

Efficacité et tolérance d'une première injection de toxine botulique intra-détrusorienne effectuée pour hyperactivité vésicale chez 54 sujets âgés de plus de 65 ans.

L. Weglinski, R. Haddad, B. Peyronnet, X. Gamé, C. Ciofu, G. Amarenco

Pour GRAPPA (Groupe de Recherche Appliquée à la Pelvi-Périnéologie de la Personne Agée). G. Amarenco, B. Faton, R. Haddad, C. Hentzen, J. Kerdraon, P. Mares, M. Mezzadri, AC Petit, B. Peyronnet, G. Robain

Introduction : L'efficacité et la bonne tolérance des injections de toxine botulique intra-détrusorienne (ITBD) ont été démontrées pour la prise en charge des hyperactivités vésicales neurologiques et idiopathiques¹. Chez le sujet âgé, cette alternative aux drogues anticholinergiques est une piste intéressante en raison des effets secondaires fréquents des atropiniques antimuscariniques, en particulier sur le plan cognitif, dans une population déjà polymédiquée au risque de charge anticholinergique élevée². Peu d'études ont été menées sur cette population spécifique. Se pose pourtant la question de l'efficacité des ITBD dans la mesure où la dysfonction vésicale du sujet âgé est souvent plurifactorielle³. En effet, sont souvent associés à l'hyperactivité-hypocontractilité détrusorienne, le vieillissement vésical, l'incompétence sphinctérienne chez la femme ménopausée, les altérations mécaniques inhérentes à l'âge avec des défauts de compliance urétraux, le tout pouvant conduire à une incontinence urinaire mixte, sans ignorer les possibles hyperactivités sur obstacles (prolapsus pelvien, hypertrophie prostatique) fréquents à cet âge.

Objectif de l'étude : Evaluer de façon prospective l'efficacité et la tolérance des ITBD dans une population spécifique du sujet âgé de plus de 65 ans.

Matériel et Méthodes : Tous les patients de plus de 65 ans ayant reçu une ITBD ont été inclus. Les sujets dont la première injection a été réalisée avant l'âge de 65 ans ont été exclus. Après recueil des données démographiques générales (âge, sexe, pathologie neurologique ou non), ont été recueillis les paramètres cliniques et urodynamiques d'efficacité et de tolérance des ITBD : la prise d'anticholinergique à visée urinaire, les données d'interrogatoire caractérisant le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (mictions, autosondages, fuites), les paramètres urodynamiques (capacité cystomanométrique, volume à la première contraction desinhibée). Une évaluation clinique et urodynamique était réalisée à 3 mois de l'injection. Les paramètres recueillis ont été comparés avec ceux obtenus avant traitement. Les effets secondaires ont été collectés, ainsi que le nombre d'injections réalisées et l'efficacité après chaque injection. Les données ont été recueillies de façon retrospective à partir du dossier informatisé des patients. Pour les comparaisons de moyennes, un test de Student pour données appariées a été utilisé, pour des comparaisons d'effectifs, un test exact de Fischer a été utilisé. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative.

Résultats : D'avril 2002 à février 2016, 456 ITBD ont été réalisées chez 113 patients de plus de 65 ans. Les 54 patients dont c'était la première injection ont été analysés. L'âge moyen était de 71 +/- 4,7 ans, avec 31 femmes et 23 hommes. Sur le plan étiologique, 44 (81%) patients avaient une pathologie neurologique, dont 14 avec une sclérose en plaques (EDSS moyen = 6,2), 25 avec une pathologie médullaire (dont 5 par lésion post-traumatique). Pour 9 patients (17%), l'indication était médicale, pour traiter ou prévenir une complication sur une vessie à haut risque. Les doses injectées ont été : 50U Botox (n=2), 100U (n=5), 150U (n=2), 200U (n=24), 300U (n=21).

2 patients ont été perdus de vue et 3 n'ont pas encore été évalués. A l'issue de la première évaluation, l'amélioration clinique subjective a été complète pour 50% des patients, partielle pour 27% des patients. Après des injections itératives, l'amélioration clinique totale passe à 64,5% et l'amélioration partielle à 8.3%. Sur les paramètres cliniques analysés, il est noté une diminution du nombre de patients incontinents 88,6% versus 47,8% ($p < 10^{-5}$), une diminution du nombre de patients sous anticholinergiques (79,0% versus 23,3% $p = 0.008$) avec 58% patients qui ont arrêté les anticholinergiques. Après la première ITBD, l'amélioration urodynamique a été totale pour 36,2% des patients et partielle pour 23.4% des patients. Après ITBD itératives, l'efficacité complète urodynamique passe à 65.2%, partielle pour 2.2%. Pour les paramètres urodynamiques, la capacité cystomanométrique passe de 259,8 ml à 301,1ml ($p = 0.03$). Après injections itératives, l'efficacité clinique totale apparaît pour les doses de : 300U Botox pour 53.6% des patients, 200U Botox pour 39.3% et 100U Botox pour 7.1% des patients. L'efficacité urodynamique complète apparaît pour les doses de 300U Botox pour 60.7% des patients, 200U Botox pour 28.6% et 100U pour 10.7%.

Un effet secondaire grave a été rapporté : une hospitalisation pour hématurie. Les autres effets secondaires ont été : mise en place des autosondages intermittents pour résidu post-mictionnel significatif chez des patients initialement en mictions spontanées ($n = 9/16$, 56%), mais dont 4 avaient déjà au préalable des résidus > 100 ml, hématurie ($n = 2$), infections urinaires ($n = 2$), douleur vésicale ($n = 1$), céphalées ($n = 1$), asthénie ($n = 1$). Les 6 patients qui ont reçu une première injection de toxine botulique à 50 ou 100U Botox et qui n'avaient pas de résidu post-mictionnel significatif (< 150 ml) avant l'injection, ont tous eu un résidu post-mictionnel significatif après.

Commentaires : Les ITBD sont une alternative efficace à la prescription d'anticholinergiques chez le sujet de plus de 65ans en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de ces traitements, avec une efficacité proche des résultats chez le sujet plus jeune¹, après injections répétées. On note une diminution importante de la consommation d'anticholinergiques, ce qui est une perspective intéressante dans une population fragile, souvent polymédiquée².

Pour ce qui concerne la rétention induite ou majorée, le nombre de patients sous autosondages est augmenté de façon significative après ITBD, mais il est à noter que le nombre de patients avec résidu post-mictionnel significatif avant l'injection était déjà important. Chez le sujet âgé, la rétention urinaire tend à augmenter, mais sans avoir pour autant de retentissement clinique, et en tous cas sans valeur seuil reconnue³. Dans notre centre, la mise sous autosondages était réalisée selon les mêmes critères que chez le sujet plus jeune ($RPM > 100$ ml ou $> 1/3$ de la miction), mais peut être que le nombre de mises sous autosondages aurait pu être réduit sans modification clinique.

L'amélioration clinique après la première injection est plus importante que l'amélioration urodynamique, laissant suggérer que l'action première de la toxine botulique pourrait être son action sur les afférences sensibles avant d'agir sur la contractilité du muscle détrusorien. L'action « motrice » semble apparaître dans un second temps, puisqu'après injections répétées, le taux d'efficacité urodynamique rejoint celui de l'efficacité clinique.

Conclusion : L'injection de toxine botulique intra détrusorienne est un traitement efficace de l'hyperactivité vésicale chez le sujet de plus de 65 ans, permettant de réduire la consommation d'anticholinergiques, et donc les nombreux effets secondaires induits. A

l'heure actuelle, la capacité de réalisation des autosondages est une condition nécessaire du fait de l'importance du résidu post-mictionnel majoré, mais ne doit pas constituer un frein à sa prescription.

Références :

- (1) Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO). *Neurourol Urodyn*. 2014 33 Suppl 3:S21-5.
- (2) Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2010 ; 9 : 1279-86
- (3) Griffiths DJ1, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA, Moore KN. Urge incontinence and impaired detrusor contractility in the elderly. *Neurourol Urodyn*. 2002; 2:126-31.