



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Physiopathologie de l'hypoactivité détrusorienne de la personne âgée



Pathophysiology of detrusor underactivity in the elderly

J. Kerdraon^{a,*}, B. Peyronnet^b, X. Gamé^c, B. Fatton^d,
R. Haddad^e, C. Hentzen^f, C. Jeandel^g, P. Mares^d,
M. Mezzadri^h, A.-C. Petitⁱ, G. Robain^e, J.-M. Vetel^j,
G. Amarenco^f, pour Groupe de recherche appliquée à
la pelvi-périnéologie de la personne âgée (GRAPPPA)¹

^a Centre mutualiste de rééducation et réadaptation Kerpape, BP 78, 56275 Ploemeur cedex, France

^b Service d'urologie, CHU de Rennes, 35000 Rennes, France

^c Département d'urologie, transplantation rénale et andrologie, CHU Rangueil, 31000 Toulouse, France

^d Service d'urologie, CHRU Carémeau, 30029 Nîmes cedex 9, France

^e Service de médecine physique et rééducation, hôpital Rotschild, 75012 Paris, France

^f Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, AP-HP, GRC 01, groupe de recherche clinique en neuro-urologie (GREEN), service de neuro-urologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^g Service de gériatrie, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier, France

^h Service de gynécologie, hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France

ⁱ Centre de santé, 8, rue Neibecker, 93440 Dugny, France

^j Service de gériatrie, centre hospitalier du Mans, 72074 Le Mans, France

Reçu le 27 février 2017 ; accepté le 13 avril 2017

Disponible sur Internet le 23 mai 2017

MOTS CLÉS

Hypoactivité ;
Détrusor ;
Urodynamique ;
Personne âgée

Résumé

Objectif. – L'objectif de cet article était d'effectuer une revue des données de la littérature concernant la physiopathologie de l'hypoactivité détrusorienne chez la personne âgée.

Méthodes. – Une revue de la littérature a été effectuée en juillet 2016 à l'aide de la base de données Medline/Pubmed en limitant la recherche aux travaux en anglais ou en français.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jkerdraon@kerpape.mutualite56.fr (J. Kerdraon).

¹ <https://grapppa.jimdo.com>.

Résultats. – La prévalence de l'hypoactivité détrusorienne oscillerait entre 8 % et 48 % selon la définition utilisée et l'âge de la population étudiée. Les données actuelles suggèrent que le vieillissement pourrait être en soi un facteur causal d'hypoactivité détrusorienne par le biais de perturbations myogènes (modifications ultrastructurales du muscle détrusor) et neurogènes (par dégradation des mécanismes d'innervation efférente, mais surtout afférente). Au-delà de ces mécanismes intrinsèquement liés à l'âge, de nombreuses comorbidités dont la prévalence augmente avec l'âge (diabète, obstruction sous-vésicale, carence estrogénique, athérosclérose, ...) peuvent être impliquées dans la genèse d'une hypoactivité détrusorienne chez les sujets âgés. Le rôle joué par l'hyperactivité détrusorienne dans l'apparition d'une hypoactivité détrusorienne doit lui être considéré à part, car elles semblent l'expression d'un seul et même trouble du bas appareil urinaire répondant à des stades évolutifs différents et secondaires à de nombreux facteurs étiopathogéniques qui en modulent les caractéristiques évolutives et leur expression clinique.

Conclusion. – La physiopathologie de l'hypoactivité détrusorienne liée au vieillissement reste à ce jour mal connue, mais semble impliquer des perturbations myogènes et neurogènes qui au-delà du vieillissement *per se* sont favorisées par de nombreuses comorbidités dont la prévalence augmente avec l'âge (diabète, obstruction sous-vésicale...).

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Underactivity;
Detrusor;
Urodynamics;
Elderly

Summary

Aim. – The aim of this study was to review the evidence regarding the pathophysiology of detrusor underactivity in the elderly.

Methods. – A literature review was conducted in July 2016 using the Medline/Pubmed database limiting the search to works in English or French.

Results. – The prevalence of detrusor underactivity has been reported to range from 8% to 48% depending on the definition used and the age of the population studied. Current data suggest that aging may itself be a causative factor of detrusor underactivity through myogenic dysfunctions (ultrastructural degeneration of the detrusor muscle) and neurogenic dysfunctions (by degeneration of efferent but mostly afferent innervation mechanisms). Beyond these inherently age-related mechanisms, many comorbidities whose prevalence increase with age (diabetes, bladder outlet obstruction, estrogen deficiency, atherosclerosis, etc.) may be implicated in the development of detrusor underactivity in the elderly. The role played by detrusor overactivity in the appearance of detrusor underactivity must be considered separately as both seem to be the expression of the same condition of the lower urinary tract responding to different stages and secondary to numerous etiopathogenic factors which modulate its progression and clinical expressions.

Conclusion. – Pathophysiology of detrusor underactivity remains poorly understood but seems to imply myogenic and neurogenic factors which are favored, besides the aging *per se*, by various and numerous comorbidities which prevalence increase with age (diabetes, bladder outlet obstruction...).

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'hypoactivité du détrusor (HD) a été définie par l'International Continence Society (ICS) comme une diminution de la force et/ou de la durée de la contraction détrusorienne résultant en une vidange vésicale prolongée et/ou en une incapacité à vider la vessie complètement en un temps normal [1]. L'hypoactivité vésicale (HV) étant son pendant clinique – au même titre que l'hyperactivité vésicale pour l'hyperactivité détrusorienne – peut se manifester par une variété de symptômes aussi bien de la phase

de remplissage (pollakiurie diurne, nycturie) que de la phase mictionnelle (jet faible, sensation de vidange vésicale incomplète, dysurie de poussée, ...) [1]. La responsabilité de l'âge dans la genèse de tels tableaux reste complexe et mal évaluée. À l'instar d'autres syndromes gériatriques, peut-on considérer le vieillissement comme une cause « *per se* » d'HD ou au contraire une expression des comorbidités dont l'incidence augmente avec l'âge ? Ainsi, plus d'un sujet sur deux âgé de plus de 65 ans est porteur de trois comorbidités ou plus [2] et ces dernières génèrent toutes une HD à un moment de leur cours évolutif [3].

En dehors de toute comorbidité repérée, tout individu est-il exposé de façon identique aux manifestations du vieillissement et celle-ci est-elle responsable d'une réduction de l'activité vésicale comme conséquence invariante de l'avancée en âge ? En l'état de la définition actuelle, l'hypoactivité détrusorienne est assimilée à une défaillance des forces expulsives du détrusor contre les résistances à l'écoulement pour assurer une miction facile, complète et rapide. Aucun des outils diagnostiques actuellement proposés ne permet de couvrir intégralement le champ de la définition de l'ICS, c'est-à-dire permettant une évaluation combinée du degré de contractilité et de l'obstacle, du maintien de la contraction dans le temps, applicables tant chez l'homme que chez la femme, et assorties de valeurs normatives dans la population générale non symptomatique [4].

L'objet de cet article est de reprendre les données fournies par les enquêtes épidémiologiques, les études sur modèles animaux et les observations urodynamiques chez l'homme pour répondre aux questions suivantes :

- quels arguments pour une hypoactivité vésicale comme conséquence directe du vieillissement à l'exclusion des facteurs confondants que constituent les comorbidités qui lui sont associés ?
- quels sont les mécanismes qui sous-tendent la perte de l'efficacité contractile ?

Méthodes

Une première interrogation Medline (Pubmed) du 18/07/16 a utilisé les mots clés suivants permettant d'identifier les articles prenant en compte : le vieillissement (*aging* [MESH]), les troubles du bas appareil urinaire ou la rétention urinaire (*lower urinary tract symptoms* [MESH]) OR (*urinary retention* (MESH) et la physiopathologie (*pathophysiology* [MESH])). L'interrogation la plus large couplant les trois requêtes et séries de mots a permis d'identifier 190 articles de novembre 1968 à février 2016.

Une deuxième large interrogation a utilisée les mots hypoactivité vésicale et termes assimilés (*underactive bladder, detrusor underactivity, bladder underactivity, hypotonic bladder, impaired detrusor contractility, acontractile detrusor, detrusor failure, detrusor areflexia, raised PVR, urinary retention*). L'analyse manuelle des résumés a permis d'identifier les articles relatifs à l'épidémiologie et à la physiopathologie de l'hypoactivité vésicale liées à l'âge.

Résultats

Les données physiologiques et les moyens d'étude

La contraction du contingent musculaire d'un organe creux comme le détrusor génère une augmentation de sa tension pariétale pour augmenter sa pression intraluminaire selon une répartition uniforme en tout point de cette enceinte (principe de Pascal). La relation entre pression P et tension pariétale T est non linéaire et définie par la loi de Laplace – dans des conditions uniformes de rayon du cylindre (r) et

d'épaisseur de la paroi (e) – par $P=2Te/r$. Cette relation au volume permet de comprendre que la force expulsive du détrusor augmente avec la diminution progressive du volume, la tension pariétale requise devenant maximale en fin de vidange. L'évaluation manométrique de la contractilité détrusorienne n'est possible que sous plusieurs approximations : la pression détrusorienne n'est liée à la tension pariétale (loi de Laplace) que pour un volume et épaisseur de la paroi déterminés or les mesures de pressions vésicales ne sont pas réalisées en conditions strictement isométriques. La forme de la vessie et l'orientation des fibres musculaires sont également des paramètres qui varient dans le temps et conditionnent la tension pariétale développée de même que le degré d'excitabilité cellulaire et tissulaire en réponse à une stimulation spécifique. Ainsi, la fiabilité de l'évaluation cystomanométrique de la contractilité détrusorienne ne peut être que relative et doit être interprétée avec précaution.

La contractilité détrusorienne exprimée en force de contraction maximale ne constitue qu'un des aspects de l'efficacité contractile (ou travail vésical) caractérisé à l'échelle tissulaire par la relation force de tension/vitesse de raccourcissement et par approximation à l'échelle de l'organe par la relation pression/débit mictionnel. Or, cette dernière ne prend en compte ni le temps de maintien ni la vitesse de contraction. Les méthodes d'évaluation de l'efficacité de la miction comprennent la détermination du facteur de puissance contractile (Watt's factor) [5], l'index de contractilité [6], la pression détrusorienne isovolumétrique lors d'un test d'interruption du jet [7]. Des indices de contractilité (ou force contractile) sont plus récemment dérivés de modèles mathématiques à partir de grandeurs aussi distinctes que la contractilité détrusorienne, l'élasticité et la visco élasticité des tissus, l'élasticité urétrale et la compression sphinctérienne, l'hydrodynamique des fluides turbulents non compressibles ainsi que du degré d'excitabilité neurologique du détrusor et du sphincter [8,9].

À partir de ces mesures, et en gardant à l'esprit leurs limites, il a été montré que la force contractile maximale du détrusor électro-induite observe un déclin avec l'âge [10].

Épidémiologie

Les enquêtes épidémiologiques relatives à l'HD sont par nature de portée limitée en raison de la définition manométrique des troubles se prêtant mal aux enquêtes en ouvert, et de la faible sensibilité et spécificité des symptômes cliniques tant dans les formes débutantes qu'à un stade évolué. L'évolution sur plusieurs décennies se prête par ailleurs difficilement aux suivis de cohorte. Pour exemple, il est observé des rémissions de l'hyperactivité vésicale sur des périodes jusqu'à 5 ans chez la personne âgée, posant ainsi la question de la variabilité des profils évolutifs et des populations étudiées [11]. L'absence de consensus sur les outils de mesure, les valeurs seuil (particulièrement chez la femme) et la définition en elle-même sont une limite aux méta-analyses et travaux prospectifs sur l'HV et l'HD [1,12]. D'après la revue de la littérature la plus récente, la prévalence de l'HD oscillerait entre 8 % et 48 % selon la définition utilisée et l'âge de la population étudiée [4].

Les principaux paramètres cliniques indicateurs d'HD rapportés dans les études sont le débit maximal et le résidu post-mictionnel, mais ces derniers ne renseignent pas sur la part de l'obstacle ou de l'hypocontractilité [12]. Ainsi, les études les plus anciennes rapportent la diminution âge-dépendante du débit maximal tant chez l'homme [13] que chez la femme [7, 10, 14], mais cette relation n'est pas trouvée constante chez cette dernière et semble dépendre du statut ménopausique [9]. Par ailleurs, il est à observer que si le débit maximal et le volume uriné diminuent avec l'âge dans les deux sexes, la pression détrusorienne à Qmax reste remarquablement stable avec l'avancée en âge [14].

La personne âgée se définit par un âge chronologique supérieur ou égal à 65 ans d'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), avec cependant d'importantes disparités dans la littérature. L'expression clinique la plus acceptée de cette sénescence physiologique est représentée par le syndrome de fragilité (*frailty*) qui répond à un état de pauvre réserve physiologique en l'absence de maladie avérée [15]. Les déterminants biologiques qui sous-tendent le syndrome de fragilité gériatrique sont également ceux qui interviennent dans la maintenance et trophicité musculaire lisse et neurovégétative, tels qu'une dérégulation des processus inflammatoires, du stress oxydatif, une dysfonction mitochondriale et une sénescence cellulaire [16]. Des indicateurs cliniques suggèrent une association entre ce syndrome gériatrique et des anomalies spécifiques de la fonction vésicale. Parmi ceux-ci figure la forte prévalence (79 %) dans des enquêtes prospectives d'un résidu post-mictionnel non réversible dans la population âgée admise pour fracture du col du fémur, ce dernier constituant un marqueur majeur du syndrome de fragilité gériatrique [17]. D'autre part, l'association d'une hyperactivité détrusorienne avec hypocontractilité détrusorienne est une présentation cystomanométrique dont la prévalence est significativement plus élevée chez les patients les plus âgés ou considérés comme porteurs d'un syndrome de fragilité gériatrique [18, 19]. Lorsque les enquêtes corrélaient des variables liées à l'âge comme le débit maximal et le résidu post-mictionnel, ces dernières se distribuent d'égale façon dans les deux sexes [20], suggérant bien que l'âge génère une réorganisation indépendante de variables liées au sexe ou de comorbidités, comme par exemple l'obstruction chez l'homme [21, 22].

Mécanismes physiopathologiques liés au vieillissement

Plusieurs modifications à l'étage ultrastructural, histochemique et neurophysiologique sont observées au niveau du tractus vésico-sphinctérien avec l'avancée en âge. Si ces modifications rendent bien compte de l'expression des symptômes de l'hyperactivité vésicale avec ou sans hyperactivité détrusorienne, d'une part, le lien de ces modifications avec le développement d'une HD est inconstant car pas observé chez tous les sujets, d'autre part, il s'agit pour l'essentiel d'observations chez l'animal.

Les mécanismes susceptibles de générer une HD peuvent être d'ordre myogène ou neurogène. L'atteinte myogène peut concerner les propriétés de contractilité et d'excitabilité affectant le métabolisme contractile et

énergétique de la cellule musculaire lisse de même qu'une modification de l'ultrastructure du muscle lisse et de la matrice extracellulaire. L'atteinte neurogène peut concerner l'innervation efférente, afférente et son intégration centrale auxquels sont assimilés les propriétés « pseudo-neuronales » de l'urothélium et du sous-urothélium.

Causes myogènes

L'argument premier pour une origine myogène à la réduction de la contractilité du détrusor est la réduction de la densité des différentes couches musculaires du détrusor avec l'âge [23, 24]. Les changements morphologiques qui s'opèrent avec le vieillissement normal comprennent ainsi une diminution du ratio muscle lisse/tissu conjonctif dans les deux sexes [25], l'augmentation du tissu conjonctif étant corrélée à l'avancée en âge [26]. Plusieurs caractéristiques de l'ultrastructure du tissu musculaire lisse sont ainsi décrites selon trois grandes classes en fonction de la présentation clinique et urodynamique, chacune réalisant selon certains une véritable signature histologique du fonctionnement vésico-sphinctérien [27] :

- un schéma de bandes denses associées à un aspect de dégénérescence musculaire et axonale disséminées sont retrouvés spécifiquement associés aux tableaux d'HD [24] ;
- des aspects de dysjonction entre les cellules musculaires lisses répondraient aux tableaux d'hyperactivité détrusorienne ;
- l'hypertrophie des cellules musculaires lisses est observée dans les vessies obstruées [28].

Une étude longitudinale a permis de mieux comprendre la signification de ces anomalies dans l'histoire naturelle de la vessie vieillissante [27]. Sur une période de suivi de 1 à 6 ans sur une cohorte de 23 patients, il n'existait pas de modification du phénotype histologique dans 70 % des cas. Dans les 30 % restant, deux évolutions bien corrélées sur le plan clinique étaient observées, d'une part, un schéma ultrastructural de dysjonction complète associée à l'apparition d'une hyperactivité détrusorienne, d'autre part, l'évolution d'un tableau d'aspect dégénératif limité vers un tableau de type dégénératif étendu coïncidant avec une majoration de l'hypocontractilité. Les études ultérieures retrouvent pour l'essentiel cette corrélation entre un phénotype histologique et ultrastructural spécifique et l'hypocontractilité détrusorienne, mais une corrélation avec l'âge non établie [29], suggérant que d'autres facteurs que l'âge soient impliqués (ex : diabète, obstruction sous-vésicale, ...) ou qu'il existe plusieurs phénotypes de vieillissement myogène du détrusor. L'aspect disruptif des cellules musculaires entraînerait une perturbation de leur métabolisme énergétique et contractile, du transport ionique et du stockage du calcium si bien que la cellule musculaire ne serait pas en mesure de générer une contraction maintenue en dépit d'une excitation neuroinduite normale.

Plusieurs études rapportent les modifications de la signalisation du calcium intracellulaire de la cellule musculaire lisse des animaux âgés. Tandis que la réponse à une forte dépolarisation cellulaire sous KCl montre des variations suivant les espèces [23, 30–32], les copeaux de détrusor de rongeurs âgés sont plus sensibles aux effets bloquant des antagonistes des canaux calciques (diltazem) et à l'effet

bloquant d'une réduction des taux de calcium extracellulaire [33]. Cette altération de la propriété de la cellule musculaire lisse à moduler les taux de calcium intracellulaire associée à une réduction de la masse musculaire lisse et une augmentation de la teneur en collagène [23] contribuent à une réduction de la force contractile du détrusor avec l'âge.

Causes neurogènes

Plusieurs observations plaident pour une participation neurogène au développement d'une hypoactivité vésicale avec l'âge :

- diminution de la densité axonale de la vessie chez les sujets âgés ;
- diminution de la sensibilité vésicale et de l'urètre avec l'âge ;
- augmentation du volume au premier besoin associée à l'avancée en âge ;
- diminution de l'activation cérébrale intégrant les sensations viscérales avec le remplissage vésical associée au vieillissement avec l'âge.

Les altérations de la fonction neurologique peuvent concerner une altération de la volée efférente parasympathique du réflexe mictionnel ou une altération des voies afférentes et de son intégration centrale, chacune en mesure de retentir sur l'amplitude et le maintien de la contractilité détrusorienne pour une miction complète.

Perturbations du message afférent

L'altération de la volée efférente parasympathique du réflexe mictionnel peut se situer au niveau du taux d'innervation des neurones cholinergiques, de la densité, qualité ou affinité des récepteurs muscariniques et/ou des mécanismes postjonctionnels de la contraction musculaire lisse. Il a été suggéré qu'une activation insuffisante du contingent neuronal effecteur puisse entraîner une contraction détrusorienne insuffisante pour une miction complète [34]. La responsabilité du contingent parasympathique dans la genèse de l'hypoactivité vésicale reste cependant mal comprise. Ainsi, les premières constatations histopathologiques de vessie sénile ont permis d'observer une dénervation partielle de la vessie avec l'âge [27]. La composante cholinergique de la contractilité détrusorienne in vitro par champ polarisé a par ailleurs été observée significativement réduite avec l'âge suggérant donc qu'une des explications soit une modification du phénotype contractile avec l'âge [35]. Il existe ainsi une réduction de la neurotransmission cholinergique sensible à l'atropine de la volée excitatrice parasympathique de la vessie sénile chez l'homme et l'animal [23,36]. Cette réduction est ainsi conforme aux observations à l'étage ultrastructural d'une réduction des neurones fixant pour l'acétylcholine estérase (AChE) au sein des plexus intramuraux chez le cochon d'âge [37].

La réponse musculaire à la stimulation muscarinique n'a en revanche pas été observée modifiée avec l'âge chez l'homme [35,38], et en dépit des résultats divergents chez l'animal en fonction de la souche étudiée [23,31,32,36,39].

En synthèse, les résultats chez l'homme permettent d'observer une modification du phénotype contractile

par modification de la neurotransmission NANC, mais ne permettent pas d'observer de modifications majeures de la réponse neurovégétative muscarinique avec l'âge sur la contractilité détrusorienne. Ces observations sont conformes au développement d'une hyperactivité détrusorienne avec l'âge et suggèrent que d'autres mécanismes soient à explorer dans la genèse de l'hypocontractilité per-mictionnelle de la vessie sénile.

Perturbations du message afférent

Puisque l'efficacité de la contraction détrusorienne per-mictionnelle est sous-tendue par l'intégrité des boucles réflexes à partir de l'ensemble des afférences pelviennes, toute lésion de ces dernières est en mesure de générer une perte de l'efficacité contractile en amplitude et durée [40]. Le seuil d'initiation du réflexe mictionnel et son entretien sont sous dépendance de l'intensité de l'activité afférente.

Dans les études chez l'homme ou le délai de survenue du premier besoin en cystomanométrie est pris comme témoin de l'intégrité du message afférent, ce paramètre pris isolément voit sa valeur augmentée avec l'âge [22]. Cette relation âge-dépendante entre hypoactivité vésicale et augmentation du seuil sensitif mictionnel reste également observée chez des patients non obstrués ou indemnes de pathologie neurologique [41], et ce lien persiste dans les études qui contrôlent d'autres facteurs confondants liés aux comorbidités, à la polymédication ou au statut estrogénique chez la femme [42]. L'absence de dégradation associée chez ces patients des indices de force expulsive du détrusor (comme le Watt factor [5]) suggère que l'altération des seuils sensitifs au déclenchement de la miction relève pour une part d'une perturbation du traitement central du réflexe mictionnel et fournit une explication à la présence d'un résidu post-mictionnel par défaut d'entretien. Les structures impliquées pourraient concerner certains neurones du centre pontique de la miction [43], mais également l'insula dont l'activation est réduite avec le remplissage chez le sujet âgé et dont on connaît le rôle dans l'intégration des sensations subjectives [44]. De multiples arguments chez le rat âgé suggèrent une réduction du contingent de fibres C afférentes modulant le réflexe mictionnel, tels que la modulation du seuil mictionnel après capsaïcine [45], les modifications avec l'âge de la fixation pour les substances peptidergiques [46] ou la réduction de la pression détrusorienne maximale par stimulation des nerfs pelviens [47].

D'autres mécanismes sont cités pour amplifier la perte du gain du signal afférent tels que les modifications des propriétés tissulaires de la vessie et de l'urètre avec l'âge [25,48], celles-ci affectant les constantes de tension/longueur et d'élasticité de la paroi vésicale et de l'urètre. Pour tester cette hypothèse, un modèle théorique de modifications des propriétés de tension/longueur en conditions passives est extrapolée à partir de l'étude de la compliance instantanée de vessies jeunes et âgées [40]. Dans ce modèle, le niveau de tension pariétale requis pour générer un signal afférent survient à un volume plus important chez le sujet âgé et génère une activation moindre des afférences vésicales. A contrario, une fois le réflexe mictionnel engagé, un faible volume mictionnel émis réduit de façon drastique le niveau du signal afférent dès réduction du niveau de tension pariétale.

Les propriétés pseudo-neuronales de l'urothélium lui confèrent un rôle possible dans la modification du message afférent du sujet âgé. Plusieurs modifications dans la structure et la fonction de l'urothélium sont observées avec l'âge. Les études histologiques mettent en évidence un amincissement de l'urothélium avec l'âge [23] avec présence de dépôts granuleux, de vésicules discoïdes, de corps denses et de vacuoles dans la couche des cellules en ombrelle. Il est aussi observé une augmentation du stress oxydatif dans les cellules urothéliales en culture chez la souris mâle [49], avec en conséquence une surexpression de récepteurs vanilloïdes qui interviennent dans la nature du signal afférent. Ces modifications ultrastructurales s'associent à des modifications de la neuromédiation chimique au sein de l'urothélium, du sous-urothélium et des cellules interstitielles avec en conséquence des altérations de la transduction mécano-chimique [35].

Comorbidités associées au vieillissement et contribuant à l'hypoactivité détrusorienne

L'ischémie

Il existe des modifications de la perfusion tissulaire affectant l'ensemble du bas appareil urinaire avec l'âge et tenues pour responsables de générer à la fois une hyperactivité détrusorienne et une hypocontractilité détrusorienne [50]. Si l'athérosclérose est désormais bien identifiée comme cause de développement de symptômes du bas appareil urinaire dans les deux sexes [51], l'implication des processus d'ischémie reperfusion dans la genèse d'une hypocontractilité détrusorienne chez l'homme est mal connue. L'ischémie chronique de la vessie dans les modèles animaux d'athérosclérose détermine une évolution d'hyperactivité vésicale vers une HD [52]. Un ensemble de modifications de la vascularisation sont ainsi observées avec l'âge au niveau moléculaire, cellulaire, ultrastructural, fonctionnel, et ceci en dehors de toute pathologie intercurrente qui pourrait constituer un facteur confondant comme l'athérosclérose. Cette responsabilité de l'ischémie dans la genèse de l'hypocontractilité détrusorienne vient d'être suggérée récemment en démontrant que les animaux cumulant à la fois des lésions endothéliales d'athérosclérose et une baisse de la perfusion tissulaire expérimentalement induite présentaient une HD significativement plus avancée lorsque comparés au groupe des lésions d'athérosclérose isolées [53]. Une relation étroite est bien retrouvée entre réduction du débit de perfusion tissulaire du détrusor et réduction de la compliance vésicale [54], suggérant que l'ischémie puisse être à l'origine de remaniements structuraux de la paroi vésicale générant des perturbations à la fois neurogènes et myogènes. L'association d'une ischémie chronique avec des cycles répétés d'ischémie reperfusion génèrent un stress oxydatif responsable d'une dénervation de la paroi vésicale [55], d'une apoptose musculaire lisse [56] avec expression de molécules pro-inflammatoires et de neurotrophines comme la substance P ou le Nerve growth factor [55] et une augmentation de l'infiltration collagène [53]. L'histoire naturelle de l'installation de ces modifications reste encore à préciser, mais dépend au moins pour partie de la durée d'évolution et la sévérité du processus pathologique [53,57].

Obstruction sous-vésicale

Le syndrome obstructif est classiquement décrit comme une cause première de développement d'une décompensation de l'activité contractile du détrusor, notamment chez l'homme lors de l'évolution naturelle de l'hypertrophie prostatique. Ainsi, les constatations historiques de remaniements histomorphologiques associés à l'obstacle [28,58] ont été récemment confirmées pour correspondre à un tableau de décompensation contractile sur obstacle et corrélées à l'âge [59]. Ces modifications intéressent la taille de la cellule musculaire lisse, sa forme, l'organisation des fascicules et l'organisation collagène. Différentes étapes pouvaient être décrites dans ce processus de décompensation contractile sur obstacle expérimental chez l'animal [60]. Ainsi, lors de la phase compensée de l'activité contractile sur obstacle expérimental [61], le détrusor présente une augmentation de sa masse avec hypertrophie des cellules musculaires, puis l'installation en phase de décompensation contractile d'une perte musculaire associée à une infiltration collagène et un aspect de perte axonale. Ce mécanisme compensatoire décrit chez l'homme en réponse à une majoration de l'obstacle prostatique est également supposé chez la femme avec l'avancée en âge. Les paramètres de contractilité et de résistance urétrale sont ainsi fortement corrélés par modélisation de l'instantané mictionnel chez la femme et quel que soit la tranche d'âge [7]. Pour autant, s'il est désormais admis que tous les patients obstrués ne développeront pas une HD, tous les patients avec HD ne sont pas obstrués [38].

Il apparaît donc que l'obstruction ne pouvait constituer un facteur exclusif de décompensation de l'activité contractile avec l'âge et que d'autres facteurs lui soient associés. Parmi les causes associées, il existe des observations concordantes chez l'animal pour une association entre hyperactivité vésicale, réduction du débit de perfusion tissulaire de la paroi vésicale et obstruction [62,63]. Les conséquences hémodynamiques de l'obstacle s'installent rapidement avec l'obstruction. Il existe ainsi une augmentation de la forme analogue de la NO synthase (iNOS) chez l'animal en réponse à une obstruction expérimentale afin de générer une vasodilatation compensatoire à la diminution du débit de perfusion [64]. La diminution de la réponse contractile sous-champ polarisé et sous stimulation cholinergique indique de plus que c'est le contingent nerveux effecteur cholinergique qui est particulièrement concerné par cette privation d'oxygénation tissulaire. La responsabilité des mécanismes d'ischémie reperfusion secondaires à l'obstacle sont également probables chez l'homme, puisque les études immunohistochimiques ont mis en évidence la présence d'HIF- α , marqueur cellulaire d'hypoxie tissulaire, au niveau des cellules stromales dans les préparations de détrusor de patients obstrués [65] avec raréfaction des nerfs fixant pour l'acétylcholinestérase [66].

De façon concurrente à l'obstacle sous-vésical, des modifications de la coordination urétrovésicale observées avec l'âge chez l'animal pourraient constituer une cause d'obstruction chez l'homme dans les deux sexes. Les modèles animaux âgés mettent en évidence des anomalies de la coordination urétrovésicale [33], cette dernière sous-tendue par des variations âge dépendant de l'isoforme et de la densité en récepteurs bêta-adrénériques [67].

Hyperactivité détrusorienne

Des arguments à la fois cliniques, épidémiologiques et issues de l'expérimentation animale concordent pour des liens de causalité entre hyperactivité vésicale avec ou sans hyperactivité détrusorienne et hypoactivité vésicale/hypocontractilité détrusorienne chez la personne âgée. La symptomatologie clinique des deux tableaux y reste peu spécifique avec des symptômes pouvant être communs (pollakiurie et nycturie) et ce sont les études urodynamiques qui rapportent d'une part, la fréquence de l'association hyperactivité détrusorienne avec hypocontractilité détrusorienne [16,18,19,34,68,69], d'autre part, leur installation

selon le même seuil d'âge dans les deux sexes [16,19,70] et en l'absence de tout obstacle [16]. Ainsi, chez l'homme non obstrué, l'incidence de l'hyperactivité détrusorienne avec hypocontractilité augmente tandis que la proportion de patients non symptomatiques se réduit avec l'avancée en âge [19,71] et celle-ci semble indépendante des autres facteurs étiologiques responsables d'hyperactivité vésicale [72]. Pour autant, l'installation d'une hypocontractilité détrusorienne est également observée dans le cours évolutif d'autres cadres étiopathogéniques d'hyperactivité vésicale (diabète, obstacle sous-vésical, maladies neurologiques centrales et périphériques), posant ainsi la question de

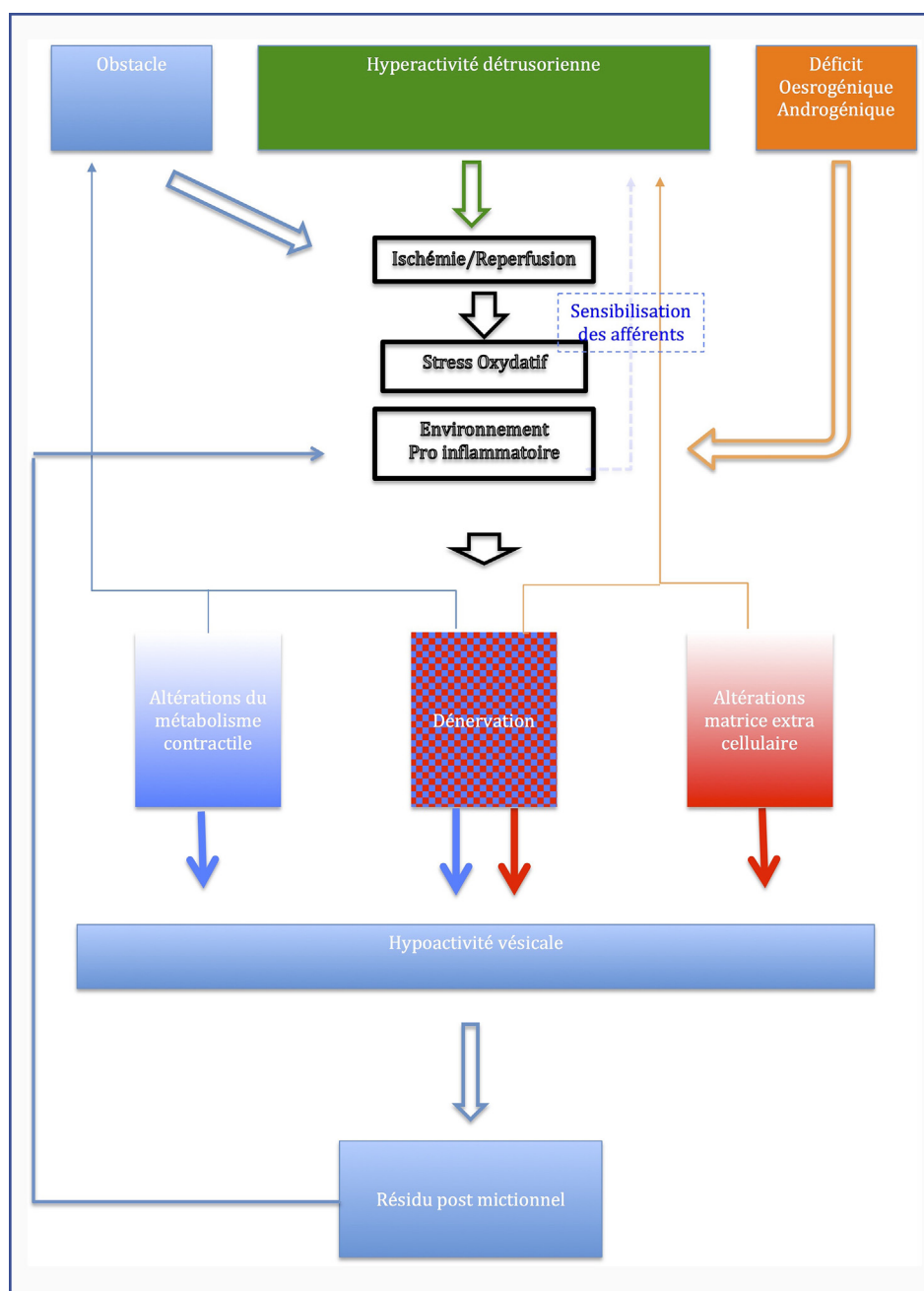


Figure 1. Schéma illustrant les relations établies entre les différentes constatations associées à l'hypoactivité vésicale et hors comorbidités associées.

la responsabilité respective du vieillissement, de la durée d'évolution de l'hyperactivité détrusorienne ou de celle du processus causal. Dans la seule étude prospective évaluant les propriétés contractiles *in vitro* de préparations de détrusor dans quatre groupes de patients documentés sur le plan urodynamique, Fry et al. [73] observent une réduction âge dépendant de l'amplitude de la contraction détrusorienne exclusivement chez les patients porteurs d'une hyperactivité détrusorienne, qu'il existe ou non une obstruction documentée. La durée d'évolution de l'hyperactivité détrusorienne n'est pas contrôlée dans cette étude comme facteur possible d'évolution vers une hypocontractilité, mais la différence significative des moyennes d'âge par groupe suggère bien un effet combiné de l'âge et de la durée évolutive de l'hyperactivité détrusorienne dans le développement d'une hypocontractilité détrusorienne chez la personne âgée.

Un des mécanismes supposés de l'hypocontractilité du sujet âgé hyperactif est une dénervation progressive du détrusor en raison de la réduction de la composante neuromédiée de la contraction [73,74].

Les anomalies cinétiques de la paroi vésicale, les modifications de l'organisation stérique de la vessie [75], l'efficacité (amplitude et durée) et la désynchronisation de l'activité contractile lors de la phase mictionnelle pourraient constituer des substrats pour une hypocontractilité présente dès les premiers stades évolutifs de toute hyperactivité détrusorienne et indépendamment du contexte étiopathogénique.

Un autre mécanisme causal d'hypocontractilité chez le sujet âgé hyperactif est fourni par l'ischémie chronique. Ainsi, le cycle alterné de hautes pressions générées par l'hyperactivité détrusorienne et de relaxations associées ou non à une fuite crée les conditions parfaites d'un état d'ischémie reperfusion avec production de radicaux libres (cf Fig. 1). Plusieurs arguments renforcent l'hypothèse que la sévérité de l'ischémie chronique constitue un paramètre critique pour le passage d'un tableau d'hyperactivité détrusorienne isolée à une hyperactivité détrusorienne avec hypocontractilité détrusorienne.

Déficit estrogénique

Les effets connus des œstrogènes sur la trophicité et la maintenance de l'activité myogénique et neuronale indiquent que le déficit en œstrogènes pouvait s'inscrire comme une cause d'hypoactivité vésicale chez certaines personnes âgées. Les données épidémiologiques chez la femme relèvent un tournant évolutif de la contractilité compatible avec l'installation du déficit estrogénique de la ménopause [7]. Dans une étude rétrospective observationnelle de faible puissance dans une population de femmes âgées le résidu post-mictionnel était significativement moindre chez les femmes recevant des œstrogènes [76]. Les premières études ont confirmé qu'une ovariectomie chez la ratte détermine des modifications tissulaires du muscle détrusorien dans des délais constants avec la suppression estrogénique comportant une raréfaction des éléments nucléés, une diminution de l'épaisseur des fascicules avec hypertrophie des myocytes [77]. Les effets du déficit estrogénique sur l'innervation sont également pressentis puisque l'administration d'œstrogène influe sur

la densité des récepteurs muscariniques du détrusor [78]. Les aspects ultrastructuraux de dégénérescence axonale et musculaire sous privation estrogénique prolongées chez l'animal [71] sont retrouvés chez la personne âgée présentant une hypocontractilité détrusorienne [79]. Les études tension longueur relèvent une réduction de 50 % de la contractilité détrusorienne à 4 mois de la privation estrogénique chez le rat sous stimulation cholinergique, à l'ATP et au potassium, suggérant ainsi un double mécanisme myogénique et neurogénique [71]. La réduction de la contractilité détrusorienne cystomanométrique par médiation muscarinique est en effet bien observée chez la ratte âgée, et celle-ci est bien réversible après estrogénothérapie substitutive chez ces dernières [80].

Chez l'homme, la place du déficit androgénique sur l'activité contractile du détrusor reste mal évaluée. Cependant, le déficit androgénique après castration chez le rat modifie la taille des neurones parasympathiques pelviens [81] et suscite une forte immunoréactivité aux récepteurs androgéniques au niveau des ganglions rachidiens postérieurs des afférences primaires pelviennes déprimée après castration chez le rat [82].

Iatrogénie

La polymédication fréquente chez le sujet âgé peut participer, en soi, à la genèse d'une hypoactivité détrusorienne en particulier via les traitements à effet anticholinergique comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques ou les traitements antiparkinsoniens [83]. Dans une autre mesure, les chirurgies pelviennes, en particulier carcinologiques, peuvent, par lésions des plexus pelviens et hypogastriques, être vectrices d'hypoactivité détrusorienne chez le sujet âgé.

Conclusion

En l'état des définitions actuelles, les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer le rôle du vieillissement *per se* dans l'apparition d'une hypoactivité détrusorienne bien que celui-ci semble impliqué par le biais de perturbations myogènes et neurogènes.

L'hyperactivité détrusorienne et l'hypoactivité vésicale détrusorienne ne sont pas des manifestations spécifiques de processus pathologiques distincts, mais probablement l'expression d'un seul et même trouble du bas appareil urinaire répondant à des stades évolutifs différents et secondaires à de nombreux facteurs étiopathogéniques qui en modulent les caractéristiques évolutives et leur expression clinique. Cette hypothèse physiopathologique permet d'expliquer la prévalence de l'hypoactivité avec l'âge, la similitude des mécanismes de décompensation contractile dans les différents cadres étiopathogéniques connus, la fréquence de l'obstruction intervenant tantôt comme cause ou facteur aggravant de la décompensation contractile. En dehors de ce cadre spécifique d'HAV avec HD, l'hypoactivité vésicale de la personne âgée est, au moins pour partie, la conséquence des comorbidités qui interviennent comme facteur déclenchant ou aggravant d'une hypocontractilité compensée (ex : diabète, athérosclérose, carence estrogénique, polymédication, ...).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
- [2] Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition – multimorbidity. *JAMA* 2012;307:2493–4.
- [3] Taylor 3rd JA, Kuchel GA. Detrusor underactivity: clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1920–32.
- [4] Osman NI, Chapple CR, Abrams P, Dmochowski R, Haab F, Nitti V, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology and diagnosis. *Eur Urol* 2014;65:389–98.
- [5] Griffiths DJ. Pressure-flow studies of micturition. *Urol Clin North Am* 1996;23:279–97.
- [6] Schafer W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. *World J Urol* 1995;13:47–58.
- [7] Valentini FA, Nelson PP, Zimmern PE, Robain G. Detrusor contractility in women: Influence of ageing and clinical conditions. *Prog Urol* 2016;26:425–31.
- [8] Sullivan MP, DuBeau CE, Resnick NM, Cravalho EG, Yalla SV. Continuous occlusion test to determine detrusor contractile performance. *J Urol* 1995;154:1834–40.
- [9] Sorel MR, Reitsma HJ, Rosier PF, Bosch RJ, de Kort LM. Uroflowmetry in healthy women: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2016.
- [10] Zimmern P, Litman HJ, Nager CW, Lemack GE, Richter HE, Sirls L, et al. Effect of aging on storage and voiding function in women with stress predominant urinary incontinence. *J Urol* 2014;192:464–8.
- [11] Noguchi N, Chan L, Cumming RG, Blyth FM, Handelsman DJ, Waite LM, et al. Natural history of non-neurogenic overactive bladder and urinary incontinence over 5 years in community-dwelling older men: the concord health and aging in men project. *Neurourol Urodyn* 2017;36:443–8.
- [12] Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. *J Urol* 1991;145:810–2.
- [13] Jorgensen JB, Jensen KM, Mogensen P. Age-related variation in urinary flow variables and flow curve patterns in elderly males. *Br J Urol* 1992;69:265–71.
- [14] Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, Mian C, Klingler CH, Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology* 1998;51:206–12.
- [15] Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.
- [16] Sieber CC. Frailty – from concept to clinical practice. *Exp Gerontol* 2017;87:160–7.
- [17] Smith NK, Albazzaz MK. A prospective study of urinary retention and risk of death after proximal femoral fracture. *Age Ageing* 1996;25:150–4.
- [18] Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* 1987;257:3076–81.
- [19] Ameda K, Sullivan MP, Bae RJ, Yalla SV. Urodynamic characterization of nonobstructive voiding dysfunction in symptomatic elderly men. *J Urol* 1999;162:142–6.
- [20] Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology* 1997;50:25–32 [discussion 33–25].
- [21] Al-Hayek S, Thomas A, Abrams P. Natural history of detrusor contractility – minimum ten-year urodynamic follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2004:101–8.
- [22] Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated detrusor underactivity. *BJU Int* 2005;96:1295–300.
- [23] Zhao W, et al. Impaired bladder function in aging male rats. *J Urol* 2010;184:378–85.
- [24] Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol* 1993;150:1657–67.
- [25] Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E. Quantitative morphometry of the adult human bladder. *J Urol* 1992;148:414–7.
- [26] Susset JG, Servot-Viguiet D, Lamy F, Madernas P, Black R. Collagen in 155 human bladders. *Invest Urol* 1978;16:204–6.
- [27] Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *J Urol* 1997;157:1814–22.
- [28] Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993;150:1681–95.
- [29] Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective controlled quantitative study of ultrastructural changes in the underactive detrusor. *J Urol* 2003;169:1374–8.
- [30] Daly DM, Nocchi L, Liaskos M, McKay NG, Chapple C, Grundy D. Age-related changes in afferent pathways and urothelial function in the male mouse bladder. *J Physiol* 2014;592:537–49.
- [31] Gomez-Pinilla PJ, Pozo MJ, Camello PJ. Aging differentially modifies agonist-evoked mouse detrusor contraction and calcium signals. *Age (Dordr)* 2011;33:81–8.
- [32] Lluet P, et al. Functional and morphological modifications of the urinary bladder in aging female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R964–72.
- [33] Yu HJ, Wein AJ, Levin RM. Age-related differential susceptibility to calcium channel blocker and low calcium medium in rat detrusor muscle: response to field stimulation. *Neurourol Urodyn* 1996;15:563–76.
- [34] Groen J, Van Mastrigt R, Bosch R. Neurogenic modulation of micturition: the relation between stimulation intensity and the maximum shortening velocity of the guinea pig detrusor muscle. *J Urol* 1995;153:228–32.
- [35] Yoshida M, et al. Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol* 2001;36:99–109.
- [36] Lluet P, Deplanne V, Heudes D, Bruneval P, Palea S. Age-related changes in urethrovesical coordination in male rats: relationship with bladder instability? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R1287–95.
- [37] Mizuno MS, Pompeu E, Castelucci P, Liberti EA. Age-related changes in urinary bladder intramural neurons. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:141–8.
- [38] Wuest M, et al. Cholinergic and purinergic responses in isolated human detrusor in relation to age. *J Urol* 2005;173:2182–9.
- [39] Yu HI, Wein AJ, Levin RM. Contractile responses and calcium mobilization induced by muscarinic agonists in the rat urinary bladder: effects of age. *Gen Pharmacol* 1997;28:623–8.
- [40] Smith PP. Aging and the underactive detrusor: a failure of activity or activation? *Neurourol Urodyn* 2010;29:408–12.

- [41] Smith PP, Chalmers DJ, Feinn RS. Does defective volume sensation contribute to detrusor underactivity? *Neurourol Urodyn* 2015;34:752–6.
- [42] Collas DM, Malone-Lee JG. Age-associated changes in detrusor sensory function in women with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7:24–9.
- [43] Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ogawa Y. Central nervous control of micturition and urine storage. *J Smooth Muscle Res* 2005;41:117–32.
- [44] Griffiths D, Tadic SD, Schaefer W, Resnick NM. Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women. *Neuroimage* 2007;37:1–7.
- [45] Chai TC, Andersson KE, Tuttle JB, Steers WD. Altered neural control of micturition in the aged F344 rat. *Urol Res* 2000;28:348–54.
- [46] Nakayama H, Noda K, Hotta H, Ohsawa H, Hosoya Y. Effects of aging on numbers, sizes and conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of the pelvic nerve in rats. *J Auton Nerv Syst* 1998;69:148–55.
- [47] Hotta H, Morrison JF, Sato A, Uchida S. The effects of aging on the rat bladder and its innervation. *Jpn J Physiol* 1995;45:823–36.
- [48] Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA, Kirby RS. The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. *Br J Urol* 1986;58:378–81.
- [49] Nocchi L, Daly DM, Chapple C, Grundy D. Induction of oxidative stress causes functional alterations in mouse urothelium via a TRPM8-mediated mechanism: implications for aging. *Aging Cell* 2014;13:540–50.
- [50] Pinggera GM, et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using color Doppler ultrasonography. *BJU Int* 2008;102:470–4.
- [51] Ponholzer A, Temml C, Wehrberger C, Marszalek M, Madersbacher S. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2006;50:581–6.
- [52] Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Satoji Y, Shiomi M. The effects of chronic hyperlipidemia on bladder function in myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHLMI) rabbits. *Neurourol Urodyn* 2010;29:1350–4.
- [53] Nomiya M, et al. Progressive vascular damage may lead to bladder underactivity in rats. *J Urol* 2014;191:1462–9.
- [54] Kershen RT, Azadzi KM, Siroky MB. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. *J Urol* 2002;168:121–5.
- [55] Azadzi KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2007;178:710–5.
- [56] Azadzi KM, Yalla SV, Siroky MB. Human bladder smooth muscle cell damage in disturbed oxygen tension. *Urology* 2011;78(967):e915–69.
- [57] Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. *Neurourol Urodyn* 2014;33:54–8.
- [58] Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective evaluation of detrusor ultrastructural changes in bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003;91:360–4.
- [59] Blatt AH, Brammah S, Tse V, Chan L. Transurethral prostate resection in patients with hypocontractile detrusor – what is the predictive value of ultrastructural detrusor changes? *J Urol* 2012;188:2294–9.
- [60] Levin RM, Longhurst PA, Barasha B, McGuire EJ, Elbadawi A, Wein AJ. Studies on experimental bladder outlet obstruction in the cat: long-term functional effects. *J Urol* 1992;148:939–43.
- [61] Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol* 2000;163:1349–56.
- [62] Azadzi KM, Pontari M, Vlachiotis J, Siroky MB. Canine bladder blood flow and oxygenation: changes induced by filling, contraction and outlet obstruction. *J Urol* 1996;155:1459–65.
- [63] Greenland JE, Brading AF. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol* 2001;165:245–8.
- [64] Lemack GE, Zimmern PE, Vazquez D, Connell JD, Lin VK. Altered response to partial bladder outlet obstruction in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *J Urol* 2000;163:1981–7.
- [65] Koritsiadis G, et al. Immunohistochemical estimation of hypoxia in human obstructed bladder and correlation with clinical variables. *BJU Int* 2008;102:328–32.
- [66] Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol* 1986;136:501–4.
- [67] Iaina A, Serban I, Kapuler S, Gavendo S, Lindner A, Eliahou HE. Beta-adrenergic receptors in the urinary bladder of adult and developing rats. *Isr J Med Sci* 1988;24:237–40.
- [68] de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 2):S25–40.
- [69] Aizawa N, Homma Y, Igawa Y. Characteristics of lower urinary tract dysfunction and bladder afferent nerve properties in type 2 diabetic goto-kakizaki rats. *J Urol* 2013;189:1580–7.
- [70] Jeong SJ, et al. Prevalence and clinical features of detrusor underactivity among elderly with lower urinary tract symptoms: a comparison between men and women. *Korean J Urol* 2012;53:342–8.
- [71] Zhu Q, et al. Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility: evidence in ovariectomized rodents. *J Urol* 2001;166:1136–41.
- [72] Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA, Moore KN. Urge incontinence and impaired detrusor contractility in the elderly. *Neurourol Urodyn* 2002;21:126–31.
- [73] Fry CH, Bayliss M, Young JS, Hussain M. Influence of age and bladder dysfunction on the contractile properties of isolated human detrusor smooth muscle. *BJU Int* 2011;108:E91–6.
- [74] Bayliss M, Wu C, Newgreen D, Mundy AR, Fry CH. A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol* 1999;162:1833–9.
- [75] Bross S, Braun PM, Michel MS, Juoenemann KP, Alken P. Bladder wall tension during physiological voiding and in patients with an unstable detrusor or bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003;92:584–8.
- [76] Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004;171:768–70.
- [77] Hashimoto T, Ishigooka M, Zermann DH, Sasagawa I, Nakada T. Effects of estrogen and progesterone on urinary bladder in female rabbit: evaluation by quantitative morphometric analysis. *Urology* 1999;53:642–6.
- [78] Shapiro E. Effect of estrogens on the weight and muscarinic cholinergic receptor density of the rabbit bladder and urethra. *J Urol* 1986;135:1084–7.
- [79] Haferkamp A, Dorsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. III. Intrinsic detrusor innervation. *J Urol* 2003;169:555–62.
- [80] Watanabe T, Matsumoto M, Toji S, Miyagawa I. Effects of estrogen on age-related changes in muscarinic responsiveness of the urinary bladder and lumbosacral dorsal root

- ganglion cells in female rats. *Mol Cell Biochem* 2008;318: 53–61.
- [81] Keast JR, Saunders RJ. Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. *Neuroscience* 1998;85:543–56.
- [82] Keast JR, Gleeson RJ. Androgen receptor immunoreactivity is present in primary sensory neurons of male rats. *Neuroreport* 1998;9:4137–40.
- [83] Osman NI, Chapple CR. Contemporary concepts in the aetiopathogenesis of detrusor underactivity. *Nat Rev Urol* 2014;11(11): 639–48.