



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Ancienneté de la neurovessie et efficacité d'une première injection de toxine botulique intradétrusorienne



Seniority of neurobladder and effectiveness of a first intradetrusor injection of botulinum toxin

M. Lacout^{a,b,*}, A. Guinet-Lacoste^{a,b}, M. Popoff^{a,b},
D. Verollet^{a,b}, F. Lebreton^{a,b}, G. Amarenco^{a,b}

^a Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, GRC 01, Green, group of clinical research in neuro-urology, 75005 Paris, France

^b Service de neuro-urologie, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Reçu le 31 octobre 2014 ; accepté le 18 mai 2015

Disponible sur Internet le 17 juin 2015

MOTS CLÉS

Toxine botulique ;
Neurovessie ;
Hyperactivité
vésicale

Résumé L'injection de toxine botulique intradétrusorienne est l'un des traitements de seconde ligne de l'hyperactivité détusorienne d'origine neurologique. L'injection de toxine botulique intradétrusorienne s'avère parfois inefficace : 26 % à 66 % des cas.

Objectif de l'étude. – L'objectif de cette étude est d'évaluer s'il existe un lien entre l'efficacité de la première injection de toxine botulique intradétrusorienne et l'ancienneté des troubles urinaires liés à une neurovessie.

Matériels et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 79 patients ayant eu une première injection de toxine botulique intradétrusorienne de 200 à 300 UI Botox, entre janvier 2011 et décembre 2013. Les critères d'inclusions étaient un âge supérieur à 18 ans, une hyperactivité du détusor d'origine neurologique. Les résultats étaient analysés par le test de Student. Les patients étaient repartis en 3 groupes : efficacité clinique et urodynamique complète, efficacité clinique ou urodynamique incomplète (inférieur à 50 %), ou échec clinique et urodynamique.

Résultats. – Il n'existait aucune différence significative d'efficacité de la toxine botulique intradétrusorienne selon la durée d'évolution des troubles vésicosphinctériens dans une population toute pathologie neurologique confondue (sclérose en plaque, blessés médullaire, pathologie infectieuse, ischémique, compression médullaire) d'âge moyen de 46 ans. En

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marlene_lct@hotmail.com (M. Lacout).

revanche, chez les patients atteints de sclérose en plaques et en analyse univariée, la durée d'évolution des troubles vésicosphinctériens était un facteur prédictif d'inefficacité d'une première toxine botulique intradétrusorienne : 11 ans en moyenne chez les patients ayant présenté une efficacité complète ou incomplète VS 18,5 ans chez les patients ayant présentés un échec total ($p=0,04$).

Conclusion. – La durée d'évolution des troubles vésicosphinctériens est un facteur prédictif d'échec primaire de la toxine botulique intradétrusorienne dans la population de sclérose en plaques, en analyse univariée.

Niveau de preuve. – 4.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Botulinum toxin;
Neurogenic bladder;
Overactive bladder

Summary Intradetrusor injection of botulinum toxin is one of the second-line therapy of neurogenic detrusor overactivity.

Goal of the study. – In 26% to 66% of the cases, intradetrusor injection of botulinum toxin is inefficient in order to reduce overactive bladder symptoms and/or overactive detrusor. The objective of this study is to determine whether it exists a link between the efficacy of the first IDBT and the length of neurological detrusor overactivity symptoms.

Methods. – Retrospective study on 79 patients which have a first intradetrusor injection of botulinum toxin between January 2001 and December 2013. Inclusion criteria were patients older than 18 and having neurological detrusor overactivity.

Results. – There is no significant difference of intradetrusor injection of botulinum toxin efficacy according to duration of urinary symptoms in the general neurological population (multiple sclerosis, spinal cord injury, spinal cord compression, ischemic pathology, infectious pathology) with the mean age being 46 years. On the contrary, the length of evolution of neurological detrusor overactivity symptoms before the intradetrusor botox injection therapy and the efficiency of the first intradetrusor injection of botulinum toxin seem to be correlated with negative results in patients with multiple sclerosis.

Conclusions. – The duration of urinary symptoms is a predictive factor of primary failure of intradetrusor injection of botulinum toxin in multiple sclerosis patients, in univariate analysis.

Level of evidence. – 4.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) est définie par l'existence d'une hyperactivité du détrusor causée par une lésion cérébrale ou médullaire d'origine congénitale ou acquise [1].

L'injection de toxine botulique intradétrusorienne de type A (TBID) est l'un des traitements de seconde ligne proposé en cas d'HDN réfractaire à une prise en charge de première ligne par anticholinergiques, neurostimulation du nerf tibial, rééducation périnéale ou en cas d'intolérance aux anticholinergiques, chez les patients blessés médullaire ou atteint de sclérose en plaque [2]. La neuromodulation S3 est une autre alternative possible en cas d'échec ou d'intolérance de la prise en charge de première ligne. La TBID reste néanmoins le traitement invasif minimal le plus efficace recommandé par l'association européenne d'urologie en traitement de seconde ligne [2]. Son taux d'efficacité est de l'ordre de 80% [3–11]. Mais dans certain cas, l'injection de toxine s'avère inefficace et ce, dès la première injection. Peu d'études ont analysé la prévalence et les causes d'échec primaire des injections de TBID.

Aucun facteur prédictif d'échec primaire ou secondaire de la TBID n'a été mis en évidence [12,13]. Cependant, plusieurs éléments ont pu être suggérés tels que l'existence de pressions détrusoriennes maximales élevées, un trouble de compliance avant la première injection, l'âge élevé et la fragilité, [14] enfin, l'ancienneté de la sclérose en plaques (SEP) [15].

Le vieillissement spécifique d'une vessie neurologique reste peu connu mais il existe des éléments rendant plausibles un effet du vieillissement sur l'efficacité de la TBID, telle le phénomène de fibrose de la paroi vésicale et la diminution du nombre de récepteurs cholinergiques.

Le but de l'étude est d'analyser s'il existe un lien entre la durée d'évolution des troubles urinaires rapportées par les patients présentant une vessie de type neurologique et l'efficacité d'une première injection de TBID.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique, rétrospective, monocentrique analysant une base de données

Tableau 1 Caractéristiques de la population selon la pathologie.

Pathologie	Sexe masculin/féminin	Âge moyen (écart-type)	Total (%)
Sclérose en plaques	12/33	47,4 ans (11,9)	45 (57%)
Traumatisme médullaire	6/4	37,8 ans (12,3)	10 (12,6%)
Séquelles infectieuses	3/5	45,8 ans (18,8)	8 (10%)
Séquelles ischémiques	1/2	50,3 ans (28,9)	3 (4%)
Autre	8/5	46,8 ans (18,6)	13 (16,5%)
Total	30/49	45,9 ans (14,5)	79

concernant les patients ayant bénéficiés d'une première injection de TBID entre janvier 2011 et décembre 2013.

Les patients inclus devaient avoir un âge supérieur à 18 ans et avoir une hyperactivité du détrusor (HAD) secondaire à une pathologie neurologique.

Le recueil des données s'effectuait de façon informatisée après analyse du logiciel de base de données du service. Les patients pour lesquels manquaient des informations concernant la date du début des symptômes urinaires ou l'efficacité clinique de la 1^{re} toxine, étaient contactés par téléphone.

L'injection de TBID était réalisée sous vidéoscopie au cystoscope rigide en 30 points en épargnant le trigone. Les doses injectées étaient de 300 unités Botox®, puis de 200 unités Botox® dès avril 2011, une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée.

Les bilans urodynamiques de contrôle étaient réalisés avec une vitesse de remplissage de 50 ml/min, en l'absence d'infection urinaire documentée par un examen cytotobactériologique des urines, ou encadrés par une antibiothérapie adaptée au germe retrouvé.

Les données suivantes étaient recueillies :

- âge ;
- sexe ;
- pathologie neurologique responsable de l'HAD ;
- score EDSS pour les patients atteints de SEP ;
- date de la première injection de TBID ;
- âge à la première injection de TBID ;
- dose injectée ;
- année d'apparition des premiers troubles urinaires ;
- date de l'urodynamique pré-TBID ;
- date de l'urodynamique de contrôle post-TBID ;
- à l'urodynamique pré- et post-toxine : capacité vésicale maximale (CVm), volume à la première contraction désinhibée du détrusor (VCNID), pression endovésicale maximale ;
- efficacité clinique sur le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale estimée en pourcentage par le patient ;
- présence et type d'anticholinergique à la consultation de contrôle ;
- poursuite de la prise en charge par injection de TBID.

L'efficacité clinique était évaluée en pourcentage par le patient lors de l'interrogatoire et concernait les troubles urinaires à type d'hyperactivité vésicale (pollakiurie, nycturie ou nombre de sondage quotidien, urgenterie, incontinence urinaire sur urgenterie).

Concernant l'efficacité de la toxine, les patients étaient classés ainsi :

- groupe A : efficacité complète :
 - clinique : amélioration du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale estimée à 100% par le patient,
 - et urodynamique : absence de CNID et capacité vésicale \geq à 400 ml ;
- groupe B : efficacité incomplète :
 - clinique : amélioration du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale estimée au moins supérieure à 50%,
 - ou urodynamique : amélioration au moins supérieure à 50% du VCNID et amélioration au moins supérieure à 50% de la CVm par rapport au bilan urodynamique avant injection de TBID ;
- groupe C : échec :
 - clinique : amélioration du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale estimée à moins de 50%,
 - et urodynamique : amélioration CVm inférieur à 50% et/ou amélioration VCNID inférieur à 50% par rapport au bilan urodynamique avant injection de TBID.

Dans cette étude, nous avons comparé les variables quantitatives (durée d'évolution des troubles vésicosphinctériens en années) des groupes A et B à celles du groupe C en utilisant le test de Student, dont les résultats sont présentés sous forme de moyenne et d'écart-type. L'hypothèse nulle Ho, pas de différence significative entre la durée d'évolution et l'efficacité de la 1^{re} toxine, était rejetée si $p > 0,05$.

Résultats

Soixante-1Xneuf patients, 30 hommes (38%) et 49 femmes (62%) ont été inclus dans l'étude.

L'âge moyen était de 45,9 ans (écart-type 14,5). Les pathologies en cause étaient une lésion médullaire traumatique pour 10 (12,6%) patients, une SEP pour 45 (57%) patients, une séquelle d'infection du système nerveux central (SNC) pour 8 (10%) patients, séquelles de pathologie ischémique du SNC pour 3 patients (3,7%), une compression médullaire pour 4 patients (5%) (Tableau 1).

Les troubles vésicosphinctériens évoluaient en moyenne depuis 10,99 années (écart-type 8,8). La consultation de contrôle avec bilan urodynamique avait lieu en moyenne à 3 mois.

Exactement 20,3% des patients ont présenté un échec total après la première injection de TBID. Vingt-quatre patients sur 77 (2 non renseignés) prenaient régulièrement un traitement anticholinergique au moment du bilan urodynamique de contrôle, dont 5 (20,8%) dans le groupe A, 16

Tableau 2 Comparaison des durées d'évolution des troubles vésicosphinctériens (TVS) selon l'efficacité complète ou incomplète (groupe A et B) versus échec total (groupe C), dans la population totale.

	Groupe A + B	Groupe C
Effectif	63	16
Âge moyen	45,5	47,6
Durée moyenne d'évolution TVS	10,8	11,6
Intervalle de confiance 95 %	[-5,7 ; 4,2]	
<i>p</i> (test de student)	0,77	

Tableau 3 Comparaison des durées d'évolution des troubles vésicosphinctériens (TVS) selon l'efficacité complète ou incomplète (groupe A et B) versus échec total (groupe C), dans la population sclérose en plaques.

	Groupe A + B	Groupe C
Effectif	39	6
Durée moyenne d'évolution TVS	11,05	18,5
Intervalle de confiance 95 %	[-14,5 ; -0,3]	
<i>p</i>	0,04	

(27%) dans le groupe B et 3 (18,7%) dans le groupe C, sans différence significative ($p=0,17$).

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence, concernant l'efficacité selon la durée d'évolution en comparant les groupes A et B versus C, ($p=0,77$) (Tableau 2).

Sur l'analyse en sous-groupe, centrée sur les patients atteints de SEP (effectif total de 45 patients), il existait un lien significatif entre la durée d'évolution des troubles urinaires et l'efficacité de la première TBID (Tableau 3 et Fig. 1).

Concernant le groupe SEP, le score EDSS moyen était de 4,73 avec un écart-type de 1,5 (8 non renseignés), l'âge

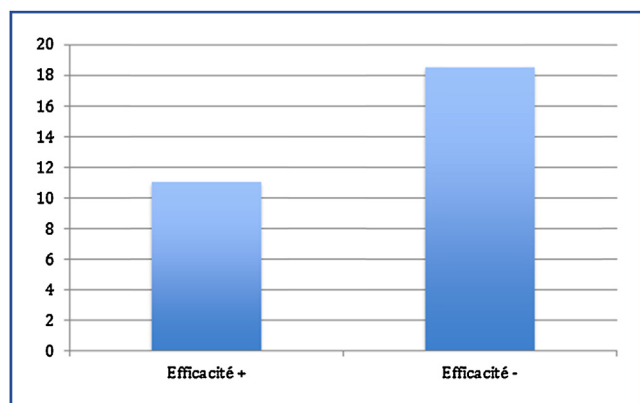


Figure 1. Population de 45 patients atteints de sclérose en plaques : corrélation significative entre la durée d'évolution des symptômes en années (en ordonnée) et l'efficacité d'une première injection intradétrusorienne de toxine botulique ($p=0,04$).

moyen était de 47 ans avec un écart-type de 11,6, et 73% étaient des femmes.

Discussion

Un des objectifs principaux de la prise en charge de HDN est la préservation du haut appareil urinaire nécessitant le contrôle parfait des pressions endovésicales. Les injections de TBID en sont un des moyens les plus efficaces. Se pose néanmoins la question des facteurs influençant son efficacité, notamment l'impact de la durée d'évolution des troubles urinaires sur l'efficacité de la TBID.

Après une première injection de TBID, nous observons 79,7% d'efficacité totale ou partielle. Ce taux d'efficacité reste comparable à ceux retrouvés dans d'autres études : 40–80% de continence [16]; 75 à 90% de taux d'efficacité à court terme pour le traitement de l'hyperactivité neurologique du détrusor dans les études randomisées contrôlées sans différence significative entre 200 et 300 unités Botox® [9,10].

Concernant les échecs primaires, le taux retrouvé dans notre étude est de 20,3%. Cette valeur est notablement supérieure à celle retrouvée dans d'autres études : de 7 à 13% [17,18]; 9,7% [12].

Une des explications possible est que notre population étudiée concerne en majorité des patients atteints de SEP. En effet, une autre étude de Deffontaines-Rufin et al. [15], portant sur 71 patients tous porteurs d'une SEP, retrouve 23% d'échecs primaires, un résultat du même ordre que le nôtre. De même, Khan et al. [19] sur une population uniquement SEP, a montré 76% de continence après une première TBID.

Concernant le critère de jugement principal à savoir l'efficacité globale de la TBID, dans la littérature, il est également utilisé une association de critères cliniques et urodynamique [18]. En revanche, à notre connaissance, l'évaluation en pourcentage de l'efficacité clinique, par le patient, n'a jamais été utilisée.

Dans cette étude, il n'est pas retrouvé de lien entre durée d'évolution d'une vessie neurologique et efficacité d'une première TBID dans une population neurologique hétérogène.

Dans la littérature, et à notre connaissance, aucune étude ne s'intéresse spécifiquement à la problématique de l'effet vieillissement de la vessie neurologique sur l'efficacité de la TBID. Seules sont décrites les causes d'abandon et d'échec à long terme : inefficacité primaire et secondaire, choix personnel, effets secondaires, difficultés aux sondages [12,13,19].

L'étude de Mohee, en 2012, portant sur une population hétérogène de vessie neurologique et non neurologique, [13] s'intéresse aux causes d'abandon à long terme, qui sont la survenue d'infection urinaire, l'impossibilité de la réalisation des autosondages, une mauvaise tolérance, une inefficacité primaire ou secondaire, et retrouve un taux global d'abandon à 5 ans de 63%.

L'étude de Gaillet et al. en 2012 [12], s'intéresse également aux échecs à long terme. Sur un effectif faible de 31 patients, 3 patients s'avèrent « non-répondeurs » à la première injection, soit 9,7%, et aucun facteur prédictif d'échec n'a pu être identifié.

Ginsberg et al., en 2012 [11], comptaient 21 % d'abandon à 6 semaines pour rétention urinaire, infection urinaire et d'autres événements indépendants de l'injection.

Del Popolo et al., en 2008 [18], retrouvent un taux d'échec primaire de 2,5 %.

Dans l'étude de Khan et al. [19], il existait 20 % d'abandon pour inefficacité et intolérance.

Il existe des arguments physiopathologiques pouvant laisser supposer une moindre efficacité de la TBID dans les vessies neurologiques « vieillies ».

Les caractéristiques du vieillissement d'une vessie neurologique restent peu étudiées. Le vieillissement physiologique, dépendant notamment du sexe et du statut hormonal, est un facteur bien connu. Le vieillissement de la vessie neurologique en elle-même, conséquence de l'hyperactivité du détrusor chronique modifiant la structure de la paroi vésicale et des complications éventuelles est un deuxième facteur bien probable. Enfin, l'évolution de la pathologie causale peut interférer avec les modalités d'évolution de la vessie neurologique.

Le seul élément prévisible et dénominateur commun reste donc le vieillissement physiologique, dans lequel on observe [20] : une surcharge collagène, une diminution du nombre de terminaisons nerveuses, une augmentation des couples intercellulaires, une diminution de la transmission cholinergique et des récepteurs cholinergiques, une augmentation de la transmission purinergique.

La toxine botulinique exerce son effet au niveau des terminaisons nerveuses efférentes de la jonction neuromusculaire en inhibant l'excrétion d'acétylcholine et des autres neurotransmetteurs provoquant un blocage de la transmission du signal et une paralysie du détrusor. Le vieillissement vésical physiologique entraînant une diminution de l'expression des récepteurs cholinergiques [20] et du nombre de terminaisons nerveuses, il paraît plausible que les sujets âgés et donc statistiquement probablement porteur d'une vessie plus ancienne soient moins réceptifs à un potentiel traitement par TBID.

D'autre part, le vieillissement spécifique de la vessie neurologique s'accompagne également d'une fibrose de la paroi vésicale, conséquence de l'inflammation chronique [21]. On peut donc supposer, une moindre diffusion de la toxine botulinique dans le détrusor et de fait, une moindre efficacité.

En effet, dans l'étude de Liao et Kuo en 2013 [14], il a été retrouvé plus d'échecs à long terme des injections TBID dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne idiopathique chez des patients âgés « fragiles » par rapport au groupe de patients d'âge inférieur à 65 ans. Mais sur ce point, les résultats divergent encore : dans l'étude de Mohee et al. [13], l'âge n'apparaissait pas comme un facteur prédictif d'échec, mais plutôt un facteur protecteur.

Pour expliquer l'absence de corrélation statistiquement significative entre l'efficacité et la durée d'évolution des troubles urinaires dans notre population neurologique générale, plusieurs explications sont envisageables. Une participation du phénomène de vieillissement vésical trop minime dans l'évolution d'une vessie neurologique par rapport aux autres facteurs, et donc négligeable d'un point de vue statistique, est à envisager.

Une autre hypothèse serait que ces patients seraient moins répondeur à la TBID en raison d'une atteinte

vesicosphinctérienne plus sévère (hyperactivité détrusorienne plus précoce, pression endovésicale plus élevée, capacité vésicale très réduite, hypocompliance, complications plus fréquentes) et que pour ces mêmes patients, la durée d'évolution des troubles avant la première TBID serait un paramètre moins impactant dans l'efficacité de la TBID.

En effet, les résultats de certaines études peuvent constituer des arguments en faveur d'un lien entre sévérité de l'atteinte urinaire et inefficacité de la TBID. Des signes d'inflammation chronique, de l'œdème et de la fibrose sont généralement observés dans la paroi vésicale d'une vessie avec une hyperactivité du détrusor, qu'elle soit neurologique ou idiopathique [21]. Compérat et al. [22], dans leur étude portant sur 45 patients présentant une vessie neurologique et ayant bénéficié d'une cystectomie, ont comparé les analyses histologiques de patients répondeurs à la TBID versus non-répondeurs, les résultats n'étaient pas significatifs, mais il existait une tendance à une fibrose plus importante dans les vessies des patients non-répondeurs. Une des explications pourrait être que plus l'atteinte vésicosphinctérienne et sévère, plus la fibrose est importante et les patients moins répondeurs.

Un point intéressant de notre étude est le lien statistique entre la durée d'évolution des troubles vésicosphinctériens et l'inefficacité d'une première injection de TBID dans le groupe SEP.

En moyenne, la durée d'évolution des troubles urinaires étaient de 7 années supérieures dans le groupe SEP échec total, versus groupe efficacité complète ou incomplète.

Un biais de sélection lié à l'échantillonnage est un des hypothèses explicatives mais cette différence entre les populations peut être également liée à des particularités liées à la SEP, à savoir l'évolutivité et la dissémination des lésions.

Il a été démontré que l'évolution de la SEP et donc l'aggravation de l'état clinique s'accompagne également d'une détérioration sur le plan vésicosphinctérien [23]. Dans une étude de 2013, Castel-Lacanal et al. [24] ont montré qu'une durée d'évolution de la SEP supérieure à 8,5 ans, et un EDSS supérieur ou égal 7, étaient des facteurs de risques de complications urinaires.

Dans l'hypothèse d'une participation minime du vieillissement vésical dans l'efficacité de la TBID, l'effet constaté serait alors la conséquence d'une atteinte sur le plan vésicosphinctérien plus sévère avec le temps (hyperactivité détrusorienne plus précoce, pression endovésicale plus élevée, capacité vésicale plus limitée, complication uronéphrologique plus fréquente). Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans l'étude de Deffontaines-Rufin et al. [15] qui montrait que l'ancienneté de la SEP était un facteur prédictif significatif d'échec primaire de la toxine botulinique.

À notre connaissance, il n'y a aucune étude ayant montré évolutivité de l'atteinte vésicosphinctérienne dans le cas de pathologies neurologiques fixées, type blessés médullaires post-traumatiques.

Même si notre étude est, à ce jour, la seule portant spécifiquement sur l'impact de la durée d'évolution des troubles urinaires et a fortiori du vieillissement de la vessie neurologique sur la réponse à la 1^{re} TBID, il faut souligner qu'il

s'agit d'une étude dont l'analyse s'effectue a posteriori, ce qui implique des limites bien connues.

Cette étude porte sur un effectif non négligeable de 79 patients, cependant non suffisant pour des analyses supplémentaires tels que des analyses en sous-groupe pour les autres pathologies que la SEP ou bien pour une analyse multivariée.

En effet, il s'agit ici d'une analyse univariée, dont les autres facteurs potentiellement impliqués dans l'efficacité n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

Par exemple, la présence d'un traitement par anticholinergique effectif au moment du contrôle clinique et urodynamique de l'efficacité est un potentiel biais, avec d'une part, une surestimation de l'efficacité possible, et d'autre part, un biais de classement.

La vitesse de remplissage utilisée pour les bilans urodynamiques avant et après injections de TBID étant de 50 ml/min, une vitesse de remplissage non physiologique, il existe donc également un biais de surestimation des échecs possible.

Conclusion

La durée d'évolution de la vessie neurologique n'était pas un facteur prédictif d'échec de la TBID, toute population neurologique confondue, en analyse univariée.

En revanche chez les patients atteints d'une SEP et en analyse également univariée, la durée d'évolution des troubles vésicosphinctériens était corrélée à d'une diminution de l'efficacité de la TBID.

Chez les patients atteints de sclérose en plaque et souffrant de troubles vésicosphinctériens depuis de nombreuses années, une prise en charge de 3^e ligne pourrait donc être envisagée plus précocement.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
- [2] Pannek J, Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Kramer G, et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2011.
- [3] Schurch B, De Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174:196–200.
- [4] Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005;174:984–9.
- [5] Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006;49:528–35.
- [6] Tow AM, Toh KL, Chan SP, Consigliere D. Botulinum toxin type A for refractory neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injured patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:11–7.
- [7] Abdel-Meguid S. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder – to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol* 2010;184:2423–8.
- [8] Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol* 2009;55:705–11.
- [9] Sender H, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2011;185:2229–35.
- [10] Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742–50.
- [11] Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert K, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxin A for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131–9.
- [12] Gaillet S, Bardo P, Bernuz B, Boissier R, Lenne-Aurier K, Thiry-Escudier I, et al. Five years follow-up study and failures analysis of botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol* 2012;22:1064–70.
- [13] Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2012;111:106–13.
- [14] Liao CH, Kuo HC. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxin A injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2013;189:1804–10.
- [15] Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011;37:642–8.
- [16] Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008;53:275–87.
- [17] Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012;61:834–9.
- [18] Del Popolo G, Teresa M, Filocamo M, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008;53:1013–20.
- [19] Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 2011;185:1344–9.
- [20] Siroky MB. The aging bladder. *Rev Urol* 2004;6:53–7.
- [21] Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, Kalsi V, Popat R, Gonzales G, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following

- intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53:1245–53.
- [22] Compérat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity – A comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058–64.
- [23] Araki I, Zakoji H, Komuro M, Furuya Y, Fukasawa M, Takihana Y, et al. Lower urinary tract symptoms in men and women without underlying disease causing micturition disorder: a cross-sectional study assessing the natural history of bladder function. *J Urol* 2003;170:1901–4.
- [24] Castel-Lacanal E, Gamé X, Clanet M, Gasq D, De Boissezon X, Guillotreau J, et al. Urinary complications and risk factors in symptomatic multiple sclerosis patients. Study of cohort of 328 patients. *Neurourol Urodyn* 2015;34:32–6.