Progrès en urologie (2009) **19**, 558—562

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

ARTICLE ORIGINAL

# Effet du traitement par l'oxybutynine en sublingual dans les douleurs postopératoires après prostatectomie totale☆

## Effect of sublingual oxybutynin in postoperative pain after radical retropubic prostatectomy

**C. Callier[a,*], P. Tauzin-Fin[b], R. Bram[a], P. Ballanger[a]**

[a] *Service d'urologie, groupe hospitalier Pellegrin, CHU Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France*
[b] *Département service d'anesthésie réanimation III, CHU Pellegrin, Bordeaux, France*

Reçu le 11 février 2008 ; accepté le 5 janvier 2009
Disponible sur Internet le 14 avril 2009

**MOTS CLÉS**
Prostatectomie totale ;
Hyperactivité vésicale ;
Antagonistes des récepteurs muscariniques ;
Effet anesthésique de contact ;
Oxybutinine par voie sublinguale ;
Analgésie postopératoire

**Résumé**
*Introduction.* — La prostatectomie totale (PT) est un des traitements de référence du cancer localisé de prostate. L'anastomose urétrovésicale (AUV) et le sondage vésical peuvent être sources de contractions désinhibées du détrusor responsables de douleurs importantes qui s'ajoutent aux douleurs pariétales. Cette étude a évalué l'efficacité de l'oxybutynine dans la prise en charge de ces douleurs postopératoires (DPO).
*Matériels et méthodes.* — Quarante-cinq patients devant subir une PT par laparotomie ont été inclus dans ce travail prospectif. La sonde vésicale était mise en place lors de l'intervention. Les patients étaient randomisés de façon aléatoire en deux groupes en salle de soin postinterventionnelle. Les patients du groupe P ($n = 23$) ont reçu un comprimé (cp) placebo et les patients du groupe O ($n = 22$) ont reçu 5 mg d'oxybutynine en sublingual. Les DPO étaient évaluées toutes les deux heures par l'échelle visuelle analogique (Eva : 0 à 10).
*Résultats.* — La dose cumulée de tramadol après huit heures était de 110,8 mg dans le groupe P et de 39,7 mg dans le groupe O ($p < 0,05$). Pour le groupe P 15/23 des patients (65 %) étaient douloureux versus 4/22 (18 %) du groupe O. Les scores Eva du groupe P étaient plus élevés ($4,1 \pm 1$) que ceux du groupe O ($1,2 \pm 0,9$). Pour le groupe P, lorsque l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) de tramadol était inefficace, un cp d'oxybutynine 5 mg ramenait en deux

☆ Niveau de preuve : 2.

* Auteur correspondant.
*Adresse e-mail :* christophe.callier@caramail.com (C. Callier).

1166-7087/$ — see front matter © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.purol.2009.01.006

heures les scores Eva identiques à ceux du groupe O. Aucun effet secondaire lié à l'action antimuscarinique n'a été noté.
*Conclusion.* — L'oxybutynine par voie sublinguale a diminué, en postopératoire, la fréquence et l'intensité des douleurs liées à l'effraction vésicale et au sondage après PT. Par son action sur la composante vésicale de la DPO, elle a réduit la consommation postopératoire d'antalgique.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**KEYWORDS**
Radical prostatectomy;
Detrusor overactivity;
Muscarinic receptor antagonist;
Contact anesthesia;
Sublingual oxybutynin;
Postoperative analgesia

**Summary**
*Introduction.* — Total prostatectomy (TP) is one of the referential treatments of localized cancer of the prostate gland. Urethrovesical anastomosis and urinary catheterization may be sources of strong contractions of the detrusor muscle responsible for intense pain which is added to parietal pain. This study evaluates the efficiency of oxybutynin in the treatment of this postoperative pain (POP).
*Material and method.* — Forty-five patients due to benefit from a TP by laparotomy were included in this prospective study. A urinary catheter was put in place during the operation. Patients were randomly split into two groups in the postoperative care room. Group P ($n = 23$) received a placebo in tablet form and group O ($n = 22$) received 5 mg of oxybutynin in sublingual form. The POP was evaluated every 2 hours using the Visual Analogue pain Scale (VAS 0:10).
*Results.* — The accumulated dose of tramadol after 8 hours was 110.8 mg in group P and 39.7 mg in group O ($p < 0.05$). For group P, 15/23 of the patients (65%) were in pain versus 4/22 (18%) in group O. The VAS scores of group P were higher ($4.1 \pm 1$) than those of group O ($1.2 \pm 0.9$). For group P, when the PCA dose of tramadol was inefficient, a tablet of oxybutynin 5 mg brought the VAS scores down to the same level of those of group O within 2 hours. No side effects linked to the antimuscarinic action were observed.
*Conclusion.* — Oxybutynin given in sublingual form reduced, at postoperative stage, the frequency and intensity of pain linked to the bladder wound and to the catheter after TP. Its use for the POP of the bladder section reduced the consumption of postoperative analgesia.
© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le sondage vésical est utilisé en chirurgie pour réaliser un monitoring de la diurèse postopératoire et prévenir les douleurs postopératoires (DPO) liées à la distension vésicale [1]. Le sondage vésical dans la prostatectomie totale (PT) est utilisé pour réduire le risque de fistule de l'anastomose urétrovésicale (AUV) [2].

La sonde vésicale peut induire des symptômes d'hyperactivité vésicale, des contractions désinhibées du muscle détrusor et des douleurs suspubiennes [3]. Cette hyperactivité vésicale peut être source d'inconfort et peut majorer la DPO.

Les anticholinergiques sont connues pour leur efficacité dans le traitement de l'hyperactivité vésicale [4], et dans la prise en charge des contractions désinhibées du détrusor responsables de douleurs importantes pendant le sondage vésical [5].

Leur action repose sur une inhibition compétitive de l'effet contractile de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques du détrusor.

Leur chef de file, l'oxybutynine associe une action antimuscarinique aspécifique, un effet myorelaxant sur le détrusor et un effet anesthésique local [6]. Cet effet anesthésique de contact par le rôle de l'acétylcholine dans l'urothélium est majeur en tant que modulateur du message afférent, il dépasse le simple rôle d'inhibition de la contraction du muscle lisse.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'oxybutynine par voie sublinguale sur la prise en charge de la DPO liée au sondage vésical après PT.

## Matériel et méthodes

Nous avons proposé cette étude à 67 patients qui devaient bénéficier d'une PT rétropubienne pour un adénocarcinome prostatique localisé.

Ont été exclus les patients :

- ne pouvant pas utiliser une technique d'analgésie contrôlée par le patient (ACP) : un patient ;
- ayant des douleurs chroniques utilisant de la morphine : un patient ;
- présentant une hyperactivité vésicale (pollakiurie nocturne > 3, pollakiurie diurne > 8) : deux patients ;
- souffrant de maladie du système nerveux central, hépatique, cardiovasculaire, psychiatrique ou de glaucome : deux patients ;
- 16 patients ont refusé l'étude.

Finalement, 45 patients ASA I ou II étaient inclus dans l'étude. Cette étude était prospective, randomisée en double insu avec contrôle placebo. Tous les patients ont donné leur consentement par écrit et tous ont reçu une notice d'information remise préalablement.

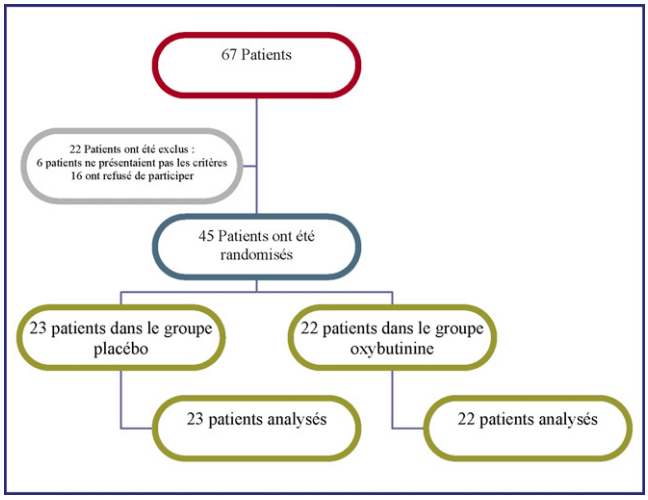


**Figure 1.** Diagramme de progression au cours des phases de l'essai randomisé.

L'échelle visuelle analogique de la douleur (Eva) a été utilisée pour mesurer la douleur (0 = pas de douleur, 10 = douleur insupportable). En consultation préopératoire, la DPO pariétale et la DPO liée à la sonde vésicale étaient expliquées aux patients.

Les résultats de tous les patients ont été analysés (Fig. 1).

## Anesthésie et analgésie postopératoire

Les patients étaient prémédiqués avec un comprimé (cp) oral de 100 mg d'hydroxyzine une heure avant la chirurgie. Une anesthésie générale standardisée était utilisée.

L'anastomose uréthovésicale était protégée, en peropératoire, par une sonde de Foley Ch 18, ballon gonflé à 10 $cm^3$. La paroi abdominale était infiltrée lors de la fermeture par de la ropivacaine 300 mg (40 ml) associé à 2 g de paracétamol et 100 mg de tramadol en intraveineux.

## Prise en charge de la douleur et des spasmes vésicaux postopératoires

Après chirurgie, les patients étaient transférés en salle de réveil, deux groupes étaient réalisés par randomisation :

- le groupe P ($n = 23$) : 1 cp placébo sublingual ;
- le groupe O ($n = 22$) : 5 mg oxybutynine sublingual.

L'anesthésiste chargé de la prise en charge de la douleur en salle de réveil ne connaissait pas la médication sublinguale. Celle-ci était donnée aux patients dix minutes après l'extubation et l'ACP débutée. L'ACP comprenait 8 mg/ml de tramadol, 0,05 mg/ml de droperidol et 16 mg de tramadol (2 ml) étaient délivrés en bolus au départ.

Nous avions mesuré la douleur globale par l'Eva toutes les deux heures pendant huit heures. À chaque évaluation, nous avions recherché les signes d'hyperactivité vésicale (envie d'uriner, spasmes vésicaux, gène dans la région suspubienne). La douleur était définie pour un score Eva supérieur à trois. La consommation de tramadol était notée également toutes les deux heures pendant la même période. Dans les deux groupes, 10 mg de métoclopramide était administré en cas de nausées si besoin. Les effets secondaires de l'oxybutynine étaient recherchés (sécheresse buccale, flou visuel, tachycardie).

En cas d'échec de l'analgésie par l'ACP à la quatrième heure (Eva > 3), 1 cp sublingual d'oxybutinine 5 mg était donné aux patients dans chaque groupe.

## Objectifs de l'étude

Le critère principal d'évaluation était la réduction de la consommation de tramadol, le critère secondaire était la mesure de la douleur par l'Eva, pendant les huit premières heures postopératoires.

## Analyse statistique

Nous avions décidé qu'une différence de consommation de tramadol de 20 % entre les deux groupes serait cliniquement pertinente.

Nous avions calculé que 22 patients étaient nécessaires dans chaque groupe pour mettre en évidence cette différence et nous avions appareillé *t* test avec $\alpha = 0{,}005$ et $\beta = 90\,\%$.

Les variables démographiques étaient analysées utilisant le test *t* de Student. Les variables non paramétriques (valeurs Eva, consommation de tramadol) étaient analysées avec le test de Mann-Withney. Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

# Résultats

Les deux groupes étaient comparables au niveau des caractéristiques des patients, de la durée de la chirurgie (Tableau 1).

La dose cumulée de tramadol après huit heures était de 110,8 mg dans le groupe P et de 39,7 mg dans le groupe O ($p < 0{,}05$). Le score Eva était de 4,1 en moyenne pour le groupe P et de 1,2 en moyenne pour le groupe O ($p < 0{,}05$). Les douleurs liées à la sonde vésicale (envie d'uriner, spasmes vésicaux, gène dans la région suspubienne) étaient présentes pour 15 patients (65 %) dans le groupe P et pour quatre patients (18 %) dans le groupe O ($p < 0{,}05$). Il n'y avait pas de différence significative pour les douleurs pariétales (Tableau 2).

**Tableau 1** Caractéristiques des patients (Valeurs exprimées en moyenne + SD).

| | Groupe P ($n = 23$) | Groupe O ($n = 22$) |
|---|---|---|
| Âge (ans) | 61 ± 5,6 (54–75) | 65,8 ± 4,5 (54–72) |
| Poids (kg) | 78,1 ± 13,8 (58–102) | 74,1 ± 9,1 (60–105) |
| Durée de la chirurgie (min) | 181 ± 33 (135–255) | 188 ± 31 (150–255) |

**Tableau 2** Évènements postopératoires et consommation de tramadol.

| | Groupe P ($n = 23$) | Groupe O ($n = 22$) | |
|---|---|---|---|
| Score Eva initial | $4,1 \pm 1$ | $1,2 \pm 0,9$ | $p < 0,05$ |
| Patients et douleur vésicale | 15/23 (65%) | 4/22 (18%) | $p < 0,05$ |
| Patients et douleur pariétale | 3/23 | 2/22 | NS |
| Consommation de tramadol en mg sur 8 h | $110,8 \pm 30$ | $39,7 \pm 16$ | $p < 0,05$ |

Pour le groupe P, lorsque l'ACP de tramadol était inefficace : un cp d'oxybutynine 5 mg sublingual a ramené en deux heures les scores Eva identiques à ceux du groupe O (Fig. 2).

Aucun patient n'a présenté d'effets secondaires liés à l'oxybutynine.

## Discussion

La DPO de la PT dépend de deux mécanismes différents :

- la douleur provoquée par l'acte chirurgical, pouvant être prise en charge par l'analgésie multinodale, comprenant le tramadol [7] ;
- la douleur liée au drainage vésicale pouvant être traitée par les anticholinergiques.

La vessie est innervée par les nerfs parasympathiques splanchniques sortant de la moelle sacrée S2 S3 S4 et par les nerfs sympathiques hypogastriques sortants au niveau de L1 et L2.

Il existe une population hétérogène de récepteurs muscariniques avec une majorité de récepteurs M2 et une proportion plus faible de récepteurs M3. Les récepteurs M2 interviennent dans la contraction détrusorienne et les récepteurs M3 inactivent l'action des M2 sur la contraction du muscle vésical [8,9]. L'oxybutynine a une action directe non sélective sur la fibre musculaire lisse et détermine un effet de relaxation [10]. C'est un antagoniste spécifique M1-M3 et a dix fois plus d'affinité pour les récepteurs M3 que les récepteurs M2. L'oxybutinine a un effet direct sur M3 responsable de la contraction détrusorienne [11]. L'action de l'oxybutynine repose sur une inhibition compétitive de l'effet contractile de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques du détrusor.

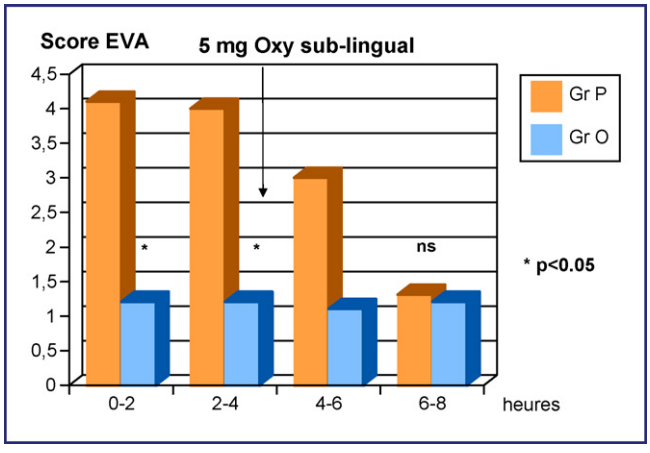


**Figure 2.** Évolution des scores Eva.

L'irritation provoquée par le sondage vésical peut entraîner des douleurs vésicales qui sont véhiculées par les fibres amyéliniques C dont les récepteurs principaux sont TRPV1 et P2X3. Ces douleurs sont similaires aux symptômes d'hyperactivité vésicale, lesquels peuvent être provoqués par les contractions involontaires du détrusor modulés par l'acétylcholine et les récepteurs muscariniques au sein de la paroi vésicale et peuvent être induit par la suture urétro-vésicale et la sonde vésicale [12].

Il existe un effet anesthésique de contact de l'oxybutynine dont le métabolite actif est éliminé par voie urinaire c'est-à-dire un effet sur la voie afférente sensitive, cet effet a été démontré chez l'animal et chez l'homme. Le rôle de l'acétylcholine dans l'urothélium est majeur dans la genèse et la modulation du message afférent sensitif en particulier l'urgenturie, voire la douleur, il dépasse le simple rôle d'inhibition de la contraction du muscle lisse [6]. Ces actions démontrées sur la voie afférente en plus de l'action sur les contractions non inhibées du détrusor constituent à elles seules toute la justification de notre étude dans cette indication.

Notre étude montre que l'utilisation de 5 mg d'oxybutynine par voie sublinguale en postopératoire immédiate est efficace sur la prise en charge de la douleur vésicale et améliore ainsi la prise en charge de la DPO. En effet, pendant les huit heures de notre étude, l'utilisation d'oxybutynine réduit de façon significative la consommation cumulée de tramadol. Les scores Eva sont significativement plus faibles dans le groupe oxybutynine, comparés à ceux du groupe placebo (Tableau 2). De plus, en cas d'échec de l'ACP au tramadol en postopératoire immédiat, la prise de 5 mg d'oxybutinine sublingual se révèle efficace et ramène en deux heures les scores Eva du goupe placebo identiques à ceux du groupe oxybutinine (Fig. 2).

L'incidence et la sévérité des douleurs liées au sondage vésical ont été analysées par Agarwal et al. [13]. Ils démontrent l'efficacité de l'oxybutynine dans la réduction de l'incidence (de 58 à 35 %) et de la sévérité de ces douleurs. La principale différence entre cette étude et la notre concerne le territoire de la douleur. Leur étude concerne la douleur postnéphrolithotomie percutanée ce qui permet aux patients de différencier la DPO de la douleur liée au sondage vésical. Dans notre étude, la DPO et la douleur liée au drainage vésicale se situe dans le même territoire, ce qui rend difficile la distinction, par les patients, entre ces deux types de douleur.

La douleur vésicale est une partie de la DPO et le traitement adapté réduit le score Eva ainsi que la consommation de tramadol.

Après administration de 5 mg d'oxybutinine oral, le pic plasmatique est atteint après une heure et la demi-vie est inférieur à deux heures avec une durée d'action de six à dix heures [13].

La forme sublinguale offre une absorption transmuqueuse qui augmente la biodisponibilité du produit. Cette voie évite l'apparition de N-desethyloxybutynine lié au premier passage hépatique, métabolite actif impliqué dans la genèse des effets secondaires [14]. Dans notre étude, nous n'avons observé aucun effet secondaire comparé au 52 % rapporté dans l'étude de Agarwal et al. [13].

Pour tenter de pallier aux effets secondaires limitants de l'oxybutynine, l'idée de l'administrer directement en intravésical a été étudiée. Les résultats sur le plan clinique apparaissent séduisants avec autant d'efficacité pour une morbidité moindre qu'avec la forme orale classique [15,16].

Mais ce mode d'administration est incompatible dans ce type de chirurgie compte tenu de la nécessité d'un drainage vésical en continue afin de protéger l'AUV.

Les patchs transdermiques d'oxybutynine (Oxytrol®) sont maintenant disponibles et pourraient êtres utilisés pour diminuer les douleurs vésicales [17]. Des travaux ultérieurs devront confirmer leur intérêt dans cette situation.

Cette étude confirme l'efficacité de l'oxybutynine sur les douleurs vésicales provoquées par le sondage vésical dans les premières heures du postopératoire.

Ces résultats, sur la diminution de la consommation d'antalgique et sur la diminution de la douleur peuvent permettre l'utilisation de l'oxybutynine sublingual dès les premières heures du postopératoire. Si d'autres études confirment ces résultats, elles permettront d'étendre son utilisation durant la durée du sondage (cinq à sept jours selon les équipes) avec un usage prolongé ou répété et ponctuel.

## Conclusion

La DPO après PT comprend deux composantes, la douleur provoquée par l'effraction pariétale et la douleur liée au drainage vésical. Le sondage vésical crée, par stimulation des récepteurs muscariniques vésicaux, un syndrome d'hyperactivité vésicale, probablement majoré par l'effraction vésicale et l'AUV. L'oxybutynine, par son effet de relaxation sur la fibre musculaire lisse et par son effet anesthésique de contact sur la genèse et la modulation du message afférent, prévient ces phénomènes et réduit la composante vésicale de la DPO. Elle diminue la consommation d'antalgiques et améliore ainsi le confort postopératoire du patient.

## Références

[1] McMahon SB, Dmitrieva N, Koltzenburg M. Visceral pain. Br J Anaesth 1995;75:132—44.
[2] Lepor H. Practical considerations in radical retropubic prostatectomy. Urol Clin North Am 2003;30:363—8.
[3] Andersson KE. Advances in the pharmacological control of the bladder. Exp Physiol 1999;14:195—213.
[4] Appell RA, Sand P, Dmochowski R, et al. Prospective randomized controlled trial of extended release oxybutybin chloride and tolterodine in the treatmentof over active bladder: results of the OBJECT study. Mayo Clin Proc 2001;76: 358—63.
[5] Agarwal A, Raza M, Singhal V, et al. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. Anesth Analg 2001;101:1065—7.
[6] Yoshiyama M, Yamamoto T, de Groat WC. Role of spinal alpha(1)-adrenergic mechanisms in the control of lower urinary tract in the rat. Brain Res 2000;882:36—44.
[7] Kehlet H, Wermer M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain. Drugs 1999;58:793—7.
[8] Yamanishi T, Chapple CR, Chess-Williams R. Which muscarinic receptor is important in the bladder. World J Urol 2001;19:299—306.
[9] Igawa Y. Functionnal role of M1, M2 and M3 muscarinic receptors in over active bladder. Urology 2000;55: 47—9.
[10] Ballanger P, Rischmann P. Rapport : incontinence urinaire de la femme. Évaluation et traitement. Chapitre 4 : incontinence urinaire d'origine vésicale - instabilité vésicale. Prog Urol 1995;5:773—87.
[11] Yanker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. Drug Aging 1995;6:243—62.
[12] Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of over active bladder. Urology 2000;55: 33—46.
[13] Agarwal A, Dhiraaj S, Singhal V, Kapoor R, Tandon M. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled double-blind study. Br J Anaesth 2006;96:377—80.
[14] Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite N-desethyl-oxybutynin in the human detrusor and parotid gland. J Urol 1997;157: 1093—7.
[15] Amarenco G, Abda MA, Kerdran J. Intérêt de l'oxybutynine en instillation intravésicale dans les hyperactivités vésicales rebelles. Étude de 15 patients. Prog Urol 1992;2: 660—3.
[16] George J, Tharion G, Richar J, Macaden AS, Thomas R, Bhattacharji S. The effectiveness of intravesical oxybutynin, propantheline, and capsaicin in the management of neuropathic bladder following spinal cord injury. Scientific World Journal 2007;7:1683—90.
[17] Davila GW. Transdermal oxybutynin: a new treatment for over active bladder. Expert Opin Pharmacother 2003;4: 2315—24.