Intérêt du changement de marque de toxine botulinique de type A (Botox® vers Dysport®) dans le traitement de l'hyperactivité détrsorienne neurogène en échappement d'un traitement par toxine botulinique de type A de marque Botox®

Florie Bottet

▶ **To cite this version:**

Florie Bottet. Intérêt du changement de marque de toxine botulinique de type A (Botox® vers Dysport®) dans le traitement de l'hyperactivité détrsorienne neurogène en échappement d'un traitement par toxine botulinique de type A de marque Botox®. Urologie et Néphrologie. 2015. dumas-01286739

HAL Id: dumas-01286739

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01286739

Submitted on 11 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Picardie Jules Verne

Thèse de doctorat en médecine

Soutenue le 11/09/2015 par

BOTTET Florie

Pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie, spécialité urologie

Intérêt du changement de marque de toxine botulinique de type A (Botox® vers Dysport®) dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène en échappement d'un traitement par toxine botulinique de type A de marque Botox®

Composition du jury :

Président du jury **: Pr Verhaeghe**

Directeurde thèse **: Pr Karsenty**

Membres du jury **: Pr Lechevallier**

Pr Doutrellot

Dr Ferré

N° de thèse : 2015 - 95

Table des matières

INTRODUCTION 11
Définitions 11
Physiopathologie 11
Traitements 12
La toxine botulique 14
Modalités des IID 15
OBJECTIF : Etude SWIBODY : Swich du Botox® vers le Dysport® 16
PATIENTS & METHODE 17
RESULTATS 18
DISCUSSION : 23
CONCLUSION 26
BIBLIOGRAPHIE 27
ANNEXE : 31
RESUME 34
ABSTRACT 35

Je dédicace cette thèse à mon père, le Dr Philippe Bottet, Urologue.

REMERCIEMENTS

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre VERHAEGHE
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Chirurgie générale)
Service de Chirurgie digestive et métabolique
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (DRIME)
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir épaulée et conseillée au cours de mon internat. Je suis particulièrement reconnaissante de l'attention et de l'écoute que vous m'avez porté durant mon cursus et de m'avoir aidée à aller au bout de mes projets et de ma formation.
Je tiens à rendre hommage à vos compétences professionnelles et humaines.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Directeur de thèse :Monsieur le professeur Gilles KARSENTY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Urologie)

Service d'Urologie et Transplantation Rénale, Hôpital La Conception - APHM

Par vos compétences professionnelles et votre dynamisme, vous étiez le mieux placé pour diriger ce travail et je vous remercie d'avoir accepté ce rôle (difficile!) de directeur de ma thèse.

Durant ces derniers mois, vous avez su parfaitement me guider dans ma recherche et mon analyse ainsi que dans la rédaction de mon travail.

Je suis arrivée dans le service d'urologie de la Conception avec mes doutes et mon vécu. Vous avez su me redonner confiance en moi et m'accorder la votre. Travailler à vos côtés pendant six mois a été un réel enrichissement, tant sur le plan professionnel que personnel, le tout dans une excellente ambiance.

Monsieur le Professeur LECHEVALLIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Urologie)

Chef du Service d'Urologie et Transplantation Rénale, Hôpital La Conception - APHM

Chef du Pole Centre de Gestion Blocs Opératoires et Chirurgie Ambulatoire Conception

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury thèse et je vous en suis profondément reconnaissante.

Vos compétences professionnelles et humaines m'ont permis de retrouver ma motivation pour terminer mon internat, et d'améliorer notablement mes connaissances en urologie.

Merci de m'avoir accueillie avec une grande sympathie dans votre service, de m'avoir toujours ouvert votre bureau et soutenue dans mes démarches.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique

Pôle "Autonomie"- CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce sujet sur les vessies neurologiques.

Recevez mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Agnès FERRE

Chef de clinique d'urologie dans le service d'urologie et transplantation rénale - CHU Amiens

Tu me fais l'honneur de juger mon travail.

Merci pour ta présence et ton soutien au cours de mon cursus. Je suis navrée que nous n'ayons pas eu plus l'occasion de travailler ensemble.

Je tiens également à remercier tous ceux et celles qui ont permis l'élaboration de ce travail : *Benoit Peyronnet (interne de Rennes), Dr Reiss Bénédicte (MPR Nantes), Benjamin Tremblais et Pauline Roulette (internes de Lyon), Dr Prévinaire (Centre Calvé, Berck-sur-Mer), Laurent Moulet et Hélène Loubon (IDE Conception,AP-HM), les secrétaires des services d'urologie et de MPR du CHU de la Conception (AP-HM), du CH de Hyères, des Hospices Civils de Lyon qui m'ont été d'une aide précieuse pour permettre de terminer mon recueil de données.*

Enfin je remercie tout particulièrement (comme l'OM, droit au but!):

- *Mon avocat, Maître Petetin Vianney, une pointure!*
- *Ma mère, Fabienne Bottet, ainsi que ma famille qui m'a toujours soutenue.*
- *Aude Jacquemain, ma "maman amiénoise", et également la meilleure IDE d'urologie du monde!*
- *Aux représentants des internes d'Amiens, Jérôme Pinot et Gautier/David Michel, sans qui je n'aurais pas pu avoir de formation correcte.*
- *Mes amies, d'Amiens, comme d'ailleurs: Xiao Li Xu, Maryam Assem, Agathe Fagart, Mathilde Coppin, Julia Assouline, Louise Boulart, Marie Cheuret, Julie Mangeot, Lauriane Hardeley, Sophie Guettier, Marianne Nicolas, Laure Métayer…*
- *L'équipe de l'UMCAUN, avec qui j'ai été "contrainte" de travailler pendant 6 mois, notamment Fabienne, Véronique et le Dr Presne*
- *Mes collègues de travail: Agnès Ferré, Allan Lipsker, Julien Lasselin, Xavier Delforge, Philippe De Sousa, Kévin Caillet, Thomas François, Thomas Forzini, Ludovic Viart, Dr Pillay*
- *Les IBODE du bloc Urologie d'Amiens: Nicole, Caroline, Marc, Jérémie, Valérie, Paula, Armelle, Laurence, Danielle…*
- *Au secrétariat d'urologie d'Amiens, particulièrement à Aline*
- *A tout le service d'urologie de la Conception, de mes cointernes (Pierre, Yoann, Nicolas, Kévin, Jennifer) aux chefs (Véronique, Akram, Thibaut, Sarah, Romain) en passant par Georgette, Karine et les IDE de consultation, du Bloc et du service, qui m'ont réellement redonné le goût et l'envie de mon métier, par leur accueil, leur gentillesse et leurs compétences*

INTRODUCTION

Définitions

L'International Continence Society a défini le "syndrome clinique d'hyperactivité vésicale" (HAV) par la survenue d'urgenturies (urgences mictionnelles: désir soudain, impérieux d'uriner) avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie (≥ 8 mictions/24h) ou à une nycturie (≥ 1 miction la nuit), hors contexte d'infection urinaire ou de pathologie locale organique évidente(1). Il est diagnostiqué cliniquement essentiellement à l'aide d'un calendrier mictionnel réalisé par le patient sur 24h minimum, comprenant le recueil des horaires des mictions ainsi que des volumes mictionnels jour et nuit, de la fréquence et de l'importance des épisodes d'incontinence, du nombre de protections utilisées, et/ou d'épisodes d'urgenturie.

Ce syndrome est associé à une hyperactivité détrusorienne (HD) lorsque à l'examen urodynamique, il existe des contractions détrusoriennes non inhibées (CDNI) pendant la phase de remplissage vésical, qui peuvent être spontanées ou provoquées mais qui ne peuvent être inhibées. Toute variation de pression non artéfactuelle (≥ 5 cm H_20) peut être considérée comme une contraction(1). L'hyperactivité détrusorienne est dite neurogène (HDN) lorsque cette anomalie urodynamique de la phase de remplissage vésical survient comme conséquence d'une lésion du système nerveux central (cerveau, moelle épinière) quel que soit sont type (congénital comme au cours des spina bifida , acquis et stable comme une lésion traumatique de la moelle épinière ou un accident vasculaire cérébral) ou acquis et progressif comme dans la sclérose en plaque (SEP) ou la maladie de Parkinson(2).

La prévalence de l'HDN est estimée à 58,2% (50.5–65.9) chez les patients souffrants de SEP et 58,6% (34,3-83,0) chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique. Elle augmente avec l'ancienneté de la maladie pour ces deux pathologie neuro-dégénératives progressives, 49,7% (37,3-62,2) parmi les blessés médullaires, et 64,7% (54,2-75,3) chez ceux ayant eu un AVC bien que celle ci régresse dans plus de 60% des cas dans l'année qui suit(3).

Physiopathologie

Les conséquences de l'HDN sont, sur le plan organique, un risque de dégradation de la fonction rénale par reflux vésico-urétéral et d'infections de l'appareil urinaire lorsqu'il existe un régime de hautes pressions (≥ 40 cm H_20) intradétrusoriennes(4). C'est en particulier le cas

lorsqu'il existe une dyssynergie vésico-sphinctérienne associée (chez le patient blessé médullaire supra sacré ou chez de nombreux porteurs de spina bifida). Sur le plan fonctionnel, l'HDN est responsable d'une dégradation de la qualité de vie, notamment par les épisodes d'incontinence urinaires qu'elle entraîne. La pollakiurie et les impériosités mictionnelles sont présentes et aggravent le handicap fonctionnel chez les patients ayant une sensibilité conservée (SEP, Parkinson..)(5,6).

Traitements

Les traitements non invasifs de l'HDN de première intention sont représentés essentiellement parles traitements *per os* anti-muscariniques et en option, par l'électrostimulation *per* ou *trans*-cutanée du nerf tibial postérieur(7).

Malgré le manque d'études de haut niveau de preuve, l'électrostimulation du nerf tibial postérieur apparaît comme une méthode sûre, sans effets indésirables, et semble être efficace cliniquement et urodynamiquement sur le syndrome d'hyperactivité vésicale et dans l'HD idiopathique ou neurogène (7–9).

Les antagonistes des récepteurs muscariniques ou anti-muscariniques, aussi appelés «anticholinergiques» (ACH), constituent le traitement pharmacologique de première intention de l'hyperactivité vésicale. Ils bloquent par un mécanisme d'antagonisme compétitif les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine dont il existe 5 types (M1 à M5). L'effet des ACH se fait essentiellement sentir pendant la phase de stockage de l'urine : réduction de l'urgence, augmentation de la capacité vésicale. Or, durant cette phase, l'activité parasympatique et la libération d'acétylcholine neuronale sont absentes. En revanche, l'urothélium et le sous-urothélium libèrent de l'acétylcholine en réponse à la distension de la paroi vésicale. Ces observations désignent le rôle des récepteurs muscariniques, situés au niveau de l'urothélium et du sous-urothélium (M2 et M3), activés par l'acétylcholine d'origine non neuronale, comme modulateur de l'activité afférente du réflexe mictionnel ainsi que de l'intégration périphérique du besoin. Le blocage de ces récepteurs déterminerait aussi une modulation de l'activité d'autres voies de signalisation (notamment les récepteurs purinergiques P2X et vanilloïdes TRPV) impliquées dans les différents cadres physiopathologiques de l'hyperactivité vésicale. Aux doses usuelles, les ACH ont donc un effet mineur sur la contraction mictionnelle du détrusor, mais permettent de majorer la capacité vésicale, de diminuer la pression détrusorienne et d'améliorer la compliance vésicale(10).

Ces effets restent modestes et l'utilisation des ACH reste limitée du fait de la fréquence de leur effets indésirables (bouche sèche, constipation, trouble de l'accommodation, troubles cognitifs chez la personne âgée)(7,11). Quatres molécules ont actuellement l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans le traitement de l'hyperactivité vésicale : l'oxybutynine (Ditropan®), le chlorure de trospium (Céris®), le succinate de solifénacine (Vésicare®) et le fumarate de fésotérodine (Toviaz®)(12,13). Les bêta-3 adrénergiques (mirabegron : Betmiga®), autorisés par l'European Medicine Agency (EMA) et en attente d'AMM, ont une efficacité comparable au ACH dans l'HAV avec un profil de tolérance favorable, mais leur place vis-à-vis des ACH et l'intérêt de l'association à d'autres médicaments du cycle mictionnel reste à évaluer(10).

Lorsque l'HDN est réfractaire au traitement de première ligne (anticholinergiques), les traitements de seconde ligne, conservateurs et mini invasifs, recommandés par l'International Continence Society, l'European Association of Urology et l'Association Française d'Urologie, sont les injections de toxine botulique, et en option pour certains patients neurologiques (blessé médullaires incomplets, SEP),la neuromodulation électrique des nerfs sacrés (NMS)(14).

La NMS permet d'obtenir une amélioration clinique de 68 à 92% de l'hyperactivité vésicale mais ses effets sont limités dans le temps puisque seulement 15% des patients présentent encore un effet bénéfique du traitement à 5 ans(7,9,15,16).

Les injections intradétrusoriennes (IID) de toxine botulique de type A sont également recommandées en seconde ligne lorsque le traitement par anticholinergique et/ou NMS deviennent insuffisants et/ou inefficaces et constituent le traitement mini-invasif le plus efficace pour traiter l'HDN. Les ACH peuvent être maintenus en adjuvant des IID si nécessaire(7,15,17).

Les traitements chirurgicaux de l'HDN sont proposés en 3ème ligne, en situation de recours, du fait de leur morbidité et de leur caractère non réversible. Ils comprennent l'entérocystoplastie d'agrandissement (avec ou sans cystectomie sus-trigonale), l'électrostimulation des racines sacrées antérieures associée à des rhizotomies sacrées postérieures (technique de Brindley), qui est une alternative chez des patients très sélectionnés, gardant la capacité de réaliser des Autosondages Propres Intermittents (ASPI). La dérivation non continente par urétérostomies trans-iléales (technique de Bricker) n'est envisagée que lorsque le patient ne peut pas s'autosonder de manière pérenne à vie(7,14).

La toxine botulique

La toxine botulique est une neurotoxine provenant de la bactérie *Clostridium botulinum*, dont les différentes souches peuvent produire sept sérotypes distincts. Cinq ont une activité pharmacologique chez l'homme (A, B, E, F, G), les autres sont inactives (C, D). Seules deux sont utilisées en thérapeutique ; le type A est le plus largement répandu et le plus puissant, le type B est le plus récemment utilisé et a une durée d'action plus courte.
Elle provoque un blocage neuromusculaire présynaptique spécifique, en inhibant l'excrétion d'acétylcholine. Le blocage de la transmission du signal provoque une paralysie musculaire, localisée, temporaire, mais de longue durée. Les fibres musculaires non stimulées par l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice sont en état de relaxation puis d'atrophie prolongée. Les modifications de l'activité électro-neuro-myographique après une injection de toxine seraient proportionnelles à l'intensité de l'activité musculaire des muscles injectés ; ainsi plus le muscle est actif ou hyperactif, plus la toxine serait efficace. La baisse d'efficacité qui a pu être observée après une réinjection, en comparaison de l'activité de la première, pourrait être due à ce mécanisme.

Son champ d'utilisation thérapeutique est large, et comprend le traitement des spasticités musculaires, de la dystonie cervicale, des hyperhidroses primitives, des hypersialorrhées, des paralysies faciales, des blépharospasmes, esthétique… (18,19).
En urologie, la toxine fut tout d'abord injectée dans les sphincters urétraux striés chez des hommes blessés médullaires pour traiter la dyssynergie vésico-sphinctérienne en 1988(20). L'application au muscle lisse du détrusor est rapportée pour la première fois en 2000, pour traiter les fuites rebelles aux anticholinergiques chez des sujets paraplégiques sous autosondages(21).

L'approbation de l'utilisation de l'Onabotulinum toxine de type A (Botox®, Allergan) (OTA) dans l'HDN par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a eu lieu en 1981 ; l'approbation de l'Abobotulinum toxine type A provenant d'une souche différente (Dysport®, Ipsen) (ATA) a eu lieu en Grande-Bretagne en 1991(18). En France, seule l'OTA est autorisée dans le traitement de l'HDN par l'AFFSAPS depuis 2011(22). Depuis novembre 2014, son indication s'est élargie également à l'hyperactivité vésicale idiopathique(23).
Bien que l'OTA et l'ATA soient issue du même sérotype, leurs caractéristiques (tab. 1), efficacité, durée d'effet et profil de sécurité sont suffisamment différents pour ne pas considérer ces deux molécules comme des équivalents génériques.

Proprietary name	Botox	Dysport
Drug name	OnabotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA
Molecular size	900 kD	>300 kD
Protein content	Albumin	Hemagglutinin
Stabilisation	Vacuum drying	Lyophilisation
Storage pre/ postreconstitution	2–8 °C/refrigerate 24 h	2–8 °C/refrigerate 4 h

Tableau 1 :Caractéristiques du Botox® et du Dysport®(24)

N'existant à ce jour aucune étude randomisée comparant les deux molécules pour une même indication, la corrélation de doses entre OTA et ATA a été estimée selon des études de faible niveau de preuve (24,25). Ainsi, à 1 unité de Botox® correspondrait en termes d'efficacité 3 à 5 Unités de Dysport®(24,25). Le texte de l'AMM limite à 300 unités Botox® et à 1 000 unités Dysport® la dose maximale à injecter par voie intra-musculaire en structure hospitalière chez l'homme(18).

Il faut noter que la tolérance des injections est satisfaisante. En effet, quel que soit le type de toxine utilisée en injection intravésicale, aucune dénervation irréversible, aucun décès directement imputable ou choc par réaction anaphylactique n'a été rapporté après des injections, même répétées, de toxine botulique. Un effet systémique à type de fatigue généralisée avec faiblesse musculaire transitoire totalement réversible peut survenir ; la répétition précoce (≤ 3 mois) et l'importance de la dose injectée peuvent être en cause(18,19). La durée moyenne d'efficacité constatée pour le traitement de l'HDN est de 8 mois environ (3-11 mois)(17,18,26).

Modalités des IID

Le pré-requis avant toute IID de toxine botulique est l'absence de contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants, maladie neuromusculaire (myasténie, syndrome de Lambert-Eaton, sclérose latérale amyotrophique), infection urinaire, impossibilité de réaliser des auto ou hétéro-sondages propres intermittents (ASPI et HSPI), allaitement. Elles sont également déconseillées en cas de grossesse (un test de grossesse est obligatoire pour une femme en période d'activité génitale) ou de traitement par aminoside, ciclosporine, curares ou chloroquine(18).

Le bilan clinique et para-clinique avant IID doit comprendre un calendrier mictionnel, un bilan urodynamique (BUD), un examen bactériologique des urines de moins de 5 jours qui doit être stérile. L'échographie rénale et vésicale est utile pour vérifier la normalité du haut appareil urinaire et l'absence de calcul ou tumeur vésicale. Un questionnaire de qualité de vie

validé (Qualiveen, format court par exemple) peut être utile pour objectiver l'impact du traitement.

Les IID peuvent être réalisée sous anesthésie générale, loco-régionale ou locale (instillation 30 minutes avant d'une solution de deux flacons de Lidocaïne à 2 % non adrénalinée, diluée dans 30ml de bicarbonate à 14‰ complétée par l'instillation d'un flacon de Lidocaïne gel dans l'urèthre) en consultation ou en ambulatoire, avec surveillance tensionnelle chez les patients susceptibles de présenter une hyperréflexie autonome (blessés médullaires de niveau supérieur à la sixième vertèbre thoracique).

Elles sont réalisée sous endoscopie, à l'aide d'un cystoscope rigide ou un fibroscope souple, et d'une aiguille souple de 23 Gauges et de 35 cm de long reliée à une seringue graduée contenant la toxine reconstituée(17).

La dose d'OTA injectée varie entre 200 et 400 unités Botox® (300 le plus souvent) sur 10 à 40 sites d'IID excluant le trigone (le plus souvent 30) dans un volume de 3 à 30 ml de NaCl 9% (correspondant le plus souvent à 10 unités pour 1ml par point d'injection). La dose recommandée dans l'AMM française est de 200 unités en 30 points pour l'HDN.

La dose d'ATA injectée varie entre 500 et 1000 unités Dysport® sur 10 à 30 sites d'IID excluant le trigone (le plus souvent 30) dans un volume de 5 à 30 ml de NaCl 9% (18,19,24,27).

OBJECTIF : *Etude SWIBODY : Swich du Botox®vers le Dysport®*

L'OTA est la seule toxine botulique de type A autorisée en France pour le traitement de l'HDN depuis 2011(15,22). Néanmoins, l'efficacité de l'ATA a été démontrée dans des études de haut niveau de preuve(24,28–30). Aucune alternative thérapeutique n'est validée en cas d'échec ou échappement aux IID de toxine botulique, à l'exception du traitement chirurgical par entérocystoplastie d'agrandissement(14;7). Une étude à ce jour a mis en évidence, en cas d'échec de l'ATA, un intérêt de l'utilisation de l'OTA(31). Dans cette étude, des patients initialement traités par ATA dans le cadre d'une étude clinique avaient continué à être traités par ATA en routine pour les réinjections post étude. Parmi ces patients, ceux ayant évolué vers un échappement ont été traités par OTA en alternative à un agrandissement vésical chirurgical.

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité des injections intradétrusoriennes de l'Abobotulinum toxine type A (Dysport®) dans l'hyperactivité détrusorienne neurogène après échappement ou échec des IID de l'Onabotulinum toxine de type A (Botox®).

PATIENTS & METHODE

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif multicentrique français des patients traités initialement par IID de Botox® (OTA) pour une hyperactivité détrusorienne neurogène puis secondairement par des IID de Dysport® (ATA).
Les membres du GENULF (Groupe d'Etude de Neuro-Urologie de langue Française) ont été contactés par mail afin de recenser les cas dans les centres français de référence. Les données cliniques et paracliniques pour les patients éligibles à l'étude ont été collectées grâce à un questionnaire anonymisé à remplir et retourner (Annexe 1). Ce questionnaire a permis d'établir une base de données anonyme dont l'analyse était l'objet de ce travail.
Etaient inclus tous les patients souffrant d'une maladie neurologique responsable d'une hyperactivité détrusorienne non contrôlée par le traitement de 1ère ligne et nécessitant un traitement par IID avec l'OTA en premier puis secondairement changé vers l'ATA en cas d'échec primaire ou d'épuisement thérapeutique de l'OTA (échec secondaire).

Les critères de jugement cliniques utilisés étaient le score Qualiveen et le nombre de fuites par jour issus du calendrier mictionnel. Les critères paracliniques étaient les paramètres urodynamiques clefs (capacités cystomanométriques maximales CCM, en ml, pressions détrusoriennes maximales: Pdèt max, en cmH_20, et volume à la première contraction détrusorienne non inhibée: Vol CDNI, en ml).
Les données recueillies étaient pour chaque patient celle avant et après les premières injections de l'OTA puis de l'ATA.
Pour les calculs statistiques, le logiciel SAS (SAS Institute Inc.) a été utilisé. Les données manquantes ont été extrapolées selon la moyenne pour les variables numériques et selon le mode pour les variables catégorielles. Pour réaliser l'analyse univariée des données catégorielles des deux échantillons appariés, le test de Stuart a été utilisé. Pour les données numériques, le test de Wilcoxon et le T-paired test (normalité de la distribution) avec un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$ ont été utilisées. L'analyse bivariée des données numériques a été réalisée avec le test de Kruskal-Wallis, et celle des données catégorielles avec le test de Friedman.

RESULTATS

Les services d'Urologie et de Médecine Physique et de Réadaptation de Marseille (20), Rennes et Toulouse (15), Nantes (10), Lyon (10) et Berck-sur-Mer (2) ont permis de recenser 57 patients. Les autres centres n'effectuaient pas de changement de marque de toxine (switch) à la date du recensement. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le tableau 2.

Les autres causes auto-immunes de maladie neurologique comprenaient un syndrome de Gougerot-Sjögren, et 6 myélites auto-immunes non caractérisées. Les causes vasculaires et infectieuses incluaient des ischémies médullaires, des malformations artério-veineuses médullaires, et des myélo-méningo-encéphalites.

Caractéristiques Cliniques	**n (Pourcentage)**
Homme	30 (52,63%)
femme	27 (47,37%)
Age moyen au diagnostic (années)	26,85 +/- 17,78
Age médian au diagnostic (années)	25,83
Maladie neurologique :	
- **Blessé Médullaire (BM)**	31 (54,39%)
- **Sclérose en Plaque (SEP)**	7 (12,28%)
- **Autres causes auto-Immunes**	7 (12,28%)
- **Spina Bifida (SB)**	6 (10,53%)
- **Autres causes (vasculaires ou infectieuses)**	6 (10,53%)
Mode Mictionnel avant 1er Botox®	
- **ASPI**	44 (79,19%)
- **ASPI + mictions spontanées**	6 (10,53%)
- **HSPI**	2 (3,51%)
- **SV à demeure**	2 (3,51%)
- **Mictions spontanées**	2 (3,51%)
- **Percussion**	1 (1,75%)
Nombres de fuites avant 1er Botox®	
- **Aucune**	0 (0)
- **Quelques (1 à 3 /24h)**	12 (21,05%)
- **Pluriquotidiennes (> 3 /24h)**	45 (78,95%)
Présence d'anticholinergiques	
- **Oui**	49 (86%)
- **Non**	8 (14%)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients

Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie neurologique et la première injection d'OTA était de 123,87 mois (+/- 120,41 mois). Quatre vint six pour cent des patients (49/57) étaient sous anticholinergiques au moment de la première injection d'OTA.

Les caractéristiques urodynamiques avant et après 1ère injection d'OTA sont résumées dans le tableau 3.

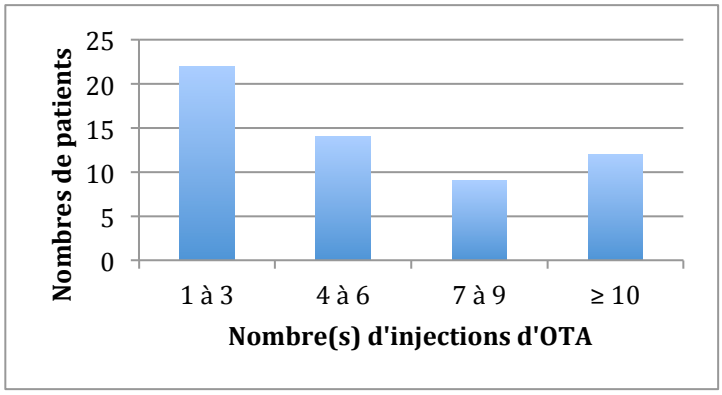
La CCM a significativement augmenté de 147,8 ml (+/- 77,3ml) et la PDèt max a significativement diminué de 26,23 cmH_20 (+/- 13,23 cmH_20). La présence de CDNI était également significativement diminuée et survenait à des volumes plus grands ; en moyenne de 34,80 ml +/- 24,87 ml.

Sur le plan clinique, une diminution significative des fuites d'urines était constatée pour 61,4% des patients (35/57) ($p < 10^{-7}$), 38,6% présentaient un nombre de fuites quotidiennes inchangé.

Caractéristiques urodynamiques	**Avant 1er Botox®**	**Après 1er Botox®**	**p value**
CCM (ml)			
- **Moyenne**	203,93 +/- 97,58	351,76+/-139,32	< 0,0001
- **Médiane**	200	375	
PDèt Max (cmH_20)			
- **Moyenne**	57,29 +/- 20,18	31,06 +/- 19,32	< 0,0001
- **Médiane**	57,29	31	
Présence de CDNI			
- **Oui**	52 (91,23%)	30 (52,63%)	< 0,0006
- **Trouble de la compliance**	4 (7,02%)	5 (8,77%)	
- **Non**	1 (1,75%)	22 (38,6%)	
Volume à la 1ère CDNI (ml)			
- **Moyen**	164,20 +/- 87,15	199 +/- 64,35	<0,0069
- **Médian**	164,20	199	

Tableau 3 : Caractéristiques urodynamiques des patients avant et après 1ère injection d'OTA

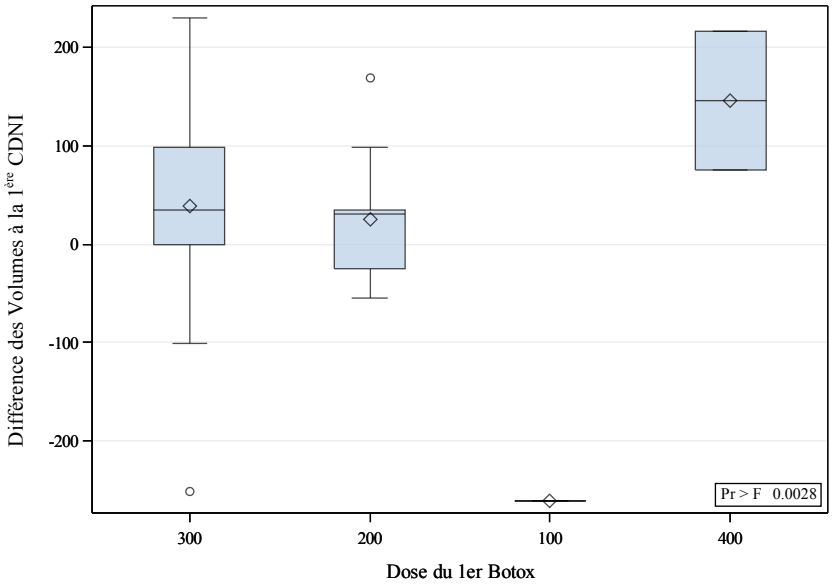
Le nombre médian d'injections d'OTA réalisées était de 5, avec au minimum 1 seule injection réalisée et au maximum 17. 38,6% des patients (22/57) n'avaient bénéficié que d'1 à 3 injections d'OTA (graphique 1).



Graph 1 : répartition des patients selon le nombre d'injections d'OTA

La dose de la 1ère IID d'OTA était de 300 unités pour 73,7% des patients (42/57), de 200 unités pour 21,1% (12/57) des patients. Seul 1 patient (1,7%) avait reçu 100 unités et 2 patients (3,5%) avaient reçu 400 unités.

La dose d'OTA influençait significativement la diminution de présence des CDNI après la première injection ($p < 0,002$) ainsi que la variation du volume à la 1ère CDNI (majoré, $p < 0,002$) (graph 2). Elle n'avait pas d'effet sur la différence observée de la Pdèt max ($p > 0,057$) ni sur celle de la CCM ($p > 0,3$) avant et après la 1ère injection.



Graph 2 : Variation du volume à la 1ère CDNI selon la dose du 1er OTA

De même, la présence d'anticholinergiques était un facteur significatif dans la différence de présence des CDNI constatées après la 1ère injection d'OTA ($p < 0,01$).

Entre les injections d'OTA, s'écoulait en moyenne 6,28 mois +/- 2,57 (médiane : 6 mois, minimum 2 mois et maximum 14 mois).
24,56% (14/57) des patients ont été considérés comme non répondeurs primaires à l'OTA, c'est-à-dire avec un effet clinique et/ou urodynamique durant moins de 12 semaines.

Les 43 patients diagnostiqués en échec de l'OTA après une période d'efficacité (ou non répondeurs secondaires) l'ont été après un délai moyen de 104,94 +/- 80,54 mois (médiane 97,58 mois). La dose d'OTA a été significativement augmentée ($p < 0,0001$) entre les premières et dernières injections.

Les critères cliniques d'échec étaient dans 84,2%(47/57) des cas la persistance de fuites, dans 31,6% (18/57) des cas des infections urinaires à répétition, et dans 15,8% (9/57) des cas des manifestations de type douleurs, fatigue et hyperréflexie autonome.

Les critères urodynamiques d'échec étaient pour 75,4% des patients (43/57) une CCM considérée trop faible, et pour 75,8% des patients (44/57) une persistance des CDNI et des troubles de la compliance avec régime de hautes pressions intradétrusoriennes.

Soixante quinze pour cent des patients (43/57) ont bénéficié de 750 unités de Dysport® lors de la première injection, 19,3% (11/57) de 1000 unités d'emblée et 5,3% (3/57) de seulement 500 unités. La totalité des patients avaient pour mode mictionnel des sondages propres intermittents (2 hétérosondages, 55 autosondages).

Aucun effet indésirable grave suite à l'IID d'ATA n'a été rapporté.

Les caractéristiques cliniques et urodynamiques des patients avant et après la première injection d'ATA sont résumées dans le tableau 4.

Caractéristiques Cliniques	**Avant 1er Dysport®**	**Après 1er Dysport®**	**P value**
Nombre de fuites			
- **Aucune**	12 (21,05%)	29 (50,88%)	
- **Quelques (1 à 3 /24h)**	5 (8,77%)	15 (26,32%)	< 0,0001
- **Pluriquotidiennes (> 3 /24h)**	40 (70,18%)	13 (22,81%)	
Présence d'anticholinergique			
- **Oui**	35 (61,4%)	30 (52,7%)	= 0,45
- **Non**	22 (38,6%)	27 (47,3%)	
Caractéristiques Urodynamiques			
CCM (ml)			
- **Moyenne**	243,90 +/- 105,77	285,10 +/- 128,74	< 0,02
- **Médiane**	243,90	285,10	
PDèt Max (cmH_20)			
- **Moyenne**	45,04 +/- 20,31	36,94+/-19,77	< 0,003
- **Médiane**	43	36	
Présence de CDNI			
- **Oui**	40 (70,18%)	28 (49,12%)	= 0,4
- **Trouble de la compliance**	3 (5,26%)	0 (0)	
- **Non**	14 (25,56%)	29 (50,88%)	
Volume à la 1ère CDNI (ml)			
- **Moyen**	184,58+/-70,21	182,44+/-68,89	= 0,1
- **Médian**	184,58	182,44	

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et urodynamiques des patients avant et après 1ère injection de Dysport®

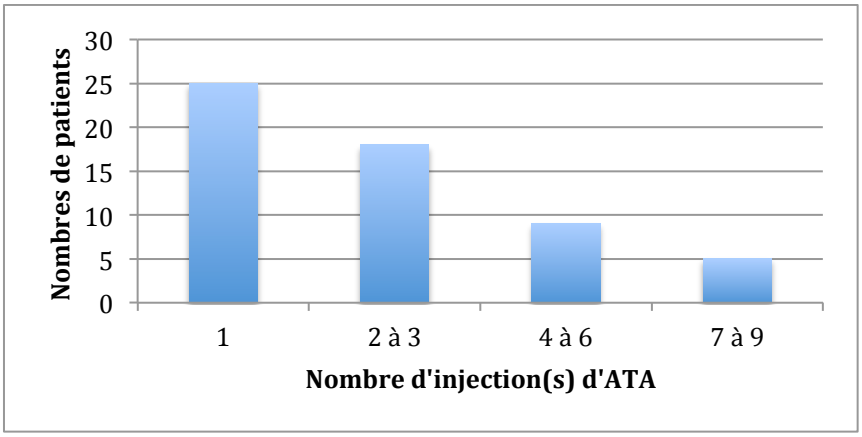
52,63% (30/57) ont présenté une diminution de leurs fuites quotidiennes. La dose injectée

d'ATA, ainsi que la prise d'anticholinergique n'influençaient pas de façon significative sur la réduction du nombre de fuites constatées (respectivement p = 0,15 et p = 0,27).

De même, la présence ou non d'anticholinergique n'influençait pas significativement la majoration de la CCM constatée après les premières injections d'ATA.

Par contre, la présence d'anticholinergique, ainsi qu'une dose d'ATA injectée élevée entraînaient significativement moins de CDNI au BUD de contrôle (respectivement p < 0,015 et p < 0,03).

Le changement de toxine botulinique de type A du Botox® (OTA) vers le Dysport® (ATA) aura été considéré comme bénéfique cliniquement et/ou urodynamiquement pour 56,14% (32/57) des patients. Le nombre d'injections d'ATA reçu par les patients est détaillé dans le graphique 3.



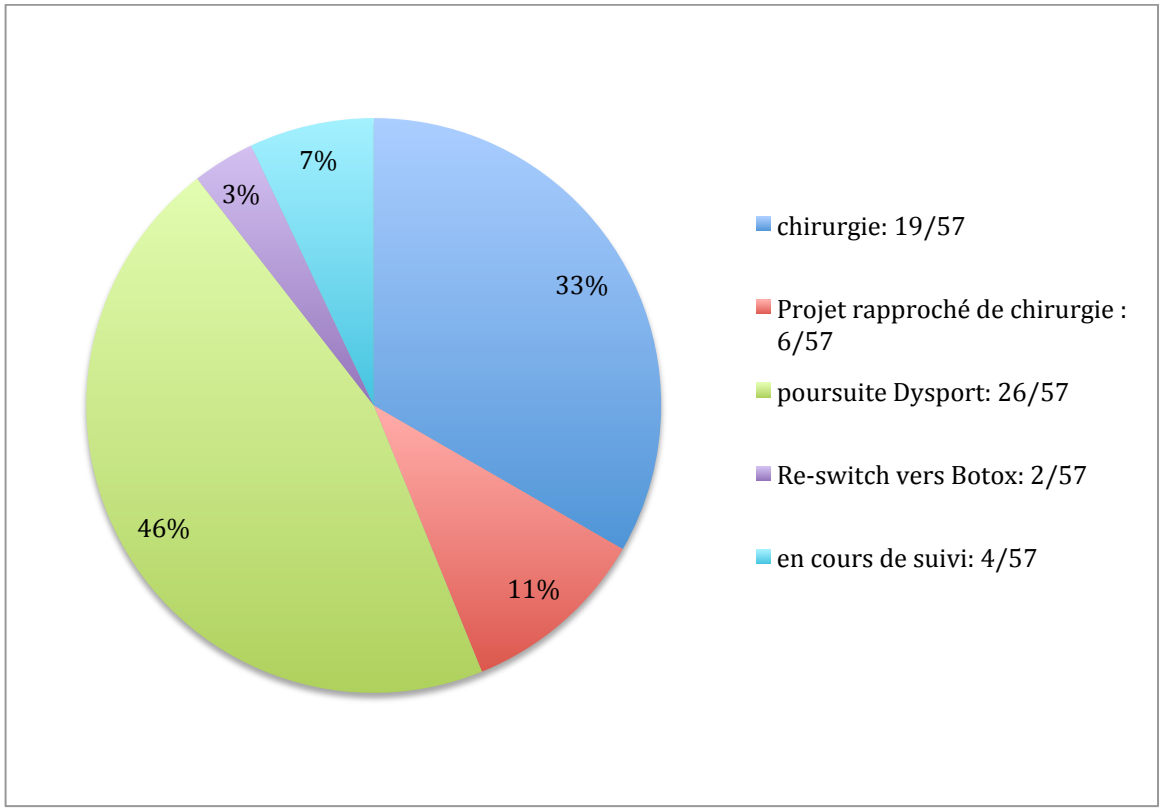
Graph 3 : répartition des patients selon le nombre d'injections d'ATA

Sur les 57 patients, 19 (33,3%) ont bénéficié d'une chirurgie dans un délai moyen de 14,81+/-11,43 ans (min 1,78 – max 45,17ans) par rapport à leur date de diagnostic neurologique initial.

Pour ces patients, l'injection d'ATA a permis un gain moyen de temps avant la chirurgie de17,07+/-19,78 mois (médiane 9,3 mois, min 4 – max 79 mois).

Parmi les 19 patients opérés, il y a eu 16 cystectomies sus-trigonales avec entérocystoplasties d'agrandissement, 1 cystectomie avec dérivation trans-iléale de type Bricker (non continente), 1 pose de neurostimulateur de type Brindley et 1 incontinentation prothétique.

Les thérapeutiques réalisées après changement de marque de toxine botulinique de type A de l'OTA vers l'ATA sont résumées dans le graphique 4.



Graphique 4: Répartition des thérapeutiques réalisées ou en cours sur la population étudiée

DISCUSSION :

Le passage aux IID d'ATA suite à l'échec primaire ou à l'épuisement de l'effet de l'OTA dans le traitement de l'HDN a permis une amélioration significative du nombre de fuites quotidiennes (plus de la moitié des patients sans fuites), de la CCM (en moyenne 285,10 +/- 128,74 ml) et de la Pdèt max (36,94+/-19,77 cmH_20) après injection.

Des limites méthodologiques à la robustesse de ces résultats sont liées à la nature rétrospective du recueil. Ainsi, les calendriers mictionnels n'étaient presque jamais conservés dans le dossier médical du patient et les informations qui en sont retirées sont résumées dans les comptes rendus de consultation, ne permettant pas un recueil exhaustif du nombre de fuites ou d'ASPI par jour. Il a donc été nécessaire de regrouper les quantités de fuites d'urines quotidiennes en 3 groupes: aucune fuite, quelques fuites (entre 1 à 3 fuites) et pluriquotidiennes (plus de 3 fuites par jour) afin d'homogénéiser les données recueillies.

La fréquence des échecs primaires et secondaires au traitement de l'HDN par IID de toxine A, estimée à respectivement 90,3% et 9,7%, n'a été étudiée que depuis peu(32).
Les causes exactes d'échec primaire ou de la survenue d'un échappement sont mal comprises.

Concernant l'échec primaire, l'existence d'un trouble de la compliance préalable aux IID pourrait être responsable d'une réponse moins bonne à la toxine.
Les causes d'échec secondaires discutées actuellement sont l'apparition d'anticorps neutralisants la toxine et l'apparition d'une fibrose pariétale vésicale suite aux injections répétées, entraînant un trouble de la compliance(32). Mais ces hypothèses sont remises en cause par les résultats contradictoires de la littérature, notamment car il existe une discordance entre la présence d'anticorps et la non-réponse à la toxine (présence d'anticorps anti-toxine chez 40% des patients répondeurs et absence chez 50% des non-répondeurs). Dans la méta-analyse de Naumann, *et al.*(33), pour toutes indications confondues de la toxine botulinique, il n'a été retrouvé que 0,49% de séroconversion (11/2240), et parmi ces patients, aucun n'avait été traité pour HDN. Aucun patient de notre étude n'avait bénéficié d'une recherche d'anticorps anti-toxine lors du diagnostic de l'échec à l'OTA.
Concernant l'apparition d'une fibrose pariétale secondaire aux IID répétées, aucune différence significative dans littérature n'a été retrouvée concernant les remaniements histologiques avant et après IID chez les patients répondeurs ou non(34–36).

Un autre point faible point commun à tous les centres était l'absence d'utilisation systématique du score Qualiveen (format court), notamment pour les patients suivis pour HDN dans le cadre d'une sclérose en plaque ou d'une lésion médullaire pour lesquels ce questionnaire est recommandé (37).

Nous avons observé des taux de continence suite à la première IID d'OTA à 61.4%. Ces résultats correspondent aux taux décrits dans la littérature (entre 51 et 74%). Cependant, seulement 38,6% des patients ne présentent plus de CDNI après la première injection d'OTA contre des taux allant de 58 à 69% dans la littérature (24).
Ce taux bas pourrait s'expliquer par notre population étudiée qui est celle ayant échappé secondairement ou n'ayant pas répondu à l'OTA et donc qui pourrait présenter dès la première injection, des critères urodynamiques moins bons. Ainsi, le délai moyen entre chaque injection d'OTA (6,28 mois) est plus court que celui rapporté dans d'autres études (entre 8,3 à 17,6 mois) (16,27,29,32,38,39).

Concernant les injections d'ATA, la dose à partir de laquelle une amélioration significative clinique et urodynamique est constatée est de 500 unités. Il n'a pas été à ce jour mis en évidence une supériorité d'efficacité d'une dose élevée d'ATA(28,40). Dans notre étude, 94,7% (54/57) des patients ont bénéficié d'emblée d'une dose égale voire supérieure à 750 unités. Pour autant, l'amélioration des paramètres urodynamiques (notamment de la CCM)

relevée dans notre étude était moins importante que celle rapportée dans d'autres études lorsque l'ATA est utilisé en premier lieu pour HDN. En effet, le gain moyen de la CCM retrouvé après ATA varie de 157,45 à 243 ml(40–42) alors que pour notre population il n'était en moyenne que de 41,2+/-35,2 ml. Bien que cette différence semble faible en valeur absolue, elle était significative au sein de notre cohorte et avait une répercussion clinique majeure sur la diminution des fuites d'urines quotidiennes. De même, la diminution significative des Pdèt max constatée (moins 8,1+/-5,3cmH_20) restait de moindre importance que celle communément rapportée dans la littérature (moins 19,23cmH_20 en moyenne)(41), mais permettait tout de même de repasser sous le seuil de protection du haut appareil urinaire (40cmH_20)(4). Le changement de toxine vers l'ATA n'avait en revanche, pas permis une diminution significative de la prise d'anticholinergique associée.

Ces constatations pourraient être expliquées par le fait que les patients de notre étude étaient déjà traités par toxine A (d'une autre marque) et qu'aucun délai supérieur à 3 mois entre la dernière injection d'OTA et la première d'ATA (délai de Wash out) n'était appliqué (il s'agissait d'un recueil de pratique de recours et non d'un protocole prospectif). Il est probable qu'un certain nombre de patients aient eu un effet résiduel, bien qu'insuffisant, de la dernière injection d'OTA. Un autre élément explicatif pourrait être que ces patients aient déjà acquis un état de résistance partiel à la toxine qui les rend moins sensibles à des doses par ailleurs plus efficaces chez des patients naïfs comme ceux des études initiales d'évaluation de l'efficacité de l'ATA dans l'HDN(28,29,40,41,43).

On dispose d'une seule étude comparant directement les 2 marques de toxine en traitement de l'HDN, l'efficacité et la sécurité n'avait pas de différence significative(28). L'OTA et l'ATA ont également été comparées dans l'étude de Ravindra, *et al.*(44) pour le traitement de l'HAV idiopathique. Il n'avait alors pas été retrouvé de différence clinique significative entre l'utilisation des 2 toxines.

Ces résultats sont confortés par d'autres études randomisées contrôlées comparant ces 2 marques dans des champs d'application non-urologiques : paralysie faciale(45), dystonie cervicale(46), achalasie œsophagienne(47), esthétique(48), spasticité(49). Aucune étude sur l'intérêt d'un changement de marque de toxine de type A suite à un échappement, dans ces autres utilisations en thérapeutique, n'est retrouvée dans la littérature à ce jour.

Seule une étude a recherché et mis en évidence un intérêt à passer aux IID d'ATA à l'OTA, lorsqu'existait un épuisement de l'effet de l'ATA en traitement de l'HDN. En effet, similairement à nos résultats, Peyronnet, *et al.*(31) retrouve après le changement de toxine inverse, une amélioration significative de la continence pour 65,4% de leurs patients et sur le

plan urodynamique, une augmentation significative de la CCM moyenne (gain d'environ 77,1 à 83,9ml), ainsi qu'une diminution significative de la Pdèt max moyenne (baisse d'environ 20,4 à 32,4 cmH_20). Leur étude conclut donc que le changement de toxine de type ATA vers l'OTA lors d'un épuisement de l'ATA est efficace et bien toléré pour 57,7% de leurs patients (31) ; taux sensiblement égal à celui retrouvé dans notre étude (56,14%).

La définition de l'échec du traitement par toxine botulinique de type A en traitement de l'HDN n'est pas encore consensuelle. Un article récent, colligeant les avis d'experts des membres du GENULF et du comité de neuro-urologie de l'AFU, propose les critères suivants : sur le plan urodynamique, persistance d'une pression détrusorienne supérieure à 40cmH_20, d'un trouble de la compliance inférieur à 20ml/cmH_20, persistance de CDNI et d'une CCM inférieure à 250ml ; sur le plan clinique, un nombre d'autosondages supérieur à 8/jour, une diminution de moins de 50% du nombre de fuites quotidiennes, une diminution de moins de 50% des épisodes d'urgenturies, la persistance d'au moins un épisode d'incontinence par semaine, voire par jour. En cas d'échec d'une 1ère injection d'OTA (200 unités), 75% des experts consultés préconisaient une réinjection à plus forte dose (300 unités). En cas d'échec de l'OTA (200 unités) après plusieurs injections, 40% majoraient la dose injectée à 300 unités et 25% réalisaient un changement de toxine vers de l'ATA (750 unités), 25% également procédaient à une entérocystoplastie d'agrandissement(50).
L'absence de réponse au changement de marque de toxine, après diagnostic d'échec d'IID d'une première marque, pourrait être un critère supplémentaire utilisable pour la décision de recours à la chirurgie.

CONCLUSION

Le changement de marque de toxine botulinique de type A de l'OTA vers l'ATA a été bénéfique et bien toléré pour 56,14% (32/57) des patients; il a permis un gain moyen de temps avant la chirurgie de 17,07+/-19,78 mois pour les 33,3% des patients ayant finalement nécessité une intervention. Ces résultats, à conforter par une étude prospective, suggèrent une option thérapeutique supplémentaire avant le recours au traitement chirurgical de l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat J-J, et al. [Terminology of lower urinary tract dysfunction: French adaptation of the terminology of the International Continence Society]. Prog Urol. déc 2004;14(6):1103‑11.

2. Haab F. Chapter 1: The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder. Neurourology and Urodynamics. 1 juill 2014;33(S3):S2‑5.

3. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, et al. Systematic Review of the Epidemiology of Urinary Incontinence and Detrusor Overactivity among Patients with Neurogenic Overactive Bladder. Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):146‑55.

4. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. 1981. J Urol. févr 2002;167(2 Pt 2):1049‑53; discussion 1054.

5. Boissier R, Karsenty G. Pronostic des vessies neurologiques. Progrès en Urologie. nov 2013;23(14):1181‑5.

6. Pannek J, Kullik B. Does Optimizing Bladder Management Equal Optimizing Quality of Life? Correlation Between Health-related Quality of Life and Urodynamic Parameters in Patients With Spinal Cord Lesions. Urology. août 2009;74(2):263‑6.

7. J. Pannek (co-chair), B. Blok (co-chair), G. del Popolo, J. Groen, G. Karsenty, T.M. Kessler, et al. Guidelines on Neuro-urology. In: Uroweb [Internet]. [cité 8 mars 2015]. Disponible sur: https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/

8. Schneider MP, Gross T, Bachmann LM, Blok BFM, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. European Urology [Internet]. juill 2015 [cité 1 août 2015]; Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815006053

9. Keppene V, Mozer P, Chartier-Kastler E, Ruffion A. [Neuromodulation in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction]. Prog Urol. mai 2007;17(3):609‑15.

10. Caremel R, Cornu J-N, Kerdraon J, Castel-Lacanal E, Bastide C, Bruyere F, et al. Les médicaments de la vessie. Progrès en Urologie. nov 2013;23(15):1271‑86.

11. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic Drugs for Adult Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology. nov 2012;62(5):816‑30.

12. Synthèse d'avis de la commission de la transparence sur le Mirabegron - Juillet 2014 [Internet]. [cité 1 août 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/betmiga_sapub_ct13270.pdf

13. Synthèse d'avis de la commission de la transparence sur les Anticholinergiques - Juin 2013 [Internet]. [cité 1 août 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese_anticholinergiques_pdf_131003_2013-10-09_10-22-14_543.pdf

14. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, WEIN A. Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence. 2013 - ICUD-EAU.

15. Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO). Neurourology and Urodynamics. 1 juill 2014;33(S3):S21‑5.

16. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD005493.

17. Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Gamé X, Denys P, Kerdraon J, Karsenty G, et al. Critères de décision et recommandations de bonne pratique clinique pour la première injection intradétrusorienne de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor. Progrès en Urologie. juin 2009;19(6):372‑82.

18. Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert L. [Use and mechanism of botulinum toxin in overactive bladder treatment]. Ann Urol (Paris). sept 2005;39(3-4):105‑15.

19. Karsenty G, Corcos J, Schurch B, Ruffion A, Chartier-Kastler E. Chapitre C-l C - Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A. Progrès en Urologie. mai 2007;17(3):568‑75.

20. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol. mai 1988;139(5):919‑22.

21. Schurch B, Stöhrer 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. sept 2000;164(3 Pt 1):692‑7.

22. Rapport Public d'évaluation du Botox de l'AFSSAPS du 10/11/2011.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/005364bfa6e8e585f9cc2cda394d9eaf.pdf

23. Synthèse d'avis de la commission de la transparence sur le Botox - 19/11/ 2014 [Internet]. [cité 2 août 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13729_BOTOX_PIC_CT13729_Avis%202.pdf

24. Mangera A, Andersson K-E, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol. oct 2011;60(4):784‑95.

25. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. Eur J Neurol. févr 2006;13 Suppl 1:2‑10.

26. Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, Dasgupta P, Giannantoni A, Roehrborn C, et al. An Updated Systematic Review and Statistical Comparison of Standardised

Mean Outcomes for the Use of Botulinum Toxin in the Management of Lower Urinary Tract Disorders. European Urology. mai 2014;65(5):981‑90.

27. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum Toxin A (Botox®) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review. European Urology. févr 2008;53(2):275‑87.

28. Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? BJU Int. mai 2006;97(5):1030‑4.

29. Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Scand J Urol Nephrol. 2007;41(4):335‑40.

30. Grosse J, Kramer G, Jakse G. Comparing two types of botulinum-A toxin detrusor injections in patients with severe neurogenic detrusor overactivity: a case-control study. BJU Int. sept 2009;104(5):651‑6.

31. Peyronnet B, Roumiguié M, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, Malavaud B, Marque P, et al. Preliminary results of botulinum toxin A switch after first detrusor injection failure as a treatment of neurogenic detrusor overactivity. Neurourol Urodynam. 2014;n/a‑n/a.

32. Gaillet S, Bardot P, Bernuz B, Boissier R, Lenne-Aurier K, Thiry-Escudier I, et al. Five years follow-up study and failures analysis of Botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. Prog Urol. déc 2012;22(17):1064‑70.

33. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. Movement Disorders. 15 oct 2010;25(13):2211‑8.

34. Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, Kalsi V, Popat R, Gonzales G, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. Eur Urol. juin 2008;53(6):1245‑53.

35. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. Eur Urol. déc 2004;46(6):784‑91.

36. Compérat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. Eur Urol. nov 2006;50(5):1058‑64.

37. Bonniaud V, Parratte B, Amarenco G, Jackowski D, Didier J-P, Guyatt G. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. Arch Phys Med Rehabil. août 2004;85(8):1317‑23.

38. Grosse J, Kramer G, Stöhrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. Eur Urol. mai 2005;47(5):653‑9.

39. Veeratterapillay R, Harding C, Teo L, Vasdev N, Abroaf A, Dorkin TJ, et al. Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity. Int J Urol. févr 2014;21(2):175‑8.

40. Grise P, Ruffion A, Denys P, Egon G, Chartier Kastler E. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. Eur Urol. nov 2010;58(5):759‑66.

41. Shakeri S, Mohammadian R, Aminsharifi A, Ariafar A, Vaghedashti J, Yazdani M, et al. Success rate and patients' satisfaction following intradetrusor dysport injection in patients with detrusor overactivity: a comparative study of idiopathic and neurogenic types of detrusor overactivity. Urol J. févr 2014;11(1):1289‑95.

42. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA. Intradetrusor injection of botulinum-A toxin in patients with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. Neurourol Urodyn. 2007;26(4):531‑6.

43. Del Popolo G, Filocamo MT, Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. Eur Urol. mai 2008;53(5):1013‑9.

44. Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox(®)) or abobotulinumtoxinA (Dysport(®)) make a difference? BJU Int. juill 2013;112(1):94‑9.

45. do Nascimento Remigio AF, Salles AG, de Faria JCM, Ferreira MC. Comparison of the efficacy of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA at the 1: 3 conversion ratio for the treatment of asymmetry after long-term facial paralysis. Plast Reconstr Surg. janv 2015;135(1):239‑49.

46. Yun JY, Kim JW, Kim H-T, Chung SJ, Kim J-M, Cho JW, et al. Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: a double-blind, randomized study. Mov Disord. févr 2015;30(2):206‑13.

47. Annese V, Bassotti G, Coccia G, D'onofrio V, Gatto G, Repici A, et al. Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of oesophageal achalasia. The Gismad Achalasia Study Group. Aliment Pharmacol Ther. oct 1999;13(10):1347‑50.

48. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Triple-Blind, Prospective, Internally Controlled Comparative Study Between AbobotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Facial Rhytids. Dermatol Ther (Heidelb). déc 2013;3(2):179‑89.

49. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollewe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. Neurol Res. avr 2010;32(3):309‑13.

50. Peyronnet B, Sanson S, Amarenco G, Castel-Lacanal E, Chartier-Kastler E, Charvier K, et al. [Definition of botulinum toxin failure in neurogenic detrusor overactivity: Preliminary results of the DETOX survey]. Prog Urol. 26 août 2015;

ANNEXE :

Fiche de Recueil de données étude SWIBODY

Swich **Bo**tox® vers **Dy**sport® dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Information générales

Date de naissance du patient:

Initiales (3 lettres nom de naissance - 3 lettres prénom) :

Sexe: □ Féminin □Masculin

Type de maladie Neurologique: □ SEP □ Blessé Médullaire
□ Spina Bifida □Autres (à préciser):

Date de Diagnostique de la maladie neurologique initiale:

Situation du patient avant la 1ère injection de toxine (Botox®)

- Mode mictionnel: (spontanée, percussion + étui, ASPI, cathéter à demeure) :

- Nombre de fuites (moyenne/3jours) :

- Données urodynamiques clefs :

Capacité Cystomanométrique Maximale	
Pression détrusorienne Maximale	
Volume à la 1ère contraction détrusorienne non Inhibée	

- Qualité de vie (Qualiveen ou si autre, préciser le nom de l'outil et le score global sur le total) :

Première Injection de BOTOX®

Traitement anticholinergique adjuvant : □ Oui □ Non
Si oui lequel et à quelles doses :

Modalités de la 1ère injection

- Date de 1ère injection :
- Dose totale de Botox®injectée (UI):
- Nombre de site d'injection :

Résultats de la 1ère injection

- Mode mictionnel: (spontanée, percussion + étui, ASPI, cathéter à demeure) :

- Nombre de fuites (moyenne/3jours) :

- BUD de contrôle après la 1ère injection de Botox®
Date :

Capacité Cystomanométrique Maximale	
Pression détrusorienne Maximale	
Volume à la 1ère contraction détrusorienne non Inhibée	

-Qualité de vie :

Nombre(s) total d'injection(s) de Botox® réalisée(s):

Délai moyen entre les injections de Botox® (mois):

Peut on considérer que ce patient a été répondeur aux injections de toxine ? (effet clinique et urodynamique pour une durée supérieure ou égale à 12 semaines - *c'est la définition que nous choisissons arbitrairement pour ce travail*). Si oui il s'agira d'un échec secondaire si non d'un échec primaire (cf. infra) :

Echec des injections de Botox®

Date de l'échec (on prend la date de réalisation du 1er Dysport) :

Dernière posologie de Botox® administrée:

La posologie de Botox® a-t-elle été augmentée lors de la dernière injection (passage de 300 à 400 ou de 200 à 300 par exemple) :

Le traitement par anticholinergique a-t-il été maintenu durant le traitement par Botox® ?:
□ Oui □ Non
Si oui lequel et à quelles doses :

Il s'agit d'un échec primaire ou secondaire :

Critères définissant l'échec du Botox®*(à analyser pour chaque dossier / chaque équipe - la question peut être posée à chaque équipe en dehors de l'analyse dossier/dossier : comment définissez vous l'échec de toxine dans cette indication)*

-Clinique : persistance de fuites (sans fuite d'effort), infections répétées, durée d'action trop courte ou devenant trop courte

-Urodynamique : persistance de pressions élevée, de CNID, CCM trop faible, apparition d'un trouble de compliance

Progression de la maladie neurologique: □ Oui □ Non
Si oui, précisez :

Confirmez-vous que la qualification en échec est bien due à une perte ou une absence d'effet de la toxine et non à une inadaptation de la stratégie thérapeutique dans le contexte de progression de la maladie et des handicaps ?
- Mode mictionnel avant la 1ère injection de Dysport® (spontanée, percussion + étui, ASPI, cathéter à demeure) :

- Nombre de fuites avant la 1ère injection de Dysport®(moyenne/3jours) :

- BUD avant la 1ère injection de Dysport® (BUD à l'échec), date :

Capacité Cystomanométrique Maximale	
Pression détrusorienne Maximale	
Volume à la 1ère contraction détrusorienne non Inhibée	

-Qualité de vieavant la 1ère injection de Dysport® :

Première injection de DYSPORT

Traitement anticholinergique adjuvant : □ Oui □ Non
Si oui lequel et à quelles doses :

Modalités de la 1ère injection de Dysport®

- Date:
- Dose injectée (UI):
- Nombre de site d'injection:

Résultats de la 1ère injection de Dysport®

- Mode mictionnel après la 1ère injection de Dysport® (spontanée, percussion + étui, ASPI, cathéter à demeure) :

- Nombre de fuites après la 1ère injection de Dysport® (moyenne/3jours) :

- BUD après la 1ère injection de Dysport®:

Capacité Cystomanométrique Maximale	
Pression détrusorienne Maximale	
Volume à la 1ère contraction détrusorienne non Inhibée	

Nombre(s) d'injection(s) réalisée(s) avec le Dysport®:

Délai moyen entre les injections de Dysport®:

Dernière posologie de Dysport® administrée:

La posologie de Dysport® a-t-elle été augmentée lors de la dernière injection (passage de 300 à 400 ou de 200 à 300 par exemple) :

Le traitement par anticholinergique a-t-il été maintenu durant le traitement par Dysport® ?: □ Oui □ Non
Si oui lequel et à quelles doses :

Si échec avec le Dysport®, traitement de recours proposé/réalisé:

RESUME

Objectif: Evaluer l'efficacité du changement de marque de toxine botulinique de type A (Botox® vers Dysport®) lors de la perte d'effet des injections intradétrusoriennes (IID) de Botox® pour traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN).

Patients et Méthode : Etude rétrospective multicentrique colligeant les patients souffrant d'HDN nécessitant un traitement par IID avec Botox® premier, suivi d'un changement vers le Dysport® lors d'une diminution d'efficacité de Botox®. Les critères d'évaluation étaient les données du calendrier mictionnel, le score Qualiveen et 3 paramètres urodynamiques : capacité cystomanométrique maximale (CCM), pression détrusorienne maximale (Pdèt max) et volume à la première contraction non inhibée. Les données étaient comparées avant et après traitement par Botox® puis Dysport®, à l'aide des tests de Stuart, Wilcoxon et T-paired pour échantillons appariés (seuil de significativité : $p<0,05$).

Résultats : Sur 6 centres, 57 patients ont été identifiés. 24,5% des cas étaient non répondeurs primaires au Botox® (efficacité <3mois). Les critères d'échec étaient pour 84,2% des patients la persistance de fuites, pour 75,4% une CCM trop faible et la persistance de CDNI. Après première injection de Dysport®, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Une diminution significative des fuites quotidiennes était constatée pour 52,63% des patients ($p<0,0001$) et de la Pdèt Max de 8,1+/-5,3cmH_20 ($p<0,003$) pour tous les patients. La CCM a significativement augmentée 41,2+/-35,2 ml ($p<0,02$). Un patient sur trois a bénéficié d'une chirurgie.

Conclusion: Plus de la moitié des patients devenus réfractaires au Botox® (56,14%) ont eu un bénéfice au changement de toxine vers le Dysport®.

Mots clés : « échec thérapeutique, toxines botuliniques, hyperactivité du détrusor, vessie neurologique, incontinence urinaire »

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of the change of brand of botulinum toxin type A (Botox® to Dysport®) when appears a loss of effect of intradetrusor injections (IDI) of Botox® in treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO).

Patients and Method: retrospective multicenter study, collecting patients with NDO requiring treatment with Botox® IDI first, followed by a change for the Dysport® because of a decrease of efficacy of Botox®. The evaluation criteria were the voiding diary data, the Qualiveen score and 3 urodynamic parameters: maximum cystometric capacity (MCC), maximum detrusor pressure (PDET max) and volume at first uninhibited contraction (UC). Data were compared before and after treatment with Botox® and Dysport®, using Stuar, Wilcoxon and T-paired tests for paired samples (significance level: $p < 0.05$).

Results: In 6 centers, 57 patients were identified. 24.5% were primary non-responders to Botox® (efficiency <3 months). The failure criteria was 84.2% for patients persistent leaks, to 75.4% too low MCC and persistence UC. After first injection of Dysport®, no adverse effects were reported. A significant decrease in daily leakage was observed for 52.63% of patients ($p < 0.0001$) and PDET Max 8.1 +/- 5,3cmH20 ($p < 0.003$) for all patients. MCC significatively increased 41.2 +/- 35.2 ml ($p < 0.02$). One in three patients benefited from surgery.

Conclusion: More than half of the patients who became refractory to Botox® (56.14%) had a profit in the change of toxin to Dysport®.

Key Words:"treatment failure; botulinum toxins; detrusor overactivity; neurogenic bladder; urinary incontinence”

Intérêt du changement de marque de toxine botulinique de type A (Botox® vers Dysport®) dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène en échappement d'un traitement par toxine botulinique de type A de marque Botox®

Objectif: Evaluer l'efficacité du changement de marque de toxine botulinique de type A (Botox® vers Dysport®) lors de la perte d'effet des injections intradétrusoriennes (IID) de Botox® pour traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN).
Patients et Méthode : Etude rétrospective multicentrique colligeant les patients souffrant d'HDN nécessitant un traitement par IID avec Botox® premier, suivi d'un changement vers le Dysport® lors d'une diminution d'efficacité de Botox®. Les critères d'évaluation étaient les données du calendrier mictionnel, le score Qualiveen et 3 paramètres urodynamiques : capacité cystomanométrique maximale (CCM), pression détrusorienne maximale (Pdèt max) et volume à la première contraction non inhibée. Les données étaient comparées avant et après traitement par Botox® puis Dysport®, à l'aide des tests de Stuart, Wilcoxon et T-paired pour échantillons appariés (seuil de significativité : $p<0,05$).
Résultats : Sur 6 centres, 57 patients ont été identifiés. 24,5% des cas étaient non répondeurs primaires au Botox® (efficacité <3mois). Les critères d'échec étaient pour 84,2% des patients la persistance de fuites, pour 75,4% une CCM trop faible et la persistance de CDNI. Après première injection de Dysport®, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Une diminution significative des fuites quotidiennes était constatée pour 52,63% des patients ($p<0,0001$) et de la Pdèt Max de 8,1+/-5,3cmH_20 ($p<0,003$) pour tous les patients. La CCM a significativement augmentée 41,2+/-35,2 ml ($p<0,02$). Un patient sur trois a bénéficié d'une chirurgie.
Conclusion: Plus de la moitié des patients devenus réfractaires au Botox® (56,14%) ont eu un bénéfice au changement de toxine vers le Dysport®.

Mots clés : « échec thérapeutique, toxines botuliniques, hyperactivité du détrusor, vessie neurologique, incontinence urinaire »

Effectiveness of switching the brand of botulinum toxin type A (Botox® to Dysport®) in treatment of neurogenic detrusor overactivity when appears a loss of effect of intradetrusor injections of Botox®

Objective: To evaluate the effectiveness of the change of brand of botulinum toxin type A (Botox® to Dysport®) when appears a loss of effect of intradetrusor injections (IDI) of Botox® in treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO).
Patients and Method: retrospective multicenter study, collecting patients with NDO requiring treatment with Botox® IDI first, followed by a change for the Dysport® because of a decrease of efficacy of Botox®. The evaluation criteria were the voiding diary data, the Qualiveen score and 3 urodynamic parameters: maximum cystometric capacity (MCC), maximum detrusor pressure (PDET max) and volume at first uninhibited contraction (UC). Data were compared before and after treatment with Botox® and Dysport®, using Stuar, Wilcoxon and T-paired tests for paired samples (significance level: $p<0.05$).
Results: In 6 centers, 57 patients were identified. 24.5% were primary non-responders to Botox® (efficiency <3 months). The failure criteria was 84.2% for patients persistent leaks, to 75.4% too low MCC and persistence UC. After first injection of Dysport®, no adverse effects were reported. A significant decrease in daily leakage was observed for 52.63% of patients ($p<0.0001$) and PDET Max 8.1 +/- 5,3cmH20 ($p<0.003$) for all patients. MCC significatively increased 41.2 +/- 35.2 ml ($p<0.02$). One in three patients benefited from surgery.
Conclusion: More than half of the patients who became refractory to Botox® (56.14%) had a profit in the change of toxin to Dysport®.

Key Words: "treatment failure; botulinum toxins; detrusor overactivity; neurogenic bladder; urinary incontinence"