

Congrès de l'Association française d'urologie (AFU) 2013, du 20 au 23 novembre 2013, Paris.

L'incontinence urinaire de l'adulte au cœur des débats

À l'occasion de ce 107^e congrès, les urologues de l'Association française d'urologie ont souhaité mettre en avant plusieurs thématiques phares. Ainsi, a été présenté le rapport sur le médicament en urologie qui passe au crible la littérature internationale sur le sujet et fournit des informations sur la prescription et l'évaluation des médicaments - avec une attention particulière à l'éducation thérapeutique et à la gestion des effets secondaires, en relation avec le patient. Ils ont également évoqué la prise en charge de l'incontinence urinaire avec un zoom sur le sphincter artificiel et une mise au point sur l'énurésie à l'âge l'adulte...

Hélène Joubert, journaliste scientifique, Tours

Déclaration d'intérêt : Pas de lien d'intérêt sur le sujet.



Enfin des alternatives dans l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale

En 2014, l'arsenal pharmacologique promet de s'étoffer dans le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (SCHV) idiopathique. Bêta-3 mimétiques, toxine botulique A et inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 rejoindront bientôt les anticholinergiques antimuscariniques. Tous sont détaillés dans le rapport 2013 de l'Association française d'urologie (AFU), Le médicament en urologie.

Pendant vingt ans, les médecins n'ont disposé que des anticholinergiques antimuscariniques dans l'incontinence urinaire (IU) par urgenterie, dont on connaît l'efficacité modeste mais aussi les limites. Ils vont très rapidement pouvoir prescrire trois nouvelles classes thérapeutiques qui agissent sur des voies d'action différentes, autres que celles impliquant le récepteur muscarinique dans la paroi vésicale, à savoir les bêta-3 mimétiques (B3A), la toxine botulique A (BTA) et, chez l'homme uniquement, les inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (IPDE5). "Un réel espoir, explique le Pr Gilles Karsenty, urologue, qui a participé à la rédaction du chapitre "Les médicaments de la vessie" inclus dans le rapport 2013 de l'AFU,

car aujourd'hui, sur 100 patients sous anticholinergiques, 60 ont arrêté le traitement six mois après, pour efficacité insuffisante voire, dans une moindre mesure, ses effets indésirables".

Cinq anticholinergiques antimuscariniques (ACH) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'IU par urgenterie (chlorhydrate d'oxobutinine, chlorure de trospium, tolterodine, solifénacine, fésotérodine), le flavoxate étant dépourvu d'action anticholinergique aux doses thérapeutiques. Or, selon plusieurs méta-analyses, l'efficacité insuffisante (0,7 épisode d'incontinence/j ; -2,25 fuites par urgenterie/jour ; effet placebo jusqu'à 41 %) reste la première cause d'abandon, avant les effets indésirables (bouche sèche, constipation, nausées, insomnie, céphalées, vertiges, troubles cognitifs surtout chez les personnes âgées, etc.). Seuls 36 % de patients poursuivent le traitement à un an.

► L'arrivée prochaine du premier bêta-3 mimétique

Dans les deux sexes, l'emploi des bêta-3 mimétiques (ou bêta-3 adrénérgiques ou agonistes, B3A) sera bientôt possible.

Le mirabegron, première molécule de cette classe, autorisé depuis décembre 2012 par l'European Medicine Agency (EMA) dans le traitement symptomatique des urgenteries, de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par urgenterie chez l'adulte présentant une SCHV est en attente d'une AMM imminente estiment les spécialistes. Leur principe d'action repose sur l'activation des adrénorécepteurs bêta-3 présents dans la paroi vésicale (sous-urothélium, détrusor). L'efficacité des B3A, avec une amplitude d'effet cependant assez faible, est comparable aux ACH dans le syndrome d'hyperactivité vésicale (-0,55/24 h pour les fuites urinaires ; -0,4/24 h pour le nombre de mictions), avec un profil de tolérance favorable, en dépit de tachycardie et d'hypertension artérielle (HTA) dans 10 % des cas, d'infections urinaires (3 %) et de constipation (3 %). "Reste à évaluer leur profil de tolérance/efficacité en usage réel, afin de les situer vis-à-vis des ACH aujourd'hui en première intention et de déterminer l'intérêt de les associer à d'autres médicaments du cycle mictionnel", précise l'urologue.

► La toxine botulique A pour les vessies non neurologiques

Parmi les médicaments à base de toxine botulique A, seul Botox® a reçu l'AMM en France dans cette indication d'injections intra-détrusoriennes dans l'objectif d'améliorer les paramètres urodynamiques et de réduire l'incontinence (septembre 2012). Elle est restreinte à ce jour aux blessés médullaires et sclérosés en plaques à la dose de 200 unités. Son extension aux vessies non neurologiques chez l'homme comme chez la femme ne semble plus qu'une question de mois. "La toxine botulique A sera considérée comme un traitement de seconde ligne, après échec des anticholinergiques, des bêta-3 mimétiques (et des IPDE5), prévoit Gilles Karsenty. L'efficacité est prouvée : en effet, les symptômes d'IU par urgenterie disparaissent chez une majorité de patients réfractaires aux anticholinergiques (60 % environ), et sont améliorés de façon très sensible chez d'autres. Elle constitue un espoir chez les personnes incontinentes par hyperactivité vésicale en échec médicamenteux. Il ne leur restait que la solution de la neuromodulation des nerfs sacrés, un geste bien plus invasif et auquel seul un patient sur deux est répondeur".

Une revue collaborative de 2011 (1) a chiffré, en cas d'hyperactivité du détrusor neurogène de l'adulte, un taux de retours à la continence de 71 ± 5 %, la réduction du nombre de fuites quotidiennes de 73 ± 5 % (doses variant de 200 à 300 unités Botox® et 500 à 1 000 unités Dysport®). Dans le SCHV idiopathique, qui nous intéresse ici, une trentaine d'études, dont huit sont de haut niveau, a confirmé cette efficacité avec un taux de retours à la continence de 57 ± 6 % et une réduction du nombre de fuites de 68 ± 6 % et du nombre d'urgences de 53 ± 7 % pour des doses comprises entre 50 à 300 unités (2, 3). La durée d'efficacité estimée de la TBA chez ces personnes oscille entre 6 et 7 mois, avec des profils de patients répondeurs long ou court. L'injection se fait sous anesthésie locale dans la plupart des cas puis par cystoscopie afin d'injecter la toxine en une vingtaine-trentaine de points dans la partie mobile de la vessie dans le détrusor. L'opération ne semble pas douloureuse et dure de une à deux heures, pratiquée en hôpital de jour.

Verbatim

Gilles Karsenty,
urologue, service de Chirurgie urologique et transplantation
rénale, Hôpital de la Conception, Marseille.



Bêta-3 mimétiques, toxine botulique A, inhibiteurs de la phosphodiesterase 5...

“Avec l'arrivée, courant 2014, de ces alternatives médicamenteuses aux anticholinergiques antimuscariniques, on entre dans l'ère de la modulation pharmacologique du besoin urinaire. Individuellement, leur efficacité est connue et démontrée et on s'apprête désormais à évaluer leurs combinaisons car ces voies d'action différentes pourraient potentiellement agir en synergie. Plus que jamais, l'incontinence par urgenterie ne sera plus incurable, à tous âges, dans les deux sexes.”

Quant aux contre-indications, elles sont rares, principalement les maladies neurologiques (myasthénie par exemple), voire des contre-indications à l'utilisation de l'endoscope ou temporaires appliquées à la vessie chez les personnes sous anti-coagulants.

► Prudence avec les auto-sondages sous TBA

La toxine botulique est bien tolérée, en dehors d'un effet secondaire principal à prendre très au sérieux : celui du risque de rétention d'urine. En effet, ce produit agit en diminuant le besoin d'uriner, mais aussi en réduisant la force de contraction vésicale, d'où la possibilité d'induire une rétention d'urine, évaluée chez 5 à 7 % des patients selon les études.

"Cela implique une évaluation des patients au préalable au moyen du bilan urodynamique, avertit Gilles Karsenty. Celui-ci permet d'identifier ceux à risque de rétention. Très certainement, sans préjuger du libellé de l'AMM à venir, il sera conseillé une éducation aux auto-sondages en préalable aux injections de TBA, pour anticiper une éventuelle rétention urinaire temporaire".

► Les IPDE5 à ne pas négliger

Chez l'homme, pour ce type de symptôme d'IU par hyperactivité vésicale en cas d'hypertrophie bénigne de prostate, on dispose aussi des inhibiteurs de phosphodiesterase 5 dont on découvre les actions sur la vessie et la prostate. Trois effets pourraient expliquer leur efficacité supérieure au placebo sur les symptômes du bas appareil urinaire

liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, ou HBP (durant les phases de stockage et de vidange) :

- la relaxation directe des cellules musculaires lisses de la prostate, de l'urètre et du col vésical ;
- l'augmentation de la vascularisation artérielle du bas appareil urinaire ;
- la modulation du réflexe mictionnel par l'action des IPDE5 sur les afférences nerveuses vésicales et urétrales.

Sur études pivotales, l'efficacité a été constatée sur l'amélioration des symptômes : -6,2 points de l'*International Prostate Symptom Score* (IPSS) total, -2,2 pts du sous-score stockage, débit +2,4 ml/s et de la satisfaction (4). Pour l'instant, seul le tadalafil dispose d'une AMM dans cette indication "traitement des signes et symptômes de l'HBP chez l'homme adulte", depuis le mois de décembre 2012. ■

Bibliographie

1. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011;60:784-95.
2. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013;64:249-56.
3. Denys P, Le Normand L, Ghout I, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012;61:520-9.
4. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011;61:917-25.

Sphincter urinaire artificiel : efficace sur le long terme

Deux études françaises avec un recul de 20 ans en moyenne démontrent que le sphincter artificiel est une solution très satisfaisante et une dernière chance probablement sous-utilisée chez les patients en échec thérapeutique. En effet, 35 ans après sa mise au point, il a conservé ses indications propres - en dernière ligne dans l'incontinence urinaire d'effort par insuffisance sphinctérienne - notamment parce que son emploi est simple en dépit de ses imperfections.

En 2013, "il ne faut plus laisser ces hommes et femmes incontinents - peu nombreux - en échec thérapeutique sans leur proposer les prothèses sphinctériennes (1), une solution finalement efficace sur la durée", insiste le Pr François Haab, responsable du service d'urologie à l'hôpital Tenon (Paris). À l'appui, les deux premières études rétrospectives de la littérature à avoir analysé dans les deux sexes des séries de patients implantés allant jusqu'à 20 ans de recul. Le premier essai (2) a évalué à long terme les résultats du sphincter urinaire artificiel, ou SUA (AMS 800 en position péri-bulbaire) implanté il y a 20 ans (entre 1984 et 1992) chez 57 hommes ayant une incontinence urinaire d'effort (IUE) par insuffisance sphinctérienne après chirurgie prostatique. Les résultats renforcent l'intérêt de la prothèse : le taux de continence

(estimé à 0 protection) est de 77,2 %, celui de satisfaction de 89,5 % pour un taux de révisions important de 72 % à 10 ans mais avec un excellent taux de survie sans explantation de 87 % à 5 et 10 ans, et de 80 % à 15 et 20 ans. Une efficacité du SUA confirmée sur le très long terme dans le traitement de l'IU masculine au prix d'un taux de révision important. Même objectif, même dispositif, cette fois-ci chez 34 femmes implantées pour IUE par insuffisance sphinctérienne entre 1984 et 1992, avec une durée médiane de suivi de 17 ans (3). Le taux de survie du matériel sans explantation à 10, 15 et 20 ans était respectivement de 80, 80 et 74 %. Le taux de survie sans révision était de 79, 65 et 40 % à 10, 15 et 20 ans. À la fin de l'évaluation, 61 % des patientes étaient sèches, de quoi considérer cette option de dernier recours comme une solution satisfaisante. En France, le nombre d'interventions-tous types confondus - pour incontinence urinaire est de 25 000/an. Le sphincter artificiel compte pour quelques centaines. La spécificité française est son implantation chez la femme, environ 200 chaque année, soit en légère hausse (+20 % en 2012 et +10 % pour 2013). Chez l'homme, l'implantation a progressé jusqu'en 2011-2012 aux alentours de 15 000/an, mais stagne maintenant, probablement en raison de la diminution importante des prostatectomies

radicales. "Ce n'est pas parce que cela reste une intervention d'exception qu'il faut la négliger, fait remarquer le Pr Haab. Ces séries produisent des résultats satisfaisants, a fortiori du fait des populations concernées, c'est-à-dire chez des patients en échec de toutes les thérapeutiques, même si ce dispositif n'est pas parfait (pression fixe sur l'urètre, manipulation délicate de la pompe surtout au sein d'une population vieillissante, etc.). Il faut savoir trouver le moment opportun pour proposer ce dispositif et ne pas laisser le malade avec des protections ou réopérer avec des techniques plus simples (bandelettes sous-urétrales), mais de manière itérative et ainsi aller d'échec en échec." Les essais au Canada chez l'animal du premier SUA électronique (4) sont encourageants. Il est télécommandé par une application de téléphone intelligent et avec la capacité de désactivation facile et de modification de pression par simple programmation télécommandée. Probablement le sphincter artificiel de demain. ■

Bibliographie

1. Lucas MG, Bosch JLHR, Cruz FR, et al. Guidelines on urinary incontinence by the European Association of Urology 2012. www.uroweb.org.
2. Léon P. abstract O-118 /21 novembre 2013 AFU
3. Phé V. abstract O-120 /21 novembre 2013 AFU
4. Caremel R. abstract O-121 /21 novembre 2013 AFU

Que faire devant une énurésie chez l'adulte ?

On en sait peu sur l'énurésie des adultes. À peine 1 % d'entre eux en souffre et s'il s'agit surtout de formes sévères, cela est dû à la sélection avec l'âge des énurésies les plus réfractaires. La plupart sont en échec thérapeutique sous desmopressine, en dépit de bilans urodynamiques pourtant normaux, de grandes capacités vésicales et sans trouble d'inversion de diurèse. Étiologie, traitements... L'avis du Pr Gilberte Robain, responsable de service de médecine physique et réadaptation de l'hôpital Rothschild (Paris).

Énurésie primaire isolée (ENPI) ou énurésie secondaire ? L'une des premières questions est de vérifier s'il s'agit bien d'une ENPI persistante, d'ailleurs le cas le plus courant. "Mais dès lors qu'une énurésie passe le cap de l'adolescence et de l'âge adulte, prévient Gilberte Robain, il faut lui rechercher une étiologie, d'autant plus que ce ne sont pas forcément des ENPI mais parfois des syndromes énurétiques ayant une symptomatologie diurne (lipome du cône médullaire par exemple)". De plus, contrairement à l'ENPI

de l'enfant où aucun bilan étiologique n'est nécessaire au-delà de l'observation clinique, les examens complémentaires chez l'adulte jeune ou l'adolescent s'imposent devant des troubles urinaires complexes. Il faut être attentif à l'étude des organes génitaux externes, du dos, des pieds (moelle fixée basse, lipome, agénésie du sacrum), avec au minimum une radiologie du sacrum, voire une imagerie par résonance magnétique (IRM) du bas de la colonne vertébrale. De plus, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est

essentiel car une large proportion des personnes souffrant d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) a aussi une énurésie (1). En pratique, la réalisation d'un catalogue mictionnel est indispensable pour évaluer la diurèse et dépister une inversion de diurèse (due à une anomalie du rythme circadien de sécrétion de l'ADH). L'imagerie est obligatoire pour rechercher une vessie de lutte, ou un reflux, ainsi que la réalisation d'une numération-formule sanguine (NFS) si elle n'a pas déjà été prescrite (une énurésie persistante à l'âge adulte étant souvent retrouvée en cas de drépanocytose). Quant au bilan urodynamique, il est pratiquement toujours réalisé chez l'adulte devant des syndromes énurétiques plus que dans des ENPI, retrouvant des anomalies de façon plus fréquente que chez l'enfant : ainsi, une hyperactivité du détrusor dans 50-66 % des cas, parfois des troubles de compliance ou des vessies neurogènes avec des résidus post-mictionnels (2). "C'est l'occasion de découvrir dans un nombre non négligeable de cas une pathologie neurologique (anomalies de la moelle, lipome médullaire) ou urologique fonctionnelle (valve urétrale)", précise-t-elle. Chez l'adolescent ou l'adulte, il est aussi possible d'élucider des énurésies nocturnes secondaires à la prise de neuroleptiques (de dernière génération : clozapine, rispéridone) (3) et lors de traitements psychiatriques lourds (neuroleptiques + benzodiazépines + antidépresseurs). Les autres explorations relèvent plutôt de la recherche, notamment les dosages de l'arginine et de la vasopressine qui mettent en évidence une sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques ADH à l'origine de l'augmentation de la sécrétion nocturne d'urine. Quant aux explorations génétiques, elles n'ont pas d'intérêt en pratique clinique, d'autant que la seule certitude est qu'une personne a 30 % et 50 % de risque d'être énurétique si respectivement un ou ses deux parents le sont. L'électrocardiogramme (ECG), pas plus que l'analyse de l'architecture du sommeil - en dehors des SAS - n'ont d'intérêt, car dans la plupart des cas celle-ci est strictement normale et seul le seuil d'éveil est plus bas qu'en population générale.

► De la desmopressine au long cours ?

Les techniques de rééducation périnéale, de "pipi stop" et d'alarme ne sont pas

testées en dehors de l'enfance. La desmopressine est le traitement de première intention chez l'adulte. "Néanmoins, peu de preuves existent quant à son efficacité chez l'adulte, souligne la spécialiste. Une étude de 2009 au sein de l'armée américaine fait état d'une forte proportion de jeunes adultes hommes jamais traités médicalement pour leur énurésie (3). Ainsi, 43 % étaient répondeurs à la desmopressine à 0,2 et 0,4 mg. À noter, ceux qui étaient répondeurs à 0,4 mg récidivaient plus fréquemment à l'arrêt du traitement. Les énurésies qui répondent le moins bien sont aussi celles qui récidivent, à tel point qu'à l'âge adulte la question est posée d'une prise plus prolongée du traitement par rapport à l'enfant (> à 6 mois), voire même un traitement permanent en cas de récurrence à l'arrêt du traitement". L'association desmopressine-anticholinergiques peut être prescrite et s'avère efficace en cas de résistance à la desmopressine seule, ce d'autant qu'il existe des signes diurnes (4). Seules deux études sont parues sur cette combinaison, et ont été conduites exclusivement chez l'enfant. "Il est fort probable qu'il faille associer - devant des symptômes énurétiques persistants - les anticholinergiques à la desmopressine avec de la rééducation périnéale, en dépit de l'absence totale de preuves dans la littérature au-delà de l'enfance, juge le Pr Robain. Nous parvenons ainsi à améliorer les symptômes, au prix de récurrences à l'arrêt des traitements". Quant aux antidépresseurs tricycliques, le risque de surdosage est suffisamment important pour qu'ils ne soient plus recommandés de première intention. ■

Bibliographie

1. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, et al. Enuresis - an unattended comorbidity of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:75-8.
2. Bower WF, Swithinbank L, de Jong T, et al. Assessment of non-neurogenic incontinence and lower urinary tract symptoms in adolescents and young adults. *Neurourol Urodyn* 2010;29:702-7.
3. Harrison-Woolrych M, Skegg K, Ashton J, et al. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry* 2011;199:140-4.
4. Burgu et al. Urology 2009;74:915-7.
4. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, et al. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:1027-32.

L'AFU en BREF

● **Le diagnostic de lithiase urinaire chez l'enfant est difficile car différent de chez l'adulte dans la présentation clinique**, avec une douleur abdominale plus frustrée, moins spectaculaire, fréquemment accompagnée d'hématuries de façon macroscopique. Ainsi, 15 à 20 pour 100 000 enfants souffrent de lithiases, soit deux à trois fois moins que les adultes. Néanmoins, cette faible prévalence des lithiases urinaires infantiles a doublé ces 15 dernières années, du fait du régime alimentaire (riche en protéines et sodium, faible en calcium et en liquides) et de la sédentarité. Une simple échographie permet d'établir le diagnostic.

● **La chirurgie robot-assistée.**

Sur 19 488 prostatectomies radicales en France en 2012 (la procédure majoritaire dans l'emploi du robot), 41 % étaient robot-assistées, 16 % ont été opérées par coelioscopie et 42 % par chirurgie conventionnelle. En 2012, pour la première fois en France, la part de la chirurgie mini-invasive (coelioscopie, chirurgie robotisée) a dépassé celle de la chirurgie ouverte. L'assistance robotisée garantit la sécurité de l'outil opératoire. En effet, le taux de décès à 120 jours pour les hommes opérés de prostatectomie radicale depuis 2007 est de 0,23 % en chirurgie ouverte contre 0,15 % en chirurgie coelioscopique robotisée (données du Programme de médicalisation des systèmes d'information, PMSI).

● **La chirurgie urologique ambulatoire en France est une priorité nationale**

car insuffisamment développée par rapport aux autres pays de l'OCDE. Ce mode de prise en charge représente 40 % des interventions chirurgicales (l'objectif du ministère de la Santé est de 50 % d'ici à 2016), contre 83 % aux USA, 79 % en Grande-Bretagne, et 70 % dans les pays d'Europe du nord. L'AFU publie ses recommandations de bonne pratique, labellisées par la Haute Autorité de santé (HAS, www.urofrance.org).