



HAL
open science

Quelle stratégie thérapeutique pour la prise en charge du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale en 2024 ?

Sophie Peigneguy-Jammet

► To cite this version:

Sophie Peigneguy-Jammet. Quelle stratégie thérapeutique pour la prise en charge du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale en 2024 ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. <dumas-05048813>

HAL Id: dumas-05048813

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05048813v1>

Submitted on 28 Apr 2025

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.



HAL Authorization

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2025

Thèse n° 11

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Sophie PEIGNEGUY-JAMMET

Née le 14 avril 1988 à Biarritz (64)

Le 10 décembre 2024 à Bordeaux

**QUELLE STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR LA PRISE
EN CHARGE DU SYNDROME CLINIQUE
D'HYPERACTIVITE VESICALE EN 2024 ?**

Sous la direction du Dr Jean-Paul LASSERRE et du Dr Eric REUMAUX

Membres du jury :

Mme le Professeur	Véronique MICHEL	Présidente du Jury
M le Docteur	Jean-Paul LASSERRE	Directeur de thèse
M le Docteur	Éric REUMAUX	Directeur de thèse
Mme le Docteur	Cécile ETCHENIQUE	Membre du jury

REMERCIEMENTS

À mes juges,

Madame le Professeur Véronique Michel,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Messieurs Jean-Paul Lasserre et Eric Remaux,

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de diriger mon travail. Merci pour vos conseils avisés et pour avoir toujours été à mon écoute.

Trouvez ici l'expression de ma gratitude pour votre soutien et votre confiance.

Madame Cécile Etchenique,

Merci de me faire l'amitié de juger mon travail. Ta présence et tes encouragements réguliers m'ont permis d'aller au bout de cette étape importante de mon diplôme malgré les difficultés.

Merci pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

À ma famille,

Mon mari,

Merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années (seulement 15 ans !), d'avoir accepté de me suivre pour réaliser mon envie de découvrir le monde industriel pharmaceutique et d'y apporter ma contribution.

Merci d'avoir toujours été une source de réconfort et de stabilité dans les années difficiles que nous avons traversées. J'espère que tu trouveras dans l'accomplissement de ce travail une preuve supplémentaire de mon amour et de ma reconnaissance.

Mes garçons, Antoine et Baptiste,

Je suis très fière aujourd'hui que vous ayez l'âge de pouvoir assister à cette soutenance et de comprendre l'importance que revêt tout ce travail à mes yeux. J'espère ainsi vous montrer qu'il faut se donner les moyens de suivre sa voie sans jamais hésiter à s'appuyer sur sa famille et ses amis pour y arriver.

Vous êtes ma plus belle réalisation en ce monde, merci d'être à mes côtés chaque jour.

Soyez convaincus que je serai toujours là pour vous. Avec tout mon amour.

À ma maman,

Dont le soutien est inébranlable depuis toujours, merci de m'avoir encouragée tout au long de mes études et bien des années après. Merci pour ta présence réconfortante, ton amour et les valeurs fondamentales que tu m'as transmises.

À mon papa,

Pour m'avoir permis de faire ces longues études et pour nous avoir toujours aidés à y parvenir dans les meilleures conditions. Avec ma profonde affection.

À ma grande sœur,

Qui m'a aimée et portée depuis mon premier souffle ! Merci pour l'exemple que tu as toujours représenté pour moi. En espérant te rendre fière de ta petite sœur.

À ma sœur jumelle ET consœur,

Je n'y serai tout simplement jamais arrivée sans toi. Quel bonheur d'avoir fait ce parcours à tes côtés, merci d'avoir toujours tout donné pour m'aider à me dépasser. Un clin d'œil à cette première année de concours où je me suis retrouvée devant toi pour la première (et la dernière !) fois, et ce grâce à toi ! J'adore que nous ayons en commun cette passion de la pharmacie.

À Amatxi, Aita et Marraine,

Je vous suis tellement reconnaissante pour tout ce que vous nous avez apporté. Depuis toujours, je vous sens présents à mes côtés. Merci pour votre amour et votre protection.

À mes beaux-parents, beaux-frères, oncles et tantes,

Qui m'ont soutenue durant ces années et ont contribué eux aussi à l'accomplissement de ce travail.

À mes amis,

Pour toutes vos pensées et attentions à mon égard, pour votre présence et vos encouragements, je vous remercie sincèrement.

Au Docteur Christine Dupont,

Pour votre investissement, votre confiance et tout le travail que vous faites avec moi ces dernières années, je vous suis profondément reconnaissante.

SOMMAIRE

Remerciements	2
Sommaire	4
Liste des Figures	6
Liste des Tableaux	7
Liste des Sigles	8
Introduction	10

Partie I : La physiopathologie du Syndrome Clinique d'Hyperactivité Vésicale _____ **12**

Chapitre I : Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de l'appareil vésical _____ **13**

1	Quelques rappels anatomiques	13
1.1	La vessie	14
1.2	Les canaux afférents / déférent	17
1.3	L'appareil sphinctérien urétral	21
2	Fonctionnement du bas appareil urinaire	26
2.1	L'innervation motrice de l'appareil vésico-sphinctérien	26
2.2	La régulation et le contrôle de la fonction vésico-sphinctérienne	28
2.3	Les voies sensibles	31
2.4	Le cycle continence - miction	32

Chapitre II : Le Syndrome Clinique d'Hyperactivité Vésicale (SCHV) _____ **35**

1	La définition et les symptômes	35
1.1	La définition	35
1.2	Les symptômes	36
2	L'étiologie	38
2.1	L'hyperactivité vésicale neurogène	38
2.2	L'hyperactivité vésicale idiopathique	39
3	La physiopathologie	40
4	Les facteurs de risques	41
4.1	Chez la femme	41
4.2	Chez l'homme	44
5	La prévalence	46
6	Le retentissement sur la qualité de vie	48

Messages clés de la Première Partie _____ **50**

Partie II : Discussion autour de la stratégie thérapeutique _____ **51**

Chapitre I : Les recommandations des sociétés savantes _____ **52**

1	Qui sont-elles et quels sont leurs rôles ?	52
1.1	L'Association Française d'Urologie (AFU)	52
1.2	The European Association of Urology (EAU)	53
1.3	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	54
1.4	The American Urological Association (AUA)	54
2	Quelles sont leurs recommandations de traitements ?	55

Chapitre II : Les traitements de première et seconde ligne	57
1 Traitements comportementaux	57
1.1 Les mesures hygiéno-diététiques	57
1.2 La rééducation psycho-comportementale	58
1.3 La rééducation périnéo-sphinctérienne	59
2 Traitements pharmacologiques	60
2.1 Les anticholinergiques antimuscariniques	60
2.2 Les β_3 -mimétiques	67
2.3 L'hormonothérapie	74
Chapitre III : Les traitements de troisième et quatrième ligne	77
1 Techniques mini-invasives de troisième ligne	77
1.1 Les injections de toxine botulique A (TBA)	77
1.2 La neuromodulation des racines sacrées (INTERSTIM®)	79
1.3 La stimulation du nerf tibial postérieur (PTNS)	81
2 Techniques invasives chirurgicales de quatrième ligne	83
2.1 L'entérocystoplastie d'agrandissement	83
2.2 La dérivation urinaire	85
Messages clés de la Deuxième Partie	87
Partie III : Rôle du pharmacien dans la prise en charge du SCHV	88
1 Dans le dépistage	89
2 Dans l'observance du traitement	90
2.1 Cas des effets indésirables	91
2.2 Manque d'efficacité ressenti par le patient	92
3 Étude de cas	93
Messages clés de la Troisième Partie	95
Conclusion	96
Références	98

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'appareil urinaire, partie haute et basse de ses différents constituants

Figure 2 : Vue en coupe de la vessie, exemple chez l'homme

Figure 3 : Schéma simplifié de l'appareil urinaire : reins, uretères et vessie

Figure 4 : Schéma de l'urètre en coupe transversale chez l'homme

Figure 5 : Schéma de l'urètre féminin

Figure 6 : Sphincter strié de l'urètre chez l'homme

Figure 7 : Sphincter strié de l'urètre chez la femme

Figure 8 : Représentation schématique du plancher musculaire pelvien vu d'en haut

Figure 9 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale

Figure 10 : Diagramme en bâtons représentant la prévalence de l'hyperactivité vésicale globale et selon les classes d'âge chez la population féminine et masculine

Figure 11 : Comparaison des guidelines de l'EAU, NICE et AUA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale

Figure 12 : Rôle des différents sous-types de récepteurs muscariniques dans la régulation des contractions détrusoriennes

Figure 13 : Relâchement du détrusor par les agonistes du récepteur β_3 -adrénergique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Impacts du SCHV sur la qualité de vie, la santé mentale et la productivité au travail

Tableau 2 : Les anticholinergiques sur le marché français

Tableau 3 : Cinq sous-types de récepteurs muscariniques présents dans un ou plusieurs organes chez le rat et l'homme

Tableau 4 : Efficacité des molécules commercialisées actuellement en France sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale idiopathique, comparée au placebo

LISTE DES SIGLES

AC	Adénylate Cyclase
AFU	Association Française d'Urologie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATP	Adénosine Triphosphate
AUA	<i>American Urological Association</i> Association américaine d'urologie
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
DCI	Dénomination Commune Internationale
EAU	<i>European Association of Urology</i> Association européenne d'urologie
EI	Effet Indésirable
EMG	Electromyogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
HAV	Hyperactivité Vésicale
HBP	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
ICI	<i>International Consultation on Incontinence</i> Consultation internationale sur l'incontinence
ICS	<i>International Continence Society</i> Société internationale sur la continence
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineuse

LI	Libération Immédiate
LP	Libération Prolongée
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> Symptômes des voies urinaires basses
Mg	Magnésium
MLCK	<i>Myosin Light Chain Kinase</i> Kinase des chaînes légères de myosine
MLCP	<i>Myosin Light Chain Phosphatase</i> Phosphatase des chaînes légères de myosine
mmHg	Millimètres de mercure
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> Institut national pour l'excellence de la santé et des soins
NS	Neuromodulation Sacrée
OAB	<i>Overactive Bladder</i> Hyperactivité vésicale
PTNS	<i>Posterior Tibial Nerve Stimulation</i> Stimulation du nerf tibial postérieur
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SCHV	Syndrome Clinique d'Hyperactivité Vésicale
SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i> Modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes
SMR	Service Médical Rendu
SNM	<i>Sacral Neuromodulation</i> Neuromodulation Sacrée
TBA	Toxine Botulique A

INTRODUCTION

Le fonctionnement de l'appareil urinaire fait partie des fonctions autonomes de notre organisme avec une médiation corticale possible. Ainsi, nous pouvons, dans la mesure du possible, décider du moment que nous choisirons pour satisfaire notre besoin d'uriner. Néanmoins, en raison de certaines pathologies, ce fonctionnement peut être altéré et ne plus remplir correctement ses missions de stockage et/ou d'élimination de l'urine. L'hyperactivité vésicale est une de ces pathologies. Elle est définie cliniquement par une urgenterie (envie pressante d'uriner, anormale de par sa brutalité, et difficile voire impossible à différer) et/ou une pollakiurie avec ou sans incontinence. On en distingue deux types : l'hyperactivité vésicale neurogène, secondaire à une affection neurologique connue et l'hyperactivité vésicale idiopathique pour laquelle aucune étiologie n'est retrouvée. C'est cette dernière, largement plus répandue, qui va nous intéresser dans ce travail.

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique ne mettant, le plus souvent, pas en jeu le pronostic vital mais pouvant altérer significativement la qualité de vie des patients. Nous verrons que la stratégie thérapeutique de prise en charge du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est restée relativement inchangée pendant de nombreuses années, faute d'évolution marquante dans les thérapeutiques proposées. Toutefois, d'après plusieurs revues scientifiques de l'époque, 2014 était attendue comme une année charnière dans la prise en charge pharmaceutique de l'hyperactivité vésicale avec l'arrivée sur le marché d'un premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique : le mirabégron (BETMIGA®). C'est dans ce contexte qu'est née l'envie de traiter ce sujet pour la réalisation de ma thèse d'exercice.

Nous verrons dans la première partie, après un rappel anatomique et fonctionnel sur le bas appareil urinaire, les caractéristiques physiopathologiques du Syndrome Clinique d'Hyperactivité Vésicale (SCHV) et son retentissement sur la qualité de vie des patients

concernés. En deuxième partie, nous nous intéresserons aux lignes directrices concernant les stratégies thérapeutiques de traitement émises par les diverses sociétés savantes et nous reviendrons sur les traitements actuellement disponibles. Nous verrons notamment en quoi le mirabégron n'a pas réussi à révolutionner à lui seul la prise en charge de l'hyperactivité vésicale. Enfin, dans la dernière partie, nous nous interrogerons sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie et l'accompagnement du patient à l'officine.

**PARTIE I : LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME CLINIQUE
D'HYPERACTIVITE VESICALE**

CHAPITRE I : CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES ET FONCTIONNELLES DE L'APPAREIL VESICAL

1 QUELQUES RAPPELS ANATOMIQUES

L'appareil urinaire comprend l'ensemble des organes dont la fonction est l'élaboration, le stockage et l'évacuation de l'urine. Dans sa partie haute (reins, uretères et vessie), il est anatomiquement semblable chez l'homme et la femme. Dans sa partie basse (urètre et méat urinaire) il existe des différences anatomiques et fonctionnelles (Figure 1). Dans cette thèse, et plus précisément dans ce chapitre, je ne détaillerai que les organes qui permettent d'assurer le stockage et l'évacuation de l'urine.

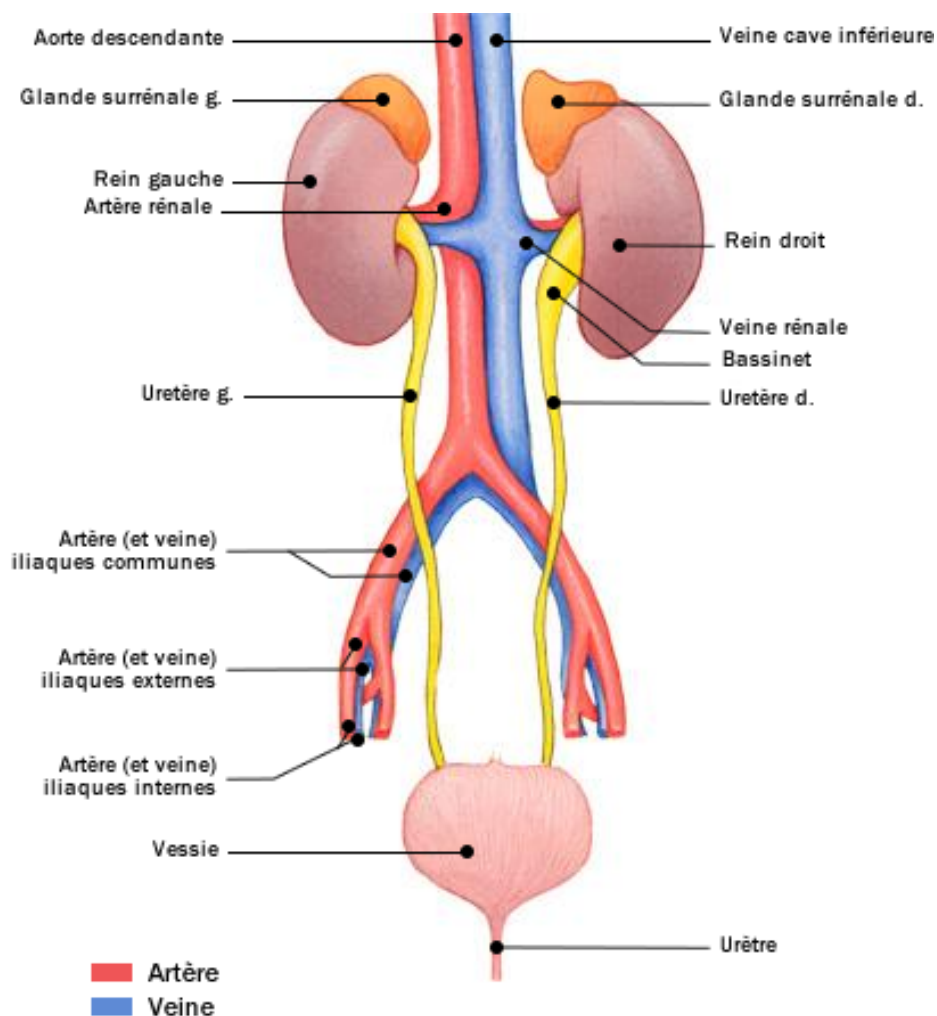


Figure 1 : L'appareil urinaire, partie haute et basse de ses différents constituants (1)

1.1 La vessie

○ *Morphologie générale*

La vessie est un organe musculaire pelvien creux dont la fonction est de recevoir l'urine terminale produite par les reins puis de la stocker avant son élimination au cours de la miction. Elle se situe entre les uretères venant des reins et l'urètre qui permet d'évacuer l'urine qu'elle contient. De forme pyramidale dont l'apex est étiré vers le haut et l'avant, elle est placée dans la partie antérieure et médiane du pelvis dans un espace extra-péritonéal et immédiatement rétro-pubien où elle est maintenue par des ligaments (Figure 2).

Le péritoine recouvre la face postérieure de la vessie et la partie supérieure des faces latérales en formant des culs-de-sac qui la séparent en arrière du rectum (cul-de-sac de Douglas) et, sur les côtés, des parois latérales de la cavité pelvienne.

Une fois vidée, la vessie ne mesure qu'environ 3 cm de diamètre. D'une capacité normale de 300-350 ml d'urine, on observe une modification de sa forme en fonction du volume qu'elle contient.

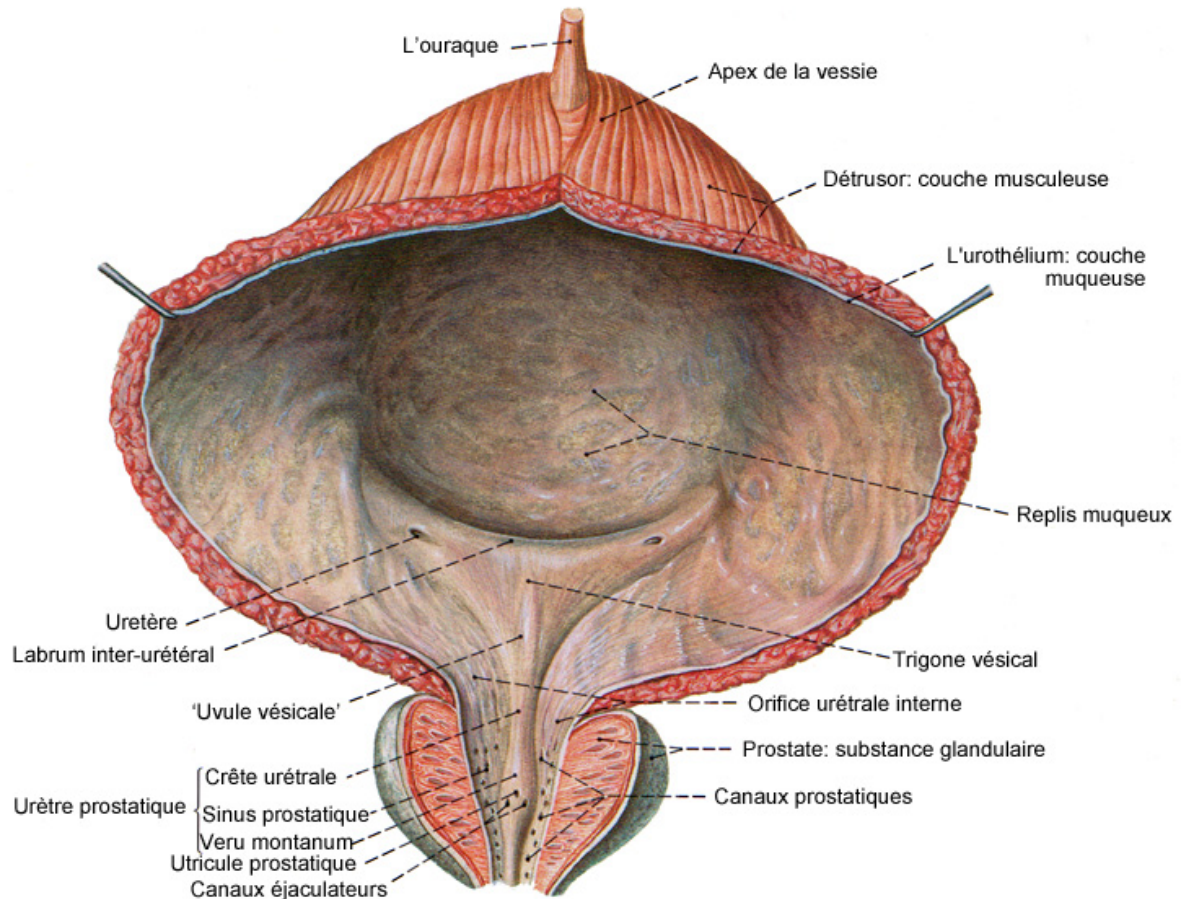


Figure 2 : Vue en coupe de la vessie, exemple chez l'homme (2)

○ *Structure interne*

De l'extérieur vers l'intérieur, on retrouve :

- Un **adventice** fibro-élastique, renfermant les vaisseaux et les fibres nerveuses destinées à la vessie. Sur sa face postérieure l'adventice vésical fusionne avec la séreuse péritonéale.
- Les parois vésicales sont constituées de muscles lisses dont l'ensemble est appelé **détrusor**. Celui-ci est organisé en trois plans musculaires distincts :
 - Un plan externe fait de fibres longitudinales concentrées sur les faces ventrales et dorsales, formant des faisceaux incomplets. Les fibres ventrales sont tendues de l'ouraque jusqu'au col vésical et les fibres dorsales, plus larges, sont divisées en

trois faisceaux : un médian rejoignant la face postérieure du col vésical et deux latéraux s'unissant en avant cravatant le col vésical.

- Un plan moyen plus développé, fait de fibres musculaires lisses à orientation circulaire, constituant ainsi des anneaux superposés dont l'épaisseur augmente au voisinage du col de la vessie.

- Un plan interne fait de fascicules de fibres musculaires lisses, entrecroisées, plexiformes, ayant une organisation d'ensemble longitudinale, qui convergent vers le col vésical.

➤ Le détrusor est recouvert sur sa face intérieure d'un épithélium transitionnel (pseudo-stratifié), l'**urothélium**. Son aspect varie selon le degré de distension de la vessie. C'est la couche plexiforme interne du détrusor qui, en le déformant, lui confère son aspect plissé (3).

Au niveau du hiatus urétéral, des fibres du détrusor se détachent du versant extra-vésical et se fixent sur l'adventice urétéral amarrant ainsi l'uretère à son entrée dans la vessie. Les fibres du détrusor qui entourent l'uretère supra et intra-hiatal forment la gaine de Waldeyer.

Latéralement, le détrusor est traversé par les uretères qui suivent un trajet oblique entre les fibres du faisceau longitudinal dorsal. Les uretères glissent sous la muqueuse vésicale, reposant ainsi en arrière sur le muscle détrusor. Dans leur trajet sous muqueux, les uretères voient toutes leurs fibres musculaires devenir longitudinales. Ces dernières se prolongent jusqu'à l'urètre et participent ainsi à la formation du plancher du **trigone vésical** (4).

- ***Trigone vésical***

Situé en région basale, il s'agit d'une zone de la paroi interne de la vessie de forme triangulaire délimitée en haut par les deux orifices urétéraux qui se réunissent par le bourrelet inter-urétérique et, en bas, par l'orifice urétral (col vésical). Cette zone triangulaire est d'un

point de vue histologique et embryologique distincte du reste de la vessie, ses capacités de dilatation sont moindres. Le trigone est considéré comme la partie fixe de la vessie tandis que le détroleur constitue la partie mobile et déformable de celle-ci.

Le bourrelet inter-urétéral (ou labrum inter-urétéral) est un épaissement de la couche musculaire circulaire. Celui-ci permet une contraction synchronisée nécessaire au système anti-reflux de l'urine vers les uretères (Figure 2) (5).

1.2 Les canaux afférents / déférent

○ *Les uretères*

Il en existe deux, partant des reins pour rejoindre la vessie. Leur rôle est de collecter l'urine au niveau des bassinets. Ils présentent au niveau de leur extrémité supérieure une forme d'entonnoir. Ce sont des canaux fibromusculaires étroits, de 10 à 15 mm de diamètre et dont la lumière a un diamètre moyen de 3 mm. Composés de fibres musculaires lisses, ces conduits sont parcourus d'ondes péristaltiques qui font progresser l'urine des bassinets vers la vessie (Figure 3). Les uretères sont schématiquement formés de trois tuniques : (i) L'interne, muqueuse, est un épithélium pavimenteux pluristratifié appelé urothélium, (ii) la tunique moyenne est musculeuse, composée de fibres musculaires lisses disposées en deux couches : longitudinale interne et circulaire externe et, enfin, (iii) la tunique externe ou adventice, fibro-élastique, renferme les vaisseaux et les fibres nerveuses destinés à l'uretère. D'une longueur moyenne de 25 à 35 cm, l'uretère se dirige vers le bas, en avant et en dedans pour rejoindre la partie postéro-supérieure de la vessie. On distingue ainsi à l'uretère quatre parties :

- l'uretère lombaire (\approx 12 cm)
- l'uretère iliaque (\approx 3 cm)
- l'uretère pelvien (\approx 12 cm)

- l'uretère mural ou vésical qui correspond à la traversée de la paroi vésicale par l'uretère.

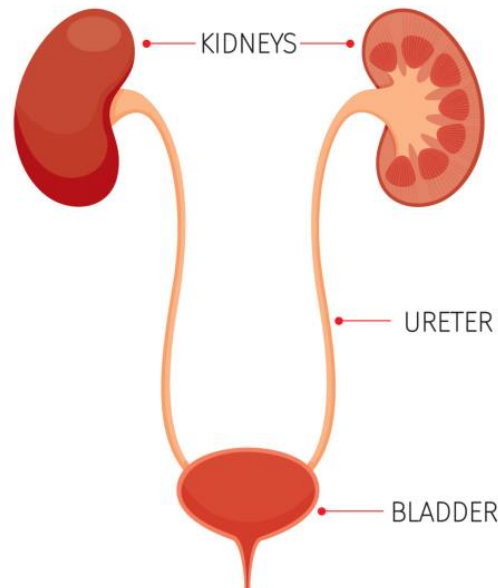


Figure 3 : Schéma simplifié de l'appareil urinaire : reins, uretères et vessie (6)

○ *L'urètre*

L'urètre est un canal membraneux qui s'étend de l'orifice urétral interne (col vésical) au méat externe urinaire ou méat urétral. De longueur et de morphologie différentes chez l'homme et chez la femme, il est constitué d'une muqueuse interne, l'urothélium, d'une sous-muqueuse ou lamina propria et d'une musculature lisse composée d'une couche interne longitudinale et d'une couche circulaire externe. La lamina propria, qui s'étend de la couche musculaire lisse longitudinale à l'urothélium, est composée d'un stroma entourant un plexus vasculaire riche, des fibres collagènes longitudinales et des fibres élastiques. La couche vasculaire de cette dernière a sans doute un rôle important pour la continence.

Les cellules musculaires lisses de l'urètre sont petites, richement innervées par des fibres efférentes et afférentes, rassemblées en fines bandelettes et reliées les unes aux autres par de nombreuses attaches mais sans jonction cellulaire. Ces fibres musculaires lisses sont

différentes de celles du muscle vésical détrusor. On retrouve également de fines bandelettes musculaires et des cellules isolées dispersées dans la lamina propria.

L'**urètre masculin**, d'une longueur moyenne de 12 à 16 cm, est habituellement décrit en trois segments (Figure 4) :

- L'**urètre prostatique** qui fait immédiatement suite à la vessie et traverse la prostate en recevant les canaux éjaculateurs et les canaux prostatiques (3 à 4 cm de long).
- L'**urètre membraneux** lui succède et chemine verticalement de la base de la prostate, pour traverser la membrane périnéale, jusqu'au corps spongieux (environ 2 cm de long).
- La partie terminale ou **urètre spongieux**, qui ne doit son nom qu'au fait qu'il traverse le corps spongieux de la verge. Il est mobile de par sa situation dans la verge et se termine par le méat urétral ou méat urinaire.

Différence fondamentale avec l'urètre féminin, chez l'homme, ce canal a aussi une fonction d'évacuation du sperme, à partir de la prostate où il reçoit les canaux éjaculateurs et prostatiques.

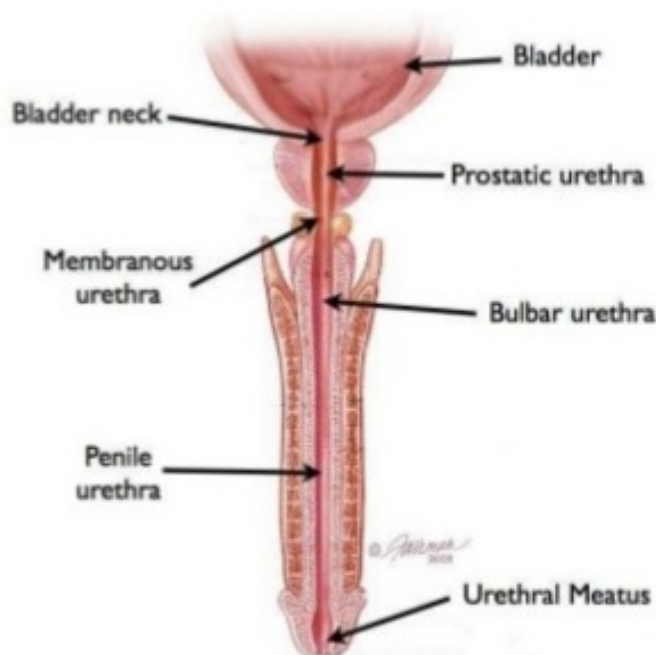


Figure 4 : Schéma de l'urètre en coupe transversale chez l'homme (7)

L'**urètre féminin**, quant à lui, est pratiquement rectiligne et n'a qu'une longueur moyenne de 3 à 4 cm de la vessie jusqu'au méat urinaire (Figure 5). Reposant sur la paroi antérieure du vagin, il s'oblique vers le bas et l'avant dans la fente uro-génitale du plancher pelvien pour s'aboucher au niveau du vestibule entre le clitoris et l'orifice vaginal. L'urètre féminin est décomposé en cinq segments de taille équivalente. Dans son premier segment, la lumière urétrale est entourée par le col vésical. Puis, le sphincter strié urétral et le muscle lisse entourent l'urètre dans ses deux segments suivants. Enfin, le muscle compresseur de l'urètre entoure le quatrième segment et le dernier segment distal est composé uniquement de tissus fibreux, sans élément contractile (8).

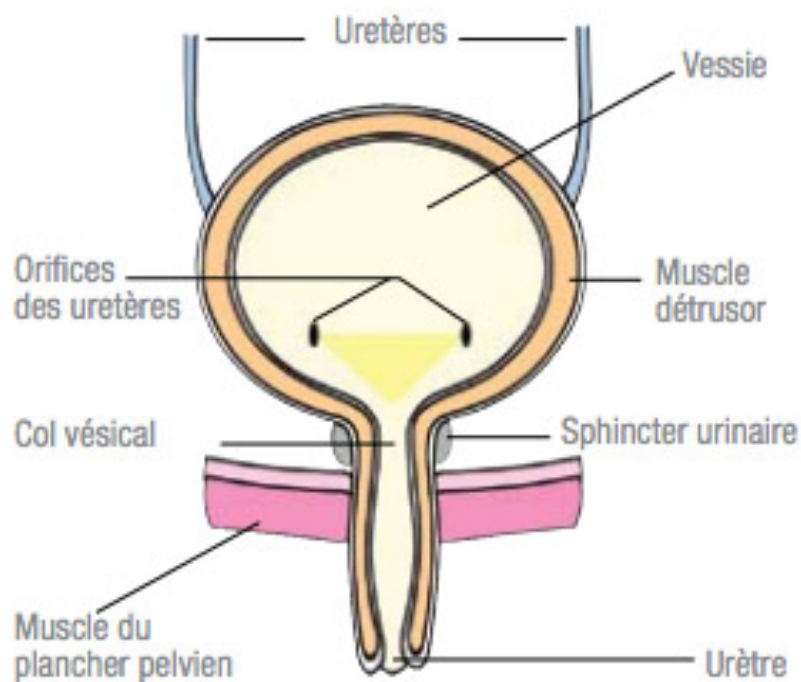


Figure 5 : Schéma de l'urètre féminin (9)

1.3 L'appareil sphinctérien urétral

Le système d'occlusion est constitué de la musculature lisse du col vésical (sphincter interne) et du sphincter strié urétral (sphincter externe), complété par l'action des muscles périnéaux. Leur contraction, indépendante de notre volonté pour le muscle lisse mais qui peut être volontaire pour le muscle strié, permet la fermeture étanche de la vessie.

○ *La musculature lisse du col vésical*

Comme pour les uretères et l'urètre, les faisceaux musculaires lisses qui composent le col vésical sont disposés en deux plans : une couche longitudinale interne, relativement épaisse, et une couche circulaire externe, plus fine. La couche interne longitudinale du col vésical semble prolonger la musculature du trigone et des orifices urétéraux.

Par ailleurs, le col vésical présente d'importantes variations en fonction du sexe. Chez la femme, la plupart des faisceaux musculaires est orientée obliquement ou longitudinalement vers la paroi de l'urètre sans réel sphincter anatomique au niveau du col vésical. Ces faisceaux musculaires sont associés à une quantité importante de tissu conjonctif. Les quelques fibres circulaires externes, parfois mélangées avec le muscle strié, forment la partie interne du sphincter strié.

En revanche chez l'homme, la couche circulaire lisse au niveau du col vésical est particulièrement épaisse, à tel point qu'on a nommé cette structure comme sphincter interne ou pré-prostatique. Les pressions vésicales au repos sont de l'ordre de 20 cm d'H₂O et peuvent atteindre chez l'homme 500 cm d'H₂O lors de l'éjaculation. Ceci laisse penser que le col vésical joue essentiellement un rôle lors de l'éjaculation.

Concernant la structure et l'ultrastructure, les cellules musculaires lisses du col vésical sont petites et richement innervées par des fibres efférentes et afférentes. Il existe une différence fonctionnelle entre le muscle vésical (détrusor) et la musculature lisse du col vésical (et de

l'urètre), expliquée par la neurophysiologie. En effet, le muscle vésical et le muscle lisse urétral obéissent différemment en fonction de la commande exercée par les neuromédiateurs agissant sur des récepteurs de localisations et de rôles spécifiques. D'ailleurs, les cellules musculaires lisses du col vésical et de l'urètre sont embryologiquement, histologiquement, histochimiquement et pharmacologiquement différentes de celles du détrusor et leur continuité n'est pas nécessaire à leur fonction (10).

- *Le sphincter strié urétral*

Le sphincter strié urétral est composé de fibres musculaires circulaires qui doublent extérieurement le manchon de cellules musculaires lisses urétrales. La description anatomique du sphincter strié a subi de nombreuses modifications (11) depuis les travaux de Henlé en 1866 qui décrivait le sphincter strié comme un diaphragme urogénital associant la musculature périnéale et le sphincter strié lui-même. Des études plus récentes (12) combinant dissection anatomique, histologie et imagerie en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) semblent indiquer que le sphincter strié est une entité anatomique, séparée des muscles du plancher pelvien par du tissu conjonctif. Le sphincter strié et les muscles du plancher pelvien ont d'ailleurs une origine embryologique différente. Le sphincter strié a un rôle de véritable sphincter, assurant conjointement avec la musculature lisse urétrale, l'occlusion inconsciente et parfois consciente de l'urètre. Le plancher pelvien, quant à lui, n'est pas un véritable sphincter, mais participe à cette occlusion par la contraction volontaire et réflexe lors des situations d'effort ou d'urgence. L'anatomie du sphincter strié diffère en fonction du sexe et de l'âge :

- **Chez l'homme**, le sphincter strié est situé juste sous la prostate, elle-même située immédiatement sous la vessie. Il entoure complètement l'urètre membraneux d'un manchon épais en avant qui s'amincit en arrière. A la puberté, le développement de la

prostate refoule les fibres musculaires du sphincter strié qui s'étalent alors autour de l'apex prostatique et sur les faces latérales et antérieure de la glande. Les fibres musculaires striées se mélangent aux fibres lisses au niveau de la capsule prostatique (Figure 6). Le muscle élévateur de l'anus qui, chez l'homme, est en contact étroit avec l'urètre membraneux, joue un rôle sphinctérien, par sa contraction active, volontaire, qui permet aux sujets incontinents après une prostatectomie radicale d'interrompre leur miction.

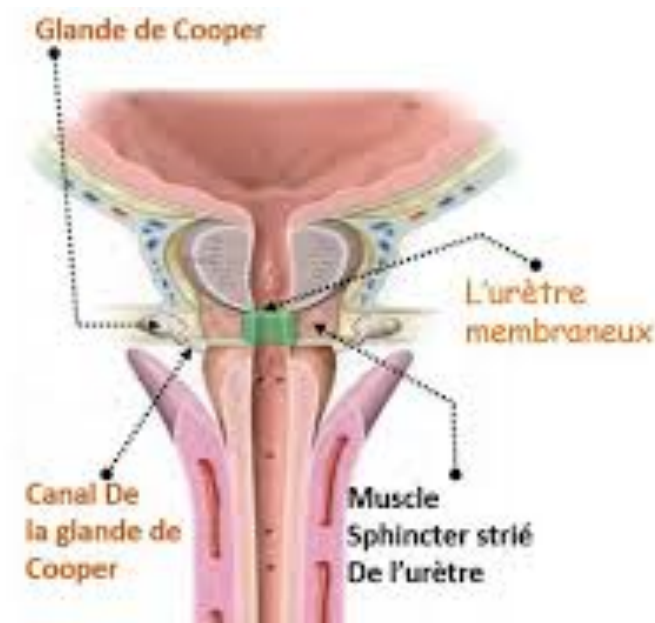


Figure 6 : Sphincter strié de l'urètre chez l'homme (13)

- **Chez la femme**, les fibres du sphincter strié (sphincter proximal) entourent l'urètre de 20 à 60% de sa longueur environ. La portion entre l'urètre et le vagin est particulièrement mince et l'épaisseur du sphincter, dans sa partie postérieure, varie avec l'âge : le sphincter strié est totalement annulaire chez le fœtus, sa partie postérieure est présente chez les jeunes femmes alors qu'elle est progressivement remplacée par du tissu fibreux avec l'âge. Le sphincter strié perd de sa puissance contractile avec ce remplacement fibreux, la perte quantitative de muscle étant estimée à 2% par an. Le

sphincter distal, quant à lui, est composé de deux bandelettes musculaires situées aux alentours de 60-80% de la longueur de l'urètre et qui couvrent la face ventrale de l'urètre. Une de ces bandes est le compresseur urétral, qui trouve son origine dans la membrane périnéale et le deuxième connu comme le sphincter uréthro-vaginal prend son origine dans la paroi vaginale. Curieusement, ces muscles semblent préservés avec l'âge alors que le sphincter proximal se détériore, ce qui semble indiquer que ces éléments sont de nature différente (Figure 7).

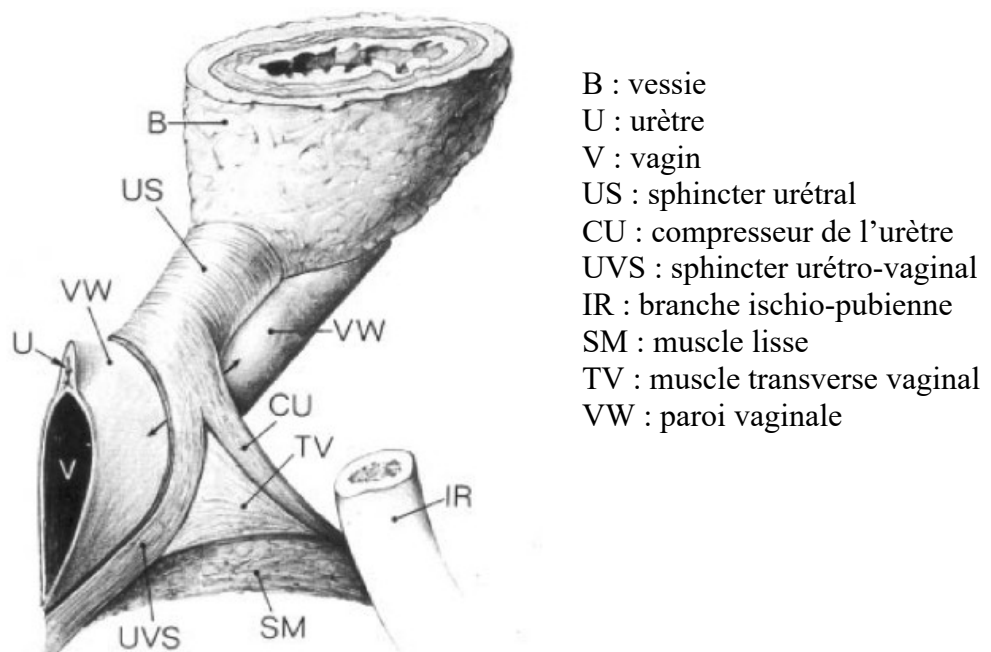


Figure 7 : Sphincter strié de l'urètre chez la femme (14)

Quelques mots sur l'ultrastructure de la musculature striée sphinctérienne. Chez cette dernière, on distingue deux parties avec des fibres différentes de par leur origine, leur structure et, peut-être aussi, leur innervation et leur fonction. La portion para-urétrale, dans la paroi même de l'urètre, est formée exclusivement de fibres de type I, à contraction lente. De diamètre relativement petit, de 15 à 20 μm en moyenne, elles jouent un rôle important pour le tonus urétral. En périphérie, la portion péri-urétrale appartenant aux muscles du plancher pelvien, est plus hétérogène, mélangeant des fibres de type I et de type II, à contraction

rapide. Ces fibres à contraction rapide sont capables de produire une compression volontaire (interruption du jet) ou réflexe, pour élever le tonus urétral lorsque la pression abdominale augmente.

Pour conclure sur l'appareil sphinctérien urétral, on peut dire que chaque composante de la paroi urétrale (muqueuse, muscle lisse et sphincter strié) contribue à développer la pression intra-urétrale qui doit rester supérieure à la pression intra-vésicale pour garantir la continence. Cependant, la participation effective de chacun de ces éléments dans la pression de clôture urétrale est encore débattue (12).

Également, bien que ne faisant pas partie de l'appareil sphinctérien, les éléments de support fibreux (fascia endo-pelvien, ligaments pubo-urétraux) et musculaires (élevateur de l'anus et muscle coccygien) participent à la continence active et passive. Le fascia endo-pelvien est la première couche de support reliant la partie supérieure du vagin, le col et l'utérus aux parties latérales du petit bassin. L'arc tendineux du fascia pelvien, quant à lui, est une bande fibreuse attachée en avant au pubis et en arrière à l'épine ischiatique et sur lequel s'insèrent les muscles pelviens (Figure 8).

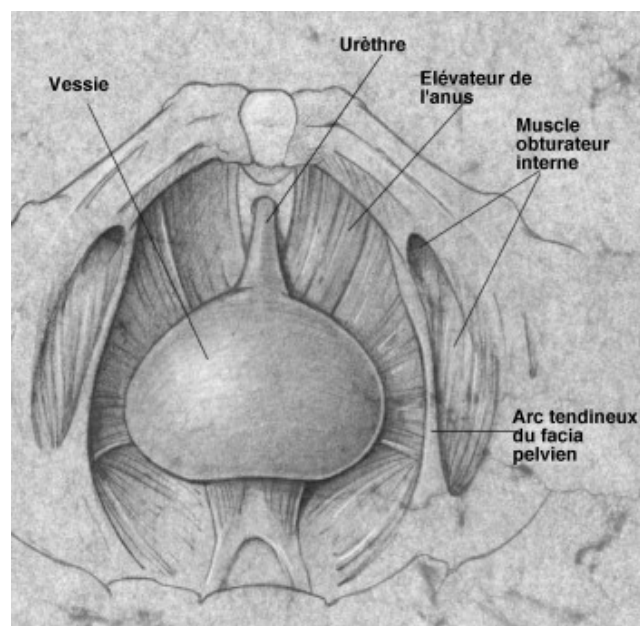


Figure 8 : Représentation schématique du plancher musculaire pelvien vu d'en haut (15)

2 FONCTIONNEMENT DU BAS APPAREIL URINAIRE

2.1 L'innervation motrice de l'appareil vésico-sphinctérien

La coexistence, au sein du bas de l'appareil urinaire, d'une musculature lisse et d'une musculature striée, nécessite la présence d'une double innervation motrice : l'une de type végétative parasympathique et sympathique (muscle lisse), l'autre de type somatique (muscle strié). Il existe de nombreuses connections centrales et périphériques entre ces différents systèmes qui assurent leur coordination lors de la miction et de la phase de remplissage vésical.

○ *L'innervation végétative*

L'innervation végétative du pelvis est issue des fibres sympathiques et des fibres parasympathiques.

En périphérie, le plexus hypogastrique inférieur (l'un droit, l'autre gauche) constitue un carrefour végétatif recevant à la fois des fibres sympathiques et des fibres parasympathiques.

Les **afférences sympathiques** sont représentées par les nerfs hypogastriques, émanés du nerf pré-sacré (plexus hypogastrique supérieur) qui est une lame nerveuse plus ou moins étalée ou plexiforme située devant la cinquième vertèbre lombaire sous la bifurcation aortique. Il est, lui-même, constitué par les nerfs splanchniques pelviens droit et gauche nés de chaque côté des quatre ganglions composant les chaînes sympathiques lombaires et de quelques filets émanés du plexus mésentérique inférieur. Les neurones sympathiques pré et post-ganglionnaires se rejoignent dans le nerf pré-sacré. Ces derniers arrivent au contact des parois viscérales pelviennes en formant un réseau très fin difficile à identifier. Ils participent à l'innervation sympathique du système vésico-sphinctérien par l'intermédiaire des récepteurs alpha et bêta avec une prédominance de récepteurs alpha au niveau du trigone et de l'urètre et

de récepteurs bêta au niveau du dôme vésical (muscle détrusor).

Les **afférences parasympathiques** sont constituées par les nerfs pelviens (nerfs érecteurs d'Eckard), formés par des neurones pré-ganglionnaires issus de la moelle spinale sacrée, et s'extériorisant au niveau des branches antérieures des 2^{ième}, 3^{ième} et 4^{ième} nerfs spinaux sacrés (prédominance S3). Dans le plexus hypogastrique inférieur se rejoignent les neurones pré et post ganglionnaires qui se distribuent ensuite aux organes pelviens et en particulier au détrusor.

Les terminaisons nerveuses sont identifiées en histochimie par les neurotransmetteurs qu'elles contiennent. La noradrénaline est un neurotransmetteur du système nerveux sympathique. L'acétylcholine, quant à lui, est le neurotransmetteur du système nerveux parasympathique. La densité des terminaisons nerveuses varie selon les niveaux et semble beaucoup plus faible dans l'urètre que dans la vessie. Si ces terminaisons nerveuses cholinergiques et adrénergiques sont présentes chez l'homme comme chez la femme, elles se distribuent plus uniformément le long de l'urètre masculin. Elles sont essentiellement adrénergiques chez l'homme pour intervenir dans sa fonction sexuelle et à prédominance cholinergique chez la femme.

- ***L'innervation somatique***

Elle est assurée par le **nerf pudendal**, l'un des nerfs principaux qui innervent le périnée, c'est-à-dire la zone intime entre le clitoris et l'anus chez la femme et entre le gland et l'anus chez l'homme. Celui-ci naît du plexus pudendal, constitué par la réunion des deuxième, troisième et quatrième nerfs sacraux. Il emprunte le canal pudendal (canal d'Alcock) pour se rendre à la partie inférieure du pubis et se diviser en ses branches terminales motrices pour le sphincter strié de l'urètre et sensibles correspondant au nerf dorsal de la verge chez l'homme et au nerf dorsal du clitoris chez la femme.

2.2 La régulation et le contrôle de la fonction vésico-sphinctérienne

Les voies périphériques, précédemment décrites, sont issues de centres assurant le contrôle de la fonction vésico-sphinctérienne. Celui-ci s'élabore dans le système nerveux central de façon automatique (réflexe) et volontaire. Différents niveaux de contrôle peuvent être mis en évidence : des centres médullaires et des centres supra-médullaires activés par des informations sensibles.

○ *Les centres médullaires*

Ils sont de type végétatif, sympathique et parasympathique, puis somatique :

- Le **noyau spinal sympathique** : il s'organise en colonne au niveau de la corne latérale de la substance grise de la moelle spinale s'étalant depuis le dixième métamère thoracique jusqu'au deuxième métamère lombal (D10L2). **Son fonctionnement est à médiation adrénergique**. Sa stimulation entraîne le relâchement du muscle détrusor riche en récepteurs bêta (effet β -) et la contraction du sphincter lisse de l'urètre riche en récepteurs alpha (effet α +). Le relâchement du muscle détrusor et la contraction sphinctérienne du col vésical contribuent au remplissage vésical. Le système nerveux sympathique intervient donc essentiellement dans la continence passive.

- Le **noyau spinal parasympathique** : Il constitue dans l'ancienne nomenclature le centre de Budge. Il contient les corps cellulaires des neurones moteurs parasympathiques situés dans la zone intermédiaire de la substance grise de la moelle spinale sacrée, à hauteur des deuxième, troisième et quatrième métamères (S2S4). **Son fonctionnement est à médiation cholinergique** et sa stimulation entraîne la contraction du muscle vésical pour assurer la miction.

- Le **noyau spinal somatique** : Il est représenté par le noyau d'Onufowicz (ou noyau d'Onuf), contenant les corps cellulaires des neurones moteurs somatiques. Il se situe au niveau de la moelle épinière sacrée, dans la partie antérieure des cornes ventrales des deuxième, troisième et quatrième métamères (S2S4). Sa stimulation entraîne une contraction du sphincter strié urétral permettant la continence active. Son relâchement (relaxation active) permet la miction.

○ *Les centres supra-médullaires*

Les centres supra-médullaires intervenant dans le contrôle de la fonction vésico-sphinctérienne se trouvent à plusieurs niveaux.

- *Centres du tronc cérébral*

Ce sont les travaux de Barrington (16), effectués chez l'animal, qui ont démontré l'existence de centres mictionnels au niveau du tronc cérébral. Ils sont de deux types : un centre principal activateur médian bien localisé (centre M), proche du locus coeruleus et fonctionnant en synergie avec ce dernier et un centre antérolatéral plus diffus (centre L), ayant une action variable sur la vessie et surtout sur le sphincter strié urétral. Ce dernier fonctionne en coordination avec le premier centre qui le commande.

Le **centre M** possède des projections directes vers le noyau spinal parasympathique. Sa stimulation produit une miction réflexe qui débute par une chute des pressions urétrales (col vésical), immédiatement suivie d'une augmentation des pressions intra-vésicales et, par inhibition du système somatique (centre L), d'une diminution de l'activité électromyographique du sphincter strié.

Le **centre L**, quant à lui, possède des projections directes vers le noyau spinal somatique (noyau d'Onuf) situé dans la moelle sacrée. Sa stimulation induit une forte contraction du

sphincter strié et des muscles du plancher pelvien.

Le centre M est le véritable centre mictionnel contrôlant la miction. Ses connexions avec le centre L permettent d'obtenir la relaxation du sphincter strié, contemporaine de la contraction vésicale. Le tronc cérébral représente ainsi un site commutateur vis-à-vis de l'alternance des phases de continence et de miction participant à la bonne synergie vésico-sphinctérienne.

- *Centres non corticaux*

Les hypothèses de l'implication de centres supra-médullaires non corticaux dans la régulation et le contrôle du fonctionnement du bas appareil urinaire dérivent d'expérimentations menées chez l'animal. Peu d'informations sont disponibles sur le sujet. Des études cliniques menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, ont précisé le rôle des noyaux de la base (noyau lentiforme et noyau caudé) et du thalamus dans la motricité vésicale mais les résultats restent complexes. De la même façon, très peu d'informations sont disponibles concernant la relation entre le cervelet et le fonctionnement vésico-sphinctérien.

- *Centres corticaux*

Au niveau du cortex cérébral, des études cliniques et des expériences de stimulation menées chez l'animal ont permis d'identifier des structures contrôlant spécifiquement l'activité vésico-sphinctérienne. Certaines sont situées dans le lobe frontal. Les aires corticales les plus spécifiquement impliquées sont, selon la classification de Brodmann, les aires 6, 8 et 9. L'aire 24 (située sur la face médiale du lobe frontal) jouerait plus particulièrement un rôle dans le comportement associé à l'action d'uriner, autorisant ou refusant le déclenchement du réflexe mictionnel. La musculature striée périnéo-sphinctérienne serait sous la dépendance du gyrus précentral. Le lobe limbique serait aussi impliqué en régissant les conséquences vésico-sphinctériennes lors de situations émotionnelles. Ainsi, le cortex joue un rôle dans le

déclenchement volontaire de la miction, mais aussi dans tout ce que l'on peut qualifier de comportement mictionnel.

- ***Les neurotransmetteurs***

Les principaux neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle vésico-sphinctérien sont : l'acétylcholine (nerfs pelviens parasympathiques et nerf somatique pudendal), la norépinéphrine (nerfs hypogastriques sympathiques), la sérotonine, le glutamate, le GABA et la dopamine. Des travaux récents ont montré que la sérotonine et la norépinéphrine pourraient jouer un rôle majeur dans la modulation de la contraction du sphincter strié urétral. D'autres études ont mis en évidence l'existence de NO Synthase (monoxyde d'azote synthase) dans le sphincter strié urétral. Le NO est connu pour son implication dans la relaxation du muscle lisse. Son rôle dans le relâchement du sphincter strié urétral n'est pas encore clairement établi.

Nous venons de voir que la fonction vésico-sphinctérienne est sous la dépendance d'une innervation périphérique, somatique et végétative, sous commande centrale. Mais cette fonction ne pourra fonctionner normalement que si les voies sensibles sont intactes.

2.3 Les voies sensibles

Les fibres sensibles empruntent les trajets des efférences somatiques, sympathiques et parasympathiques pour remonter au cortex et aux structures supra spinales contrôlant les réflexes urinaires.

La vessie est sensible à la distension. Les nerfs afférents qui naissent du bas appareil urinaire donnent des informations permanentes au système nerveux central, nécessaire à la coordination de tous les réflexes en rapport avec le remplissage vésical et la miction. La voie sensible se projette sur l'encéphale au niveau du cortex pariétal. Les informations qu'elle véhicule doivent être reconnues, intégrées et interprétées. Il s'opère alors un phénomène de

corticalisation d'une fonction autonome. Ainsi, au niveau du lobe frontal, vont s'organiser la régulation de la miction volontaire et les comportements psychosociaux associés. On retrouve les terminaisons nerveuses à l'origine du recueil de la sensibilité vésicale et urétrale à la base et dans l'urothélium, sur les vaisseaux sanguins et le long des fibres musculaires (17). Des mécano-récepteurs musculaires informent sur l'état de tension pariétale du muscle détrusor et du muscle lisse urétral, on parle de **sensibilité proprioceptive**. Transmise par des fibres de type A-delta, faiblement myélinisées, elle est à l'origine du besoin modéré (afférences vésicales) ou imminent (afférences urétrales) de miction. L'information est véhiculée par les nerfs splanchniques pelviens (ou nerfs érecteurs) et les nerfs pudendaux pour remonter au cortex par les faisceaux de Goll et Burdach (18).

De plus, la vessie et l'urètre perçoivent une **sensibilité extéroceptive**, captée par les chémorécepteurs. Il s'agit de la sensibilité à la douleur et à la température pour la vessie, et à la douleur, température et au toucher pour l'urètre. Elle est transmise par des fibres de type C amyéliniques. Possédant un seuil de sensibilité élevé, les fibres C sont normalement inactives et sont appelées fibres silencieuses. On connaît leur rôle dans le réflexe mictionnel chez l'enfant et le patient neurologique mais leur rôle chez l'adulte sain est encore discuté (19)(20). Ici, l'information est véhiculée par les nerfs hypogastriques et remonte au cortex par les faisceaux spino-thalamiques.

2.4 Le cycle continence – miction

Il existe de nombreuses connections à l'étage périphérique et central entre le système nerveux végétatif vésical et somatique sphinctérien. Le système parasympathique induit une inhibition réciproque sur le système sympathique et somatique. Pendant la phase de remplissage, les neurones moteurs du sphincter strié sont activés par les afférents vésicaux. Le remplissage expérimental de la vessie s'accompagne d'une augmentation de l'activité

électromyographique (EMG) du sphincter strié urétral. Inversement, la contraction vésicale induit un relâchement sphinctérien et la contraction volontaire du sphincter strié inhibe la contraction vésicale et le besoin d'uriner. Ce réflexe sacré peut être modulé par un contrôle supra-spinal (centres corticaux) facilité par l'activation des récepteurs sérotoninergiques.

- *Le remplissage vésical*

Lors de la phase de remplissage, le muscle vésical visco-élastique se distend progressivement pour contenir la quantité croissante d'urine. Dans les conditions physiologiques de remplissage, c'est la composante visqueuse qui supporte la déformation de la vessie sans augmentation de pression. La composante élastique, quant à elle, corrige la déformation après la vidange vésicale. Le tout est sous la dépendance du taux de collagène et de fibres élastiques réparties dans le muscle.

Durant cette phase, l'appareil sphinctérien urétral est fermé, ce qui permet à la vessie de jouer son rôle de réservoir. Cependant, la vessie n'est pas une simple poche élastique. La cystomanométrie, qui permet de mesurer la pression interne de la vessie, montre que la relation pression-volume n'est pas linéaire. **Quand le volume augmente régulièrement, la pression augmente par paliers. Ce sont donc les fibres musculaires lisses qui adaptent leur tonus musculaire.** Lorsque la pression intravésicale atteint 20 à 25 cm d'eau (ou 20 à 25 g/cm²), la sensation de réplétion vésicale devient pénible, voire douloureuse et la miction est impérieuse. La contention (le fait de retenir son urine) dépend du fait que le tonus du sphincter lisse est supérieur à celui du détrusor. Si ces tonus s'inversent, il y a fuite urinaire.

- *Le réflexe mictionnel et le contrôle volontaire*

Le fait d'uriner est un acte fréquent et naturel, mais qui dépend en réalité de nombreux facteurs qui permettent son déclenchement mais aussi son achèvement. C'est un volume

d'environ 300 ml (bien davantage si le sphincter strié est maintenu volontairement contracté) qui déclenche l'envie d'uriner, grâce à des récepteurs de pression ou barorécepteurs présents dans l'épaisseur de la vessie. Pour que l'exonération (le fait de vider la vessie) soit complète, c'est une histoire de pression. Il faut que le tonus du détrusor reste supérieur à celui des sphincters pendant toute la durée de la miction. C'est le système nerveux et les nerfs érecteurs qui commandent cette contraction réflexe, mais aussi agissent par traction latérale sur les sphincters pour permettre leur ouverture.

Lors de la vidange de la vessie, obtenue par contraction de la vessie, le muscle se raccourcit. La contraction est optimum pour un certain degré d'étirement. Cela signifie qu'un muscle insuffisamment ou trop étiré perd de sa puissance contractile. Ainsi, la miction est de moins bonne qualité si le remplissage vésical est insuffisant ou si la distension a été trop importante.

La physiologie de la miction se déroule chronologiquement par :

1. L'atteinte de la capacité physiologique (300 mL) ;
2. Les récepteurs à l'étirement de la paroi vésicale qui transmettent des influx nerveux aux centres cérébraux supérieurs qui nous informent de l'envie d'uriner ;
3. La contraction du détrusor et le relâchement du sphincter lisse ;
4. Le relâchement volontaire du sphincter externe, sous le contrôle de la volonté, par l'intermédiaire des nerfs moteurs somatiques.

Le bon fonctionnement des structures du bas appareil urinaire impose l'intégrité du système nerveux central et périphérique, somatique et neurovégétatif qui assurent l'innervation des structures anatomiques, mais aussi la régulation et le contrôle du fonctionnement du bas appareil urinaire.

CHAPITRE II : LE SYNDROME CLINIQUE D'HYPERACTIVITE VESICALE (SCHV)

1 LA DEFINITION ET LES SYMPTOMES

1.1 La définition

Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est défini, selon *l'International Continence Society (ICS)*, par des urgenteries, avec ou sans incontinence urinaire, en général associées à une pollakiurie et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou d'une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes (21).

Parmi les symptômes de l'hyperactivité vésicale, l'urgenterie occupe le statut de « symptôme-pivot » puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés (Figure 9).

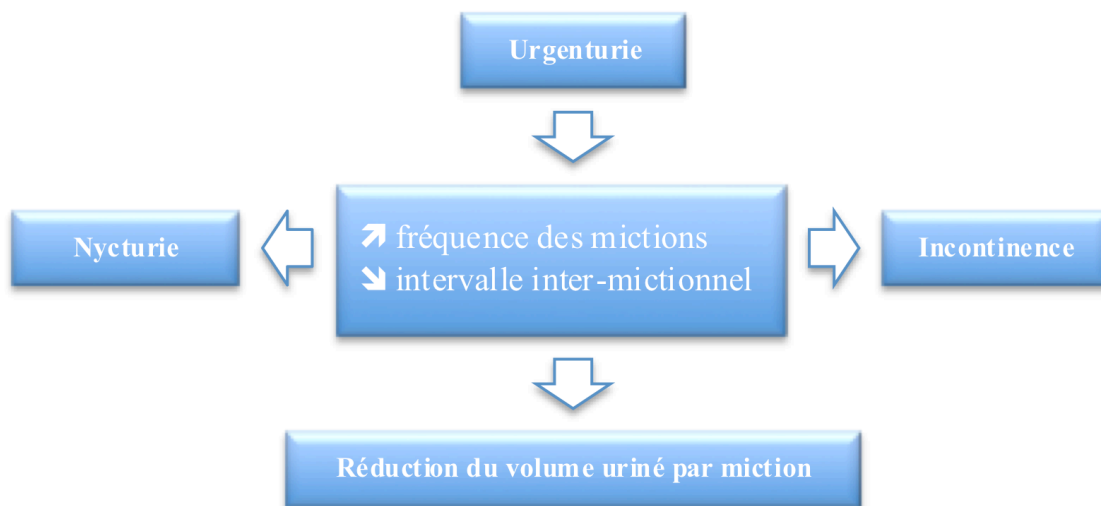


Figure 9 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale (22)

De plus, le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est généralement associé (mais non obligatoirement) à la démonstration manométrique de contractions involontaires du détrusor appelée hyperactivité détrusorienne.

Autres termes retrouvés dans la littérature : vessie hyperactive, instabilité vésicale, vessie instable.

1.2 Les symptômes

○ *L'urgenterie*

L'impériosité mictionnelle ou urgenterie (néologisme construit d'après la terminologie anglo-saxonne) est la survenue d'un besoin urgent, soudain et irrépressible d'uriner, difficile ou impossible de différer. Il s'agit d'un besoin anormal de par sa brutalité et son intensité, différent du besoin normal qui devient progressivement pressant. L'urgenterie peut entraîner une perte involontaire d'urines, on parlera alors d'incontinence par urgenterie. Comme nous venons de le voir dans la définition du SCHV, l'urgenterie est le symptôme-pivot de l'hyperactivité vésicale, souvent associée à une pollakiurie diurne et/ou nocturne (Figure 9). Une urgenterie peut être déclenchée par des stimulations sensorielles tel que le froid, l'eau qui coule ou survenant lors de stimulations psycho-émotionnelles (frayeur, orgasme, fou rire, etc.) ou encore le retour au domicile (syndrome de la clef dans la serrure). L'urgenterie peut également être provoquée par toute cause d'irritation vésicale (tumeur vésicale, calcul, bilharziose, corps étranger...).

○ *L'incontinence urinaire par urgenterie*

L'incontinence par urgenterie est une fuite involontaire d'urines accompagnée ou immédiatement précédée par le besoin urgent d'uriner. Cette fuite peut être de petit volume jusqu'à une fuite abondante avec miction complète. L'incontinence par urgenterie se

distingue de l'incontinence d'effort qui, comme son nom l'indique, est consécutive à un effort, même modeste (toux, éternuement, d'une manière générale, toute activité physique susceptible d'augmenter la pression intra-abdominale) et qui n'est pas précédée par le besoin d'uriner. Certaines personnes peuvent présenter une incontinence mixte avec des écoulements involontaires d'urines liés à l'urgence mictionnelle ou à l'effort.

Une hyperactivité détrusorienne est retrouvée dans 58% des cas de SCHV avec incontinence urinaire par urgenturie (23). De plus, c'est la première cause d'incontinence urinaire chez les personnes âgées. Cependant, l'hyperactivité détrusorienne n'explique pas, à elle seule, l'incontinence urinaire par urgenturie qui reste donc un symptôme clinique en dehors de toute épreuve urodynamique.

- ***La pollakiurie***

La pollakiurie se définit par une fréquence anormalement élevée des mictions, sans pour autant que la quantité d'urines journalières soit augmentée. On parle habituellement de pollakiurie au-delà de 8 mictions sur une période de 24 heures ou de la nécessité de se lever plus d'une fois par nuit pour uriner, auquel cas on parle de pollakiurie nocturne.

- ***La nycturie***

La nycturie est définie par l'ICS comme la plainte d'un patient d'avoir à se réveiller une ou plusieurs fois au cours de la nuit pour uriner, chaque miction étant précédée et suivie d'une période de sommeil. La conséquence directe de la nycturie est la perte de qualité du sommeil.

2 L'ETIOLOGIE

On distingue habituellement deux types d'hyperactivité vésicale : l'hyperactivité vésicale neurogène, secondaire à une affection neurologique connue et l'hyperactivité vésicale idiopathique, sans étiologie retrouvée.

2.1 L'hyperactivité vésicale neurogène

Dans certains cas, l'hyperactivité vésicale est secondaire à une atteinte des voies ou des centres de contrôle de la vessie au niveau du système nerveux central. La maladie de Parkinson, l'accident cardio-vasculaire, la sclérose en plaques et la lésion médullaire traumatique sont des maladies neurologiques centrales connues pour être à l'origine d'une hyperactivité vésicale.

Nous avons vu que le bon fonctionnement des structures vésicales et sphinctériennes impose l'intégrité du système nerveux central et périphérique. Ainsi, toute lésion d'un des éléments de ce système entraînera une dysfonction de l'appareil vésico-sphinctérien à l'origine de troubles urinaires. Ces troubles varient selon le niveau de l'atteinte, on parlera soit de vessies neurologiques centrales, soit de vessies neurologiques périphériques. Les vessies neurologiques centrales s'observent en cas de lésions survenant au niveau de la moelle épinière au-dessus du centre de la vessie (centres médullaires sacrés / noyau de Budge) de telle sorte que le réflexe mictionnel est conservé. Les vessies neurologiques périphériques, quant à elles, résultent d'une lésion bloquant l'arc réflexe mictionnel. Cela se traduit par une disparition des mictions (vessie acontractile) et de la sensation du besoin d'uriner. Seules les vessies neurologiques centrales se traduiront cliniquement par une hyperactivité vésicale associant des mictions involontaires **sans sensation de besoin**. La vessie se remplit et se vide automatiquement.

2.2 L'hyperactivité vésicale idiopathique

Le caractère idiopathique d'une hyperactivité vésicale est défini par l'absence de cause infectieuse, urologique et neurologique. Il faut savoir que **90% des hyperactivités vésicales sont idiopathiques** (24).

L'hyperactivité vésicale idiopathique est une entité clinique, syndromique, basée sur la présence d'urgenterie en l'absence de cause évidente (notamment neurologique) après un bilan diagnostique standard. Chez l'homme, celle-ci est le plus souvent intégrée dans les symptômes du bas appareil urinaire d'origine non neurologique, comme la composante principale des troubles de remplissage. Actuellement, et notamment dans une optique thérapeutique, il est habituel de distinguer chez l'homme les cas d'hyperactivité vésicale avec obstruction sous-vésicale d'origine prostatique et les hyperactivités vésicales idiopathiques isolées.

Dans les autres "étiologies" retrouvées, on trouve les causes locales : des phénomènes d'irritation ou d'obstruction vésicale peuvent être à l'origine de troubles urinaires assimilables à une hyperactivité vésicale. Une irritation vésicale peut survenir lors d'une infection urinaire, d'un polype vésical, d'une lithiase (calculs vésicaux) ou d'une inflammation de voisinage comme un diverticule sigmoïdien ou une salpingite (chez la femme). Une hyperactivité vésicale peut aussi être secondaire à une obstruction vésicale comme une sténose urétrale, une hypertrophie bénigne de la prostate (chez l'homme), un prolapsus (descente d'organes chez la femme) ou une tumeur.

Lors du diagnostic d'une hyperactivité vésicale, le médecin doit s'assurer que le patient ne souffre pas d'un de ces cas d'irritation ou d'obstruction vésicale, car le traitement de l'hyperactivité vésicale seul serait alors insuffisant et ne permettrait pas d'éradiquer la cause première des symptômes d'hyperactivité vésicale.

3 LA PHYSIOPATHOLOGIE

L'ensemble des symptômes liés au SCHV a longtemps été compris comme la résultante d'une augmentation de la contractilité vésicale (hyperactivité détrusorienne) dont la médiation cholinergique a pour effet de stimuler les récepteurs muscariniques du détrusor. Les modèles animaux n'étudient pas le symptôme « urgenturie », mais les contractions détrusoriennes. Ainsi, les mécanismes physiopathologiques du SCHV ont, jusqu'à récemment, été abordés sur la base d'une classification exclusivement manométrique des anomalies de l'activité du détrusor, distinguant les mécanismes consécutifs aux lésions neurologiques des autres formes d'hyperactivité détrusorienne. Or, une hyperactivité détrusorienne n'est retrouvée que dans 58% des cas de SCHV avec incontinence urinaire par urgenturie (23).

Les données récentes, issues de l'imagerie fonctionnelle chez l'Homme, ont permis de confirmer que l'urgenturie pouvait, d'une part, cliniquement s'exprimer en l'absence de toute hyperactivité détrusorienne démontrable et, d'autre part, qu'elle correspondait à un traitement pathologique des informations sensorielles bien distinct du besoin impérieux (25). La physiopathologie de l'hyperactivité vésicale ne peut donc plus être exclusivement abordée sous l'angle des seuls mécanismes responsables de l'hyperactivité détrusorienne. D'autres mécanismes, à point de départ vésical impliquant des micro-contractions du détrusor et des modifications structurelles du détrusor ou des modifications de l'urothélium et de sa libération de médiateurs sont avancés (26,27). Le rôle de l'intégration centrale des afférences vésicales est également évoqué, notamment par les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle (28). Enfin, les voies descendantes inhibitrices à destinée vésicales du système nerveux central pourraient également jouer un rôle dans la genèse du SCHV, comme c'est le cas dans les pathologies neurologiques centrales telle que la sclérose en plaques. L'hypothèse d'un éventuel dysfonctionnement dans le contrôle neurovégétatif de l'appareil vésico-

sphinctérien dans le SCHV chez la femme a été également avancée. Mais, malgré le rôle fondamental du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) dans le contrôle du cycle continence – miction, peu d'études se sont intéressées à son rôle dans les troubles fonctionnels du bas appareil urinaire (29). Spécifiquement dans le SCHV de la femme, quelques équipes (30–32) ont suggéré un dysfonctionnement du système nerveux autonome, avec des protocoles d'évaluation différents.

4 LES FACTEURS DE RISQUES

4.1 Chez la femme

Le plus souvent, l'hyperactivité vésicale survient sans qu'une cause précise « déclenchante » ne puisse être identifiée. Il existe néanmoins des facteurs favorisant l'apparition de l'hyperactivité vésicale comme :

➤ L'ÂGE

Le vieillissement est un facteur de risque majeur pour l'hyperactivité vésicale :

- **Diminution de l'élasticité** : Avec l'âge, les tissus de la vessie perdent de leur élasticité, ce qui peut réduire la capacité vésicale. Le muscle vésical devient moins favorable à la distension, provoquant une augmentation anormale de la pression dans la vessie lors de son remplissage à l'origine des contractions involontaires du détrusor.
- **Dégénérescence neurologique** : Le vieillissement peut altérer les voies nerveuses contrôlant la vessie, augmentant la fréquence des contractions involontaires.

➤ LES HORMONES

Les fluctuations hormonales, notamment la diminution des œstrogènes, jouent un rôle fondamental :

- **Ménopause** : La réduction des niveaux d'œstrogènes après la ménopause peut entraîner un amincissement de l'épithélium vésical et une diminution du tonus musculaire.
- **Impact sur la vessie et l'urètre** : Les œstrogènes influencent la fonction des muscles de la vessie et de l'urètre, et leur carence peut favoriser l'hyperactivité vésicale en diminuant l'efficacité du sphincter strié urétral et la musculature du plancher pelvien.

➤ LES FACTEURS GYNECOLOGIQUES

Les conditions gynécologiques et les interventions chirurgicales peuvent affecter la fonction vésicale :

- **Grossesse et accouchement** : Ces événements peuvent affaiblir les muscles du plancher pelvien, affectant la régulation de la vessie.
- **Prolapsus des organes pelviens** : Le prolapsus peut modifier la position de la vessie, entraînant des symptômes d'hyperactivité.
- **Chirurgie pelvienne** : Des interventions comme l'hystérectomie peuvent affecter les nerfs et les muscles autour de la vessie.

➤ LE MODE DE VIE

Certains aspects du mode de vie peuvent contribuer à l'hyperactivité vésicale :

- **Obésité** : L'excès de poids augmente la pression intra-abdominale, ce qui peut affecter la fonction vésicale.
- **Consommation de caféine et d'alcool** : Ces substances sont diurétiques et irritantes pour la vessie, augmentant la fréquence des contractions vésicales.
- **Aliments épicés** : Ils peuvent irriter la vessie.
- **Boissons gazeuses** : Elles contiennent souvent de la caféine ou d'autres irritants vésicaux.

➤ LES FACTEURS MEDICAUX

Des conditions médicales et des médicaments peuvent influencer l'hyperactivité vésicale :

- **Diabète** : Le diabète peut entraîner des neuropathies, affectant le contrôle vésical.
- **Infections urinaires** : Les infections récurrentes peuvent irriter la vessie, provoquant des symptômes d'hyperactivité.
- **Médicaments** : Certains médicaments, comme les diurétiques, peuvent augmenter la production d'urine et les contractions vésicales.

➤ LES FACTEURS NEUROLOGIQUES

Les troubles neurologiques peuvent affecter le contrôle de la vessie :

- **Accidents Vasculaires Cérébraux** : Un AVC peut endommager les centres de contrôle urinaire dans le cerveau.
- **Maladies neurologiques** : Des conditions comme la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson peuvent altérer la transmission nerveuse à la vessie.

➤ LES FACTEURS COMPORTEMENTAUX

Le comportement et les habitudes urinaires peuvent jouer un rôle :

- **Habitudes mictionnelles** : Des habitudes comme aller aux toilettes par précaution peuvent entraîner une diminution de la capacité vésicale et une sensibilisation accrue.
- **Stress et anxiété** : Le stress peut augmenter l'activité sympathique, influençant les contractions vésicales.

➤ LA GENETIQUE ET LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

Des prédispositions génétiques et des antécédents familiaux peuvent aussi jouer un rôle, une histoire familiale de troubles urinaires peut augmenter le risque.

En conclusion, l'hyperactivité vésicale chez les femmes est le résultat d'une interaction complexe entre l'âge, les hormones, les facteurs gynécologiques, le mode de vie, les

conditions médicales, et les facteurs neurologiques et comportementaux. Une approche intégrée tenant compte de ces divers facteurs est essentielle pour le diagnostic et la gestion efficace de cette condition.

4.2 Chez l'homme

L'hyperactivité vésicale chez les hommes peut être liée à des anomalies de **la prostate** pour plusieurs raisons :

➤ OBSTRUCTION URINAIRE

La prostate, une glande située sous la vessie et entourant l'urètre, peut augmenter de volume avec l'âge, entraînant une obstruction urinaire. Cette obstruction peut provoquer une hyperactivité vésicale par :

- **Augmentation de la pression urétrale** : La prostate hypertrophiée peut comprimer l'urètre, augmentant la résistance au flux urinaire. La vessie doit donc générer une pression plus élevée pour vider l'urine, ce qui peut entraîner une hyperactivité pour compenser cette résistance.
- **Irritation locale** : L'obstruction peut provoquer une irritation ou inflammation locale de la vessie, ce qui peut stimuler une activité réflexe accrue de la vessie.

➤ CHANGEMENTS STRUCTURELS ET FONCTIONNELS

Les modifications de la prostate peuvent induire des changements structurels et fonctionnels dans la vessie et l'urètre, influençant l'activité vésicale :

- **Hypertrophie musculaire** : L'obstruction prolongée peut entraîner une hypertrophie des muscles de la vessie, ce qui peut augmenter la contractilité et donc la probabilité d'hyperactivité.

- **Altération des récepteurs** : L'inflammation et l'hypertrophie de la prostate peuvent affecter les récepteurs nerveux dans la vessie, modifiant les signaux de contrôle de la miction.

➤ **FACTEURS NEUROLOGIQUES**

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) peut affecter la régulation neurologique de la vessie :

- **Augmentation des signaux sensoriels** : L'obstruction urinaire peut augmenter les signaux sensoriels envoyés au système nerveux central, conduisant à une hyperactivité réflexe de la vessie.
- **Dérèglement des voies neurologiques** : Les changements dans la structure et la fonction de la prostate peuvent entraîner une dérégulation des voies neurologiques contrôlant la miction.

➤ **FACTEURS CHIMIQUES**

L'hypertrophie de la prostate peut être associée à des changements dans les niveaux de certaines substances chimiques et hormones :

- **Inflammation et cytokines** : L'inflammation de la prostate peut libérer des cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires qui peuvent influencer l'activité vésicale.
- **Changements hormonaux** : Les niveaux d'hormones liées à la prostate peuvent affecter la régulation des muscles lisses de la vessie.

En conclusion, les troubles de la prostate, en particulier l'HBP, peuvent influencer de manière significative le fonctionnement de la vessie et contribuer à l'hyperactivité vésicale chez les hommes. Cette relation complexe implique des interactions entre l'obstruction mécanique, les changements fonctionnels de la vessie, la régulation neurologique et les facteurs chimiques (33).

5 LA PREVALENCE

Contrairement aux idées reçues, **l'hyperactivité vésicale touche autant les hommes que les femmes** avec des chiffres à peine inférieurs dans la population masculine (Figure 10). Selon une étude transversale réalisée en 2016 sur un échantillon représentatif de la population adulte en France, la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 14,4% (34). Elle monterait à 16,6% dans la population âgée de plus de 40 ans selon une étude européenne (35). Ces études confirment que la prévalence du SCHV augmente significativement avec l'âge et ce quel que soit le sexe.

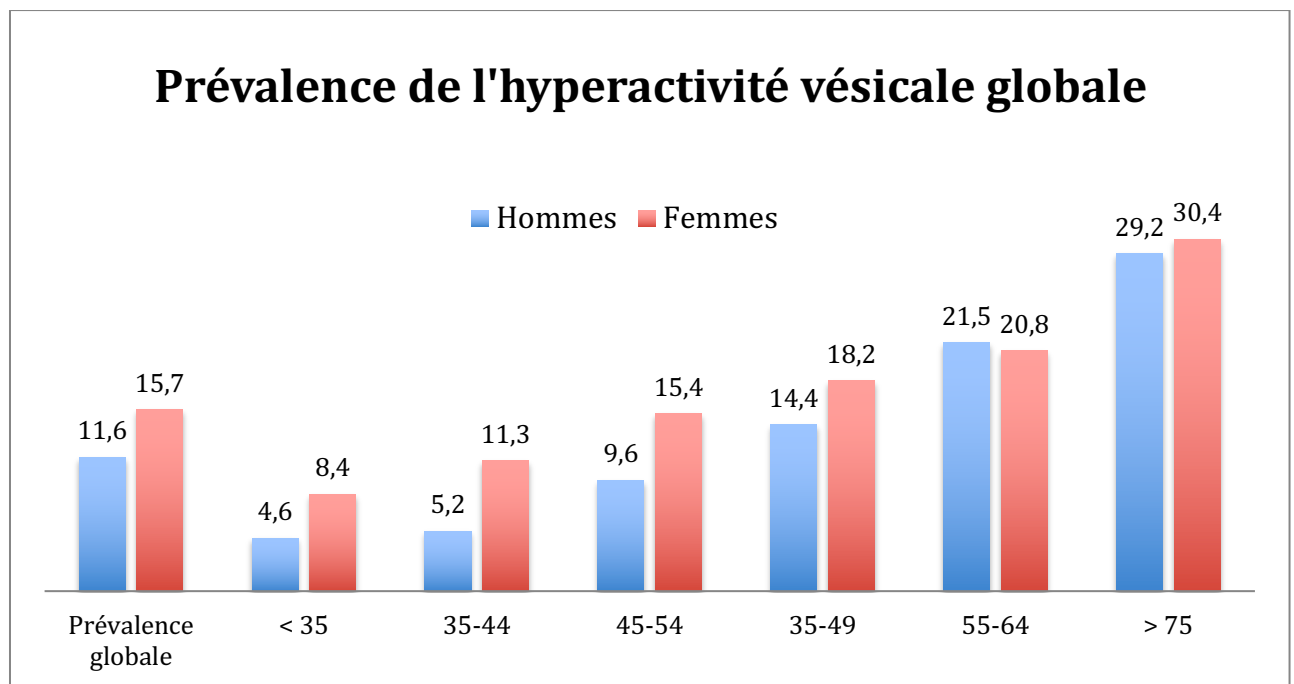


Figure 10 : Diagramme en bâtons représentant la prévalence de l'hyperactivité vésicale globale et selon les classes d'âge chez la population féminine et masculine (34)

Cette dernière étude française (34) a également identifié plusieurs facteurs associés à l'hyperactivité vésicale, notamment des antécédents médicaux tels que la colopathie fonctionnelle, les infections urinaires, l'anxiété/dépression, les maladies neurologiques, l'apnée du sommeil, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le diabète et l'hypertension artérielle.

Des associations significatives ont également été observées entre l'hyperactivité vésicale et des facteurs tels que l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau d'éducation, le statut marital et l'activité professionnelle.

Ce constat est similaire aux Etats-Unis. En 2003, un programme national (« *the National Overactive Bladder Evaluation Program* ») chargé d'évaluer la prévalence de l'hyperactivité vésicale et son impact sur la qualité de vie dans la population âgée de 18 ans et plus, a montré que 16% des hommes et 16,9% des femmes souffraient d'hyperactivité vésicale aux Etats-Unis, soit approximativement 33 millions de personnes atteintes (36). Cependant, bien que l'hyperactivité vésicale touche autant les hommes que les femmes, la nature et la sévérité des symptômes diffèrent entre les deux sexes. Par exemple, chez les femmes, la prévalence de l'incontinence par urgenturie augmente avec l'âge de 2% à 19% avec une augmentation marquée après 44 ans, quand, chez les hommes, elle augmente avec l'âge de 0,3% à 8,9% avec une augmentation marquée après 64 ans. De plus, tout âge confondu, l'hyperactivité vésicale sans incontinence par urgenturie est plus représentée chez les hommes que chez les femmes (37).

6 LE RETENTISSEMENT SUR LA QUALITE DE VIE

De nombreuses études ont évalué l'impact de SCHV sur la qualité de vie, la sexualité et la productivité au travail (38)(39)(40)(41).

Toutes ces études, américaines et européennes principalement, ont conclu que le SCHV avait un retentissement néfaste sur la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Dans leur vie quotidienne, ce retentissement peut s'illustrer par une réduction de l'activité sociale entraînant un isolement social, un état dépressif, une anxiété, par crainte de subir un accident urinaire, et une détérioration de la qualité du sommeil. De plus, les troubles sexuels sont fréquemment rapportés par les personnes atteintes de SCHV (40,41).

Dans son étude, Coyne (42) note que la proportion de dépressions, de soucis professionnels et de troubles sexuels est significativement augmentée dans la population souffrant de SCHV par rapport à un groupe témoin (Tableau 1).

	Témoins	Hyperactivité vésicale
Dépression	3%	11%
Soucis professionnels	12%	24%
Troubles sexuels	2%	15%

Tableau 1 : Impacts du SCHV sur la qualité de vie, la santé mentale et la productivité au travail (42)

Il a également été mis en évidence un retentissement plus marqué sur la qualité de vie et en particulier sur la sexualité de l'hyperactivité vésicale avec incontinence par rapport à l'hyperactivité vésicale sans incontinence. Une personne sur 4 ayant un SCHV avec incontinence rapporte un impact négatif de sa pathologie sur sa vie sexuelle, alors qu'ils ne sont que 14,4% dans les cas de SCHV sans incontinence (43).

On peut noter que les hommes qui souffrent d'hyperactivité vésicale rapportent en revanche beaucoup moins de fuites urinaires que les femmes (16% versus 55%) (43). De plus, chez les femmes souffrant d'incontinence, que ce soit par urgenterie ou à l'effort, 67,7% considéraient que leur pathologie affectait leur qualité de vie. Le retentissement de l'hyperactivité vésicale semble plus marqué que celui de l'incontinence urinaire d'effort, à la fois sur le plan psychologique et sur les dimensions de la vie quotidienne (44).

Les autres conséquences d'un SCHV sont l'augmentation des infections urinaires, des chutes et fractures. Une hyperactivité vésicale est d'ailleurs retrouvée dans 50% des admissions en maisons de retraite.

Enfin, le SCHV génère également des difficultés importantes dans le contexte du travail. En effet, les hommes et les femmes qui en souffrent sont plus susceptibles de ne pas être en mesure de travailler et d'avoir une productivité plus faible en comparaison à une population sans SCHV. La comparaison suggère que la dégradation du travail chez les patients ayant un SCHV est proche de celle rapportée dans d'autres maladies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'asthme (45).

En conclusion, on peut dire que l'hyperactivité vésicale est un syndrome fréquent, chronique, dont la sévérité des symptômes a tendance à s'amplifier dans le temps. Les conséquences sont à la fois physiques, psychiques, sociales, économiques et impactent de manière significative la qualité de vie des patients qui en souffrent (46,47).

La fréquence et le retentissement du SCHV sur l'humeur et la qualité de vie en font un problème de santé publique (48).

MESSAGES CLES DE LA PREMIERE PARTIE

- Le SCHV est défini par la survenue d'urgentes avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associées à une pollakiurie et/ou une nycturie en l'absence d'infection urinaire ou de pathologie locale organique évidente (tumeur, infection, calcul).
- 90% des hyperactivités vésicales sont idiopathiques.
- En France, le SCHV affecte 14% de la population générale (prévalence similaire chez l'homme et la femme) mais la nature et la sévérité des symptômes varient en fonction du sexe et de l'âge. La prévalence augmente significativement avec l'âge.
- Il s'agit d'une pathologie fréquente ayant des conséquences fonctionnelles importantes avec une altération notable de la qualité de vie.

**PARTIE II : DISCUSSION AUTOUR DE LA STRATEGIE
THERAPEUTIQUE**

CHAPITRE I : LES RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

1 QUI SONT-ELLES ET QUELS SONT LEURS RÔLES ?

1.1 L'Association Française d'Urologie (AFU)

Fondée en 1896, par Félix Guyon, son action essentielle se limita pendant longtemps à l'organisation d'un congrès annuel, dont les présidents successifs devenaient membres permanents du conseil d'administration. Plus tard, l'assemblée générale adopta de nouveaux statuts créant notamment un conseil d'administration démocratiquement élu par l'ensemble de ses membres.

Son rôle principal est de promouvoir le développement de l'urologie en France, ainsi que de favoriser l'échange d'informations et de bonnes pratiques entre ses membres. Voici quelques-unes des activités et des missions de l'AFU :

- Formation médicale continue : L'AFU organise des événements, des conférences, des séminaires et des sessions de formation destinés aux professionnels de l'urologie afin de les tenir informés des dernières avancées dans le domaine.
- Recherche et développement : L'association encourage la recherche dans le domaine de l'urologie en fournissant des subventions et des bourses de recherche, en soutenant des projets de recherche et en facilitant la collaboration entre les chercheurs.
- Standards de pratique : L'AFU élabore des recommandations et des lignes directrices pour la pratique de l'urologie en France, visant à assurer des normes élevées de qualité et de sécurité des soins pour les patients.
- Plaidoyer et représentation : L'association représente les intérêts des urologues français auprès des autorités de santé, des organismes gouvernementaux et des autres

organisations médicales. Elle plaide en faveur de politiques de santé favorables à la pratique de l'urologie et à l'amélioration de la prise en charge des patients.

- Communication et sensibilisation : L'AFU communique régulièrement avec ses membres et le grand public pour sensibiliser aux problèmes de santé urologique, fournir des informations sur les traitements disponibles et encourager la prévention des maladies urologiques.

En résumé, l'Association Française d'Urologie joue un rôle essentiel dans la promotion de l'urologie en France, en soutenant la formation médicale, la recherche, les bonnes pratiques, le plaidoyer et la sensibilisation.

1.2 The European Association of Urology (EAU)

L'European Association of Urology (EAU) a été fondée en 1971. Depuis, elle est devenue l'une des principales organisations médicales dans le domaine de l'urologie en Europe, jouant un rôle important dans la formation et l'éducation pour les professionnels de l'urologie afin de maintenir et d'améliorer leurs compétences et leurs connaissances, la recherche et le développement en soutenant l'innovation et en encourageant la collaboration entre les chercheurs mais aussi en finançant des projets de recherche et en facilitant la diffusion des connaissances scientifiques.

L'EAU élabore des lignes directrices et des protocoles cliniques fondés sur des preuves pour le diagnostic, le traitement et la prise en charge des maladies urologiques. Ces directives aident les médecins à fournir des soins de qualité et fondés sur des données probantes à leurs patients.

Également, l'EAU représente les intérêts des urologues européens au niveau national et international. Elle plaide en faveur de l'amélioration des normes de soins urologiques, de

l'accès aux traitements et des politiques de santé favorables aux patients atteints de maladies urologiques.

Enfin, l'EAU offre aux professionnels de l'urologie des opportunités de réseautage et d'échange d'expertise à travers ses événements, ses forums en ligne et ses publications.

Pour conclure, nous venons de voir que l'EAU joue un rôle crucial dans la promotion de l'excellence clinique, de la recherche et de l'éducation dans le domaine de l'urologie en Europe.

1.3 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a été créé en avril 1999 en Angleterre. Son rôle principal est de fournir des conseils basés sur des preuves sur les meilleures pratiques de soins de santé. Cela inclut l'élaboration de directives cliniques, l'évaluation de l'efficacité et du rapport coût-efficacité des traitements, des médicaments et des technologies de santé, ainsi que la fourniture de conseils aux professionnels de la santé, aux décideurs politiques et au public sur les meilleures options de soins de santé. En résumé, NICE agit comme un organisme consultatif indépendant chargé de promouvoir la qualité, l'efficacité et l'équité dans le système de santé au Royaume-Uni.

1.4 The American Urological Association (AUA)

L'American Urological Association (AUA) a été fondée en 1902. Elle est l'une des principales organisations professionnelles pour les urologues aux États-Unis. Ses missions comprennent :

- La promotion de la recherche et de l'éducation dans le domaine de l'urologie.
- Le développement et publication de lignes directrices cliniques pour la pratique de l'urologie.
- La défense des intérêts professionnels des urologues.

- La fourniture de ressources éducatives et de formation continue pour les professionnels de l'urologie.
- La sensibilisation du public aux questions de santé urologique.
- La promotion des normes de soins et de pratiques éthiques dans le domaine de l'urologie.
- La collaboration avec d'autres organisations médicales et institutions de recherche pour faire progresser le domaine de l'urologie.

Grâce à ses efforts continus, l'AUA contribue à améliorer la qualité des soins urologiques et à faire progresser la compréhension et le traitement des maladies urologiques.

2 QUELLES SONT LEURS RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS ?

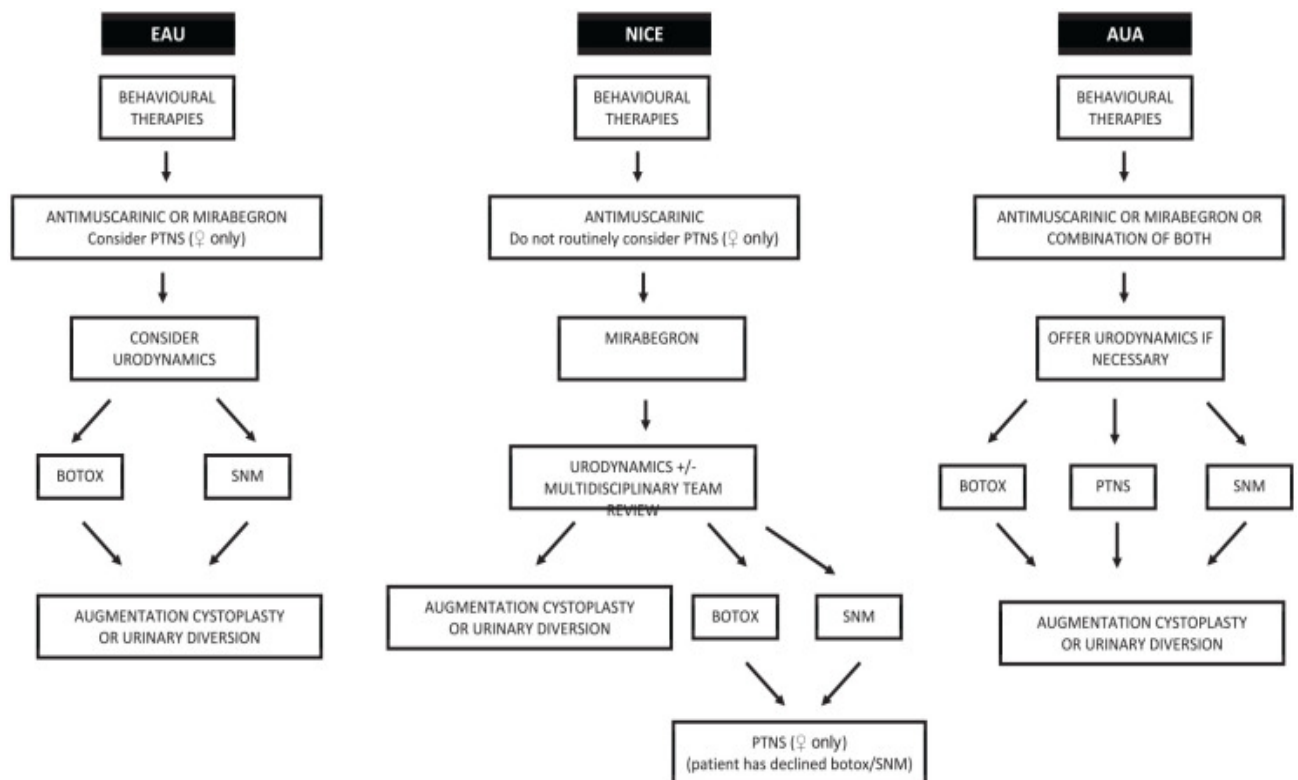


Figure 11 : Comparaison des guidelines de l'EAU, NICE et AUA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale (49)

EAU: European Association of Urology; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AUA: American Urological Association; PTNS: stimulation du nerf tibial postérieur; SNM: neuromodulation sacrée

Il existe actuellement de nombreux traitements disponibles pour la prise en charge de l'hyperactivité vésicale. A ce jour, les algorithmes de traitement de l'hyperactivité vésicale sont essentiellement verticaux avec des prises en charges graduelles, basées sur l'invasivité des solutions proposées. Sur la figure 11 ainsi que dans les recommandations de l'AFU, on peut noter un consensus dans les lignes directrices cliniques suggérant un traitement via une approche multidisciplinaire comprenant une thérapie comportementale et une pharmacothérapie, pouvant être initiée en soins de premières lignes, avec référence aux services spécialisés chez les patients réfractaires à ces traitements.

On privilégiera toujours une approche conservatrice et non invasive dans un premier temps. Néanmoins les injections de toxine botulique A intradétrusorienne et la neuromodulation sacrée offrent un traitement sûr et efficace pour l'hyperactivité vésicale réfractaire. La stimulation nerveuse tibiale percutanée reste disponible et efficace, avec peu d'effets indésirables, dans un groupe de patients sélectionnés. Toutefois la place de ces traitements dits « mini-invasifs » n'est pas encore clairement définie bien qu'ils constituent à la fois une alternative aux traitements médicamenteux (particulièrement en cas de mauvaise tolérance) et aux traitements chirurgicaux de dernière intention (en particulier en cas de sujet fragile ou en cas de contre-indication opératoire). La cystoplastie d'agrandissement et la dérivation urinaire, quant à elles, restent des solutions à utiliser en dernier recours face à une hyperactivité vésicale récurrente et réfractaire aux traitements conservateurs, perturbant de façon notable la qualité de vie des patients concernés.

Malheureusement, nous verrons qu'il existe un taux élevé d'insatisfaction des patients et d'abandon dans tous les traitements, ce qui souligne le besoin de thérapies émergentes dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale.

CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS DE PREMIERE ET SECONDE LIGNE

1 TRAITEMENTS COMPORTEMENTAUX

1.1 Les mesures hygiéno-diététiques

Les premières mesures hygiéno-diététiques associent la régulation des apports liquidiens, le choix de certains aliments et boissons mais aussi la perte de poids, le cas échéant (IMC supérieure ou égale à 30) (50)(51). Au niveau des boissons, il s'agit de diminuer les volumes de liquides au cours de la journée (principalement en fin d'après-midi en cas de nycturie) et de modifier leur nature afin de limiter notamment les produits excitants tels que la théine, la caféine ou les boissons gazeuses. Attention, contrairement à ce que l'on pourrait penser, il est important de boire suffisamment. En effet, une hydratation insuffisante rend les urines irritantes pour la vessie et augmente la fréquence des envies d'uriner.

À ce jour, le traitement de la constipation n'a pas fait la preuve de son efficacité sur l'hyperactivité vésicale bien qu'il soit de notoriété publique de lutter contre cette dernière, responsable d'une irritation vésicale et d'une augmentation des contractions abdominales fragilisant la vessie.

Concernant le tabagisme, même si un lien entre ce dernier et l'hyperactivité vésicale a été clairement démontré, son arrêt semble n'avoir qu'un effet limité sur la symptomatologie (52).

Pour simplifier, les principales mesures hygiéno-diététiques à respecter sont :

- la diminution des apports hydriques,
- la diminution de la consommation de caféine,
- la diminution de la consommation de sodas,
- l'éviction de jus de fruits acides,
- l'éviction d'une alimentation salée, épicée et acide,

- l'alcalinisation des urines par régime,
- la supplémentation en vitamine D,
- la perte de poids en cas d'IMC supérieur à 30.

Bien que les gains sur les symptômes clés du SCHV (urgenterie, fuite sur urgence) sont difficiles à déterminer, ces conseils constituent une prise en charge de première ligne, avec les autres thérapies non médicamenteuses comme la rééducation psycho-comportementale et rééducation pelvienne (rééducation périnéo-sphinctérienne), qui constituent des stratégies non invasives devant être mises en place avant le recours à un traitement pharmacologique.

1.2 La rééducation psycho-comportementale

Les mesures comportementales ont pour objectif de modifier les habitudes mictionnelles. Elles sont basées sur des techniques de réentraînement vésical et de reprogrammation. Le réentraînement vésical consiste à augmenter le délai entre la survenue du besoin urgent et la miction alors que la reprogrammation mictionnelle consiste à uriner à des heures prédéfinies. Cette rééducation comportementale a surtout été étudiée dans la population âgée et se base sur le calendrier mictionnel qui devra être réalisé tout au long du traitement.

Il est important que le patient ait une éducation bien conduite pour que ces techniques soient efficaces. Dans certains cas, en particulier chez les patients ayant des fonctions cognitives diminuées, un accompagnement par des aidants ou des soignants peut être nécessaire. De même, de nos jours, des applications sont disponibles ou en cours de développement afin d'accompagner ces patients. Il a été montré que la rééducation comportementale était efficace à condition d'être assidue et de la poursuivre sur une durée d'au moins six semaines afin de pouvoir restaurer un meilleur contrôle cortical de la miction (53).

1.3 La rééducation périnéo-sphinctérienne

La rééducation du périnée peut être proposée aux femmes et aux hommes souffrant d'une incontinence urinaire par urgenturie. La rééducation périnéale ne comporte aucun risque et peut être réalisée à tout âge. Elle permet de renforcer les muscles du plancher pelvien qui soutiennent la vessie, mais également d'apprendre à repérer le moment où survient le besoin urgent d'uriner et d'apprendre à effectuer une contraction du périnée pour bloquer ce besoin.

La rééducation périnéale se pratique chez un kinésithérapeute spécialisé en rééducation périnéale, un médecin rééducateur ou une sage-femme. Il existe différentes techniques de rééducation du périnée qui sont en général associées :

- La rééducation manuelle intravaginale : le rééducateur aide à prendre conscience de la musculature périnéale et apprend comment réaliser efficacement des exercices périnéaux.
- Les exercices du plancher pelvien : ces exercices visent à renforcer les muscles du plancher pelvien. Ils doivent être réalisés régulièrement à domicile.
- L'électrostimulation : c'est une méthode passive utilisée lorsque le périnée n'est pas assez musclé. Une petite sonde fait passer un très léger courant électrique provoquant une contraction indolore des muscles pelviens visant à renforcer la musculature du plancher pelvien.
- Le « biofeedback périnéal » : il s'agit d'une méthode active qui permet de renforcer la musculature en visualisant en direct sur un écran les contractions provoquées, permettant ainsi d'apprendre à ajuster l'intensité de celles-ci.

En général, 10 à 20 séances de rééducation suffisent pour retrouver du tonus mais leur efficacité sur le long terme dépendra beaucoup de l'assiduité à poursuivre seul(e) les exercices à domicile.

2 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

2.1 Les anticholinergiques antimuscariniques

Les antagonistes des récepteurs muscariniques ou les antimuscariniques, aussi appelés « anticholinergiques », constituent la pierre angulaire du traitement de l'hyperactivité vésicale. Sur les neuf molécules disponibles dans le monde, cinq ont une autorisation de mise sur le marché en France et quatre sont toujours commercialisées (oxybutinine, chlorure de tropium, solifénacine et fésotérodine). Bien que regroupées dans une même classe thérapeutique, elles ont des profils pharmacologiques très différents avec pour conséquence des effets secondaires potentiels et des fréquences et modalités d'administration spécifiques (Tableau 2).

Tous les anticholinergiques ont prouvé leur efficacité clinique par rapport au placebo (54–57) mais il faut toutefois souligner que les critères de jugement de ces études étaient le plus souvent le nombre de mictions par 24h ainsi que le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie. Cela constitue une limite dans la mesure où le symptôme-pivot de l'hyperactivité vésicale est l'urgenturie (qu'il y ait ou non incontinence). Cependant, l'impression de guérison chez les patients traités était supérieure au groupe placebo (respectivement 56% versus 41%) (58).

DCI	Nom de marque	Laboratoire	Générique	Mode d'administration et posologie	Date de l'AMM	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge oui/non
Oxybutynine, 5 mg	DITROPAN®	Cheplapharm Arzneimittel GmbH	Oui	Comprimés per os 5 mg, 1 à 3 fois/j	1984	Faible	Inexistant	Oui 30%
Tropium, 20 mg	CERIS®	Laboratoires Madaus	Oui	Comprimés per os à jeun avant les repas 20 mg x2/j	1999	Modéré	IV (mineur) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN®	Oui 30%
Solifénacine, 5 et 10 mg	VESICARE®	Astellas Pharma	Oui	Comprimés per os pendant ou hors des repas 5 à 10 mg/j	2004	Modéré	IV (mineur) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN®	Oui 30%
Fésotérodine, 4 et 8 mg	TOVIAZ®	Pfizer	Oui	Comprimés per os pendant ou hors des repas 4 à 8 mg/j	2007	Modéré	IV (mineur) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN®	Oui 30%
Toltérodine, 2 mg	DETRUSITOL®	Viartis up	Non	Comprimés per os au cours des repas 2 mg x2/j	1998	Non disponible	Non disponible	Non remboursé sécurité sociale

Tableau 2 : Les anticholinergiques sur le marché français

2.1.1 La cible : les récepteurs muscariniques

Comme nous avons pu le voir, le détrusor est richement innervé de fibres cholinergiques (racines S2-24). Mêmes si les sous-types M2 sont les plus nombreux ($M2/M3 = 2$), ce sont les récepteurs M3 qui sont essentiellement responsables de la contraction vésicale par l'hydrolyse des phosphoinositides. L'analyse moléculaire a révélé l'existence de cinq gènes de récepteurs muscariniques chez le rat et l'homme. Ils correspondent aux cinq sous-types M1, M2, M3, M4 et M5. Chaque sous-type est présent dans un ou plusieurs organes (Tableau 3) (59).

M ₁	Cerveau (cortex, hippocampe), ganglions sympathiques et glandes. Son inhibition peut entraîner des troubles cognitifs et une perte de mémoire.
M ₂	Cœur, muscle lisse, cerveau. Son inhibition peut provoquer une prolongation de l'intervalle QT, ce qui risque d'entraîner de l'arythmie et de la tachycardie.
M ₃	Muscle lisse, glandes et cerveau. Son inhibition peut entraîner une sécheresse buccale, de la constipation et des troubles de la vision.
M ₄	Cerveau. Son inhibition peut entraîner des troubles cognitifs.
M ₅	Hippocampe et autres zones du cerveau (substance grise), œil. Son inhibition peut entraîner des troubles cognitifs.

Tableau 3 : Cinq sous-types de récepteurs muscariniques présents dans un ou plusieurs organes chez le rat et l'homme (59)

Nous allons le voir les anticholinergiques inhibent l'excitation des récepteurs muscariniques postjonctionnels (M2, M3) dans le détrusor, ce qui se traduit sur le plan clinique par une diminution de l'urgenterie, de la pollakiurie et de l'incontinence par urgenterie. Sur le plan urodynamique, il s'ensuit une augmentation de la capacité et de la compliance vésicales ainsi qu'une diminution de la pression urétrale maximale et du résidu postmictionnel.

Seulement outre leur action sur le détrusor, les anticholinergiques agissent également sur d'autres organes, ce qui explique leurs effets secondaires (60).

2.1.2 Les voies pharmacologiques activée(s) / inhibée(s)

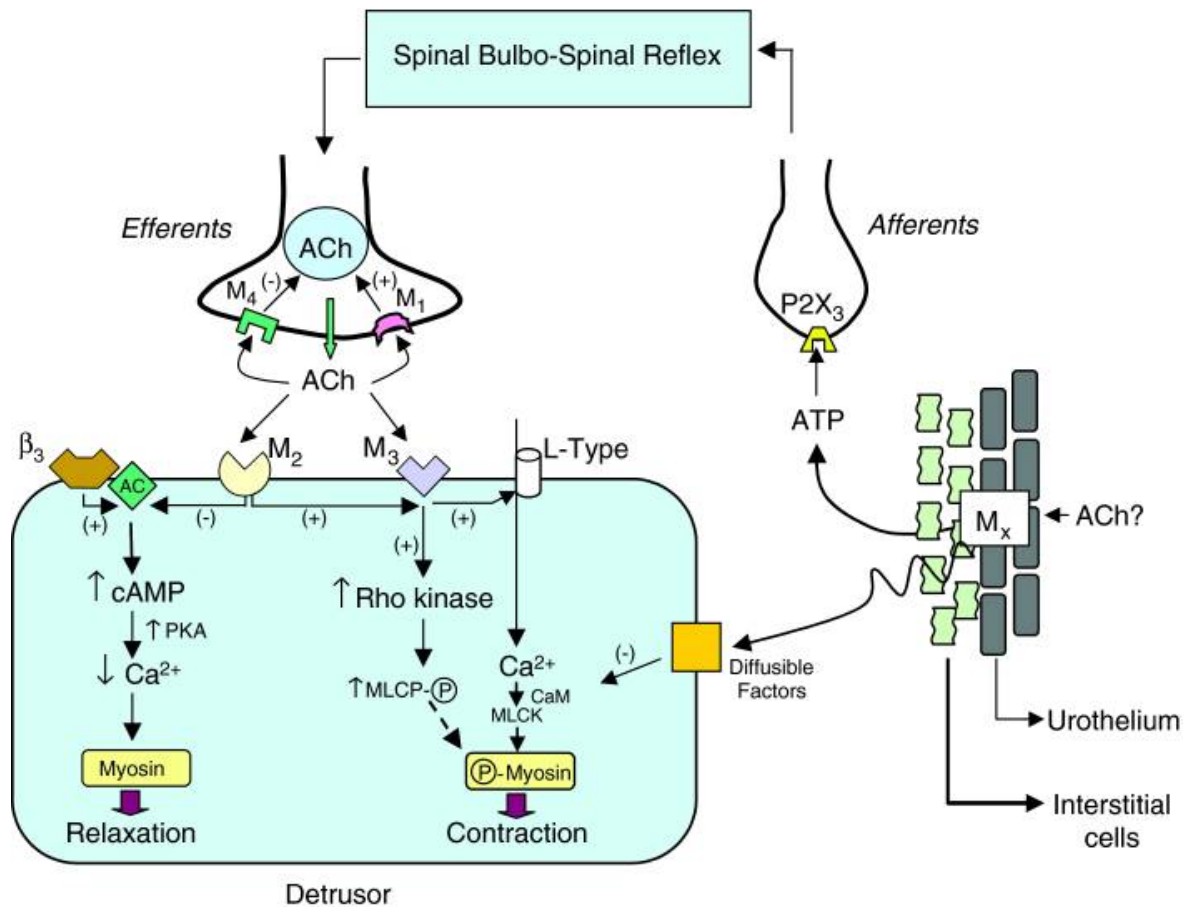


Figure 12 : Rôle des différents sous-types de récepteurs muscariniques dans la régulation des contractions détrusoriennes (60)

La contraction du détrusor est dépendante de l'état de phosphorylation des filaments de myosine. La libération d'acétylcholine par les neurones parasympathiques post-ganglionnaires est régulée par les récepteurs M1 facilitateurs et M4 inhibiteurs pré-jonctionnels. L'acétylcholine active les récepteurs M3 dans le détrusor produisant ainsi une « contraction directe » en permettant l'entrée de calcium extracellulaire dans les cellules musculaires lisses du détrusor à travers les canaux ioniques calciques. L'interaction entre le calcium et la calmoduline active la kinase des chaînes légères de myosine (MLCK), entraînant la contraction du détrusor. L'activation des récepteurs M3 active également la Rho kinase qui

inhibe la phosphatase des chaînes légères de myosine (MLCP) et prolonge donc la contraction du détrusor (Figure 12).

Les récepteurs M2 peuvent moduler l'action des récepteurs M3 par un mécanisme encore mal connu. L'activation des récepteurs M2 par l'acétylcholine inhibe l'adénylate cyclase (AC) permettant ainsi une « contraction indirecte » du détrusor en inhibant la voie de signalisation des β_3 adrénergiques AMP cyclique dépendante à l'origine de la relaxation du détrusor.

L'acétylcholine produite par les neurones ou provenant d'une autre source peut potentiellement activer un autre sous-type de récepteurs muscariniques (Mx, sous-type inconnu) présents dans l'urothélium ou dans les cellules interstitielles sous-urothéliales permettant la libération d'ATP pouvant à son tour exciter les nerfs afférents via des récepteurs P2X3. L'activation de ces sous-types inconnus de récepteurs muscariniques peut également être à l'origine de la libération de facteurs diffusibles produits par les cellules urothéliales et sous urothéliales pouvant réguler indirectement la contraction du détrusor (Figure 12).

2.1.3 Efficacité des anticholinergiques

	Réduction du nombre de mictions /24h	Réduction des épisodes d'incontinence/ 24h	Réduction du nombre d'urgenteries /24h	Réduction du nombre d'urgenteries avec fuite /24h	Réduction du nombre d'épisodes de nycturie /24h	Amélioration des symptômes selon les patients
Fésotérodine 4mg	Vert	Gris	Vert	Vert	Rouge	Vert
Fésotérodine 8mg	Vert	Gris	Vert	Vert	Vert	Vert
Solifénacine 5mg	Vert	Vert	Vert	Vert	Rouge	Gris
Solifénacine 10mg	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Solifénacine 20mg	Rouge	Rouge	Rouge	Gris	Gris	Gris
Oxybutynine LI 2,5mg	Rouge	Gris	Gris	Gris	Gris	Gris
Oxybutynine LI 7,5mg	Rouge	Gris	Rouge	Gris	Gris	Gris
Oxybutynine LI 10mg	Vert	Rouge	Vert	Rouge	Gris	Vert
Oxybutynine LI 15mg	Vert	Rouge	Rouge	Gris	Gris	Rouge
Toltérodine LI 2mg	Rouge	Rouge	Gris	Rouge	Gris	Rouge
Toltérodine LI 4mg	Vert	Rouge	Vert	Rouge	Rouge	Gris
Trospium 40mg	Vert	Rouge	Vert	Rouge	Vert	Vert

*Tableau 4 : Efficacité des molécules commercialisées actuellement en France sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale idiopathique, comparée au placebo
Vert : significativement meilleur que le placebo ; rouge : non significativement meilleur que le placebo ; gris : donnée non disponible ; LI : libération immédiate*

Le tableau 4 présente les résultats des différentes molécules disponibles en France pour chaque symptôme pouvant constituer le SCHV et selon leur dosage. Globalement, l'amélioration porte sur le nombre d'épisodes d'incontinence par jour (moins de 2,25 fuites par urgenturie par jour), le nombre d'épisodes d'urgenturie (moins de 0,9 épisode par jour), le nombre de mictions (moins de 1,59 mictions par jour) et le nombre de mictions par nuit (moins de 0,24 par nuit) (61).

2.1.4 Effets indésirables des anticholinergiques

Une des principales limites classiquement rapportées concernant l'utilisation des antimuscariniques est leur tolérance avec notamment un risque de **sècheresse buccale**, de **constipation**, de **rétenion urinaire** et d'**altération des fonctions cognitives en particulier chez le sujet âgé**. Le profil de tolérance des molécules disponibles est très variable et dépend de leurs propriétés pharmacologiques. Ainsi, l'oxybutinine (DITROPAN[®], TRIPTANE[®]) est l'anticholinergique le moins bien toléré alors que la solifénacine (VESICARE[®]), la fésotérodine (TOVIAZ[®]), du fait de leur « uro-sélectivité » (anticholinergique M3 sélectif) et le chlorure de trospium (CERIS[®]), du fait de son non franchissement de la barrière hémato-méningée, sont des traitements mieux tolérés (54).

2.1.5 Intérêts des anticholinergiques

Rappel des définitions réglementaires :

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), valide une indication pour un produit donné.

Le Service Médical Rendu (SMR), attribué par la Haute Autorité de Santé (HAS), juge quant à lui de l'utilité du médicament dans cette indication. Il s'agit d'un critère qui prend en

compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :

- Efficacité et effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- Intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR sont définis :

- o SMR majeur ou important ;
- o SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- o SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

Enfin, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), également attribué par la HAS, correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- o ASMR I, majeure ;
- o ASMR II, importante ;
- o ASMR III, modérée ;
- o ASMR IV, mineure ;
- o ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

Ainsi, le **SMR modéré** attribué à la classe des anticholinergiques témoigne d'un intérêt limité de ces traitements compte tenu de leur efficacité par rapport à leurs effets secondaires. Ces derniers entraînent un taux d'arrêt de traitement élevé avec seulement 36% des patients qui poursuivent le traitement à un an (61). La plupart des méta-analyses rapportées souligne un effet modeste de ces traitements même si la satisfaction des patients était plutôt élevée (54,55,62). Malheureusement, très peu d'études ont comparé l'efficacité de deux anticholinergiques, deux dosages ou deux formulations entre elles. Les principales données comparatives aujourd'hui disponibles reposent sur des méta-analyses en réseau.

Quelques études ont essayé de déterminer quel était l'anticholinergique le plus adapté au traitement des patients notamment en évaluant leur balance bénéfice/tolérance mais également leur modalité et fréquence d'administration. Il en ressort que les traitements les plus adaptés seraient les traitements à prise unique quotidienne et avec possibilité d'augmentation de la posologie comme c'est le cas pour la solifénacine et la fésotérodine. La prescription de chlorure de trospium est aujourd'hui limitée du fait de la nécessité d'une double prise quotidienne, de l'impossibilité d'envisager une augmentation de la posologie et du fait qu'il doit être pris en dehors des repas (63). Cependant, une forme en prise unique devrait prochainement être disponible en France (64).

2.2 Les β_3 -mimétiques

Pour rappel,

On distingue deux variétés de récepteurs adrénérgiques, les récepteurs alpha et les récepteurs bêta. Parmi ces derniers, 3 types sont aujourd'hui identifiés : les récepteurs bêta 1 (présence au niveau du cœur et des reins), bêta-2 (présence au niveau du poumon, de l'utérus et des coronaires) et bêta-3. Les récepteurs bêta-3 adrénérgiques sont présents dans des proportions variables au niveau du détrusor de la vessie, de la membrane plasmique des

adipocytes, du cœur, de la vésicule biliaire, du tractus gastro-intestinal, de la prostate, du cerveau, et du myomètre utérin à proximité du terme. Le fonctionnement correct de la vessie nécessite l'implication équilibrée et séquentielle de l'activité musculaire lisse de différentes parties de la vessie, sous le contrôle des systèmes sympathiques et parasympathiques. On considère aujourd'hui que, chez l'homme, la relaxation du détrusor est principalement médiée par les récepteurs bêta-3 adrénergiques (65).

2.2.1 Arrivée du mirabégron (BETMIGA®)

Après la mise en évidence de la présence de récepteurs β 3-adrénergiques et de leur rôle dans la relaxation du détrusor au début des années 2000 (66), une molécule découverte par le laboratoire japonais Astellas Pharma termine son développement clinique en 2012, le **mirabégron** (67).

Cette nouvelle molécule est un puissant agoniste sélectif des récepteurs β 3-adrénergiques. Premier représentant d'une nouvelle classe pharmacologique, il n'est pas un agent anticholinergique, à la différence des antimuscariniques. Pour autant, ils appartiennent tous à la classe pharmacothérapeutique des antispasmodiques urinaires (code ATC : G04BD12).

Le mirabégron a d'abord été autorisé au Japon (1er juillet 2011), puis aux USA (28 juin 2012) et enfin dans tous les pays européens de façon simultanée grâce à une procédure centralisée (20 décembre 2012). En Europe, il porte le nom de fantaisie BETMIGA®. Il est intéressant de noter l'utilisation de cette procédure, relativement coûteuse bien qu'elle offre un accès à l'ensemble du marché européen, pour une molécule ne relevant pas de l'application obligatoire de cette procédure (cf. Annexe 1 du règlement (CE) n° 726/2004). Cela démontre un espoir et des projets de grande ampleur pour le laboratoire titulaire.

En effet, le laboratoire Astellas Pharma, déjà titulaire des AMM VESICAIRE® (solifénacine), anticholinergique indiqué dans la prise en charge du SCHV depuis août 2004 (première

commercialisation en octobre 2004), vient ainsi assoir sa position de leader du marché dans ce domaine clinique.

Mais l'arrivée de cette nouvelle molécule peinera à aboutir en France avec une première commercialisation seulement en janvier 2016, soit trois ans après l'obtention de son AMM. Cela nous laisse penser que la question d'un lancement en France a dû se poser si le laboratoire n'a pas obtenu les conditions de prix et de remboursement escomptées pour sa rentabilité économique.

Parallèlement, il est à noter qu'une autre molécule de la même classe est en cours de développement : **le vibégron** (68).

Alors que, comme nous venons de le voir, la stimulation des récepteurs muscariniques de la vessie facilite la miction, l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques facilite le stockage de l'urine dans la vessie (66). Les agonistes produisent une relaxation du détrusor au cours de la phase de remplissage de la vessie, augmentant ainsi la capacité vésicale (65).

2.2.2 Activité pharmacodynamique

Le mirabegron est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques. Les études réalisées chez l'animal (rat, singe) indiquent que le mirabegron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta-3-adrénergiques de la vessie.

Le mirabegron a induit le relâchement du détrusor chez le rat et du tissu humain isolé, augmenté les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans le tissu vésical de rat et exercé un effet myorelaxant sur la vessie dans des modèles de fonction vésicale chez le rat. Le mirabegron a augmenté le volume mictionnel moyen et diminué la fréquence des contractions non mictionnelles, sans avoir d'effet sur la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel dans des modèles d'hyperactivité vésicale chez le rat. Le

mirabegron a diminué la fréquence des mictions dans un modèle chez le singe. Ces résultats indiquent que le mirabegron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta-3-adrénergiques de la vessie (Figure 13).

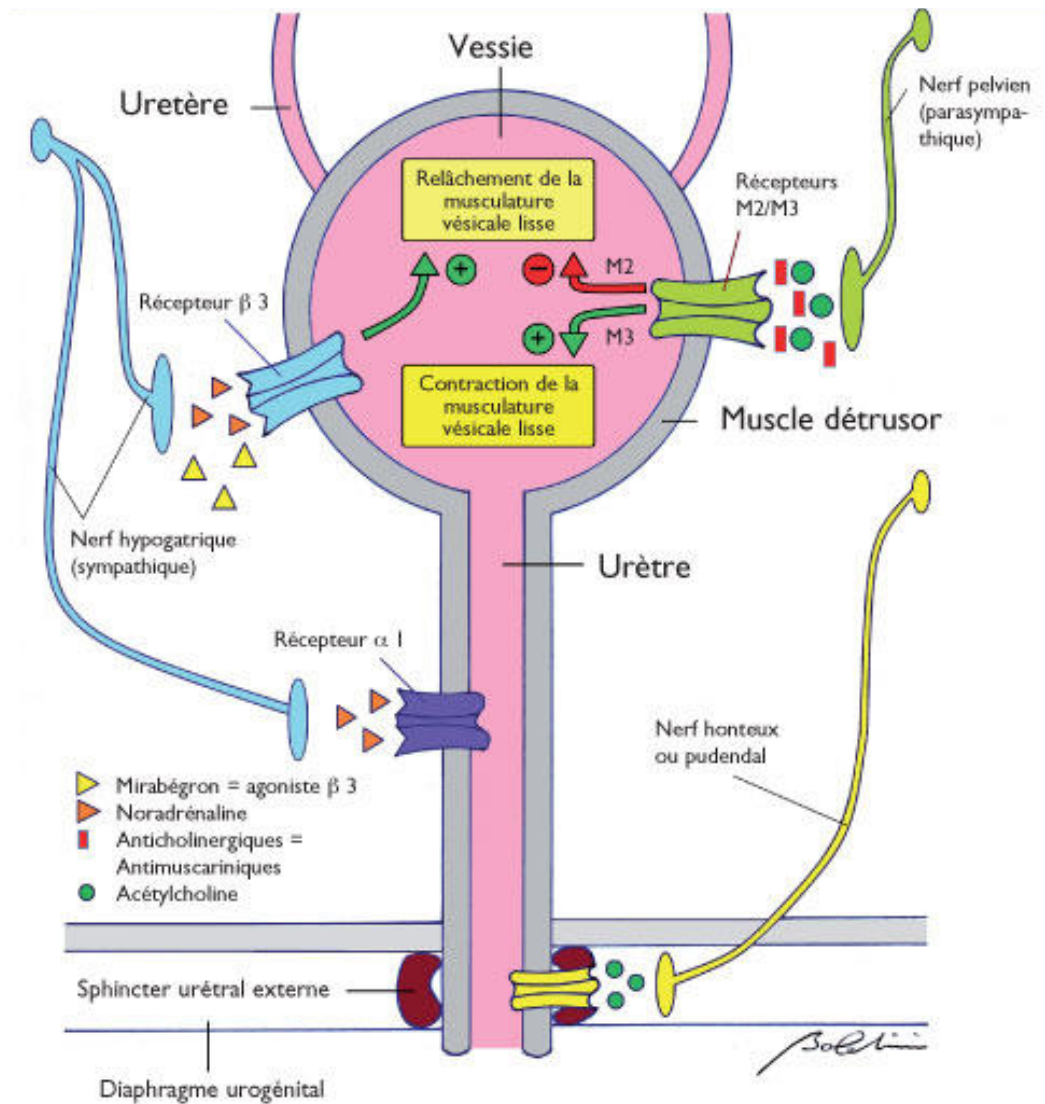


Figure 13 : Relâchement du détrusor par les agonistes du récepteur β 3-adrénergique (69)

Lorsque l'urine s'accumule dans la vessie pendant la phase de remplissage, la stimulation du système nerveux sympathique prédomine. La noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses, ce qui entraîne essentiellement l'activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques dans le muscle vésical et donc la relaxation du détrusor. Pendant la phase mictionnelle, la vessie est contrôlée essentiellement par le système nerveux parasymphatique. L'acétylcholine,

libérée par les terminaisons nerveuses pelviennes, stimule les récepteurs cholinergiques M2 et M3, ce qui induit la contraction de la vessie. L'activation de la voie M2 inhibe également l'augmentation de l'AMPc induite par les récepteurs bêta 3-adrénergiques. Par conséquent, la stimulation de ces récepteurs ne devrait pas interférer avec le processus mictionnel. Cela a été confirmé chez des rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabegron a diminué la fréquence des contractions non mictionnelles sans modifier le volume mictionnel, la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel.

2.2.3 Efficacité du mirabégron (BETMIGA®)

L'efficacité du mirabégron a été évaluée au cours des trois études pivot de phase III, SCORPIO (70), ARIES (71) et CAPRICORN (72), évaluant l'impact d'un traitement de 12 semaines par le mirabégron 50 mg chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale, les résultats ont mis en évidence :

- Une amélioration statistiquement plus importante des co-critères principaux (nombre d'épisodes d'incontinence/24h et nombre de mictions/24h) par rapport au placebo, dans chacune des trois études et dans l'analyse poolée.
- Une confirmation de ces résultats sur les co-critères principaux avec une amélioration significative des critères secondaires par rapport au placebo (nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie/24h, nombre d'épisodes d'urgenturie/24h, et nombre d'épisodes de nycturie/24h).
- Une satisfaction du patient par rapport au traitement significativement plus importante dans les groupes mirabegron que dans le groupe placebo, et une amélioration de la qualité de vie significativement supérieure par rapport au placebo dans les études ARIES (71) et SCORPIO (70).

- L'efficacité du mirabegron du même ordre que celle mesurée avec la toltérodine 4 mg (DETRUSITOL[®]), traitement anticholinergique reconnu par ailleurs efficace.

Par contre, les études cliniques supportives réalisées au Japon confirmant l'efficacité du mirabegron avec une amélioration significative de la fréquence mictionnelle après 12 semaines de traitement dans une étude, et un maintien 1 an de l'efficacité observée de S8 à S12 dans l'autre étude, ne sont pas retenues pour l'évaluation du traitement en France car elles posent un problème de transposabilité des données (avis BETMIGA[®] de la commission de la Transparence du 23 juillet 2014) (73).

2.2.4 Effets indésirables du mirabégron (BETMIGA[®])

Concernant la tolérance, il n'y a pas eu de différence notable en termes d'incidence et de sévérité des effets indésirables (EI) entre le mirabégron et le placebo après 12 semaines de traitement dans les études de phase III du dossier d'AMM.

Les résultats de l'étude TAURUS, étude de tolérance non comparative, randomisée, en double aveugle, vs toltérodine LP 4 mg (utilisée comme contrôle actif), avec une durée de traitement de 12 mois, confirment le **maintien à 12 mois** de l'efficacité du mirabégron 50 mg mesurée dès le 1^{er} mois.

Une augmentation de la différence moyenne par rapport au placebo d'environ 1 battement par minute (bpm) pour la fréquence cardiaque et d'environ 1 mmHg ou moins pour la pression artérielle systolique/diastolique a été observée au cours de ces études. Les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle associées au traitement par le mirabégron sont réversibles à l'arrêt du traitement et au plus comparables dans leurs amplitudes à celles mesurées avec la toltérodine LP 4 mg (74).

Il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des EI liés et des arrêts prématurés pour EI à 12 mois par rapport à la toltérodine LP 4 mg.

Les études de pharmacologie clinique ont montré :

- L'absence d'effet délétère du mirabegron administré pendant 12 semaines sur les paramètres cystomanométriques chez des hommes présentant des symptômes du bas appareil urinaire associés à une obstruction sous-vésicale.
- L'absence d'effet sur l'intervalle QT corrigé individuellement pour la fréquence cardiaque chez le volontaire sain jeune.
- L'absence d'augmentation de la pression intra-oculaire après 56 jours de traitement chez le volontaire sain au plan oculaire.

2.2.5 Intérêts du mirabégron (BETMIGA®)

Lors de sa mise sur le marché en 2016, BETMIGA® justifié d'un **SMR faible** ce qui lui a permis d'accéder à un remboursement par les collectivités. Cependant la réévaluation par la HAS en 2017, suite à la publication des résultats de l'étude versus VESICARE®, a déclassé le SMR du mirabégron en **insuffisant**, ne lui permettant plus de prétendre au remboursement.

Aujourd'hui BETMIGA® est toujours sur le marché avec un prix libre.

Quant à l'ASMR de BETMIGA® voici le compte-rendu de la HAS :

« Compte tenu de la faible efficacité observée par rapport au placebo notamment en termes de réduction de mictions quotidiennes, des limites de l'évaluation (données de qualité de vie non robustes, absence d'évaluation versus anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe versus les alternatives thérapeutiques), des données disponibles et notamment la comparaison indirecte ne permettant pas de distinguer BETMIGA des anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres, aucune conclusion sur l'efficacité comparative ne peut être formulée et le progrès thérapeutique apporté par BETMIGA est difficile à apprécier par rapport aux alternatives médicamenteuses existantes (les anticholinergiques) ayant la même indication. La Commission considère donc que BETMIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical

rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale. »

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du mirabégron est favorable pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. Il offre une efficacité comparable (mais pas supérieure) aux anticholinergiques avec cependant un meilleur profil de tolérance, notamment en ce qui concerne les effets indésirables systémiques comme la sécheresse buccale et les troubles cognitifs. Néanmoins, il présente des risques, principalement cardiovasculaires, et nécessite une surveillance attentive chez certains patients. Le choix de l'utiliser doit être individualisé en tenant compte des comorbidités, des contre-indications, et des préférences du patient.

On peut également noter que l'association des deux traitements (mirabégron combiné à la solifénacine) a fait l'objet d'études comparatives montrant un bénéfice supérieur à l'utilisation des anticholinergiques seuls (75).

2.3 L'hormonothérapie

La déprivation estrogénique favorise la survenue d'un SCHV, ce qui explique entre autres l'augmentation de sa prévalence chez la femme après la ménopause.

L'œstrogénothérapie peut être administrée par deux voies différentes : la voie systémique ou la voie vaginale.

En ce qui concerne la voie systémique, son intérêt dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire est controversé et son effet probablement limité voire délétère (76). Aujourd'hui, il n'y a pas d'indication à proposer une hormonothérapie systémique chez une femme ménopausée ayant un SCHV.

À l'inverse, il en est tout différemment pour l'œstrogénothérapie locale. Bien qu'aucun

traitement n'ait aujourd'hui l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Les essais contrôlés, tous anciens, ayant comparé l'œstrogénothérapie locale à un placebo ou deux formes différentes d'administration vaginale, ont montré l'amélioration d'un ou de plusieurs symptômes du SCHV. Dans la méta-analyse publiée en 2004, Cardozo rapportait que l'œstrogénothérapie locale permettait une amélioration de l'ensemble des symptômes le constituant (76). Cela a depuis été confirmé par une revue Cochrane publiée en 2012 (77).

Un des avantages de la voie vaginale est la très faible voire l'absence d'absorption systémique. Ceci s'explique notamment par la structure de la muqueuse vaginale qui est constituée d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé, qui sert de barrière physique contre l'absorption systémique. De plus, contrairement à la peau, la muqueuse vaginale manque de glandes sébacées et sudoripares, réduisant la diffusion passive de substances lipophiles. Il y a également l'acidité du milieu vaginal et la production de mucus vaginal par le col de l'utérus et les glandes vestibulaires qui forme une couche qui capture et élimine les particules, dont les médicaments, ce qui limite leur absorption systémique.

Enfin, la circulation sanguine dans les tissus vaginaux est relativement faible par rapport aux autres voies (comme la voie orale), ce qui réduit encore l'absorption systémique des médicaments.

Ainsi, un traitement estrogénique local peut être proposé également aux patientes ayant un risque de récurrence d'un cancer hormono-dépendant (sein, endomètre) si elles sont désireuses d'un tel traitement (78).

Chez les femmes avec une atrophie vulvo-vaginale sévère, l'hormonothérapie locale peut parfois causer une irritation. L'ajout de gels hydratants comme l'acide hyaluronique peut améliorer la tolérance au traitement (78).

Des alternatives comme l'ospémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), ont montré des résultats prometteurs pour réduire les symptômes d'hyperactivité

vésicale tout en ayant un faible risque d'effets secondaires systémiques. Ces alternatives pourraient offrir des bénéfices comparables avec un meilleur profil de sécurité pour certaines patientes (79). De même, les questionnaires de qualité de vie, étaient significativement améliorés. A ce jour, l'ospémifène n'est pas commercialisé en France.

En conclusion on peut dire que l'hormonothérapie locale est une option efficace et généralement bien tolérée pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les femmes ménopausées. Elle offre des avantages significatifs pour la réduction des symptômes urinaires et l'amélioration de la qualité de vie, avec un profil de tolérance favorable en raison de l'absorption systémique minimale. Cependant, son utilisation doit être adaptée individuellement en tenant compte des antécédents médicaux, des contre-indications, et des préférences des patientes.

CHAPITRE III : LES TRAITEMENTS DE TROISIEME ET QUATRIEME

LIGNE

Les directives initiales de l'International Consultation on Incontinence (ICI) de 2004 recommandaient la rééducation et les anticholinergiques en première et deuxième ligne. Cependant, comme nous venons de le voir ces traitements présentent des effets secondaires systémiques et une efficacité limitée, conduisant à un taux élevé d'abandon après un an. En cas d'échec après trois mois, les traitements suivants peuvent être proposés.

1 TECHNIQUES MINI-INVASIVES DE TROISIEME LIGNE

1.1 Les injections de toxine botulique A (TBA)

La TBA, bien que prometteuse, n'était pas initialement recommandée en 2004 faute de données suffisantes. Son utilisation clinique est en hausse, malgré un manque de remboursement pour l'hyperactivité vésicale, notamment en France. La TBA, produite par *Clostridium botulinum*, bloque temporairement la libération d'acétylcholine, relaxant le muscle lisse de la vessie. Elle inhibe aussi d'autres neurotransmetteurs et diminue l'expression de récepteurs sensibles, contribuant à la désensibilisation des fibres nerveuses de la vessie.

La TBA est l'un des sept sérotypes connus et est commercialisée essentiellement par deux laboratoires : Allergan (Irving, CA, États-Unis) qui distribue le Botox® et Ipsen-Biotech (Boulogne-Billancourt, France) qui distribue Dysport®.

Protocole et efficacité de l'injection de TBA

Les techniques d'injection varient en termes de nombre de ponctions, localisation, et volume. En général, 100 à 300 unités de Botox® ou 500 unités de Dysport® sont injectées en plusieurs sites (20 à 30 sites d'injection). Le consensus sur les protocoles reste à établir. Les

études montrent des améliorations significatives des symptômes d'hyperactivité vésicale, de la capacité vésicale, et de la qualité de vie, bien que l'efficacité tende à diminuer après six mois, nécessitant des injections répétées.

Tolérance et effets secondaires

Les injections de TBA sont bien tolérées, mais des effets secondaires comme **l'infection urinaire** (6 à 30 %) et la **rétention urinaire transitoire** (jusqu'à 37 %) sont fréquents, nécessitant parfois des autosondages. D'autres effets incluent la dysurie et la cystalgie. En raison de la diffusion systémique de la toxine, des effets indésirables graves peuvent survenir, comme des troubles du langage ou des complications respiratoires. Les contre-indications incluent les troubles de la coagulation et certaines conditions neurologiques.

Autres Considérations

La sélection des patients répondeurs reste imprécise, bien que certains facteurs comme une faible compliance détrusorienne puissent prédire l'échec du traitement. Les études cliniques utilisent des critères de sélection stricts, rendant difficile leur application en pratique courante. La sécurité des injections répétées est peu documentée, bien que la TBA soit généralement bien tolérée à long terme avec des intervalles recommandés d'au moins trois mois entre les injections.

Conclusions

Les injections de toxine botulique A constituent une option thérapeutique efficace pour l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire, offrant une alternative aux traitements chirurgicaux lourds. Cependant, la nécessité de réinjections régulières et les risques d'effets

secondaires systémiques soulignent l'importance de la sélection appropriée des patients et du suivi rigoureux.

1.2 La neuromodulation des racines sacrées (INTERSTIM®)

Principes et mécanisme d'action

La neuromodulation des racines sacrées utilise des impulsions électriques faibles pour activer ou inhiber les réflexes neuraux via le troisième nerf sacré (S3), en influençant la vessie, le sphincter et le périnée. Le mécanisme exact n'est pas complètement élucidé, mais il pourrait impliquer un rééquilibrage des systèmes inhibiteurs et excitateurs dans le système nerveux central et périphérique.

Historique

Cette thérapie a été développée par Tanagho et Schmidt dans les années 1970 (80), avec une avancée majeure grâce à la technologie InterStim® de Medtronic. Elle a reçu le marquage CE en 1994 et l'approbation de la FDA en 1997 pour l'incontinence urinaire, et en 1999 pour la rétention urinaire idiopathique et les symptômes d'urgenterie-pollakiurie (81,82).

Procédure d'implantation

La procédure se déroule en deux phases :

1. **Phase de Test** : Un neuromodulateur externe est utilisé pour vérifier l'amélioration des symptômes. Il faut que les symptômes soient améliorés de plus de 50% pendant la période de test qui dure de quatre à quatorze jours pour envisager une implantation définitive.

2. **Implantation Définitive** : Un neuromodulateur permanent est implanté dans la partie supérieure de la fesse après une phase de test réussie.

Des innovations comme l'électrode quadripolaire ont réduit les problèmes de migration de l'électrode lors de la phase de test.

Efficacité

Les études montrent une amélioration significative des symptômes d'hyperactivité vésicale avec :

- Une réduction des épisodes de fuite par jour.
- Une diminution du nombre de mictions journalières.
- Une augmentation du volume mictionnel moyen.

Les résultats sont stables à long terme, avec des bénéfices cliniques maintenus jusqu'à cinq ans après l'implantation.

Tolérance

Les effets indésirables incluent :

- Douleurs au site d'implantation (15%).
- Migration possible de l'électrode (8%).
- Infections (6%).
- Sensations électriques transitoires (5%).

Les perfectionnements techniques ont réduit l'incidence de ces événements indésirables, et la reprogrammation du neuromodulateur peut résoudre de nombreux problèmes sans nécessiter de reprise chirurgicale.

Comorbidités périnéales associées

La neuromodulation sacrée (NS) est efficace pour des conditions associées à l'hyperactivité vésicale telles que :

- La rétention urinaire ;
- L'incontinence fécale ;
- La constipation chronique.

Elle offre des avantages pour les patients souffrant de double incontinence (urinaire et fécale) et pourrait également aider dans certains troubles sexuels, bien que cela ne soit pas l'indication première.

Conclusion

Pour l'HAV réfractaire aux traitements initiaux (rééducation et anticholinergiques ou β 3-mimétiques), la NS et les injections de TBA sont des options de seconde intention. La NS, prise en charge par l'assurance maladie, présente des preuves d'efficacité à long terme et peut traiter des comorbidités associées, contrairement à la TBA, qui nécessite des réinjections régulières et présente des effets secondaires locaux et généraux.

1.3 La stimulation du nerf tibial postérieur (PTNS)

Urostim® est un dispositif médical utilisé pour la stimulation nerveuse, particulièrement dans le traitement de l'hyperactivité vésicale et d'autres troubles urinaires. Il s'agit d'une technologie destinée à délivrer des impulsions électriques pour stimuler les nerfs impliqués dans le contrôle de la vessie.

Principes et mécanisme d'action

La PTNS consiste à stimuler le nerf tibial postérieur situé près de la cheville. Ce nerf partage des voies nerveuses avec les nerfs sacrés, lesquels sont impliqués comme nous l'avons vu plus haut, dans le contrôle de la vessie. En stimulant le nerf tibial postérieur, il est possible d'influencer les voies nerveuses sacrées et de moduler les signaux nerveux qui provoquent les symptômes de l'hyperactivité vésicale. Cela peut avoir plusieurs effets :

- La réduction de l'hyperactivité des muscles de la vessie : diminuant ainsi la fréquence et l'urgence des mictions.
- L'amélioration du contrôle de la vessie : réduisant les épisodes d'incontinence.

Procédure

1. Placement des électrodes : une aiguille fine est insérée juste au-dessus de la malléole médiale (l'os interne de la cheville). Une électrode de surface est placée sur le pied.
2. Stimulation : un dispositif génère des impulsions électriques qui sont transmises à travers l'aiguille jusqu'au nerf tibial postérieur.
3. Fréquence des séances : les séances sont souvent hebdomadaires pendant les douze premières semaines et durent environ 30 min. Puis l'intervalle entre les séances peut être prolongé en fonction de l'amélioration des symptômes.

Efficacité

Les études cliniques ont montré une diminution de la fréquence des mictions, une réduction des épisodes d'incontinence et, par conséquent, une amélioration de la qualité de vie.

Ce dispositif a pour avantages d'être non invasif (contrairement aux injections de Botox® par exemple), d'avoir moins d'effets indésirables que les traitements pharmacologiques type anticholinergiques et d'être adaptable (utilisation, dans certains cas, en complément d'autres traitements pour mutualiser les effets bénéfiques). De plus, il existe dorénavant des versions

que le patient peut utiliser à domicile, seul, pour des séances quotidiennes d'une vingtaine de minutes.

Néanmoins cette procédure nécessite un engagement de la part du patient quant au temps nécessaire à la réalisation des différentes séances et la réponse reste variable puisque tous les patients ne répondent pas de la même manière au traitement.

Conclusion

La stimulation tibiale postérieure est une option de traitement prometteuse pour les personnes souffrant d'hyperactivité vésicale en offrant une alternative ou un complément aux traitements pharmacologiques et autres interventions, avec un bon profil de tolérance et des effets secondaires minimales (83). L'EAU, NICE et l'AFU la placent d'ailleurs en seconde ligne des traitements contre l'hyperactivité vésicale, au même niveau que les anticholinergiques ou le mirabégron (84). Bien sûr, comme pour toute option thérapeutique, il est essentiel de discuter avec un professionnel de santé pour déterminer si la PTNS est appropriée à chaque cas individuel.

2 TECHNIQUES INVASIVES CHIRURGICALES DE QUATRIEME LIGNE

2.1 L'entérocystoplastie d'agrandissement

L'entérocystoplastie d'agrandissement, également connue sous le nom de cystoplastie d'agrandissement, est une procédure chirurgicale utilisée pour augmenter la capacité de la vessie. Elle est généralement indiquée dans les cas d'hyperactivité vésicale sévère lorsque les premières lignes de traitement sont inefficaces, dans les cas de vessie dite neurogène (lésions de la moelle épinière, sclérose en plaques ou spina bifida), dans les cystites interstitielles (inflammation chronique de la paroi vésicale causant de la douleur et une réduction de la capacité de la vessie) ou les cancers de la vessie après une résection partielle de la vessie.

Principe de l'intervention

1. Prélèvement d'un segment intestinal : un segment de l'intestin grêle ou parfois du côlon est prélevé.
2. Préparation du segment : le segment digestif utilisé doit systématiquement être détubulisé afin de diminuer au maximum ses contractions péristaltiques pour obtenir un réservoir à basse pression. Le segment intestinal est ensuite remodelé pour créer une poche.
3. Anastomose : cette poche est attachée à la vessie existante pour augmenter sa capacité.
4. Réparation : la continuité de l'intestin est restaurée et la nouvelle vessie agrandie est testée pour vérifier son étanchéité.

L'intervention permet d'augmenter la capacité vésicale et donc de réduire la fréquence des mictions et diminuer l'urgence urinaire. On observe également une réduction des pressions intra-vésicales ce qui protège les reins contre les dommages dus à une pression élevée (85).

Complications et effets secondaires

Comme toute intervention chirurgicale majeure, l'entérocystoplastie d'agrandissement comporte des risques et des complications potentielles :

- Infection : risque d'infections urinaires ou des plaies.
- Fuites urinaires : possible incontinence de la poche créée.
- Obstruction intestinale : liée à la manipulation de l'intestin.
- Résorption métabolique : le segment intestinal peut absorber des substances de l'urine provoquant des déséquilibres métaboliques.
- Calculs vésicaux : augmentation du risque de formation de calculs.

À long terme, il est observé des risques d'infections chroniques voire un risque de lithiases consécutives à la production de mucus par le segment intestinal. Bien que rare, il existe un

risque de développement de tumeurs dans le segment intestinal utilisé ainsi qu'un risque de perforation de l'entérocystoplastie mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Conclusion

L'entérocystoplastie d'agrandissement est une option chirurgicale importante pour les patients souffrant de conditions sévères affectant la capacité et le fonctionnement de la vessie. Bien que cette procédure puisse améliorer considérablement la qualité de vie, elle nécessite une évaluation minutieuse et un suivi postopératoire rigoureux pour prendre en charge les complications potentielles.

2.2 La dérivation urinaire

La dérivation urinaire est une technique chirurgicale radicale utilisée dans la prise en charge des cas graves d'hyperactivité vésicale réfractaire, lorsque les traitements conservateurs ont échoué à soulager les symptômes. Elle consiste à créer une nouvelle voie pour l'évacuation de l'urine et ce en contournant la vessie hyperactive.

Types de dérivation urinaire

1. Dérivation urinaire cutanée **continente** de type « Indiana Pouch » : création d'une poche à partir d'un segment de l'intestin grêle ou du côlon. Cette poche est ensuite reliée à une stomie cutanée (ouverture sur la peau) par laquelle le patient est amené à vider régulièrement la poche à l'aide d'un cathéter.
2. Dérivation urinaire cutanée **non continente** de type « Bricker » : cystectomie et création d'une stomie urinaire en abouchant les uretères à une anse intestinale elle-même abouchée à la peau. L'urine s'écoule continuellement dans une poche de stomie externe fixée à la jambe.

Indications

La dérivation urinaire est envisagée dans les cas suivants :

- Échec des traitements comportementaux et médicamenteux
- Incontinence urinaire sévère et invalidante
- Complications associées telles que des infections urinaires récurrentes voire des lésions rénales
- Patient non éligible ou réfractaire à d'autres interventions de type neuromodulation sacrée ou injections de toxine botulique

Risques

Bien que l'intervention permette une amélioration notable de la qualité de vie des patients atteints de formes sévères et réfractaires d'hyperactivité vésicale, elle comporte des risques tels que :

- Des complications chirurgicales : infections, saignements et atteinte des organes avoisinants.
- Des complications liées aux stomies : hernies, fuites et irritations cutanées.
- La nécessité d'une surveillance et d'une gestion continue, en particulier pour les dérivations continentes nécessitant des cathétérismes réguliers.

Conclusion

La dérivation urinaire est une option efficace mais radicale pour la prise en charge de l'hyperactivité vésicale sévère et réfractaire. Il s'agit d'une solution de dernier recours pour améliorer la qualité de vie des patients lorsque les autres traitements ont échoué. La décision de recourir à cette intervention doit être prise après une évaluation approfondie par une équipe pluridisciplinaire spécialisée en urologie.

MESSAGES CLES DE LA DEUXIEME PARTIE

- Il existe quatre sociétés savantes, européennes et américaine, dont le rôle est, entre autres, d'émettre des lignes directrices de prise en charge thérapeutique du SCHV.
- Il existe actuellement de nombreux traitements disponibles pour la prise en charge de l'hyperactivité vésicale. On peut noter un consensus dans les lignes directrices cliniques suggérant un traitement via une approche multidisciplinaire comprenant une thérapie comportementale et une pharmacothérapie, pouvant être initiée en soins de premières lignes, avec référence aux services spécialisés chez les patients réfractaires à ces traitements. On privilégiera toujours une approche conservatrice et non invasive dans un premier temps.
- A ce jour, le traitement par anticholinergiques (ou antimuscariniques) reste le traitement de référence de l'hyperactivité vésicale. Néanmoins une des principales limites classiquement rapportées concernant leur utilisation est leur tolérance. Leurs effets secondaires entraînent un taux d'arrêt de traitement élevé avec seulement 36% des patients qui poursuivent le traitement à un an. Cependant, le profil de tolérance des molécules disponibles est très variable et dépend de leurs propriétés pharmacologiques.
- Le mirabégron est le premier représentant d'une nouvelle classe pharmacologique : il s'agit d'un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques dont l'activation produit une relaxation du détrusor au cours de la phase de remplissage de la vessie, augmentant ainsi la capacité vésicale. Il offre une efficacité comparable (mais pas supérieure) aux anticholinergiques avec cependant un meilleur profil de tolérance, notamment en ce qui concerne les effets indésirables systémiques comme la sécheresse buccale et les troubles cognitifs.

PARTIE III : ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU SCHV

1 DANS LE DEPISTAGE

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie, l'hyperactivité vésicale est une pathologie qui peut mettre du temps à être diagnostiquée notamment par une absence de signalement par les personnes concernées, souvent par honte ou par méconnaissance de la pathologie. Certains patients n'imaginent pas qu'il peut s'agir d'une pathologie bien définie pour laquelle il existe une prise en charge spécifique et adaptée aux symptômes ressentis.

Le pharmacien peut s'interroger devant plusieurs cas de figures ; un patient qui demanderait l'accès aux toilettes de l'officine, ne pouvant se permettre d'attendre jusqu'au retour à son domicile ; ou encore un patient qui se plaindrait d'être fatigué et dont les nuits seraient perturbées par une nécessité de se lever une ou plusieurs fois pour se rendre aux toilettes. Devant ces situations il est important que le pharmacien, ou un membre de son équipe officinale, ose questionner précisément son patient sur ses habitudes urinaires : vous arrive-t-il souvent de devoir vous rendre aux toilettes lors d'un déplacement, ou lorsque vous faites vos courses ? Combien de fois par jour pensez-vous devoir aller aux toilettes pour uriner ? Vous arrive-t-il de devoir vous lever la nuit pour uriner ? Rencontrez-vous des situations de fuites urinaires car vous n'avez pas le temps d'arriver jusqu'aux toilettes ? Vous arrive-t-il de ressentir un besoin urgent, soudain et irrésistible d'uriner ?

En fonction des réponses du patient, le pharmacien sera en mesure d'identifier les signes d'une potentielle hyperactivité vésicale (sensation d'un besoin brutal d'uriner, impossible à différer ; uriner plus de 8 fois par jour ; devoir se lever au moins une fois la nuit pour uriner ; une incontinence par urgenturie, distincte des incontinenances d'effort). Le pharmacien pourra alors amener son patient à aborder ses symptômes avec son médecin traitant qui sera en mesure de lui prescrire les analyses nécessaires à la détection d'une infection urinaire ou d'une pathologie locale évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes. En leur absence, le

médecin pourra évoquer le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec son patient et mettre en place les traitements de premières lignes associés.

2 DANS L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Comme dans toutes les pathologies, et en particulier dans les pathologies chroniques, le pharmacien a un rôle clé à jouer dans l'observance des traitements pharmacologiques prescrits. Comme nous venons de le voir dans la deuxième partie, les traitements pharmacologiques tels que les anticholinergiques et les β 3-mimétiques sont responsables de plusieurs effets indésirables, eux-mêmes responsables d'un grand nombre d'arrêts de traitement à l'initiative du patient.

Le pharmacien, ou un membre de son équipe, pourra s'alerter devant un patient qui refuse la délivrance de son traitement anticholinergique ou β 3-mimétique sous prétexte qu'il lui en reste suffisamment. Le pharmacien devra aussi être attentif aux médicaments rapportés à l'officine pour être collectés par Cyclamed. Des boîtes non utilisées dont la date de péremption est encore valide doit faire s'interroger sur la bonne observance du traitement en question par le patient.

Encore une fois des questions claires et précises peuvent être posées par le pharmacien à son patient pour ouvrir la discussion quant à la prise de son traitement et ses modalités ; et comprendre, le cas échéant, pourquoi le patient ne souhaite plus prendre son traitement et s'il en a parlé avec son médecin traitant ou son urologue.

Pour la plupart des professionnels de santé, la non-observance est définie comme « une prise erronée des médicaments, en termes de quantité, de respect des horaires, des contraintes d'alimentation ou de boisson, de régularité, etc., selon le niveau d'exigence requis pour une efficacité optimale et une tolérance maximale » (86). En effet, il est essentiel de prendre en

compte et de connaître, dans toute la mesure du possible, l'observance minimale nécessaire pour que le traitement soit optimisé.

2.1 Cas des effets indésirables

La survenue d'effets indésirables, avec un retentissement plus ou moins fort, va conditionner la poursuite d'un traitement, en particulier dans le cadre des traitements considérés comme « non vitaux » pour le patient (bien que cela soit vrai pour tous les types de traitement dès lors qu'il y a des effets secondaires gênants).

Dans le cas des anticholinergiques, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- La sécheresse buccale ;
- La constipation et les nausées ;
- La vision floue ;
- Le risque de rétention urinaire ;
- Les troubles cognitifs.

Ces effets indésirables sont tous doses-dépendants et seront plus ou moins présents en fonction de l'anticholinergique utilisé. En effet, du fait de leur « uro-sélectivité » (sélectifs des récepteurs muscariniques M3), la solifénacine (VESICARE[®]) et la fésotérodine (TOVIAZ[®]) ainsi que le chlorure de trospium (CERIS[®]) qui, quant à lui, ne franchit pas la barrière hémato-méningée, sont des anticholinergiques mieux tolérés (54).

En ce qui concerne le mirabégron (BETMIGA[®]), agent β_3 -mimétique, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- Les infections urinaires ;
- La tachycardie ;
- Les céphalées et les sensations vertigineuses ;

- Les nausées, la constipation et les diarrhées.

Tous ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement et au plus comparables, dans le cas de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle associée, dans leurs amplitudes à celles mesurées avec la toltérodine LP 4 mg (DETRUSITOL®) (74).

2.2 Manque d'efficacité ressenti par le patient

Dans le cas du SCHV, contrairement à des pathologies comme l'hypertension artérielle ou le diabète de type 2 par exemple, le patient "ressent" les symptômes associés. Il peut donc clairement identifier un manque d'efficacité, ou une efficacité partielle, de son traitement et décider de l'interrompre si les résultats ne sont pas à la hauteur de ses attentes.

Comme nous l'avons vu en partie II, tous les anticholinergiques, ainsi que le mirabégron, ont démontré leur efficacité contre placebo. Cependant dans la plupart des études les critères principaux étaient le nombre de mictions/24h et le nombre d'épisodes d'incontinence/24h, relarguant en critère secondaire le nombre d'épisodes d'urgenterie/24h, considéré pourtant comme le symptôme pivot du SCHV puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés.

L'efficacité ressentie semble donc en partie relative ; la diminution du nombre de mictions/24h et du nombre d'épisodes d'incontinence/24h représentant chez certains une amélioration notable de leur qualité de vie alors que chez d'autres cela n'apportera pas les réponses suffisantes à leur mal-être.

En cas de manque d'efficacité, objectif ou ressenti comme tel, il est important d'inciter le patient à en discuter avec son médecin afin d'initier le recours aux autres lignes de traitement comme la neuromodulation sacrée, la stimulation du nerf tibial postérieur ou les injections de toxine botulique.

3 ÉTUDE DE CAS

Dans une analyse prospective réalisée personnellement sur une vingtaine d'ordonnances (toutes provenant de prescripteurs différents, généralistes ou urologues, et de régions différentes) de patients soignés, entre autres, pour une hyperactivité vésicale ; voici les observations principales que nous pouvons faire :

- 52% sont des femmes et 48% sont des hommes. La moyenne d'âge chez les femmes est de 66 ans contre 78 ans chez les hommes.
- 75% des ordonnances proviennent de généralistes contre 25% d'un service spécialisé en urologie.
- Tous prescripteurs confondus, les molécules les plus prescrites sont : la fésotérodine (TOVIAZ®) à hauteur de 45% et la solifénacine (VESICARE®) à hauteur de 36%. Plus loin derrière nous retrouvons le chlorure de trospium (CERIS®) à hauteur de 14%, l'oxybutynine (DITROPAN®) à hauteur de 9% et le mirabégron (BETMIGA®) à hauteur de 5%. *Il faut souligner que certaines de ces molécules sont prescrites en association, ce qui explique ce pourcentage total de 109%. Nous y reviendrons.*
- Les deux associations que nous retrouvons (qui ne représentent que 9% du nombre total d'ordonnances) sont prescrites par des urologues uniquement, elles ne concernent que des associations d'anticholinergiques : il s'agit des associations VESICARE® + TOVIAZ® et TOVIAZ® + CERIS®.
- L'unique prescription de mirabégron (BETMIGA®) a été réalisée par un spécialiste en urologie et en monothérapie chez un homme.
- Chez les hommes, 30% des ordonnances contiennent également un médicament pour l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), la silodosine (UROREC®) ou le dutastéride (AVODART®).

Quelles conclusions pouvons-nous en tirer ?

La prévalence hommes/femmes est effectivement similaire, les deux sexes sont bien concernés par le SCHV. En revanche, les moyennes d'âge nous indiquent (nous l'avons vu dans la Figure 10, page 46) que les femmes sont atteintes plus précocement par la maladie.

De plus, chez les hommes, nous pouvons constater que l'HBP est un facteur de risque notable du SCHV. On estime que jusqu'à 50% des hommes ayant une obstruction sous-vésicale due à l'HBP ont un SCHV (33).

Comme nous l'avons vu dans la partie « Cas des effets indésirables », les trois anticholinergiques les plus prescrits sont justement les mieux tolérés des cinq anticholinergiques disponibles sur le marché français (54) : VESICARE® et TOVIAZ® grâce à leur uro-sélectivité (sélectifs des récepteurs muscariniques M3 – cf Tableau 3) et CERIS® qui ne franchit pas la barrière hématoencéphalique. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques leur permettent notamment de diminuer le risque de troubles cognitifs et de troubles de la vision.

Une autre observation me semble importante concernant les associations de molécules. Contrairement aux recommandations que nous avons pu lire dans la deuxième partie, nous ne retrouvons, en pratique, aucune association anticholinergique + β 3-mimétique, qui ont pourtant des actions pharmacologiques complémentaires. Nous avons noté notamment que l'association des deux traitements (mirabégron combiné à la solifénacine) a fait l'objet d'études comparatives montrant un bénéfice supérieur à l'utilisation des anticholinergiques seuls (75). Est-ce la méconnaissance de ces études par les prescripteurs et/ou le non remboursement du mirabégron (BETMIGA®) qui explique son absence des ventes ?

Il aurait été intéressant de pouvoir consulter les données GERS pour avoir une vue d'ensemble des ventes de chacune de ces molécules en France.

MESSAGES CLES DE LA TROISIEME PARTIE

- L'équipe officinale a un rôle clé à jouer dans le dépistage de l'hyperactivité vésicale en incitant les patients à consulter. Puis, dans la mesure du possible, en s'assurant de la bonne observance de son traitement, notamment pharmacologique, par le patient.
- Il est important d'expliquer aux patients qu'une simple rééducation périnéale peut déjà se révéler très efficace et qu'il est possible de corriger certains facteurs aggravants s'ils ont pu être repérés : apports liquidiens excessifs (plus de 1,5 L dans les 24 heures) ou inadaptés (prise de boissons le soir dans les deux heures avant le coucher, en particulier si elles sont diurétiques ou irritantes comme le café ou l'alcool), la sédentarité, le surpoids ou la constipation chronique, entre autres.
- La prise de certains traitements médicamenteux (anticholinergiques, β 3-mimétiques) peut être utile dans certains cas avec un suivi et les conseils adaptés à la prise en charge des effets indésirables qui y sont associés.
- Les anticholinergiques de dernière génération (VESICARE[®] et TOVIAZ[®]), dits « uro-sélectifs », sont les mieux tolérés et les plus prescrits. BETMIGA[®], quant à lui, est à ce jour pratiquement absent des prescriptions.

CONCLUSION

En conclusion, le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est une pathologie fréquente qui touche une partie significative de la population, avec une prévalence croissante avec l'âge : 30 à 40 % de la population âgée de plus de 75 ans est concernée, ce qui en fait un vrai problème de santé publique. En raison de ses symptômes invalidants tels que l'urgenterie, avec ou sans incontinence, la pollakiurie ou la nycturie, ses conséquences sur la qualité de vie sont à la fois physiques, psychiques, sociales et économiques. Ce qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et une évolution possible vers un handicap social.

La prise en charge repose sur une approche multidisciplinaire, privilégiant d'abord des méthodes conservatrices et non invasives. A ce jour, les algorithmes de traitement de l'hyperactivité vésicale sont essentiellement verticaux avec des prises en charges graduelles, basées sur l'invasivité des solutions proposées mais les recommandations thérapeutiques spécifiques restent peu nombreuses.

Les traitements pharmacologiques, notamment les anticholinergiques, bien que souvent efficaces, présentent des limites en termes de tolérance, ce qui explique les taux d'abandon relativement élevés. Néanmoins, de nouvelles alternatives thérapeutiques, comme le mirabégron (BETMIGA®), offrent une efficacité similaire avec un meilleur profil de tolérance mais son déremboursement en 2017, seulement un an après son arrivée sur le marché français, n'a probablement pas permis sa bonne implantation au sein de l'arsenal thérapeutique.

Peut-être qu'une nouvelle communication, par le laboratoire Astellas (détenteurs des AMM VESICARE® et BETMIGA®), auprès des professionnels de santé et notamment des généralistes, principaux prescripteurs, pourrait (re)donner une meilleure visibilité à cette nouvelle classe thérapeutique et de meilleures perspectives de prescriptions d'associations de

traitements anticholinergique + β 3-mimétique ? Association de traitements plébiscitée par plusieurs études comparatives montrant un bénéfice supérieur à l'utilisation des anticholinergiques seuls.

Enfin, le rôle des professionnels de santé, notamment de l'équipe officinale, est crucial tant dans le dépistage que dans le suivi de l'observance des traitements. Une gestion adaptée des facteurs de risque et des conseils hygiéno-diététiques peuvent aussi améliorer significativement la qualité de vie des patients.

Malheureusement, il existe un taux élevé d'insatisfaction des patients et d'abandon dans tous les traitements, ce qui souligne le besoin de thérapies émergentes dans la prise en charge du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale.

REFERENCES

1. Appareil urinaire. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/fiches-corps-humain/appareil-urinaire.htm>
2. Le Rein, le système urinaire. Disponible sur: <https://corpshumain.ca/Rein.php#img7>
3. TEXF-PU-2007-00170329.pdf. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2007/PU-2007-00170329/TEXF-PU-2007-00170329.PDF>
4. Sam P, Nassereddin A, LaGrange CA. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder Detrusor Muscle. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482181/>
5. Neurophysiologie de l'appareil urinaire - Les déterminants de la prise en charge palliative. Disponible sur: <https://123dok.net/article/neurophysiologie-l-appareil-urinaire-det%C3%A9rminants-prise-charge-palliative.zw53d7vz>
6. iStock. 2017. Physiology, Structure, Medical Profession, Morphology, Healthy. Disponible sur: <https://www.istockphoto.com/fr/vectorel/reins-et-vessie-organe-interne-humain-sch%C3%A9ma-gm825685226-133948745>
7. Davody AP. Urologie Davody. 2015. Quelles sont les causes de la Sténose de l'urètre. Disponible sur: <https://urologie-davody.fr/stenose-uretrale/diagnostic-uretre/les-causes-de-la-stenose-de-luretre/>
8. Continence urinaire normale: anatomie et physiologie - Urologie Fonctionnelle. Disponible sur: <https://urologie-fonctionnelle.com/continence-urinaire-normale-anatomie-et-physiologie>
9. Maya. La vessie - Kiné guide. 2023. Disponible sur: <https://www.kine.guide/2020/03/19/la-vessie/>
10. René PY. Doctinet - Plateforme de téléconsultation. 2014. Anatomie et physiologie de la continence urinaire et de l'appareil sphinctérien urétral. Disponible sur: <https://www.doctinet.fr/anatomie-et-physiologie-de-la-continence-urinaire-et-de-l-appareil-sphincterien-uretral/>
11. Leroi AM, Le Normand L. Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence. Prog En Urol. mai 2007;17(3):329.
12. De Leval J, Chantraine A, Penders L. [The striated sphincter of the urethra. 3: Urodynamic and physiopathologic study of the striated sphincter]. J Urol (Paris). 1984;90(8-9):529-51.
13. Dahami PZ, Houssam DB. l'uretre masculin.
14. Oelrich TM. The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec. févr 1983;205(2):223-32.

15. Fatton B, Cayrac M, Letouzey V, Masia F, Mousty E, Marès P, et al. Anatomie fonctionnelle du plancher pelvien.
16. Integral storage and voiding reflexes - Neurophysiologic concept of continence and micturition.pdf.
17. Gabella G, Davis C. Distribution of afferent axons in the bladder of rats. *J Neurocytol.* mars 1998;27(3):141-55.
18. Le Normand L, Buzelin JM. La physiologie du bas appareil urinaire de l'homme. In: Opsomer RJ, de Leval J, éditeurs. *Les incontinenances urinaires de l'homme: Diagnostics et traitements.* Paris: Springer; 2011. p. 31-40. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-99160-8_4
19. Sensory Fibers of the Pelvic Nerve Innervating the Rat's Urinary Bladder. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/jn.2000.84.4.1924>
20. Burgard EC, Fraser MO, Thor KB. Serotonergic modulation of bladder afferent pathways. *Urology.* oct 2003;62(4):10-5.
21. 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.* 1 déc 2006;50(6):1306-15.
22. ceris_-_ct-8295.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ceris_-_ct-8295.pdf
23. Palaiologos K, Annappa M, Grigoriadis G. Correlation Between Urodynamic and Clinical Diagnoses in Classifying the Type of Urinary Incontinence in Women. *Cureus.* 28 oct 2019 ; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/23668-correlation-between-urodynamic-and-clinical-diagnoses-in-classifying-the-type-of-urinary-incontinence-in-women>
24. Gamble T, Sand P. Patient perspectives in the management of overactive bladder, focus on transdermal oxybutynin. *Patient Prefer Adherence.* 2 févr 2008;2:349-56.
25. Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, Resnick N. BRAIN CONTROL OF NORMAL AND OVERACTIVE BLADDER. *J Urol.* nov 2005;174(5):1862-7.
26. Michel MC, Chapple CR. Basic Mechanisms of Urgency: Preclinical and Clinical Evidence. *Eur Urol.* août 2009;56(2):298-308.
27. Kerdraon J, Karsenty G. Nouveaux concepts physiopathologiques du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. *Pelvi-Périnéologie.* juin 2009;4(2):115-20.
28. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: Evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn.* août 2008;27(6):466-74.
29. de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol.* févr 2006;147(Suppl 2):S25-40.

30. Kim JC, Joo KJ, Kim JT, Choi JB, Cho DS, Won YY. Alteration of Autonomic Function in Female Urinary Incontinence. *Int Neurourol J.* déc 2010;14(4):232-7.
31. Liao W, Jaw F. A noninvasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in women with an overactive bladder. *Int J Gynecol Obstet.* juill 2010;110(1):12-7.
32. Choi JB, Kim YB, Kim BT, Kim YS. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology.* juin 2005;65(6):1109-12.
33. Phé V, Gamé X. Syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique de l'homme. *Prog En Urol.* nov 2020;30(14):880-6.
34. Cornu JN, Amarenco G, Bruyere F, Chartier-Kastler E, Fattou B, Grise P, et al. Prévalence et prise en charge initiale de l'hyperactivité vésicale en France : une étude transversale. *Prog En Urol.* juin 2016;26(7):415-24.
35. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* juin 2001;87(9):760-6.
36. Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G, Abrams P, Herzog A, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* mai 2003;20(6):327-36.
37. Milsom I, Stewart W, Thüroff J. The Prevalence of Overactive Bladder. *Am J Manag CARE.* 2000;6(11).
38. Phé V, Gamé X. Définition, épidémiologie et retentissement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique. *Prog En Urol.* nov 2020;30(14):866-72.
39. Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. *Urology.* juill 2012;80(1):90-6.
40. Heidler S, Mert C, Wehrberger C, Temml C, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al. Impact of Overactive Bladder Symptoms on Sexuality in Both Sexes. *Urol Int.* 2010;85(4):443-6.
41. Coyne KS, Sexton CC, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I, Kaplan SA. The Impact of OAB on Sexual Health in Men and Women: Results from EpiLUTS. *J Sex Med.* 1 juin 2011;8(6):1603-15.
42. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int.* nov 2011;108(9):1459-71.
43. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the Overactive Bladder Syndrome by Applying the International Continence Society Definition. *Eur Urol.* oct 2005;48(4):622-7.
44. Reynolds WS, Fowke J, Dmochowski R. The Burden of Overactive Bladder on US Public Health. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* mars 2016;11(1):8-13.

45. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Clemens JQ, Chen CI, Bavendam T, et al. Impact of Overactive Bladder on Work Productivity. *Urology*. 1 juill 2012;80(1):97-103.
46. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P. Symptom Bother and Health Care-Seeking Behavior among Individuals with Overactive Bladder. *Eur Urol*. mai 2008;53(5):1029-39.
47. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TLJ, Guyatt GH, et al. What Is the Most Bothersome Lower Urinary Tract Symptom? Individual- and Population-level Perspectives for Both Men and Women. *Eur Urol*. juin 2014;65(6):1211-7.
48. Milsom I, Irwin DE. A Cross-Sectional, Population-Based, Multinational Study of the Prevalence of Overactive Bladder and Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the EPIC Study. *Eur Urol Suppl*. janv 2007;6(1):4-9.
49. Fontaine C, Papworth E, Pascoe J, Hashim H. Update on the management of overactive bladder. *Ther Adv Urol*. janv 2021;13:175628722110390.
50. 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.
51. Vella VL, Jaffe W, Lidicker J, Meilahn J, Dandolu V. Prevalence of urinary symptoms in morbidly obese women and changes after bariatric surgery. *J Reprod Med*. oct 2009;54(10):597-602.
52. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(3):247-54.
53. Grinstein E, Gluck O, Digesu A, Deval B. Update on non-invasive treatment for female overactive bladder. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. mars 2020;49(3):101683.
54. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH, Bachmann LM. Efficacy and Adverse Events of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: Network Meta-analyses. *Eur Urol*. déc 2012;62(6):1040-60.
55. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*. sept 2008;54(3):543-62.
56. Cornu JN, Haab F. Traitements pharmacologiques de l'hyperactivité vésicale idiopathique : revue de la littérature. *Prog En Urol*. avr 2013;23(4):227-36.
57. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):525-34.
58. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;2006(4):CD003781.

59. Qarro A, Asseban M, Bazine K, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, et al. Anticholinergiques et hyperactivité vésicale. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(1-2):E36-43.
60. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol.* févr 2006;147(Suppl 2):S80-7.
61. Caremel R, Cornu JN, Kerdraon J, Castel-Lacanal E, Bastide C, Bruyere F, et al. Les médicaments de la vessie. *Prog En Urol.* nov 2013;23(15):1271-86.
62. 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.
63. Chapple CR, Mironska E, Wagg A, Milsom I, Diaz DC, Koelbl H, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. *Eur Urol Focus.* mai 2020;6(3):522-30.
64. Harnett MD, Shipley J, MacLean L, Schwiderski U, Sandage BW. Study of the Population Pharmacokinetic Characteristics of Once-Daily Trospium Chloride 60 mg Extended-Release Capsules in Patients with Overactive Bladder and in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 1 févr 2013;33(2):133-41.
65. Yamaguchi O. β_3 -ADRENOCEPTORS IN HUMAN DETRUSOR MUSCLE. 2002;
66. Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Yoshida KI, Chess-Williams R. Role of β -adrenoceptor subtypes in mediating relaxation of the pig bladder trigonal muscle in vitro. *Neurourol Urodyn.* 2003;22(4):338-42.
67. Nitti VW, Khullar V, Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronerio 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.
68. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. Disponible sur:
<https://www.auajournals.org/doi/epdf/10.1097/JU.0000000000000807>
69. Boldini M, Cerantola Y, Valerio M, Jichlinski P. *Urologie. Rev Med Suisse.* 14 janv 2015;45657:143-7.
70. SCORPIO.pdf.
71. ARIES.pdf.
72. CAPRICORN.pdf.
73. CT-13270_BETMIGA_PIC_INS_Avispostaud_CT13270.pdf. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13270_BETMIGA_PIC_INS_Avispostaud_CT13270.pdf

74. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 1 sept 2018;74(3):324-33.
75. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronero J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* 1 juill 2016;70(1):136-45.
76. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(10):892-7.
77. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2012;2012(10):CD001405.
78. Tamarelle B, Charvier K, Badet L, Terrier JE, Grise P, Mellier G, et al. Avis d'experts sur les modalités et limites de prescription des estrogènes locaux dans l'incontinence urinaire chez la femme. *Prog En Urol.* sept 2017;27(11):585-93.
79. Blanco ZE, Lilue M, Palacios S. Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and urinary incontinence: case studies. *Drugs Context.* 1 juill 2020;9:1-6.
80. Tanagho EA, Schmidt RA. Bladder pacemaker: scientific basis and clinical future. *Urology.* déc 1982;20(6):614-9.
81. Kaulback K. Ontario Health Technology Assessment Series 2006; Vol. 5(3).
82. Sacral Neuromodulation.pdf.
83. Peyronnet B, Senal N, Hascoet J, Alimi Q, Mathieu L, Voiry C, et al. Neurostimulation du nerf tibial postérieure transcutanée chez les patientes atteintes d'hyperactivité vésicale : une étude prospective monocentrique. *Prog En Urol.* nov 2020;30(13):796.
84. Urofrance | Traitement de l'HAV, la stimulation du nerf tibial postérieure passe la seconde... - Urofrance. 2021. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/2021/11/20/traitement-de-lhav-la-stimulation-du-nerf-tibial-posterieur-passe-la-seconde/>
85. Ying X, Liao L. Augmentation uretero-enterocystoplasty for refractory urinary tract dysfunction: a long-term retrospective study. *BMC Urol.* déc 2021;21(1):166.
86. ETP-Roles-du-pharmacien-Jacquemet-Certain-2000.pdf.