

# Utilisation de la toxine botulinique de type A (BoNT-A) lors d'une hyperactivité neurogène du détrusor

Brigitte Schurch<sup>a</sup>, Abdul Al-Khodairy<sup>b</sup>, Ulf Bersch<sup>c</sup>, Fiona Burkhard<sup>d</sup>, Daniel Engeler<sup>e</sup>, Christophe Hugonnet<sup>f</sup>, Christian Kätterer<sup>g</sup>, Jürgen Pannek<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Paraplegikerzentrum Uniklinik Balgrist, Zürich, <sup>b</sup> Clinique Romande de Réadaptation-suvacare, Sion, <sup>c</sup> Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil, <sup>d</sup> Inselspital, Bern, <sup>e</sup> Kantonsspital, St. Gallen, <sup>f</sup> Bulle, <sup>g</sup> REHAB, Basel, <sup>h</sup> Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil

## Introduction

La toxine botulinique de type A (BoNT-A) a défini-tivement sa place dans les algorithmes thérapeu-tiques des troubles fonctionnels neurogènes des voies urinaires inférieures. Schurch et al. [1] ont été les premiers à décrire l'injection de cette toxine directement dans le muscle détrusor lors d'une hyperactivité vésicale neurogène (HD-n) résistante aux antimuscariniques. Depuis, selon une revue récente, 53 articles importants sur l'utilisation de la BoNT-A dans les troubles fonctionnels vésicaux neurogènes ont été publiés [2]. Parmi eux, 24 étaient des travaux originaux ayant documenté l'utilisation de la BoNT-A chez un total de 1167 patients. Des 29 articles de synthèse sur ce sujet, 18 ont été publiés ces deux dernières années.

Des études cliniques de phase 3 sont en cours. Elles ont comme objectif de faire admettre l'utilisation de la BoNT-A dans le traitement de l'HD-n, en plus des indications actuellement admises. En effet, une telle utilisation représente actuellement une indication «off-label». Cet article a pour but de fournir des informations sur l'état actuel des connaissances et l'importance éventuelle d'un tel traitement.

## Comment la BoNT-A agit-elle?

La BoNT-A est un inhibiteur extrêmement efficace de la sécrétion d'acétylcholine. Après une injection, la BoNT-A agit localement et provoque un blocage de la transmission neuromusculaire. Il en résulte une paralysie flasque, prolongée mais réversible, aussi bien du muscle strié que du muscle lisse. Des études récentes indiquent que la BoNT-A pourrait aussi moduler la partie afférente du réflexe du détrusor [3].

## Quelle est la place de la BoNT-A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor?

La vessie hyperactive (OAB) est un tableau clinique fréquent. Elle est définie par un besoin impérieux d'uriner (impériosité), une fréquence mictionnelle accrue et une nycturie, avec ou sans incontinence, laquelle diminue significativement la qualité de vie. L'hyperactivité du détrusor (HD) a une définition urodynamique; elle est caractérisée par des contractions involontaires, spontanées ou provoquées de la musculature vésicale pendant la phase de remplissage. L'HD est subdivisée en hyperactivité neurogène (HD-n), lorsqu'une cause neurologique peut être mise en évidence, et en hyperactivité idiopa-

thique, lorsqu'aucune cause ne peut être identifiée. L'hyperactivité neurogène (HD-n) est particulière-ment fréquente chez les patients présentant d'autres troubles neurogènes, non seulement suite à des lésions supra-sacrées (par exemple post-trauma-tiques, congénitales) ou à des lésions cérébrales (par exemple sclérose en plaques, maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral, atrophie multisysté-mique), mais aussi dans les cas de neuropathies périphériques (par exemple diabète sucré). L'HD-n peut entraîner une atteinte rénale et par là, une di-minution de l'espérance de vie. Les patients sont souvent atteints d'incontinence par impériosité, la-quelle compromet durablement la qualité de vie.

Le mode thérapeutique privilégié est l'administra-tion de substances antimuscariniques et, si néces-saire, la vidange de la vessie par (auto-) cathété-risme aseptique intermittent. Toutefois, le traitement anti-muscarinique n'est souvent pas en mesure d'assu-rer une diminution suffisante de la pression intra-vésicale et une continence entre les vidanges. En outre, des effets secondaires systémiques impor-tants apparaissent chez de nombreux patients.

Les alternatives disponibles actuellement sont l'injection de BoNT-A dans le muscle vésical, la neuromodulation sacrée, la rhizotomie sacrée, l'électrostimulation (stimulateur de Brindley), l'aug-mentation de volume de la vessie ou la dérivation supravésicale des urines. A l'exception de l'injec-tion de BoNT-A, toutes les alternatives sont des in-terventions chirurgicales associées à des risques substantiels. Et, à l'exception de la neuromodula-tion sacrée, elles sont irréversibles.

## Comment le traitement par la BoNT-A est-il réalisé?

La décision thérapeutique ne peut pas être prise uniquement sur la base de la maladie neurologique sous-jacente, mais elle nécessite un diagnostic mé-dical spécialisé minutieux. Une rétention urinaire, au moins temporaire, pouvant survenir, il faut as-surer avant l'utilisation de la BoNT-A la dérivation des urines après l'intervention (établissement d'un cathété-risme intermittent ou garantie d'une déri-vation par cathéter chez les patients ne pouvant procéder à une vidange spontanée suffisante de la vessie). Les patients doivent être informés du délai d'action, de la durée de celle-ci, du risque de ré-tention urinaire passagère, même lorsqu'on ne souhaite pas obtenir une relaxation vésicale com-plète, ainsi que des complications possibles et du caractère «off-label» de la substance.

En Suisse, deux produits à base de BoNT-A, Botox® et Dysport®, sont déjà homologués dans d'autres indications. Ces produits de firmes différentes se différencient par leur fabrication, leur formule et leur courbe dose-efficacité; les unités ne sont donc pas transférables. Les indications suivantes se rapportent en premier lieu au produit Botox®, étant donné l'état des données.

L'injection dans le muscle détrusor peut être faite en ambulatoire, en clinique de jour ou en milieu hospitalier. La BoNT-A diluée avec une solution de chlorure de sodium physiologique est injectée dans la musculature vésicale par voie transurétrale, au niveau de 20-40 sites selon la quantité de Botox® utilisée. Le délai d'action clinique attendu est de 7 à 10 jours. Ensuite, les antimuscariniques encore pris peuvent être progressivement réduits ou arrêtés. De nombreuses études montrent une diminution effective de la pression intravésicale ainsi qu'une augmentation nette de la capacité vésicale à la cystométrie [4]. L'effet d'une administration unique de BoNT-A peut persister pendant plusieurs mois et jusqu'à un an. La qualité de vie augmente fortement [5].

Le traitement peut être répété lorsque la patiente/le patient rapporte une diminution de son efficacité et que ceci peut être documenté. Il ne faut pas que l'intervalle entre les injections soit inférieur à 3 mois.

### Quelles sont les éventuelles complications et contre-indications?

Après des injections de BoNT-A dans la musculature vésicale, des effets secondaires systémiques importants n'ont été décrits que dans des cas isolés. Il faut attirer l'attention des patientes/patients sur la possibilité de la survenue d'une faiblesse musculaire et ainsi de déclenchement d'une diplopie, de troubles respiratoires ou de la déglutition. Dans ce cas, ils doivent consulter sans délai leur urologue traitant ou se rendre dans un hôpital ayant l'expérience des traitements par la BoNT-A. Les autres complications possibles sont les infections urinaires et une hématurie.

Les informations des fabricants à l'attention des médecins mentionnent en outre les contre-indications et interactions possibles suivantes: hypersensibilité connue à la toxine du Clostridium botulinum de type A ou à d'autres composants de la solution injectable, troubles généraux de l'activité musculaire (par ex. myasthénie grave ou syndrome

de Lambert-Eaton). Vu l'absence de données correspondantes, le traitement par la BoNT-A est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

### Quel jugement en découle-t-il aujourd'hui?

L'objectif thérapeutique dans l'hyperactivité vésicale d'origine neurogène est la normalisation de la fonction de stockage des urines qui assure la protection de l'appareil urinaire supérieur et l'obtention d'une continence. Les expériences effectuées jusqu'ici révèlent qu'en l'absence d'efficacité des antimuscariniques, l'injection de BoNT-A dans le muscle détrusor s'avère être une option efficace, s'accompagnant de peu d'effets secondaires. Conformément à notre expérience d'utilisateurs, la probabilité d'un échec thérapeutique est extrêmement faible lorsque l'indication est correctement posée. Bien que la toxine botulique de type A ne soit pas enregistrée pour des indications urologiques, cette possibilité devrait être envisagée avant de proposer aux patients d'importantes interventions chirurgicales. Les coûts du traitement sont à mettre en parallèle avec la meilleure qualité de vie, l'augmentation de la productivité chez les patients rendus aptes au travail, l'économie des ressources, la réduction des antimuscariniques et des antibiotiques, ainsi que les économies nettes en produits/garnitures nécessités par l'incontinence. Une étude provenant d'Angleterre qui a analysé les coûts globaux atteste d'un bon rapport coût-efficacité [6].

### Divulgestion

#### Conflit d'intérêts

Les membres du groupe de travail traitent en routine des patients atteints d'HD-n. L'utilisation de la BoNT-A, en particulier de Botox®, disponible en Suisse depuis 1994, leur est familière. Il n'y a pas de conflit d'intérêts entre le panel d'experts et les fabricants des produits à base de BoNT-A disponibles en Suisse.

D. Engeler est «investigator sponsored clinical trial agreement» avec Allergan.

J. Pannek est membre du groupe «Neuro-Urologie Deutschland», financé par Allergan; coauteur d'une étude soutenue financièrement par Allergan.

B. Schurch a des contrats de consultant avec Allergan (Suisse, Etats-Unis), Astellas (Suisse) et Pfizer (Suisse; Royaume-Uni).

#### Références

- Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164:692-7.
- Dmochowski R, Sand KP. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int.* 2007; 99:247-62.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49:644-50.
- Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of

a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005;174:196-200.

- Karsenty G, Denys P, Amarencu G, de Seze M, Game P, Haab X, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol.* 2008; 53:275-87.

- Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IAO, Dakin HA, et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK center. *Eur Urol.* 2006;49:519-27.