



HAL
open science

Évaluation des pratiques professionnelles concernant l'injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A à la dose de 50u dans le traitement de l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire

Charline Bertolotti

► **To cite this version:**

Charline Bertolotti. Évaluation des pratiques professionnelles concernant l'injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A à la dose de 50u dans le traitement de l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02384699

HAL Id: dumas-02384699

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02384699>

Submitted on 28 Nov 2019

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 CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

BERTOLOTTI Charline, Léa, Julie

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2019

**EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES
CONCERNANT L'INJECTION INTRADETRUSORIENNE
DE TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A
A LA DOSE DE 50U
DANS LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE PAR
HYPERACTIVITE VESICALE IDIOPATHIQUE REFRACTAIRE**

Président : M. Michel CANIS, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

Membres du jury : M. Laurent GUY, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand
M. Nicolas BOURDEL, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Fd
Mme Sandrine CAMPAGNE-LOISEAU, Docteur, CHU Clermont-Fd
Mme Sandra CURINIER, Docteur, CHU Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

BERTOLOTTI Charline, Léa, Julie

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2019

**EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES
CONCERNANT L'INJECTION INTRADETRUSORIENNE
DE TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A
A LA DOSE DE 50U
DANS LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE PAR
HYPERACTIVITE VESICALE IDIOPATHIQUE REFRACTAIRE**

Président : M. Michel CANIS, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

Membres du jury : M. Laurent GUY, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand
M. Nicolas BOURDEL, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Fd
Mme Sandrine CAMPAGNE-LOISEAU, Docteur, CHU Clermont-Fd
Mme Sandra CURINIER, Docteur, CHU Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE

2^{ème} CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

SOMMAIRE

I.	Remerciements	9
II.	Liste des abréviations	11
III.	Introduction	12
1.	Définitions et généralités	12
2.	Pharmacologie, physiopathologie et mécanisme d'action de la toxine botulique	15
3.	Possibilités de prise en charge de l'HAV	23
4.	Rationnel de l'étude	37
a)	Recommandations par avis d'experts	37
b)	Recommandations HAS	38
c)	Justificatif de l'étude	38
IV.	Présentation du protocole d'étude	40
1.	Descriptif de l'étude	40
2.	Objectifs	40
3.	Population étudiée	40
4.	Les différents questionnaires utilisés	42
5.	Critères d'évaluation	43
6.	Réalisation pratique de l'étude	44
7.	Méthode d'analyse des données	48
a)	Généralités	48
b)	Analyse principale	48
c)	Analyse secondaire	48
d)	Considérations statistiques et nombre de sujets nécessaires	50
8.	Considérations éthiques et réglementaires	51
V.	Revue de la littérature	52
1.	Méthodologie	52
2.	Revue de littérature sur le Botox®	65
3.	Tableaux de synthèse	79
VI.	Forces et limites de l'étude	83
VII.	Conclusion	87
VIII.	Bibliographie	89
IX.	Annexes	97

I. Remerciements

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Michel Canis

C'est un honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse.

Je vous remercie de votre investissement sans relâche pour nous apporter une formation de qualité. Votre grande expérience de la chirurgie fait de chacun de vos conseils des éléments très précieux. Les flèches ne sont peut-être pas toutes tracées dans ma vie personnelle mais en chirurgie elles tentent chaque fois de devenir une évidence grâce à vous.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance pour le dévouement que vous portez à notre belle spécialité.

AUX MEMBRES DU JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Laurent Guy

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail en faisant partie de mon jury de thèse. Votre point de vue en tant que Professeur d'urologie offre une plus-value incontournable au thème traité. Je vous témoigne ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Nicolas Bourdel

Nicolas, merci beaucoup pour l'énergie que tu délivres au quotidien dans ton métier afin de toujours penser au mieux pour le bien-être des dames. La chirurgie oncologique est une spécialité qui nous inclut forcément dans une période de vie difficile pour les femmes que nous traitons. L'empathie, la patience et la bienveillance dont tu fais preuve représentent un exemple dans la pratique que j'aspire à mener. Tout ceci n'irait pas sans ton éternelle rigueur dans le travail que tu nous apprends à avoir, et ta pédagogie avec cette envie que tu as de transmettre ton savoir. Les mails de remerciement de fin de stage sont rares et tu as été cette personne bienveillante qui a pris le temps de le faire lors de mon dernier semestre en gynécologie. Je te remercie beaucoup de cette reconnaissance que nous nous plaignons souvent de ne pas assez recevoir.

Madame le Docteur Sandrine Campagne-Loiseau

Sandrine, merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de thèse. Ce fut un parcours un peu long et avec quelques rebondissements mais tu as été là pour me soutenir et m'encourager tout au long de ce travail et de la mise en place du protocole. Merci de vouloir sans relâche nous transmettre ta passion de la voie basse et de la chirurgie en général. Ta patience, ton accessibilité et ta gentillesse sont honorables, et ce service public a besoin de personnes comme toi pour continuer à offrir le meilleur pour la prise en charge des dames, tout en leur assurant la douceur, la compréhension et la simplicité dont tu fais preuve. Dommage que la thèse ne consiste pas à connaître les paroles de Vanessa Paradis... j'aurais été incollable grâce à toi :)

Madame le Docteur Sandra Curinier

Sandra, merci également d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je crois d'une part que tu étais bien-sûr une évidence pour le sujet traité, mais je suis honorée d'autre part que tu sois mon « membre du jury coup de cœur » même si tu n'en avais sûrement pas conscience. On pourrait très sincèrement tous faire des éloges à ton sujet. Tu es simple, dynamique, d'une gentillesse à toute épreuve, patiente, discrète mais présente lorsqu'il le faut, pédagogue, douée, une personne avec qui et pour qui l'on a envie de travailler, et j'en passe. Merci infiniment d'être celle que tu es, une belle personne, digne de confiance autant sur le plan professionnel que personnel j'en suis sûre.

II. Liste des abréviations

IUE : Incontinence urinaire d'effort

IUU : Incontinence urinaire par urgenturies

HAV : Hyperactivité vésicale

IUM : Incontinence urinaire mixte

IU : Incontinence urinaire

ICS : International Continence Society

RPM : Résidu post-mictionnel

AFU : Association Française d'Urologie

TB : Toxine botulique

Ach : Acétylcholine

NTTP : Neuromodulation transcutanée du nerf tibial postérieur

NMS : Neuromodulation sacrée

HAD : Hyperactivité détrusorienne

KHQ : King's Health Questionnaire

MCID : Minimal Clinically Important Difference

USP : Urinary Symptom Profile

EVAN-LR : Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Loco-Régionale

BU : Bandelette urinaire

ECBU : Examen cytobactériologique urinaire

ITU : Infection du tractus urinaire

SUI : Sondage urinaire intermittent

RAU : Rétention aiguë d'urine

III. Introduction

1. Définitions et généralités

L'incontinence urinaire est un terme général correspondant à différents mécanismes physiopathologiques avec une prise en charge différentes pour chacun.

En effet, il convient de différencier (*figure 1*) :

- l'incontinence urinaire d'effort (IUE) : fuites urinaires à l'exercice, à la toux, aux éternuements, aux rires
- l'incontinence urinaire par urgenturies (IUU) représentée par des fuites urinaires involontaires par envie impérieuse et brusque d'uriner causées par une hyperactivité vésicale (HAV).
- et l'incontinence urinaire mixte (IUM) associant les deux types d'incontinence sus-citées.

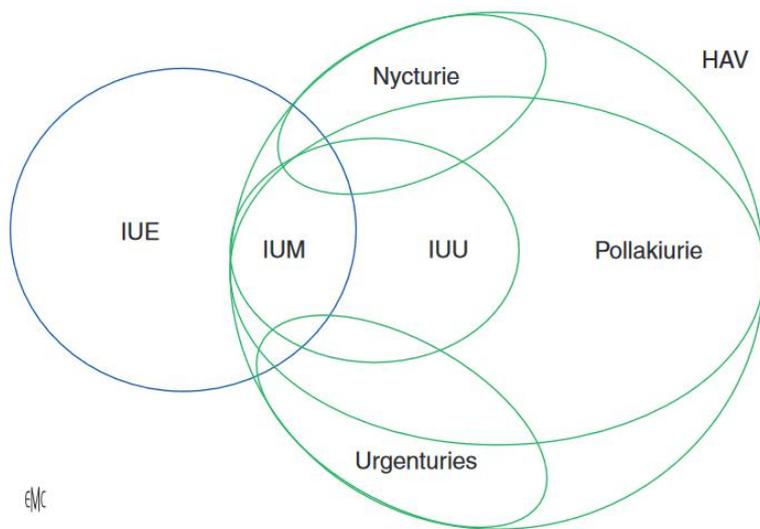


Figure 1 : Différents types d'incontinence urinaire

L'HAV est une pathologie chronique et multifactorielle du bas appareil urinaire, définie par l'International Continence Society (ICS) (1) comme la survenue d'urgenturies avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie diurne (> 8 épisodes) ou une nycturie (> 1 épisode). (2,3)

Elle sera qualifiée d'idiopathique lorsque le bilan global n'aura pas permis de déterminer de cause organique pouvant expliquer les symptômes, en particulier une cause infectieuse, neurologique, urologique, gynécologique ou psychogène (*figure 2*).

D'autre part, elle peut être associée à une hyperactivité détroisurienne mais l'absence d'HAD au bilan urodynamique ne remet pas en cause un diagnostic d'HAV qui est clinique.

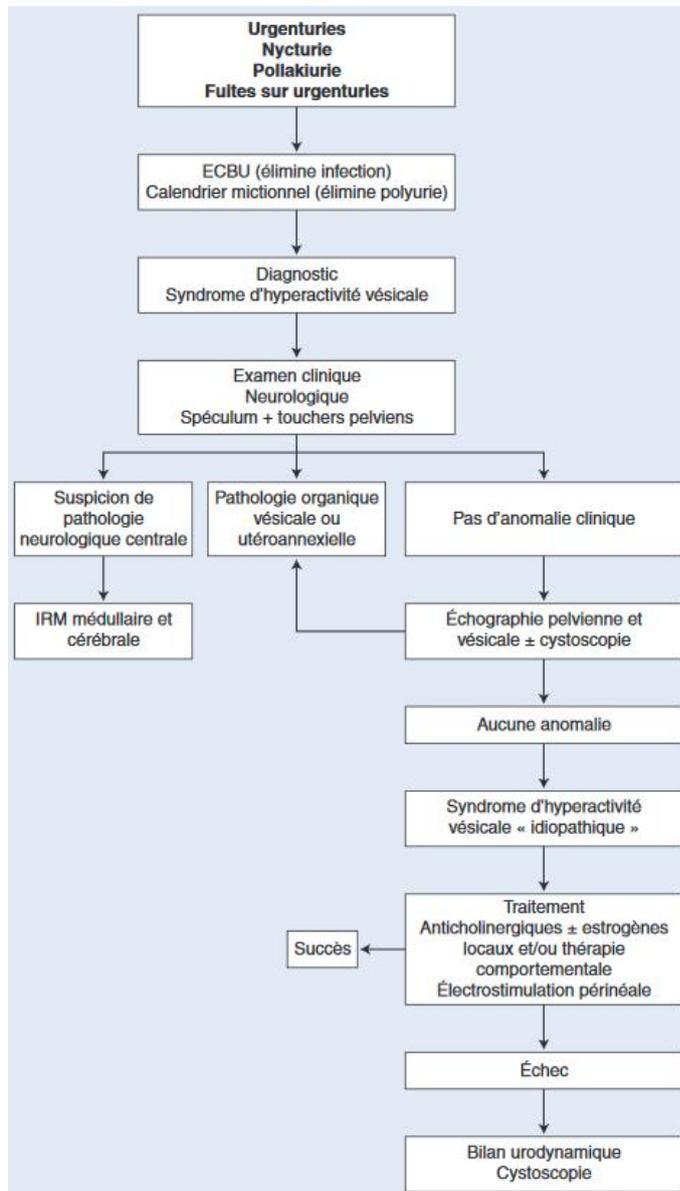


Figure 2 : Arbre décisionnel devant des symptômes d'HAV.

La prévalence de l'HAV est approximativement de 11,8 % à 16,5 % dans la population générale adulte (i.e ≥ 18 ans) (4,5), pouvant atteindre les deux sexes mais avec une proportion moindre pour les hommes à 4,5%, et en progression croissante en particulier pour l'HAV associée à une incontinence urinaire. (6) Dans la population française elle est estimée à environ 14,4%. (7)

La prévalence du seul symptôme d'incontinence urinaire par urgenturie dans la population adulte pourrait atteindre 1,5% à 14,3% des hommes et entre 1,6% à 22,8% des femmes, avec une progression dynamique également avec l'âge. Si l'on s'intéresse à la tranche d'âge des 30-40 ans, cette prévalence peut atteindre 1,7% à 13,3% chez les hommes et 7% à 30,3% chez les femmes. (8) Cette variation pour chaque sexe pouvant s'expliquer par les différences de

définitions utilisées dans les différentes études, des méthodologies diverses (méthodes de mesure ou de recueil de données différentes, variation de la période étudiée) ou par les caractéristiques de populations (ethnie, lieu géographique d'étude, âge de la population, sexe).

Ces chiffres sont très certainement sous-estimés puisque l'incontinence urinaire est un sujet qui reste tabou dans la société. C'est une pathologie fonctionnelle mettant en jeu ni le pronostic vital ni rénal des patients, et bien moins connue de la population que l'incontinence urinaire d'effort. Elle est alors à l'origine de beaucoup moins de plaintes.

En effet, la large étude d'Irwin et al. en 2011 (9), basée sur la définition de l'ICS et les données de l'étude EPIC de 2006 (5) (étude observationnelle transversale basée sur les populations du Canada, de Suède, d'Allemagne, d'Italie et du Royaume-Uni) estimait à 103 millions de personnes ≥ 20 ans avec une incontinence par urgences seule ou associée à une incontinence urinaire d'effort en 2008. Compte tenu de la prévalence croissante, l'extrapolation des résultats estimait une augmentation des personnes atteintes à 115 millions en 2013 et 127 millions en 2018.

De plus, cette pathologie semble avoir un impact majeur sur la qualité de vie, à l'origine d'une diminution du bien-être physique, psychique et social (10) pouvant aller jusqu'à des situations d'évitement de la société, et pouvant engendrer des coûts importants pour la société. Ces dépenses peuvent être directes avec la nécessité de remboursement des soins, l'achat de protection pour les patientes (avec également l'impact écologique que cela comporte) ainsi que des coûts indirects par diminution de la productivité au travail. (11,12)

Les dépenses de santé au niveau mondial relatives à l'HAV ont été estimées entre 1400 milliards et 3200 milliards d'euros pour l'année 2018. (13)

L'impact sur la qualité de vie et les coûts engendrés font de l'HAV et du symptôme d'incontinence urinaire par urgences des phénomènes de santé publique.

2. Pharmacologie, physiopathologie et mécanisme d'action de la toxine botulique

Quelques notions de neuroanatomie

Le bon fonctionnement vésico-sphinctérien passe par l'intégrité d'une boucle réflexe mettant en jeu l'urothélium, le système nerveux périphérique, la moelle épinière, le mésencéphale et le cortex sensoriel afin d'aboutir à une miction socialement adaptée.

De façon générale, le système nerveux autonome est constitué du système sympathique (à l'origine de la continence) et du système parasympathique (à l'origine de la miction).

Ce bon fonctionnement implique trois centres médullaires et trois nerfs : (*Schéma 1*)

- Le centre parasympathique sacré (S2 – S4) intervenant
 - via le nerf pelvien.
 - par le biais des récepteurs muscariniques (M3)
 - qui sont activés par la libération d'acétylcholine (Ach) à la jonction neuromusculaire
- Le centre somatique/sympathique sacré (S2 – S4) ou noyau d'Onuf, intervenant
 - via le nerf pudendal.
 - par le biais des récepteurs nicotiniques
 - qui sont activés par la libération d'Ach
- Le centre sympathique thoraco-lombaire (T10 – L2) intervenant
 - via le nerf hypogastrique.
 - par le biais des récepteurs adrénergiques (béta-3-adrénergiques au niveau du détrusor et alpha-1-adrénergiques pour le col vésical et l'urètre lisse)
 - qui sont activés par la noradrénaline (NA)

Phase de remplissage de la vessie : (*Schéma 2*)

Pour la continence vésicale, 3 objectifs :

- Inhibition du centre parasympathique sacré : relâchement du détrusor
- Activation du centre sympathique dorso-lombaire : contraction du col vésical et de l'urètre
- Activation du centre somatique sacré : contraction du sphincter strié urétral

Cette intrication des mécanismes activation/inhibition de chaque partie du bas appareil urinaire est appelée « synergie vésico-sphinctérienne ».

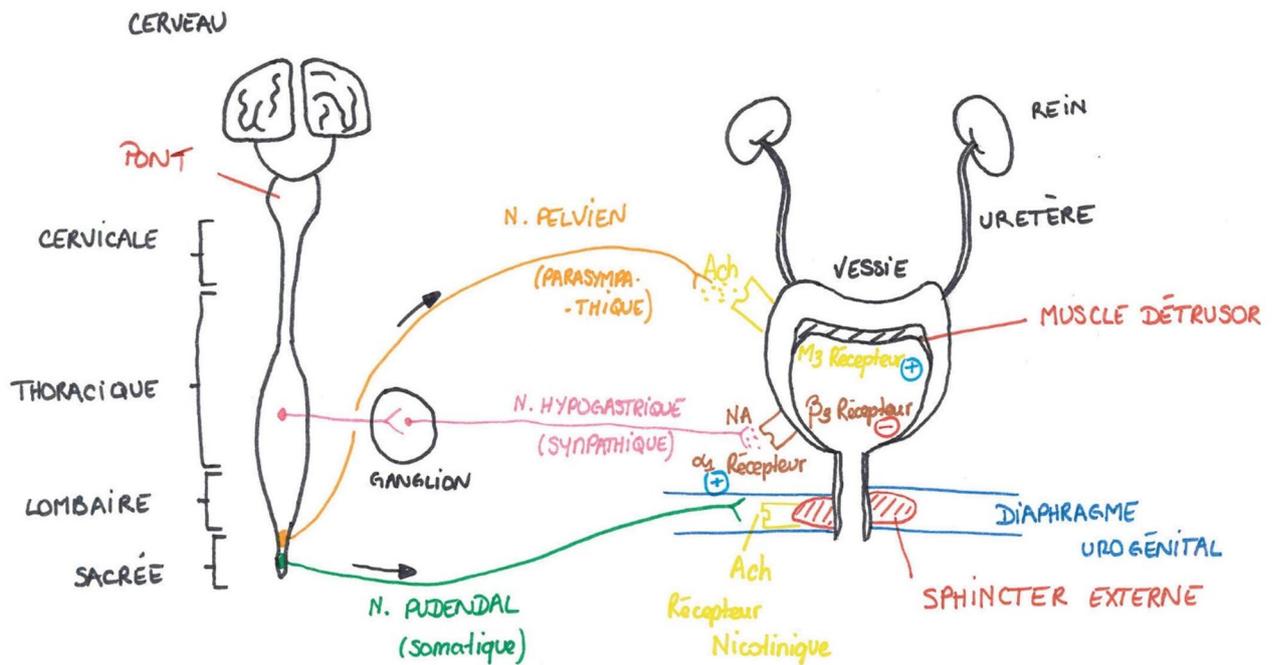


Schéma 1 : innervation du bas appareil urinaire

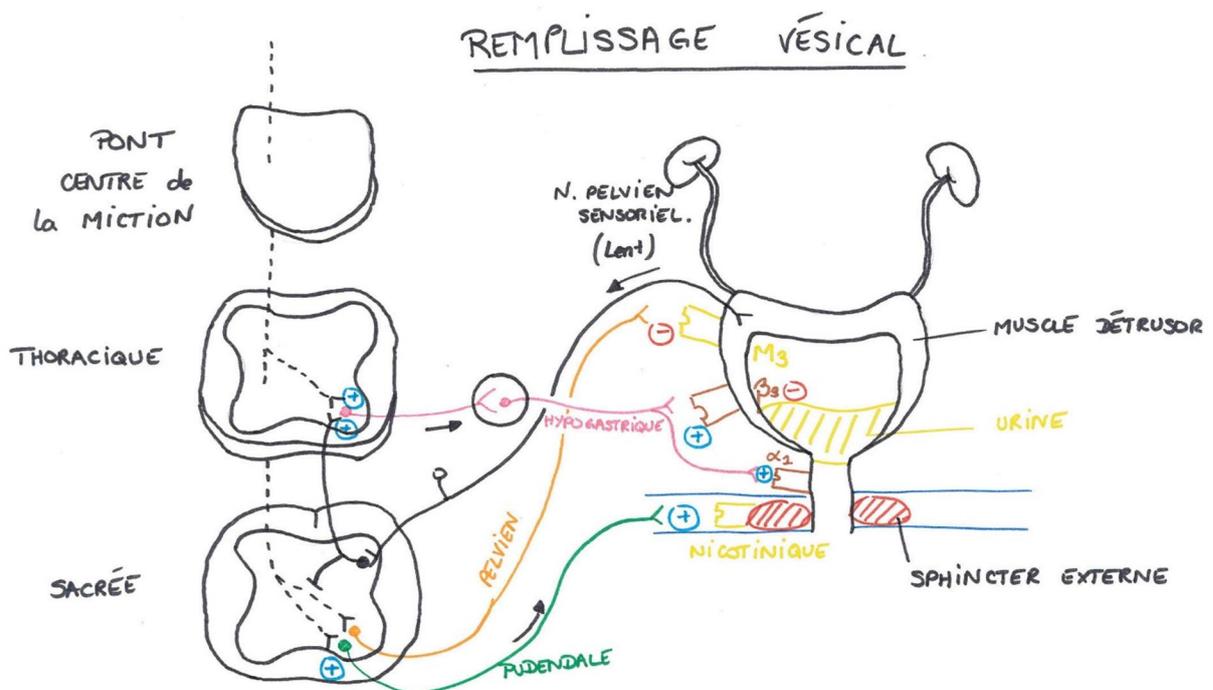


Schéma 2 : mécanisme du remplissage vésical

Des influx sensoriels lents afférents provenant du nerf pelvien sont envoyés au niveau de la moelle thoracique, après relais au niveau lombaire, afin d'informer sur l'état de remplissage insuffisant de la vessie. Trois mécanismes vont alors en découler :

- Transmission d'un signal inhibiteur au détrusor par le biais des récepteurs β_3 -adrénergique à sa surface, permettant la relaxation du muscle, et des récepteurs α_1 -adrénergique au niveau du col vésical et de l'urètre lisse permettant leur contraction, via le nerf hypogastrique.

- Excitation des fibres du nerf pudendal, qui envoient une stimulation au sphincter strié par le biais des récepteurs muscariniques, après libération d'Ach, permettant sa contraction.

- Inhibition de la voie efférente du nerf pelvien pour permettre la relaxation détrusorienne. Ce mécanisme est inconscient. Le seuil de pression intravésicale à l'état physiologique est d'environ 15cmH₂O. Ce seuil correspond à la première sensation d'envie d'uriner.

Phase d'activation de la miction : (Schéma 3)

Pour engendrer la miction 3 objectifs :

- Excitation du centre parasympathique sacré : contraction vésicale
- Inhibition du centre sympathique lombaire : relâchement du col vésical et des fibres musculaires lisses du sphincter
- Inhibition du centre somatique sacré : relâchement du sphincter strié

Des influx sensoriels rapides provenant du nerf pelvien sont envoyés à la moelle sacrée puis la transmission de l'information se fait directement jusqu'au centre pontique de la miction. En retour, celui-ci va induire un influx nerveux permettant 3 actions :

- inhiber l'action du nerf hypogastrique afin de permettre une contraction détrusorienne ainsi qu'un relâchement des fibres du col vésical et du sphincter lisse
- inhiber le nerf pudendal afin d'obtenir un relâchement du sphincter strié
- activer le nerf pelvien pour entraîner l'activation des récepteurs muscariniques M3 par la libération d'Ach et ainsi permettre la contraction détrusorienne

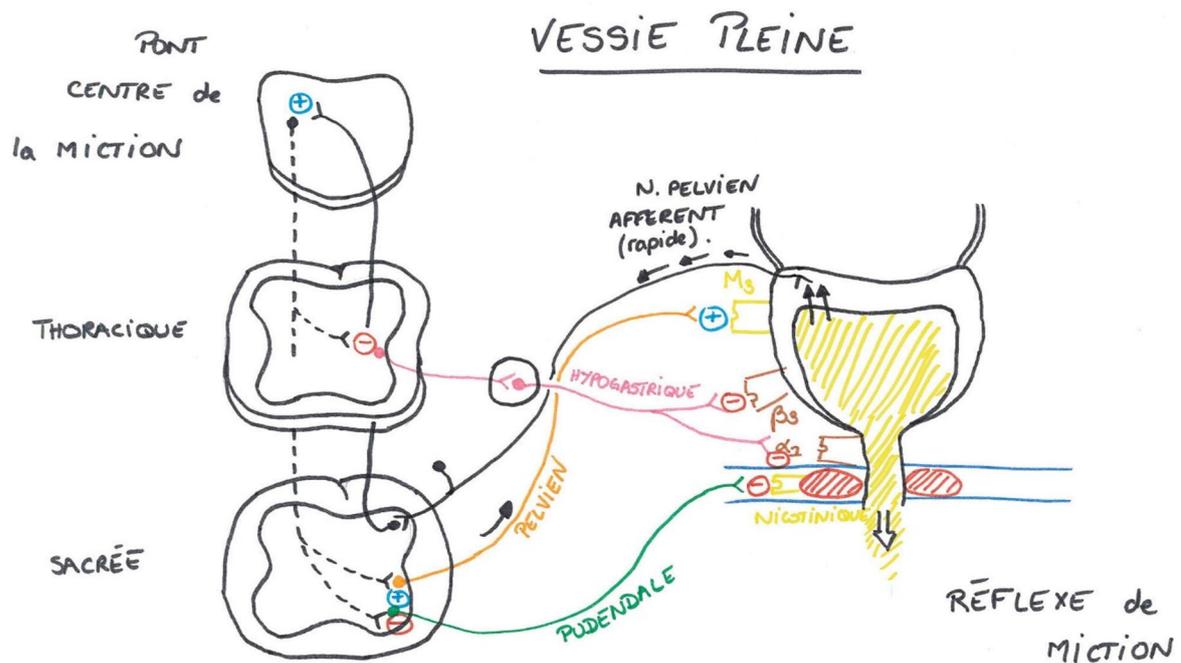


Schéma 3 : mécanisme du réflexe de miction

Phase mictionnelle : (Schéma 4)

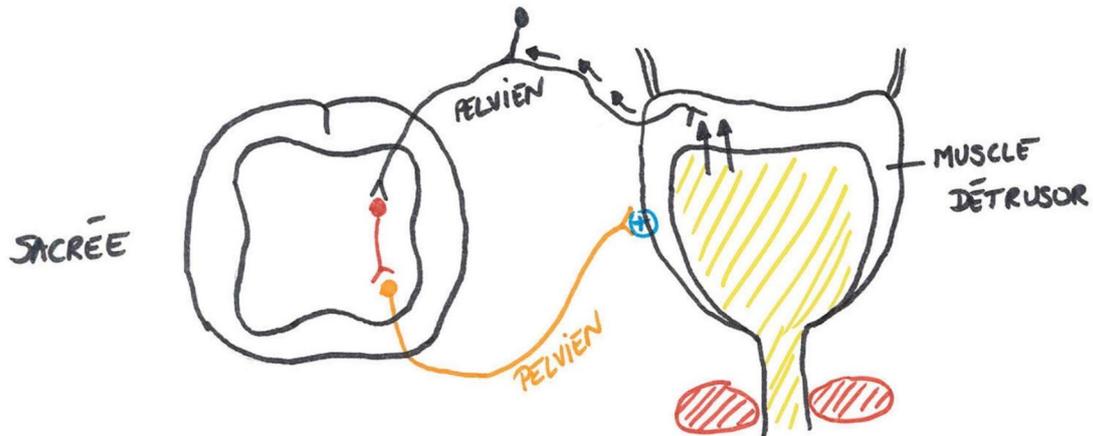
Le maintien de la miction et de la synergie vésico-sphinctérienne sont permis grâce à un influx nerveux afférent provenant du nerf pelvien qui, après relais au niveau médullaire sacré, entraîne un influx nerveux efférent par ce même nerf afin de poursuivre la contraction détrusorienne.

Pour le sujet en pratique :

- Quand la vessie est vide après miction, il n'y a pas de sensation de besoin
- Lorsque le remplissage atteint environ 40% de la capacité vésicale maximale, l'individu commence à percevoir le remplissage s'il se concentre sur sa perception vésicale consciente
- A environ 60% de la capacité vésicale maximale, la sensation est constante et peut être localisée précisément au niveau pelvien

- Lorsque la capacité vésicale maximale est atteinte à 90%, le sujet perçoit une sensation constante et désagréable au niveau périnéale et urétrale. Seule une contraction volontaire du périnée peut alors retarder la miction pour un court laps de temps.

Schéma 4 : le maintien de la miction



La toxine botulique de type A

La toxine botulique (TB) est une protéine neurotoxique provenant du *Clostridium Botulinum*. Elle est bicaténaire, d'un poids moléculaire de 150kDA, formée d'une chaîne légère de 50kDA associée via un pont disulfure et un atome de zinc à une chaîne lourde de 100kDA (figure 3). Elle présente une demi-vie de 10 heures et une excrétion urinaire d'environ 60% / 24h.

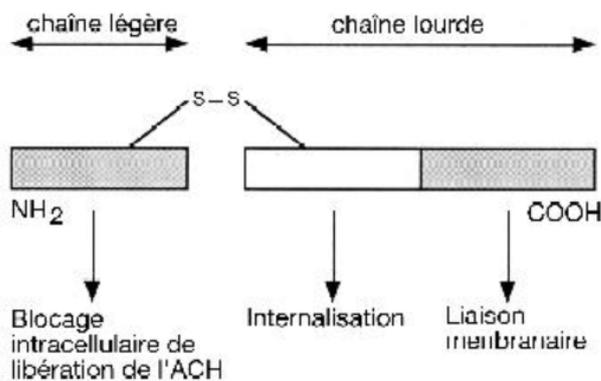


Figure 3 : Structure et action des différents segments de la toxine botulique

On retrouve sept sérotypes de A à G. La toxine de type A est responsable d'effets les mieux caractérisés avec les paralysies flasques et apparait comme la plus intéressante pour la thérapeutique chez l'homme.

Les neurotoxines botuliques sont des endopeptidases, c'est-à-dire des enzymes capables de couper des protéines. Tout se passe au niveau de la terminaison nerveuse lors de la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane des cellules neuronales.

Pour une contraction musculaire normale, trois protéines (synaptobrevine, syntaxine et SNAP25) forme un complexe appelé « SNARE ». Il permet aux vésicules synaptiques remplies d'Acétylcholine de fusionner avec la membrane des cellules neuronales. Se produit alors une stimulation avec influx nerveux permettant la libération d'acétylcholine (Ach) en grande quantité par phénomène d'exocytose (mécanisme pendant lequel les substances qui se trouvent dans le cytoplasme d'une cellule, sont recouvertes par la membrane de cette dernière et sont par la suite expulsées vers l'extérieur) au niveau de la jonction neuromusculaire, puis qui se fixe sur les récepteurs musculaires à l'origine de la contraction.

Lors de l'administration de toxine botulique (*figure 4*), la chaîne lourde est impliquée dans la liaison au récepteur d'un neurone pour son premier segment, et à l'internalisation par endocytose (mécanisme pendant lequel la membrane d'une cellule enveloppe et absorbe une particule) dans le neurone grâce à son deuxième segment ; après réduction du pont disulfure, la chaîne légère permet le clivage protéolytique du complexe SNARE empêchant la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane des cellules neuronales. Le processus habituel est bloqué et le muscle ne se contracte pas.

A noter que chaque sérotype est spécifique d'une des 3 protéines du complexe SNARE, le sérotype A ayant pour cible spécifique la protéine SNAP25.

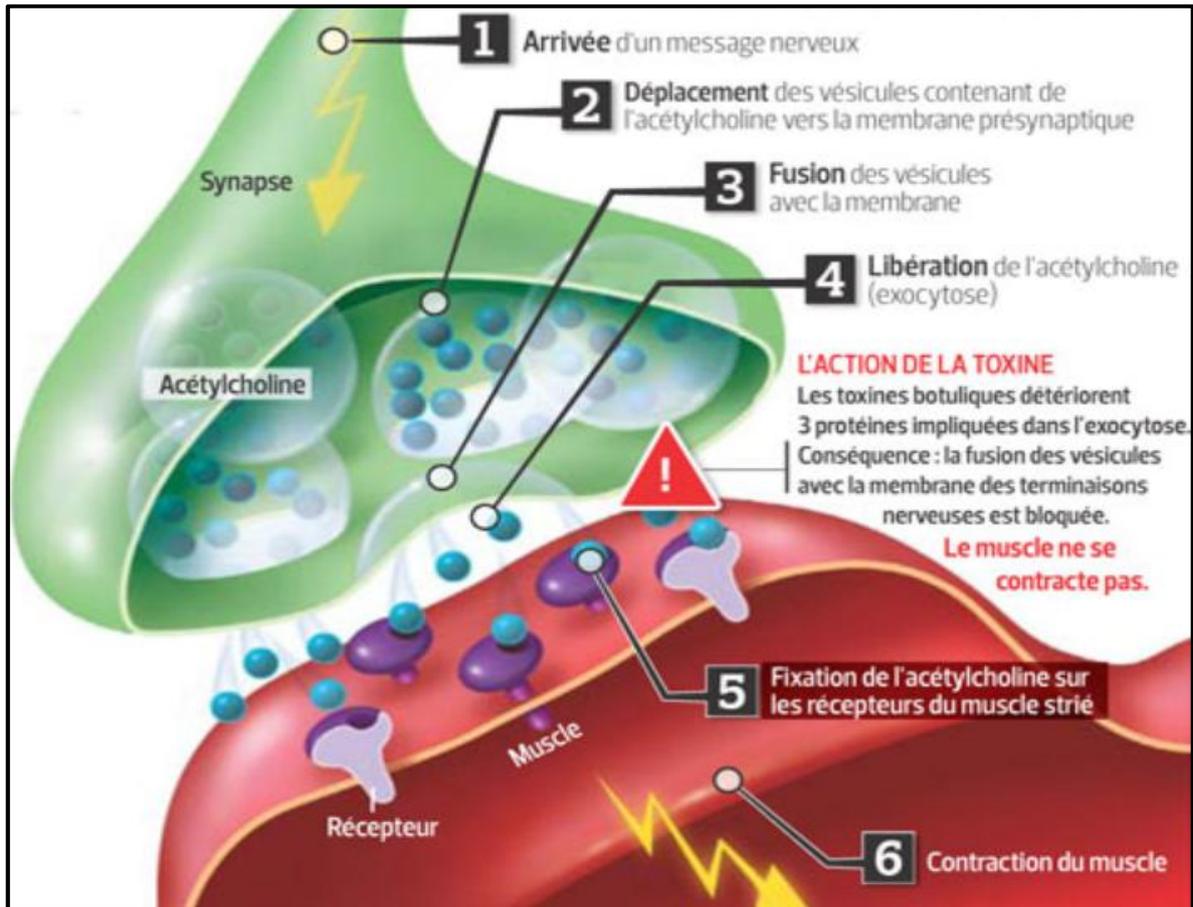


Figure 4 : Mécanisme d'action de la toxine botulique dans l'inhibition de la contraction musculaire

Au niveau de l'appareil urinaire, tout l'enjeu réside dans la balance qui oppose les systèmes nerveux autonome et somatique pour la nécessité d'assurer des fonctions parfois automatiques et parfois volontaires respectivement.

Comme nous avons pu le voir dans les notions de neuroanatomie, la phase de vidange vésicale est assurée par le système parasympathique. Elle est permise par le biais d'une contraction des cellules urothéliales par relargage d'Ach se fixant aux récepteurs muscariniques M3 du muscle détrusorien, selon le mécanisme que nous avons vu plus haut.

Les cellules urothéliales ont des propriétés proches de celles des cellules neuronales puisqu'elles réagissent à certains stimuli physiques, chimiques ou mécaniques comme la distension ou la douleur, en sécrétant des médiateurs et neuromédiateurs tels que l'adénosine triphosphate (ATP), le nitrite oxyde (NO) ou des prostaglandines.

Plusieurs théories, en plus de celle de la libération d'Ach, sont avancées pour expliquer la contraction détrusorienne et son dysfonctionnement.

De façon physiologique, la contraction détrusorienne peut être inhibée par l'activation du cortex préfrontal, du centre pontique de la miction et de la région lombaire de la colonne vertébrale, par la libération d'acide gamma-aminobutyrique et de glycine au niveau des récepteurs de la vessie. Le dysfonctionnement de cette voie afférente est à l'origine de l'HAV neurologique.

A contrario, dans l'HAV idiopathique et par définition, aucune cause organique n'est retrouvée. Néanmoins, on sait que la voie afférente au niveau de la vessie est constituée de fibres A myélinisées mécanosensibles et de fibres C démyélinisées chémosensibles.

Il est suspecté qu'une augmentation de la stimulation de cette voie afférente puisse être à l'origine des urgenturies par contraction détrusorienne anormale. (14)

De plus, la surexpression de certains récepteurs (récepteurs purinergiques et muscariniques) au niveau de l'urothélium explique également le phénomène d'HAD. (15)

Schurch a été le premier en 2000 à utiliser les injections intravésicales de toxine botulique de type A dans le traitement de lésions médullaires et d'HAD neurogéniques. (16)

En s'appuyant sur cette avancée, plusieurs auteurs ont cherché à comprendre les différents mécanismes d'actions de la toxine botulique. (*Récapitulatif tableau 1*)

Au niveau de la voie afférente, 3 mécanismes sont exposés. Comme nous l'avons vu, la TB type A empêche la libération d'Ach par action protéolytique sur SNAP25 (17), mais diminuerait aussi la libération d'ATP participant à la contraction détrusorienne par sa fixation aux récepteurs purinergiques, et augmenterait la concentration du médiateur inhibiteur NO. (18)

Au niveau de la voie efférente, elle entrainerait une diminution du nombre de récepteurs muscariniques M2, et d'autres récepteurs urothéliaux tels que P2X2, P2X3 et TRPV1, significativement corrélée à la réduction des épisodes d'urgenturie. (19)

Tableau 1 : mécanisme d'action de la TB type A sur l'HAD

Action sur le système nerveux	Effet sur la vessie	
	Modifications des neurotransmetteurs	Modifications des récepteurs
Voie afférente	Diminution de la libération d'Ach et d'ATP au niveau de la terminaison nerveuse	
Voie efférente		Diminution des récepteurs M2 au niveau du muscle détrusorien
Système nerveux sensoriel	Diminution de l'ATP et augmentation du NO libérés au niveau de l'urothélium	Diminution des récepteurs P2X2, P2X3 et TRPV1 au niveau de l'urothélium

3. Possibilités de prise en charge de l'HAV

a. Non médicamenteuse

Le respect de certaines règles hygiéno-diététiques fait partie intégrante du traitement de l'HAV. En effet, pour les personnes obèses ou en surpoids, la perte de poids devrait être un passage incontournable dans la prise en charge puisque la perte de 8% du poids chez des patientes obèses permettrait de réduire les épisodes d'IUU de 42% et les épisodes d'incontinence urinaire par semaine de 47% en comparaison d'un groupe contrôle sans perte de poids significative de 1,6% (26% et 28% respectivement). (20,21)

Parmi ces règles, il faut retenir également un changement des habitudes comportementales (par le biais ou non de thérapies cognitivo-comportementales) qui comprend tout d'abord les habitudes mictionnelles : il serait recommandé d'éviter une attente trop longue entre chaque miction pour ne pas induire d'augmentation de la capacité vésicale qui pourrait accroître le risque de résidus post-mictionnels (RPM) et l'apparition d'infections urinaires.

Mais aussi un changement de certaines habitudes de vie est nécessaire. Il est préconisé d'éviter la consommation de boisson en quantité trop importante. Une amélioration subjective de la pollakiurie, des urgenteries et des nycturies est retrouvée lors d'une réduction de cette consommation de 25%. (22) Les apports liquidiens après plus de 18 heures le soir sont en

général à proscrire pour éviter les épisodes de nycturie. Cette consommation ne devrait pas non plus être trop restrictive afin d'éviter l'apparition d'épisodes d'infections urinaires sur des urines trop concentrées. Le but est de boire la même quantité que celle recommandée en règle générale, soit 1,5L d'eau par jour environ, mais répartie différemment tout au long de la journée. Il conviendra également d'éliminer ou fortement diminuer la consommation de tabac (même si un manque de preuve scientifique était avancé dans le cadre de l'HAV, lors de la rédaction des recommandations de l'EAU (European Association of Urology) de 2015) (23), de théine et de caféine pour espérer une réduction des urgences et de la fréquence des mictions. (24) Maserejian et al. (25) retrouvaient qu'une consommation de base de 2 tasses de café quotidiennes versus aucune, augmenterait le risque d'urgence de 64% (OR 2.09, IC 95%, 1,29 – 3,40).

Outre les boissons, c'est l'alimentation qui a fait ses preuves en prévention primaire pour tenter de réduire la fréquence d'apparition des symptômes d'HAV. Les femmes indemnes de symptômes présentaient une diminution du risque d'apparition à un an de suivi pour celles ayant consommé du poulet au moins 2 fois par semaine (OR 0.64, IC 95%, 0.48 – 0.87) ou du pain quotidiennement (0.68, IC 95%, 0.55 – 0.86). (26) Dans cette même population, la consommation de boissons gazeuses ou de sodas était également un facteur favorisant d'apparition des symptômes d'HAV (OR 1.41, IC 95%, 1.02 – 0.95). Les conclusions de revue de littérature de Turmel concernant l'impact de l'alimentation et de la diététique sur l'HAV, établissaient que la consommation de caféine était le principal agent pourvoyeur de symptômes ; une diminution de moitié de sa consommation diminuerait les urgences de 61% et la pollakiurie de 35%, avec également un impact urodynamique en diminuant d'une part le seuil de besoin d'uriner, et en augmentant d'autre part la diurèse. (27)

Pour une amélioration des symptômes, l'AFU (Association Française d'Urologie) (28) préconise aussi une régularisation du transit, par une alimentation appropriée et riche en fibres et aux moyens de laxatifs si nécessaire, de traiter les épisodes d'infections urinaires, éliminer si possible les traitements habituels pouvant avoir un impact sur le système vésico-sphinctérien (tableau 2) et traiter l'atrophie vaginale qui est particulièrement retrouvée dans cette population représentée majoritairement de personnes âgées ou ménopausées. Sa prise en charge passera par la prescription d'œstrogènes locaux en l'absence de contre-indication, pour lesquels la posologie exacte ne semble pas établie mais qui auront une action complémentaire et auront au moins pour but d'améliorer la tolérance locale lors de la rééducation périnéale.

Molécules	Effets indésirables
Anticholinergiques	Rétention urinaire, syndrome confusionnel
Antagonistes alpha-adrénergiques	Baisse du tonus musculaire lisse
Inhibiteurs calciques	Rétention urinaire
Anticholinestérasiques	Augmentation de la contractilité vésicale
Diurétiques (antihypertenseurs)	Augmentation de la diurèse
Angiotensine	Toux
Gabapentine	Rétention urinaire
Morphiniques	Rétention urinaire, syndrome confusionnel
Lithium	Polyurie par diabète insipide
Somnifères, neuroleptiques	Rétention urinaire, syndrome confusionnel

Tableau 2 : traitements pharmacologiques pouvant impacter l'appareil vésico-sphinctérien chez la femme

Ainsi, la rééducation périnéo-sphinctérienne fait aussi partie des mesures à adopter en première intention. Concernant l'IUU, elle devra favoriser les techniques de biofeedback (pour une meilleure évaluation des muscles pelviens mis en défaut, une meilleure prise de conscience de ces muscles, et une méthode impliquant directement la patiente dans sa prise en charge car une participation active sera nécessaire), ou les techniques d'électrostimulation à basse fréquence (par le biais de sonde endovaginale impulsant un courant à une fréquence particulière en fonction des symptômes).

Bien que toutes ces mesures ne permettent pas une disparition complète des symptômes, elles contribuent néanmoins à réduire leurs fréquences et participent à l'amélioration globale de la qualité de vie.

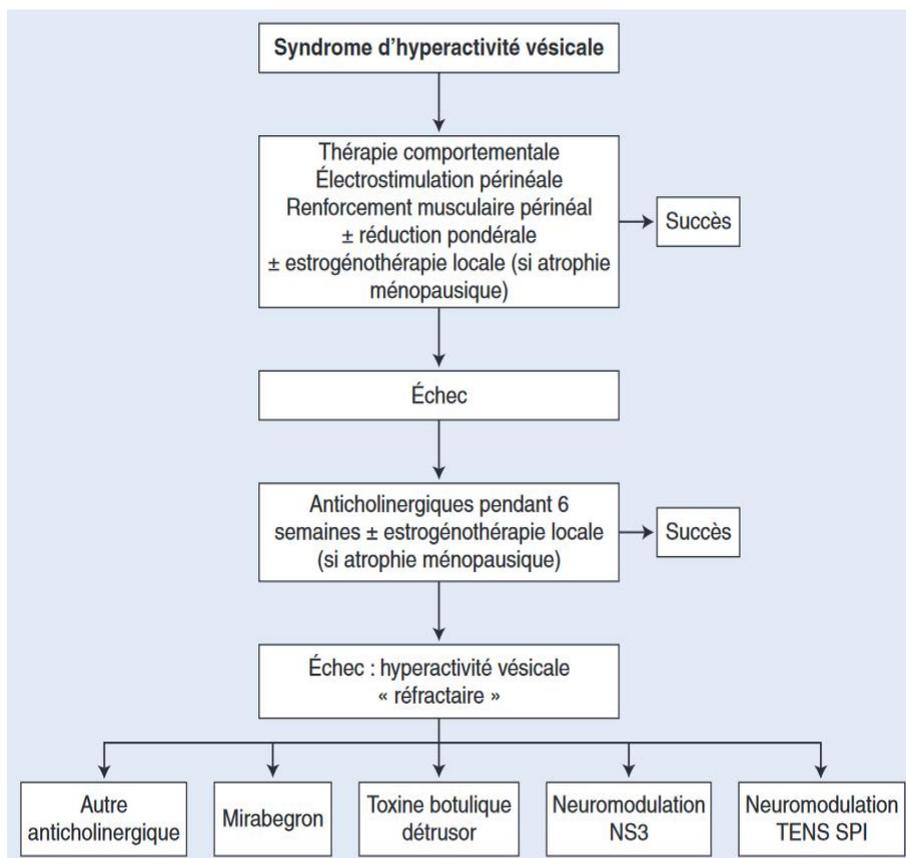


Figure 5 :
Algorithme de prise en charge devant une IUU (EMC)

b. Médicamenteuse ou traitement de 1^{ère} ligne

Les anticholinergiques

Les changements comportementaux ainsi que le respect des règles hygiéno-diététiques associés à un traitement pharmacologique permettraient d'améliorer la pollakiurie, les IU et le volume des mictions. (29) Dans l'étude prospective multicentrique randomisée conduite par Mattiasson en 2010 (30), après 2 semaines de prise de placebo en simple aveugle, 643 patients étaient randomisés en un premier groupe « Solifénacine (Vésicare®) 5mg par jour » seul, et un deuxième groupe « Solifénacine 5mg/jour associé à une rééducation périnéale ». La dose était augmentée à 10mg/jour pour une partie de chacun des groupes à 8 semaines de début du traitement, pour une nouvelle période de 8 semaines. Le but était de comparer la prise de Solifénacine à 5/10 mg seule versus Solifénacine 5/10 mg associée à la rééducation. Il retrouvait une diminution significative du nombre de mictions par jour entre les deux groupes, en faveur de l'association des deux traitements de l'ordre de -2,18 versus -2,87 respectivement (p<0,001).

La lignée thérapeutique est donc mise en place lorsque les mesures précédemment citées sont insuffisantes. Elle aura pour but de réduire le seuil de la contraction vésicale en ciblant différentes zones clefs impliquées dans le phénomène mictionnel (système nerveux central, périphérique ou du muscle détrusorien), mais en trouvant un juste milieu pour ne pas induire de rétention urinaire.

Les anticholinergiques sont les plus nombreux et donc les plus utilisés. Parmi eux, nous pouvons citer : Solifénacine (Vésicare®), Fésotérodine (Toviaz®), Oxybutinine (Ditropan®), Toltérodine (Détrusitol®), Trospium (Ceris®), Darifénacine (Emselex®), Propiverine ou Imidafénacine.

Ils ont un effet excitateur des efférences parasympathiques. Le glaucome à angle fermé représente la seule contre-indication absolue.

Par contre, leur action non sélective sur les récepteurs muscariniques de la vessie entraîne de nombreux effets secondaires potentiels qui peuvent dans un grand nombre de cas pousser les patients à une mauvaise observance ou même à arrêter le traitement. En effet, Sexton et al. retrouvaient un taux d'arrêt de traitement entre 4% et 31% pour le groupe traitement à 12 semaines, contre 5% à 20% dans le groupe placebo. (31) Ce taux était de 0% à 21% contre 0% à 12% respectivement si l'on considérait l'arrêt exclusivement pour les effets secondaires, ceci sans comparaison entre les différents anticholinergiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la constipation, les troubles visuels, la sécheresse oculaire, des troubles cognitifs par passage de la barrière hémato-encéphalique, et de loin la plus fréquente, la sécheresse buccale.

Les laboratoires pharmaceutiques ont alors produit des formes à libération prolongée (LP) afin de diminuer le pic de concentration de la molécule dans le sang.

Pour ces traitements, la Cochrane 2006 rapportait une impression de guérison plus fréquente dans les « groupes anticholinergiques » (56%) versus « placebo » (41%) ainsi qu'une différence statistiquement significative sur le nombre d'IU (-0.54 ; 95% CI -0.67 to -0.41), le nombre de mictions par semaine (-0.69 ; 95% CI -0.84 to -0.54) et la fréquence d'amélioration des symptômes ou de leur disparition (RR 1.39 ; 95% CI 1.28 to 1.51). (32)

Selon la Cochrane de 2012 comparant les différents antimuscariniques, la Toltérodine LI devait être préférée à l'Oxybutinine pour son incidence moins importante concernant la sécheresse buccale, la Solifénacine LI 5mg devait être préférée à la Toltérodine pour les mêmes raisons, avec une augmentation significative du risque de sécheresse buccale en cas d'augmentation de

la posologie à 10mg. La Fésotérodine LP avait une meilleure efficacité que la Toltérodine mais un risque d'arrêt du traitement plus important du fait de l'hyposialorrhée secondaire. (33)

L'étude de McDonagh faisait plusieurs constats en accord avec la revue de littérature précédente puisqu'elle trouvait que l'Oxybutinine LP était supérieure à la Toltérodine LP dans l'amélioration des IUU mais avait un risque plus important de sécheresse buccale pour l'Oxybutinine LI ou LP. La Solifénacine était également considérée supérieure à la Toltérodine LI pour l'amélioration des IUU, et la Fésotérodine à 8mg par jour semblait supérieure à la Toltérodine LP à 4mg par jour pour la disparition ou l'amélioration des IUU mais avec plus d'effets secondaires. (34)

La méta-analyse de 2018 menée par Herbison et McKenzie avait pour but de comparer les différents anticholinergiques présents sur le marché mondial, entre eux et contre placebo. (35) Ils retrouvaient que tous les anticholinergiques étaient équivalents sur le symptôme d'IU, avec une première place pour l'Oxybutinine transdermique également en induisant le moins de sécheresse buccale. L'Oxybutinine transdermique ou en gel étaient selon eux, une bonne façon de débiter un traitement pharmacologique si celui-ci semblait nécessaire.

Il apparaît clairement que les traitements médicamenteux sont significativement plus efficaces que le placebo, mais engendrent un taux d'effets indésirables significativement plus important. Les recommandations de NICE de 2019 incitent les femmes à prendre le traitement au moins 4 semaines pour trouver un bénéfice, et incite les praticiens à informer les femmes des effets secondaires tout en leur faisant comprendre que leur apparition peut être le moment où le traitement commence à avoir une action. (36)

Aucun antimuscarinique ne se démarque d'un autre ni dans son efficacité face aux symptômes de l'HAV (grade 1a EAU 2015), ni sur l'amélioration de la qualité de vie. (34) La balance bénéfice-risque de l'augmentation des posologies pencherait plus vers une augmentation de la mauvaise tolérance que vers l'amélioration des épisodes d'IUU. Il semble par contre intéressant de privilégier les formes LP qui tendent à les réduire afin d'optimiser l'observance. (31,37) En l'absence d'efficacité de la rééducation périnéale chez les femmes âgées de plus de 80 ans, un traitement anticholinergiques pourra être prescrit mais l'efficacité attendue sera moindre comparée à une femme plus jeune, surtout en cas d'hypoesthésie vésicale ou de déclin cognitif. Leur consommation est plus à risque de potentialiser un trouble mnésique ou cognitif par passage de la barrière hémato-encéphalique, avec néanmoins l'apparition rare d'un réel syndrome confusionnel. (38) Ces troubles sont plus connus avec l'oxybutinine (Ditropan®)

comparé aux autres anticholinergiques tels que le chlorure de trospium (Céris®) ou la fésotérodine (Toviaz®). (39) Pour ces mêmes raisons et du fait de leur antagonisme, on déconseillera l'association d'anticholinestérasique (traitement de la maladie d'Alzheimer) avec les anticholinergiques. (40) L'étude de White en 2008 montrait malgré tout une bonne efficacité de la toxine botulinique A chez les patientes de plus de 75ans, avec une réduction de plus de 50% des symptômes à 1 mois, chez 76% des patients inclus. (41) Les traitements anticholinergiques sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé. Une consultation ophtalmologique serait donc conseillée avant la mise en place de ce traitement au long cours pour ces patients âgés.

Alternatives aux anticholinergiques : le Mirabégron

Le Mirabégron est commercialisé depuis 2013. C'est un bêta-3-adrénergique qui agit, comme son nom l'indique, sélectivement sur les récepteurs β_3 au niveau des cellules du muscle lisse du détrusor. Leurs stimulations entraînent sa relaxation.

Il n'y a à l'heure actuelle, pas de recommandation sur la place qu'il doit occuper dans l'algorithme de prise en charge de l'HAV idiopathique en France, ce qui est différent dans certains pays, notamment anglophones, qui le prescrivent en première intention. A noter que toutes les études d'efficacité menées jusqu'à présent sont financées en partie par la société Astellas Pharma.

La dose minimale est de 50mg. Les études montrent que l'augmentation de la dose à 100mg ne permet pas d'améliorer de façon significative ni le nombre de mictions et ni les épisodes d'IU puisqu'on remarquait une différence de -1,20 pour le groupe placebo, contre -1,75 et -1,74 respectivement pour le groupe Mirabégron 50 et 100mg, avec un taux de continence de 37,8%, 44,1% et 46,6% respectivement. (42) Pour Chapple, l'étude de phase II étudiant la dose de Mirabégron efficace, retrouvait une diminution statistiquement significative de 1.9, 2.1, 2.1 et 2.2 pour Mirabégron 25mg, 50mg, 100mg et 200mg respectivement, versus 1.4 pour le groupe placebo. (43) Cette significativité n'était en revanche pas retrouvée pour Toltérodine 4mg versus Mirabégron quelque-soit la dose. En 2014, la HAS (Haute Autorité de Santé) a d'ailleurs attribué une valeur faible au Service Médical Rendu de ce produit puisqu'un effet similaire aux autres traitements anticholinergiques de manière générale est rapporté. Également, aucune différence n'était retrouvée en comparaison à la Solifénacine 5mg. (44)

Par contre, l'association de cette molécule a un anticholinergique semble offrir des voies prometteuses. L'étude SYNERGY de 2017 montrait une diminution statistiquement

significative des épisodes d'IU/24h lors de la combinaison Solifénacine 5mg/ Mirabégron 50mg versus Mirabégron en monothérapie ou versus placebo. (45) Cela venait confirmer les résultats de l'étude SYMPHONY préalablement réalisée. (46) Une amélioration de la qualité de vie est également établie avec l'association Solifénacine 5mg/Mirabégron 25mg ou Solifénacine 5mg / Mirabégron 50mg versus Mirabégron en monothérapie ou versus placebo. (47)

Les effets indésirables les plus fréquents sont la sécheresse buccale (2,8% versus 10,1% avec la Toltérodine donc de façon significativement moins importante), la constipation et l'hypertension artérielle mais avec un impact qui reste très modéré puisqu'une augmentation de la pression artérielle était significative mais très relative, d'environ 1mmHg. De plus ces effets ne semblent pas pouvoir être directement imputés à la prise du traitement. (42) Néanmoins, l'hypertension artérielle sévère non contrôlée reste une contre-indication à sa prescription.

c. Traitement de 2^{ème} ligne : les grands principes de prise en charge

Neuromodulation transcutanée du nerf tibial postérieur (NTTP)

Le nerf tibial postérieur possède des racines nerveuses de L4 à S3. Comme nous avons pu le voir dans le point de neuroanatomie (III.2 – schéma 1), les racines sacrées comprennent les nerfs provenant du système nerveux sympathiques (nerf pudendal et nerf hypogastrique) à l'origine de la relaxation détrusorienne et de la contraction du col vésical et du sphincter lisse. Le principe général de la neuromodulation part de ce postulat.

Dans la NTTP, on induit une stimulation transitoire et répétée du nerf tibial postérieur, à une fréquence et une amplitude contrôlée, par le biais d'une électrode percutanée (implantée : *photo 1*) ou transcutanée (adhésive : *photo 2*), placée au niveau de la cheville environ 5cm au-dessus de la malléole interne, juste derrière le bord interne du tibia.



Photo 1 : électrode percutanée



Photo 2 : électrode transcutanée

En pratique, la voie percutanée demande la pose d'une électrode aiguille de 34 Gauges avec des séances de 30 minutes, 1 à 3 fois par semaines pendant au minimum 12 semaines.

La voie transcutanée correspond à la pose de 2 électrodes relié à un boîtier externe pour l'envoi des pulses, pendant environ 20 minutes 1 fois par jour et auto-administré par le patient à domicile.

L'étude de Ramirez-Garcia avait permis de conclure à une non infériorité de la technique transcutanée en comparaison de la voie percutanée. (48) Ils obtenaient une amélioration sur les symptômes d'HAV et de la qualité de vie, mais de manière non significative entre les deux groupes. Les épisodes d'IUU étaient réduit de plus de 50% pour les deux techniques.

Les conclusions de méta-analyses de Booth et al. en 2017 font du NTTP une technique sûre avec une bonne tolérance pour les patients atteints d'OAB idiopathique comme neurogénique, plus économique que les anticholinergiques et d'une efficacité significativement supérieure au placebo avec une amélioration des symptômes estimée entre 48% et 93% des participants, mais d'efficacité équivalente aux antimuscariniques. (49)

En effet, l'étude de la littérature retrouve une bonne efficacité du NTTP qui permettrait, chez les patientes présentant des symptômes d'HAV idiopathique, de diminuer de manière significative la fréquence des mictions, des nycturies, et d'améliorer les IUU, mais cette fois sans significativité retrouvée. (50) Une amélioration significative de la qualité de vie était aussi établie. On retrouve de manière générale, une supériorité du NTTP en comparaison du placebo (fausse électrostimulation au niveau de la jambe) ou de la rééducation périnéale seule (51–53), avec également un effet durable dans le temps jusqu'à 2ans (54), voire 3 ans pour certaines

équipes. (52) Par contre, aucune différence significative n'est retrouvée en comparaison des anticholinergiques (Toltérodine 2mg ou Oxybutynine 10mg). (55,56) En revanche, l'effet de l'association antimuscariniques / électrostimulation semble se potentialiser. Dans l'étude de Souto (56), on comparait 3 groupes : un premier « groupe NTTP », un deuxième « groupe Oxybutynine », un troisième « groupe association TENS / Oxybutynine ». Les trois groupes avaient une amélioration des symptômes d'HAV et de la qualité de vie à 12 semaines sans significativité pour l'un des groupes. Lors de l'évaluation à 24 semaines, Seuls les groupes NTTP seul et association NTTP / Oxybutynine avaient des scores reproductibles de ceux obtenus à 12 semaines, alors que le score de qualité de vie établi par l'ICIQ-OAB ainsi que l'ensemble des symptômes était moins bon pour le groupe Oxybutynine seul ($p=0,0001$). Ils concluaient que l'association NTTP / Oxybutynine paraissait plus efficace avec une durée d'action plus longue autant sur les symptômes que sur la qualité de vie.

D'autre part, cette technique paraît être très bien tolérée avec un taux d'observance pouvant aller jusqu'à 89,7% (48), s'expliquant par la très faible incidence des effets secondaires et qu'ils semblent très peu contraignants lorsqu'ils sont présents (hypoesthésie du gros orteil ou saignement modéré au niveau de l'aiguille). (52,54) C'est pourquoi, cette technique a tendance à passer en première parmi les thérapeutiques de seconde ligne.

Neuromodulation des racines sacrées (NMS)

Dans ce cas, la stimulation est réalisée directement au niveau de la 3^{ème} racine sacrées (S3). Elle se fait par l'intermédiaire d'un boîtier comparable à un pacemaker, placé en sous cutanée dans la partie supérieure de la fesse, qui envoie des impulsions électriques de façon continue, à des électrodes au contact de cette racine nerveuse. Sur le même principe que la stimulation du nerf tibial postérieur, cette neuromodulation permet de rétablir un équilibre au niveau des différentes voies nerveuses, excitatrices et inhibitrices du muscle vésical en périphérie, jusqu'au système nerveux central. (57) Cependant, afin de s'assurer de l'efficacité de la technique, on réalise une phase de test qui consiste en la mise en place, par voie percutanée et sous anesthésie locale, d'une électrode dans le foramen S3, reliée à un boîtier externe temporaire. Cette période d'essai de 4 à 14 jours cherche à obtenir une amélioration des symptômes de plus de 50% avant la mise en place définitive du boîtier sous cutané.

A noter qu'au vu du caractère invasif de la procédure, les études d'efficacité ne sont pas conduites en aveugle, ce qui peut engendrer des biais de sélection et de mesure.

Néanmoins, l'avantage de cette méthode est une efficacité sur le long terme avec une amélioration des symptômes jusqu'à 86% des patients à 6 mois associée à une diminution significative de la dépression (58) et une stabilité à 5 ans pour 68% des patients souffrant d'IUU, et 56% de ceux souffrant de pollakiurie et/ou urgencies. De plus, 15% des patients paraissent traité de l'IUU au terme des 5 ans. (59)

Une double incontinence, urinaire et fécale, serait un argument supplémentaire pour préférer ce traitement de seconde ligne (60) avec une efficacité de 85% sur l'incontinence fécale. (61) L'âge avancé de plus de 80 ans n'est pas une contre-indication à la pose du dispositif et son efficacité paraît identique à celle des patients d'un âge inférieur. (62)

Comme il a pu l'être mentionné pour le NTTP, l'association de la NMS aux anticholinergiques permettrait des effets complémentaires. Nous remarquons une supériorité en faveur de la combinaison NMS / Tolterodine (2mg/j) comparée à la Toltérodine (2mg/j) seule sur le bilan urodynamique (capacité maximale à la cystométrie, le moment du premier désir mictionnel), les symptômes urinaires (volume mictionnel journalier moyen et volume mictionnel maximal journalier), ainsi que sur les scores de dépression et d'anxiété. (63)

Des inconvénients sont cependant à présenter, tels que la nécessité d'une intervention chirurgicale pour la mise en place de l'électrode puis du boîtier, ce qui en fait une technique invasive, ainsi que les effets secondaires, comme des sensations indésirables de décharges électriques (10,2%), des douleurs au site d'implantation de l'électrode (8,5%), la migration d'électrode nécessitant une réintervention (3,4%), ou encore une infection du site d'implantation (3,4%). Il est également rapporté un taux de réintervention chirurgicale à 6 mois post-implantation de 3,9%. (58,64)

Selon les recommandations NICE revues en 2019, la NMS devrait être indiquée et proposée aux patientes n'ayant pas répondu au traitement non chirurgical et pharmacologique, et pour qui l'amélioration des symptômes n'aurait pas été obtenu par les injections intravésicales de toxine botulique de type A, ou qui ne seraient pas prêtes à prendre le risque du sondage urinaire intermittent associé au Botox®.

Injection intravésicale de TB

L'efficacité de cette thérapeutique est désormais bien établie dans le management de l'IUU, et ceci, indépendamment de la présence d'une hyperactivité détrusorienne (HAD) associée.

Concernant les recommandations sur les modalités pratiques des injections, elles se déroulent au bloc opératoire ou en salle technique sous anesthésie générale, locorégionale ou locale en fonction des habitudes de chaque centre. Elle est réalisée en deux étapes :

- La première étape consiste en l'anesthésie locale de l'urètre et de la vessie au moins 15 minutes avant les injections, par l'introduction d'un gel de Lidocaïne intra-urétrale puis d'une sonde évacuatrice pour vidanger la vessie et instiller une solution de deux flacons de lidocaïne à 2% non adrénalinée diluée dans 30mL de bicarbonate à 14%.

- La deuxième étape, correspondant aux injections, est réalisée par l'opérateur. Elles se font à travers un cystoscope rigide ou cystofibroscope, en cas de bandelette urinaire et/ou ECBU négatives, après vidange de l'anesthésie locale puis instillation de 150 à 250cc de sérum physiologique. On s'assurera de ne pas trop remplir la vessie afin de ne pas amincir de façon excessive les parois vésicales et éviter tout geste transfixiant.

L'exploration intravésicale est un temps primordial afin de s'assurer de l'absence de contre-indication au geste (végétations suspectes).

Après clampage de l'instillation, les injections de Botox® sont réalisées grâce à une aiguille adaptée à cet usage, introduite dans le canal opérateur avec réalisation de 10 à 20 injections de 0,5mL à 1mL de Botox®, réparties de manière homogène dans la vessie, avec épargne du trigone vésical (cf schéma 5 ci-après), en débutant par la partie déclive de la vessie et terminant à la partie la plus haute pour ne pas être gêné par un éventuel saignement.

En théorie, comme on peut le voir dans le schéma 6, l'injection devra se faire dans les travées si celles-ci sont présentes.

La dernière injection devra être faite avec 1mL de sérum physiologique afin de s'affranchir de l'espace mort de l'aiguille. La vessie sera pour finir vidée.

La démonstration de son efficacité dans l'IUU réfractaire a été faite à de multiples reprises en commençant par les études de phase III de Chapple ou Nitti. en 2013 (65,66), montrant une continence complète à 3 mois d'environ 25% des patients inclus et une satisfaction significativement meilleure pour les patientes ayant reçu du Botox® (≥ 100 UI) (67%) comparées au groupe placebo (34%).

Selon les recommandations par consensus formalisé de 2013 (67), il apparaît que la dose optimale offrant le meilleur bénéfice-risque serait de 100UI pour une durée prolongée de l'efficacité du traitement ; cette dose ne respecte cependant pas l'AMM du produit et c'est ce qui nous fait réaliser une étude pour évaluer l'efficacité du traitement chez nos patientes recevant 50UI de Botox® en première injection afin d'être dans les créneaux réglementaires. La discussion de la dose et de toutes les différences de méthodologies concernant l'injection du produit seront développées dans un chapitre approprié sur la revue de littérature à la fin de cet ouvrage.

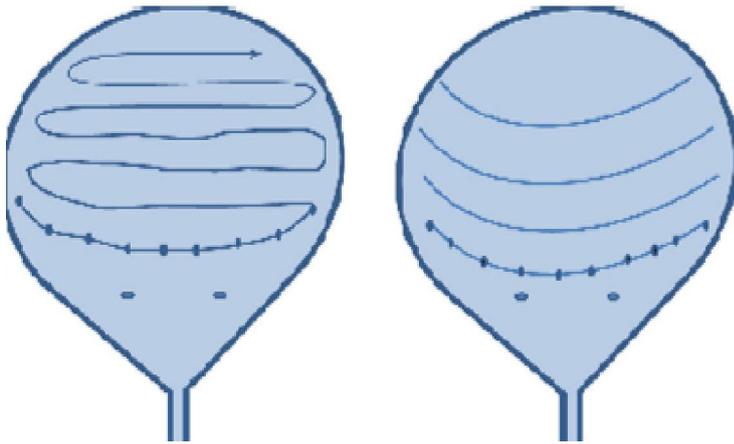
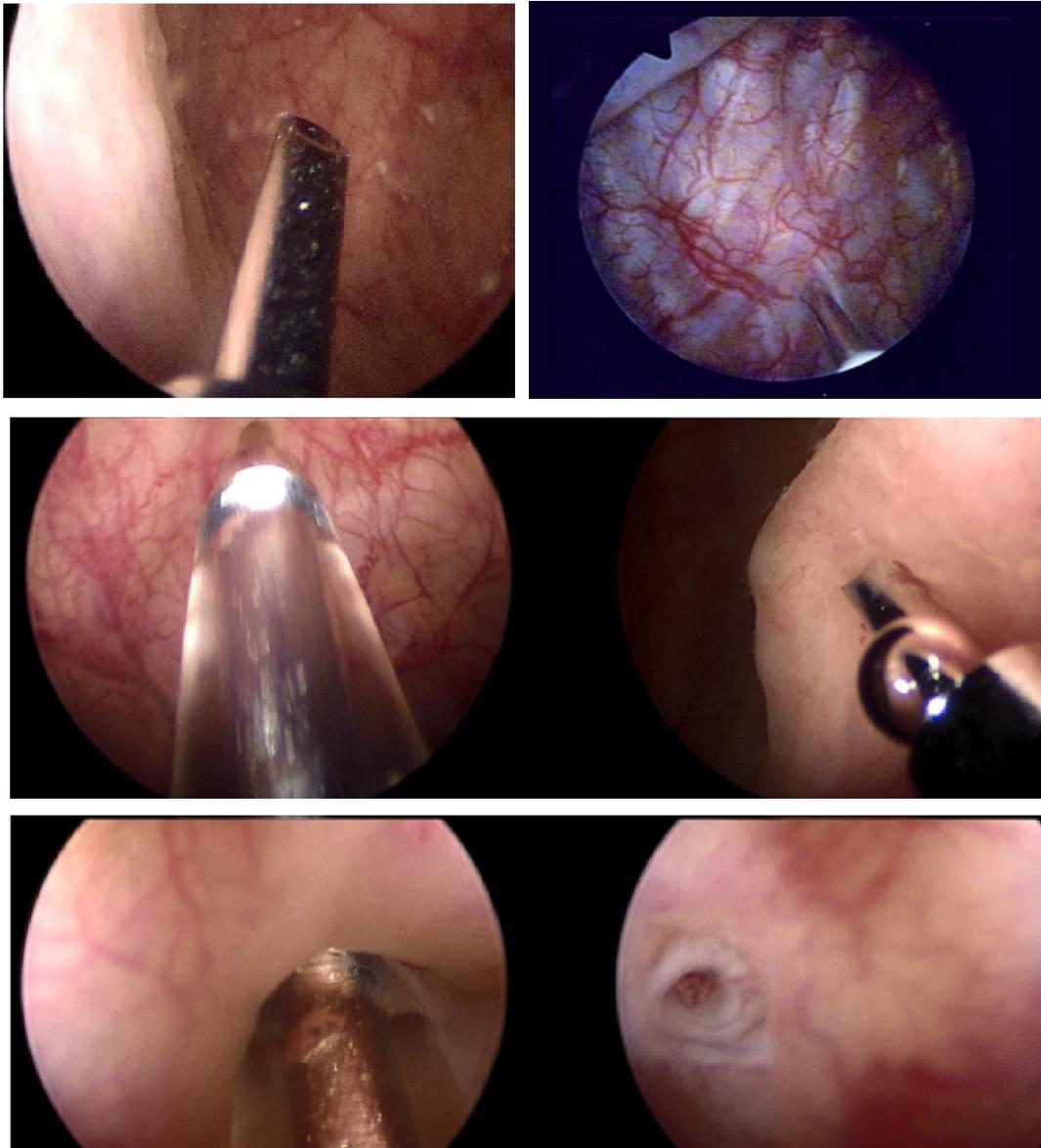


Schéma 5 : Injections homogènes dans le corps vésical épargnant le trigone

Schéma 6 : Injection dans les travées de la vessie



4. Rationnel de l'étude

a) Recommandations par avis d'experts

Il y a environ 30 ans que la toxine botulinique de type A est utilisée dans le traitement des dyssynergies vésico-sphinctériennes et des vessies neurologiques. C'est un peu avant 2013 qu'elle a montré son intérêt et son efficacité à plusieurs reprises dans l'HAV réfractaire non neurologique. Depuis les recommandations de 2013 par Hermieu et son équipe (67), l'utilisation de la toxine botulique de type A (OnabotulinumToxinA/Botox®) fait partie de l'algorithme de prise en charge de l'HAV idiopathique réfractaire engendrant une IUU. Ces recommandations ne sont pas des recommandations pour la pratique clinique (RPC) en raison de l'insuffisance de littérature de haut niveau de preuve à cette époque, mais correspondent à des recommandations par consensus formalisé (RCF), c'est-à-dire par consensus d'experts (urologues, gynécologues et spécialistes en médecine physique et réadaptation) en fonction du degré d'accord, de désaccord ou d'indécision concernant les pratiques. Parmi ces professionnels, 53% ont participé à la réalisation du texte final par réponses à des questionnaires sur l'acceptabilité et la faisabilité des points émis dans le texte initial.

L'utilisation de la toxine botulique de type A peut être utilisée en injection intradétrusorienne dans le cadre de l'IU par HAV idiopathique, réfractaire à au moins deux agents pharmacologiques par voie orale à doses préconisées par l'AMM, pris au moins 3 mois pour chacun d'eux ou arrêtés pour mauvaise tolérance ou inefficacité. Il convient que la pathologie urinaire évolue depuis au moins 6 mois pour correspondre à une pathologie dite chronique.

La dose présentant le meilleur rapport bénéfice-risque est de 100 unités de Botox® et paraît être, selon eux, la dose recommandée. Cette posologie incombe à l'utilisateur de s'assurer de la bonne information du patient sur le risque d'autosondage et ainsi, de l'acceptabilité et de la faisabilité du geste en cas d'apparition d'une rétention urinaire au décours des injections.

b) Recommandations HAS

La commission de transparence de la HAS de novembre 2014 a établi un service médical rendu important pour le Botox®. (68)

L'extension d'indication concerne le « traitement de l'HAV idiopathique, associée à des symptômes incluant :

- 3 épisodes d'IUU sur 3 jours,
- et une pollakiurie définie par une fréquence mictionnelle ≥ 8 par jour,
- et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique,
- et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite. »

Il faisait remarquer qu'elle était utilisée à différents dosages, avec une majorité d'études prouvant l'efficacité du Botox® à partir de 100 unités. Or, la dose recommandée et ayant l'AMM dans l'indication de l'HAV idiopathique est de 50 unités puis de 100 unités si la réponse du patient est insuffisante à 50 unités. Des réserves semblent être émises quant à cette première dose de traitement puisque que la commission de transparence stipule que ne pas considérer une phase initiale de traitement avec une dose plus faible de 50U est acceptable, compte tenu de l'absence de données renseignant les résultats d'une telle stratégie posologique, celle-ci n'ayant pas été mise en œuvre dans les essais.

c) Justificatif de l'étude

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la toxine botulique type A ont été démontrées par de nombreuses études de haut niveau de preuve. Il semble que la dose de 100U soit celle qui apporte le meilleur rapport bénéfice/risque et est d'ailleurs la dose recommandée selon les recommandations par consensus formalisé de 2013. En effet, les résultats sur la réduction complète ou au moins à 50% de l'incontinence urinaire a été montré dans plusieurs publications, ce qui améliore de façon significative la qualité de vie des femmes. A cette dose, on retrouve quelques inconvénients et effets secondaires tels que la nécessité d'apprentissage à l'autosondage pour rétention urinaire ou des infections du tractus urinaire mais à des pourcentages tolérables comparés aux bénéfices procurés.

Cependant, l'AMM pour cette indication n'est accordée qu'à la dose de 50U.

Notre but est donc de démontrer l'efficacité de l'injection de Botox® à la dose de 50U, sur la qualité de vie des patientes à plus ou moins long terme, comme le permet l'AMM du produit.

La retombée principale attendue de cette évaluation pourra être, en fonction des résultats de notre étude, d'améliorer notre prise en charge des patientes au quotidien dans le service de gynécologie de Clermont-Ferrand et peut-être de tenter d'harmoniser la dose de toxine botulique de type A à injecter entre les RCF et l'AMM du produit.

IV. Présentation du protocole d'étude

1. Descriptif de l'étude

Cette étude unicentrique observationnelle correspond à un RIPH 3 (Recherche Impliquant la Personne Humaine de type 3), avec mise en place d'un protocole comprenant différents questionnaires patientes.

2. Objectifs

a. Principal

Il sera d'évaluer les pratiques professionnelles concernant l'injection intradétrusorienne de toxine botulinique de type A (*OnabotulinumtoxinA* / *Botox*®, *Allergan Ltd, Irvine, CA, Etats-Unis*) à la dose de 50U chez les patientes souffrant d'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire à une première ligne de traitement par 2 anticholinergiques avec évaluation de leur qualité de vie à 6 semaines.

b. Secondaires

Les objectifs secondaires seront :

- d'évaluer l'évolution de la qualité de vie à 2 et 12 semaines
- d'étudier l'efficacité du produit à la dose de 50UI sur la fréquence des mictions, le nombre d'urgenteries et le nombre d'épisodes de nycturie/24h
- d'évaluer les effets secondaires liés à cette méthode ainsi que les facteurs de risque d'incontinence par hyperactivité vésicale
- d'évaluer le vécu du geste réalisé sous anesthésie locale
- et d'estimer un intervalle de temps séparant 2 injections de BOTOX® pour les patientes incluses pour une première injection.

3. Population étudiée

Les critères d'inclusion seront des patientes majeures, souffrant d'une incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique, réfractaire à deux anticholinergiques per os à doses

préconisées par l'AMM pendant plus de 3 mois chacun ou arrêtés pour leurs effets secondaires, avec bilan urodynamique et calendrier mictionnel réalisés par la patiente, en faveur de ce diagnostic.

Elles devront être éligibles à un traitement par injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A, c'est-à-dire ayant une certaine autonomie dans la vie quotidienne afin de s'assurer de l'acceptabilité et de la faisabilité des sondages urinaires évacuateurs itératifs en cas de nécessité, bien que ceci ait été retiré des indications. Cette capacité sera évaluée par le praticien réalisant les injections de BOTOX®.

Les critères d'exclusion seront :

- les patientes mineures ou majeures protégées (sous sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle)
- les patientes déjà sous anticholinergiques pour une autre raison médicale (psychiatrique, neurologique par exemple)
- celles ayant une hypersensibilité avérée ou un risque d'hypersensibilité aux anticholinergiques ou à la toxine botulique de type A dont les patientes myasthéniques
- ou encore présentant une hyperactivité vésicale dont l'étiologie serait connue (neurologique ou urologique)
- les patientes pour qui le traitement d'une infection urinaire est en cours et n'ayant pas été prise en charge au moins 48h avant la réalisation de l'injection
- celles pour qui la réalisation de la cystoscopie en per-interventionnelle mettrait en évidence une vessie d'allure suspecte avec nécessité de biopsie
- les femmes enceintes ou en cours d'allaitement
- et enfin, la barrière de la langue ne permettant pas d'avoir une information claire et loyale sur le protocole et son déroulement ainsi que les patientes le refusant.

Notre service est un service de gynécologie ne prenant en charge que les femmes, aucun homme ne sera donc inclus dans cette étude.

A noter qu'un arrêt prématuré de la recherche est prévu pour les femmes ne désirant plus participer à l'étude, celles n'ayant répondu à aucun des 2 questionnaires de qualité de vie. Les réactions d'hypersensibilité au produit seront colligées et les patientes seront sorties de l'étude.

4. Les différents questionnaires utilisés

KHQ (King's Health Questionnaire) (Annexe 1) (69)

Ce questionnaire a été créé par le service d'urogynécologie du King's College de Londres, pour l'évaluation de la qualité de vie et des symptômes d'hyperactivité vésicale des femmes souffrant d'incontinence urinaire. Il a été testé dans 6 études pilotes avant d'être approuvé comme étant un test fiable et reproductible ; il est également validé en langue française.

Le KHQ est auto-administré par les patientes, ce qui le rend rapide à remplir et simple pour les dames qui peuvent le faire à domicile si besoin.

Il se compose de 3 parties, soit 21 items. La première partie en 2 items comprend la perception générale de sa santé et l'impact général de l'IU. La deuxième partie en 18 items comprend l'évaluation de la limitation dans les activités quotidiennes, les limitations physiques ou sociales, la vie privée, les émotions, le sommeil et l'énergie, les mesures de rigueur et la gravité des symptômes. La partie 3 correspond à un seul item en 10 questions sur la fréquence des épisodes d'IU, les mictions nocturnes, les urgenturies, l'incontinence par impériosité, l'incontinence d'effort, l'énurésie nocturne, l'incontinence au décours des rapports sexuels, les infections fréquentes des voies urinaires, les douleurs vésicales et la dysurie.

Les scores vont de 0 (mieux) à 100 (moins bon). Initialement, un faible score correspond au bien-être de la personne alors qu'un score élevé concordera avec une qualité de vie dégradée par la sévérité des symptômes présents. Une diminution du score aux différents domaines implique donc une amélioration de la qualité de vie.

La MCID (Minimal Clinically Important Difference), correspondant au plus petit changement de score considéré à partir duquel le traitement a un bénéfice sur la qualité de vie, est une diminution de 3 points pour l'échelle de sévérité des symptômes et 5 points pour les autres domaines du questionnaire.

USP (Urinary Symptom Profile) (Annexe 2)

Ce questionnaire est validé en français pour l'évaluation de l'incontinence urinaire chez l'homme et chez la femme. Il a été créé par l'AFU (Association Française d'Urologie), est validé sur le plan psychométrique et permet également son auto-administration. Il établit, sur 4 semaines en rétrospective, l'évaluation des scores au 3 domaines suivants : IUE, IU par HAV et dysurie, avec 13 items au total.

Des scores sont calculés pour chacun des trois domaines, de 0 à 9, de 0 à 21 et de 0 à 9 respectivement. Plus le score obtenu est élevé plus les symptômes présents sont importants et sévères.

EVAN-LR (Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Loco-Régionale) (Annexe 3) (70)

Il existe très peu de questionnaires dédiés à l'évaluation des patients ayant été opérés sous anesthésie locorégionale, c'est-à-dire sans perte de conscience. L'un des points forts de cette échelle est son applicabilité en pratique clinique puisque seuls 19 items doivent être remplis par le patient. Le temps de remplissage moyen de l'EVAN-LR est de 5 minutes. Deux items s'adressent spécifiquement au vécu de l'intervention elle-même. L'analyse factorielle de l'étude de validation de l'EVAN-LR a redistribué les items en 5 dimensions nommées « Attention, Information, Confort, Douleur, Délais d'attentes ».

Ce questionnaire sera distribué dans le post-opératoire immédiat avant la sortie de la patiente.

Question subsidiaire

Une toute dernière question à remplir par la patiente avant sa sortie d'hospitalisation sera :

« Concernant l'injection de Botox dans la vessie :

J'aurais préféré que ce geste se fasse sous anesthésie générale Oui Non »

Ceci nous permet d'avoir le ressenti immédiat de la patiente concernant le geste et ainsi adapté notre prise en charge à la fois pour notre pratique générale mais également pour la suite de la prise en charge pour la patiente elle-même si d'autres injections venaient à être nécessaire.

5. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal sera d'évaluer la variation du score de qualité de vie à 6 semaines, par l'intermédiaire du questionnaire KHQ, d'au moins la MCID rapportée dans la littérature.

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- d'évaluer la variation du score de qualité de vie à 2 et 12 semaines d'au moins la MCID rapportée dans la littérature par l'intermédiaire de 2 questionnaires de qualité de vie que sont l'USP et le KHQ

- d'évaluer les effets secondaires en post injection immédiate (hématurie macroscopique, rétention aigüe d'urine, nécessité d'une hospitalisation) et à distance (2, 6 et 12 semaines) via les questionnaires de qualité de vie (USP et KHQ) et l'interrogatoire réalisé lors des appels téléphoniques à 2 et 6 semaines et lors de la visite post-intervention à environ 12 semaines

- de trouver des facteurs prédictifs d'incontinence urinaire par HAV

- d'établir un score de satisfaction des patientes concernant la prise en charge en ambulatoire avec réalisation du geste sous anesthésie locale, par l'intermédiaire du score au questionnaire EVAN-LR

- et enfin, d'estimer un intervalle de temps inter-injection par le désir exprimé des femmes en faveur d'une nouvelle injection dès réapparition de nouveaux symptômes trop invalidants.

6. Réalisation pratique de l'étude

Organisation logistique générale

Le schéma 7 correspond au schéma de prise en charge générale pour notre étude. Il comprendra 3 visites et 2 appels téléphoniques.

- *1^{ère} visite = pré-interventionnel*

Elle aura pour but :

- de poser l'indication d'une seconde ligne de traitement chez les patientes correspondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion.

- d'expliquer le déroulement de l'injection qui sera identique à la prise en charge actuelle des patientes au sein du service.

- d'expliquer oralement le protocole de recherche en insistant sur la nécessité de répondre aux questionnaires de suivi avec un recueil des réponses aux questionnaires qui se déroulera par appel téléphonique à 2 et 6 semaines (+/- 1 semaine) et la récupération des 2 derniers questionnaires à la visite post-opératoire à 12 semaines.

- de remettre aux patientes la note d'information concernant le protocole que celle-ci pourra relire à domicile, accompagnée des 2 premiers questionnaires de qualité de vie pré-interventionnels.

- de fixer une date d'injection qui sera proposée à la patiente.

A noter que l'inclusion de la patiente pourra éventuellement se faire lors de la 2^{ème} visite pour les premières patientes à inclure, ce qui permettra de réaliser dès maintenant une inclusion à mesure.

- 2^{ème} visite = J0 → jour de l'injection de Botox®

- Accueil de la patiente en hospitalisation de jour.
- Réponse aux différentes questions de la patiente concernant l'intervention, le protocole.
- Recueil des 2 questionnaires de qualité de vie pré-interventionnels.
- Réalisation de l'injection de Botox® 50UI en l'absence de contre-indication.
- Questionnaire post-interventionnel immédiat avec :
 - une première partie à remplir par l'investigateur grâce à l'interrogatoire médical (*taille, poids, IMC, tabagisme actif ou non, consommation de thé ou café, parité, antécédents de chirurgie pour traitement de la statique pelvienne et cure d'incontinence urinaire d'effort et si oui quel type (cure de prolapsus voie basse ou coelioscopique, bandelette sous-urétrale), réalisation ou non d'une rééducation périnéale avant le geste*)
 - une deuxième partie à remplir par l'infirmière au départ de la patiente (*volume de la miction spontanée, résidu post-mictionnel par bladder, nécessité de sondage évacuateur ou non, hématurie ou non, EVA à la sortie, l'heure de départ du service et temps entre l'injection et le départ de la patiente*)
 - et une troisième partie à remplir par la patiente contenant le questionnaire EVAN-LR.
- Remise des 2 questionnaires (KHQ et USP) à remplir à 2, 6 et 12 semaines.

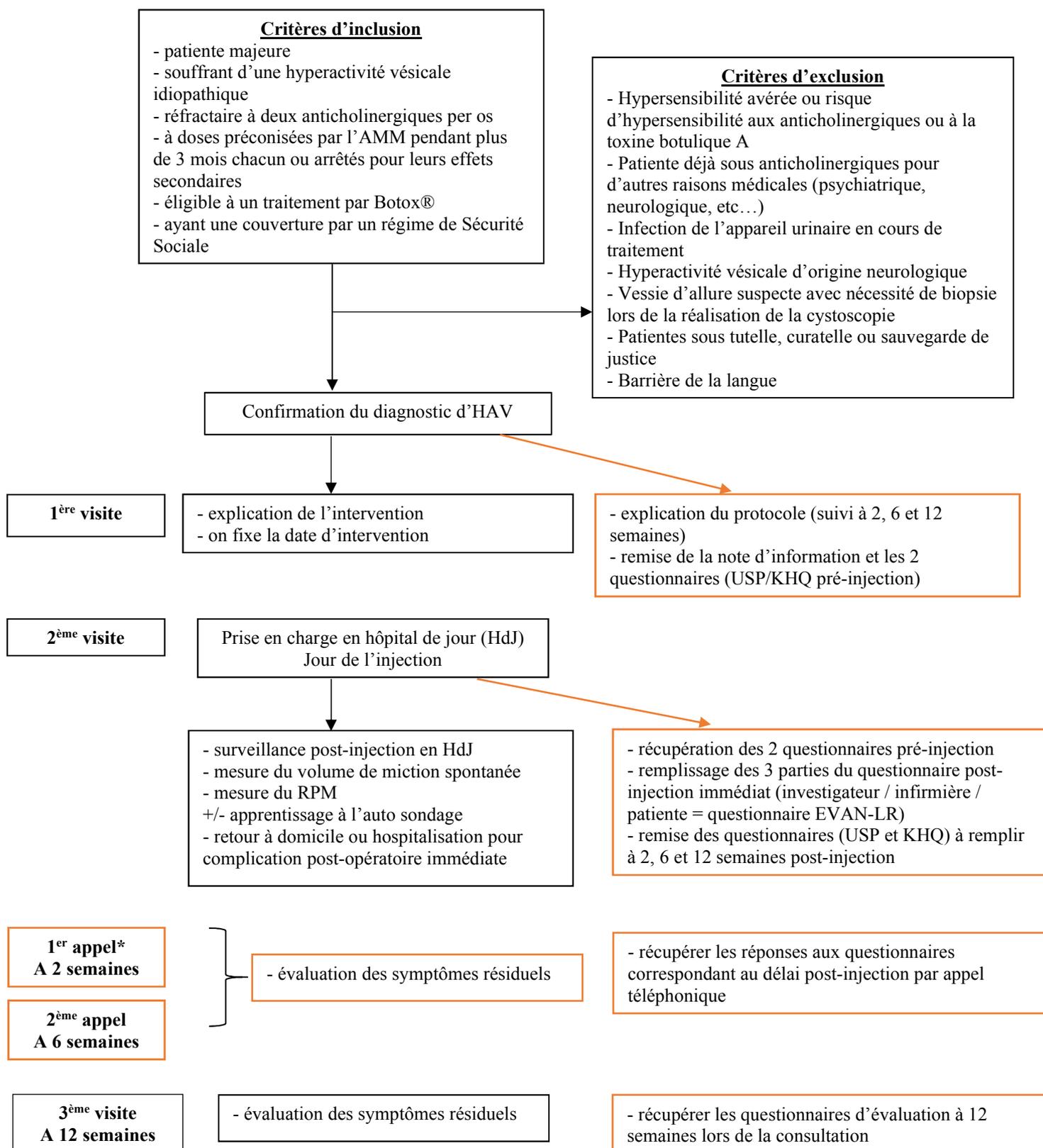
- 1^{er} (à 2 semaines post-injection) et 2^{ème} appel téléphonique (à 6 semaines post-injection)

- Récupérer les questionnaires de qualité de vie par voie téléphonique

- 3^{ème} visite = 12 semaines post-injection

- Récupérer les questionnaires de qualité de vie de la visite correspondante

A noter que pour permettre la vérification des données recueillies par téléphones à 2 et 6 semaines, les questionnaires correspondants seront également récupérés lors de cette 3^{ème} visite.



Encadrements orange correspondant à la prise en charge dans le cadre de l'étude

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; BUD : Bilan Urodynamique ; HAV : Hyperactivité vésicale ;

ECBU : Examen Cytobactériologique Urinaire ; RPM : Résidu Post-Mictionnel

**appel = appel téléphonique de la patiente ; USP : Urinary Symptom Profile ; KHQ – King's Health Questionnaire ; EVAN-LR : Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Loco-Régionale*

Méthode d'injection et modalités pratiques

Elle suivra les recommandations publiées et vues précédemment dans la présentation de l'injections de TB type A intravésicale comme possibilité de traitement de seconde ligne de l'IU par HAV (paragraphe III.2.c).

Les injections seront réalisées en salle technique par un praticien formé à la réalisation de ce geste. Une Infirmière Diplômée d'Etat sera présente pour aider l'opérateur et pour la réalisation première de l'anesthésie locale de la vessie ainsi que de la BU pour s'assurer de l'absence de contre-indication au geste.

Les injections seront réalisées sous anesthésie locale seule, grâce à un cystoscope rigide avec optique de 0° ou 30° et une aiguille de 5 French, 22 Gauges de type Bonee™ de chez Coloplast. Dans notre service, un nombre de 20 injections de 0,5mL chacune et épargnant le trigone vésical sont réalisées, avec comme dans la technique standard, une dernière injection de 1mL de sérum physiologique pour s'affranchir de l'espace mort de l'aiguille.

La vessie sera par la suite vidée puis les patientes seront admises en hospitalisation de jour pour la surveillance de la reprise mictionnelle spontanée. Celle-ci se fera par le biais de bladderScan réalisés après miction spontanée, pour évaluer le résidu post-mictionnel (RPM). Deux mictions assez conséquentes avec un RPM < à 50mL seront nécessaires pour accorder le retour à domicile de la patiente. Dans le cas des RPM entre 50 et 100mL, l'opérateur jugera de l'autorisation de sortie ou non en fonction de son expérience professionnelle et du dossier médical de la patiente, en particulier des paramètres du BUD initial (capacité vésicale maximale par exemple).

Question de l'antibioprophylaxie

Respectant la prise en charge actuelle avant la réalisation de l'étude pour être au plus proche de notre pratique quotidienne, une antibioprophylaxie ne sera pas réalisée de manière systématique avant ou après l'intervention en cas de BU et ECBU (Examen Cyto Bactériologique Urinaire) négatives. Celle-ci sera donc débutée au moins 48h avant l'injection si l'ECBU est positive ou lors de la consultation si la BU est positive. Cette dernière constatation fera repousser la réalisation des injections.

7. Méthode d'analyse des données

a) Généralités

Les analyses seront effectuées avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station). Les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk). En cas de non normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés.

Des représentations graphiques seront, autant que possible, associées à ces analyses.

Tous les tests statistiques seront effectués au risque d'erreur de première espèce de 5%. Comme discuté par Feise en 2002 (71), l'ajustement du risque d'erreur de lière espèce ne sera pas proposé systématiquement, mais au cas par cas aux vues des considérations cliniques et non uniquement statistiques.

Les patientes seront décrites à l'inclusion selon les variables suivantes : respect des critères d'éligibilité, caractéristiques épidémiologiques, caractéristiques cliniques et traitements. Une description des déviations du protocole, des patientes réparties selon ces déviations et des causes d'abandon sera également réalisée. Le nombre de patientes incluses et la courbe des inclusions seront présentés.

b) Analyse principale

S'agissant d'une étude visant à évaluer l'efficacité de l'injection intradétrusorienne de toxine botulique A à la dose de 50U chez les patientes souffrant d'incontinence par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire à une première ligne de traitement par deux anticholinergiques, le pourcentage des patientes répondant au critère de jugement, variation oui/non du score de qualité de vie à 6 semaines d'au moins la MCID, sera étudié au regard des hypothèses considérées pour l'estimation des effectifs fondée sur un plan de Fleming à 3 étapes.

c) Analyse secondaire

L'analyse de données répétées (évolution du score de qualité de vie à 2 et 12 semaines) sera réalisée par modèles mixtes permettant d'étudier l'effet temps d'évaluation tout en prenant en compte l'effet sujet comme aléatoire afin d'étudier la variabilité inter et intra patiente. Il pourra

être intéressant d'étudier l'évolution des scores de qualité de vie selon différentes caractéristiques des patientes à l'inclusion. Dans ce cas, les effets fixes groupe, temps d'évaluation et leur interaction seront étudiés. Ainsi, pour comparer entre groupes les moyennes des critères de nature quantitative entre l'inclusion et les autres temps de mesure, un modèle linéaire à effets mixtes de type cLDA (*constrained Longitudinal Data Analysis*) sera utilisé. Dans ce modèle, la variable à expliquer comprend à la fois les valeurs à l'inclusion et les valeurs post inclusion et la différence moyenne à l'inclusion entre les groupes est contrainte à 0. Ce modèle permet de calculer les changements entre l'inclusion et chaque temps de suivi tout en ajustant sur les valeurs à l'inclusion. La différence entre chaque groupe à chaque temps est donnée grâce à l'interaction entre le temps et le groupe. Les paramètres du modèle seront estimés avec la méthode du maximum de vraisemblance restreint. La normalité des résidus issus de ces modèles sera étudiée comme décrit précédemment. Le cas échéant, une transformation logarithmique pourra être proposée. Les résultats seront exprimés en termes de coefficients de régression et intervalle de confiance à 95%.

Les analyses secondaires étudieront par ailleurs de manière précise la tolérance au traitement par injection intradétrusorienne de toxine botulique A à la dose de 50U ; les effets secondaires recueillis via le questionnaire de qualité de vie pour les effets à moyen-terme, et en post-injection pour les effets secondaires potentiels immédiats seront décrits.

L'intervalle de temps séparant 2 injections de BOTOX® fera l'objet d'une analyse descriptive détaillée.

Enfin, les facteurs de risque d'incontinence par hyperactivité vésicale sera également évalué par un questionnaire complémentaire aux questionnaires validés de qualité de vie, et le sentiment de nécessité d'une nouvelle injection de Botox® se fera savoir par un appel des patientes le nécessitant. Le cas échéant, les analyses comparatives entre groupes indépendants seront réalisées par application des tests statistiques suivants : test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions d'application du t-test ne sont pas remplies (normalité et homoscedasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor) pour les variables de nature quantitative et test du Chi² ou test exact de Fisher pour les paramètres catégoriels. Les résultats seront présentés, respectivement en termes de tailles d'effets et différences absolues, et intervalles de confiance à 95%. L'étude des relations entre paramètres de nature quantitative sera réalisée par calcul de coefficient de corrélation (Pearson ou Spearman au regard de la distribution statistique). En situation appariée, les tests de Stuart-Maxwell (pour les variables catégorielles) et de Wilcoxon En situation multivariée, il sera utilisé des régressions linéaires

généralisées de type logistique (variable dépendante incontinence oui/non) permettant de considérer les covariables d'ajustement retenues au regard de leur pertinence clinique et des résultats d'analyse univariée. Les résultats seront exprimés en termes d'odds-ratios et intervalle de confiance à 95%.

d) Considérations statistiques et nombre de sujets nécessaires

Il est proposé une justification nombre de sujets nécessaires sur la base d'un schéma multi-étapes de Fleming. Ce plan expérimental considérant un seul groupe et des analyses séquentielles (plusieurs étapes, possiblement entre 1 et 5) permet d'étudier la faisabilité fixée selon le critère dichotomique (et plus précisément son intervalle de confiance) défini par le pourcentage de patientes présentant une variation de leur score de qualité de vie à 6 semaines d'au moins la MCID rapportée dans la littérature. Ce type de stratégie a été initialement mis en œuvre dans les études de phase II en oncologie. (72)

Au regard des capacités de recrutement, de la faisabilité et des données de la littérature concernant l'efficacité des traitements par anticholinergiques (35,73,74), il a été décidé de considérer un plan à 3 étapes avec une borne inférieure dite *d'inefficacité maximale* de l'ordre de 50% et une borne supérieure de 65% (*efficacité minimale*), pour des risques d'erreur de 1^{ière} et 2^{nde} espèces fixés respectivement à 0.05 et 0.10 (puissance d'au moins 90%). Ces hypothèses seront testées à chaque inclusion de 20 patientes. En fonction de ces résultats sera décidée la poursuite ou la sortie du protocole, par acceptation si l'on dépasse la borne supérieure de l'intervalle de confiance du taux de patientes présentant une variation de leur score de qualité de vie à 6 semaines d'au moins la MCID, ou par rejet si l'on est inférieur à la borne inférieure de cet intervalle de confiance.

A la fin de la première étape, 20 patientes seront incluses :

- Si 17 patientes ou plus sur 20 présentent une variation de leur score de qualité de vie à 6 semaines d'au moins la MCID, alors l'étude sera arrêtée pour efficacité.
- Si 8 patientes ou moins sur 20 ne présentent pas le critère de jugement principal, alors l'étude sera arrêtée pour non-efficacité.
- Sinon, on procédera à l'inclusion de 20 patientes supplémentaires.

A la fin de la seconde étape, 20 patientes supplémentaires seront incluses :

- Si 27 patientes ou plus sur l'ensemble des 40 patientes incluses présentent une variation de leur score de qualité de vie à 6 semaines d'au moins la MCID, alors l'étude sera arrêtée pour efficacité.
- Si 22 patientes ou moins sur 40 ne présentent pas le critère de jugement principal, alors l'étude sera arrêtée pour non-efficacité.
- Sinon, on procédera à l'inclusion de 20 patientes supplémentaires.

Si sur l'ensemble des 60 inclusions, 37 patientes ou plus présentent une variation de leur score de qualité de vie à 6 semaines d'au moins la MCID, on acceptera l'efficacité. Sinon, on rejettera cette hypothèse.

8. Considérations éthiques et réglementaires

Une demande écrite a été faite à chaque auteur des 3 questionnaires utilisés pour cette étude avec accord de chacun d'entre eux pour la gratuité de leur utilisation.

Une note d'information est distribuée aux patientes afin qu'elles donnent ou non leur consentement éclairé par oral ou par le biais des réponses aux questionnaires.

Nous avons reçu un avis favorable de la *CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés)* dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003).

Le protocole a été soumis pour avis au *COMVAL (COMité de VALidation des projets de recherches cliniques)* qui a donné un avis favorable le 9 mars 2019.

Sous le code promoteur *RNI 2019 CAMPAGNE-LOISEAU*, le protocole, le formulaire d'information et de consentement ainsi que le cahier d'observation de l'étude ont été soumis au *CPP (Comité de Protection des Personnes) Sud-Méditerranée I*. Nous avons reçu un avis favorable du CPP le 12 juin 2019 (référence SI : 19.05.10.44251 ; et numéro d'identification : 2019-A01296-51)

L'étude a été enregistrée sur le site web en libre accès : *Clinical trials.gov* sous le numéro suivant : NCT04075578.

V. Revue de la littérature

1. Méthodologie

Notre méthodologie a consisté en une recherche d'articles sur Pubmed et sur la Cochrane de publications en anglais et en français établies sur l'humain, avec les mots clés suivants : OnabotulinumtoxinA, Botox, botulinum toxin, idiopathic overactive bladder, OAB, non neurogenic, incontinence, urinary incontinence.

Nous avons privilégié les articles à partir des années 2000 jusqu'à 2019. La réalisation devait être faite chez les femmes et/ou les hommes avec exclusion des études chez l'animal.

Ont été exclus les articles dans d'autres langues que celles sus-citées, les case report ou lettres à l'auditeur, l'injection de TB type A pour des causes autres qu'idiopathique, l'utilisation d'une autre molécule que l'OnabotulinumtoxinA et les traitements chez l'enfant ou l'adolescent.

Tous les résumés d'articles ont été étudiés puis 34 ont été sélectionnés pour leur analyse plus détaillée. Parmi eux, on retrouve 18 essais contrôlés randomisés (dont 14 contre placebo et 2 essais étudiant le lieu et le nombre d'injection) et 9 études de cohorte prospectives. 12 articles/34 ont été exclus pour leur manque de puissance (unicentricité, état des lieux, évaluation des pratiques), des défauts de méthodologie et un manque de données.

Au final 22 publications ont été prises en compte pour la réalisation de la méta-analyse, soit 19 études randomisées et 3 études de cohorte prospectives, rapportées dans les tableaux 3 et 4.

Plusieurs éléments ont été colligés dans un tableau Excel pour chacun des articles afin de nous permettre une meilleure analyse finale : le type et la durée d'étude, la dose étudiée dans le groupe expérimental, la présence ou non d'un groupe contrôle (placebo ou autre dose de Botox®), les effectifs dans chacun des groupes, le sexe avec la proportion de femmes, l'âge moyen de la population, le site d'injection, la réalisation ou non d'une antibioprophylaxie, d'un calendrier mictionnel, d'un bilan urodynamique et l'apprentissage préalable à l'autosondage, le mode d'anesthésie pour la réalisation des injections, les questionnaires utilisés, l'ensemble des résultats concernant les critères de jugement principaux et secondaires qu'ils soient cliniques, paracliniques (BUD) ou sur les résultats aux questionnaires, l'évaluation des complications ou non avec les critères de réalisation d'un sondage évacuateur et la proportion de rétention et d'infection du tractus urinaire lorsqu'ils étaient évalués.

Parmi les 22 articles étudiés portant sur les comparaisons de doses de Botox ®, l'âge moyen était de 57,3 ans. 3/22 publications ne mentionnaient pas l'âge des participants.

Parmi les 14 études de comparaison de doses contre placebo, les effectifs maximaux provenaient de la publication établie par Sievert en 2014 avec 557 et 548 participants dans les groupes expérimental et contrôle respectivement. (75) La proportion de femmes variait entre 49.3 % et 100 % avec 4 publications sur 22 n'analysant que les femmes (2 valeurs manquantes). La durée de suivi variait de 2 à 36 semaines et le critère de jugement principal quel qu'il soit était évalué à 12 semaines pour 20 études sur 22. Une évaluation était réalisée à 2 semaines pour 7 ouvrages et à 6 semaines pour 10 ouvrages sur 22. 20/22 publications respectaient les recommandations concernant la méthode d'injection intra-détrusorienne en évitant le trigone vésical, une équipe incluait le trigone vésical lors des injections et une avait pour but d'analyser l'impact du lieu d'injection. 4 études évaluaient la nécessité de répétition des doses.

Les 5 questionnaires les plus utilisés étaient l'I-QOL (Incontinence Quality of Life) (9/22), le KHQ (King's Health Questionnaire) (7/22), l'UDI-6 (Urogenital Distress Inventory), l'IIQ-7 (Incontinence Impact Questionnaire) (5/22 pour chacun d'entre eux) et le TBS (Treatment Benefit Scale) (3/22). Le questionnaire USP n'est pas utilisé dans ces 22 ouvrages.

Nous présentons donc dans la suite de ce travail, une revue de littérature sur le Botox puis les résultats concernant la méta-analyse portant sur les 22 publications sélectionnées (tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : Présentation des 22 publications

Auteurs, année Pays	Traitement	Effectifs	Population
<i>Dmochowski, 2010</i> <i>Etats-Unis</i> (76)	- Expérimental : 50U, 100U, 150U, 200U, 300U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 56, 55, 50, 52, 55 patients respectivement - Contrôle : 43 patients - Femmes : 92 % - Age moyen : 58,8 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique - ≥ 8 IUU sur calendrier mictionnel de 7 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 200 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Rovner, 2011</i> <i>Etats-Unis</i> (77)	- Expérimental : 50U, 100U, 150U, 200U, 300U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 56, 55, 50, 52, 55 patients respectivement - Contrôle : 43 patients - Femmes : 92 % - Age moyen : 58,8 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique - ≥ 8 IUU sur calendrier mictionnel de 7 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 200 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Fowler, 2012</i> <i>Etats-Unis</i> (78)	- Expérimental : 50U, 100U, 150U, 200U, 300U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 56, 55, 50, 52, 55 patients respectivement - Contrôle : 43 patients - Femmes : 92 % - Age moyen : 58,8 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique - ≥ 8 IUU sur calendrier mictionnel de 7 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 200 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Brubaker, 2012</i> <i>Etats-Unis</i> (79)	- Expérimental : 50U, 100U, 150U, 200U, 300U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 56, 55, 50, 52, 55 patients respectivement - Contrôle : 43 patients - Femmes : 92 % - Age moyen : 58,8 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique - ≥ 8 IUU sur calendrier mictionnel de 7 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 200 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Denys, 2012</i> <i>France</i> (80)	- Expérimental : 50U, 100U, 150U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 23, 23, 30 patients respectivement - Contrôle : 31 patients - Femmes : 88 % - Age moyen : 61,6 \pm 14,0 ans - Antibioprophylaxie : 90 minutes avant le geste	- HAV idiopathique - ≥ 3 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - avec ou sans IUU - ≥ 8 mictions / jour - avec hyperactivité détrusorienne prouvée - RPM ≤ 150 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Nitti, 2013</i> <i>Etats-Unis</i> (66)	- Expérimental : 100U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 278 patients - Contrôle : 272 patients - Femmes : 89 % - Age moyen : 61,4 \pm 12,9 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique - ≥ 3 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 100 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Chapple, 2013</i> <i>Europe et Etats-Unis</i> (65)	- Expérimental : 100U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 277 patients - Contrôle : 271 patients - Femmes : 86 % - Age moyen : 59,4 \pm 14,8 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique avec IU - ≥ 3 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 100 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques

<i>Sievert, 2014</i> <i>Europe, Canada et</i> <i>Etats-Unis</i> (75)	- Expérimental : 100U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 557 patients - Contrôle : 548 patients - Femmes : 87,8 % - Age moyen : 60,4 ± 13,9 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique avec IU - ≥ 3 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - ≥ 8 mictions / jour - RPM ≤ 100mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Ginsberg, 2017</i> <i>Europe, Canada et</i> <i>Etats-Unis</i> (81)	- Expérimental : 100U - Contrôle : / - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 829 patients - Contrôle : / - Femmes : 90,3 % - Age moyen : 60,1 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV idiopathique avec IU - ≥ 2 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - RPM < 200mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques - ≥ 12 semaines depuis le dernier traitement
<i>Nitti, 2016</i> <i>Europe et Etats-Unis</i> (82)	- Expérimental : 100U avec étude de répétition des doses - Contrôle : / - injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 829 patients (1 injection) - 2 injections : 608 / 3 injections : 388 / 4 injections : 273 / 5 injections : 185 - Contrôle : / - Femmes : 90,3 % - Age moyen : 60,1 +/- 13,4 ans - Antibioprophylaxie : NR	Critères de 1 ^{ère} injection : cf Chapple et Nitti 2013 Critères pour une nouvelle injection : - ≥ 2 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - RPM < 200mL - ≥ 12 semaines de la précédente injection
<i>Tincello, 2012</i> <i>Royaume-Uni</i> (83)	- Expérimental : 200U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 122 patients - Contrôle : 118 patients - Femmes : 100 % - Age moyen : 59,5 ans - Antibioprophylaxie : non	- HAV idiopathique - avec hyperactivité détrusorienne prouvée - ≥ 8 mictions / jour - épisodes modérés à sévères d'urgentes / jour sur calendrier mictionnel de 3 jours - avec ou sans IU - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Owen, 2016</i> <i>Royaume-Uni</i> (84)	- Expérimental : 200U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 122 patients - Contrôle : 118 patients - Femmes : 100 % - Age moyen : NR - Antibioprophylaxie : non	- HAV idiopathique - avec hyperactivité détrusorienne prouvée - ≥ 8 mictions / jour - épisodes modérés à sévères d'urgentes / jour sur calendrier mictionnel de 3 jours - avec ou sans IU - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Sahai, 2007</i> <i>Royaume-Uni</i> (85)	- Expérimental : 200U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 16 - Contrôle : 18 - Femmes : 78,9 % - Age moyen : 50,3 ans - Antibioprophylaxie : ciprofloxacine avant le jour du geste	- HAV depuis ≥ 6 mois - hyperactivité détrusorienne prouvée - avec ou sans IU (IUM incluses si symptômes d'HAV prédominants) - prise en charge inadéquate par anticholinergiques - 1/3 des patients continuaient les anticholinergiques pendant la période d'étude
<i>Sahai, 2009</i> <i>Royaume-Uni</i> (86)	- Expérimental : 200U - Contrôle : placebo - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 16 - Contrôle : 18 - Femmes : 78,9 % - Age moyen : 50,3 ans - Antibioprophylaxie : ciprofloxacine pendant 3 jours après le geste	- HAV depuis ≥ 6 mois - hyperactivité détrusorienne prouvée - avec ou sans IU (IUM incluses si symptômes d'HAV prédominants) - prise en charge inadéquate par anticholinergiques - 1/3 des patients continuaient les anticholinergiques pendant la période d'étude

<i>Sahai, 2010</i> <i>Royaume-Uni</i> (87)	- Expérimental : 200U avec étude de répétition des doses - Contrôle : / - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 34 patients (1 injection) - 2 injections : 20 patients / 3 injections : 9 patients - Femmes : 70 % - Age moyen : 47 ans - Antibioprophylaxie : NR	- HAV depuis ≥ 6 mois - hyperactivité détrusorienne prouvée - avec ou sans IU (IUM incluses si symptômes d'HAV prédominants) - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Al Taweel, 2011</i> <i>Arabie Saoudite</i> (88)	- Expérimental : 200U - Contrôle : 100U - 20 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 11 - Contrôle : 11 - Femmes : NR - Age moyen : NR - Antibioprophylaxie : oui, pendant 5 jours après le geste	- HAV idiopathique § - RPM ≤ 150 mL - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Flynn, 2009</i> <i>Etats-Unis</i> (89)	- Expérimental : 200U et 300U tout confondu - Contrôle : placebo - 10-12 injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : 15 patients - Contrôle : 7 patients - Femmes : 100% - Age moyen : 66 ans - Antibioprophylaxie : oui, ciprofloxacine 500mg 2 fois par jour pendant 3 jours avant chaque visite.	- HAV idiopathique - ≥ 2 épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours - poids des protections > 100 g / jour - avec ou sans hyperactivité détrusorienne ou IUE - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Kuo, 2011</i> <i>République de Chine</i> (90)	- Expérimental : → Groupe 1 : 100U corps vésical → Groupe 2 : 100U corps et trigone vésical → Groupe 3 : 100U base et trigone vésical - Contrôle : /	- Expérimental : → Groupe 1 : 37 patients → Groupe 2 : 35 patients → Groupe 3 : 33 patients - Femmes : 54 % - Age moyen : 66,6 ans - Antibioprophylaxie : oui, pendant 3 jours après le geste	- HAD idiopathique - ≥ 1 épisodes d'urgentes ou IUU / jour sur calendrier mictionnel de 7 jours - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Liao, 2016</i> <i>République de Chine</i> (91)	- Expérimental : → Groupe 1 : 10 injections de 100U → Groupe 2 : 20 injections de 100U → Groupe 3 : 40 injections de 100U - Contrôle : / - injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : → Groupe 1 : 24 patients → Groupe 2 : 22 patients → Groupe 3 : 21 patients - Femmes : 49,3 % - Age moyen : 65 ans - Antibioprophylaxie : oui, pendant 7 jours après le geste	- HAD idiopathique - ≥ 1 épisodes d'urgentes ou IUU / jour sur calendrier mictionnel de 7 jours - prise en charge inadéquate par anticholinergiques
<i>Abdelwahab, 2014</i> <i>Egypte</i> (92)	- Expérimental : → Groupe 1 : 100U → Groupe 2 : 200U - Contrôle : / - injections intra-détrusoriennes incluant le trigone	- Expérimental : → Groupe 1 : 40 patients → Groupe 2 : 40 patients - Femmes : 78.75 % - Age moyen : 30 ans - Antibioprophylaxie : oui, en per-opératoire intra-veineux	- HAV idiopathique § - prise en charge inadéquate par au moins un anticholinergique > 3 mois
<i>Cohen, 2009</i> <i>Etats-Unis</i> (93)	- Expérimental : → Groupe 1 : 100U avec IU → Groupe 2 : 150U avec IU → Groupe 3 : 100U sans IU → Groupe 4 : 150U sans IU - Contrôle : / - injections intra-détrusoriennes évitant le trigone	- Expérimental : → Groupe 1 : 10 patients → Groupe 2 : 10 patients → Groupe 3 : 12 patients → Groupe 4 : 12 patients - Femmes : NR - Age moyen : NR - Antibioprophylaxie : oui, pendant 3 jours après le geste	- HAV idiopathique § - +/- HAD - 2 sous-groupes : → Patients avec incontinence : urgentes et > 8 mictions / jour, ≥ 1 épisode d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours → Patients continents : urgentes, > 8 mictions / jour sur calendrier mictionnel de 3 jour, absence d'IUU - prise en charge inadéquate par anticholinergiques

<p><i>Granese, 2012</i> <i>Italie</i> (94)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Expérimental : 100U - Contrôle : / - injections intra-détrusoriennes évitant le trigone 	<ul style="list-style-type: none"> - Expérimental : 68 patients - Contrôle : / - Femmes : 100 % - Age moyen : 56 +/- 21 ans - Antibio prophylaxie : oui, ciprofloxacine le jour du geste et pendant 3 jours après le geste 	<ul style="list-style-type: none"> - HAV idiopathique § - prise en charge inadéquate par anticholinergiques - absence de réponse au traitement par stimulation du nerf tibial postérieur
--	---	---	---

Tableau 4 : Résultats des 22 publications

Auteurs, année	Critère de jugement principal	Critère de jugement secondaire	Résultats		
			CJP	CJS	Effets secondaires
<i>Dmochowski, 2010 # Etats-Unis (76)</i>	Evaluation du nombre d'épisodes d'IUU/ semaine à 12 semaines.	Evaluation de la continence à 12 semaines et des effets indésirables.	Pour 50U à 300U vs placebo respectivement IUU/semaine : -20,7 / -18,4 / -23 / -19,6 / -19,4 vs -17,4	Pour 50U à 300U vs placebo respectivement Continence : 29,8%* / 37%* / 40,8%* / 50,9%* / 57,1%* vs 15,9%	SUI - Botox : 5,4 % / 10,9 % / 20 % / 21,2 % / 16,4 % - placebo : 0 RAU - Botox : 8,9% / 18,2%* / 28%* / 23,1%* / 25,5%* - placebo : 2,3% ITU - Botox : 33,9 % / 36,4 % / 44% / 48,1 % / 34,5 % - placebo : 16,3 %
<i>Rovner, 2011 # Etats-Unis (77)</i>	Evaluation du nombre d'épisodes d'IUU/ semaine à 12 semaines.	Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle/semaine, continence et volume par miction), et paramètres urodynamiques (CCM, VPCD, PMD et complianc détrusorienne) à 12 semaines.	Pour 50U à 300U vs placebo respectivement IUU/semaine : -20,7 / -18,4 / -23 / -19,6 / -19,4 vs -17,4 IUU/semaine → avec HAD : -21,1* / -18,6 / -24* / -25* / -19,7* vs -17,7 → sans HAD : -19,2 / -17,6 / -20,9 / -18,2 / -18,1 vs -16,3	Pour 50U à 300U vs placebo respectivement Fréquence mictionnelle par semaine → avec HAD -18,6 / -21,4 / -10,1 / -18,9 / -20,2 vs -11,3 → sans HAD -3,6 / -23,4 / -39,8* / -22,9* / -22,8* vs +5,4 Continence : 29,8%* / 37%* / 40,8%* / 50,9%* / 57,1%* vs 15,9% Volume par miction → avec HAD 62,4 / 47,7 / 37,6 / 63,8 / 65,4 vs 33,2 → sans HAD 40,9 / -20,1 / 84,4* / 39,7 / 57,8* vs -23,7 Variation moyenne CCM 50±119,8 / 71±128,6 / 101,7±126,9* / 91,5±128,6 / 130,8±129,7* vs 49,5±146,8 Variation moyenne VPCD 44,7±99,3 / 82,5±137,5 / 67,1±149,3 / 72,6±87,7 / 100,8±100,0 vs 42,8±179,4 Variation moyenne PMD 3,6±21,1 / -0,9±18,0 / -5,3±21,2 / 4,6±24,5 / -1,0±30,1 vs -1,1±20,6 Complianc détrusorienne 42,7±128,6 / 63±135,6* / 13,6±132,5 / 81,7±188,5* / 53±173,8* vs -22,8 ±87,7	SUI - Botox : 3,6% / 9,1%* / 12,7%* / 18,2%* / 16,4%* - placebo : 0% RAU - Botox : 8,9% / 18,2%* / 28%* / 23,1%* / 25,5%* - placebo : 2,3% ITU - Botox : 33,9 % / 36,4 % / 44% / 48,1 % / 34,5 % - placebo : 16,3 %
<i>Fowler, 2012 # Etats-Unis (78)</i>	Evaluation du nombre d'épisodes d'IUU/ semaine à 12 semaines.	Evaluation de la continence et de la qualité de vie (questionnaires KHQ, I-QOL et SF-36) à 12 semaines.	Pour 50U à 300U vs placebo respectivement IUU/semaine : -20,7 / -18,4 / -23 / -19,6 / -19,4 vs -17,4	Pour 50U à 300U vs placebo respectivement Continence : 29,8%* / 37%* / 40,8%* / 50,9%* / 57,1%* vs 15,9% Score KHQ : -12 / -18* / -21,75* / -20* / -18,75* vs -9 Score I-QOL : 29,8* / 32,9* / 35,2* / 37,1* / 39,7* vs 17,9 Score SF-36 : amélioration significative pour les groupes 200 et 300U à 36 semaines	SUI - Botox : 14,6 % - placebo : 0 % ITU : NR

<p><i>Brubaker, 2012</i> # <i>Etats-Unis</i> (79)</p>	<p>Evaluation du nombre d'épisodes d'IUU/ semaine à 12 semaines.</p>	<p>Evaluation de la satisfaction et de l'atteinte des attentes requises avec le traitement à 12 semaines (questionnaires OAB-PSTQ et PGA) à 12 semaines.</p>	<p>Pour 50U à 300U vs placebo respectivement</p> <p>IUU/semaine : -20,7 / -18,4 / -23 / -19,6 / -19,4 vs -17,4</p>	<p>Score OAB-PSTQ - Botox 50U, 100U et ≥ 200U : NS - Botox 150U* - placebo : 43,2%</p> <p>Score PGA : amélioration du score et diminution de la détérioration des symptômes de manière significative dans les groupes Botox versus placebo But atteint : 50U (34,5%) / 100U (46,8%) / 200U (65,3%) vs placebo (23,7%) *</p>	<p>NR</p>
<p><i>Denys, 2012</i> <i>France</i> (80)</p>	<p>> 50 % d'amélioration des épisodes d'IUU et des urgenturies à 12 semaines.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle, nombre d'épisodes moyen d'IUU, urgenturies et nombre de protections / 24h), des paramètres urodynamiques (VPCD, CCM, PMD, RPM et volume mictionnel) et de la qualité de vie (questionnaires I-QOL et EQ-5D VAS) à 12 semaines.</p>	<p>Pour 50U à 150U vs placebo respectivement</p> <p>> 50 % d'amélioration des épisodes d'IUU et des urgenturies 37% / 68% / 58% vs 30%</p>	<p>Pour 50U à 150U vs placebo respectivement > 75 % d'amélioration des épisodes d'IUU et des urgenturies 6% / 42% / 42% vs 22%</p> <p>Fréquence mictionnelle /24h -1,6 / -3,7* / -4,2* vs -0,9 IUU/24h : -1,9 / -3,4 / -2,2 vs -2 Urgenturies : NS Protections/24h : NR Variation moyenne CCM 38,4±94,8 / 85,5±135,1 / 91,3±125,2* vs 22,9±99 Variation moyenne VPCD 76,1±90,4 / 75,7±90* / 110,3±109,9* vs 17,5±68,1 Variation moyenne PMD 5,7±30,2 / -13,8±35,3 / -10,7±40,1 vs -3±39,1 Volume par miction 13,5±46,1 / 47,9±47,6* / 48,5±64,6* vs -32,5±164,7 Variation moyenne RPM Augmentation significative dans le groupe Botox vs placebo Score I-QOL 14% / 29%* / 33%* / vs 12% Score EQ-5D Botox 100U* vs Botox 50U et 150U : NS</p>	<p>SUI - Botox : 14,3% / 4,6% / 14,8% - placebo : 3,4%</p> <p>ITU - En moyenne globale : 4,1±2,5 - Botox : 5,6% / 4,8% / 9,1% - placebo : 0%</p>
<p><i>Nitti, 2013</i> <i>Etats-Unis</i> (66)</p>	<p>Fréquence des IU / 24h et proportion de patients répondant positivement au questionnaire TBS à 12 semaines.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle et urgenturies / 24h, nycturie, volume mictionnel et proportion de patients ayant une réduction de 50% ou 100% des épisodes d'IU) et de la qualité de vie (questionnaires I-QOL et KHQ) à 12 semaines.</p>	<p>Pour 100U versus placebo respectivement</p> <p>IU /24h : -2,65* vs -0,87 Score TBS : 60,8%* vs 29,2%</p>	<p>Pour 100U versus placebo respectivement Fréquence mictionnelle : -2,15* vs -0,91 Urgenturies : -2,93* vs -1,21 Nycturies : -0,45* vs -0,24 Volume mictionnel : 41,1mL* vs 9,7mL Réduction de 50% des épisodes d'IU 57,5%* vs 28,9% Continence : 22,9%* vs 6,5% Score I-QOL : 21,9%* vs 6,8% Score KHQ : Significatif pour groupe Botox</p>	<p>SUI - Botox : 6,1% - placebo : 0%</p> <p>RAU - Botox : 5,4% - placebo : 0,4%</p> <p>ITU - Botox : 15,5% - placebo : 5,9%</p>
<p><i>Chapple, 2013</i> <i>Europe et Etats-Unis</i> (65)</p>	<p>Fréquence des IU / 24h et proportion de patients répondant positivement au questionnaire TBS à 12 semaines.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (IUU, fréquence mictionnelle, urgenturies et nycturies / 24h) et de la qualité de vie (questionnaires I-QOL et KHQ) à 2, 6 et 12 semaines.</p>	<p>Pour 100U versus placebo respectivement</p> <p>IU /24h : -2,95* vs -1,03 Score TBS : 62,8%* vs 26,8%</p>	<p>Pour 100U versus placebo respectivement à 12 semaines IUU : -2,80* vs -0,82 Fréquence mictionnelle : -2,56* vs -0,83 Urgenturies : -3,67* vs -1,24 Nycturies : -0,54* vs -0,25 Score I-QOL : 23,1%* vs 6,3% Score KHQ : Significatif pour groupe Botox</p>	<p>SUI - Botox : 6,9% - placebo : 0,7%</p> <p>RAU - Botox : 5,8% - placebo : 0,4%</p> <p>ITU - Botox : 20,4% - placebo : 5,2%</p>

<p><i>Sievert, 2014</i> <i>Europe,</i> <i>Canada et</i> <i>Etats-Unis</i> (75)</p>	<p>Fréquence des IU / 24h et proportion de patients répondant positivement au questionnaire TBS à 12 semaines.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (urgenteries, fréquence mictionnelle /24h, fréquence des IU en fonction du nombre d'anticholinergiques pris et de la raison principale d'échec de ce même traitement et proportion de patients ayant une réduction de 50% ou 100% des épisodes d'IU). Intervalle de temps avant une demande de nouvelle injection.</p>	<p>Pour 100U versus placebo respectivement IU /24h : -2,80* vs -0,95 Score TBS : 61,8%* vs 28%</p>	<p>Pour 100U versus placebo respectivement à 12 semaines Urgenteries : -3,30* vs -1,23 Fréquence mictionnelle : -2,35* vs -0,87 ≥ 50% de réduction des IU : 60,5%* vs 61% Continence : 27,1%* vs 8,4% Durée d'effet du traitement : 24 semaines vs 13 semaines Diminution des épisodes d'IU après 1, 2 et 3 anticholinergiques vs placebo respectivement -2,82*, -2,58* et -2,92* vs -1,52, -0,58 et -0,73 Diminution des IU en fonction de la raison de l'arrêt des anticholinergique inefficacité ou intolérance vs placebo respectivement -2,80* et -2,68* vs -0,99 et -0,71</p>	<p>SUI - Botox 100 : 6,5 % - placebo : 0,4 % RAU - Botox : 5,8% - placebo : 0,4% ITU - Botox : 25,5 % - placebo : 9,6 %</p>
<p><i>Ginsberg, 2017</i> <i>Europe,</i> <i>Canada et</i> <i>Etats-Unis</i> (81)</p>	<p>Non renseigné</p>	<p>Evaluation des effets à long terme de la répétition des traitements sur la qualité de vie (questionnaires I-QOL et KHQ) à 12 semaines et évaluation de l'intervalle de temps entre les injections.</p>	<p>Non interprétable car critère non clairement renseigné</p>	<p>Score I-QOL (MID=diminution du score ≥10 points) : proportion de patients obtenant ≥MID après 1, 2, 3, 4, 5 et 6 injections respectivement : 69% / 75,2% / 76,1% / 74,8% / 75,8% / 65,2% 38,3% et 58,5% de patients obtenant ≥MID dans 100% et 50% des cas respectivement aux injections 2 à 6 chez les patients n'ayant pas obtenu ≥MID lors de la 1^{ère} injection Score KHQ (MID=augmentation du score ≥5 points) : augmentation de 3 à 6 fois la MID au cours des traitements Intervalle inter-injection moyenne : 7,6 mois</p>	<p>SUI de novo - Botox 1 injection : 4% - après 2, 3, 4 et 5 injections : 1,7% / 1,4% / 1,6% / 0,6% RAU - Botox 1 injection : 3,9% - après 2, 3, 4 et 5 injections respectivement : 3,3%, 2,3%, 2,2%, 1,6% ITU - Botox 1 injection : 17% - après 2, 3, 4 et 5 injections respectivement : 16,1% / 17,5% / 14,7% / 13,5%</p>
<p><i>Nitti, 2016</i> <i>Europe et Etats-Unis</i> (82)</p>	<p>Diminution moyenne des épisodes d'IU /24h et proportion de patients ayant une amélioration au questionnaire TBS à 12 semaines.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (urgenteries et fréquence des mictions), de la qualité de vie (questionnaire I-QOL) et durée d'effet du traitement.</p>	<p>Après 1, 2, 3, 4 et 5 injections respectivement, à 12 semaines IU /24h : -3,3±3,4 / -3,6±3,4 / -3,8±3,3 / -3,5±3,7 / -3,3±3,8 Score TBS : 74% / 81,3% / 82,1% / 78,3% / 80,9%</p>	<p>Après 1, 2, 3, 4 et 5 injections respectivement, à 12 semaines Urgenteries : -3,8±4.0* / -4,1±4.0* / -4.2±4,1* / -3,9±4.3* / -4,1±4,5* Fréquence mictionnelle : -2,6±2,9* / -2,9±3.0* / -2,9±3,1* / -2,7±3,5* / -2,9±3,2* Score I-QOL : -8,3 / -5,2 / -6,2 / -4,1 / -3,1 Médiane de demande de nouvelle injection : 7,6 mois (34,2% ≤ 6 mois, 37,2% > 6 mois et ≤12mois, 28,5% > 12 mois)</p>	<p>SUI de novo - Botox 1 injection : 4% - après 2, 3, 4 et 5 injections : 1,7% / 1,4% / 1,6% / 0,6% RAU - Botox 1 injection : 3,9% - après 2, 3, 4 et 5 injections respectivement : 3,3%, 2,3%, 2,2%, 1,6% ITU - Botox 1 injection : 17% - après 2, 3, 4 et 5 injections respectivement : 16,1% / 17,5% / 14,7% / 13,5%</p>
<p><i>Tincello, 2012</i> <i>Royaume-Uni</i> (83)</p>	<p>Evaluation de la fréquence mictionnelle /24h à 6 mois.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle / urgenteries / IU /24h, continence) et de la qualité de vie (questionnaires IUSS, ICIQ et I-QOL) à 6 semaines, 3 mois et 6 mois.</p>	<p>Pour 200U versus placebo respectivement Fréquence mictionnelle : -1,97* vs -1,03</p>	<p>Pour 200U versus placebo respectivement Fréquence mictionnelle - à 6 semaines : -2,3* vs -1,03 - à 3 mois : -2,3* vs -1,03 Urgenteries - à 6 semaines : -5,33* vs -1,53 - à 3 mois : -5.0* vs -0,7 - à 6 mois : -4,17* vs -1,37</p>	<p>SUI - Botox 200 : 16% - placebo : 4% ITU - Botox : 31%* - placebo : 11%</p>

				<p>IU</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 6 semaines : -5,87* vs -0,87 - à 3 mois : -5,2* vs -0,87 - à 6 mois : -4,53* vs -0,2 <p>Continence</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 6 semaines : 43%* vs 13% - à 3 mois : 36%* vs 12% - à 6 mois : 31%* vs 12% <p>Score I-QOL</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 6 semaines : 55,68* vs 30,68 - à 3 mois : 64,77* vs 25 - à 6 mois : 55,11* vs 27,27 <p>Score ICIQ-SF</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 6 semaines : 7,0* vs 14 - à 3 mois : 8* vs 15 - à 6 mois : 10* vs 15 <p>Score IUSS</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 6 semaines : 1,3* vs 1,9 - à 3 mois : 1,3* vs 1,9 - à 6 mois : 1,5* vs 1,9 	
<i>Owen, 2016</i> <i>Royaume-Uni</i> (84)	Evaluation de la médiane de temps de retour des symptômes à l'état de base et de la médiane de l'intervalle inter-injection dans le groupe Botox.	Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle / IU / urgenteries /24h) à 6 semaines.	<p>Temps médian de retour des symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> → après la 1^{ère} injection : 84 jours* → après la 2^{ème} injection : 180 jours (NS) <p>Intervalle inter-injection médian</p> <ul style="list-style-type: none"> → entre 1^{ère} et 2^{ème} injection : 266 jours → entre la 2^{ème} et 3^{ème} injection : 372 jours <p>Intervalle de temps significativement plus long pour le retour des symptômes après la 2^{ème} injection (HR 0,39 IC 95% ; 0,21-0,71)</p>	Après 1, 2 et 3 injections respectivement	<p>SUI : NR</p> <p>ITU Botox : NS</p>
<i>Sahai, 2007</i> <i>Royaume-Uni</i> (85)	Evolution de la CCM à 12 semaines.	Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle, urgenteries, IUU /24h), des paramètres urodynamiques (RPM, VPCD, PMD) et de la qualité de vie (questionnaires IIQ-7 et UDI-6) à 4 et 12 semaines.	<p>Pour 200U versus placebo respectivement</p> <p>Variation moyenne CCM</p> <p>+82,06* / -29,89</p>	<p>Pour 200U à 4 et 12 semaines versus placebo respectivement</p> <p>Fréquence mictionnelle</p> <p>-7,51* / -6,19* vs -1,03 / -1,14</p> <p>Urgenteries : -9,21* / -8,19 vs -1,29 / -0,92</p> <p>IUU : -3,08* / -3,50* vs -0,74 / -0,71</p> <p>Variation moyenne CCM à 4 semaines</p> <p>+131,4* vs -29,5 (* à 12 semaines)</p> <p>Variation moyenne VPCD</p> <p>+93,07* / +23,08* vs -21,64 / -29,42</p> <p>Variation moyenne PMD</p> <p>-50,38* / -41,25* vs -3,44 / -0,00</p> <p>Variation moyenne RPM</p> <p>+52,06* / +7,13 vs +8,89 / -0,00</p> <p>Score UDI-6</p> <p>-5,15* / -5,63 vs -0,50 / +0,50</p>	<p>SUI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Botox : 37,5% - placebo : NR <p>ITU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Botox : 43,75% - placebo : NR

				Score IIQ-7 -12,31* / -10,38* vs -4,11 / +0,61 Intervalle inter-injection moyen : 10 mois	
<i>Sahai, 2009</i> <i>Royaume-Uni</i> (86)	Evaluation de la qualité de vie (questionnaire KHQ) à 12 semaines.	Evaluation de la qualité de vie (questionnaire KHQ) à 4 semaines.	Score KHQ Amélioration du score KHQ de manière significative en faveur du groupe Botox vs placebo dans 6 domaines /10 (sauf les 4 domaines : vie privée, sommeil/énergie, sévérité des symptômes et perception générale de sa santé) à 12 semaines.	Score KHQ Amélioration du score KHQ de manière significative en faveur du groupe Botox vs placebo dans 6 domaines /10 (sauf les 4 domaines : sommeil/énergie, vie privée, limitation des activités quotidiennes et perception générale de sa santé) à 4 semaines.	SUI : NR ITU : NR
<i>Sahai, 2010</i> <i>Royaume-Uni</i> (87)	Non renseigné.	Evaluation des symptômes d'HAV (IIU et urgenteries), des paramètres urodynamiques (CCM, PMD, compliance vésicale et RPM) et de la qualité de vie (questionnaires UDI-6 et IIQ-7) à 12 semaines, après 1, 2 et 3 injections. Evaluation de l'intervalle inter-injection moyen.	Non interprétable car critère non clairement renseigné	IIU / urgenteries et fréquence mictionnelle : amélioration significative des épisodes au cours des 3 injections, mais NS entre elles (exemple : injection 1 pas plus efficace qu'injection 2 ou 3) CCM / PMD / compliance vésicale : amélioration significative en comparant avant traitement vs injections 1 et 2 et en comparant avant traitement vs injections 1, 2 et 3 UDI-6 / IIQ-7 : amélioration significative à chaque injection, mais NS entre elles. Médiane de jours entre les injections 1 et 2 / 2 et 3 / 3 et 4 respectivement : 377 / 378 / 256	SUI global : 25% ITU : 20%
<i>Al Taweel, 2011</i> <i>Arabie Saoudite</i> (88)	Evaluation des paramètres urodynamiques (CCM, PMD, RPM) à 3 mois, des effets secondaires et de la médiane de temps de retour des symptômes à >50% de l'état de base.	Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle, urgenteries et IIU /24h) et de la qualité de vie (questionnaires UDI-6 et IIQ-7) à 1, 3, 6 et 9 mois.	Pour 200U versus 100U respectivement Variation moyenne CCM : +132 vs +71 Variation moyenne VPCD : +22 vs +33 Variation moyenne PMD : -7 vs -8 Variation moyenne RPM : +50 vs +29 Intervalle inter-injection moyen : 6,3 mois	Pour 200U versus 100U, à 1, 3, 6 et 9 mois Fréquence mictionnelle / Urgenteries / IIU : amélioration significative des symptômes mais NS entre les 2 doses. Continence : 18,1% (13,6% vs 4,5%) Score UDI-6 et IIQ-7 : amélioration significative des symptômes mais NS entre les 2 doses.	SUI - Botox 100 : 9% - Botox 200 : 18% RAU - Botox 100 : 9% - Botox 200 : 18% ITU - Botox 100 : 9% - Botox 200 : 9%
<i>Flynn, 2009</i> <i>Etats-Unis</i> (89)	Evaluation du nombre d'épisodes d'IIU / 24h, et de la qualité de vie (questionnaires UDI-6 et IIQ-7) à 6 semaines.	- Poids de la protection /24h - Nombre de protections /24h - Fréquence mictionnelle diurne et nycturies - CCM - Volume lors de la 1 ^{ère} contraction détrusorienne non inhibée - Pression détrusorienne au débit de pointe - Débit urinaire de pointe - RPM	Pour Botox versus placebo respectivement IU : -4,5* vs +0,7 Score UDI-6 : -18,6* vs +3,1 Score IIQ-7 : -39,5* vs 0,00	Poids des protections, fréquence mictionnelle, nycturie et CCM : NS Nombre de protection* RPM : augmentation significative dans le groupe Botox (25cc à 107cc) versus placebo (30cc à 27cc)	SUI - Botox : 7% (1/15) - placebo : 0% ITU - Botox : 13% (2/15) - placebo : 28% (2/7) p=NS

<p><i>Kuo, 2011</i> <i>République de Chine</i> (90)</p>	<p>Amélioration de la qualité de vie évaluée par le PPBC (réduction de 2 échelles /6) à 12 semaines.</p>	<p>Amélioration de l'USS et réduction de 25% des urgenteries / IUU par semaine, à 3 mois.</p>	<p>PPBC : amélioration significative intragroupe mais NS entre les 3 groupes. - Groupe 1 : -2,82±1,65* - Groupe 2 : -2,61±1,82* - Groupe 3 : -2,77±1,77*</p>	<p>Pour groupes 1, 2 et 3 respectivement Score USS (amélioration significative intragroupe mais NS entre les 3 groupes) 1,27±1,04* / 1,27±1,14* / 1,21±1,19* Urgenteries / IUU (amélioration significative intragroupe mais NS entre les 3 groupes) 8,83±19,7* / 11,5±23,0* / 9,20±30,3* Continence : +44 % mais NS entre les 3 groupes Augmentation significative de la MCC et du RPM, diminution significative de la PMD</p>	<p>SUI Botox : 21% RAU : 6% ITU Botox : 5,71% Dysurie : 32% Hématurie : 12% Fatigue générale : 6% Reflux vésico-urétéral : 0%</p>
<p><i>Liao, 2016</i> <i>République de Chine</i> (91)</p>	<p>Taux de succès pour GRA ≥ 1 à 1 mois.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (IUU, urgenteries, fréquence mictionnelle sur 3 jours) et des paramètres urodynamiques (MCC, volume mictionnel, débit maximal et RPM) et de la qualité de vie (questionnaires OAB-SS, USS et PPBC) entre les 3 groupes à 1, 3 et 6 mois.</p>	<p>Pour groupes 1, 2 et 3 respectivement GRA ≥ 1 : 86,4% / 90% / 80% (NS entre les 3 groupes)</p>	<p>Pour groupes 1, 2 et 3 respectivement GRA ≥ 1 (NS entre les 3 groupes) - à 3 mois : 85,7% / 76,2% / 88,9% - à 6 mois : 88,9% / 84,2% / 78,6% Pour l'ensemble des critères ci-dessous : NS entre les 3 groupes IUU - à 1 mois : -4,86* / -1,29 / -3,79* - à 3 mois : -3,16* / +2,29 / -2,25* - à 6 mois : -4,53* / +0,15 / -7,24* Urgenteries - à 1 mois : -10,54* / +0,95 / -9,29* - à 3 mois : -5,98 / +0,64 / -8,31 - à 6 mois : -9,38 / -2,16* / -14,35* Fréquence mictionnelle - à 1 mois : -4,66* / +0,15 / -4,61 - à 3 mois : -4,95 / -0,63 / -1,23 - à 6 mois : -5,35* / -2,78* / -8,36 MCC - à 3 mois : +117,03* / +87,45 / +96,33* - à 6 mois : +205,37 / +73,7* / +20,72 Volume mictionnel : NS en intra et inter-groupes RPM : augmentation significative à 1 et 3 mois pour les 3 groupes et à 6 mois pour le groupe 1 Débit maximal : NS en intra et inter-groupes à 1, 3 et 6 mois Score OAB-SS et PPBC : amélioration significative en intragroupe mais NS en inter-groupes à 1, 3 et 6 mois Score USS : amélioration significative en intragroupe sauf groupe 2 et 3 à 3 mois, NS en inter-groupes à 1, 3 et 6 mois</p>	<p>SUI : NR RAU (NS) - groupe 1 : 12,5% - groupe 2 : 4,5% - groupe 3 : 9,5% ITU (NS) - groupe 1 : 12,5% - groupe 2 : 31,8% - groupe 3 : 9,5%</p>
<p><i>Abdelwahab, 2014</i> <i>Egypte</i> ° (92)</p>	<p>Non renseigné Evaluation à 3 mois.</p>	<p>Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle, urgenteries, IUU et nycturie) et de la qualité de vie (questionnaires OABSS et HRQOL) à 1, 3, 6 et 9 mois, et des paramètres urodynamiques (MCC, PMD, RPM, volume à la première sensation et à une forte envie d'uriner) à 3, 6 et 9 mois.</p>	<p>Non interprétable car critère non clairement renseigné</p>	<p>A 3 mois pour les groupes 100U et 200U respectivement Fréquence mictionnelle/Nycturie / urgenteries / IUU : amélioration significative pour les 2 groupes à 1, 3, 6 et 9 mois, NS entre les 2 doses de Botox sauf à 9 mois en faveur du groupe Botox 200U MCC, PMD, RPM, volume à la première sensation et à une forte envie d'uriner : amélioration significative pour les 2 groupes à 3, 6 et 9 mois, NS entre les 2 doses de Botox sauf à 9 mois en faveur du groupe Botox 200U (mais RPM significativement plus élevé à 9 mois) Score OABSS, QoL : amélioration significative pour les 2 groupes, NS entre les 2 doses sauf à 9 mois en faveur du groupe Botox 200U</p>	<p>SUI : NR ITU - Botox 100U : 7,5% - Botox 200U : 17,5% Hématurie : 15% vs 22,5% Dysurie : 15% vs 37,5%</p>

Cohen, 2009 Etats-Unis ° (93)	- Groupe 1 et 2 : diminution d'au moins 50% des épisodes d'IUU sur calendrier mictionnel de 3 jours à 12 semaines - Groupe 3 et 4 : diminution d'au moins 40% de la fréquence des mictions sur calendrier mictionnel de 3 jours à 12 semaines	Evaluation des paramètres urodynamiques (RPM, MCC, PMD, débit maximal) et de la qualité de vie (questionnaire VAS) à 12 semaines.	- Groupe 1 : 67 %* - Groupe 2 : 75 %* NS entre les 2 doses - Groupe 3 : 60 %* - Groupe 4 : 90 %* NS entre les 2 doses	IUU (NS entre les 2 doses) → Groupe 1 : -6* → Groupe 2 : -6,5* Fréquence mictionnelle (NS entre les 2 doses) → Groupe 3 : -6,1* → Groupe 4 : -13,6* Pas de différence significative entre les 2 doses pour les paramètres urodynamiques et le score VAS. RPM : augmentation significative +37mL pour la cohorte entière.	SUI : NR RAU globale : 4,5% ITU globale : 16%
Granese, 2012 Italie ° (94)	Non renseigné	Evaluation des symptômes d'HAV (fréquence mictionnelle, urgenteries, IU, nycturies, /24h), des paramètres urodynamiques (MCC, VPCD et CV) et de la qualité de vie (questionnaire KHQ et QoL index), à 1, 3, 6, 9 et 12 mois.	Non interprétable car critère non clairement renseigné	A 3 mois (* à 1, 3, 6, 9 et 12 mois) : Urgenteries /24h : -7,8* Fréquence mictionnelle /24h : -9,9* Nycturie : -1,4* IU : -3,9* A 3 mois (* à 1, 3, 6 et 9 mois) MCC : +163mL* VPCD : +69mL* CV : +27mL/cmH2O* QoL : amélioration significative jusqu'à 12 mois.	SUI - à 1 mois : 35% - à 2 mois : 22% - à 3 mois : 3% ITU : 6%

Questionnaires

KHQ : King's Health Questionnaire
I-QOL : Incontinence Quality of Life
SF-36 : 36-Item Short-Form
OAB-PSTQ : Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire
PGA : Patient Global Assessment
EQ-5D VAS : EuroQoL 5-dimensions Visual Analogue Scale
TBS : Treatment Benefit Scale
IUSS : Indevus Urgency Severity Scale
USS : Urgency Severity Score
ICIQ-SF : International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form
UDI-6 : Urogenital Distress Inventory
IIQ-7 : Incontinence Impact Questionnaire
PGI-I : Patient Global Impression of Improvement
PPBC : Patient's Perception of Bladder Condition
VAS : Visual Analogue Scale
GRA : Global Response Assessment
OAB-SS : OAB symptom Score

*concernant les critères de jugement principal et secondaires : *statistiquement significatif*

une seule étude de phase II ayant donné lieu à 4 publications

§ Définition de l'HAV selon l'ICS : urgenteries pollakiurie et nycturie, avec ou sans épisode d'incontinence urinaire par urgenterie.

° étude de cohorte prospective non randomisée

HAD : hyperactivité dérusorienne

CCM : capacité cystométrique maximale (ml)

VPCD : volume à la première contraction du détrusor (ml)

PMD : Pression maximale du détrusor (cmH2O)

IU : Incontinence urinaire

III : intervalle inter-injection

RPM : résidu post mictionnel

SUI : Sondage urinaire intermittent

ITU : infection du tractus urinaire

NR : non renseigné

NS : non significatif

2. Revue de littérature sur le Botox®

Etudes de comparaison de doses comprenant la dose de 50UI

Deux essais de phase II ont étudié la dose de 50UI. Le premier essai a donné lieu à 4 publications.

Les premiers auteurs (Dmochowski, Fowler, Brubaker et Rovner) comparaient les doses de 50 (76–79), 100, 150, 200 et 300 UI contre placebo alors que le deuxième auteur (Denys) comparait les doses de 50, 100 et 150UI contre placebo (80).

Dans le premier essai, le critère de jugement principal était l'amélioration des symptômes d'IUU par semaine à 12 semaines. L'ensemble des 4 publications découlant de cet essai publiaient les différents résultats établis sur les critères de jugement secondaires. Ces critères étaient cliniques (évaluation de la nycturie, la pollakiurie et les urgenturies), paracliniques avec évaluation de différents paramètres du BUD, et la satisfaction et attentes requises à 12 semaines. Ils observaient une amélioration statistiquement significative sur le nombre d'épisode d'IUU, soit -20,7 ; -18,4 ; -23 ; -19,6 pour les doses de 50UI à 300UI contre -17,4 pour le placebo. Ils ne constataient pas de différence significative entre les doses de Botox® pour ce critère.

Pour ce qui était des critères de jugement secondaires cliniques (pollakiurie, nycturie, urgenturie), une amélioration était obtenue dès la dose de 50UI.

La satisfaction globale au traitement était graduée de « très satisfait » à « un peu satisfait » pour 63,6 % à 77,6 % des patients lors de doses \geq 100UI contre 43,2 % lors d'une injection de placebo. Ils ne retrouvaient en revanche pas de différence significative pour la dose de 50UI versus placebo. Le but subjectivement établi par chaque patient était atteint dans 34,5 % pour le groupe 50UI, 46,8 % pour 100UI, 65,3 % pour 200UI, contre 23,7 % dans le groupe placebo. Pour Denys et al. (80), le critère de jugement principal était une amélioration de plus de 50 % des épisodes d'urgenturies et d'IUU à 12 semaines. Cette diminution n'était observée que dans 37 % des cas avec 50UI ($p=0,46$), contre 68 % des cas après 100UI ($p=0,06$), 58 % des cas après 150UI ($p=0,49$) et 30 % des cas après injection de placebo.

A noter que les douleurs per et post-opératoires étaient comparables entre les doses de Botox® avec une évaluation par EVA (échelle visuelle analogique) maximale moyenne à 4/10.

Concernant le versant urodynamique, on pouvait constater une amélioration significative de la compliance détrusorienne à 36 semaines seulement pour la dose de 50UI (capacité cystomanométrique maximale significativement augmentée en moyenne de 50mL et une augmentation de 44mL en moyenne pour le volume maximal au moment de la première

contraction détrusorienne). (76–79) Cette amélioration n'était en revanche constatée que pour les doses de 100, 200 et 300UI à 12 semaines, et sans différence significative avec le placebo. Denys observait également une amélioration des paramètres urodynamiques avec la dose de 50UI mais sans différence significative en comparaison du placebo. Une amélioration de la capacité maximale vésicale était obtenue seulement pour la dose de 150UI (+91,3mL) et une amélioration du volume mictionnel moyen était significatif seulement pour les doses de 100 et 150UI (47,9mL et 48,5mL respectivement). (80)

Rovner s'est intéressé plus particulièrement au sous-groupe de population avec ou sans HAD au bilan urodynamique. Il apparaît qu'une amélioration des IUU soit significativement plus importante en présence d'une HAD lors de la comparaison Botox® versus placebo. (77)

Denys observait également une augmentation du volume de remplissage pour lequel l'HAD était ressenti et un volume de remplissage majoré pour lequel un besoin impérieux était ressenti, et ceci, pour des doses à partir de 50UI. (80)

Concernant les complications, la définition de la rétention d'urine devant induire un autosondage était un RPM>200mL pour les deux essais. Tous deux évaluaient les complications les plus fréquentes qui sont la nécessité d'un sondage évacuateur et la proportion d'infection du tractus génital.

Dmochowski rapportait qu'une nécessité de sondage évacuateur par auto ou hétéro-sondage avait été nécessaire dans 5,4 % des cas après 50UI, 10,9 % des cas après 100UI, 20 % des cas après 150UI, 21,2 % des cas après 200UI et 16,4 % des cas après 300UI, contre aucun sondage nécessaire après injection de placebo. (76) Pour Denys (80), le RPM était également augmenté quelle que soit la dose injectée et significativement différent du placebo à 8 jours, 12 semaines et 36 semaines avec 2 patients sur 21 devant réaliser des autosondages entre 8 jours et 180 jours après la dose de 50UI, 1 patient sur 22 devant le réaliser entre le 90^{ème} jour et 180 jours après la dose de 100UI, et 3 patients sur 25 entre le 8^{ème} jour et 180 jours après la dose de 150UI. Un RPM > 200mL n'était observé que dans 8 % des cas après 50UI de Botox®, contre 18 % après 100UI et 28 % après 150UI. Ils mettaient alors en exergue une certaine relation dose-effet.

Les taux d'infections urinaires étaient de 33 %, 36 %, 44 %, 48 % et 34 % pour les doses de 50, 100, 150, 200 et 300UI respectivement contre 16 % avec le placebo. (76–79) Des valeurs moins élevées étaient retrouvées par Denys avec 5 %, 4 % et 9 % pour les doses de 50, 100 et 150UI contre aucun nécessité de sondage lors d'injection placebo. (80)

L'ensemble des résultats concordent avec le fait que l'injection de 50UI de Botox® semble avoir un impact mélioratif sur les symptômes d'HAV et d'IUU mais probablement avec une efficacité un peu moindre et surtout moins soutenue qu'avec une dose \geq 100UI. Elle reste cependant la dose ayant l'AMM pour une première injection de Botox® dans l'indication qui a pu être citée précédemment. En effet, au vu des complications qui peuvent apparaître, cette injection même à cette dose n'est pas anodine et permet de tester de la tolérance au produit et faire primer la sécurité du patient. Les résultats de Dmochowski sont en faveur d'une diminution significative du taux de rétention urinaire (RPM > 200mL) à cette dose. (76) Il semble donc que l'unique raison à l'utilisation en première dose d'injection de 50UI soit de tester la sensibilité des patientes à la molécule de Botox® afin d'adapter au mieux la dose pour les futures injections.

Etudes de comparaison de doses pour les autres doses \geq 100UI

Si l'effet du Botox® à la dose 50UI semble démontré à 2 semaines de traitement, son effet ne semble pas perdurer dans le temps. Il n'en est pas de même pour les doses à partir de 100UI qui montrent un maintien de l'efficacité jusqu'à 18 semaines pour les doses de 100UI et jusqu'à 30 à 36 semaines pour les doses à 150 et 200UI. (79)

Ainsi, les sociétés savantes préconisent d'avantages la dose de 100UI dès la première injection de TB en s'affranchissant de la recherche de tolérance pour obtenir des effets optimaux dès cette première injection. Les recommandations de l'EAU de 2015 préconisent l'injection de Botox® à la dose de 100UI dans le cadre des IUU. (23) Ils s'appuient sur l'étude de phase III de Nitti et al. (66) qui démontrait l'efficacité de cette posologie par la réduction de moitié des épisodes d'IUU et de plus de 2 fois pour le nombre de mictions quotidiennes au terme des 12 semaines de traitement. Les recommandations de NICE de 2019 viennent confirmer cette dose de 100UI pour la première injection. (36) Si la patiente a été améliorée cliniquement mais pour une durée inférieure à 6 mois, ils conseillent d'augmenter la dose à 200UI et de la revoir à 12 semaines d'intervalle pour refaire le point.

En comparant les 3 études retenues évaluant les effets du Botox® à 100 UI versus placebo (65,66,75), il est retrouvé une amélioration significative du nombre d'épisode d'IU par jour jusqu'à 53% pour le groupe 100UI de TB contre 16,8% dans le groupe placebo, des épisodes d'urgenturies à 12 semaines jusqu'à 41% versus 8% respectivement, du nombre de miction journalier et l'obtention d'une continence à 12 semaines retrouvée par Sievert et Nitti à 23% et 27,1% pour le groupe 100UI contre 6% et 8,4% pour le groupe placebo respectivement.

L'intérêt réside aussi dans le traitement des nycturies avec une diminution significative à 3 mois après injection pour Nitti et Chapple. (65,66) Miotla tendait également à démontrer une amélioration moyenne de ce symptôme à -0,98, ce qui est significatif en théorie mais qui ne représente pas une amélioration majeure cliniquement chez des patientes qui peuvent se lever jusqu'à 4 à 6 fois par nuit voire plus. (95)

La qualité de vie était également améliorée de manière significative dans les 4 études de Brubaker, Rovner, Dmochowski et Fowler. (76-79)

Il semble y avoir une certaine relation dose-effet puisque l'efficacité du produit paraît être meilleure en augmentant les doses, ou tout au moins efficace à plus long terme. Dans l'étude de comparaison de doses de Brubaker (79), une amélioration des symptômes d'HAV était constatée de manière significative jusqu'à 24 semaines pour la dose de 100UI, jusqu'à 30 semaines pour la dose de 150UI et 36 semaines pour la dose de 200UI. En revanche, aucune différence significative n'était retrouvée avec 300UI de Botox® versus placebo ($p < 0,01$).

Une étude de phase III comparant les doses 100UI versus 150UI montrait une amélioration des symptômes à 12 semaines que ce soit pour le groupe impériosité avec IU ou impériosités sans IU mais n'a pas su démontrer de différence significative entre les doses. (93) Ce constat est confirmé par Dmochowski et al. (76) qui ne retrouvait pas de bénéfice majeur à cette dose de 150UI. Il en est de même pour la comparaison entre 100UI et 200UI dans laquelle on retrouve bien une amélioration significative des symptômes et des paramètres urodynamiques ainsi que de la qualité de vie des patientes, mais sans différence significative entre les deux doses sur ces critères ni sur la sécurité et la tolérance. (88)

Il est à noter que chez Sahai et al. en 2007, la persistance de prise des anticholinergiques par un tiers de leur population est très certainement un biais sur les résultats cliniques obtenus puisque leur effet potentialisateur est désormais connu de la littérature. (85)

Pour ce qui est des résultats des études prospectives non contrôlées, l'efficacité de la TB est également prouvée. On note une continence pour 14 patientes sur les 26 incluses à 4 semaines du traitement pour Werner et al. (96) ou encore une continence à 40 % pour Kuo (97), l'un avec une dose de Botox® à 100UI et le second avec une dose à 200UI. L'étude de Schmid sur le Botox à 100UI sur 100 patientes, rapportait une amélioration à hauteur de 88 % sur la qualité de vie, les symptômes d'HAV et les paramètres urodynamiques, avec une diminution de 50 % du nombre moyen de mictions quotidiennes et une augmentation du volume mictionnel moyen de 126mL à 212mL. La durée d'efficacité était estimée à 6 mois.

Les effets indésirables

L'augmentation croissante des posologies a un impact non négligeable sur l'apparition des effets secondaires. Il est constaté par de nombreux auteurs que des doses ≥ 100 UI majorent de manière significative le RPM avec pour conséquences la nécessité d'autosondage ou d'hétérosondage pour rétentions urinaires et l'apparition d'infections urinaires.

Les facteurs de risque d'effets secondaires post Botox® sont le sexe masculin, un RPM avant traitement ≥ 100 mL, les comorbidités, une dose > 100 UI (98) et la fragilité des patients de plus de 65 ans. (99)

Dans la plupart des études, le cut-off du RPM était fixé à 200mL et était plus souvent retrouvé chez les patients recevant des doses >150 UI (77), avec un pic maximum de survenue à 2 semaines post-injection.

L'étape indispensable et communément admise semble être la vérification au préalable de l'acceptabilité et de la capacité du sondage urinaire itératif si une rétention urinaire devait survenir. Cette dernière peut être évaluée par 2 moyens : soit l'apprentissage à l'autosondage de la patiente par l'équipe soignante, soit par le biais de PP-Test (Pencil and Paper Test) (Annexe 6). (100) Ce test validé pour l'évaluation à l'autosondage dans le cadre des vessies neurologiques, simple et rapide (réalisation en 2 minutes) peut tout à fait s'adapter à la patientèle en question dès lors que l'on considère une indication de Botox®. Il permet de vérifier l'accessibilité au périnée, la possibilité de la pince bi-digitale pour la manipulation de la sonde, de tenir la verge pour l'homme et écarter les grandes lèvres pour la femme, de manipuler l'emballage et de tester les capacités mnésiques, la compréhension, les praxies et la programmation motrice.

Le tableau 5 récapitule la proportion de cet effet indésirable dans notre revue de littérature, en fonction de la définition du RPM admit par les auteurs, pour la dose de 100UI.

Nous pouvons remarquer que de façon peu logique, plus le chiffre définissant le RPM est bas et plus la proportion de sondage urinaire diminue. Nous nous serions pourtant volontiers attendus à ce que la proportion de sondage urinaire diminue en étant moins exigeant sur le RPM attendu. Une exception pour l'étude de Tamburro qui retrouve un taux de 9 % de sondage pour un RPM fixé à 200mL mais avec des doses mixées entre 100 et 150UI admises aléatoirement aux patientes. (101) Pour Chapple, Sievert et Nitti (65,66,75), l'indication de sondage n'était pas stricto sensu à 200mL mais pour des RPM entre 200 et 350mL accompagnés de symptômes ou ≥ 350 mL sans symptôme ressenti par le patient. Lors de la comparaison avec le placebo, la différence était statistiquement significative laissant penser que le produit est la cause de l'augmentation du RPM.

Parmi les études que nous avons analysées, quatre étudiaient le taux de sondage avec une dose de Botox® à 200UI. (83,85,87,88) La proportion était alors beaucoup plus élevée avec 18,2% de sondage lorsque le RPM était fixé à 200mL (88), 25% pour un RPM à 150mL (87) et 38% pour un RPM à 100mL accompagné de symptômes ressentis par les patients. (102) Ceci vient confirmer la relation dose-effets secondaires.

En reprenant l'étude de phase II pour comparaison de doses de 50UI à 300UI contre placebo (76–79), nous pouvons voir que la proportion de patients nécessitant un sondage était moins importante à la dose de 50UI comparée aux doses ≥ 100 UI, soit 5,4% contre 10,9%, 20%, 21,2% et 16,4% respectivement pour les doses à 100, 150, 200 et 300UI.

Tableau 5 : Taux de sondage urinaire en fonction de la définition du RPM déterminant ce geste, pour une dose de 100UI de Botox® injecté +/- versus placebo.

Indication de sondage	Auteurs et année	Bras	Taux de sondage pour 100UI (%)
RPM > 200mL	<i>Dmochowski 2010 (76)</i>		
	<i>Rovner 2011 (77)</i>	50, 100, 150, 200, 300UI	10,9
	<i>Fowler 2012 (78)</i>	Placebo	0
	<i>Brubaker 2012 (79)</i>		
	<i>Nitti 2013 (66)</i>	100UI Placebo	6,1 0
	<i>Chapple 2013 (65)</i>	100UI Placebo	6,9 0,7
	<i>Sievert 2014 (75)</i>	100UI Placebo	6,5 0,4
	<i>Tamburro 2018 (101)</i>	100 - 150UI	9
	<i>Nitti 2016 (82)</i>	100UI	4
	RPM > 150mL	<i>Denys 2012 (80)</i>	100UI Placebo
<i>Abdelwahab 2015 (92)</i>		100UI, 200UI	0
RPM > 100mL	<i>Granese 2012 (94)</i>	100UI	3

Il est donc indispensable de prévenir les patients du risque de sondage au décours des injections. L'analyse en sous-groupe faite par Brubaker montre que 71% des patients étaient globalement satisfaits par l'amélioration clinique globale, même lorsqu'un sondage urinaire était nécessaire au moins une fois par jour, contre 73% lorsqu'aucun sondage ne devait être réalisé. (79) Cette idée est partagée par Kessler dans sa publication de 2009. (103)

Pour ce qui est de la reproductibilité du risque en fonction de la répétition de dose, elle semble un peu controversée. Nitti concluait que les patients n'ayant pas eu besoin de sondage pour la première injection n'auraient probablement pas besoin d'un recours au sondage pour les autres injections. Cet effet secondaire était toujours temporaire avec une durée médiane de sondage entre 3 et 8 semaines. (82) Les résultats de Dowson montraient que la majorité des patients ayant eu besoin d'un sondage pour la première injection avaient une valeur prédictive positive de 100% d'avoir une nécessité de sondage après la deuxième injection. A l'inverse, les patients ne nécessitant pas de sondage à la première injection ne seraient pour autant pas tous épargnés à la deuxième injection avec une valeur prédictive négative de 87%. (104)

Tableau 6 : proportion de sondage évacuateur en fonction du nombre de répétition de doses.

Auteur, année	Bras	SUI en fonction du nombre d'injection (%)				
		2	3	4	5	6
Ginsberg, 2017 (81)	100 UI	< 2	< 2	< 2		
Nitti, 2016 (82)	100 UI	1,7	1,4	1,6	0,6	0,8
Marcelissen, 2017 (105)	200 UI	3	2,3	0		

Au vu du tableau 6, il ne semble pas y avoir de risque supplémentaire de SUI au fur et à mesure des nouvelles séances d'injection.

La proportion exacte de patients nécessitant un sondage urinaire n'est pas évidente à mettre en évidence puisque les auteurs utilisent des doses différentes de Botox®, les critères d'inclusion

(RPM<100mL pour Nitti (66) contre RPM<200mL pour Dmochowski par exemple (76)) et les volumes décidant de l'indication de sondage ne sont pas homogènes.

D'autre part, il y a une corrélation entre l'augmentation du RPM et l'apparition d'infections du tractus urinaire. Ceci paraît être indépendant de la méthode d'injection, si l'on respecte néanmoins les recommandations concernant la réalisation pratique du geste, mais la nécessité de sondage et le RPM sont à eux seuls des prédispositions à l'infection.

Le tableau 7 récapitule les taux d'infections du tractus urinaire (ITU) retrouvés dans notre revue de littérature en fonction de l'administration ou non d'une antibioprophylaxie.

Le risque d'ITU semble bien directement lié à l'injection de Botox avec un effet dose-dépendant puisque l'on retrouve très souvent un taux négligeable d'ITU dans les groupes placebo des différentes études. Le taux varie entre 4,8 % et 36 % à la dose de 100 UI, entre 9 et 48 % à la dose de 200 UI.

Si l'on regarde de plus près les 2 études de Denys et Dmochowski et al. (76,80), on peut avoir l'impression que le risque d'ITU est croissant avec l'augmentation des doses. Ceci est plutôt dû aux augmentations des RPM qu'elles engendrent et ceci, malgré une antibioprophylaxie réalisée.

En l'absence de germe, l'AMM (et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de septembre 2011 de l'ANSM (106)) recommande une antibioprophylaxie « 1 à 3 jours avant et 1 à 3 jours après », mais une antibioprophylaxie à dose unique le jour de la séance d'injection pouvait également être envisagée. (107) Selon l'AFU (67), une antibioprophylaxie 1 à 3 jours avant et 1 à 3 jours après l'injection est nécessaire pour les vessies neurologiques mais les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander une antibioprophylaxie systématique sur les vessies non neurologiques, étant donné le profil bactériologique différent des urines.

Dans les différentes études contrôlées randomisées reprises dans le tableau 3, nous constatons que l'antibioprophylaxie n'est pas systématique et que les protocoles sont différents en fonction des auteurs. Parmi les 22 études contrôlées randomisées et non contrôlées analysées plus précisément pour ce travail, 10 études disaient utiliser une antibioprophylaxie dont 6 d'entre elles qui ne spécifiaient pas laquelle (80,88,90-93) et 4 qui utilisaient la ciprofloxacine (85,86,89,94), 2 études disaient ne pas utiliser d'antibioprophylaxie (83,84) et 10 ne renseignaient pas cette information (65,66,75-79,81,82,87).

De plus, l'administration d'une antibiothérapie régulière avant chaque visite comme dans l'étude de Flynn et al. (89) a pu sous-estimer le taux d'ITU par non apparition sous antibiotique ou par décapitation.

La publication de Houman en 2019 permet de faire le point sur l'efficacité de la ceftriaxone versus fluoroquinolones dans les ITU lors d'injection de Botox ®. (108) Cette étude rétrospective comprenait un premier groupe recevant de la ceftriaxone IM en per-injection et un deuxième groupe recevait des fluoroquinolones par voie orale 3 jours avant. Ils retrouvaient une diminution significative du taux d'UTI dans le groupe traité par fluoroquinolones (20,6 % contre 36 % ; $p = 0,04$). Cependant un défaut de méthodologie est à souligner pour cette étude dans laquelle on comptabilisait 236 patients dans le groupe 1 et 48 patients dans le groupe 2.

Tableau 7 : Taux d'ITU en fonction des doses de Botox® injectées

Auteurs et année	Bras (effectif)	Taux d'ITU (%)	Antibio-prophylaxie	Protocole d'antibio-prophylaxie
<i>Dmochowski 2010</i> (76) <i>Rovner 2011</i> (77) <i>Fowler 2012</i> (78) <i>Brubaker 2012</i> (79)	50U (56)	33,9	NR	
	100U (55)	36,4		
	150U (50)	44		
	200U (52)	48,1		
	300U (55)	34,5		
	Placebo (43)	16,3		
<i>Denys 2012</i> (80)	50U (21)	5,6	Oui	90 minutes avant geste
	100U (22)	4,8		
	150U (27)	9,1		
	Placebo (29)	0		
<i>Cohen 2009</i> (93)	100U (22)	16	Oui	Pendant 3 jours avant geste
	150U (22)			
<i>Nitti 2013</i> (66)	100U (280)	15,5	NR	
	Placebo (277)	5,9		
<i>Chapple 2013</i> (65)	100U (277)	20,4	NR	
	Placebo (271)	5,2		
<i>Sievert 2014</i> (75)	100U (557)	25,5	NR	
	Placebo (548)	9,6		
<i>Tamburro 2018</i> (101)	100-150U (22)	0	Oui	C1G ou FQ 30 minutes avant geste
<i>Tincello 2012</i> (83)	200U (122)	31	Non	
	Placebo (118)	11		
<i>Al Taweel 2011</i> (88)	200U (11)	9	Non	
	100U (11)	9		
<i>Sahai 2007</i> (85)	200U (16) Placebo (18)	20,5	Oui	Ciprofloxacine avant et pendant 3 jours après geste
<i>Sahai 2010</i> (87)	200U (20)	20	NR	
<i>Flynn 2009</i> (89)	200-300U (15)	13	Oui	Régulière avant chaque visite
	Placebo (7)	28		
<i>Kuo 2011</i> (90)	100U corps vésical (37)	21,6	Oui	3 jours après geste
	100U corps et trigone vésical (35)	25,7		
	100U base et trigone vésical (33)	15,2		
<i>Liao 2016</i> (91)	10 injections de 100U (22)	12,5	Oui	7 jours après geste
	20 injections de 100U (21)	31,8		
	40 injections de 100U (20)	9,5		

Dans l'étude de Tincello et al. en 2012, seulement 2 centres sur 8 délivraient une antibioprofylaxie et les taux d'ITU étaient similaires à d'autres publications, évoquant le fait que les infections étaient plus secondaire au RPM induit par le Botox® et par la réalisation de SUI que par la réalisation ou non d'une antibioprofylaxie. (83)

La comparaison des études concernant les ITU est compliquée par la différence de définition entre les auteurs. Certains parlent d'ITU lorsque le patient présente une leucocyturie et une bactériurie quand d'autres se contentent de la symptomatologie seule. L'étude de Stamm montrait que 10 définitions différentes de celle de l'EAU étaient retrouvées parmi les 27 études analysées. (109)

L'apparition d'effets indésirables ne prédiraient pas toujours une inefficacité du traitement. Une difficulté à uriner était retrouvée dans 5,8 % des cas (65) jusqu'à 37,5 % des cas dans la littérature avec un effet dose également puisque chez Abdelwahab, le taux de dysurie était de 15 % dans le groupe Botox® 100 UI contre 37,5 % dans le groupe 200 UI. (92)

Chez ces patients dysuriques, le taux de succès serait au contraire plus important que les autres (88 % contre 64,8 % ; $p = 0,009$). Après 1 à 2 mois, ces effets se résolvent et les patients peuvent sentir l'amélioration clinique sur l'incontinence et les urgenturies. (76,79,85,97) De la même manière, l'apparition d'une rétention aiguë d'urine ou d'une difficulté à uriner auraient des taux de succès significativement plus élevés à 3 mois, avec une évaluation à 24 mois sans différence significative entre les patients ayant eu ou non des effets secondaires. (110) Par contre, les patients ne déclarant pas d'infection post injection avaient des taux d'efficacité du traitement plus élevés que ceux avec UTI post injection (77 % contre 55 % ; $p = 0,036$). (90)

D'autres types de mauvaise tolérance sont retrouvés dans la littérature, tels que la sécheresse buccale, la faiblesse des membres supérieurs et inférieurs, une faiblesse au niveau du torse et des paupières, des troubles de la vision, des dysphagies (111), des hématuries (semblant dose-dépendantes également avec 15 % dans le groupe 100 UI contre 22,5 % dans le groupe 200UI dans la publication d'Abdelwahab (92)) et une fatigabilité générale. (90)

Intervalle de temps inter-injections et durée d'efficacité

L'intervalle inter-injection est variable selon les auteurs et en fonction des critères de réinjection et son évaluation est soumise à certains biais. Un biais de mesure potentiel peut être noté, puisque cet intervalle est calculé pour certains comme le début du retour des symptômes exprimés par le patient, quand d'autres prennent la date de la nouvelle séance d'injection comme référence. Compte tenu de l'activité quotidienne de chaque praticien, on imagine que la nouvelle séance de Botox® ne puisse se faire dans l'immédiat. Le délai entre la déclaration des symptômes et cette nouvelle programmation surestime alors l'intervalle inter-injection.

Un biais de sélection peut induire une évaluation imparfaite de cet intervalle ; en effet les patients avec les symptômes les moins sévères ou ayant obtenu le plus de bénéfices lors de la précédente injection vont être d'autant plus en demande.

L'évaluation du retour des symptômes par le patient n'est pas chose aisée. Certains symptômes sont plus gênants que d'autres (urgentes plus invalidantes que la pollakiurie) et l'acceptabilité des symptômes sera plus facile pour une personne lorsqu'elle paraîtra insupportable pour une autre.

La durée médiane d'efficacité est estimée entre 6 et 12 mois (81,82,85,88,94,104,112) et jusqu'à 14 mois pour Sahai (87) et 18 mois pour Tamburro.(101) La médiane d'intervalle inter-injection était de 266 jours pour Marcelissen (105), 322 jours pour Dowson (104). Sahai (87) comptabilisait 377 jours entre la première et la deuxième injection, 378 jours entre la deuxième et la troisième injection et 256 jours jusqu'à la quatrième, en réalisant des injections de 100 UI à 300 UI en fonction de la réponse initiale, et sans impression de diminution de l'efficacité dans le temps. L'évaluation de cette médiane était de 14 mois pour Khan, avec jusqu'à 5 injections de réalisées. Veeratterapillay retrouvait un intervalle moyen entre les deux premières injections de 17,6 mois +/- 10,4 mois, mais un traitement par anticholinergiques était réintroduit dès la réapparition des symptômes. (113) Cette méthode de réintroduction des traitement pharmacologiques est parfois utilisée au long cours (85) ou pour faire patienter jusqu'à la prochaine injection (104), et constitue aussi un potentiel biais de mesure.

La persistance de l'efficacité tout au long des différentes injections n'est pas unanime. Veeratterapillay ne trouvait pas de différence significative pour le temps d'inter-injection lors des quatre premières injections ($p=0,24$). (113) Dowson trouvait une tendance à la diminution de l'intervalle moyen au cours des trois premières injections, de > 400 jours à environ 300 jours. (104)

Quel que soit le ressenti du patient, les recommandations préconisent un intervalle minimum de 3 mois entre deux injections pour diminuer le risque de développement d'anticorps neutralisants. (67)

Nombre et lieu d'injection du Botox®

Concernant le nombre d'injections, il n'était pas retrouvé d'effets indésirables supplémentaires que l'on fasse 10, 20 ou 40 injections à 100 UI de Botox® avec pour chacun la même dilution dans 10mL. (91) L'analyse de la profondeur d'injection est difficile et au final méconnue. Celle-ci varie en fonction du type d'aiguille utilisée et de la distension vésicale qui affine la paroi, mais elle ne semble impacter ni sur l'efficacité clinique ni sur l'apparition des effets secondaires qui ont la même proportion quel que soit le site. (114) L'injection suburothéliale semblerait prévenir de l'extravasation du produit. (115)

Pour ce qui est du lieu d'injection, l'épargne du trigone se fait dans le but d'éviter un reflux vésico-urétéral. Mais cette conséquence n'a pas été constaté par tous les auteurs (116,117), cependant la durée d'action du traitement était moins longue. (115) Aussi la comparaison des injections au niveau du détrusor, du tissu sous-muqueux vésical ou la base de la vessie n'a pas non plus montré de différence significative avec des doses de 100 UI. (115) De la même manière, l'étude de Kuo et al. en 2011 (90) a permis de récuser la supériorité d'un site comparé à un autre en terme d'efficacité ou de sécurité concernant les injections dans le corps vésical, le corps associé au trigone vésical ou la base associé au trigone vésical.

Les facteurs de risque de non réponse

Aucun facteur démographique n'était retrouvé pour induire une mauvaise réponse. (93) Par contre, le Botox® semble plus efficace lorsque les anticholinergiques ont été arrêté pour cause de mauvaise tolérance plutôt que pour inefficacité. Comme le montre l'étude rétrospective de Makovey sur 85 patientes, l'efficacité du traitement 150 à 200 UI de TB était de 80 % contre 60 % respectivement ($p = 0,02$). (118)

Dans l'étude de Kuo portant sur 174 patients avec une HAV idiopathique, ils procédaient au classement des réponses en 2 catégories : une première réponse sensitive par la diminution des urgenteries, et une deuxième réponse motrice par l'augmentation de la capacité vésicale. Ils constataient que l'efficacité et la durée d'action étaient plus intimement liées à la réponse sensitive. (90)

Comme nous l'avons vu précédemment, les différentes sociétés savantes préconisent un intervalle de temps de 3 mois minimum entre deux injections du fait du risque de production d'anticorps anti-toxine botulique qui pourrait également diminuer les effets du produit. (67,107) Des anticorps sériques anti-TB avaient été mis en évidence chez 0 à 12,5 % des malades traités de dystrophie du muscle sterno-cléido-mastoïdien. (119) Ceux-ci sont difficiles à mettre en évidence et par conséquent leur responsabilité dans les phénomènes de non-réponse est discutée. Cette activité neutralisante était retrouvée par méthode indirecte immuno-enzymatique mais pas par injection chez la souris de sérum de malades supposés séropositifs. (120) Des doses élevées et rapprochées de TB dans le muscle strié favorisait leur apparition (300 UI en moins de 30 jours, ou plus de 100 UI par injection) mais elle n'était pas systématique et la présence d'anticorps n'était pas synonyme de perte d'efficacité thérapeutique pour tous les patients. De plus, la reproductibilité de ce constat n'est peut-être pas de mise au niveau du détrusor. Leur présence et leur responsabilité dans l'échec thérapeutique restent peu claires, leur prévalence serait < 1 % et la moitié des patients pourraient néanmoins continuer de répondre au traitement. (107)

Il a été aussi discuté l'apparition d'une fibrose induite par les injections multiples de Botox®, principalement au bout de 4 injections (87), mais cette théorie est démentie par la réalisation de biopsies répétées lors de chaque nouvelle injection de Botox®, ne mettant pas en évidence de changement inflammatoire, ni de fibrose ou changement dysplasique de l'urothélium ou du suburothélium vésical. (94,121)

Des paramètres urodynamiques ont été aussi retrouvés comme étant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse.

Une pression maximale détrusorienne élevée était plutôt péjorative, nécessitant tout au moins de plus grosse dose de Botox®. (104). Sahai et al rapportait des pressions de 138 cmH₂O +/- 38,7 contre 74,4 cmH₂O +/- 32,6 chez les non répondeurs et les répondeurs respectivement ($p = 0,0028$). En courbe ROC, la meilleure valeur prédictive avec sensibilité à 0,86 et spécificité à 1,0 était une pression détrusorienne maximale > 110 cmH₂O en faveur d'une mauvaise réponse. (122)

Une faible compliance détrusorienne pré-thérapeutique < 10 mL / cmH₂O et une capacité vésicale maximale < 100 mL semblait être également défavorables.(123) La présence d'une hyperactivité détrusorienne n'était en revanche pas un facteur de mauvais pronostic. (124)

Pour finir, l'utilisation de l'Abobotulinum toxin A (Dysport) à la dose de 500UI comparée à l'Onabotulinum toxin A (Botox) à la dose de 200 UI a montré une efficacité identique au niveau clinique mais avec des proportions de rétention urinaires nécessitant un SUI deux fois plus élevé pour le Dysport. (125) L'utilisation du Botox® est la seule molécule ayant l'AMM dans notre indication et la seule recommandée par l'ensemble des sociétés savantes internationales.

3. Tableaux de synthèse

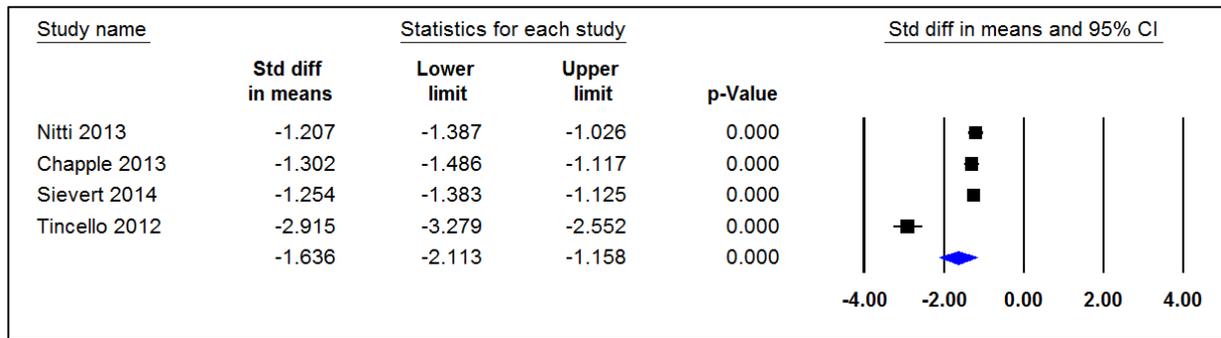
Une méta-analyse semble complexe à réaliser concernant l'évaluation de l'efficacité, étant donné l'importante hétérogénéité des données dans les différentes publications présentées précédemment. Les indicateurs statistiques sont renseignés de manière parcellaire et inégale ; quand l'information est disponible, la présentation des résultats reste peu uniforme : moyennes ou médianes à des temps différents, variations, écart-type, intervalles de confiance, etc.

Ainsi, si on s'intéresse au critère incontinence urinaire, seulement 4 études sur les 22 travaux (figure 6) de départ pourraient être agrégés en vue d'une méta-analyse, sans pour autant garantir que les biais décrits précédemment ne soient évités ou a minima corrigés. Plus précisément, le tableau de recueil nous permettait de collecter seulement 6 données parmi les 16 nécessaires (4 études avec 2 informations par groupe en termes statistique : moyenne/médiane et écart-type) pour la réalisation de la méta-analyse, impliquant ainsi la nécessité de simuler et d'imputer les 10 autres données manquantes (le plus fréquemment indicateur de variabilité manquant).

Au vu de ces considérations, l'évaluation de la taille d'effet (différence de variation entre groupe avec toxine botulique et groupe placebo) semble quelque peu difficile et dans tous les cas discutable, même si le résultat décrit en figure 6 laisse envisager un effet de la toxine toutes doses confondues.

D'ailleurs, nous imaginons que les auteurs ont été certainement confrontés aux mêmes difficultés puisque seules des revues existent dans la littérature, à l'exception d'une méta-analyse (126) qui pâtit des mêmes écueils que ceux décrits précédemment.

Figure 6 : Méta-analyse concernant le critère incontinence urinaire



Il semble donc plus approprié pour ce travail, de présenter un tableau récapitulatif des résultats, sans combiner ces derniers d'un point de vue statistique ; ce qui permet, néanmoins, une bonne représentation des résultats évaluant l'effet de la toxine botulique concernant les principaux critères cliniques retenus dans la littérature: les symptômes d'IUU, d'IU, d'urgenteries, la fréquence mictionnelle et le taux de continence à 12 semaines ; ainsi que les paramètres urodynamiques : capacité cystométrique maximale moyenne, volume à la première contraction détrusorienne et RPM, pour les publications étudiant l'efficacité du Botox en fonction de la dose injectée. (Tableaux 8 et 9).

Tableau 8 : Paramètres cliniques à 12 semaines

Doses	Incontinence urinaire par urgenturies					Incontinence urinaire					Fréquence mictionnelle					Urgenturies				
	50	100	150	200	300	50	100	150	200	300	50	100	150	200	300	50	100	150	200	300
Etudes																				
<i>Rovner*</i>	×	NS	×	×	×						NS	NS	NS	NS	NS					
<i>Denys</i>	NS	NS	NS								NS	×	×			NS	NS	NS		
<i>Nitti 2013</i>							×					×						×		
<i>Chapple</i>		×					×					×						×		
<i>Sievert</i>							×					×						×		
<i>Tincello</i>									×					×						×
<i>Sahai 2007</i>				×										×						NS
<i>Al Taweel</i>		×		×								×		×			×			×
<i>Flynn</i>									×					NS						

* Résultats pour les patients avec une hyperactivité détroisienne.

Une croix signifie que les auteurs retrouvaient une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) pour le critère et la dose en question comparés au placebo.

NS : Non significatif comparé au placebo ($p > 0,05$)

Tableau 9 : Paramètres urodynamiques et continence à 12 semaines

Doses	Capacité cystométrique maximale moyenne					Volume à la première contraction détrusorienne					Résidu post-mictionnel					Continence							
	50	100	150	200	300	50	100	150	200	300	50	100	150	200	300	50	100	150	200	300			
Etudes																							
<i>Dmochowski</i>																×	×	×	×	×			
<i>Rovner</i>	NS	NS	×	NS	×	NS	NS	NS	NS	NS						×	×	×	×	×			
<i>Fowler</i>																×	×	×	×	×			
<i>Denys</i>	NS	NS	×			NS	×	×				×	×	×									
<i>Nitti 2013</i>																×							
<i>Sievert</i>																×							
<i>Tincello</i>																×							
<i>Sahai 2007</i>					×									NS									
<i>Al Taweel</i>			×			×			×					×			×			×			
<i>Flynn</i>					NS										×								

Une croix signifie que les auteurs retrouvaient une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) pour le critère et la dose en question comparés au placebo.

NS : Non significatif comparé au placebo ($p > 0,05$)

Ceci nous montre que le Botox présente une supériorité en comparaison du placebo dans la plupart des études présentées, en particulier avec les doses de 100U et 200U qui ont été les plus étudiées.

Concernant les critères d'évaluation de tolérance, les résultats pour les taux d'infection, de rétention et de sondages sont présentés en figures 7, 8 et 9. Il se dégagerait une certaine tendance pour dire qu'aucune relation dose-effet n'est présente concernant le risque d'infections, mais qu'une dose supérieure à 100U augmenterait le risque de rétention et de sondage, ce qui viendrait confirmer les éléments vus précédemment dans la revue de littérature. Cependant, les mêmes difficultés d'analyse liées à l'hétérogénéité des résultats ont été rencontrées. D'autant plus que, comme nous l'avons vu précédemment, la définition de l'infection urinaire n'était pas la même pour tous les articles, le volume de résidu post-mictionnel indiquant la réalisation d'un sondage et définissant la rétention urinaire différaient également. Ces résultats doivent donc être considérés avec prudence au vu des biais décrits précédemment, et de la qualité de recueil de données inégale.

Figure 7 : Méta-analyse concernant le critère de tolérance « infections du tractus urinaire »

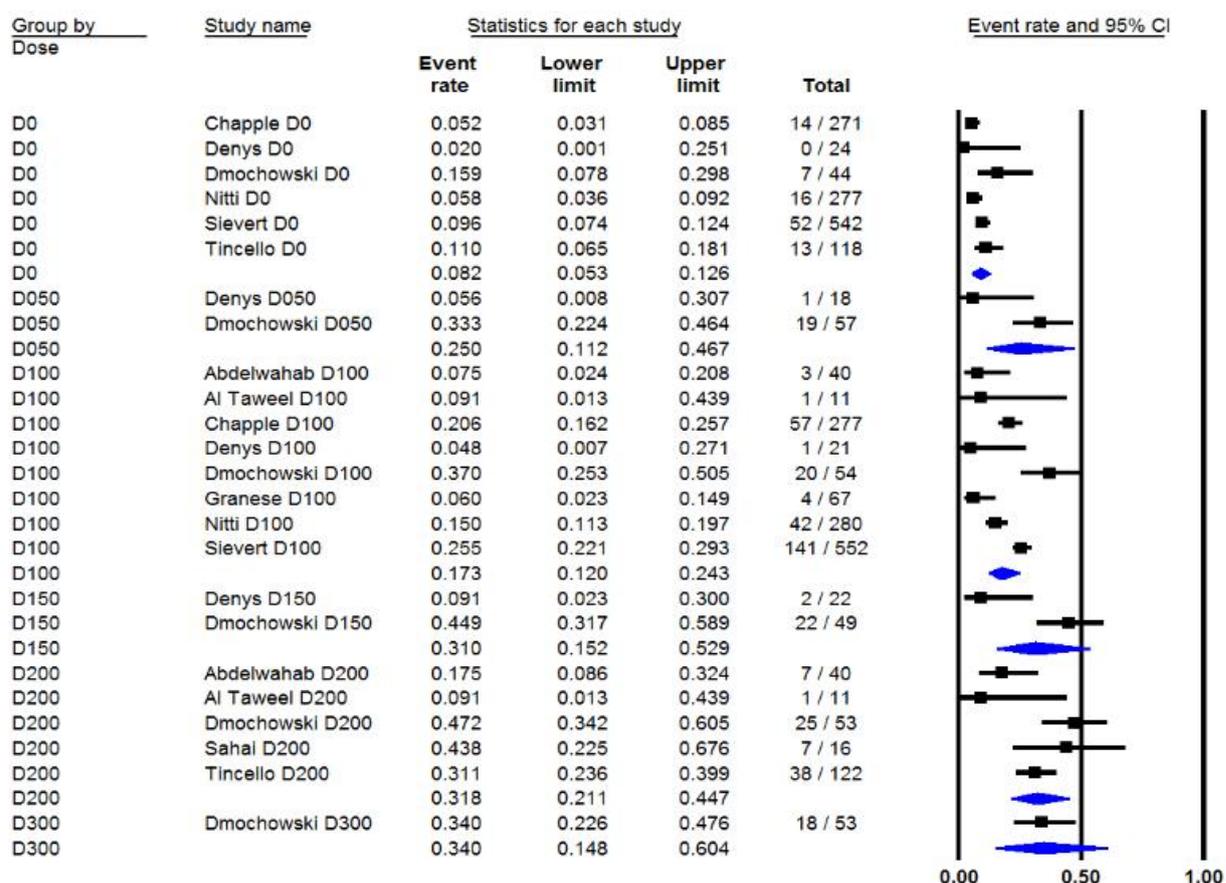


Figure 8 : Méta-analyse concernant le critère de tolérance « sondage urinaire »

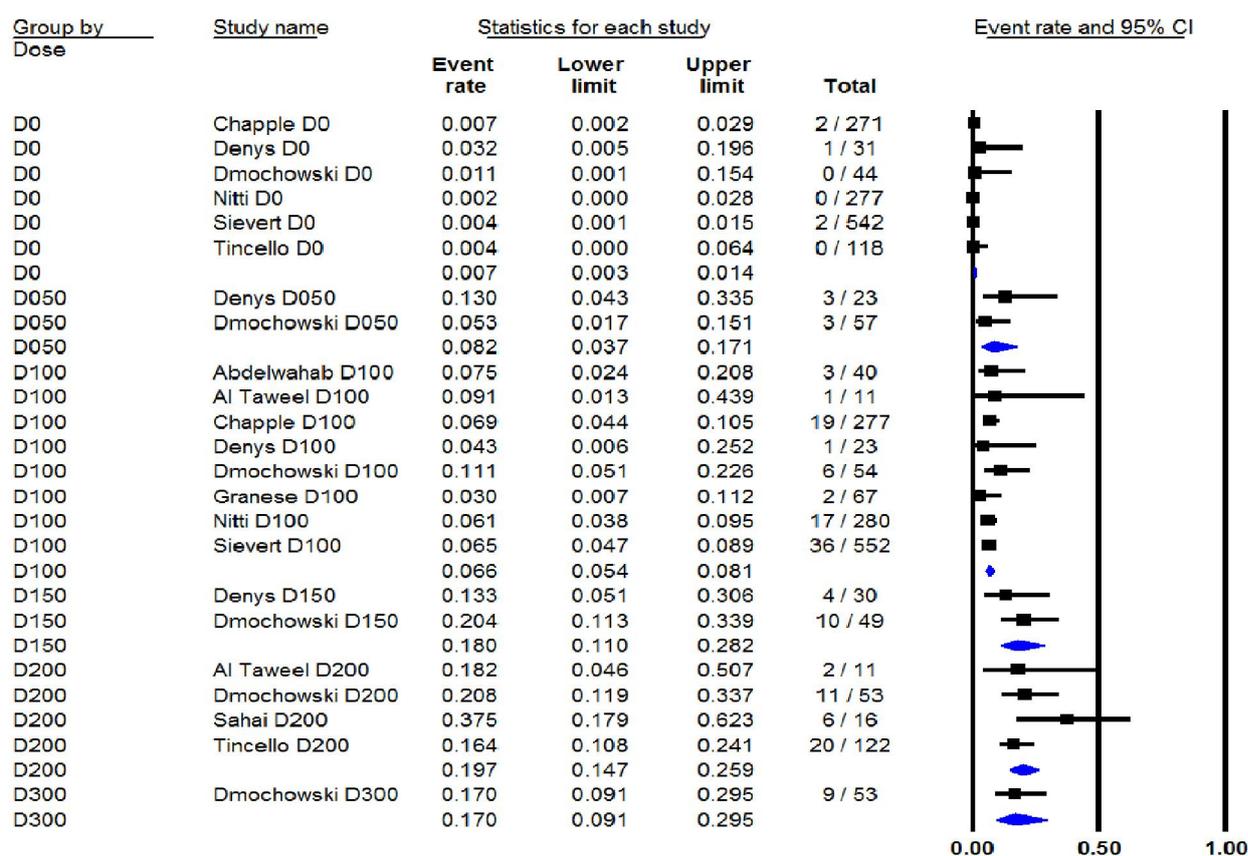
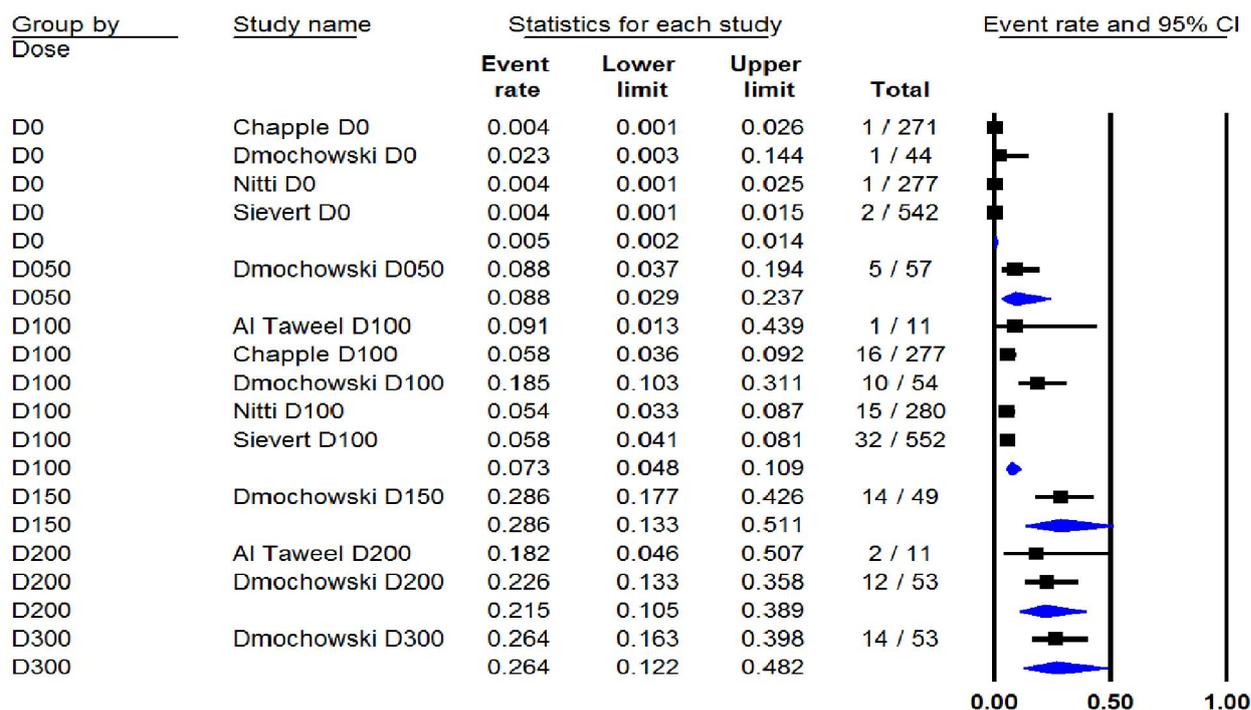


Figure 9 : Méta-analyse concernant le critère de tolérance « rétention urinaire »



VI. Forces et limites de l'étude

Forces

Ce protocole a été approuvé par les différents comités d'éthique (COMVAL / CPP et CNIL) et nous avons reçu l'approbation des différents auteurs des questionnaires pour la gratuité de leur utilisation. Notre étude a été également inscrite dans la base clinical trials.gov.

C'est une étude prospective qui vise à améliorer la prise en charge des patientes en s'intéressant à leur vécu et en permettant un suivi rapproché pour les accompagner dans le processus de soins. La charge de travail ne permettant pas de revoir la patiente à 15 jours de l'intervention comme le proposait Deffieux en 2014 (107), il nous paraît positif d'instaurer ce protocole pour les appels téléphoniques des patientes à 2 semaines et 6 semaines afin de s'assurer de l'efficacité du traitement et de l'absence de complications à moyen terme.

Le produit utilisé a l'AMM dans cette indication et a fait ces preuves comme le montre de multiples publications. L'intérêt de cette étude est simplement le souci d'une prise en charge adéquate et exemplaire au sein de notre établissement tout en respectant l'AMM du produit mais en essayant de ne pas engendrer de perte de chance pour les patientes.

Les mesures mises en place pour éviter les biais sont les suivantes : un recrutement exhaustif et consécutif afin d'éviter un biais de sélection et une représentativité de l'échantillon qui sera permise par une liste des patients refusant de participer, une confirmation du diagnostic par un bilan urodynamique afin de limiter le biais de recrutement, et des relances par appels itératifs pour s'affranchir du biais d'attrition.

Limites

Cette étude est unicentrique et ne vise pas des effectifs très importants même en respectant le nombre d'inclusions nécessaires, ce qui lui fait perdre de la puissance.

La mise en place du protocole s'étant faite tardivement du fait de plus en plus d'obligations administratives, la première inclusion n'a pu commencer que le 26/06/2019 et seulement 3 patientes ont pu être incluse ce qui ne permet pas d'analyse intermédiaire pour ce travail. Aussi,

l'hétérogénéité des données dans les différentes publications rend complexe la réalisation d'une méta-analyse, mais prouve que ce sujet mérite encore d'être exploré.

Quelques points de méthodologies sont aussi à souligner, comme le fait de ne pas utiliser de test validé pour l'évaluation de la faisabilité du sondage urinaire intermittent (comme le pp-test par exemple) et ne sera soumis qu'à une appréciation subjective du professionnel.

D'autre part, l'évaluation de l'intervalle de temps inter-injection (III) fait partie de la continuité de cette étude, mais pose un biais de mesure puisqu'il ne pourra être défini que par une impression subjective de réapparition des symptômes ressenti par la patiente.

De plus, il sera important de faire la part des choses entre le temps de réapparition des symptômes ressentis et la date de la prochaine injection. En effet, au vu du laps de temps pour avoir un rendez-vous gynécologique, on risquerait de surestimer cet intervalle en considérant l'III comme le temps entre 2 injections.

VII. Conclusion

L'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale est un symptôme très fréquent bien qu'encore trop peu exprimé par nos patientes. C'est un sujet de santé publique ayant un impact sur le bien-être physique et psychique des patientes avec des conséquences directes et indirectes, mais aussi des conséquences écologiques.

Pour les patientes souffrant d'une incontinence urinaire par hyperactivité vésicale et non améliorée par les techniques non médicamenteuses ou la prise d'anticholinergiques, l'injection intradétrusorienne fait partie de l'arsenal possible en thérapeutique de seconde ligne.

Nous avons décidé de mettre en place un protocole d'étude devant la différence de dose recommandée par un consensus d'expert établi en 2013 qui préconise 100UI pour une première injection, et l'AMM du produit depuis la commission de transparence de l'HAS en 2014 qui recommande d'initier le traitement à la dose de 50UI, avec la possibilité de l'augmenter pour les injections suivantes en cas de bonne tolérance.

C'est dans un souci de pleine satisfaction de nos patientes et dans le but d'homogénéisation des pratiques que nous mettons en place ce protocole qui consiste en une injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A à la dose de 50 unités, avec évaluation de l'efficacité à 2, 6 et 12 semaines par des questionnaires.

La revue de littérature faite sur le sujet montre une efficacité globale du produit quelle que soit la dose lorsqu'elle est comparée au placebo. Dans les études de comparaison de doses, l'effet maximal du produit est montré à 2 semaines, et de manière progressivement régressive jusqu'à 24 mois voire 36 mois pour certaines publications. La dose de 50U paraît être aussi efficace que les autres doses mais pour une moins longue durée, évaluée à environ 6-9 mois.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections urinaires évaluées entre 4,8% et 36% à la dose de 100U selon les études, et l'augmentation constante du résidu post-mictionnel pouvant même aller jusqu'à une rétention urinaire avec parfois la nécessité de sondage urinaire intermittent pendant quelques semaines, surtout pour des doses $\geq 200U$.

La réalisation d'une méta-analyse semble difficilement réalisable étant donnée l'importante hétérogénéité des données, avec des indicateurs statistiques renseignés de manière parcellaire et inégale. Néanmoins, notre essai de méta-analyse avec simulation d'un bon nombre de données laisse à penser un effet de la toxine botulique quelle que soit la dose utilisée.

Nous avons pour but dans notre étude, d'inclure 60 patientes avec une analyse intermédiaire toutes les 20 patientes. Une évaluation de leur satisfaction se fera par questionnaires à remplir avant l'intervention puis à 2, 6 et 12 semaines post-injection. Un questionnaire concernant le vécu de l'anesthésie locale sera aussi rempli avant la sortie à domicile de la patiente durant son hospitalisation de jour.

C'est un protocole réalisable en pratique puisque nous avons déjà débuté les inclusions et nous comptons bien les poursuivre durant les prochains mois.

En plus de la bonne maîtrise technique du geste, la sélection des patientes et leur suivi est indispensable afin de limiter l'insatisfaction et les complications au décours.

Clermont-Ferrand, le 11/9/19
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 12.09.2019.
Le Président du Jury

VIII. Bibliographie

1. ICS Glossary [Internet]. ICS. Disponible sur: <https://www.ics.org/glossary>
2. 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. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2002;187(1):116-26.
3. 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]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* déc 2004;14(6):1103-11.
4. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* mai 2003;20(6):327-36.
5. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* déc 2006;50(6):1306-14; discussion 1314-1315.
6. Wennberg A-L, Molander U, Fall M, Edlund C, Peeker R, Milsom I. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol.* avr 2009;55(4):783-91.
7. Cornu J-N, Amarenco G, Bruyere F, Chartier-Kastler E, Fatton B, Grise P, et al. [Prevalence and initial management of overactive bladder in France: A cross-sectional study]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* juin 2016;26(7):415-24.
8. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Wein AJ. Global Prevalence and Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Eur Urol.* 1 janv 2014;65(1):79-95.
9. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* oct 2011;108(7):1132-8.
10. Bartoli S, Aguzzi G, Tarricone R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. *Urology.* mars 2010;75(3):491-500.
11. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Clemens JQ, Chen CI, Bavendam T, et al. Impact of overactive bladder on work productivity. *Urology.* juill 2012;80(1):97-103.
12. Sexton CC, Coyne KS, Vats V, Kopp ZS, Irwin DE, Wagner TH. Impact of overactive bladder on work productivity in the United States: results from EpiLUTS. *Am J Manag Care.* mars 2009;15(4 Suppl):S98-107.
13. Mandpe P, Prabhakar B. Pathophysiology, mechanism and management of overactive bladder syndrom - a review. *Int J Pharm Pharm Sci.* 1 juill 2018;10(7):1.
14. McMurray G, Dass N, Brading AF. Purinoceptor subtypes mediating contraction and relaxation of marmoset urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* avr 1998;123(8):1579-86.
15. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* janv 2007;4(1):46-54.
16. 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.
17. Cruz F. Targets for botulinum toxin in the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* janv 2014;33(1):31-8.

18. Collins VM, Daly DM, Liaskos M, McKay NG, Sellers D, Chapple C, et al. OnabotulinumtoxinA significantly attenuates bladder afferent nerve firing and inhibits ATP release from the urothelium. *BJU Int.* nov 2013;112(7):1018-26.
19. Apostolidis A, Papat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford APDW, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol.* sept 2005;174(3):977-82; discussion 982-983.
20. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 29 janv 2009;360(5):481-90.
21. Said KA, Leroux Y, Menahem B, Doerfler A, Alves A, Tillou X. Effet de la chirurgie bariatrique sur l'incontinence urinaire et fécale chez les sujets obèses. *Prog En Urol.* 1 nov 2016;26(13):805.
22. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int.* juill 2008;102(1):62-6.
23. EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2015.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2015.pdf>
24. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 25 mai 2002;11(8):560-5.
25. Maserejian NN, Wager CG, Giovannucci EL, Curto TM, McVary KT, McKinlay JB. Intake of caffeinated, carbonated, or citrus beverage types and development of lower urinary tract symptoms in men and women. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2013;177(12):1399-410.
26. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MMK, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int.* juill 2003;92(1):69-77.
27. Turmel N, Hentzen C, Chesnel C, Charlannes A, Le Breton F. Alimentation, régimes et diététique dans le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale : revue de la littérature. *Prog En Urol Elsevier Masson.* juin 2017;27(7):395-401.
28. l'Urologie M de. AFU - Chapitre 07 - Incontinence urinaire de l'adulte et du sujet âgé [Internet]. 2016 Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/incontinence-urinaire.html>
29. Kaya S, Akbayrak T, Beksaç S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* avr 2011;25(4):327-38.
30. Mattiasson A, Masala A, Morton R, Bolodeoku J, SOLAR Study Group. Efficacy of simplified bladder training in patients with overactive bladder receiving a solifenacin flexible-dose regimen: results from a randomized study. *BJU Int.* avr 2010;105(8):1126-35.
31. Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, Dmochowski RR, Cardozo L, Subramanian D, et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int J Clin Pract.* mai 2011;65(5):567-85.
32. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2006;(4):CD003781.
33. Madhuvrata, P. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults [Internet]. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.uca.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005429.pub2/full?highlightAbstract=overactiv%7Coveractive%7Cbladder%7Canticholinerg%7Cwithdrawn%7Coveract%7Canticholinergic>
34. McDonagh MS, Selover D, Santa J, Thakurta S. Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 (Drug ClassReviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47183/>

35. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 1 févr 2019;38(2):525-34.
36. Overview | Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management | Guidance | NICE [Internet]. 2019 Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>
37. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*. oct 2008;54(4):740-63.
38. Deffieux X, Thubert T, Demoulin G, Rivain A-L, Faivre E, Trichot C. EMC - Incontinence urinaire de la femme. *Wwwem-Premiumcomdatatraitestgy00-59716* [Internet]. 19 déc 2014 Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/945600>
39. Kay G, Crook T, Rebeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*. août 2006;50(2):317-26.
40. AFSSAPS. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. juin 2005;12.
41. White WM, Pickens RB, Doggweiler R, Klein FA. Short-Term Efficacy of Botulinum Toxin A for Refractory Overactive Bladder in the Elderly Population. *J Urol*. 1 déc 2008;180(6):2522-6.
42. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronero J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. juill 2013;67(7):619-32.
43. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecology J*. sept 2013;24(9):1447-58.
44. BETMIGA (mirabegron), antispasmodique urinaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1758554/fr/betmiga-mirabegron-antispasmodique-urinaire
45. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee K-S, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int*. 2017;120(4):562-75.
46. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. mars 2015;67(3):577-88.
47. Robinson D, Kelleher C, Staskin D, Mueller ER, Falconer C, Wang J, et al. Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(1):394-406.
48. Ramírez-García I, Blanco-Ratto L, Kauffmann S, Carralero-Martínez A, Sánchez E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn*. janv 2019;38(1):261-8.
49. Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F, Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(2):528-41.
50. Bellette PO, Rodrigues-Palma PC, Hermann V, Riccetto C, Bigozzi M, Olivares JM. [Posterior tibial nerve stimulation in the management of overactive bladder: a prospective and controlled study]. *Actas Urol Esp*. janv 2009;33(1):58-63.

51. Stewart F, Gameiro LF, El Dib R, Gameiro MO, Kapoor A, Amaro JL. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 09 2016;12:CD010098.
52. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, Khan AU, Wooldridge LS, Davis GL, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial. *J Urol.* avr 2010;183(4):1438-43.
53. Finazzi-Agrò E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* nov 2010;184(5):2001-6.
54. Yoong W, Shah P, Dadswell R, Green L. Sustained effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: 2-year follow-up of positive responders. *Int Urogynecology J.* mai 2013;24(5):795-9.
55. Preyer O, Umek W, Laml T, Bjelic-Radisic V, Gabriel B, Mittlboeck M, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus tolterodine for overactive bladder in women: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2015;191:51-6.
56. Souto SC, Reis LO, Palma T, Palma P, Denardi F. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol.* févr 2014;32(1):179-84.
57. Gill BC, Pizarro-Berdichevsky J, Bhattacharyya PK, Brink TS, Marks BK, Quirouet A, et al. Real-Time Changes in Brain Activity during Sacral Neuromodulation for Overactive Bladder. *J Urol.* 2017;198(6):1379-85.
58. Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* mars 2015;34(3):224-30.
59. van Kerrebroeck PEV, van Voskuilen AC, Heesakkers JPFA, Lycklama á Nijholt AAB, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol.* nov 2007;178(5):2029-34.
60. Leroi A-M, Parc Y, Lehur P-A, Mion F, Barth X, Rullier E, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a multicenter double-blind crossover study. *Ann Surg.* nov 2005;242(5):662-9.
61. El-Azab AS, Siegel SW. Sacral neuromodulation for female pelvic floor disorders. *Arab J Urol.* mars 2019;17(1):14-22.
62. Greenberg DR, Syan R, Young-Lin N, Comiter CV, Enemchukwu E. Outcomes of Sacral Nerve Stimulation for Treatment of Refractory Overactive Bladder Among Octogenarians. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* 19 juin 2019;
63. Tang H, Chen J, Wang Y, Yu T, Guo C, Liao X. Combination of sacral neuromodulation and tolterodine for treatment of idiopathic overactive bladder in women: a clinical trial. *Urol J.* 6 sept 2014;11(4):1800-5.
64. Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, et al. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology.* 4 déc 2000;56(6 Suppl 1):87-91.
65. Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U Significantly Improves All Idiopathic Overactive Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur Urol.* août 2013;64(2):249-56.

66. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol.* juin 2013;189(6):2186-93.
67. Hermieu J-F, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler é., Cosson M, Costa P, et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Prog En Urol.* déc 2013;23(17):1457-63.
68. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - 19 novembre 2014 - BOTOX [Internet]. has-santé.fr. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1782527/fr/botox-toxine-botulinique-a-myorelaxant
69. the-kings-health-questionnaire-pdf-191574685.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171/resources/the-kings-health-questionnaire-pdf-191574685>
70. Maurice-Szamburski A, Bruder N, Loundou A, Capdevila X, Auquier P. Development and validation of a perioperative satisfaction questionnaire in regional anesthesia. *Anesthesiology.* janv 2013;118(1):78-87.
71. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol.* 17 juin 2002;2:8.
72. Ratain MJ, Sargent DJ. Optimising the design of phase II oncology trials: the importance of randomisation. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2009;45(2):275-80.
73. Moyson J, Legrand F, Vanden Bossche M, Quackels T, Roumeguère T. Hyperactivité vésicale idiopathique : efficacité et tolérance des traitements pharmacologiques : revue de la littérature. *Prog En Urol.* mars 2017;27(4):203-28.
74. Abdelmounaim Q, Asseban M, Bazine K, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, et al. Anticholinergiques et hyperactivité vésicale. *Can Urol Assoc J.* 14 janv 2014;8(1-2):36.
75. Sievert K-D, Chapple C, Herschorn S, Joshi M, Zhou J, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder. *Int J Clin Pract.* oct 2014;68(10):1246-56.
76. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA for Idiopathic Overactive Bladder: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized, Dose Ranging Trial. *J Urol.* déc 2010;184(6):2416-22.
77. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* avr 2011;30(4):556-62.
78. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, et al. OnabotulinumtoxinA Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Urinary Incontinence Due to Idiopathic Overactive Bladder: A 36-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Dose-Ranging Trial. *Eur Urol.* juill 2012;62(1):148-57.
79. Brubaker L, Gousse A, Sand P, Thompson C, Patel V, Zhou J, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecology J.* août 2012;23(8):1017-25.
80. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol.* mars 2012;61(3):520-9.
81. Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, Radomski S, Gousse AE, Chermansky CJ, et al. Long-Term Treatment with OnabotulinumtoxinA Results in Consistent, Durable Improvements in Health Related Quality of Life in Patients with Overactive Bladder. *J Urol.* 2017;198(4):897-904.

82. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert K-D, Sussman D, Radomski S, Sand P, et al. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. *J Urol.* sept 2016;196(3):791-800.
83. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Tooze-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women: A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 Women (the RELAX Study). *Eur Urol.* 1 sept 2012;62(3):507-14.
84. Owen RK, Abrams KR, Mayne C, Slack M, Tincello DG. Comparison of the effectiveness of repeated injections of onabotulinum toxin A for refractory idiopathic detrusor overactivity: analysis of an open label extension of a randomized trial (the RELAX study). *Neurourol Urodyn.* avr 2017;36(4):1201-7.
85. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of Botulinum Toxin-A for Treating Idiopathic Detrusor Overactivity: Results From a Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol.* 1 juin 2007;177(6):2231-6.
86. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2009;103(11):1509-15.
87. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Repeated Injections of Botulinum Toxin-A for Idiopathic Detrusor Overactivity. *Urology.* 1 mars 2010;75(3):552-8.
88. AlTaweel W, Mokhtar A, Rabah DM. Prospective randomized trial of 100u vs 200u botox in the treatment of idiopathic overactive bladder. *Urol Ann.* 2011;3(2):66-70.
89. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Botulinum A Toxin for Refractory Overactive Bladder. *J Urol.* juin 2009;181(6):2608-15.
90. Kuo H-C. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(7):1242-8.
91. Liao C-H, Chen S-F, Kuo H-C. Different number of intravesical onabotulinumtoxinA injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(6):717-23.
92. Abdelwahab O, Sherif H, Soliman T, Elbarky I, Eshazly A. Efficacy of botulinum toxin type A 100 units versus 200 units for treatment of refractory idiopathic overactive bladder. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* 2015;41(6):1132-40.
93. Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE. Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(3):205-8.
94. Granese R, Adile G, Gugliotta G, Cucinella G, Saitta S, Adile B. Botox® for idiopathic overactive bladder: efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. *Arch Gynecol Obstet.* oct 2012;286(4):923-9.
95. Miotla P, Cartwright R, Skorupska K, Bogusiewicz M, Markut-Miotla E, Futyma K, et al. Urinary retention in female OAB after intravesical Botox injection: who is really at risk? *Int Urogynecology J.* 1 juin 2017;28(6):845-50.
96. Werner M, Schmid DM, Schüssler B. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2005;192(5):1735-40.
97. Kuo H-C. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology.* juill 2005;66(1):94-8.

98. Kuo H-C, Liao C-H, Chung S-D. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol.* déc 2010;58(6):919-26.
99. Liao C-H, Kuo H-C. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* mai 2013;189(5):1804-10.
100. Amarenco G, Guinet A, Jousse M, Verollet D, Ismael SS. Pencil and paper test: a new tool to predict the ability of neurological patients to practice clean intermittent self-catheterization. *J Urol.* févr 2011;185(2):578-82.
101. Tamburro FR, Castellan P, Neri F, Berardinelli F, Bada M, Sountoulides P, et al. Onabotulinumtoxin-A improves health status and urinary symptoms in subjects with refractory overactive bladder: Real-life experience. *Urologia.* nov 2018;85(4):163-8.
102. Khan S, Kessler TM, Apostolidis A, Kalsi V, Panicker J, Roosen A, et al. What a Patient With Refractory Idiopathic Detrusor Overactivity Should Know About Botulinum Neurotoxin Type A Injection. *J Urol.* 1 avr 2009;181(4):1773-8.
103. Kessler TM, Khan S, Panicker J, Roosen A, Elneil S, Fowler CJ. Clean intermittent self-catheterization after botulinum neurotoxin type A injections: short-term effect on quality of life. *Obstet Gynecol.* mai 2009;113(5):1046-51.
104. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Refractory Overactive Bladder: Medium-Term Outcomes, Safety Profile, and Discontinuation Rates. *Eur Urol.* 1 avr 2012;61(4):834-9.
105. Marcelissen TAT, Rahnama'i MS, Snijkers A, Schurch B, De Vries P. Long-term follow-up of intravesical botulinum toxin-A injections in women with idiopathic overactive bladder symptoms. *World J Urol.* 1 févr 2017;35(2):307-11.
106. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/\(sort\)/meta_published_dt?SearchText=L&rubrique=Rapports%2FSynth%C3%A8ses+-+Rapports+publics+d%E2%80%99%C3%A9valuation](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/(sort)/meta_published_dt?SearchText=L&rubrique=Rapports%2FSynth%C3%A8ses+-+Rapports+publics+d%E2%80%99%C3%A9valuation)
107. Deffieux X, Fatton B, Denys P, Chartier-Kastler E, Amarenco G, Haab F, et al. Injections intradétrusoriennes de toxine botulinique pour l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire de la femme. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 oct 2014;43(8):572-80.
108. Houman J, Moradzadeh A, Patel DN, Asanad K, Anger JT, Eilber KS. What is the ideal antibiotic prophylaxis for intravesically administered Botox injection? A comparison of two different regimens. *Int Urogynecology J.* mai 2019;30(5):701-4.
109. Stamm AW, Adelstein SA, Chen A, Lucioni A, Kobashi KC, Lee UJ. Inconsistency in the Definition of Urinary Tract Infection after Intravesical Botulinum Toxin A Injection: A Systematic Review. *J Urol.* 2018;200(4):809-14.
110. Chen Y-C, Kuo H-C. Difficult Urination Does Not Affect the Successful Outcome after 100U OnabotulinumtoxinA Intravesical Injection in Patients with Idiopathic Detrusor Overactivity. *Low Urin Tract Symptoms.* janv 2012;4(1):29-34.
111. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A, Hocaoglu Y, Mayer ME, Buchner A, et al. Patient-reported side effects of intradétrusor botulinum toxin type a for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int.* 2011;86(1):68-72.
112. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int.* 2013;111(1):106-13.

113. 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.* 2014;21(2):175-8.
114. Avallone MA, Sack BS, El-Arabi A, Guralnick ML, O'Connor RC. Less is more-A pilot study evaluating one to three intradetrusor sites for injection of OnabotulinumtoxinA for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(4):1104-7.
115. Kuo H-C. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* oct 2007;178(4 Pt 1):1359-63.
116. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TED, et al. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol.* mai 2012;61(5):928-35.
117. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux M-C, Corcos J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol.* mars 2007;177(3):1011-4.
118. Makovey I, Davis T, Guralnick ML, O'Connor RC. Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication: lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Neurourol Urodyn.* nov 2011;30(8):1538-40.
119. Lemièrè S, Bruley Des Varannes S. [Pharmacologic actions and therapeutic importance of botulinum toxin in digestive diseases]. *Gastroenterol Clin Biol.* févr 1999;23(2):229-37.
120. Borodic G, Pearce LB, Johnson E. Antibodies to botulinum toxin. *Ophthalmology.* juill 1994;101(7):1158-9.
121. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions: A European Consensus Report. *Eur Urol.* 1 janv 2009;55(1):100-20.
122. Sahai A, Khan MS, Le Gall N, Dasgupta P. Urodynamic Assessment of Poor Responders After Botulinum Toxin-A Treatment for Overactive Bladder. *Urology.* 1 mars 2008;71(3):455-9.
123. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience With 100 Cases Treated With Botulinum-A Toxin Injections in the Detrusor Muscle for Idiopathic Overactive Bladder Syndrome Refractory to Anticholinergics. *J Urol.* 1 juill 2006;176(1):177-85.
124. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ, Gomez C, Gousse AE. Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol.* févr 2012;44(1):91-7.
125. 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.
126. Cui Y, Zhou X, Zong H, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating idiopathic OAB: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(5):413-9.

IX. Annexes

Annexe 1 : KHQ (King's Health Questionnaire)

1. QUESTIONNAIRE DE SANTÉ
(French version of the King's Health Questionnaire)

Nom _____

Âge _____ ans

Date du jour ___/___/___

Selon vous, votre état de santé
général est actuellement ?

Veillez cocher une seule réponse

- | | |
|--------------|-----------------------|
| Très bon | <input type="radio"/> |
| Bon | <input type="radio"/> |
| Moyen | <input type="radio"/> |
| Mauvais | <input type="radio"/> |
| Très mauvais | <input type="radio"/> |

À votre avis, dans quelle mesure
vos problèmes urinaires affectent-
ils votre vie ?

Veillez cocher une seule réponse

- | | |
|-------------|-----------------------|
| Pas du tout | <input type="radio"/> |
| Un peu | <input type="radio"/> |
| Modérément | <input type="radio"/> |
| Beaucoup | <input type="radio"/> |

Réservé à
l'administration

5

4

Tournez la page S.V.P.

Nous aimerions savoir quels sont vos problèmes urinaires et dans quelle mesure ils vous affectent. Dans la liste ci-dessous indiquez **UNIQUEMENT LES PROBLÈMES** que vous avez actuellement. **LAISSEZ DE CÔTÉ** ceux qui ne s'appliquent pas à votre cas.

Dans quelle mesure ces problèmes vous affectent-ils ?

Cochez le cercle correspondant à votre réponse <input checked="" type="radio"/>	Un peu	Modérément	Beaucoup		
FRÉQUENCE : aller aux toilettes très souvent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
MICCTIONS NOCTURNES : se lever la nuit pour uriner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
ENVIES URGENTES : envie d'uriner pressante et difficile à contrôler	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
INCONTINENCE PAR IMPÉRIOSITÉ : fuites d'urine liées à une envie pressante d'uriner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
INCONTINENCE D'EFFORT : fuites d'urine liées à une activité physique, comme tousser, éternuer, courir	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
ÉNURESIE NOCTURNE : mouiller son lit la nuit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
INCONTINENCE AU COURS DES RAPPORTS SEXUELS : fuites d'urine pendant les rapports sexuels	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
INFECTIONS FRÉQUENTES DES VOIES URINAIRES :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
DOULEURS DANS LA VESSIE :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
Difficultés À URINER :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
AUTRE PROBLÈME URINAIRE (VEUILLEZ PRÉCISER) : _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
Tournez la page S.V.P.					
Réservé à l'administration	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>

King's Health Questionnaire, Version 7

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'activités quotidiennes qui peuvent être affectées par des problèmes urinaires. Dans quelle mesure vos problèmes urinaires vous gênent-ils ?

Nous vous demandons de répondre à toutes les questions. Cochez simplement le cercle qui correspond à votre cas.

LIMITATIONS DANS VOS ACTIVITÉS QUOTIDIENNES

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
Vos problèmes urinaires vous gênent-ils dans vos activités domestiques (comme faire le ménage, les courses, etc.) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos problèmes urinaires vous gênent-ils dans votre travail ou vos activités quotidiennes habituelles en dehors de chez vous ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

LIMITATIONS PHYSIQUES OU SOCIALES

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
Vos problèmes urinaires vous gênent-ils dans vos activités physiques (comme vous promener, courir, faire du sport, de la gym, etc.) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos problèmes urinaires affectent-ils votre capacité à vous déplacer (bus, voiture, train, avion) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos problèmes urinaires limitent-ils vos relations et vos activités avec les autres ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos problèmes urinaires vous empêchent-ils de voir vos amis ou de leur rendre visite ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Non concerné(e)	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
<u>VIE PRIVÉE</u>					
Vos problèmes urinaires vous gênent-ils dans votre relation avec votre partenaire ?	<input type="radio"/>				
Vos problèmes urinaires vous gênent-ils dans votre vie sexuelle ?	<input type="radio"/>				
Vos problèmes urinaires affectent-ils votre vie familiale ?	<input type="radio"/>				

Tournez la page S.V.P.

Réservé à l'administration	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
----------------------------	---	---	---	---	--------------------------

<u>ÉMOTIONS</u>	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
Vous sentez-vous déprimé(e) à cause de vos problèmes urinaires ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vous sentez-vous anxieux (se) ou nerveux (se) à cause de vos problèmes urinaires ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous une mauvaise image de vous-même à cause de vos problèmes urinaires ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

<u>SOMMEIL/ÉNERGIE</u>	Jamais	Quelquefois	Souvent	Tout le temps
Vos problèmes urinaires perturbent-ils votre sommeil ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vous sentez-vous fatigué(e) ou épuisé(e) à cause de vos problèmes urinaires ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

À quelle fréquence faites-vous ou ressentez-vous ce qui est décrit dans les questions suivantes ?

	Jamais	Quelquefois	Souvent	Tout le temps
Portez-vous des protections pour rester au sec ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Faites-vous attention à la quantité de liquide que vous buvez ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Devez-vous changer vos sous-vêtements parce qu'ils sont mouillés ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous peur de dégager une odeur désagréable ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Êtes-vous gêné(e) vis-à-vis des autres à cause de vos problèmes urinaires ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Réservé à l'administration

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION. VEUILLEZ VÉRIFIER QUE VOUS AVEZ BIEN RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS.

Annexe 2 : USP (Urinary Symptom Profile)

Questionnaire de symptômes urinaires

Urinary Symptom Profile - USP[©]

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

/ _ / _ / / _ / _ / / _ / _ /
Jour Mois Année

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

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

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

Une fois que vous avez terminé, glissez ce questionnaire dans l'enveloppe ci-jointe et remettez le tout à votre médecin.

Nous vous remercions de votre participation.

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

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

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

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

PARTIE RESERVEE AU MEDECIN : REPORTER SUR L'ECHELLE CI-DESSOUS LA SOMME DES ITEMS 1A + 1B + 1C
SCORE « INCONTINENCE URINAIRE A L'EFFORT »



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

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

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

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

<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
<i>Plus de 15 minutes</i>	De 6 à 15 minutes	De 1 à 5 minutes	Moins de 1 minute

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

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

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

<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
<i>Pas de fuites dans cette circonstance</i>	Quelques gouttes	Fuites en petites quantités	Fuites inondantes

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

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

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

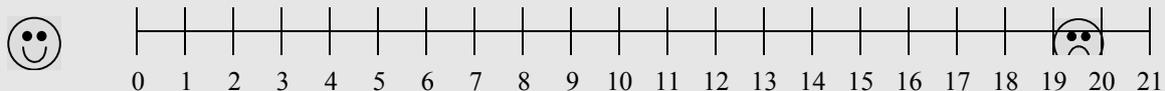
6. Combien de fois en moyenne avez-vous été réveillé (e) la nuit par un besoin d'uriner ?

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

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

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

PARTIE RESERVEE AU MEDECIN : REPORTER SUR L'ECHELLE CI-DESSOUS LA SOMME DES ITEMS 2 + 3 + 4 + 4BIS + 5 + 6 + 7
SCORE «HYPERACTIVITE VESICALE »



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

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

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

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

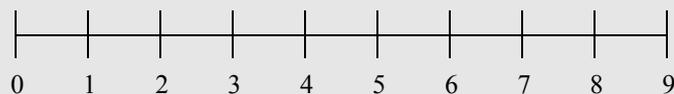
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
<i>Normal</i>	Jet faible	Goutte à goutte	Vidange par sonde urinaire

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

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

PARTIE RESERVEE AU MEDECIN : REPORTER SUR L'ECHELLE CI-DESSOUS LA SOMME DES ITEMS 8 + 9 + 10

SCORE «DYSURIE »



Vérifiez que vous avez bien répondu à toutes les questions.

Merci de votre participation

Annexe 3 : EVAN-LR (Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Loco-Régionale)

Entourez les numéros qui correspondent à ce que vous ressentez (sautez les intitulés qui ne vous concernent pas) :

Avant l'opération, lors des visites avec l'anesthésiste :

1. J'ai reçu de l'information sur ce qui allait se passer
2. J'ai pu poser les questions que je voulais
3. Je me suis sentie rassurée, détendue, mise en confiance

Avant l'opération, lors des visites avec le chirurgien :

4. J'ai reçu de l'information sur ce qui allait se passer
5. Je me suis sentie rassurée, détendue, mise en confiance

A l'arrivée au bloc ou en salle d'intervention :

6. Mon intimité a été respectée

Pendant l'intervention :

7. J'ai ressenti des sensations désagréables comme : soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête...
8. J'ai été gênée d'entendre et/ou voir ce qui se passait

Après l'intervention :

9. J'ai ressenti des sensations désagréables comme : soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête...
10. J'ai été gênée dans mon confort : froid, chaud, mal installée sur le lit...
11. J'ai eu mal

Depuis mon retour dans le service ou chez moi :

12. J'ai ressenti des sensations désagréables comme : soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête...
13. J'ai été gênée dans mon confort : froid, chaud, mal installée sur le lit...
14. J'ai eu mal
15. A mon arrivée dans le bloc, le médecin a été attentionné
16. En salle de réveil, les médecins et le personnel soignant ont été attentionnés
17. Depuis mon retour dans le service, le personnel soignant a été attentionné

Les délais d'attente m'ont paru anormalement élevés :

18. Pour avoir un rendez-vous avec l'anesthésiste ou le chirurgien
19. Lors des consultations avant l'intervention

Annexe 4 : Première et deuxième parties du questionnaire post-interventionnel
immédiat

PREMIERE PARTIE : questionnaire médecin

Nom : _____ n° d'inclusion : _____
Prénom : _____
Date de naissance : _____ (Age : ____)
(ou étiquette patiente)

Concernant la patiente :

- Taille : _____ - IMC : _____
- Poids : _____
- Nombre d'accouchement par voie basse : ____ - Nombre d'accouchement par césarienne : ____
- Avez-vous déjà fait de la rééducation périnéale ? oui non

Consommation :

- Tabac oui non
- Thé oui non
- Café oui non

Antécédents chirurgicaux : avez-vous déjà eu une intervention chirurgicale telle que :

- La mise en place d'une bandelette sous urétrale oui non
- Une cure de prolapsus :
 - Par voie basse oui non
 - Par cœlioscopie oui non
- L'injection de Botox oui non
 - Si oui, combien d'injection avez-vous déjà eu ? ____

DEUXIEME PARTIE : questionnaire infirmière

Concernant le geste réalisé :

- EVA pendant le geste (/10) : _____ - Heure de réalisation du geste : ____
- Au départ de la patiente :
 - o EVA : ____ - Heure de départ de la patiente : ____
 - o Dernier RPM : ____
 - o Présence d'une hématurie macroscopique : oui non
 - o Rétention aigüe d'urine : oui non
 - o Nécessité d'une hospitalisation : oui non

Question patiente supplémentaire :

Concernant l'injection de Botox dans la vessie :

J'aurais préféré que ce geste se fasse sous anesthésie générale Oui Non

Annexe 5 : Note d'information à destination des patientes

NOTE D'INFORMATION

Evaluation des Pratiques Professionnelles concernant l'injection intradétrusorienne de toxine botulinique A à la dose de 50U dans le traitement de l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire

- **Promoteur**
C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

- **Investigateur principal :**
Dr CAMPAGNE-LOISEAU Sandrine
Praticien Hospitalier, service de gynécologie-obstétrique - CHU Estaing
1 place Lucie et Raymond Aubrac
63003 CLERMONT-FERRAND
Tél : 04.73.75.01.62

Madame,

Votre gynécologue vous a proposé de participer à l'étude sur l'évaluation de notre pratique concernant l'injection de Botox® dans la vessie.

Cette étude est organisée par le Docteur Campagne-Loiseau, Praticien Hospitalier du CHU de Clermont-Ferrand.

CONTEXTE

Vous présentez une incontinence urinaire que l'on nomme par « hyperactivité vésicale », comme 12% à 19% de la population générale (hommes et femmes confondus). On parle d'hyperactivité vésicale car vous souffrez très certainement de besoins mictionnels impérieux (c'est-à-dire un besoin urgent d'uriner) répétés jours et nuits, et souvent urgents sous peine de fuites urinaires.

C'est une pathologie un peu taboue et qui est reconnue comme altérant beaucoup la qualité de vie des patientes, pouvant conduire à l'extrême à un évitement des activités habituelles et des regroupements en société.

Cette étude vous est proposée car la première méthode de traitement (traitement médicamenteux) s'est avérée sans grande efficacité à plus ou moins long terme ou engendrant de nombreux effets indésirables. On dit alors que la pathologie est « réfractaire » à la première ligne de traitement.

La méthode la plus utilisée actuellement est l'injection de Botox® dans la vessie afin de diminuer la contraction du muscle de cet organe et lui permettre un meilleur relâchement. Cette technique est peu invasive, se fait en hôpital de jour mais nécessite une surveillance de la reprise des mictions après l'injection, avant le retour à domicile.

OBJECTIF

Le but de cette étude est de démontrer l'efficacité sur la qualité de vie de l'injection de Botox® dans la vessie à la dose de 50 unités dans le cadre du traitement de l'incontinence par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire.

INTERVENTION A L'ETUDE

La surveillance immédiate après l'intervention fait partie du protocole de soins habituel lors de ce geste. Il vise à vérifier la bonne reprise des mictions et l'absence de saignement important. La consultation à 3 mois fait également partie de la prise en charge actuelle. Quelle que soit votre décision quant à l'adhésion ou non à ce protocole d'étude,

vous bénéficiez des soins habituels nécessaires et appropriés et nous ne changerons ni la méthode d'injection ni les doses utilisées habituellement dans le service.

Dans le cadre de cette étude, le seul changement est la présence de questionnaires de qualité de vie réitérés à remplir avant l'intervention, juste après l'intervention puis à 2, 6 et 12 semaines post-injection afin de recueillir votre ressenti sur l'efficacité des soins. Ces questionnaires seront alors récupérés par voie téléphonique pour les questionnaires à 2 et 6 semaines et pour le dernier lors de la consultation post-injection à environ 12 semaines, afin d'être au plus proche de vous dans l'accompagnement pour ce traitement.

Les questionnaires sont courts et leur remplissage vous prendra environ 5 à 10 minutes pour chaque questionnaire. Les questionnaires à remplir avant l'intervention puis à 2, 6 et 12 semaines seront les 2 mêmes à chaque fois, ce qui vous permettra d'aller de plus en plus vite dans le remplissage de ceux-ci puisque vous deviendrez familiers aux questions posées.

PRECISIONS

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.

Si vous acceptez, vous pourrez à tout moment renoncer à votre participation, sans justification.

La participation à cette étude ne pourra donner lieu à aucune indemnisation financière.

Votre participation à cette recherche impliquant la personne humaine n'engendrera aucun frais supplémentaire.

Pour pouvoir participer à cette étude, vous devez être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale français, et ne pas être placée sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle.

DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée I le 12/06/2019. Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Protection de vos données personnelles :

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du promoteur à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie nécessaires pour la recherche seront transmises au Promoteur, ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger.

Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand.

Les données seront conservées au minimum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur.

Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Conformément à l'article 17.3 du RGPD, les données recueillies préalablement au retrait du consentement, le cas échéant, ne pourront pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données : CHU de Clermont-Ferrand – Direction de la Qualité – Gestion des Risques et Droits des Usagers – 58 rue Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (ou dpd@chu-clermontferrand.fr) Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL par courrier.

Par ailleurs, vous pourrez être tenu informé des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de participer à cette étude en complétant les questionnaires de l'étude.

PARTIE RESERVEE AU MEDECIN

Information donnée à Mme _____ le __/__/_____

La patiente a compris l'étude et a pu poser les questions qu'elle souhaitait, questions auxquelles j'ai répondu.

Après un temps de réflexion adéquat, la patiente a confirmé son accord de participation le __/__/_____.

Un exemplaire de la présente note d'information lui a été remise.

La patiente répond parfaitement aux critères d'éligibilité.

N° d'inclusion : _____

Nom et Signature du médecin :

Annexe 6 : Pencil and Paper Test (PP-Test)

Ces tests se réalisent patient en position assise, face à une table.

Le matériel est simplement composé d'une feuille de papier A4 et d'un crayon (ou de tout objet cylindrique de 20 cm de longueur, à bout horizontal, de diamètre inférieur à 1cm).

- chez l'homme et chez la femme : un crayon à papier de section horizontale à son extrémité, est posé verticalement sur une table en face du patient. Celui ci doit être capable de le saisir par une pince digitale, de le retourner et de se l'introduire discrètement et sans heurt dans le conduit auditif externe homolatéral ;

- chez l'homme : le même crayon posée horizontalement sur la table peut être saisi à pleine paume par la main contro latérale et maintenu verticalement en l'air ;

- chez la femme :

- en position assise, la patiente par sa main controlatérale doit être capable de positionner horizontalement entre ses cuisses, au niveau de leur tiers supérieur, le crayon (pour cela elle doit être capable d'assurer une abduction volontaire bilatérale des deux cuisses d'au moins 45°) ;

- le poing posé sur la table, la patiente doit pouvoir écarter l'index et le pouce de sa main controlatérale d'un angle permettant la pose du crayon sur ces deux doigts par la main dominante sans que celui-ci chute ;

- en position assise, la patiente doit pouvoir poser et ramasser par sa main controlatérale, un crayon entre ses cuisses sur le plan horizontal de sa chaise.

- chez l'homme et chez la femme :

Une feuille de papier est posée sur la table en face du patient assis. La consigne suivante est donnée : « Plier le papier en deux. Puis déchirer le suivant la pliure. Un des morceaux sera à me donner ; l'autre morceau est à plier en 4, puis à poser à plat, entre vos deux cuisses sur le plan de votre siège»

J Urol. 2011 Feb ;185(2) :578-82. doi : 10.1016/j.juro.2010.09.106. Epub 2010 Dec 18.

Pencil and Paper Test :a new tool to predict the ability of neurological patients to practice clean intermittent catheterization.

Amarenco G, Guinet A, Jousse M, Verollet D, Ismael SS.

Service de Neuro-Urologie et d'Explorations Périnéales, APHP, Unité UMRS 731 UPMC

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

BERTOLOTTI Charline

Evaluation des pratiques professionnelles concernant l'injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A à la dose de 50U dans le traitement de l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire.

Thèse Médecine : Clermont-Ferrand - Année 2019

RESUME

L'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire est une pathologie fréquente, dont la prévalence augmente avec l'âge. C'est un sujet de santé publique ayant un impact sur le bien-être physique et psychique des patientes, engageant des coûts directs et indirects pour la société.

Les recommandations par consensus d'experts établies en 2013 préconisent une dose de 100U lors d'une première injection de Botox®, alors que l'AMM du produit fait initier le traitement à la dose de 50U, avec la possibilité d'augmenter cette dose à 100U pour les injections suivantes en cas de bonne tolérance.

Devant cette discordance, nous avons décidé de réaliser une revue de littérature sur l'étude de comparaison des doses, les effets en fonction du lieu et du nombre d'injection, la durée d'efficacité, les facteurs de non réponse et sur les complications qui sont les plus fréquentes telles que les infections du tractus urinaire, le risque de sondage urinaire itératif et de rétention urinaire.

Nos pratiques pour la réalisation de ce geste respectent les recommandations de l'HAS en suivant l'AMM du produit.

Afin d'évaluer la satisfaction de nos patientes et dans le but d'homogénéiser nos pratiques, nous avons mis en place un protocole d'étude prospective dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A à la dose de 50U à 6 semaines par la variation du score de qualité de vie au questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire).

Les objectifs secondaires visent à évaluer la qualité de vie à 2, 6 et 12 semaines par le questionnaire USP (Urinary Symptom Profile), à 2 et 12 semaines par le questionnaire KHQ, ainsi que d'évaluer le vécu de l'injection sous anesthésie locale par le questionnaire EVAN-LR (Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Loco-Régionale) en post-injection immédiate.

Notre protocole a été validé par les différents comités d'éthique (COMVAL, CPP, CNIL), il est enregistré dans la base de données clinicaltrials.gov, et nous avons récemment débuté les inclusions.

MOTS-CLES

Hyperactivité vésicale idiopathique ; Botox ; Onabotulinum toxinA ; 50 unités ; incontinence urinaire

JURY

Président : M. Michel CANIS, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

Membres : M. Laurent GUY, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

M. Nicolas BOURDEL, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Fd

Mme Sandrine CAMPAGNE-LOISEAU, Docteur, CHU Clermont-Fd

Mme Sandra CURINIER, Docteur, CHU Clermont-Ferrand

DATE DE LA SOUTENANCE

Lundi 30 septembre 2019

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales
BP 38 • 28, Place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand