

**Place et résultats des
Anticholinergiques
dans
l'Hyperactivité vésicale iatrogène**



QUID 2014
Philippe Grise
Urologie CHU Rouen

Anticholinergiques
Mécanisme périphérique prédominant / central

- **Effet antagoniste sur les récepteurs muscariniques**
M3 = effet contractile direct sur le détrusor
M2 = effet indirect inhibition relaxation sympathique béta récepteurs.
- Action AC est **dépendant des espèces**, les données de l'animal ne sont pas strictement transférables chez l'homme.
Wüst M., Averbek B. et al. Eur J Pharmacol 2002;454:59-69
- Données cliniques de 14 études: **modification des sensation** (B1, capacité max, urgenterie) mais **pas ou peu d'action sur la contractilité du détrusor**.
Finney SM., Andersson KE. et al. BJU Int 2006;98:503-7

**Un anticholinergique d'action centrale
prédominante: Mecamylamine**

- Antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiniques cholinergiques, franchit la barrière encéphalique.
- **Voie de recherche** – à faible dose
Tt HAV: réduction de contractilité vésicale
Tt Dysréflexie autonome
Pas de rétention rapportée
- *Tt Hypertension artérielle, tt des dépendances au tabac - cocaïne*

Young J et al. Clin Ther 2001;23:532-65

Indication des AC dans HAVI

- Tenir compte de **Hétérogénéité des mécanismes**
Modification de multiples paramètres:
statique pelvienne, dénervation, obstacle infra-clinique, modification psychogène ...
- Différencier les causes persistantes et temporaires et leur durée probable.
→ **tt de confort à durée courte: confort temporaire**
→ **tt prolongé: guérison avec qualité de vie**

➔ **acceptation des effets secondaires ≠**

Quels facteurs cliniques sont des **indices d'évolution favorable**
= tt AC de confort durée courte

- **Après levée d'obstacle cervicoprostatique:**
HAV pré-op persistante
.... évolution souvent favorable *mais parfois 3 mois, importance de jet sans effort (sensation de basse pression mictionnelle ++)*
- **Après laser prostate: syndrome irritatif** de novo, temporaire I à 4 semaines.
- **Après sonde JJ** pour obstruction urétérale ou poussée sur **sonde vésicale** (problématique de ambulatoire): **syndrome irritatif**

Quels facteurs cliniques sont des **indices d'évolution favorable**
= tt AC de confort durée courte

- **Après Bandelette TOT/TVT :**
HAV pré-opératoire peut s'améliorer.
= tt AC si absence de résidu et absence de dysurie.
Ne pas détendre l'amarrage trop vite (AS)
(sauf si la bandelette a été serrée lors de l'intervention et résidu significatif)
- **Se méfier de HAVI de novo à distance de bandelette:**
= recherche d'érosion-exposition de matériel (cystoscopie)

Investigations pour justifier ou non un tt AC si HAV et cause locale obstructive opérée? exemple du Prolapsus antérieur

- **+** amélioration du **débit maximum** post chirurgie est associé à la résolution de l'urgenterie.
Basu M., Duckett J. Int Urogynecol 2009;20: 499-505
- **⊖** **HADétrusor pré-op** est prédictive de persistance symptômes HAV après chirurgie du prolapsus.
Araki J., Haneda Y. et al. Urogynecol 2009;20: 1301-06

Quelles investigations pour justifier un tt AC si HAV et prolapsus opéré ou TVT ?

- **+** Pression détrusorienne d'ouverture (PDO) diminuée est associée à la résolution des urgenteries post-chirurgie du prolapsus.
(40 f. HAV et HAD) Basu M., Duckett J. NeuroUrol Urodyn 2011;30:595-98
- **+** Pression détrusorienne d'ouverture (PDO) est prédictive de HAV améliorée et continence post TVT pour I.U. mixte.
Panayri D., Duckett J., et al. NeuroUrol Urodyn 2009;28:82-85
Digesu G., Khullar V. et al. BJU Int 2004;94:1296-99

Résultats des AC dans HAV I

- Peu de données spécifiques
- Réduction attendue des épisodes d'urgenterie, d'incontinence et de pollakiurie comparés avec placebo.
> volume miction et > Q de vie

Résultats des AC dans HAVI TOT/TVT

- **Après TOT Urgenteries de novo** chez 110 F. versus HAV, 120 F. tt Solifenacine 3 mois.
= **moindre diminution** moyenne de:
Nbre urgenteries/j. 1.1 versus 2.3 (p < 0.0001)
Nbre incontinence par urgenterie/j. 0.2 vs 1.1 (p < 0.0001).
Serati M. et al. J Urol 2014;191: 1-5
- **Après TVT de novo HAV (dry)** chez 58 F. étaient rapportée par 30.1% à 3 mois, et 18.9% à 10 ans.
89.5% avaient HAD
84.2% (16 of 19) débutent un tt AC Toltérodine 3 mois
A 3 m. = **56% étaient améliorées**
Serati M. et al. Eur Urol 2012;61: 939-46

Résultats des AC dans HAVI après Prostatectomie

- **Urgenteries de novo après Prostatectomie** 215 (162 RP, 53 HBP) chez H. avec **incontinence post-chirurgie**.
Dysfonction vésicale dans 87 H/110 BUD:
- detrusor hyperactivité 29
- compliance basse 37
- detrusor hyperactivité et compliance basse 21
- **Continence totale dans 4.7% avec AC seuls**, versus 28.6 avec sphincter artificiel, versus 30% avec AC et SA
- **Tt AC: diminution du pad score** (1-3) 2.29 → 1.64 < 0.001
Leach et al. J Urol 1996;155: 1256-59

Effets secondaires

- Bouche sèche (tous les AC, mais Oxybutinine avec incidence > et sévérité >)
- Vision trouble (avec oxybutinine IR, propiverine IR et solifenacin)
- Constipation (avec darifenacin, solifenacin et trospium)
- Trouble de la mémoire et fonctions cognitives
- Dyspepsie (avec darifenacin et oxybutinine IR)
- Retention urinaire (oxybutinine IR).

Effets secondaires

Une question majeure

Existe t' il un risque de majorer une rétention ou un résidu avec l' introduction d' un traitement AC ?

Rétention latrogène: 3 types

- **Rétention aigue d' urine**
blocage complet + douleur
- **Rétention chronique d' urine: seuil non consensuel**
 - ICS: « vessie non douloureuse palpable après miction » volume > 300ml
 - NICE: résidu > 1000 ml
 - Urodynamique: haute versus basse pression de remplissage
- **Résidu post-mictionnel significatif**

Quel seuil de résidu significatif Quel seuil acceptable?

- Selon la pathologie
- Selon la tolérance clinique
- Selon le risque pour le haut appareil

Quel seuil de résidu significatif ?

- **Volume de Résidu > 100 ml (150 ml)**
ou > 50% vol mictionnel
- mais résidu est fonction de la pathologie et facteurs de risque associés

Population avec HAV et résidu > 100 ml

= 5% des HAV sèches (336 pts)

= 10% des pollakiuries-urgentes-incontinence (57pts)
Fitzgerald M et al. Int. Urogynecol J pelvic Floor Dysfunct 2001;12:239-40

= 19% (201 pts) avec risque si âge > 55 ans, chirurgie antérieure, SEP, prolapsus stade ≥ 2 (f. indépendants)
Millemann M et al. J Urol 2004;172:1911-14

Valeur seuil comme critère d' exclusion est variable selon les études et la pathologie.

Ex.: Tt AC et alpha-bloquant **dans HBP**

Filson C et al. J Urol 2013;190:2153-60

References	Critere d' Exclusion	Résidu ml
Yamaguchi et al. Urology 2011	≤ 50 ml	
Mac Diamid et al. Mayo Clin Proc 2008	≤ 150 ml	
Chapple et al. Eur Urol 2009	≤ 200 ml	
Kaplan et al. Jama 2006	≤ 200 ml	
Kaplan et al. J Urol 2009	≤ 200 ml	
Kaplan et al. BJU Int 2011	≤ 200 ml	

Quel seuil de résidu acceptable dans les traitements alternatifs aux AC ?

- **Toxine botulique:**
très bonne tolérance de résidu > 150 ml
Autosondages si résidu > 300 ml, ou si > 150 ml et associé à une gêne.
(Botox 100 U. : 5 à 11% autosondages)
Visco A, Brubacker L et al. N Engl J Med 2012;367:1803-1813
- **Neuromodulation:**
pas d' aggravation du résidu, bénéfique sphinctérien possible

Quels traitements ont aussi un risque de résidu?

- **Traitements associés**
risque majoré → les rechercher
- 1- Tt **action AC**: antipsychotiques, antidépresseurs, anticholinergiques respiratoires inhalés BPCO (OR 1.42*)
- 2- Tt **autre mécanisme**: opioïdes, agonistes alpha-récepteurs, benzodiazepines, antagonistes des ions calciques, bêta agonistes, AINS

*Stephenson A et al. Arch Intern Med 2011;171:914-20

Anticholinergiques et risque de résidu HAV idiopathique

- **Meta-analyse** 52 RCT études, AC versus contrôle avec placebo ou tt actif, pts adultes.
Oxybutinine, Darifenacine, Propiverine, Solifenacine, Tolterodine, Trospium.
- **Pas de risque de rétention d'urine significatif pour AC à dose standard**
sauf pour **Oxybutinine forme immédiate.**
risque ratio (95%CI) : 1.87

Recul limité des études ≤ 12 sem.

Chapple C et al. Eur Urol 2005;48:5-26

Anticholinergiques et résidu HAD neuro

- **Meta-analyse** 16 RCT études, AC versus placebo, différents types et doses, 960 patients avec HAD neuro
- **Pas de risque significatif d'un résidu plus élevé pour AC à dose standard.**
Pression de contraction Detrusor abaissée*.
Resultats avec prudence car recul limité des études 3.8 sem.

Madhuvrata P et al. Eur Urol 2012;62:816-30

Anticholinergiques et résidu neuro SEP

- Avant TT → résidu par échographie
- 47 % des patients avec résidu élevé n'ont pas de sensation de vider incomplètement leur vessie.
De Almeida et al. Neurol Int 2013;5:79-83
- **Cochrane revue 2009 -2012: 3 études évaluables, faible effectif, faible niveau d'évidence.**
- **Etude prospective sans gr placebo, Solifenacine 5- 10 mg, 30 pts avec DO, 8 sem.**
augmentation significative du résidu : 33 ml
Van Rey F et al. Adv Urol 2011;83:47-53

AC et risque de rétention selon la durée de traitement

- Majorité des études ont une durée courte
Risque pdt le début de tt actif: 14 j., 14-30 j.
Martin-Merino E., Garcia-Rodriguez LA. et al. J Urol 2009;182:1442-8
Herschorn S, Jones JC et al. Urology 2010;75:1149-55
- Etude long terme:
QAB Tt par Fesoterodine 24 sem. versus placebo puis Fesoterine 12+12 sem.
581 Pts (52% F, 48%H), âge 72 ans (65-90 ans)
Rétention 0.9% (3pts) pdt 12 premières sem.
Wagg A, Khullar V, et al. NeuroUrol Urodyn 2014;33:106-114

AC et risque de rétention selon l'âge

- Analyse avec **1 an de recul de Toltérodine f retard chez l'homme > 70 ans, avec HBP** et Tt alpha- ou 5ARI
groupe 1 avec Tolterodine. (50 sujets) (73.6 +/- 2.3 ans)
groupe 2 sans Tolterodine (87 sujets) (77.2 +/- 3.7 ans)
- **Résidu moyen identique dans les 2 groupes** (baisse de 8 ml)
groupe 1: 75.2 ml (+/-85) → 66.7 ml (+/-56)
groupe 2: 81.6 ml (+/-87) → 72.7 ml (+/-65)
- **Rétention aigue identique**
2 avec AC versus 3 sans AC.

Shiu-Dong Chung, Hsiao-Chun Chang et al. NeuroUrol Urodynl 2011;30:568-71

AC et risque de rétention selon l'âge

- Bandes isolées de vessie (cystectomies) chez 63 patients de 37 à 84 ans.

Réponse contractile à une contraction induite par une stimulation électrique et modification par AC:
Propiverine, Oxybutinine, toldérodine, atropine:

- pas de différence de contractilité selon l'âge
- pas de différence de réponse aux AC selon l'âge

Wuest M, Morgenstem K. et al. J.Urol 2005;176:2182-89

AC: le risque de rétention / résidu

est faible / autre effets secondaires

Peut on associer tt alpha-bloquant au tt AC?

Anticholinergiques en association aux alphabloquants ?

Quelle balance bénéfice / risque?

- dans les TUBA chez homme
- dans SEP chez femme ?

Les AC : traitement des symptômes de l'HAV – HBP homme

Recommandations de l'EAU :
Traitement conservateur des TUBA non-neurologiques chez l'homme (2010) :

« Combinaison d'un alpha-bloquant et d'un AC peut être considéré chez les hommes avec des TUBA modérés à graves si le soulagement des symptômes est insuffisant après monothérapie avec un de ces agents. »

Recommandations du NICE :
La prise en charge des TUBA chez l'homme (2010) :

« Un alpha-bloquant associé à un AC doivent être proposés aux hommes présentant des symptômes de la phase de remplissage persistants après traitement par alpha-bloquant en monothérapie. »

Delke M et al. EAU guidelines on conservative treatment of non-neurogenic male LUTS, update April 2010
NICE guidelines on the management of LUTS in men, May 2010

Bithérapie AC + α-bloquant : amélioration de l'urgenterie

VICTOR

*** P<0,01; ** P<0,001; moyennes corrigées selon le centre, le traitement et la valeur initiale
SOL : soiffénacine; TAM : tamsulosine; PBO : placebo

- 398 hommes ≥45 ans avec symptômes résiduels d' HAV après ≥4 semaines de traitement par tamsulosine en monothérapie - 12 semaines de traitement

Kaplan SA et al. J Urol 2009;182:2825-30

AC: pas d'augmentation significative de l'incidence de rétention aiguë urinaire (RAU)

- Addition des AC aux alpha-bloquants **3 études**
- pas d' augmentation de l' incidence de RAU
- pas de changements cliniquement significatifs du résidu post-mict. (RPM)

	Incidence des RAU (%) Total / Nécessitant un sondage	
	Alpha-bloquant + placebo	Alpha-bloquant + AC
MacDiarmid SA et al. (N=420)	0 / 0	0 / 0
Kaplan SA et al. (N=398)	0 / 0	3% / 1.5%
Chapple C et al. (N=652)	1,8% / 0,6%	1,8% / 0,3%

- les patients avec un RPM élevé, des antécédents de RAU et/ou obstruction sous-vésicale avérée sont exclus des études: contre-indications

MacDiarmid SA et al. Mayo Clin Proc 2008;83:1002-10; Kaplan SA et al. J Urol 2009;182:2825-30; Chapple C et al. Eur Urol 2009;56:534-43

AC: **risque minimale** d'augmentation du résidu et de rétention aiguë urinaire (RAU)

- **Méta-analyse de 7 études** prospectives randomisée avec chez des hommes avec symptômes d' HBP , 3629 patients.
- AC+ alpha-bloquant versus alpha-bloquant seul :
 - Augmentation minimale du résidu post-mictionnel (RPM)
 - Pour avoir **1 cas de RAU supplémentaire avec AC, il faut traiter 100 pts**
 - Le recours à un sondage est très rare

		AC + alpha-b.	Alpha-b.
Q max	mean ± - 0.59 ml / s		
Résidu	mean ± 11.6 ml (8.5 , 14.7)		
RAU	OR = 3.05	1.4%	0.4%
RAU sondage	OR = 2.47	0.5%	0.3%

Pas de groupe AC seul

AC et HAV iatrogène

- AC en post opératoire optionnels si HAVI temporaire = critères de suppression d' obstacle (clinique-urodynamique)
- AC dans HAVI: moindre efficacité/HAV
- Risque de résidu: faible même avec l' âge quel que soit l' AC (> oxybutinine), survient en début de traitement, est majoré par les traitements associés
- HBP: AC et alpha-bloquants = risque rétention faible