un boîtier externe qui permet d'appliquer la stimulation électrique.

On évalue l'efficacité au travers d'un calendrier mictionnel et d'auto-questionnaires de symptômes.

- Si la première période de test est concluante, on procède à l'implantation du boîtier au bloc opératoire sous anesthésie locale.

Ce dispositif a l'avantage de ne pas engendrer de rétention urinaire au contraire de la TB ; il peut aussi améliorer les autres symptômes périnéaux comme la constipation, l'incontinence anale ou les douleurs.

Toutefois il présente aussi des effets indésirables comme un risque infectieux lié à un corps étranger qui n'est pas négligeable, mais aussi un coût important du dispositif ou encore des pannes fréquentes pouvant entraîner des changements d'une partie ou de la totalité du dispositif.

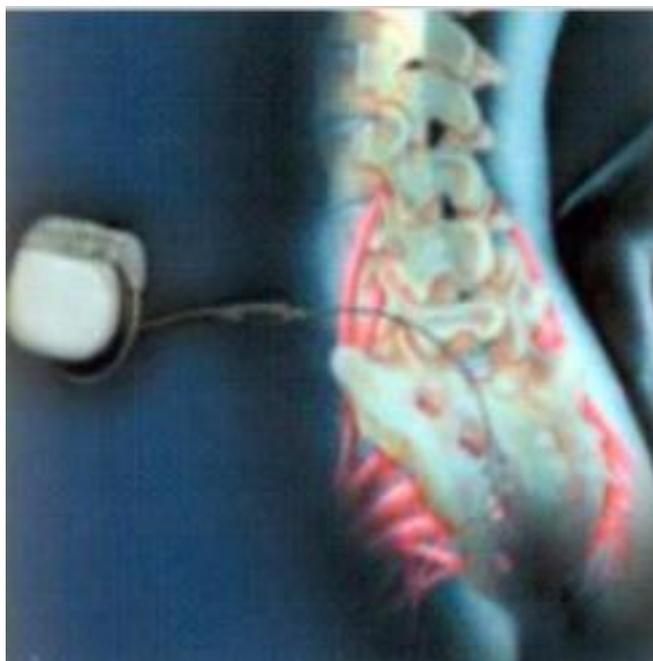


Figure 9 : Neuromodulateur des racines sacrées [39]

F. La neuromodulation tibiale postérieure

La neuromodulation tibiale postérieure ou encore appelée Urostim®, est aussi une option thérapeutique envisageable en troisième intention.

Elle consiste en une stimulation électrique transitoire répétée du nerf tibial postérieur par voie trans-cutanée, grâce à deux électrodes posées sur le bord interne de la cheville.

Le nerf tibial postérieur est issu des racines nerveuses lombaires et sacrées de L4 à S3 qui sont impliquées dans l'innervation périnéale et vésicale.

De ce fait, la stimulation des fibres afférentes du nerf tibial postérieur peut interférer avec les mécanismes de régulation du réflexe mictionnel et ainsi influencer le comportement vésical.

L'appareil délivre une stimulation électrique pendant vingt minutes tous les jours pendant au moins trois mois.

Les effets sur les urgencies peuvent être observés dès 15 jours de traitement.



Figure 10 : Boîtier de neuromodulation tibiale postérieure [31]

G. Le traitement de dernière intention : la chirurgie [40,41]

La chirurgie est le traitement de dernière intention pour l'HAV : il s'agit d'une procédure assez rare, l'entérocystoplastie d'agrandissement ou de la dérivation urinaire cutanée non continente de type Bricker.

L'entérocytoplastie d'agrandissement consiste à prélever une portion d'intestin pour être suturée à la vessie.

Le but de cette intervention chirurgicale est d'améliorer le confort mictionnel des patients, mais surtout à long terme de protéger le haut appareil urinaire.

Les différents segments de l'intestin peuvent être utilisés pour réaliser l'agrandissement avec tout de même une préférence pour l'iléon.

La continence vésicale est obtenue avec cette méthode dans plus de 90% des cas la nuit et entre 91 et 100% le jour.

La dérivation urinaire cutanée non continente de type Bricker consiste à réaliser un conduit intestinal à travers la paroi abdominale permettant le passage d'urines sans réservoir.

Cette chirurgie peut être réalisée par laparotomie, laparoscopie ou par robot assistée. Une partie de l'iléon de 5 à 15 cm située à 15 cm de la charnière iléo-caecale est prélevée.

L'extrémité proximale permet l'anastomose urétéro-iléale par implantation directe ou anastomose des deux uretères ensemble et est protégée par deux sondes urétérales. L'extrémité distale avec un trajet transpariétal permet la confection de la stomie.

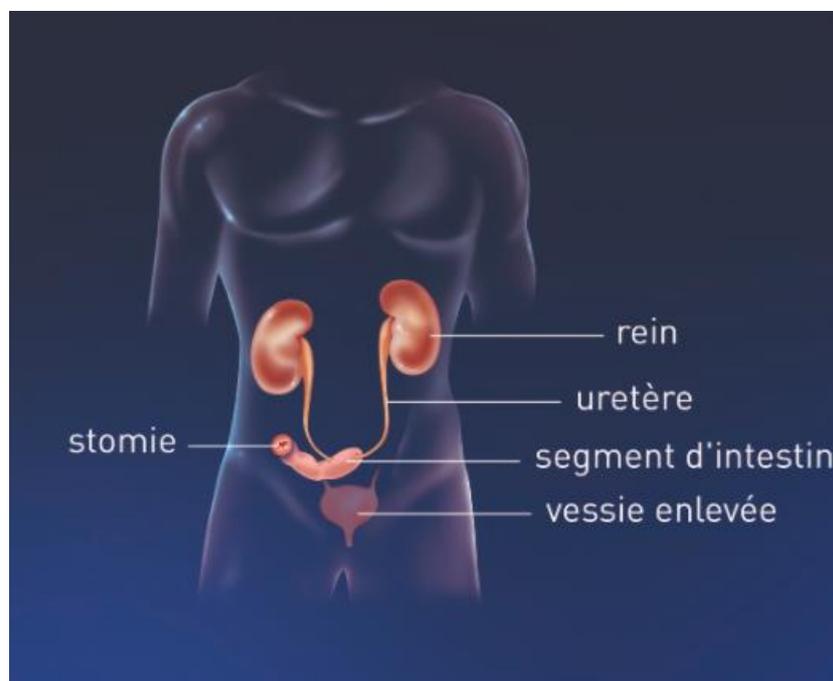


Figure 11 : Illustration de la dérivation urinaire cutanée non continente de type Bricker [42]

V. La place de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale

A. Les indications de la TB dans l'HAV [43]

L'injection de toxine botulique est utilisée dans l'hyperactivité vésicale évoluant depuis au moins 6 mois.

Ce traitement n'est pas utilisé en première ligne mais après l'échec du traitement par anticholinergique. L'échec du traitement anticholinergique se définit par l'absence d'efficacité significative d'au moins deux spécialités pharmacologiques par voie orale, à doses préconisées par l'AMM, pendant une période d'au moins trois mois ou par l'interruption du traitement du fait d'effets indésirables.

B. Le mécanisme d'action de la TB dans la paroi vésicale [44]

Le Docteur SCHURCH fut la première à avoir l'idée d'injecter la toxine botulique dans la paroi de la vessie de ses patients en 1999, afin de « calmer » et de supprimer l'incontinence de ses patients atteints de sclérose en plaques ou étant paraplégiques.

Le mécanisme d'action est tel que la toxine botulique bloque le neurotransmetteur de l'acétylcholine, responsable de la contraction vésicale. De ce fait celui-ci permet le blocage des contractions involontaires de la vessie et redonne aux patients une capacité vésicale normale et une continence.

Cependant, la vessie étant bloquée, les patients doivent recourir aux auto-sondages pour vider la vessie.

Il faut pratiquer ces auto-sondages quatre à cinq fois par jour.

C. Bilan pré-injection de la TB [43]

Tout d'abord, avant de proposer l'injection de TB au patient, il est recommandé de s'assurer de la faisabilité et de l'acceptabilité de l'auto-sondage.

Le patient doit être à l'aise avec son corps, et à l'aise avec le geste.

Des consultations d'auto-sondages sont possibles au CHRU de Lille afin d'aider le patient à réaliser au mieux ce geste qui deviendra quotidien.

Le set d'auto-sondage comprend une sonde et une poche dans un étui discret.



Figure 12 : Set d'auto-sondage pour femme de la marque Coloplast® [45]

De plus, le calendrier mictionnel comme vu précédemment est vivement recommandé avant d'initier un traitement par la toxine botulique.

Ensuite une exploration complète du fonctionnement vésico-sphinctérien par un bilan urodynamique avec exploration de la phase mictionnelle est recommandée lors d'une consultation avant les injections.

Une antibioprophylaxie peut être mise en place en amont mais cette dernière n'est pas obligatoire.

Chez le patient neurologique, il est recommandé d'administrer des antibiotiques un à trois jours avant l'injection, puis le jour de l'injection et jusqu'à un à trois jours après l'injection de TB.

Cependant, ces recommandations ne peuvent être étendues aux patients non neurologiques car les profils bactériologiques des urines sont différents.

Si le patient présente un ECBU positif avant l'intervention, cette dernière ne pourra se faire ; il faudra d'abord traiter l'infection et reporter l'injection ultérieurement.

Lors de la consultation précédant l'intervention, le praticien propose à son patient les modalités d'anesthésies possibles.

En fonction du seuil de perception douloureuse du patient, ce dernier peut recourir à une anesthésie locale ou générale.

L'intervention sous anesthésie locale consiste en une instillation de lidocaïne 2% non adrénalinée (deux flacons) diluée dans 30 mL de bicarbonates à 14/1000 au niveau de l'urètre et de la vessie. Cette instillation est complétée éventuellement par une inhalation de protoxyde d'azote.

Une instillation d'un flacon de lidocaïne en gel dans l'urètre est aussi effectuée en parallèle, juste avant l'insertion du cystoscope.

D. Méthode d'injection de la TB [43,48,49]

Avant la réalisation de l'injection de TB, il est recommandé d'effectuer une exploration endoscopique de la vessie pour s'assurer de sa normalité.

Pour procéder à l'injection de TB, l'urologue s'aide d'un cystoscope rigide ou souple.

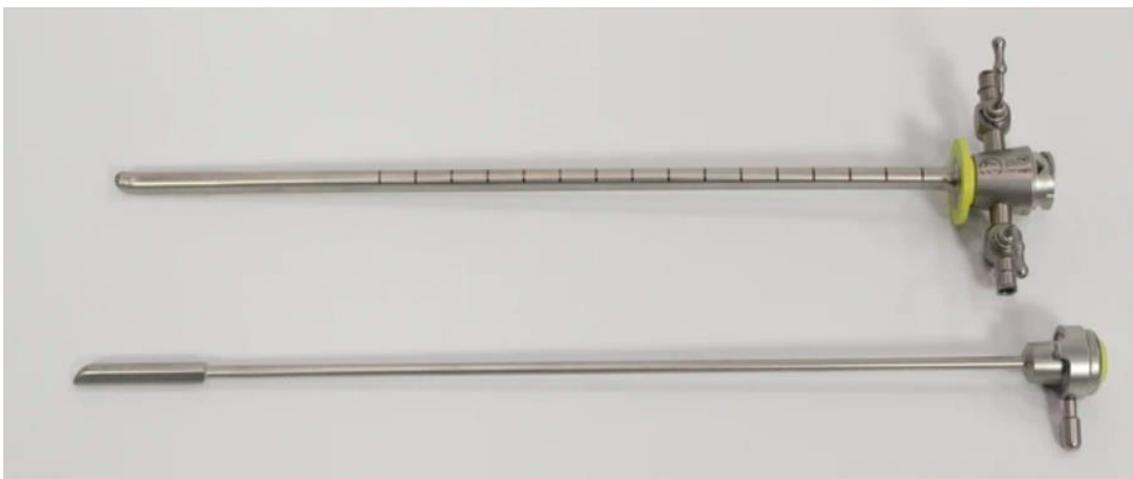


Figure 13 : Cystoscope rigide et mandrin [46]



Figure 14 : Tête du cystoscope avec branchement pour la caméra et branchements pour l'arrivée et la sortie du sérum physiologique lors du remplissage [46]

La technique décrite par le Docteur SCHURCH consiste à injecter en une seule intervention une dose totale de toxine botulique de 200 à 300 unités dans le muscle vésical, le tout sous contrôle visuel grâce à la cystoscopie.

Le cystoscope contient une embouchure pour venir fixer la seringue de TB, au bout du cystoscope au niveau de la sortie, une aiguille souple endoscopique permet de délivrer la toxine.

L'aiguille doit pénétrer dans le détrusor sans être transfixante.

Le fluide d'irrigation recommandé est une solution isotonique de chlorure de sodium.

La vessie ne doit pas être trop remplie, au risque d'amincir sa paroi et de conduire à un risque de perforation.

La dose totale de TB est distribuée en 20 à 30 points de 0,5 à 1mL, à l'ensemble du détrusor, tout en épargnant le trigone vésical en raison de la possibilité d'induire un reflux vésico-rénal.

La dernière injection est faite avec 0,5 ou 1 mL de sérum physiologique pour que la dose prévue soit délivrée en s'affranchissant du volume de l'espace mort de l'aiguille.



Figure 15 : Préparation en amont des seringues de Botox® et de sérum physiologique [44]

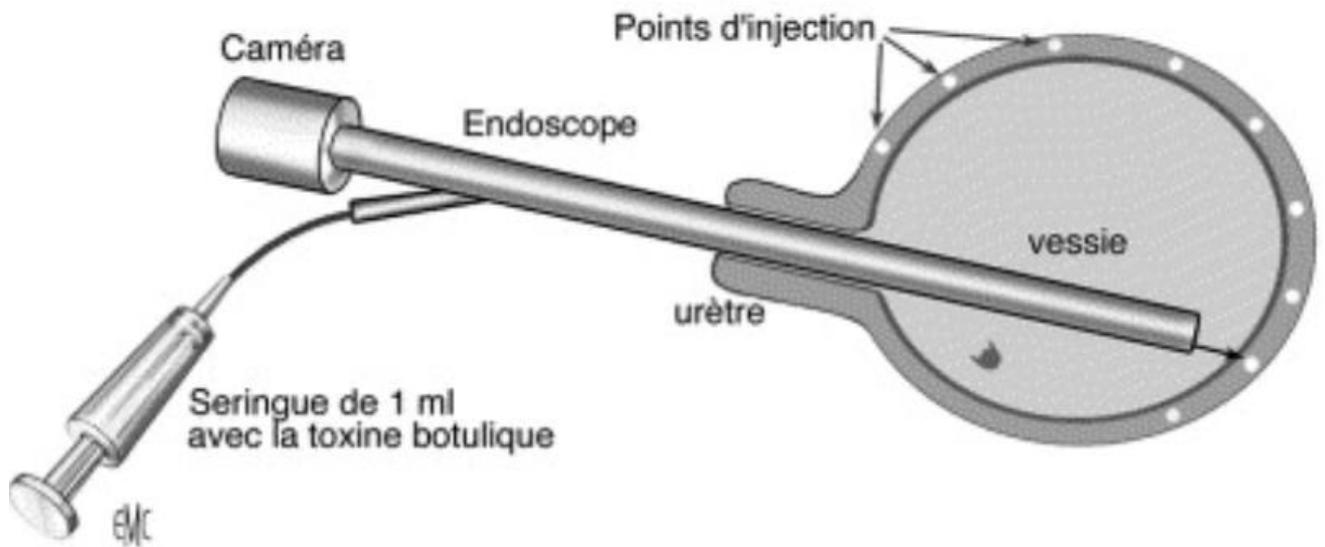


Figure 16 : Illustration des différents points d'injection de la TB dans la vessie [47]

Dans les indications neuro-urologiques, les doses utilisées de Botox® vont de 200 à 300 unités internationales. Pour le Dysport® les doses sont de 500 à 1000 unités internationales.

Dans les indications non-neurogènes, il est recommandé d'utiliser 100 à 300 unités de Botox®.

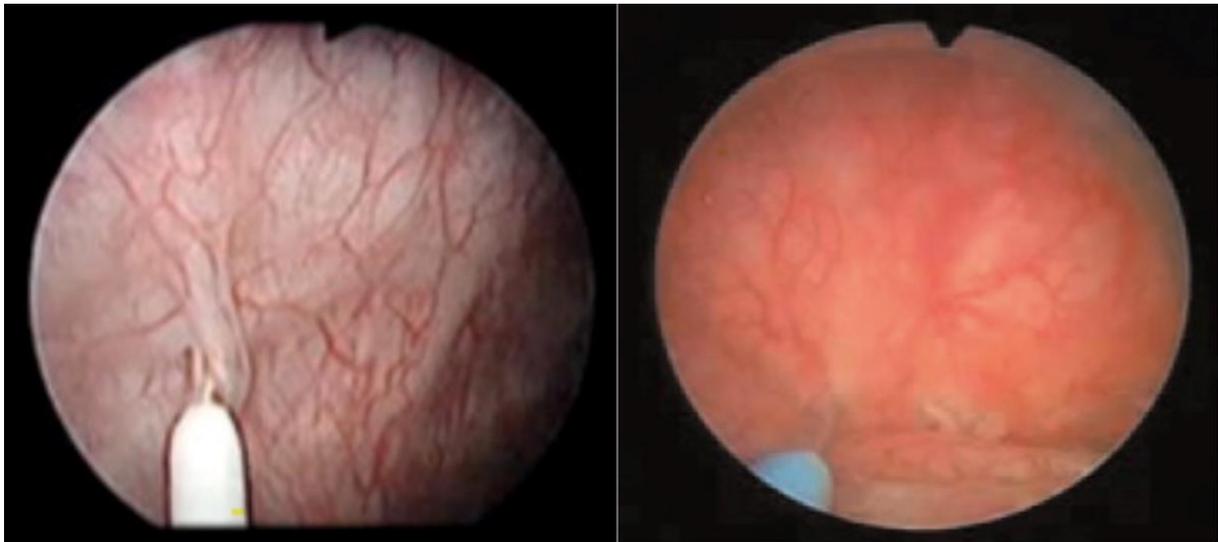


Figure 17 : Images d'injection de TB dans le détrusor par cystoscopie [44,48]

E. Résultats des injections vésicales de TB dans l'HAV

1. Dans l'hyperactivité vésicale neurogène [50]

En 2005, le Docteur SCHURCH commence ses études de phase II pour déterminer l'efficacité et l'innocuité des injections de toxine botulique de type A.

Dans cette étude sont inclus 59 patients souffrant d'incontinence urinaire neurogène ayant reçu une injection de TB de type A à dose de 200 à 300 UI, ces patients ont été suivis sur un intervalle de 24 semaines.

Les épisodes d'incontinence urinaire ont été réduits en moyenne de 50%.

49,2% des patients n'ont signalé aucun épisode d'incontinence pendant au moins une semaine après l'intervention.

L'efficacité de la TB de type A a aussi été démontrée grâce aux paramètres urodynamiques étudiés au bout de 24 semaines :

- La capacité vésicale cystométrique maximale a été améliorée avec l'injection de TB par rapport au placebo
- La pression détrusorienne maximale a quant à elle baissé entre les injections de TB et celle du placebo

Aucun événement indésirable lié au traitement n'a été signalé chez ces patients.

Injection	200 UI TB-A	300 UI TB-A	Placebo
Capacité vésicale cystométrique maximale (mL)	398,2	440,9	301

Tableau 7 : Évaluation de la capacité vésicale cystométrique maximale en fonction de l'injection de TB à 200 ou 300 UI ou en fonction du placebo [50]

Injection	200 UI TB-A	300 UI TB-A	Placebo
Pression détrusorale maximale (cm)	55,2	48,8	80,6

Tableau 8 : Évaluation de la pression détrusorienne maximale en fonction de l'injection de TB à 200 ou 300 UI ou en fonction du placebo [50]

En 2006, le Docteur SCHURCH met en place une nouvelle étude pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'injections répétées de TB chez 17 patients présentant une HAV neurogène.

Une moyenne de 5,4 injections a été administrée aux participants et un effet immédiat et à long terme a été observé : les épisodes d'incontinence passent de 2,6 par jour à 0 après la première et la dernière dose.

Les paramètres urodynamiques évalués avant l'injection, puis après la première injection et pour la dernière injection de TB ont été bons, ils sont vus en détail dans le tableau ci-dessous.

Il a été conclu de ce fait que des injections répétées de TB chez des patients atteints d'HAV neurogène maintiennent l'efficacité sans pour autant augmenter les effets secondaires.

	Avant l'injection de TB	Après la 1^{ère} injection de TB	Après la dernière injection de TB
Capacité cystométrique maximale (mL)	348,8	499,1	461,5
Volume réflexe (mL)		+145,3	+175,5
Pression détrusorienne (cm H2O)	75,5	28,8	27,4

Tableau 9 : Évaluation de différents paramètres urodynamiques avant l'injection de TB puis après la première et la dernière injection de TB [50]

2. Dans l'hyperactivité vésicale idiopathique [47]

L'utilisation de la toxine botulique dans cette indication est apparue plus récemment mais son évaluation est plus difficile car les symptômes sont hétérogènes et l'incontinence est inconstante.

Une réponse clinique bonne ou très bonne a été rapportée dans 60 à 80% des cas avec des doses allant de 100 à 300 UI de Botox®.

Les données urodynamiques de l'étude menée par D.M SCHMID ont montré à six semaines une amélioration de la capacité vésicale passant de 261 à 426 mL ainsi qu'un besoin plus tardif passant de 152 à 256 cm H2O.

De plus, les rétentions ont été peu fréquentes et transitoires ; elles n'ont concerné que deux patients sur 40.

La durée d'efficacité fut évaluée entre 5 à 9 mois.

Chapitre 3 : Étude rétrospective chez le sujet âgé

I. Objectifs de l'étude

Aujourd'hui, la toxine botulique est utilisée comme moyen thérapeutique pour traiter l'hyperactivité vésicale après l'échec de la mise en place d'un traitement par anticholinergique.

De plus, chez les personnes âgées, les praticiens ont tendance à limiter cette intervention à cause des rares effets indésirables qui pourraient survenir et être dérangeants chez une personne âgée, tels que sécheresse buccale, malaise, constipation ou encore trouble de l'accommodation.

L'objectif de cette étude est de décrire l'efficacité de l'utilisation de la toxine botulique chez les sujets âgés afin d'aboutir à une discussion concernant la réévaluation de la prise en charge des patients de plus de 65 ans atteints d'hyperactivité vésicale et de placer la toxine botulique au cœur des premières intentions de traitement.

II. Matériel et méthode

A. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein du service d'Urologie du CHRU de Lille, en 2018.

1. Présentation de l'établissement [51,52]

Le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille est le seul établissement hospitalo-universitaire de la région Nord-Pas-de-Calais.

Il comporte près de 16 000 professionnels, travaillant tous les jours pour assurer le bon fonctionnement de cet établissement public de santé.

Le CHRU de Lille c'est aussi 3 222 lits et places installés, 5 680 naissances en 2018, 278 greffes d'organes, et 2 920 étudiants.

Les activités du CHRU de Lille sont organisées en 16 pôles d'activités cliniques et médicotechniques.

Les différents services sont regroupés par discipline médicale dans des entités appelées pôles d'activité. Les services réunis au sein d'un même pôle partagent un projet médical et des moyens communs. Chaque pôle intègre dans ses activités le soin, mais aussi la recherche et l'enseignement.

Le CHRU de Lille est dirigé par Monsieur Frédéric BOIRON, le Directeur Général. Ce dernier conduit la politique de l'établissement, il est également son représentant légal. Il est assisté dans ses missions par une équipe de direction.

2. Présentation de service d'Urologie [53]

Le service d'urologie du CHRU de Lille contient aussi une branche andrologie et transplantation rénale.

Le service a accès à des équipements innovants comme le Robot chirurgical Da Vinci X, les ultra-sons focalisés, le laser Holmium pour l'adénome prostatique et les calculs rénaux mais aussi les vidéoscopes urétéro-rénaux.

L'urologie générale et cancérologique représentent une activité de consultation (plus de 12 000 patients par an) et d'hospitalisation (1 100 actes par an) et concernent les pathologies suivantes :

- Le cancer du rein avec 132 néphrectomies pour cancer dont 49 totales et 83 partielles et 32 traitements thermo-ablatifs.
- Le cancer de la prostate avec 139 prostatectomies totales
- Le cancer de la vessie avec 220 résections endoscopique de vessie et 50 cystectomies totales
- Le cancer du testicule avec 25 ablations de testicule.

- Les calculs rénaux
- Les troubles urinaires de l'homme
- L'incontinence/prolapsus
- La Neuro-urologie
- L'andrologie masculine
- Un programme transgenre

L'équipe est constituée de huit chirurgiens urologues séniors, quatre assistants à temps plein et trois à temps partiel.

Le service bénéficie aussi d'une équipe médicale qui assure les activités de soin et d'enseignement des 25 internes en formation dont six présents chaque semestre dans le service.

Le service est dirigé par le Professeur Arnaud VILLERS depuis 2010.

Le service d'Urologie du CHRU de Lille a aussi une activité de recherche clinique avec notamment 200 articles publiés entre 2008 et 2018.

B. Organisation de l'étude

1. Cohorte de patient

Sont inclus dans cette étude rétrospective des patients ayant bénéficié d'injection de toxine botulique pour traiter une hyperactivité vésicale de type neurogène ou idiopathique.

Les patients inclus dans l'étude sont exclusivement des patients âgés de plus de 65 ans lorsqu'ils ont reçu leur première injection de TB.

Au total, 33 patients ont été retenus pour développer cette étude rétrospective.

2. Recueil des données

Dans un premier temps, ce travail a consisté à consulter les dossiers cliniques des patients grâce au logiciel Sillage utilisé par le CHRU de Lille.

Une lecture approfondie des comptes-rendus de consultation et d'opération mais aussi celle des examens urodynamiques fut nécessaire.

Les données étudiées furent reprises au travers d'un tableau Excel afin d'organiser et synthétiser les principales informations recherchées.

Elles comprennent :

- Des données épidémiologiques générales du patient : sexe et âge
- Les antécédents du patient, surtout au niveau neurologique (SEP, antécédent d'atteinte médullaire ou neurologique ou encore cérébrale) pour évaluer s'il s'agit d'une HAV de type neurologique ou idiopathique.
- Les différents symptômes que peut présenter le patient atteint d'HAV comme des fuites urinaires, une urgenturie, une nycturie, une pollakiurie, un inconfort urinaire, une dysurie, une rétention urinaire, des infections urinaires à répétitions (de type fébriles ou non fébriles), une pression vésicale, un reflux vésico-sphinctérien, si le patient a besoin de protection urinaire ou s'il présente des complications.
- Les traitements médicamenteux pour lutter contre l'HAV de type anticholinergique ou Betmiga®, ainsi que leur nombre de prises par jour. Avant la première injection de TB mais aussi à la suite de l'intervention.
- Les traitements comme la neuromodulation des racines sacrées, la rééducation périnéale ou encore la neuromodulation tibiale postérieure.
- On recherche le mode de miction du patient avant l'injection de TB : s'il effectue des mictions spontanées ou s'il effectue déjà des auto-

sondages. De plus on recherche si ces auto-sondages sont possibles pour le patient novice et si un apprentissage de ces derniers est possible.

- La date de la première injection de TB, s'il présente avant celle-ci une hyperactivité détrusorienne, les résultats de son bilan urodynamique préopératoire.
- Un traitement par anticoagulant éventuel et les moyens mis en œuvre pour prendre le relais au niveau hématologique.
- La toxine botulique utilisée : nom du laboratoire, dose, nombre de points d'injection, le lieu de l'injection, s'il y a eu des complications lors de l'intervention.
- L'amélioration clinique après la première injection et la présence depuis d'auto-sondages maîtrisés.
- Le bilan urodynamique post-injection de TB.
- Le nombre total d'injections de TB chez le patient à la suite de son suivi urologique.

III. Résultats

A. Description de la population

1. Le sexe

Parmi les 33 patients inclus dans l'étude, on compte 19 femmes et 14 hommes. Soit 57,5% de femmes et 42,5% d'hommes.

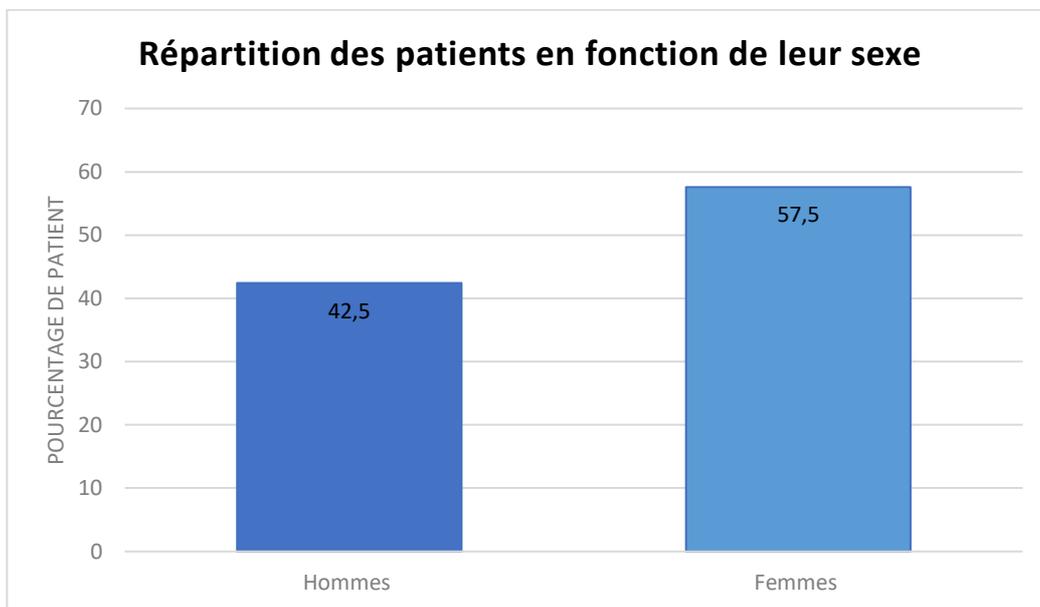


Figure 18 : Répartition des patients en fonction de leur âge

2. L'âge

Nous nous sommes concentrés exclusivement sur « le sujet âgé », c'est-à-dire âgé de plus de 65 ans.

Puis nous avons répertorié les patients en fonction de plusieurs classes d'âge lors de la première injection de toxine botulique : 65-70 ans, 70-75 ans, 75-80 ans, 80-85 ans puis 85-90 ans.

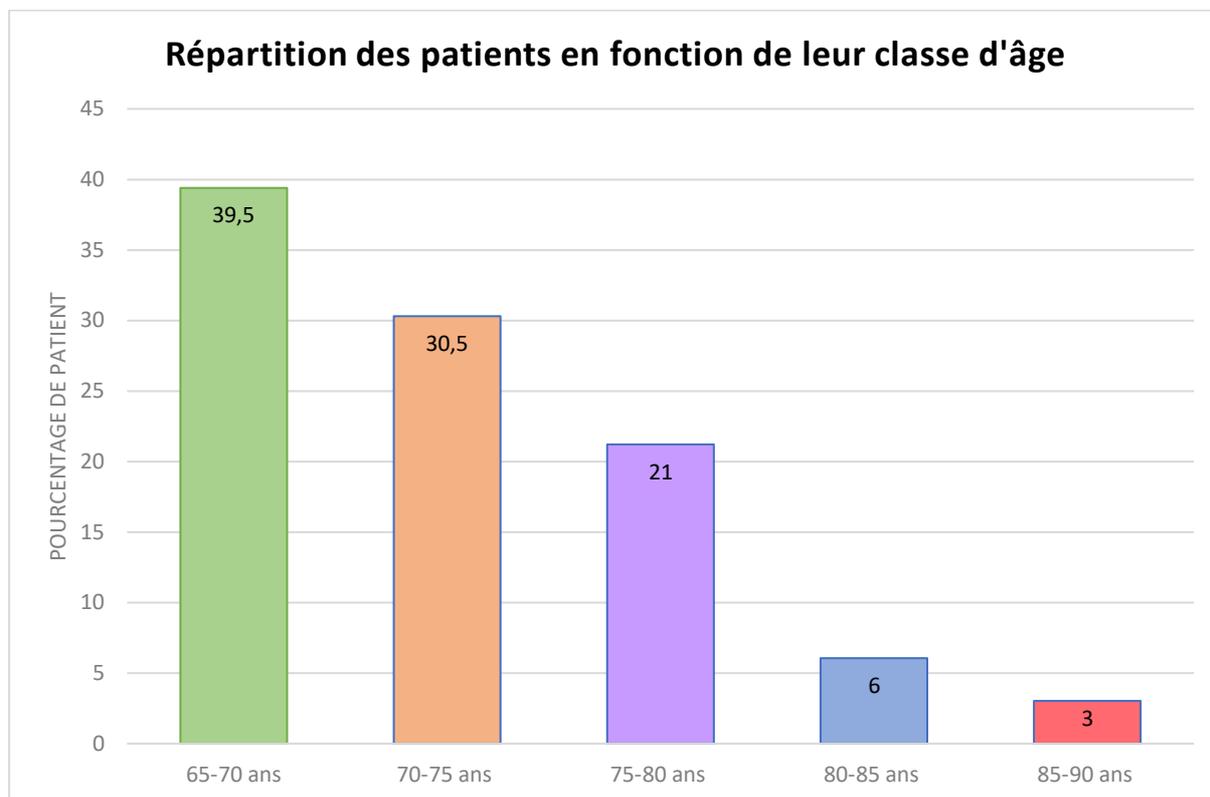


Figure 19 : Répartition des patients en fonction de leur classe d'âge

Nous en déduisons que 39,5% des patients inclus dans l'étude ont entre 65 et 70 ans, 30,5% ont entre 70 et 75 ans, 21% ont entre 75 et 80 ans, 6% ont entre 80 et 85 ans et 3% ont entre 85 et 90 ans.

3. Pathologie des patients traités

Les patients étudiés pour l'étude souffrent d'hyperactivité vésicale, nous avons donc recherché la cause (si elle existe) de cette pathologie.

Les patients ont été classés dans différentes catégories en fonction de la cause de leur HAV, si le patient présente :

- Des troubles neurologiques : méningiome, maladie de Parkinson
- Des troubles médullaires : myélite, traumatisme crânien, maladie de Guillain Barré
- Une sclérose en plaques

- Un trouble au niveau cérébral : AVC ischémique
- Ou alors si la cause de l'HAV est plutôt idiopathique.

Parfois, un patient peut présenter plusieurs causes. Par exemple un patient atteint d'une myélite sera dans la catégorie « cause neurologique et médullaire ».

De même, un patient présentant une SEP, aura comme catégorie « cause neurologique et SEP».

Répartition des patients en fonction de la cause de leur HAV

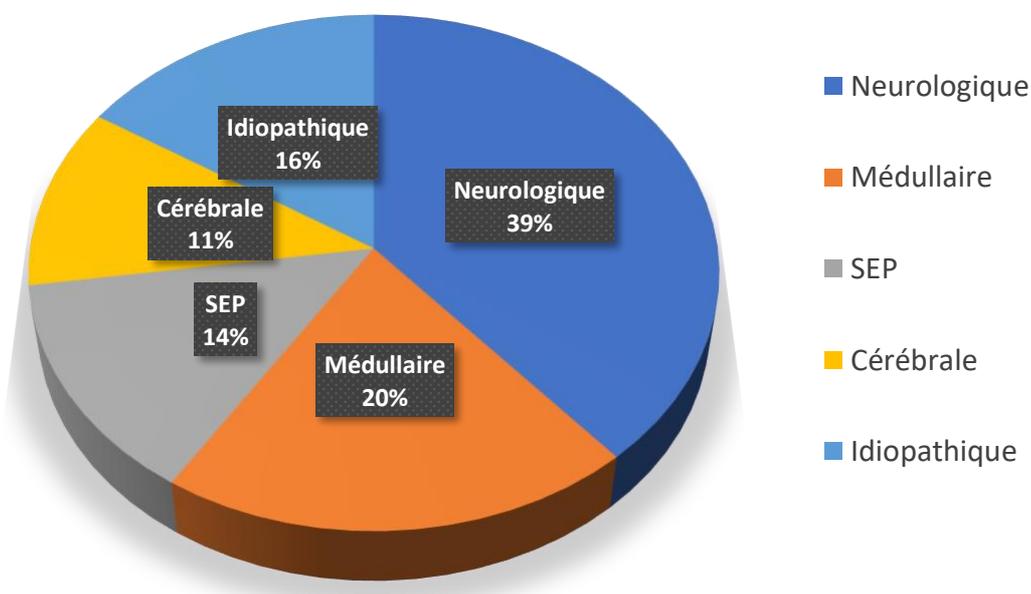


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la cause de leur HAV

La répartition de la figure 20 présente une forte relation entre une cause neurologique et leur HAV chez nos patients (39%).

Vient ensuite la cause médullaire (20%), idiopathique (16%), celle de la sclérose en plaques (14%) puis la cause cérébrale (11%) qui vient en dernière position expliquant l'hyperactivité vésicale des patients choisis pour l'étude.

B. Contexte clinique

1. Symptômes pré-injection de TB

Nos patients présentent chacun un certain nombre de symptômes urinaires dû à leur hyperactivité vésicale, ceci leur permettant de bénéficier d'injections de TB.

Ces symptômes sont recensés auprès des patients avant leur injection de TB afin de voir une évolution après la première injection de TB.

Cependant ces symptômes cliniques sont décrits par le patient donc il est parfois difficile d'en mesurer l'importance ; d'un patient à l'autre le symptôme peut être notifié ou non selon la perception et la sensibilité de la gêne rencontrée par le patient.

Pourcentage des principaux symptômes décrits par les patients de l'étude

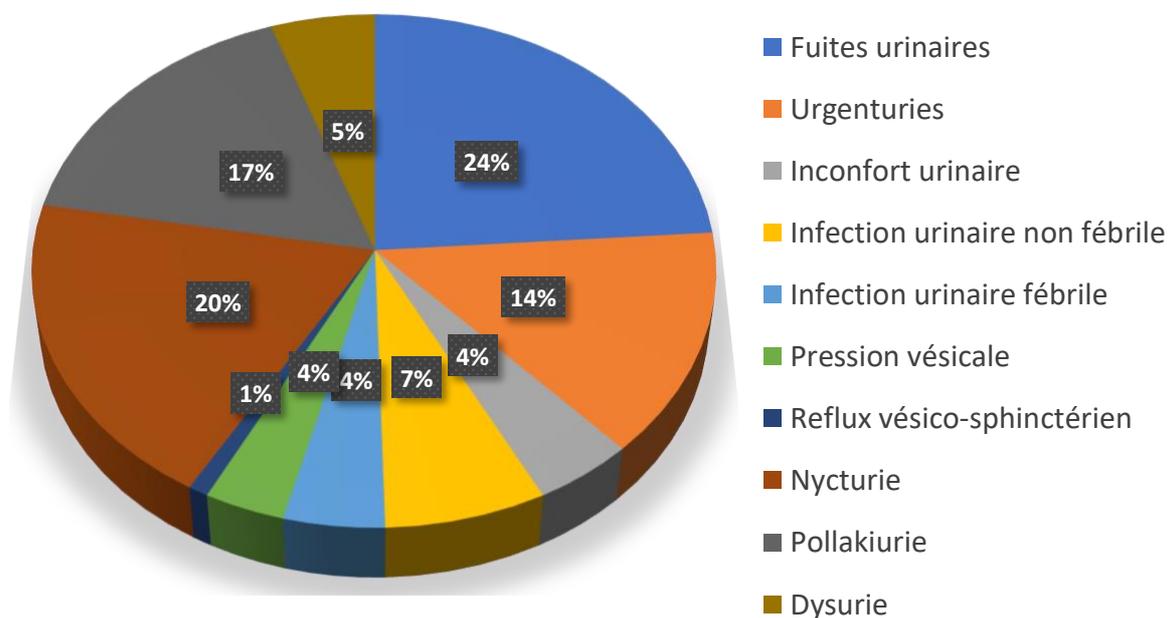


Figure 21 : Pourcentage des principaux symptômes décrits par les patients de l'étude

Les patients de l'étude présentent de nombreux symptômes communs avant l'injection de TB telles que des fuites urinaires, une nycturie ou encore une pollakiurie.

En revanche, d'autres symptômes sont plus singuliers tels que le ressentit d'une pression vésicale, un inconfort urinaire ou encore un reflux vésico-sphinctérien.

2. Traitements essayés avant l'injection de TB

Comme vu précédemment dans le chapitre 2, différents traitements médicamenteux ou non sont utilisés dans l'hyperactivité vésicale, avec tout d'abord le passage par les anticholinergiques dans la plupart des cas et/ou le Betmiga® en association ou seul ou encore la rééducation périnéale.

Puis vient en seconde intention neuromodulation des racines sacrées ou encore la neuromodulation tibiale postérieure que l'on utilise parfois avant l'injection de la toxine botulique alors que l'on utilise la TB en seconde intention de traitement aussi.

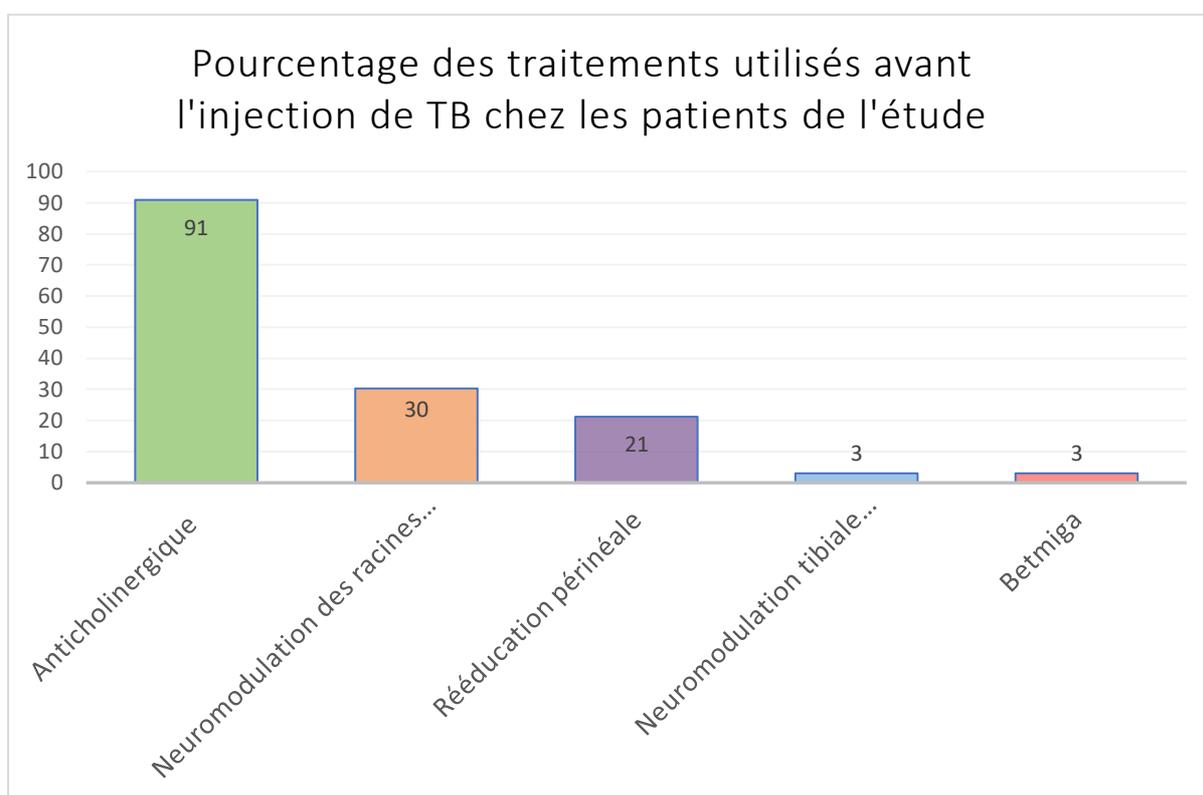


Figure 22 : Pourcentage des traitements utilisés avant l'injection de TB chez les patients de l'étude

C. Les caractéristiques des injections de TB chez nos patients

1. Les différents dosages utilisés de TB dans l'étude

Les patients de l'étude ont tous bénéficié de la toxine botulique provenant du laboratoire Allergan, il s'agit du Botox®.

Cependant, les patients ont chacun eu un dosage de TB différent, propre à leur besoin, il en est de même pour le nombre de points d'injection de TB dans le détrusor de leur vessie.

En effet, l'urologue avise en amont de l'intervention la dose efficace pour le patient, ainsi que le nombre d'injections intra-détrusoriennes nécessaires.

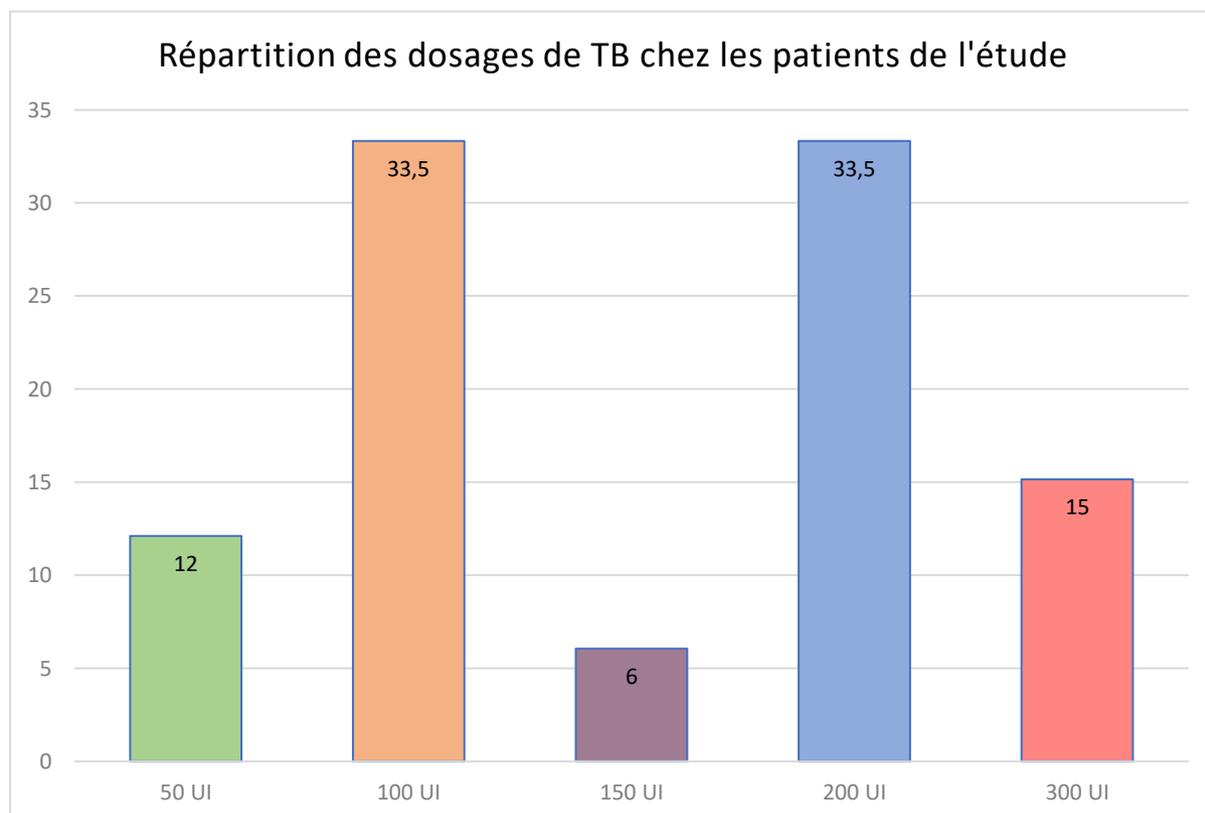


Figure 23 : Répartitions des dosages de TB chez les patients de l'étude

Nous constatons d'une manière générale, que le dosage 100 UI (33,5%) et 200 UI (33,5%) sont les plus utilisés chez nos patients, vient ensuite le dosage 300 UI (15%) et 50 UI (12%), le dosage 150 UI reste utilisé exceptionnellement (6%).

2. Répartition de la TB au sein du détrusor

Les patients ont reçu principalement leur dosage de toxine botulique réparti en 20 points (48,5%) ou en 30 points d'injection (30,5%).

Il s'en suit des injections réparties en 10 points (9%) et enfin une injection en 15 points différents reste très peu utilisée (3%).

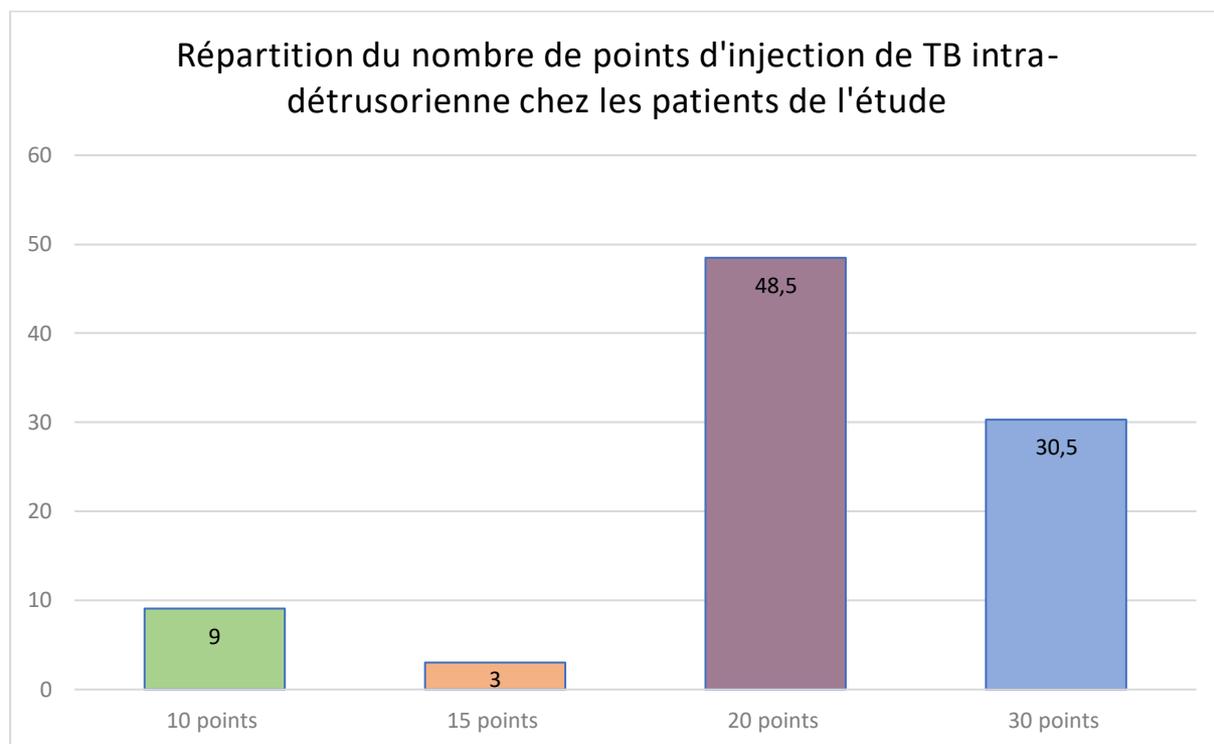


Figure 24 : Répartition du nombre de points d'injection de TB intra-détrusorienne chez les patients de l'étude

D. Amélioration clinique suite à l'injection

1. Amélioration clinique générale

Au sein de l'étude menée, les patients sélectionnés ont dans l'ensemble bien répondu à la prise en charge thérapeutique par l'injection de toxine botulique.

En effet, pour 79% d'entre eux il y a eu une amélioration clinique de leurs symptômes d'hyperactivité vésicale grâce aux injections de TB.

Répartition de la réponse des patients à la TB

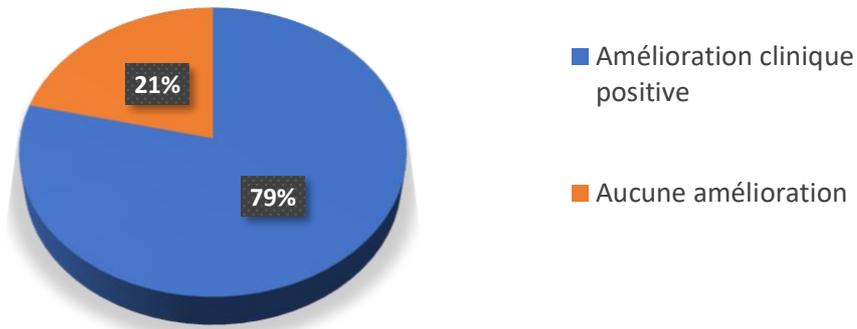


Figure 25 : Répartition de la réponse des patients à la TB

Les améliorations cliniques sont de plusieurs types, voici quelques exemples recensés auprès des patients de l'étude :

- Une régression complète de l'HAV
- Une régression partielle de l'HAV avec par exemple une régression de la pollakiurie mais une persistance de la nycturie
- Une amélioration avec des mictions contrôlées
- Une disparition des fuites au bout de quelques jours
- Diminution des mictions nocturnes passant de 3 à 4 par nuit au lieu de 6 à 8.

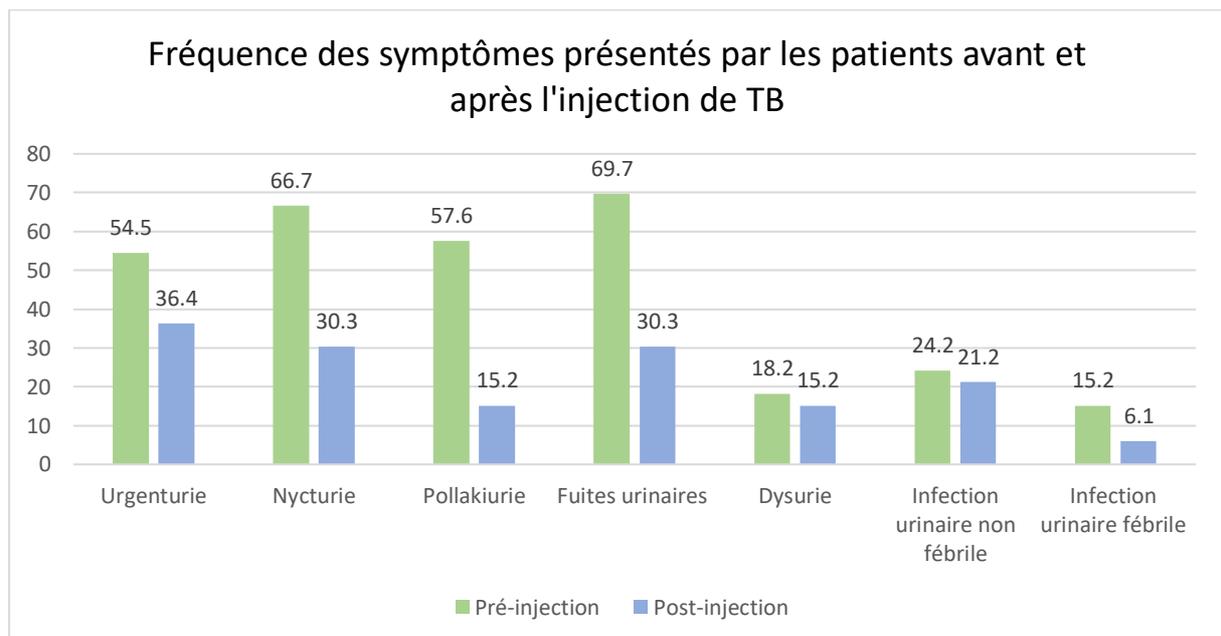


Figure 26 : Fréquence des symptômes présentés par les patients avant et après l'injection de TB

On constate une nette diminution des symptômes après l'injection de TB en général. Les urgenteries, les nycturies, les pollakiuries et les fuites urinaires sont les symptômes cliniques décrits par les patients comme diminuant le plus.

Cependant, pour certains symptômes comme les dysuries ou les infections urinaires fébriles ou non, on ne constate qu'une légère amélioration.

On peut donc observer que l'injection de TB pour les patients de l'étude leur a apporté un meilleur confort de vie, une amélioration de leurs symptômes.

Le bénéfice des injections de TB n'est pas négligeable pour les patients inclus dans l'étude.

2. Amélioration clinique en fonction de la dose injectée et du nombre de points d'injection [54]

Nous avons voulu rechercher si l'amélioration clinique peut être liée à la dose de toxine botulique injectée et aussi liée au nombre de points d'injection intra-détrusorienne.

Pour cela, nous avons effectué le test statistique de Pearson, portant sur la corrélation linéaire entre nos variables, c'est-à-dire s'il existe un effet de corrélation entre la dose de TB ou le nombre de points d'injection de TB et l'amélioration clinique des symptômes de nos patients.

Le test de Pearson est défini par une hypothèse nulle H_0 : pas de corrélation entre les variables étudiées.

a. Résultats du test avec les variables dose de TB injectée et amélioration clinique

Le test de Pearson effectué avec nos variables contenant les doses injectées de TB pour chaque patient et l'amélioration clinique constatée pour chacun d'entre eux nous indique :

- Une p-value de 0,23733989684331
- Un coefficient de corrélation ρ de 0,2115 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre [-0,1421 ; 0,5173]
- Degrés de liberté : 31

À la suite de ce test, nous pouvons conclure avec un risque alpha de 5% qu'il n'y a pas de corrélation significative entre la dose de toxine botulique injectée dans le détrusor de nos patients et l'efficacité clinique observée à la suite de l'intervention.

b. Résultats du test avec les variables nombre de points d'injection intra-détrusorienne et amélioration clinique

Le test de Pearson effectué cette fois-ci avec les variables contenant le nombre de points d'injection effectués au sein du détrusor des patients et l'amélioration clinique constatée pour chacun d'entre eux nous indique :

- Une p-value de 0,098233693791375
- Un coefficient de corrélation ρ de 0,2928 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre [-0,0562 ;0,578]
- Degrés de liberté : 31

De même que précédemment, grâce au test effectué, nous pouvons conclure avec un risque alpha de 5% qu'il n'y a pas de corrélation significative entre le nombre de points d'injection au sein du détrusor des patients et l'efficacité clinique observée à la suite de l'intervention.

IV. Discussion

A. Limites méthodologiques

Ce travail est basé sur la réalisation d'une étude rétrospective qui comporte le plus souvent des biais et des limites caractéristiques de cette méthodologie.

Tout d'abord, la première limite rencontrée lors de l'étude fut celle concernant le recueil et l'exploitation des données hospitalières issus des dossiers médicaux des patients, et la grande hétérogénéité des informations récoltées.

En effet, la qualité des informations transcrites dans les dossiers médicaux des patients dépend de la rigueur dans la tenue de ces dossiers, variable d'un praticien à l'autre.

Le fait de sélectionner des patients âgés d'au moins 65 ans lors de leur première injection de toxine botulique intra-détrusorienne réduit considérablement le nombre de participants à l'étude.

De plus, nous avons eu certains patients perdus de vue ou encore décédés sans suite possible de connaissances de résultats ; ces patients ont dû être exclus de l'échantillon de départ.

Nous avons aussi été confrontés au manque de données présentes dans le dossier clinique du patient (manque de données urodynamiques pré ou post injection, absence de consultations post-injection, absence des traitements pris antérieurement ou des thérapeutiques autres prescrites); de ce fait, nous avons dû exclure ces patients par manque d'informations les concernant et ne permettant pas d'aboutir au bon déroulement de l'étude.

B. Limites de l'étude

Les études rétrospectives sont des études avec un faible niveau de preuve scientifique.

De ce fait, on ne peut affirmer avec certitude que grâce à notre étude, l'injection de toxine botulique comme thérapeutique a autant de bénéfices et d'efficacité que les anticholinergiques et par conséquent on pourrait envisager de propulser cette thérapeutique au même niveau d'intention que les médicaments par voie orale.

Pour cela, il serait judicieux de procéder à une étude comparative randomisée de forte puissance (niveau de preuve scientifique établie) entre l'usage d'anticholinergiques ou de toxine botulique pour soulager l'hyperactivité vésicale des patients ; ainsi il faudrait un nombre important de patients inclus dans l'étude pour apporter une puissance significative.

Toutefois, notre étude rétrospective a permis d'établir un lien entre amélioration des symptômes cliniques des patients à la suite des injections de toxine botulique au sein du détrusor. Mais cela révèle aussi qu'il n'existe pas de lien de corrélation entre la dose injectée ou le nombre de points d'injection et l'amélioration clinique des symptômes chez nos patients.

Conclusion

La toxine botulique fût une grande avancée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Elle a permis de proposer une alternative aux patients atteints d'HAV ne voyant aucune amélioration clinique concernant leurs symptômes incommodants dans leur vie de tous les jours avec les traitements de première ligne comme les règles hygiéno-diététiques et les anticholinergiques ; ces derniers ayant de nombreux effets indésirables désagréables et dérangeants pour une personne âgée.

En effet, la procédure d'injection de toxine botulique au sein du détrusor de la vessie est une chirurgie ambulatoire mini-invasive car réalisée sous contrôle coelioscopique avec de ce fait des effets indésirables rares et sans gravité.

D'après l'étude rétrospective réalisée sur 33 patients du service d'urologie de Lille, la grande majorité d'entre eux (79%) a constaté une nette amélioration de leurs symptômes urinaires améliorant ainsi leur qualité de vie.

Cependant la toxine botulique a une durée de vie limitée ; en fonction des patients la durée d'action est variable, il faut de ce fait réaliser de nouvelles injections quelques mois plus tard pour avoir un effet durable.

Lorsque le patient est fatigué de la répétition de ces injections de TB ou s'il estime que l'efficacité n'est pas suffisante, l'urologue et le patient peuvent envisager une dernière technique pour améliorer l'HAV : il s'agit de la dérivation urinaire cutanée non continente de type Bricker.

Parmi les 33 patients de notre étude, deux d'entre eux ont choisi cette méthode considérant que la TB n'avait pas eu les effets escomptés.

L'étude rétrospective proposée dans la thèse n'est pas suffisante pour aboutir à une conclusion formelle sur le fait que l'injection de toxine botulique a autant de bénéfices et d'efficacité que les anticholinergiques dans l'HAV. Et par conséquent, la propulsion de cette thérapeutique au même niveau d'intention que les médicaments par voie orale n'est pas envisageable actuellement.

Une étude comparative randomisée de forte puissance entre l'usage d'anticholinergiques ou de toxine botulique pour soulager l'hyperactivité vésicale des patients serait de ce fait nécessaire.

Questionnaire de symptômes urinaires Urinary Symptom Profile – USP®

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

/ __ / __ / ____ /
Jour Mois Année

Les questions suivantes portent sur l'intensité et la fréquence des symptômes urinaires que vous avez eu au cours des **4 dernières semaines**

Pour répondre aux questions suivantes, il vous suffit de cocher la case qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonnes » ou de « mauvaises » réponses. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse **la plus proche de votre situation**

Nous vous remercions de remplir ce questionnaire dans un endroit calme et si possible seul(e). Prenez tout le temps qui vous sera nécessaire.

Une fois ce questionnaire rempli, remettez le à votre médecin.

Il peut vous arriver d'avoir des fuites d'urine lors de certains efforts physiques, soit importants (tels qu'une pratique sportive ou une quinte de toux violente), soit modérés (tels que monter ou descendre les escaliers) ou encore légers (tels que la marche ou un changement de position).

1. **Durant les 4 dernières semaines**, pouvez-vous préciser le nombre de fois par semaine où vous avez eu des fuites au cours d'efforts physiques :

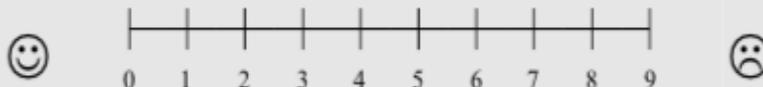
Merci de cocher une case pour chacune des lignes 1a, 1b et 1c.

	Jamais de fuite d'urine	Moins d'une fuite d'urine par semaine	Plusieurs fuites d'urine par semaine	Plusieurs fuites d'urine par jour
1a. Lors des efforts physiques importants	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
1b. Lors des efforts physiques modérés	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
1c. Lors des efforts physiques légers	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Partie réservée au médecin :

Reporter sur l'échelle ci-dessous la somme des items 1a + 1b + 1c

SCORE « INCONTINENCE URINAIRE A L'EFFORT »



Durant ces 4 dernières semaines et dans les conditions habituelles de vos activités sociales, professionnelles ou familiales :

2. Combien de fois avez-vous dû vous précipiter aux toilettes pour uriner en raison d'un besoin urgent ?

0

Jamais

1

Moins d'une fois par semaine

2

Plusieurs fois par semaine

3

Plusieurs fois par jour

3. Quand vous êtes pris par un besoin urgent d'uriner, combien de minutes en moyenne pouvez-vous vous retenir ?

0

Plus de 15 minutes

1

De 6 à 15 minutes

2

De 1 à 5 minutes

3

Moins de 1 minute

4. Combien de fois avez-vous eu une fuite d'urine précédée d'un besoin urgent d'uriner que vous n'avez pas pu contrôler ?

0

Jamais

1

Moins d'une fois par semaine

2

Plusieurs fois par semaine

3

Plusieurs fois par jour

4 bis. Dans ces circonstances, quel type de fuites avez-vous ?

0

Pas de fuites dans cette circonstance

1

Quelques gouttes

2

Fuites en petites quantités

3

Fuites inondantes

Durant ces 4 dernières semaines et dans les conditions habituelles de vos activités sociales, professionnelles ou familiales :

5. Pendant la journée, quel est le temps habituel espaçant deux mictions (action d'uriner) ?

- | | | | |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Deux heures ou plus | Entre 1 heure et 2 heures | Entre 30 minutes et 1 heure | Moins de 30 minutes |

6. Combien de fois en moyenne avez-vous été **réveillé(e)** la nuit par **un besoin** d'uriner ?

- | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 0 ou 1 fois | 2 fois | 3 ou 4 fois | Plus de 4 fois |

7. Combien de fois avez-vous eu une fuite d'urine en dormant ou vous êtes-vous réveillé(e) mouillé(e) ?

- | | | | |
|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Jamais | Moins d'une fois par semaine | Plusieurs fois par semaine | Plusieurs fois par jour |

Partie réservée au médecin :

Reporter sur l'échelle ci-dessous la somme des items 2 + 3 + 4 + 4bis + 5 + 6 + 7

SCORE « HYPERACTIVITE VESICALE »

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---

Durant ces 4 dernières semaines et dans les conditions habituelles de vos activités sociales, professionnelles ou familiales :

8. Comment décririez-vous votre miction (action d'uriner) habituelle durant ces 4 dernières semaines ?

- | | | | |
|----------------------------|---|--|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Normale | Nécessité de pousser avec les muscles abdominaux (du ventre) ou miction penchée en avant (ou nécessitant un changement de position) | Nécessité d'appuyer sur le bas ventre avec les mains | Vidange par sonde urinaire |

9. En général, comment décririez-vous votre jet d'urine ?

- | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Normal | Jet faible | Goutte à goutte | Vidange par sonde urinaire |

10. En général, comment s'effectue votre miction (action d'uriner) ?

- | | | | | |
|----------------------------|---|--|--|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Miction normale et rapide | Miction difficile à débiter puis s'effectuant normalement | Miction débutant facilement mais longue à terminer | Miction très lente du début jusqu'à la fin | Vidange par sonde urinaire |

Partie réservée au médecin :	
Reporter sur l'échelle ci-dessous la somme des items 8 + 9 + 10	
SCORE « DYSURIE »	
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
	

RÉALISATION D'UN CATALOGUE MICTIONNEL

Il vous a été demandé de faire un calendrier ou catalogue mictionnel.

Ce recueil de données a pour but d'étudier le plus précisément possible « le fonctionnement de votre vessie » dans votre vie quotidienne et ainsi de mieux comprendre les paramètres en cause de vos troubles urinaires.

Il peut également servir à contrôler ou surveiller le résultat d'un traitement médical et/ou chirurgical,

Il ne faut donc pas modifier vos habitudes alimentaires, vos boissons et votre façon d'aller aux toilettes.

Pour effectuer ce calendrier mictionnel :

Il vous est demandé de le faire sur 3 à 4 jours (non obligatoirement consécutifs)

- **du premier lever du matin** (quand vous commencez votre journée)
- **jusqu'au premier lever du lendemain matin** (pendant 24 heures, nuit comprise).

Chaque jour choisi pour ces mesures il faut :

- **Noter l'heure** de chaque miction (action d'aller uriner) en commençant par la première miction du matin avec intention de se lever (quand vous commencez votre journée).
- **Mesurer la quantité** de chaque miction en millilitres à l'aide d'un verre mesureur.
- **Faire l'addition** de ces quantités mesurées par jour (pour obtenir la quantité d'urine par 24 heures).
- **Signaler dans la case « Fuites » :**
 - la survenue de **fuites** et leur **importance** (+, ++ ou +++),
 - les **circonstances de survenue** de ces fuites (T = toux, M = marche, I = imperiosité, **Ins** = insensible, etc).
 - le **nombre de protections** utilisées lors de leur changement (1, 2, 3, 4, ...).
- **Signaler dans la case « Remarques »**, les circonstances de survenue de la **miction** (N = normal, P = précaution, I = imperiosité, D = dysurie ou miction difficile etc).
- Signaler également tout autre symptôme remarquable.

Nous vous remercions de suivre attentivement ces conseils pour la réalisation la plus précise de votre catalogue mictionnel.

Bibliographie

1. Ting PT, Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. Clin Med (Lond). 1 mai 2004;4(3):258-61.
2. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Movement Disorders. 2004;19(S8):S2-6.
3. Marvaud J-C, Raffestin S, Popoff MR. Le botulisme : agent, mode d'action des neurotoxines botuliques, formes d'acquisition, traitement et prévention. Comptes Rendus Biologies. 1 août 2002;325(8):863-78.
4. Karsenty G, Corcos J, Schurch B, Ruffion A, Chartier-Kastler E. Chapitre C-I C - Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A. Progrès en Urologie. 1 mai 2007;17(3):568-75.
5. Frevert J. Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. Drugs R D. mars 2015;15(1):1-9.
6. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. European Journal of Neurology. 13 nov 2006;13:1-9.
7. Nigam P, Nigam A. Botulinum toxin. Indian J Dermatol. 2010;55(1):8
8. Dressler D, Saberi FA. Botulinum Toxin: Mechanisms of Action. ENE. 2005;53(1):3-9.
9. Simpson LL. Identification of the Major Steps in Botulinum Toxin Action. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 16 janv 2004;44(1):167-93.
10. Moga MA, Dimienescu OG, Bălan A, Scârnegiu I, Barabaş B, Pleş L. Therapeutic Approaches of Botulinum Toxin in Gynecology. Toxins. avr 2018;10(4):169.
11. Flynn TC. Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications. Am J Clin Dermatol. 2010;11(3):183-99.
12. Chagas TF, Almeida NV de, Lisboa CO, Ferreira DMTP, Mattos CT, Mucha JN, et al. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. Brazilian Oral Research [Internet]. 2018
13. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, Célerier P, Maillard H. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: A study in 83 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 déc 2013;69(6):960-4.

14. Abbott J. Gynecological indications for the use of botulinum toxin in women with chronic pelvic pain. *Toxicon*. 1 oct 2009;54(5):647-5
15. Başar E, Arıcı C. Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol*. déc 2016;46(6):282-9
16. Lagueny A, Burbaud P. Mécanisme d'action, indication et résultats des traitements par la toxine botulinique. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 1 sept 1996;26(4):216-26.
17. Henderson JW. Essential Blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:453-520.
18. Colosimo C, Berardelli A. An early image of hemifacial spasm: Édouard Brissaud contribution. *Movement Disorders*. 2010;25(5):531-3.
19. Krystkowiak P. Le spasme hémifacial. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 mai 2009;136:S142-5.
20. Hugeron C, Denys P. Actualités sur l'utilisation des toxines botuliques. *EMC - Podologie-Kinésithérapie*. 1 févr 2004;1(1):30-7.
21. Krystkowiak P. Les effets à long terme de la toxine botulique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 mai 2009;136:S86-8.
22. Atassi MZ. Basic immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Movement Disorders*. 2004;19(S8):S68-84.
23. VIDAL - DYSPORT 300 U SPEYWOOD pdre p sol inj - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/dysport-100638-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
24. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 août 2000;43(2, Part 1):249-59.
25. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 1 avr 2017;69(2):200-35.
26. Aoki KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *European Journal of Neurology*. 2006;13(s4):10-9
27. VIDAL - DYSPORT 500 U SPEYWOOD pdre p sol inj - Modalités manipulation / élimination [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/dysport-5755-modalites_manipulation_elimination.htm

28. Sar A-S. Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble. :91.
29. Monnier G, Parratte B, Tatu L, Cosson A, Michel F, Metton G. Apport de l'EMG dans l'utilisation de la toxine botulique. Annales de Réadaptation et de Médecine Physique. 1 juill 2003;46(6):380-5.
30. Qarro A, Asseban M, Bazine K, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, et al. Anticholinergiques et hyperactivité vésicale. Can Urol Assoc J. 2014;8(1-2):E36-43.
31. Peyronnet B, Rigole H, Dampousse M, Manunta A. Prise en charge de l'hyperactivité vésicale chez la femme. Progrès en Urologie. 1 nov 2015;25(14):877-83.
32. Prise en charge de l'hyperactivité vésicale chez la femme [Internet]. 2020 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prise-en-charge-de-lhyperactivite-vesicale-chez-la-femme>
33. Elsevier Masson. Les référenciels des collèges : Urologie [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.elsevierelibrary.fr/epubreader/urologie15187011>
34. USP.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/scores/USP.pdf>
35. Dépistage de l'infection urinaire avec des bandelettes [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/bandelettes-urinaires/>
36. catalogue-mictionnel.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/scores/catalogue-mictionnel.pdf>
37. Hsiao S-M, Lin H-H. Medical treatment of female overactive bladder syndrome and treatment-related effects. Journal of the Formosan Medical Association. 1 oct 2018;117(10):871-8.
38. BETMIGA comprimé à libération prolongée (mirabégron): nouvel antispasmodique urinaire non anticholinergique [Internet]. VIDAL. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18918/betmiga_comprime_a_liberation_prolongee_mirabegron_nouvel_antispasmodique_urinaire_non_anticholinergique/
39. Neuro Modulation des racines Sacrées S3 (NMS3) ou Pace Maker Vésical | Centre urologique et chirurgical - Clinique Marzet Pau [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <http://urologie-pau-marzet.fr/nos-activites/neuro-modulation-des-racines-sacrees-s3-nms3-ou-pace-maker-vesical/>

40. Rigaud J, Le Normand L. Entérocystoplastie d'agrandissement. Annales d'Urologie. 1 déc 2004;38(6):298-310.
41. Beauval J-B, Grange C, Roumigué M. Cystectomie et dérivations urinaires : techniques et accompagnement. Progrès en Urologie. 1 nov 2015;25(14):900-6.
42. La dérivation urinaire de type Bricker - Le rétablissement urinaire [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Le-retablissement-urinaire/La-derivation-urinaire-de-type-Bricker>
43. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique [Internet]. 2018 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-pour-lutilisation-de-la-toxine-botulinique-de-type-botoxr-dans>
44. Injections de toxine botulique : une nouvelle voie thérapeutique en urologie [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/injections-de-toxine-botulique-une-nouvelle-voie-therapeutique-en-urologie>
45. SpeediCath® Compact Set femme : set de sondage urinaire [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.coloplast.fr/coloplast/Utilisateurs/sonde-urinaire-speedicath-compact-set-femme-sea/>
46. Cystoscopy Sheath with Obturator [Internet]. American Medical Endoscopy. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://endoscopy.com/products/21fr-cystoscopy-sheath-with-obturator>
47. Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert L. Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. Annales d'Urologie. 1 juin 2005;39(3):105-15.
48. Prise en charge urologique des vessies neurogènes : Partie 6 : Thérapeutique : Chapitre C-1 C: Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : injections intradétrusoriennes de toxine botulique A [Internet]. 2018 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prise-en-charge-urologique-des-vessies-neurogenes-partie-6-therapeutique-1>
49. Toxines botuliques : applications urologiques [Internet]. 2018 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/toxines-botuliques-applications-urologiques>
50. Kennelly MJ, DeVoe WB. Overactive Bladder: Pharmacologic Treatments in the Neurogenic Population. Rev Urol. 2008;10(3):182-91.

51. Organisation et gouvernance au Centre Hospitalier Universitaire de Lille [Internet]. CHU Lille. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-lille.fr/notre-organisation>
52. Découvrez le Centre Hospitalier Universitaire de Lille [Internet]. CHU Lille. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-lille.fr/decouvrez-le-chu-de-lille>
53. Service d'Urologie, Andrologie et Transplantation rénale. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://urologie.chu-lille.fr/Presentation/index.html>
54. BiostaTGV - Statistiques en ligne [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur:
https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests%2Fpearson&fbclid=IwAR1Yk2eEbqtiMcV-IXT956KQaiVRtU4PXNaETVi4_gIkLFnB4WtIBMy8KXE

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : PICAUVET- DERVILLE

Prénom : Célestine

Titre de la thèse : La place de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale au sein du CHRU de Lille, étude rétrospective sur le sujet âgé.

Mots-clés : Toxine botulique – Clostridium botulinum – hyperactivité vésicale – urologie – chirurgie – étude rétrospective – sujet âgé

Résumé :

Depuis plus de 70 ans, la toxine botulique connaît un attrait important au sein de la communauté scientifique de par ses vertus thérapeutiques mais aussi en tant qu'arme biologique.

La toxine botulique a su se faire une place comme thérapeutique en médecine, aujourd'hui elle permet de nombreuses utilisations dans des indications diverses appartenant au domaine de la neurologie, de la dermatologie, de l'ophtalmologie, de l'urologie ou encore de la médecine esthétique.

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale neurogène ou idiopathique, la toxine botulique constitue une thérapeutique alternative aux anticholinergiques.

L'étude rétrospective réalisée sur le sujet âgé comprend 33 patients soignés au sein du CHRU de Lille. À l'issue de l'intervention, la grande majorité d'entre eux (79%) ont constaté une nette amélioration de leurs symptômes urinaires améliorant ainsi leur qualité de vie.

Abstract :

For over 70 years, botulinum toxin interests the scientific community due to its therapeutic virtues but also as a biological weapon.

Botulinum toxin imposed itself as a therapeutic in medicine, today its use in diverse indications in the field of neurology, dermatology, ophthalmology, urology or plastic surgery.

Patients with overactive bladder, botulinum bladder is an alternative therapy to anticholinergics.

The retrospective study includes 33 patients over 65 years old treated at the Lille University Hospital. At the end of the surgery, the vast majority of them (79%) observed a distinct improvement in their urinary symptoms.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER ; Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Thierry DINE ; Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique, Faculté de pharmacie, Université de Lille – Praticien hospitalier au CH Loos-Haubourdin

Membre(s) extérieur(s) : Madame Camille DEBEYER, Docteur en pharmacie d'officine, Pharmacie la Déesse, Lille.