

LE SYNDROME D'HYPERACTIVITÉ VÉSICALE

VERJANS T (1), DEWANDRE M (1), KEPPELNE V (1), LERUTH J (1), WALTREGNY D (1)

RÉSUMÉ : Le syndrome d'hyperactivité vésicale (SHV) est défini par la survenue d'urgenterie avec ou sans incontinence urinaire, habituellement associée à une pollakiurie ou à une nycturie. Il impacte significativement la qualité de vie des patients et représente un réel problème de santé publique. Les options thérapeutiques incluent des mesures conservatrices et hygiéno-diététiques, des traitements médicamenteux et chirurgicaux.

MOTS-CLÉS : *Hyperactivité vésicale – Diagnostic – Traitement*

THE OVERACTIVE BLADDER SYNDROME

SUMMARY : The overactive bladder (OAB) syndrome is defined as urinary urgency, usually with urinary frequency and nocturia, with or without urgency urinary incontinence. It significantly impacts patients' quality of life and represents a significant public health issue. Treatment options include conservative and hygienic measures, pharmacological treatments and surgery.

KEYWORDS : *Overactive bladder - Diagnosis - Treatment*

INTRODUCTION

Le syndrome d'hyperactivité vésicale (SHV) est une entité clinique urologique fréquente dont les conséquences peuvent être multiples : physiques, psychiques, économiques et sociales. Selon les études, il touche près de 12 % de la population adulte, majoritairement les femmes, et sa prévalence augmente avec l'âge (1). Selon l'International Continence Society (ICS), le SHV est défini par la survenue d'urgenterie, avec ou sans incontinence urinaire, souvent en association avec une pollakiurie (> 8 mictions par jour) et une nycturie (> 1 miction la nuit) (2).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du SHV est anamnestique et clinique. Il convient de distinguer le SHV secondaire à une pathologie (organique ou fonctionnelle) du SHV idiopathique.

De nombreuses causes organiques ou fonctionnelles, voire pharmacologiques, peuvent engendrer un SHV telles que : infection urinaire, carcinome urothélial de la vessie, maladie lithiasique, prolapsus, obstacles infra-vésicaux, affections neurologiques (Parkinson, accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, démence de type Alzheimer...), irritation locale (sigmoïdite, cancer du sigmoïde, endométriose...), irradiation pelvienne, consommation de kétamine, corps étrangers, diverticule uré-

tral, agents de chimiothérapie (endoxan)... Des examens complémentaires seront réalisés pour exclure l'une de ces pathologies. Ces examens comprennent une analyse d'urine (réaction, sédiment, culture), une imagerie de l'appareil urinaire (échographie voire scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM), une cytologie urinaire, une endoscopie vésico-urétrale, une débitmétrie, ou encore un bilan urodynamique. Dans la mesure du possible, le traitement du SHV est alors causal. Parmi les causes pharmacologiques, rappelons que certaines médications, comme les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, peuvent générer un SHV.

Une fois que toutes ces causes ont été exclues, le diagnostic de SHV idiopathique peut être retenu. Divers mécanismes physiopathologiques du SHV idiopathique, probablement intriqués, ont été décrits impliquant des dysfonctionnements musculaires, urothéliaux, nerveux ou encore du microbiome urinaire (3).

Normalement, les cellules musculaires lisses du détrusor se contractent spontanément pendant la phase de remplissage, mais de manière asynchrone en raison d'un couplage électrique insuffisant entre ces cellules. En cas d'hyperactivité vésicale, ce couplage serait meilleur, et éventuellement associé à une activité spontanée augmentée des cellules musculaires lisses, entraînant alors une contraction synchrone, et donc majorée, du détrusor. Une altération des canaux calciques, une augmentation des communications intercellulaires ainsi que de l'activité de cellules interstitielles intra-détrusoriennes expliqueraient notamment ce phénomène.

L'urothélium est sensible à divers stimuli (température, pH, étirement...) grâce à des canaux ioniques, notamment des canaux sodiques épithéliaux, et à divers récepteurs (bradykinine, «nerve growth factor», adrénergiques, purinergiques, ionotropiques...). Leur stimulation

(1) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

entraîne la libération de neuro-médiateurs responsables d'une modulation de l'activité des fibres afférentes nerveuses. En cas d'hyperactivité vésicale, l'expression de certains récepteurs serait augmentée et participerait à l'excitation nerveuse. Un dysfonctionnement des cellules interstitielles du sous-urothélium est également évoqué.

Plusieurs mécanismes neurologiques participeraient également à la genèse du SHV. Parmi ceux-ci, notons une modification du système nerveux central avec une activation du cortex pré-frontal et une augmentation ou une diminution de certains neuromédiateurs centraux comme le glutamate, la dopamine, ou le monoxyde d'azote, une augmentation de la concentration plasmatique de certaines neurotrophines dont le «nerve growth factor» et les neurotrophines 3 et 4/5, ou encore un dysfonctionnement du système nerveux autonome, en particulier une dysautonomie sympathique.

Enfin, des modifications de la composition du microbiome urinaire ont été mises en évidence chez des patients souffrant de SHV, à savoir une baisse de sa diversité ainsi qu'une modification de sa composition, notamment plus de *Lactobacillus gasseri* et moins de *Lactobacillus crispatus*.

Le traitement du SHV secondaire visera évidemment à cibler la pathologie causale (infection, obstacle, tumeur etc.). Nous reprenons ci-après les traitements du SHV idiopathique.

TRAITEMENT

Le traitement du SHV a pour but d'améliorer la qualité de vie des malades souffrant de symptômes plus ou moins sévères. Il est ainsi important de déterminer, au départ, un objectif thérapeutique raisonnable. En l'absence de gêne liée à la situation mictionnelle, l'abstention thérapeutique avec surveillance simple est une option valable. Autrement, la prise en charge se fera par paliers successifs, du moins invasif au plus invasif.

TRAITEMENTS CONSERVATEURS

MESURES COMPORTEMENTALES ET HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Des mesures comportementales et hygiéno-diététiques simples permettent de diminuer de manière significative la fréquence des épisodes d'urgenterie et d'incontinence urinaire, sans risque d'effets secondaires. Il s'agit, dès lors, du traitement de première intention.

Les mesures comportementales incluent l'entraînement vésical (régime de mictions avec augmentation progressive des intervalles de temps entre mictions) et la réalisation d'un calendrier mictionnel (évaluation des apports hydriques, fréquence et volume des mictions) ainsi que la programmation des mictions (mictions à heures fixes, même si le besoin d'uriner n'est pas ressenti).

Les mesures hygiéno-diététiques associent vérification et, au besoin, réduction des apports hydriques et suppression ou réduction de la consommation de caféine (bien que le niveau de preuve soit faible selon l'Association Européenne d'Urologie).

KINÉSITHÉRAPIE PÉRINÉALE

La rééducation pelvi-périnéale a fait ses preuves dans le traitement du SHV et repose principalement sur un travail de renforcement musculaire éventuellement avec biofeedback et sur l'électrostimulation. Elle devrait être proposée de manière systématique en première ligne et en association avec les mesures comportementales et hygiéno-diététiques.

Le nerf tibial, aussi appelé nerf tibial postérieur en raison de sa proximité avec l'artère tibiale postérieure, est un nerf mixte contenant des fibres sensibles et motrices, prenant son origine au niveau des racines L4-S3. Ces racines innervent le détrusor, les sphincters urinaires et les muscles du plancher pelvien. Le nerf tibial est situé à mi-distance entre la malléole interne et le tendon d'Achille.

Le but du traitement par stimulation du nerf tibial postérieur est d'obtenir une inhibition du détrusor par stimulation électrique aiguë des nerfs sacrés. Bien que les mécanismes exacts de la neurostimulation restent imparfaitement élucidés, il est suggéré que la stimulation du nerf tibial postérieur module les signaux afférents et efférents au travers du plexus sacré (S2-S3) (4).

La stimulation du nerf tibial postérieur peut être réalisée sous la supervision du kinésithérapeute à raison de 2 à 3 séances par semaine. Antérieurement réservée au traitement du SHV réfractaire aux traitements conservateurs, elle est aujourd'hui de plus en plus souvent proposée en première intention. En effet, son efficacité face au placebo a été prouvée et les effets secondaires du traitement sont minimes (5). Son principe repose sur une stimulation du nerf tibial postérieur par voie percutanée (électrode aiguille : «Percutaneous Tibial Nerve Stimulation» ou «PTNS») ou par voie transcutanée (électrode collée : «Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation» ou «TENS»).

Certains dispositifs de TENS sont disponibles commercialement et peuvent être utilisés par les malades à domicile : une séance, quotidienne, dure en général 20 minutes et est pratiquée à intensité infra-douloureuse. Une combinaison du TENS avec des anti-muscariniques semble plus efficace que l'un ou l'autre traitement utilisé seul (6).

OESTROGÉNOTHÉRAPIE

La déprivation oestrogénique est suspectée accroître le risque de développer un SHV idiopathique. L'hormonothérapie substitutive systémique n'améliore pas, voire aggrave le SHV idiopathique. Par contre, l'oestrogénothérapie topique (au niveau vaginal) est associée à une amélioration significative des symptômes d'urgenterie et d'incontinence urinaire d'urgence (7).

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Deux classes pharmaceutiques aux mécanismes d'action différents sont disponibles : les agents anti-muscariniques et les agonistes β 3-adrénergiques. Leur efficacité semble comparable mais leurs profils de tolérance sont différents (8). Ils sont utilisés seuls ou de manière combinée, en cas d'échec de la monothérapie.

Anti-muscariniques

Il existe cinq sous-types de récepteurs muscariniques (M1, M2, M3, M4 et M5) que l'on retrouve dans la paroi vésicale et dans de nombreux autres organes tels que le cerveau, les yeux, les ganglions sympathiques, les glandes salivaires et le cœur. Même si les récepteurs de sous-type M2 sont les plus nombreux dans la paroi vésicale, ce sont essentiellement les récepteurs de sous-type M3 qui interviennent dans la contraction vésicale.

Les médicaments anti-muscariniques agissent via une inhibition du système nerveux parasympathique en bloquant l'activité de l'acétylcholine au niveau des récepteurs post-synaptiques. Les anti-muscariniques sont divisés en anti-muscariniques «non sélectifs» (oxybutinine, tolterodine, fésotérodine, propivéline) et «sélectifs» (solifénacine, darifénacine) des récepteurs M3.

Les agents «non sélectifs» sont efficaces avec un profil de tolérance faible et des effets secondaires plus fréquents. Les agents «sélectifs» ont généralement un profil de tolérance un peu meilleur mais avec un coût nettement supérieur. Retenons que la tolterodine et la fésotérodine ne traversent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique.

Les effets secondaires principaux sont : xérostomie, xérophtalmie, constipation, diplopie, dys-

pepsie et risque de rétention urinaire. Ces effets secondaires sont fréquemment responsables d'une mauvaise adhérence au traitement. Par ailleurs, l'utilisation des anti-muscariniques chez le patient âgé nécessite une prudence particulière au vu des nombreuses interactions médicamenteuses potentielles et du risque d'altération des fonctions cognitives, en particulier en cas d'utilisation prolongée. Signalons, à toutes fins utiles, que beaucoup de médicaments ont une activité anti-cholinergique.

Le traitement anti-muscarinique est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé, de trouble de la vidange gastrique, de constipation opiniâtre, de recto-colique ulcéro-hémorragique, de prise orale de chlorure de potassium, de démence ou de confusion, et de pathologie de la jonction neuro-musculaire (myasthénie).

Classiquement, le traitement est débuté à faible dose et augmenté progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes. L'idéal est d'évaluer la tolérance et l'efficacité subjective après 1 mois de traitement. En Belgique, aucun anti-muscarinique n'est remboursé dans le cadre du SHV idiopathique.

Agonistes β 3-adrénergiques

La seule molécule actuellement commercialisée en Belgique dans cette catégorie est le mirabegron. Via son action sur les récepteurs β 3-adrénergiques, il favorise une relaxation dose-dépendante des muscles lisses du détrusor, ce qui permet l'accumulation d'urine durant la phase de remplissage du cycle mictionnel.

Le profil de tolérance semble meilleur que celui des anti-muscariniques. Cependant, l'adhérence au mirabegron ne semble pas supérieure en raison, premièrement, d'une absence de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux anti-muscariniques, et deuxièmement, du coût élevé du traitement qui n'est pas remboursé en Belgique.

Les effets secondaires principaux sont des céphalées, des palpitations et des troubles gastro-intestinaux. Le traitement doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ou une hypertension mal contrôlée (pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg).

Grâce à son absence d'effets indésirables sur les fonctions cognitives, le mirabegron peut être proposé chez les patients âgés. Il peut aussi être utilisé en combinaison avec un agent anti-muscarinique. Le mirabegron n'est pas remboursé en Belgique, quel que soit le type de SHV.

TRAITEMENTS «INVASIFS» DU SHV RÉFRACTAIRE

En cas d'inefficacité (en mono- puis en bi-thérapie) ou d'intolérance aux traitements médicamenteux, on parle de SHV réfractaire. Un traitement de seconde ligne, plus invasif, peut alors être proposé. Parmi les traitements invasifs, on retrouve la neuro-modulation sacrée et les injections intra-détrusoriennes de toxine botulique. Leur efficacité semble superposable (9).

NEURO-MODULATION SACRÉE

La neuro-modulation sacrée, développée dans les années 1980, a longtemps été le seul traitement disponible pour les cas de SHV réfractaire aux traitements conservateurs. Elle consiste en la mise en place, sous contrôle radioscopique, d'une électrode en contact avec la troisième racine sacrée et, ensuite, reliée à un boîtier de stimulation. Dans un premier temps, durant une phase test, ce boîtier reste externe. En cas de bonne efficacité du traitement durant cette phase (définie comme une réduction d'au moins 50 % des symptômes de SHV), le boîtier est secondairement implanté sous la peau. Les études rapportent un taux de positivité de la phase test de 70 % (4). Les nouveaux boîtiers sont compatibles avec la réalisation d'une IRM.

Les effets indésirables comprennent des douleurs au niveau du site d'implantation et du site de ponction, des migrations d'électrodes, des douleurs dans les membres inférieurs et un risque d'infection du matériel implanté. Le taux de réintervention peut aller jusqu'à 32 % à 3 ans (5). On ne retrouve aucune contre-indication au traitement en dehors de la grossesse.

INJECTIONS INTRA-DÉTRUSORIENNES DE TOXINE BOTULIQUE

Les toxines botuliques (TB), dont il existe 7 sérotypes, sont des neurotoxines produites par le *Clostridium botulinum*. La TB de sérotype A bloque la libération de l'acétylcholine au niveau présynaptique. Elle a été injectée pour la première fois dans le détrusor de patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques fin des années 1990. Depuis 2013, l'indication s'est élargie au traitement du SHV idiopathique réfractaire au traitement médicamenteux (manque d'efficacité ou intolérance). Le traitement est réalisé à l'hôpital de jour, sous anesthésie locale ou sédation, par voie endoscopique, à l'aide d'une aiguille qui permet d'injecter la toxine diluée dans le détrusor en ± 10 sites.

L'efficacité de l'injection de TB apparaît dans les deux semaines suivant l'injection. La durée d'efficacité médiane est de 6 mois, en fonction de la rapidité de dégradation de la toxine. Un délai minimum de trois mois entre deux injections doit être respecté. L'efficacité du traitement dépend de la dose injectée. Dans la pratique, dans le cadre du SHV idiopathique, on débute avec une dose de 50 unités, augmentée à 100 unités lors de l'injection suivante en cas de manque d'efficacité. Il est ainsi reconnu que l'efficacité de l'injection de 100 unités de TB de type A est supérieure au traitement par anti-muscariniques ou mirabegron (niveau de preuve 1a).

Parmi les complications des injections intra-détrusoriennes de TB, citons l'hématurie, l'infection urinaire, mais aussi l'apparition d'un résidu post-mictionnel, voire d'une rétention aiguë, imposant la réalisation d'un cathétérisme intermittent. Il est donc recommandé de s'assurer de la faisabilité et de l'acceptation de l'autosondage par le patient avant la première injection. Pour une dose de 100 unités, le risque d'avoir recours aux autosondages est de $\pm 5\%$ (10).

La TB de type A est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à ce type, de myasthénie, de grossesse ou d'allaitement, d'infection urinaire non traitée, ou si une autre injection de toxine botulique a été administrée au cours des 3 derniers mois, quel que soit le site d'injection. La procédure d'injection de TB est remboursée par l'INAMI mais le coût de la TB est à charge du patient dans le cadre d'un SHV idiopathique.

Pour les patients réfractaires à ces traitements invasifs (neuro-modulation et injection de TB) et en dernier recours, des sanctions chirurgicales «définitives» peuvent se justifier, de manière rarissime.

LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX «NON RÉVERSIBLES»

Il est rare de devoir recourir à ces interventions dans le cas d'un SHV idiopathique.

L'entérocystoplastie d'agrandissement est la technique de choix. Elle consiste à réaliser une cystoplastie bivalve ou une cystectomie sus-trigonale, associée à un agrandissement par un patch d'iléon détubulisé. Elle justifie, dans $\pm 1/3$ des cas, d'avoir recours au cathétérisme urétral intermittent afin d'assurer la vidange vésicale.

Une dérivation urinaire non continente de type urétérostomie transiléale selon Bricker peut aussi être réalisée, en dernier recours, dans les formes de SHV les plus sévères.

CONCLUSION

Le SHV est un dysfonctionnement fréquent du bas appareil urinaire impactant négativement la qualité de vie des patients. La mise au point initiale doit rechercher une pathologie organique ou fonctionnelle causale. La prise en charge du SHV idiopathique se fait par paliers successifs, en démarrant par des mesures hygiéno-diététiques et des traitements peu invasifs, tout en gardant à l'esprit que l'objectif principal du traitement est une amélioration du confort de vie du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;**50**:1306-14.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;**61**:37-49.
3. Gamé X, Phé V. Physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. *Prog Urol* 2020;**30**:873-79.
4. Oerlemans DJ, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *Neurol Urodyn* 2008;**27**:28-33.
5. Gamé X, Phé V. Traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique réfractaire. *Prog Urol* 2020;**30**:920-30.
6. Kasman A, Stave C, Elliott CS. Combination therapy in overactive bladder-untapped research opportunities: A systematic review of the literature. *Neurol Urodyn* 2019;**38**:2083-92.
7. Cardozo L, Lose G, McClish Det al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;**83**:892-7.
8. Mostafaei H, Salehi-Pourmehr H, Jilch S, et al. Choosing the most efficacious and safe oral treatment for idiopathic overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2022;**8**:1072-89.
9. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. Onabotulinumtoxin A vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women. *JAMA* 2016;**316**:1366-74.
10. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, et al. Durable efficacy and safety of long-term onabotulinumtoxin treatment in patients with overactive bladder syndrome: Final results of a 3.5-year study. *J Urol* 2016;**196**:791-800.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Verjans T, Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Tho.verjans@gmail.com