



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique réfractaire



*Treatment for refractory non-neurogenic overactive bladder*

X. Gamé<sup>a,\*</sup>, V. Phé<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département d'urologie, transplantation rénale et andrologie, université Paul Sabatier, CHU Rangueil, TSA50032, 31059 Toulouse, France

<sup>b</sup> Service d'urologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne université, AP-HP, Paris, France

Reçu le 1<sup>er</sup> août 2020 ; accepté le 4 septembre 2020

## MOTS CLÉS

Hyperactivité vésicale ;  
Réfractaire ;  
Traitement ;  
Neuromodulation ;  
Toxine botulique

## Résumé

**Introduction.** – L'objectif de ce travail était de faire une synthèse des connaissances actuelles sur le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire.

**Méthode.** – Une revue systématique de la littérature à partir de PubMed, Embase et Google Scholar a été menée en juillet 2020.

**Résultats.** – Actuellement, le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire repose sur la stimulation du nerf tibial qu'elle se fasse par voie percutanée ou transcutanée, la neuromodulation sacrée et les injections intradétrusoriennes de toxine botulique. Ces traitements conservateurs ont mis au second plan les traitements chirurgicaux qui relèvent principalement de la cystectomie sus-trigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement. Plusieurs traitements potentiels sont en cours d'évaluation mais ne peuvent aujourd'hui être proposés que dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

**Conclusion.** – Les traitements « conservateurs » du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire ont fait la preuve de leur efficacité. D'autres traitements pourraient venir enrichir les options thérapeutiques.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [game.x@chu-toulouse.fr](mailto:game.x@chu-toulouse.fr) (X. Gamé).

**KEYWORDS**

Overactive bladder;  
Refractory;  
Treatment;  
Neuromodulation;  
Botulinum toxin

**Summary**

*Introduction.* – The aim was to synthesize current knowledge on refractory overactive bladder treatments.

*Method.* – A systematic literature review based on PubMed, Embase and Google Scholar was conducted in July 2020.

*Results.* – Today, refractory overactive bladder treatment includes tibial nerve stimulation, whether percutaneously or transcutaneously, sacral neuromodulation, and botulinum toxin A detrusor injections. These conservative treatments have marginalized surgical treatments, which mainly involve supratrigonal cystectomy with augmentation cystoplasty. Several potential new treatments are being evaluated but can only be currently offered as part of clinical research protocols.

*Conclusion.* – “Conservative” treatments for refractory overactive bladder have been shown to be effective. Other treatments could enrich the treatment options.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'hyperactivité vésicale réfractaire est classiquement définie par la résistance aux traitements médicamenteux. Toutefois, cette définition n'est pas consensuelle. Certains parlent de résistance aux traitements de première ligne sachant que cela inclut pour d'autres uniquement les traitements comportementaux et les règles hygiéno-diététiques [1]. De plus, les critères de réponse au traitement sont mal définis [2]. Le succès thérapeutique dépend de la balance entre l'efficacité et la tolérance [2], et la perception du patient est également importante dans cette pathologie dite fonctionnelle [3]. Ainsi, les objectifs thérapeutiques peuvent être différents entre ceux du praticien et ceux du patient. Le délai d'évaluation des traitements mis en œuvre est également à prendre en compte. Ainsi, l'ICI recommande un traitement d'au moins trois mois par un anti-muscarinique avant de déterminer s'il est efficace ou non [4]. L'AUA/SUFU, quant à elle, définit l'hyperactivité vésicale réfractaire comme l'échec d'une thérapie comportementale réalisée pendant 8 à 12 semaines et l'échec de la prise d'au moins un anti-muscarinique pendant 4 à 8 semaines [5].

La notion d'association thérapeutique par un anticholinergique et un bêta 3 agoniste est également à prendre en compte. Aujourd'hui, certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'un traitement de première ligne alors que d'autres considèrent qu'il s'agit déjà d'un traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire [6]. Enfin, les traitements de l'hyperactivité vésicale réfractaire correspondent à ce que certains auteurs appellent les traitements de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> ligne [1].

Ils comprennent la neuromodulation, en particulier, sacrée ou tibiale, et les injections intra-détrusoriennes de toxine botulique. À cela, nous pouvons ajouter les chirurgies d'agrandissement vésical et de dérivation urinaire qui sont devenues toutefois exceptionnelles dans cette indication. En parallèle, des traitements innovants sont aujourd'hui en cours d'évaluation et sont donc à réserver à des protocoles de recherche clinique.

L'objectif de cet article était, à partir d'une revue de la littérature, de faire la synthèse des connaissances actuelles sur les traitements de l'hyperactivité vésicale réfractaire.

## Matériel et méthode

Une revue systématique de la littérature à partir de PubMed, Embase et Google Scholar a été menée en juillet 2020. Les mots-clés utilisés dans la recherche étaient : « overactive bladder » [all fields] and « refractory » [all fields], and « treatment » [all fields], or « management » [all fields].

Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur ancienneté et leur type. Les articles originaux, les méta-analyses, les recommandations et les articles de revues les plus récents publiés en français et en anglais ont été conservés. Au total, 1332 articles ont été trouvés et 273 sélectionnés.

## Résultats

### La neuromodulation

La neuromodulation a pour principe de réguler la fonction vésico-sphinctérienne en modulant son innervation, en particulier le réflexe mictionnel, en stimulant de différentes manières l'innervation périphérique. La neuromodulation peut se faire par voie transvaginale, transanale, transcutanée ou de manière invasive par voie percutanée ou par un dispositif implantable. Les deux formes de neuromodulation utilisées en routine en France reposent sur la stimulation du nerf tibial ou sur la stimulation d'une racine sacrée, en particulier S3.

### La neuromodulation tibiale

Développée par Stoller à la fin des années 1990 [7], la stimulation du nerf tibial (ou sciatique poplitée interne) s'est peu à peu imposée parmi les traitements de l'hyperactivité vésicale. Aujourd'hui, l'ensemble des recommandations

disponibles la place comme un traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire. Toutefois, elle est de plus en plus proposée comme un traitement de première ligne en particulier dans les populations à risque de mauvaise tolérance des traitements médicamenteux comme les personnes âgées [8].

Le lieu de stimulation est le point décrit comme SP6 en médecine chinoise faisant de la stimulation du nerf tibial une forme d'électro-acupuncture. Son mécanisme d'action est largement encore méconnu mais se base sur un substratum anatomique puisque ce nerf naît des racines nerveuses s'étendant de L4 à S3. Plusieurs hypothèses ont été proposées incluant un *gate control* en particulier au niveau de la racine S3, l'activation répétée d'un réflexe inhibiteur aiguë et chronique de la vessie voire une co-activation du nerf saphène [9–11]. La stimulation du nerf tibial a également un effet sur l'activité cérébrale puisqu'il a été montré qu'elle était responsable d'un retard des potentiels évoqués somesthésiques [12].

Aujourd'hui, deux modes de stimulation du nerf tibial sont fréquemment pratiqués : la voie percutanée, principalement utilisée dans les pays anglo-saxons, et la voie transcutanée utilisée en France. La stimulation percutanée se fait en hôpital de jour ou au cabinet de manière hebdomadaire, classiquement initialement pendant douze semaines, puis à la demande. Une aiguille fine est placée en arrière de la malléole interne et une électrode est collée au niveau de la voûte plantaire. L'intensité de la stimulation électrique est progressivement augmentée jusqu'à obtenir une flexion des orteils et une réponse sensitive signant la bonne position de l'aiguille.

Concernant la stimulation transcutanée, les électrodes sont placées en arrière de la malléole interne indifféremment à droite ou à gauche et espacées d'au moins 5 cm. La stimulation se fait à domicile quotidiennement pendant 20 mn à une fréquence de 10 hertz et une intensité qui est variable selon la réponse et la sensibilité du patient. Initialement une phase de test durant deux mois est réalisée et, si cette dernière s'avère positive, le traitement est poursuivi.

Les contre-indications de la stimulation du nerf tibial sont la grossesse, le port d'une prothèse métallique dans la région stimulée, le port d'un pacemaker, des troubles cutanés et une neuropathie périphérique.

Le principal avantage de la stimulation tibiale est l'absence d'effet indésirable ou tout au plus des douleurs ou exceptionnellement un hématome au point de ponction pour la voie percutanée.

Son efficacité est largement prouvée par rapport au placebo (stimulateurs fantômes) (Tableaux 1 et 2). Ainsi, les taux de succès rapportés fluctuent entre 32 et 87 % et ce quelle que soit la voie de stimulation [13–15]. Cette grande hétérogénéité est principalement liée aux critères d'évaluations utilisés. Toutefois, dans un grand nombre de cas, le succès était défini par une amélioration d'au moins 50 %, d'au moins un des symptômes du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale.

Récemment, Ramirez-Garcia et al. ont rapporté une étude contrôlée de non infériorité comparant la stimulation transcutanée à la stimulation percutanée et ont montré l'absence de différences entre ces deux techniques [16].

Des études ayant comparé la neuromodulation tibiale aux anticholinergiques (toltérodine ou oxybutinine) ont

montré soit l'absence de différence en termes d'efficacité soit, pour certaines, une supériorité de la stimulation tibiale. En revanche, l'association donnait de meilleurs résultats que la monothérapie [17–24]. Il est à noter que la tolérance était meilleure dans les groupes traités par stimulation du nerf tibial seul.

Des facteurs pronostiques de réponse ont été recherchés et ainsi certains auteurs ont rapporté que l'absence d'hyperactivité du détrusor était associée à une meilleure réponse ainsi qu'un score SF36 élevé avant traitement, pour la stimulation percutanée [25,26]. Toutefois, ces facteurs ne font pas consensus.

Il apparaît que dans la majorité des cas, ce traitement doit être poursuivi dans le temps avec probablement, en tout cas, pour la stimulation percutanée, une diminution de la fréquence des séances. Il a ainsi été rapporté la persistance de l'efficacité à trois ans [27].

Concernant la stimulation transcutanée, la persistance de l'efficacité dans le temps a également été montrée mais toutefois s'agissant d'un traitement auto-administré, le taux d'arrêt semble élevé. Ainsi Leroux et al. ont rapporté un maintien moyen de la stimulation de 8 mois avec pour cause d'arrêt principalement une efficacité jugée insuffisante et comme facteurs pronostiques d'arrêt précoce un score USP supérieur à 11 à l'initiation du traitement [28].

Gordon et al. ont également rapporté un taux d'arrêt élevé chez les patientes réalisant des stimulations percutanées avec seulement 26 % des femmes qui réalisaient la totalité des 12 séances d'initiation du traitement et parmi ces dernières seulement 46 % réalisaient le traitement d'entretien. Les facteurs liés à une meilleure poursuite du traitement étaient les caucasiens et l'antécédent de traitement de première ligne de l'hyperactivité vésicale [29].

Une évolution de la stimulation du nerf tibial se fait vers l'implantation de dispositifs médicaux au contact du nerf tibial placés sous anesthésie locale ou générale. Deux dispositifs sont en cours de développement et les premiers résultats montrent une efficacité comparable à la stimulation percutanée [30,31]. Des études à visée d'enregistrement sont actuellement en cours.

## La neuromodulation sacrée

Développée à la fin des années 1980 par Tanagho et Schmidt, la neuromodulation sacrée a été pendant longtemps le seul traitement conservateur de l'hyperactivité vésicale réfractaire.

Une électrode quadripolaire est placée sous contrôle radioscopique au contact de la troisième racine sacrée au travers de son foramen et est reliée à un boîtier de stimulation. L'implantation se faisant en deux temps avec une phase test puis une phase d'implantation, le stimulateur initialement est externe et si le test est considéré comme positif, un stimulateur est placé en sous-cutané. Depuis l'introduction de la neuromodulation sacrée, les dispositifs ont largement évolué aussi bien en ce qui concerne le boîtier de stimulation que l'électrode. Ainsi les boîtiers sont aujourd'hui de plus petite taille et évoluent vers des systèmes rechargeables évitant des changements trop fréquents qui sont en train de passer en moyenne de 5 à 15 ans. L'électrode a également évolué avec aujourd'hui des électrodes IRM

**Tableau 1** Essais contrôlés ayant évalué la stimulation transcutanée du nerf tibial.

Svihra [17]	2002	28	Femmes	Sham Oxybutinine	1	30	5	IPSS, I-QOL	Supériorité de la STNT
Bellette [66]	2009	37	Femmes	Sham	10	30	4	Calendrier mictionnel Questionnaire OAB	Supériorité de la STNT pour nombre d'épisodes d'urgenterie, pollakiurie et questionnaire Pas de différence pour nycturie
Schreiner [67]	2010	51	Femmes	Rééducation périnéo-sphinctérienne Réentraînement vésical	10	30	12	Calendrier mictionnel ICIQ-UI SF	Supériorité de la STNT pour la pollakiurie, la nycturie et les épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie
Surbala [68]	2014	44	30 femmes 14 hommes	Stimulation transcutanée en regard d'un foramen sacré Et association STNT et Stimulation transcutanée en regard d'un foramen sacré	10	20	4	OABSS, UDI-6, IIQ-7	Pas de différence entre les groupes
Souto [18]	2014	75	Femmes	Oxybutinine Et association oxybutinine + STNT	10	30	24	Calendrier mictionnel ICIQ-UI SF Questionnaire OAB	Supériorité de l'association Supériorité de la STNT par rapport à l'oxybutinine
Manriquez [19]	2016	70	Femmes	Oxybutinine	20	30	12	Calendrier mictionnel Questionnaire OAB	Pas de différence entre les groupes pour urgenterie, pollakiurie, nycturie, incontinence urinaire et questionnaire

STNT : stimulation transcutanée du nerf tibial.

**Tableau 2** Essais contrôlés ayant évalué la stimulation percutanée du nerf tibial.

Auteur	Année	n	Sexe	Comparateur	Modalités	Suivi (semaines)	Paramètres étudiés	Résultats
Karademir [20]	2005	43	Mixte	SPNT + oxybutinine	60 minutes une fois par semaine	8	Calendrier mictionnel Questionnaire qualité de vie	Supériorité de l'association sauf pour urgenterie et pollakiurie
Preyer [21]	2007	31	Femmes	Toltérodine	30 minutes une fois par semaine	12	Calendrier mictionnel Questionnaire qualité de vie	Pas de différence entre les groupes
Finazzi-Agro [12]	2009	24	Femmes	Sham	30 minutes trois fois par semaine	4	Nombre d'épisodes par urgenterie	Supériorité de la SPNT
Peters [22]	2009	86	Mixte	Toltérodine	30 minutes une fois par semaine	12	Calendrier mictionnel Questionnaire OAB	Pas de différence entre les groupes
Finazzi-Agro [69]	2010	32	Femmes	Sham	30 minutes trois fois par semaine	4	Calendrier mictionnel Questionnaire qualité de vie	Supériorité de la SPNT pour tous les paramètres
Peters [70]	2010	208	Mixte	Sham	30 minutes une fois par semaine	12	Calendrier mictionnel Questionnaires qualité de vie et OAB	Supériorité de la SPNT pour tous les paramètres
Sancaktar [23]	2010	38	Femmes	Toltérodine SPNT + Toltérodine	30 minutes une fois par semaine	12	Calendrier mictionnel Questionnaire IIQ-7	Efficacité comparable association et SPNT Supériorité de l'association sur la toltérodine seule
Vecchioli-Scaldazza [24]	2013	37	Femmes	Solifénacine	30 minutes deux fois par semaine	12	Calendrier mictionnel Questionnaires qualité de vie et perception de la sévérité	Supériorité de la SPNT pour tous les paramètres

SPNT : stimulation percutanée du nerf tibial.

**Tableau 3** Prévalence des effets indésirables de la neuromodulation sacrée d'après Weil [71], Hassouna [72] et Siegel [36].

Complications	Prévalence (%)
Douleurs au site d'implantation	15–42
Migration électrode	7–21
Douleurs au site de ponction	5,4–19,1
Douleurs des membres inférieurs	3,7–18
Infection	5,7–6,7

compatibles et une tige guide à l'extrémité courbée permettant d'augmenter les contacts avec la racine nerveuse.

Aujourd'hui deux dispositifs sont disponibles en France : celui développé par Medtronic® et celui d'Axonics®.

Le mécanisme d'action de la neuromodulation reste aujourd'hui largement méconnu. L'hypothèse la plus fréquemment rapportée est un effet médullaire soit par l'intermédiaire d'interneurones soit par un remodelage neuronal. Un effet direct sur les voies efférentielles innervant les organes pelviens a aussi été évoqué [32]. Enfin, les études en imagerie fonctionnelle ont montré des modifications du contrôle encéphalique de l'appareil vésico-sphinctérien chez des patients répondeurs [33].

L'efficacité de la neuromodulation sacrée n'est plus à démontrer. Son évaluation repose sur le catalogue mictionnel mais aussi sur des questionnaires auto-administrés ou évaluant le ressenti du patient de l'amélioration obtenue. Le critère d'efficacité communément retenu est l'amélioration d'au moins de 50 % d'un des symptômes du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Il s'agit d'ailleurs du critère retenu par les tutelles pour envisager une implantation après une phase de test. Ainsi, les taux d'efficacité du test rapportés fluctuent entre 29 et 90 % en fonction du symptôme étudié [34]. Le chiffre le plus souvent rapporté de positivité du test est de 70 %. Il est toutefois important de souligner que le taux de patients n'ayant plus de fuite d'urines alors qu'ils avaient une incontinence urinaire par urgenterie rapporté par les essais contrôlés variait entre 47 et 56 % [34].

Peu d'études se sont intéressées aux résultats à long terme après implantation. Toutefois, toutes rapportent un maintien des résultats chez au moins 80 % des patients pour une durée de suivi d'au moins 5 ans [35].

Les effets indésirables de la neuromodulation sacrée sont résumés Tableau 3. Ils nécessitent une ré-intervention jusque dans 32 % des cas à 3 ans [36].

Plusieurs facteurs prédictifs de la réponse au test ont été proposés (le sexe, l'antécédent d'hernie discale, l'incontinence urinaire, certains paramètres urodynamiques) mais ils restent encore aujourd'hui largement débattus [37]. Le meilleur facteur prédictif de succès du test est l'obtention d'une réponse motrice sur le plus de contacts possibles pour une stimulation ne dépassant pas 2 milliam-pères [38]. Après implantation, il a été montré qu'un facteur prédictif de survenue plus fréquente d'effets indésirables est la présence d'antécédents psychiatriques [39].

Une stimulation bilatérale a été proposée pour essayer d'améliorer les résultats lors de la période de test mais

malheureusement l'étude contrôlée multicentrique française était négative [40].

En cas d'échec secondaire, la modification des paramètres de stimulation peut améliorer la situation. Dans ce cas, il a été proposé récemment d'envisager une stimulation bilatérale en plaçant une nouvelle électrode et un nouveau boîtier controlatéral mais là encore l'étude contrôlée et multicentrique française était négative.

Il n'existe pas de contre-indication à la réalisation d'une neuromodulation sacrée dans le cadre du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire en dehors de la grossesse. Dans ce dernier cas, chez une patiente implantée, il est recommandé d'arrêter la stimulation dès le début de la grossesse et probablement dès l'arrêt de toute contraception. Il a été récemment rapporté qu'après l'accouchement, la remise en route du système permettait de retrouver la même efficacité dans 80 % des cas [41].

## Les injections intradétrusoriennes de toxine botulique

Les injections intradétrusoriennes de toxine botulique dans le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (SCHV) réfractaire ont été proposées pour la première fois au milieu des années 2000 après l'observation chez des patients neurologiques d'une diminution de l'urgenterie ayant fait suspecter un effet sur la voie afférente [42].

En effet, il est apparu que la toxine botulique inhibait la libération anormale de certains neurotransmetteurs à partir de l'urothélium comme l'acétylcholine, l'ATP et la substance P.

Parallèlement, elle est responsable d'une diminution de l'expression des récepteurs TRPV1 et P2X3. Cela signe un effet siègeant principalement sur la voie afférente même s'il ne peut pas être exclu un effet parallèle, plus modeste, sur la voie efférente au niveau de la jonction neuromusculaire [42].

De nombreuses études contrôlées ont montré l'efficacité de la toxine botulique A sur le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire [43]. Le Tableau 4 présente les études contrôlées ayant conduit à l'enregistrement.

Aujourd'hui, seule la toxine botulique A Botox® (Allergan, Irvine, USA), a une autorisation de mise sur le marché en France (AMM) dans cette indication. Cette dernière stipule qu'il s'agit d'un traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenterie sur 3 jours et une fréquence urinaire définie par un nombre de mictions supérieur ou égal à 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérant aux traitements anticholinergiques et ne répondant pas à la kinésithérapie bien conduite.

Alors que les premières études proposaient une dose de 200 unités Botox®, les études de doses ont rapidement montré que la dose avec le meilleur rapport bénéfice-risque était celle de 100 unités Botox®. L'AMM en France suggère d'envisager une titration avec dans un premier temps une injection à 50 unités Botox®. En cas d'inefficacité, une injection suivante à la dose de 100 unités peut être proposée.

**Tableau 4** Essais contrôlés prospectifs multicentriques ayant conduit à l'enregistrement de la toxine botulique A Botox® pour le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire.

Auteurs	Année	Phase	n	Doses (U Botox®)	Comparateur	Critère de jugement principal	Suivi (mois)	Résultats
Denys [46]	2012	2	77	50–100–un150	Placebo	Amélioration de plus de 50 % des épisodes d'urgenterie et d'incontinence urinaire par urgenterie	3	Supériorité de la toxine par rapport au placebo pour doses de 100 et 150 U
Nitti [48]	2012	3	557	100	Placebo	Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie et échelle TBS	3	Supériorité de la toxine
Chapple [47]	2013	3	548	100	Placebo	Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie et échelle TBS	3	Supériorité de la toxine

TBS : *treatment benefit scale*.

Les injections sont réalisées sous contrôle endoscopique en 20 points épargnant le trigone. Classiquement, les injections se font au sein du muscle détrusor mais il a été montré que des injections réalisées au niveau du sous-urothélium étaient tout aussi efficaces.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la toxine botulique et/ou à ses excipients, la myasthénie, la grossesse et l'allaitement, les infections urinaires en cours, l'impossibilité et le refus de réaliser l'autosondage et une autre injection de toxine botulique dans les 3 mois précédant quel qu'en soit le site.

La toxine botulique A est efficace sur l'ensemble des symptômes du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Ainsi il a été montré une diminution du nombre d'épisodes d'urgenterie jusqu'à  $53 \pm 7$  %, la réduction des épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie de  $68 \pm 6$  %, un retour à la continence pouvant atteindre  $57 \pm 6$  %, une augmentation de la capacité vésicale fonctionnelle pouvant atteindre 58 % et une amélioration de la qualité de vie mesurée par les scores UDI6 et IIQ7 pouvant atteindre respectivement 39 et 53 % [44].

Dans le bilan pré-injection, alors que l'AMM n'impose pas la réalisation d'exams particuliers, certains experts recommandent la réalisation systématique d'un bilan urodynamique ou au moins chez des patients à risques d'avoir des troubles de la phase mictionnelle incluant les sujets âgés de plus de 65 ans, les hommes, les antécédents de chirurgie pelvienne ou d'échec de neuromodulation sacrée, une incontinence urinaire mixte, une anomalie de la débitmétrie ou la présence d'un résidu post mictionnel significatif [45].

Le risque principal est la survenue d'une dysurie voire d'une rétention complète d'urines imposant la réalisation du cathétérisme intermittent. Il est difficile aujourd'hui de déterminer avec précision le risque de nécessité du cathétérisme intermittent du fait d'une part des doses utilisées dans les études et surtout de l'indication aux cathétérismes intermittents retenus par les auteurs.

Toutefois, ce risque est probablement inférieur à 10 % et semble même être de l'ordre de 3,5 % pour une dose de 50 unités Botox® et de 6,9 % pour une dose de 100 unités Botox® [46–48]. Quoi qu'il en soit, il est indispensable que les patients soient prévenus de ce risque et qu'ils soient aptes, le cas échéant, à réaliser l'autosondage.

Ces complications sont toutefois totalement réversibles et doivent systématiquement être recherchées au décours de l'injection. Pour cela un consensus d'experts français recommande, après la première injection, une consultation d'évaluation de l'efficacité dans les trois mois suivant l'injection comportant en particulier la réalisation d'une débitmétrie et de la mesure du résidu post mictionnel [45]. Cette consultation doit probablement intervenir entre 15 jours et 6 semaines après l'injection car c'est à ce moment-là que le risque de dysurie et de rétention est le plus élevé.

Le délai d'apparition de l'efficacité de la toxine est au maximum de deux semaines et cette efficacité dure en moyenne entre 6 et 9 mois. Elles sont alors renouvelées. Les différentes études ayant évalué les résultats d'injections répétées de toxine botulique dans le cadre du SCHV réfractaire ont montré la persistance de l'efficacité des injections dans le temps jusqu'à au moins 3,5 ans [49].

## Quel traitement proposer en première intention devant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire ?

Du fait de son caractère non invasif, le traitement le plus souvent proposé en première intention en cas de SCHV réfractaire est la stimulation transcutanée du nerf tibial. Lorsque cette dernière est en échec et dans la mesure où elle n'est pas prédictive du résultat de la neuromodulation sacrée, deux choix sont possibles : les injections intradétrusoriennes de toxine botulique ou la neuromodulation sacrée. En se basant sur les indications lors du marquage CE et sur l'autorisation de mise sur le marché, les injections intradétrusoriennes de toxine botulique ne devraient être proposées que chez les patients ayant un SCHV incluant une incontinence urinaire par urgenturie. Toutefois, plusieurs études ont montré qu'elles étaient également efficaces en l'absence de fuites d'urines.

L'étude ROSETTA a essayé de répondre à cette question au travers d'un essai contrôlé ayant inclus 364 femmes avec une incontinence urinaire par urgenturie réfractaire. Elle n'a pas montré de différences en termes d'efficacité entre les deux modalités thérapeutiques mais une plus grande satisfaction dans le groupe toxine, au prix toutefois d'un taux plus élevé d'infections urinaires. Il est important de souligner que la dose utilisée de toxine botulique était de 200 unités Botox®, ce qui n'est pas la dose utilisée en routine dans cette population [50]. L'analyse médico-économique était quant à elle en faveur de la toxine botulique mais là encore les neuromodulateurs utilisés n'étaient pas ceux actuellement disponibles et notamment n'étaient pas rechargeables [51].

La neuromodulation sacrée au-delà du traitement du SCHV réfractaire permet également de traiter les troubles recto-anaux et peut-être certains troubles sexuels ou syndrome douloureux vésicaux [52]. La double incontinence associant une incontinence urinaire par urgenturie et une incontinence fécale survient jusque dans 20 % des cas de patientes consultant pour une incontinence urinaire par urgenturie. Dans cette situation, il semble préférable de proposer une neuromodulation sacrée plutôt que des injections intradétrusoriennes de toxine botulique.

Au final, le choix se fait principalement par le patient après une information complète sur les bénéfices et risques des thérapies [53]. Il est également à noter que débiter par un traitement n'obère pas la possibilité de proposer un autre dans un deuxième temps [37].

## Reste-t-il une place pour les traitements chirurgicaux du SCHV réfractaire ?

Les traitements chirurgicaux du SCHV réfractaire comprennent la myomectomie du détrusor, l'entérocystoplastie d'agrandissement et la dérivation urinaire non continente. Ces interventions chirurgicales sont actuellement exceptionnellement réalisées dans cette indication en particulier du fait de l'efficacité des traitements conservateurs.

La myomectomie du détrusor consiste à inciser le muscle et le séparer ainsi de la muqueuse sous-jacente. Elle est réalisée principalement au niveau du dôme vésical et créé

ainsi un pseudo-diverticule dont l'objectif est d'augmenter la capacité vésicale fonctionnelle. Même si des taux élevés de succès allant de 60 à 80 % ont pu être rapportés, cette technique est peu utilisée du fait de son évolution dans le temps vers une fibrose du pseudo-diverticule et le risque de complications incluant en particulier des ruptures spontanées de la vessie et des sepsis [54,55]. Elle implique fréquemment la réalisation du cathétérisme intermittent. De nombreux auteurs préconisent de l'abandonner au profit de l'entérocystoplastie d'agrandissement [56].

Cette dernière consiste soit à placer un patch d'iléon après incision sagittale ou transversale de la vessie (CLAM cystoplastie) soit au remplacement de la partie mobile de la vessie par une entérocystoplastie après réalisation d'une cystectomie sus-trigonale. Cette dernière option est la plus fréquemment recommandée. L'objectif est d'augmenter la capacité vésicale, la compliance et de diminuer les pressions intravésicales. Les taux de succès rapportés chez les patients ayant une incontinence urinaire par urgenturie sont un taux de continence de l'ordre de 50 % et d'amélioration de 25 %. [57] Elle implique la réalisation du cathétérisme intermittent dans 26 à 100 % des cas et peut se compliquer à terme de lithiases (3–52 %), d'infections urinaires récidivantes (4–43 %), de perforations vésicales (0,8–13 %) et de troubles métaboliques pouvant être responsables d'une altération de la fonction rénale [58].

Une dérivation urinaire non continente peut être proposée en dernier recours en particulier en cas d'échec d'entérocystoplastie d'agrandissement. Aujourd'hui, elle n'est toutefois quasiment plus réalisée pour cette indication.

## Les nouvelles thérapeutiques potentielles du SCHV réfractaire

Un certain nombre de traitements font l'objet d'évaluation pour le traitement du SCHV réfractaire. Aucun de ces traitements n'est à ce jour validé et il ne peut donc être envisagé que dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

Ils comprennent la toxine botulique encapsulée dans un liposome, la neuromodulation sacrée transcutanée, les thérapies géniques, la neuromodulation pudendale, la stimulation du nerf génital dorsal, la radiofréquence et le laser.

La toxine botulique encapsulée dans un liposome aurait pour avantage une meilleure pénétration au niveau de l'urothélium et a pour avantage d'être administrée par instillations endovésicales. Les premières études ont montré une diminution de la pollakiurie et des épisodes d'urgenturie sans majoration des effets secondaires par rapport au placebo. En revanche, l'effet sur l'incontinence urinaire par urgenturie reste incertain [59].

La thérapie génique peut se faire soit par instillations ou injections de plasmides modifiant les récepteurs en particulier potassiques au niveau de l'urothélium [60]. D'autres études ont été proposées en injectant des cellules musculaires directement dans le détrusor. Ces résultats restent encore aujourd'hui très préliminaires.

La neuromodulation sacrée transcutanée consiste à disposer des électrodes de surface en regard des racines sacrées S3. Certaines études ont montré des résultats comparables à ceux de la stimulation du nerf tibial [61].



La neuromodulation pudendale consiste à placer une électrode quadripolaire au contact du nerf pudendal avec des taux de réponses supérieurs par comparaison à la neuromodulation sacrée [62].

La stimulation du nerf génital dorsal consiste à stimuler cette branche terminale du nerf pudendal à l'aide d'aiguilles ou d'électrodes de surface. Le nombre de patients aujourd'hui traité reste limité mais les résultats montrent jusqu'à 76 % de patients améliorés en particulier en cas d'incontinence urinaire par urgenturie [63].

La radiofréquence a pour objectif d'obtenir une dénervation sélective de la vessie en agissant au niveau des nerfs sensitifs du trigone, là encore même si les effectifs étaient limités, les résultats rapportés sont encourageants avec un taux de réponse de 72 % à un mois et 69 % à un an. Toutefois, des complications y compris sévères ont été rapportées à type de vaginite, dermatite, douleurs permanentes, sensations de brûlures et d'obstructions urétérales compliquées de pyélonéphrite obstructive [64].

Une étude s'est intéressée au traitement de l'hyperactivité vésicale par laser appliqué au niveau vaginal et périnéal. Elle montrait une amélioration de la symptomatologie chez les quelques patientes traitées [65].

## Conclusion

Même si sa définition n'est pas complètement établie, plusieurs traitements du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale réfractaire sont aujourd'hui disponibles et ont fait la preuve de leur efficacité.

D'autres traitements sont actuellement en cours d'évaluation mais ne peuvent être proposés aujourd'hui que dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

## Déclaration de liens d'intérêts

X.G. : Pierre Fabre Médicament, Allergan, Medtronic, Mylan.  
V.P. : Pierre Fabre Médicament, Allergan, Medtronic.

## Références

- [1] Corcos J, Przydacz M, Campeau L, Gray G, Hickling D, Honeine C, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J* 2017;11:E142–73, <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.4586>.
- [2] Goldman HB, Wyndaele J-J, Kaplan SA, Wang JT, Ntanios F. Defining response and non-response to treatment in patients with overactive bladder: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2014;30:509–26, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860021>.
- [3] Amarenco G, Deffieux X. Quelle définition pour l'hyperactivité vésicale réfractaire ? *Prog Urol* 2014;24:213–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.01.004>.
- [4] Phé V, de Wachter S, Rouprêt M, Chartier-Kastler E. How to define a refractory idiopathic overactive bladder? *Neurourol Urodyn* 2015;34:2–11, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.22512>.
- [5] Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol* 2019;202:558–63, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.000000000000309>.
- [6] Chen L-C, Kuo H-C. Current management of refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2020;12:109–16, <http://dx.doi.org/10.1111/luts.12304>.
- [7] Cooperberg MR, Stoller ML. Percutaneous neuromodulation. *Urol Clin North Am* 2005;32:71–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2004.09.007> [vii].
- [8] Hentzen C, Haddad R, Sheikh Ismaël S, Chesnel C, Robain G, Amarenco G. Efficacy of posterior tibial nerve stimulation (PTNS) on overactive bladder in older adults. *Eur Geriatr Med* 2018;9:249–53.
- [9] Elder CW, Yoo PB. A finite element modeling study of peripheral nerve recruitment by percutaneous tibial nerve stimulation in the human lower leg. *Med Eng Phys* 2018;53:32–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2018.01.004>.
- [10] Elder CW, Yoo PB. Co-activation of saphenous nerve fibers: a potential therapeutic mechanism of percutaneous tibial nerve stimulation? *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016:3129–32, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591392>.
- [11] Sharan E, Hunter K, Hassouna M, Yoo PB. Characterizing the transcutaneous electrical recruitment of lower leg afferents in healthy adults: implications for non-invasive treatment of overactive bladder. *BMC Urol* 2018;18:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s12894-018-0322-y>.
- [12] Finazzi-Agrò E, Rocchi C, Pachatz C, Petta F, Spera E, Mori F, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation produces effects on brain activity: study on the modifications of the long latency somatosensory evoked potentials. *Neurourol Urodyn* 2009;28:320–4, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20651>.
- [13] Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F, Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2018;37:528–41, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.23351>.
- [14] Wibisono E, Rahardjo HE. Effectiveness of short term percutaneous tibial nerve stimulation for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults: a meta-analysis. *Acta Med Indones* 2015;47:188–200.
- [15] Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2012;31:1206–16, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.22251>.
- [16] Ramirez-García I, Blanco-Ratto L, Kauffmann S, Carralero-Martínez A, Sánchez E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn* 2019;38:261–8, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.23843>.
- [17] Svihra J, Kurca E, Luptak J, Kliment J. Neuromodulative treatment of overactive bladder-noninvasive tibial nerve stimulation. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:480–3.
- [18] Souto SC, Reis LO, Palma T, Palma P, Denardi F. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol* 2014;32:179–84, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-013-1112-5>.
- [19] Manríquez V, Guzmán R, Naser M, Aguilera A, Narvaez S, Castro A, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;196:6–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.020>.
- [20] Karademir K, Baykal K, Sen B, Senkul T, Iseri C, Erden D. A peripheric neuromodulation technique for curing detrusor overactivity: stoller afferent neurostimulation. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:230–3, <http://dx.doi.org/10.1080/00365590510031147>.

- [21] Preyer O, Umek W, Laml T, Bjelic-Radicic V, Gabriel B, Mittlboeck M, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus tolterodine for overactive bladder in women: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:51–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.014>.
- [22] Peters KM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2009;182:1055–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.045>.
- [23] Sancaktar M, Ceyhan ST, Akyol I, Muhcu M, Alanbay I, Mutlu Ercan C, et al. The outcome of adding peripheral neuromodulation (Stoller afferent neuro-stimulation) to anti-muscarinic therapy in women with severe overactive bladder. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:729–32, <http://dx.doi.org/10.3109/09513591003649815>.
- [24] Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C, Berouz A, Giannubilo W, Ferrara V. Solifenacin succinate versus percutaneous tibial nerve stimulation in women with overactive bladder syndrome: results of a randomized controlled crossover study. *Gynecol Obstet Invest* 2013;75:230–4, <http://dx.doi.org/10.1159/000350216>.
- [25] van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BLH. Prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. *Eur Urol* 2006;49:360–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.10.019>.
- [26] Vandoninck V, van Balken MR, Finazzi Agrò E, Petta F, Micali F, Heesakkers JPFA, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder: urodynamic data. *Neurourol Urodyn* 2003;22:227–32, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.10111>.
- [27] Peters KM, Carrico DJ, Wooldridge LS, Miller CJ, MacDiarmid SA. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol* 2013;189:2194–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.175>.
- [28] Leroux P-A, Brassart E, Lebdaï S, Azzouzi A-R, Bigot P, Carrouget J. Transcutaneous tibial nerve stimulation: 2 years follow-up outcomes in the management of anticholinergic refractory overactive bladder. *World J Urol* 2018;36:1455–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2296-5>.
- [29] Gordon T, Merchant M, Ramm O, Patel M. Factors associated with long-term use of percutaneous tibial nerve stimulation for management of overactive bladder syndrome. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000911> [Sous presse].
- [30] van Breda HMK, Martens FMJ, Tromp J, Heesakkers JPFA. A new implanted posterior tibial nerve stimulator for the treatment of overactive bladder syndrome: 3-month results of a novel therapy at a single center. *J Urol* 2017;198:205–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.078>.
- [31] MacDiarmid S, Staskin DR, Lucente V, Kaaki B, English S, Gilling P, et al. Feasibility of a fully implanted, nickel sized and shaped tibial nerve stimulator for the treatment of overactive bladder syndrome with urgency urinary incontinence. *J Urol* 2019;201:967–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.10.017>.
- [32] de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol* 2015;5:327–96, <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130056>.
- [33] Weissbart SJ, Bhavsar R, Rao H, Wein AJ, Detre JA, Arya LA, et al. Specific changes in brain activity during urgency in women with overactive bladder after successful sacral neuromodulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Urol* 2018;200:382–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.129>.
- [34] Tutolo M, Ammirati E, Heesakkers J, Kessler TM, Peters KM, Rashid T, 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;73:406–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.002>.
- [35] Siegel S, Noblett K, Mangel J, Bennett J, Griebing TL, Sutherland SE, et al. Five-year followup results of a prospective, multicenter study of patients with overactive bladder treated with sacral neuromodulation. *J Urol* 2018;199:229–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.07.010>.
- [36] Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, et al. Three-year follow-up results of a prospective, multicenter study in overactive bladder subjects treated with sacral neuromodulation. *Urology* 2016;94:57–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.04.024>.
- [37] Chermansky C, Schurch B, Rahnama'i MS, Averbek MA, Malde S, Mancini V, et al. How can we better manage drug-resistant OAB/DO? ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn* 2019;38(Suppl 5):S46–55, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.24055>.
- [38] Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, Carey MP, Castaño Botero JC, Gajewski JB, et al. International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2018;37:1823–48, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.23515>.
- [39] Marcelissen TAT, Leong RK, Nieman FHM, van Lankveld JJDM, van Kerrebroeck PEV, de Wachter SGG. Psychological and psychiatric factors as predictors for success in sacral neuromodulation treatment. *BJU Int* 2011;108:1834–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10205.x>.
- [40] Wagner L, Alonso S, Le Normand L, Faix A, Kabani S, Castelli C, et al. Unilateral versus bilateral sacral neuromodulation test in the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: A randomized controlled pilot trial. *Neurourol Urodyn*; [sous presse].
- [41] Roulette P, Castel-Lacanal E, Sanson S, Caremel R, Phé V, Bart S, et al. Sacral neuromodulation and pregnancy: results of a national survey carried out for the neuro-urology committee of the French Association of Urology (AFU). *Neurourol Urodyn* 2018;37:792–8, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.23349>.
- [42] Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49:644–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.010>.
- [43] Moysen J, Legrand F, Vanden Bossche M, Quackels T, Roumeuguère T. Hyperactivité vésicale idiopathique : efficacité et tolérance des traitements pharmacologiques : revue de la littérature. *Prog Urol* 2017;27:203–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2016.12.011>.
- [44] Caremel R, Cornu J-N, Kerdraon J, Castel-Lacanal E, Bastide C, Bruyère F, et al. Les médicaments de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:1271–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.09.020>.
- [45] Hermieu J-F, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler E, Cosson M, Costa P, et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Prog Urol* 2013;23:1457–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.10.006>.
- [46] Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinum-toxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012;61:520–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.028>.

- [47] Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.001>.
- [48] Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:2186–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.022>.
- [49] Nitti VW, Ginsberg D, Sievert K-D, Sussman D, Radomski S, Sand P, et al. Durable efficacy and safety of long-term onabotulinumtoxinA treatment in patients with overactive bladder syndrome: final results of a 3.5-year study. *J Urol* 2016;196:791–800, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.146>.
- [50] Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT, et al. Onabotulinumtoxin A vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1366–74, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.14617>.
- [51] Harvie HS, Amundsen CL, Neuwahl SJ, Honeycutt AA, Lukacz ES, Sung VW, et al. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation versus OnabotulinumtoxinA for refractory urgency urinary incontinence: results of the ROSETTA randomized trial. *J Urol* 2020;203:969–77, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000656>.
- [52] Moore CK, Rueb JJ, Derisavifard S. What is new in neuromodulation? *Curr Urol Rep* 2019;20:55, <http://dx.doi.org/10.1007/s11934-019-0920-6>.
- [53] Hashim H, Beusterien K, Bridges JFP, Amos K, Cardozo L. Patient preferences for treating refractory overactive bladder in the UK. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1619–27, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1100-3>.
- [54] Swami KS, Feneley RC, Hammonds JC, Abrams P. Detrusor myectomy for detrusor overactivity: a minimum 1-year follow-up. *Br J Urol* 1998;81:68–72, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00474.x>.
- [55] Kumar SPV, Abrams PH. Detrusor myectomy: long-term results with a minimum follow-up of 2 years. *BJU Int* 2005;96:341–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05628.x>.
- [56] Tse V, King J, Dowling C, English S, Gray K, Millard R, et al. Conjoint Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) and Urogynaecological Society of Australasia (UGSA) Guidelines on the management of adult non-neurogenic overactive bladder. *BJU Int* 2016;117:34–47, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13246>.
- [57] Awad SA, Al-Zahrani HM, Gajewski JB, Bourque-Kehoe AA. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol* 1998;81:569–73, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00549.x>.
- [58] Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU Int* 2001;88:511–25, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.001206>.
- [59] Kuo H-C, Liu H-T, Chuang Y-C, Birder LA, Chancellor MB. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxinA for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol* 2014;65:1117–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.036>.
- [60] Rovner E, Chai TC, Jacobs S, Christ G, Andersson K-E, Efron M, et al. Evaluating the safety and potential activity of URO-902 (hMaxi-K) gene transfer by intravesical instillation or direct injection into the bladder wall in female participants with idiopathic (non-neurogenic) overactive bladder syndrome and detrusor overactivity from two double-blind, imbalanced, placebo-controlled randomized phase 1 trials. *Neurourol Urodyn* 2020;39:744–53, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.24272>.
- [61] Jacomo RH, Alves AT, Lucio A, Garcia PA, Lorena DCR, de Sousa JB. Transcutaneous tibial nerve stimulation versus parasacral stimulation in the treatment of overactive bladder in elderly people: a triple-blinded randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1477, <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1477>.
- [62] Peters KM, Feber KM, Bennett RC. Sacral versus pudendal nerve stimulation for voiding dysfunction: a prospective, single-blinded, randomized, crossover trial. *Neurourol Urodyn* 2005;24:643–7, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20174>.
- [63] Goldman HB, Amundsen CL, Mangel J, Grill J, Bennett M, Gustafson KJ, et al. Dorsal genital nerve stimulation for the treatment of overactive bladder symptoms. *Neurourol Urodyn* 2008;27:499–503, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20544>.
- [64] Robinson D, Flint R, Veit-Rubin N, Araklitis G, Cardozo L. Is there enough evidence to justify the use of laser and other thermal therapies in female lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn* 2020;39(Suppl 3):S140–7, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.24298>.
- [65] Charalampous I, Tailor VK, Digesu A. Vaginal laser for overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J* 2020;31:1515–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-020-04319-z>.
- [66] Bellette PO, Rodrigues-Palma PC, Hermann V, Riccetto C, Bigozzi M, Olivares JM. Electroestimulación del nervio tibial posterior para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. estudio prospectivo y controlado. *Actas Urol Esp* 2009;33:58–63, [http://dx.doi.org/10.1016/s0210-4806\(09\)74003-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0210-4806(09)74003-3).
- [67] Schreiner L, dos Santos TG, Knorst MR, da Silva Filho IG. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *Int Urogynecol J* 2010;21:1065–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-010-1165-6>.
- [68] Surbala L, Khuman PR, Devanshi VMB. Neuromodulation for overactive bladder with transcutaneous electrical nerve stimulation in adults – a randomized clinical study. *Int J Pharma Bio Sci* 2014;5(4):B671–9.
- [69] Finazzi-Agrò E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2010;184:2001–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.113>.
- [70] Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, Khan AU, Wooldridge LS, Davis GL, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMIT trial. *J Urol* 2010;183:1438–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.036>.
- [71] Weil EH, Ruiz-Cerdá JL, Eerdman PH, Janknegt RA, Bemelmans BL, van Kerrebroeck PE. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 2000;37:161–71, <http://dx.doi.org/10.1159/000020134>.
- [72] Hassouna MM, Siegel SW, Njeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000;163:1849–54.