



Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



# Hyperactivité vésicale

G. Ploussard<sup>a,b,\*</sup>, J.-N. Cornu<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Clinique La Croix du Sud, 52 chemin de Ribaute, 31130 Quint Fonsegrives, France

<sup>b</sup>Institut universitaire du cancer Toulouse – Oncopole, avenue Hubert-Curien, 31100 Toulouse, France

<sup>c</sup>Chirurgie urologique, CHU de Rouen, université de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France

## Hyperactivité vésicale « idiopathique » : un concept dépassé ?

D'après la communication de B. Peyronnet (Rennes)

L'hyperactivité vésicale (HAV) est définie de manière consensuelle comme un cortège de symptômes comprenant l'urgenterie (envie brutale, soudaine et irrésistible d'uriner), éventuellement associée à une pollakiurie, une nycturie et/ou une incontinence urinaire par urgenterie. En complément de cette définition consensuelle depuis plus de 15 ans, un concept annexe a vu le jour : celui d'HAV « idiopathique ». Ce terme désigne les cas d'HAV non liés à une maladie neurologique, qui ne sont pas non plus en lien avec une pathologie vésicale sous-jacente (c'est-à-dire tumeur de vessie, infection urinaire, corps étranger, contexte postopératoire, etc.). L'HAV idiopathique est donc une sorte de diagnostic d'élimination, porté après qu'un bilan initial (non codifié d'ailleurs) soit considéré comme négatif. En réalité, sous ce terme se regroupent des tableaux cliniques et surtout pathophysiologiques très différents, pouvant justifier une prise en charge thérapeutique potentiellement différente selon les cas.

Plusieurs hypothèses anatomiques existent pour expliquer une urgenterie « idiopathique » : l'hypothèse myogène, l'hypothèse sous-urothéliale, l'hypothèse urétrogène et l'hypothèse supramédullaire.

Selon l'hypothèse myogène, l'urgenterie provient du muscle détroisor, par des contractions spontanées désinhibées. Plusieurs facteurs notamment liés au vieillissement

(âge, obstruction sous-vésicale, syndrome métabolique, etc.) peuvent expliquer ces contractions spontanées. Plusieurs travaux ont mis en évidence des changements structuraux et histologiques dans la paroi musculaire des patients présentant une hyperactivité détrusorienne, telles une dénervation diffuse, une anomalie du système de jonction intercellulaire et une infiltration de collagène et d'élastine [1]. Certains auteurs ont montré l'existence de microcontractions spontanées [2].

L'hypothèse sous-urothéliale postule que l'urgenterie est avant tout une afférence provenant de l'urothélium/suburothélium *via* une hypersensibilité des afférences vésicales. Ce tableau d'« hypersensibilité vésicale » serait produit aux dépens d'un relargage de neurotransmetteurs dans la paroi vésicale (acétylcholine, adénosine triphosphate [ATP], nitrite oxyde, prostaglandines).

L'hypothèse urétrogène intègre l'urgenterie comme un phénomène provenant de l'urètre par désinhibition du réflexe mictionnel *via* une stimulation des afférences urétrales. Cette hypothèse fait appel aux circuits réflexes de Barrington, notamment le réflexe bien connu qui implique que le passage de liquide dans l'urètre entraîne une importante contraction non inhibée. Ainsi, l'incontinence urinaire d'effort, notamment par insuffisance sphinctérienne, pourrait s'accompagner d'un certain degré d'HAV réflexe.

L'hypothèse supramédullaire postule que l'urgenterie provient du système nerveux central, et est liée à un trouble de l'intégration centrale du besoin ou à un défaut d'inhibition du réflexe mictionnel. Cette hypothèse est renforcée par la preuve de l'activité cérébrale des patients atteints d'HAV,

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : g.ploussard@gmail.com (G. Ploussard).

qui est différente des patients témoins en termes de zone et d'intensité (travaux concernant l'IRM fonctionnelle [3]). En particulier, la désactivation du cortex préfrontal est un profil souvent retrouvé chez les patients présentant une hyperactivité détrusorienne. D'après De Groat et al., plusieurs circuits cérébraux sont identifiés au cours de l'HAV selon qu'il existe ou non une hyperactivité du détrusor ; l'urgenterie sans hyperactivité détrusorienne concomitante serait liée à l'implication de l'aire motrice supplémentaire alors que l'HAV liée à l'hyperactivité détrusorienne impliquerait le circuit insula - cortex préfrontal et substance grise péri-acqueducale [4].

Ces quatre pistes physiopathologiques sont aujourd'hui la base de l'analyse détaillée du phénomène d'HAV en dehors de toute problématique organique urologique ou neurologique connue. Ces connaissances vont plutôt à l'encontre d'un rassemblement arbitraire de l'HAV sous la même bannière « idiopathique », qui ignore ces distinctions.  
*Symposium Astellas*

## HAV : un symptôme survenant sur des terrains très différents et des patients hétérogènes

D'après la communication de B. Peyronnet (Rennes)

L'HAV est définie par une entité clinique précise. Néanmoins, l'hétérogénéité des patients chez qui elle survient est d'une grande importance potentielle pour déterminer un traitement personnalisé et choisir l'option thérapeutique la plus vertueuse. En effet, les cofacteurs et comorbidités présentés par les patients peuvent avoir un rôle physiopathologique précis, ou encore un impact sur la tolérabilité qui devrait guider le traitement proposé.

Le syndrome métabolique tout d'abord est fréquent en population générale et peut participer à l'HAV *via* le stress oxydatif, l'inflammation systémique, l'augmentation de la stimulation des afférences vésicales par la charge mécanique, ou encore *via* l'insulinorésistance qui peut provoquer une ischémie pelvienne chronique et une dysfonction urothéliale. Le statut hormonal peut aussi influencer sur l'HAV ; en effet le phénomène de ménopause, du fait de la carence hormonale, peut favoriser l'HAV par une augmentation de la contractilité du muscle lisse (voie de la Rho-kinase), une augmentation du relargage de l'acétylcholine, et une augmentation de l'expression de la connexine 43. Des travaux récents ont montré l'influence potentielle de l'andropause sur les mécanismes de l'HAV (augmentation de l'excitabilité musculaire lisse, fibrose du muscle vésical, et anomalies de relargage des neurotransmetteurs) [5]. En dehors de toute pathologie neurologique avérée, un déséquilibre du système nerveux autonome a été constaté chez les patients ayant une HAV [6]. Par ailleurs, l'urine, longtemps considérée comme stérile, est un écosystème présentant un microbiote encore mal caractérisé ; cependant, certains travaux ont rapporté, chez les patients avec HAV, une augmentation de la charge bactérienne, une baisse de la diversité du microbiote urinaire, et une carence en *Lactobacillus crispatus*. Les troubles anxiodépressifs, *via* des mécanismes centraux tels un déficit en *corticotropin releasing factor*, un déficit en sérotonine, ou

un phénomène de sensibilisation centrale, peuvent interférer avec l'HAV. Enfin, les troubles colorectaux, par des phénomènes d'interaction viscérale pelvienne et de sensibilité croisée, peuvent influencer sur le comportement vésical.

Ces phénomènes, souvent mal connus et encore mal compris, influencent de manière importante le phénotype des patients atteints d'HAV. Si leur caractérisation (mécanismes cérébraux, microbiote, etc.) en pratique clinique reste pour l'instant impossible avec précision, ces données sont autant de pistes pour personnaliser la prise en charge de l'HAV.  
*Symposium Astellas*

## HAV : des critères influençant la réussite des traitements proposés ?

D'après la communication de F. Bruyère (Tours)

La prise en charge personnalisée de l'HAV fait plutôt appel à une meilleure compréhension des mécanismes, en supposant que les tableaux cliniques variables pourraient mener à des indications différentes. Toutefois, l'analyse de la littérature disponible fait apparaître certains critères prédictifs de la réussite des traitements de l'HAV en particulier médicamenteux.

Les anticholinergiques sont une classe thérapeutique dans l'HAV en première intention, sans qu'il existe d'argument pour prouver la supériorité d'un médicament par rapport à l'autre. Ces médicaments ont des effets secondaires dits « de classe », du fait de leur effet antimuscarinique, quelle que soit la population traitée. Certains travaux ont néanmoins montré l'influence du sexe et de l'âge sur la tolérance des médicaments. Pour Cardozo et al. les effets secondaires étaient plus présents chez les femmes que chez les hommes, et plus souvent chez les sujets âgés que chez les patients jeunes (et ce quel que soit l'indice de masse corporelle) [7]. Certaines méta-analyses ont néanmoins montré un effet dose dépendant pour l'efficacité et les effets secondaires de cette classe médicamenteuse.

La classe des bêta-3 adrénergiques, représentée par le mirabegron, est considérée comme une alternative aux anticholinergiques avec une efficacité similaire mais un profil de tolérance différent. Si aucun critère prédictif de réponse au traitement (en dehors de symptômes) n'est à ce jour mis en évidence, la tolérabilité du médicament est jugée comme similaire au placebo concernant les effets secondaires de type constipation ou bouche sèche. Les taux de persistance du traitement sous mirabegron, dans les études de phase IV, semblent supérieurs à ceux obtenus avec toutes les molécules anticholinergiques. Certaines contre-indications sont cependant à respecter telles l'hypertension artérielle non contrôlée, l'insuffisance cardiaque sévère, l'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

En cas d'échec du traitement médical, une alternative est l'injection de toxine botulique intradétrusor ou la neuromodulation sacrée. Dans une étude comparative récente chez les femmes présentant une HAV non neurologique, un âge avancé et/ou des comorbidités importantes étaient associés avec de meilleurs résultats après neuromodulation [8]. De même cette option est un traitement de choix chez les patients avec douleurs pelviennes, ou présentant des troubles anorectaux. Parmi les autres éléments du choix thérapeutique,

le rapport coût/efficacité est une problématique notable, favorisant plutôt, à long terme, la neuromodulation. Enfin, les préférences du patient sont une donnée importante, tant neuromodulation et injections de toxine botulique sont des concepts différents.

*Symposium Astellas*

## Algorithmes actuels de traitement de l'HAV

D'après la communication de G. Amarenco (Paris)

Les algorithmes de traitement de l'HAV dite « idiopathique » sont essentiellement verticaux [9]. La plupart des sociétés savantes proposent en effet des prises en charges graduelles, basées sur l'invasivité des solutions proposées. En premier lieu sont introduites les règles hygiéno-diététiques (comprenant la régulation des apports hydriques, les mictions programmées, la thérapie cognitivo-comportementale et les manœuvres de diversion de l'urgenterie). La rééducation pelvi-périnéale est une deuxième option possible, notamment lorsqu'il existe un certain degré d'incontinence urinaire d'effort associé. Les traitements médicamenteux sont ensuite proposés en deuxième ligne, avec possibilité de traitement par mirabegron ou anticholinergiques (solifénacine, chlorure de tropsium, oxybutynine, fésotérodine, toltérodine) avec des effets secondaires possibles. L'association des deux traitements (mirabegron combiné à la solifénacine) a fait l'objet d'études comparatives montrant un bénéfice supérieur à l'utilisation des anticholinergiques seuls [10]. Les traitements non médicamenteux dits « de deuxième ligne » comportent les injections intradétrusoriennes de toxine botulique et la neuromodulation sacrée. La stimulation du nerf tibial postérieur est une alternative possible, pourvoyeuse de peu d'effets secondaires [11]. Néanmoins, la place de ce traitement mini-invasif n'est pas encore clairement définie, car elle constitue à la fois une alternative aux traitements médicamenteux (en particulier en cas de mauvaise tolérance) et aux traitements chirurgicaux de deuxième ligne (tout particulièrement en cas de sujet fragile ou en cas de contre-indication opératoire).

En cas d'échec de ces traitements, une chirurgie d'agrandissement vésical peut être proposée.

L'association des traitements de première et de deuxième ligne est mal étudiée, même si parfois utilisée en pratique. La prise en charge thérapeutique actuelle est donc codifiée plutôt selon le type de traitement (non invasif, médical, chirurgical) plutôt que sur un rationnel physiopathologique.

*Symposium Astellas*

## Rationnel pour une prise en charge personnalisée de l'HAV selon l'origine des troubles

D'après la communication de G. Amarenco (Paris)

Les causes de l'HAV dite « idiopathique » peuvent être vésicales ou extravésicales. Les voies physiopathologiques sous-jacentes de ces dysfonctionnements éventuels sont spécifiques et ouvrent la voie à des thérapeutiques plus ciblées

que celles proposées par les organigrammes de traitement actuels.

Les voies vésicales de contrôle impliquées dans l'HAV sont nombreuses. Les phénomènes dits « irritatifs » relèvent d'un traitement étiologique spécifique (infections, lithiase, tumeur, inflammation). Les voies de contrôle local impliquant le réflexe C peuvent bénéficier d'un traitement par l'action de la capsaïcine ou de la résinifératoxine. Les dysfonctions urothéliales sont potentiellement traitées par les actions des médicaments : anticholinergiques, bêta-3 adrénergiques, dopaminergiques, toxine botulique. Les dysfonctions du muscle lisse relèvent plutôt de mode d'action thérapeutique des anticalciques, purinergiques, ou myorelaxants. Le déséquilibre du microbiote pourrait lui faire appel à des mesures hygiéno-diététiques ou des probiotiques.

Les causes extravésicales sont encore plus multiples. Les phénomènes impliquant les voies de contrôle spinales et supra-spinales (*via* réflexe A delta) sont sensibles aux actions thérapeutiques des anticholinergiques, bêta-3 adrénergiques, neuromodulation sacrée ou stimulation du nerf tibial postérieur, ou encore de la toxine botulique. Les cas d'instabilité urétrale ou de trouble sensitif urétral relèvent plus de la rééducation périnéo-sphinctérienne, la prescription de duloxétine, alpha-bloquants ou encore ritaline. Les cas d'insuffisance périnéo-sphinctérienne relèvent de la rééducation périnéo-sphinctérienne, de la duloxétine, ou encore d'un traitement chirurgical. Les dysfonctions humorales (neuromédiateurs cérébraux) sont plutôt sensibles à l'action de la dopamine, des agonistes sérotoninergiques, ou de la gabapentine. Les causes corticales (troubles de l'intégration du besoin) relèvent de l'action des sérotoninergiques, de la gabapentine, de l'amitriptyline, de la neuromodulation sacrée ou de la stimulation du nerf tibial postérieur. Les dysrégulations du système nerveux autonome, les troubles de la cognition, émotion, attention et miction sont plutôt sujets au traitement par hypnose, thérapie cognitivo-comportementale, méditation, antidépresseurs, anxiolytiques, ou rééducation avec biofeedback. Les phénomènes de dénerivation végétative, tel le syndrome métabolique, peuvent faire l'objet d'une prise en charge diététique.

*Symposium Astellas*

## Focus sur trois situations cliniques de traitement personnalisé de l'HAV : causes uréthro-sphinctériennes, causes sous-corticales, causes urétrales

D'après la communication de G. Amarenco (Paris)

Certains éléments cliniques peuvent orienter une HAV vers une cause uréthro-sphinctérienne, notamment les urgenteries à la marche, ou les urgenteries d'orthostatisme. Les options thérapeutiques disponibles sont alors en premier lieu la rééducation périnéo-sphinctérienne, le traitement par duloxétine, ou encore la midodrine, avec des effets positifs sur la fonction sphinctérienne.

Certains cas d'HAV incluent des urgenteries plus circonstancielles (syndrome clé-serrure), survenant lors de stimulations psycho-émotionnelles (frayeur, orgasme, fou rire, etc.), ou encore liés à des stimulations sensorielles (eau

qui coule, bruits divers). Ces cas sont plutôt à aborder par la thérapie cognitivo-comportementale, les dopaminergiques, l'hypnose ou le *mindfulness* (conscientisation). Le traitement de l'instabilité urétrale repose plutôt sur la rééducation, les alpha-bloquants, les dopaminergiques ou la neuromodulation. *Symposium Astellas*

## Particularités du traitement de l'HAV chez le sujet âgé

D'après la communication de G. Amarengo (Paris)

L'HAV du sujet âgé est une situation particulière eu égard à la multiplicité des causes de l'HAV et des comorbidités potentielles (avec un travail visant à hiérarchiser les plaintes et prioriser les demandes). Ces facteurs peuvent être souvent intriqués. Dans cette population, on notera la prépondérance des troubles comportementaux, les cas nombreux d'incontinence urinaire mixte, les troubles de la motilité, les troubles ano-rectaux associés de type fécalome, et des troubles de vidange (obstruction sous-vésicale et hypoactivité vésicale notamment). La problématique de la tolérance est souvent au premier plan, notamment vis-à-vis du risque de troubles des fonctions supérieures. Inversement, contrairement au sujet jeune, la problématique du retentissement uronéphrologique à long terme n'est souvent pas prioritaire. Ces particularités font que les traitements les mieux tolérés doivent être privilégiés : autorééducation, stimulation du nerf tibial postérieur, bêta-3 adrénergiques, suppléments hormonaux locaux ou probiotiques. *Symposium Astellas*

## Liens d'intérêts

J.-N. Cornu : L'auteur est consultant pour les compagnies Allergan, Astellas, Boston Scientific, Bouchara-Recordati, Coloplast, Cousin Biotech, Medtronic, Mundipharma, Pfizer, Pierre Fabre Médicaments et investigateur pour Astellas, Cousin Biotech, Coloplast, GT Urological, Ipsen, MedTronic.

G. Ploussard : activités de consultant (Astellas, IPSEN, Janssen, Ferring, Bouchara-Recordati, Takeda) et investigateur d'études cliniques (Janssen, Ferring).

## Remerciements

Cet article fait partie du numéro hors série *Compte-rendu du 112<sup>e</sup> congrès de l'Association française d'urologie 2018* réalisé avec le soutien institutionnel d'Astellas.

## Références

- [1] Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150(5 Pt 2):1668-80.
- [2] Drake MJ, Kanai A, Bijos DA, et al. The potential role of unregulated autonomous bladder micromotions in urinary storage and voiding dysfunction; overactive bladder and detrusor underactivity. *BJU Int* 2017;119(1):22-9.
- [3] Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn* 2008;27(6):466-74
- [4] de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol* 2015;5(1):327-96.
- [5] de Barros CA, Lorenzetti F, Ortiz V, et al. Testosterone supplementation's effects on age-related bladder remodeling – experimental study in rats. *Aging Male* 2013;16(3):102-7.
- [6] Hubeaux K, Deffieux X, Raibaut P, et al. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2011;30(8):1467-72.
- [7] Cardozo L, Herschorn S, Snijder R, et al. Does BMI, gender or age affect efficacy/tolerability of solifenacin in the management of overactive bladder? *Int Urogynecol J* 2017;28(3):477-88.
- [8] Richter HE, Amundsen CL, Erickson SW, et al. NICHD Pelvic Floor Disorders Network. Characteristics Associated with Treatment Response and Satisfaction in Women Undergoing Onabotulinumtoxin A and Sacral Neuromodulation for Refractory Urgency Urinary Incontinence. *J Urol* 2017;198(4):890-6.
- [9] Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2018;73(4):596-609.
- [10] Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. BESIDE study investigators. 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* 2016;70(1):136-45.
- [11] Tutolo M, Ammirati E, Heesakkers J, et al. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Non-neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2018 Jan 11.