# Prise en charge des troubles vésicosphinctériens du blessé médullaire

Pierre Denys

Hôpital Raymond Poincaré

92380 Garches

# Épidemiologie traumatique

- Environ 35000 BM traumatiques en France
- entre 25 et 35 ans
- 70% d 'hommes
- moyenne d'age de 40 ans
- espérance de vie comparable aux valides
- potentiel de fertilité non exprimé
- 30 à 50% de tétra
- 50% d 'incomplets
- MAIS un deuxieme pic epidemio apparait chez le sujet agé

## <u>Epidémiologie</u>

#### Lésions médicales

- Peu d'études épidémiologiques globales
- Etude italienne (Arch Phys Med Rehab 2004)
  - Sep, maladies dégénératives, métastases exclues
  - Non Traumatic SCI = 26.1% des lésions médullaires
  - Etiologie
    - Inflammatoire 19.5%, vasculaire 25%, tumorales 25%
    - Spinal stenosis 18.6%, Autres 11.8%
  - Pronostic lié au génie propre de la maladie causale
  - Même philosophie de prise en charge

#### Mortalité, morbidité et évolution de l'espérance de vie

### Historique

- Harvey Cushing 1927 :
- "Fully died 80% in the first few weeks in consequence of infections from bedsores and catheterization...Only thoses cases survived in which the spinal cord lesion was a partial one."
- Evolution du taux de mortalité à la phase aigue:
  - Hartkopp (Spinal Cord 1997)
  - 2° guerre mondiale 60-80%, 30% années 60, 15% années 1970, 6% années 1980.

## Espérances de vie, causes spécifiques de décès

- Etudes de cohortes sur plusieurs décennies
   ( Whiteneck 1992, Hartkopp 1997, Frankel 1998, DeVivo 1999, Krause 2004)
- Amélioration linéaire de l'espérance de vie
- Médiane de survie : 32 ans (Whiteneck)

#### Evolution des causes spécifiques de décès

<u>Hackler (1977): A 25 Year prospective mortality study in the SCI patients: Comparison with the long term living Paraplegic</u>

• Survivants de la 2° guerre mondiale et de la guerre de Corée : Cause rénale = principale cause de décès (43 %)

Whiteneck (1992): Mortality, morbidity, psychosocial outcomes of persons SCI more than twenty years ago.

- Causes génito-urinaires responsables de 24.3% des décès
- 43% entre 1940 et 1950, 10% entre 80 et 90.

#### Evolution des causes spécifiques de décès

- <u>DeVivo (1993): causes of death during the first 12 years</u> <u>of injury</u>
- 9135 p (1973-1984) ; décès 9.3%
- Principales causes de décès :
  - 1) Problèmes respiratoires, 2) cardiovasculaires 3)
     Septicémie
- SMR en fonction du délai post traumatique, du niveau, de l'âge
- SMR très élevé pour Septicémie, Pneumonie, EP
- Problèmes urinaires restent une cause secondaire de décès
- Décès pour causes urinaires s'accroît avec les années : 1.9% la première année, 6.5 % entre 6 et 12 ans.

- RJ Soden: Causes of death after spinal cord injury (Spinal Cord 2000)
  - 335 patients, causes de décès après 18 mois posttraumatiques
  - SMR : septicémie 172.3, pathologie urinaire : 22.8

Table 1 Cause of death of 195 deceased persons with spinal cord injury

Causes of death	Actual deaths	SMR	SMR 95% limits
Septicaemia (038)	25	172.3	104.8-239.7
Cancer (140-239)	24	1.0	0.6 - 1.4
Diseases of the nervous system (320-359)	6	4.9	1.0 - 8.8
Ischaemic heart disease (410-414)	21	0.9	0.9 - 1.3
Diseases of the pulmonary circulation (415–417)	4	26.2	0.5 - 51.9
Nonischaemic heart disease (420–429)	7	2.2	0.6 - 3.8
Cerebrovascular disease (430–438)	14	2.3	1.1 - 3.5
Diseases of the artery (440–448)	4	2.2	0.0 - 4.5
Pneumonia and influenza (480-487)	27	32.5	20.3 - 44.8
Other respiratory diseases (460-478) (490-519)	5	1.0	0.1 - 1.9
Diseases of the digestive system (520-579)	3	1.0	0.0 - 2.0
Diseases of the urinary system (580-599)	18	22.8	12.3 - 33.4
Symptoms and ill defined conditions (780–799)	4	19.7	0.4 - 38.9
Unintentional injuries (E800 – E949)	5	0.7	0.1 - 1.4
Suicide (E950 – E959)	15	4.4	2.2 - 6.6
All other external (É980-E999)	1	1.6	0.0 - 4.7
Unknown	12	2,4	1.0 - 3.7

ICD9CM Codes are in parentheses

## Les objectifs de la prise en charge

 Préservation du haut appareil et diminution des complications médicales

ET

qualité de vie en particulier continence

# La phase de choc spinal

- Définie par la réapparition des réflexes sous lésionnels
- vessie hypoactive et préservation du tonus urétral (si cône sous lésionnel)
- période souvent associée à la réanimation à la période initiale
- trois modes thérapeutiques

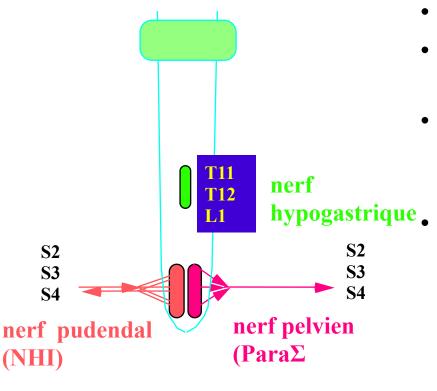
# Objectifs pendant la phase de choc spinal

- Préserver l'avenir
  - urètre et vessie
  - infections
  - appareil génital
- assurer une bonne hydratation car fuite calcique majeure
  - risque de lithiase vésicale élevée à cette période
- sous anticoagulants

# La phase de choc spinal

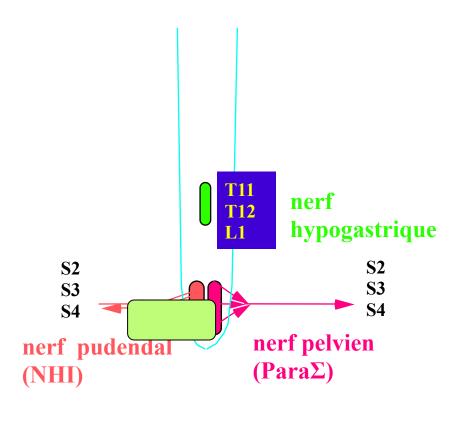
- La sonde à demeure
  - mais multiplie par 6 le risque de lithiase
  - risque urétral ++++ urétrocèle
  - infections urinaires
    - 100% de colonisation à 3 semaines
    - 35% de prostatites à 1 mois
- le sondage intermittent
  - diminue tous les risques
  - hétérosondage au début
- le KT sus pubien
  - préserve l'urètre
  - mais risque hémorragique
  - pas de diminution du risque de lithiase

## Type de neurovessie: la neurovessie centrale= lésion supra sacrée



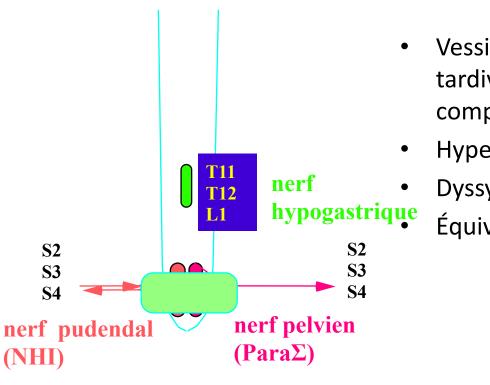
- Choc spinal
- Puis hyperréflexie détrusorienne et hypertonie sphinctérienne
- Dyssynergie vésicosphinctérienne (Hautes pressions intra-vésicales)
  - Équivalents de besoin +/\_

### <u>Type de neurovessie:</u> <u>périphérique= le syndrome de queue de cheval</u>



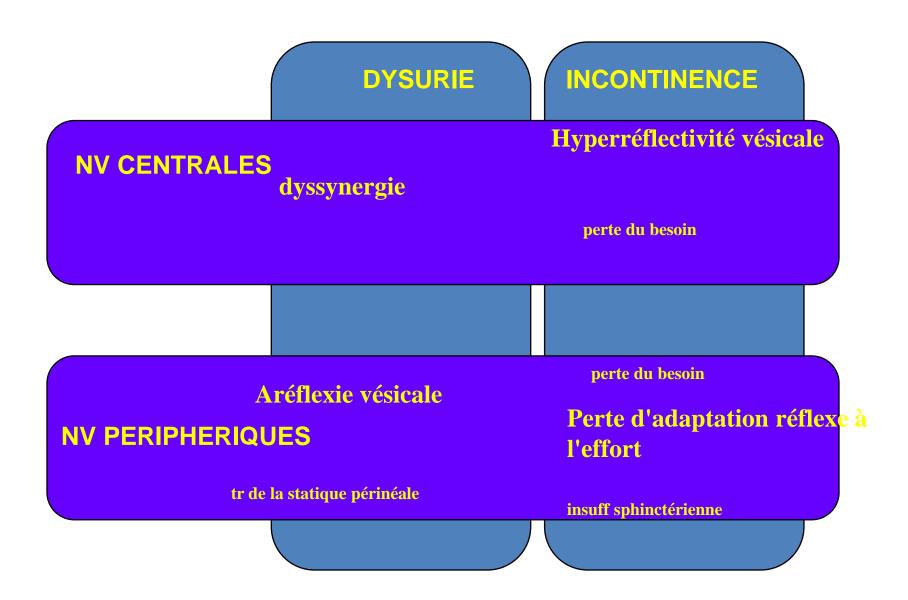
- Aréflexie détrusorienne
- Dénervation périnéale
- Maintien du tonus ∑
- Perte d'adaptation réflexe
- Équivalent de besoin

#### La neurovessie mixte: les atteintes du cône



- Vessie hypoactive, réflectivité tardive +++ trouble de complicance possible
- Hypertonie sphinctérienne
  - Dyssynergie
  - Équivalent de besoin

Conséquences du dysfonctionnement vésico-sphinctérien.



### Dyssynergie "Vésico-striée"

- Présence de contractions involontaires du sphincter strié uréthral pendant la contraction du détrusor.
- Absence de relaxation uréthrale prémictionnelle et présence de contractions involontaires du sphincter strié uréthral pendant la contraction du détrusor.
- Absence de relaxation uréthrale et/ou contraction sphinctérienne avant et/ou pendant la contraction du détrusor.

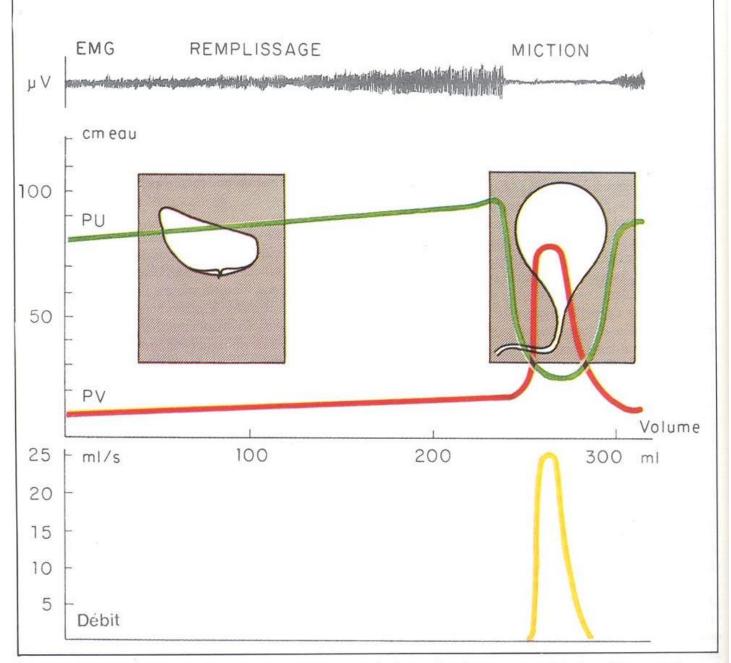
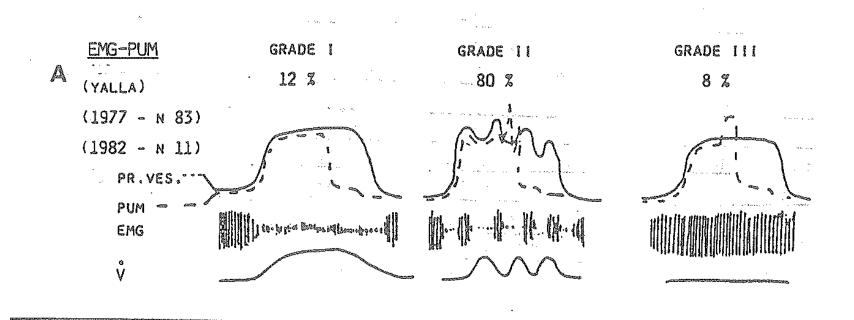
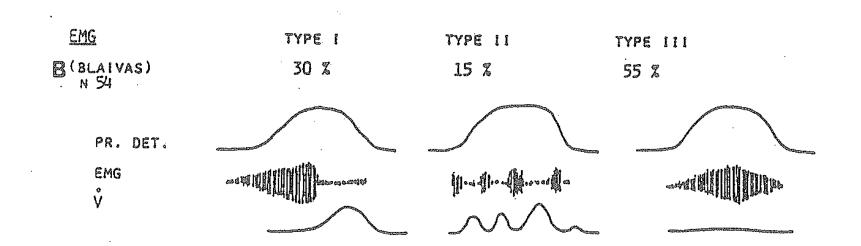


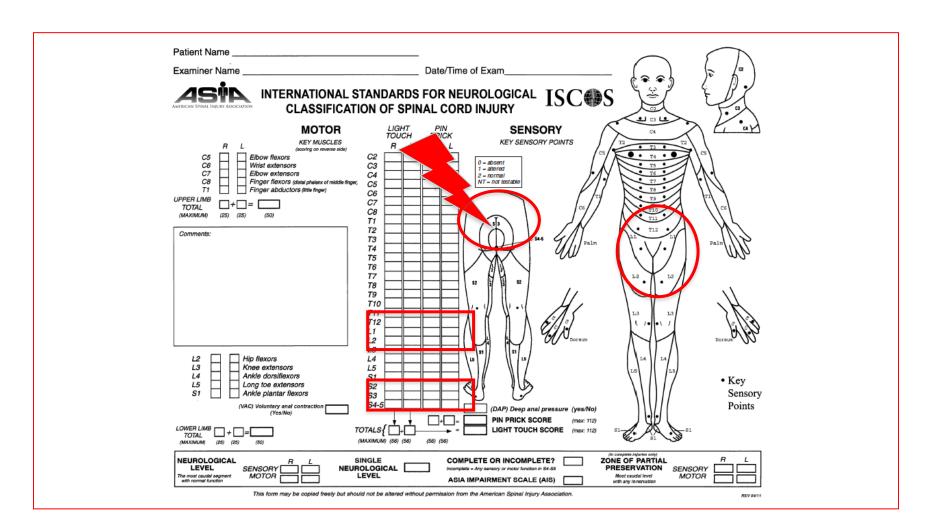
Fig 2. 1 - Evolution des pressions dans la vessie et dans l'urèthre, de l'électromyographie du sphincter strié uréthral et du débit urinaire pendant les phases de remplissage et de miction. (Inspiré de J.M. Buzelin "Noure-Umogie" Expansion Scientifique Française 1984)

#### Dyssynergie "Vésico-striée": Classification





#### Neurovessie : évaluation



#### - Evaluation : l'échelle de déficience ASIA

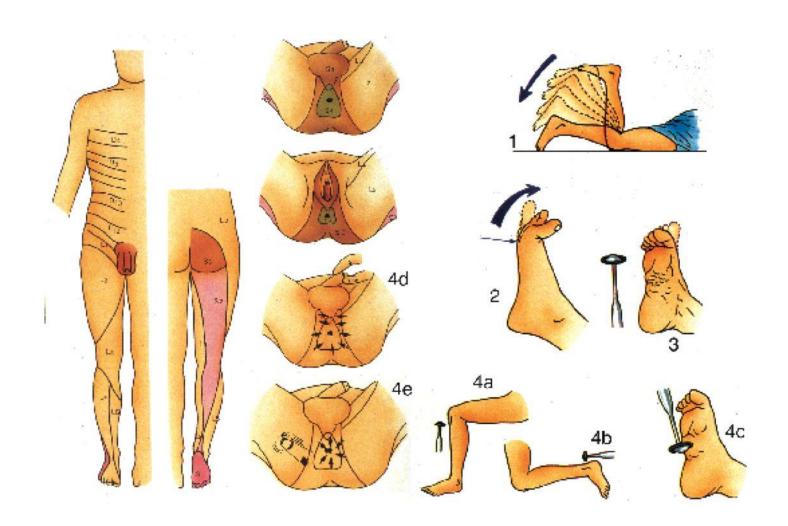
Score ASIA (American Spinal Injury Association) et grade AIS (ASIA Impairment Scale)

Grade AIS	
A	<b>Complète</b> : aucune motricité ou sensibilité dans les territoires sacrés S4-S5.
В	<b>Incomplète</b> : la sensibilité mais pas la motricité est préservée audessous du niveau neurologique et inclue les territoires sacrés S4-S5, et aucune fonction motrice préservée au delà de 3 niveaux en dessous du niveau moteur de chaque côté.
С	Incomplète: la motricité est préservée au-dessous du niveau neurologique et plus de la moitié des muscles clés au-dessous de ce niveau a une cotation inférieure à 3
D	Incomplète: la motricité est préservée au-dessous du niveau neurologique et au moins la moitié des muscles clés au-dessous de ce niveau a une cotation ≥ 3
E	Normale: la sensibilité et la motricité sont normales

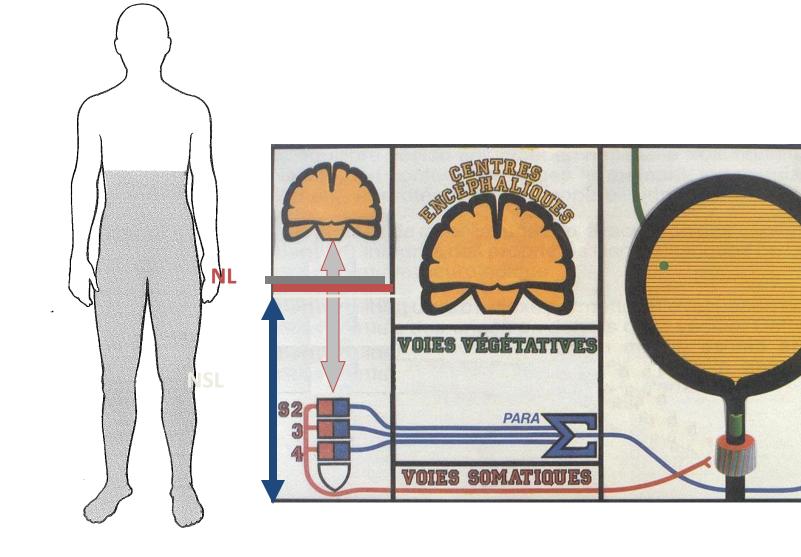
## Echelle de déficience ASIA

- Pour qu'un patient soit classé C ou D, c'est à dire moteur incomplet, il doit présenter soit
  - (1) une contraction volontaire anale ou
  - (2) : une épargne sensitive sacrée (S4-S5) et une sensation de pression endo anale (deep anal pressure) associée à une préservation motrice au delà de plus de 3 niveaux en dessous de la lésion

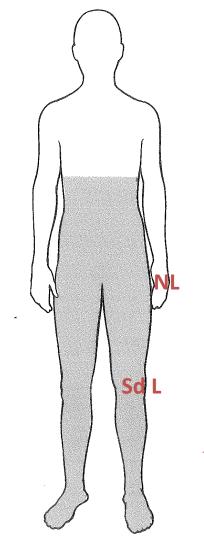
### Neurovessie-évaluation

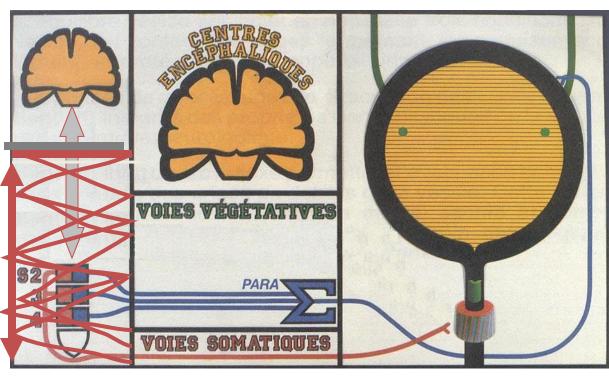


**T7** 



**T**7



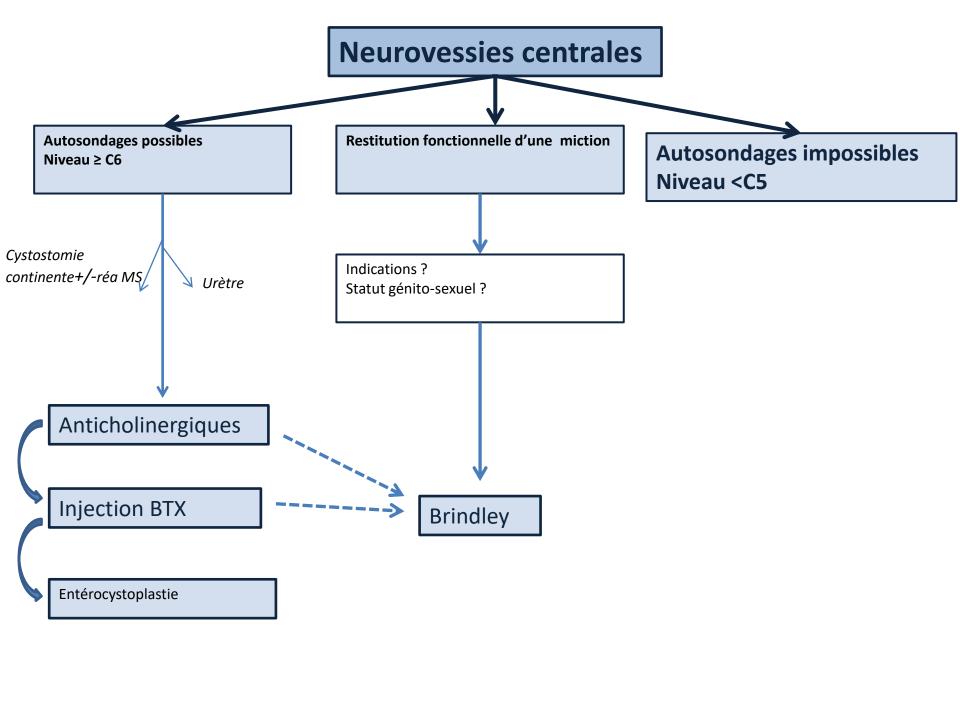


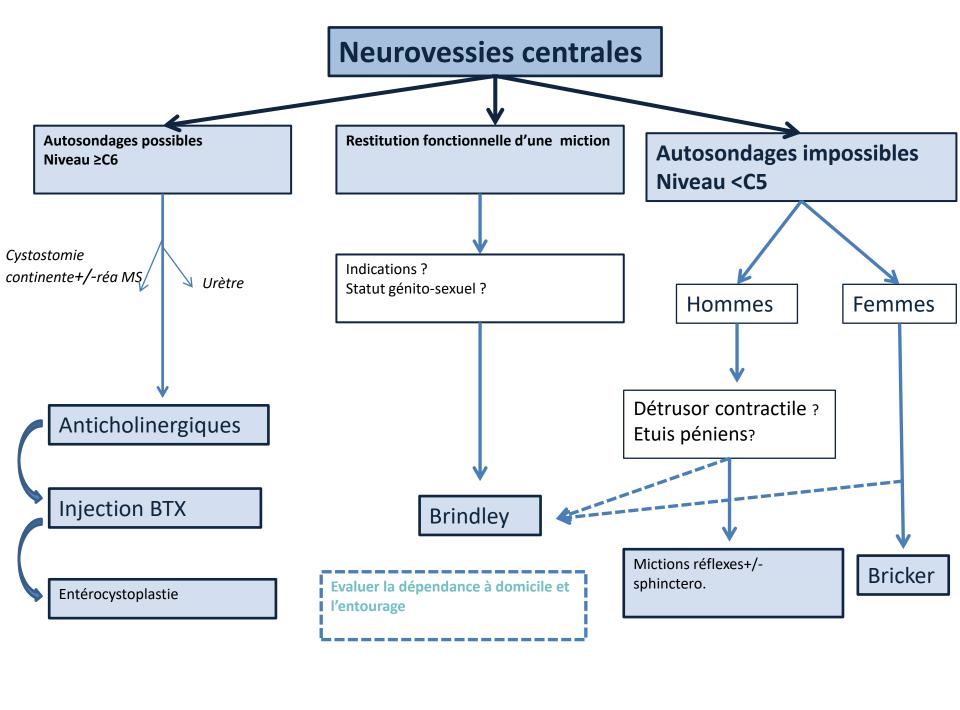
# Prise en charge de l'hyperactivité de vessie avec DVS

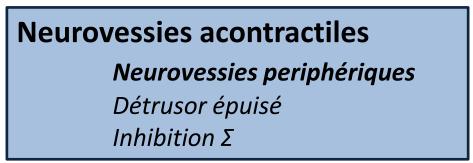
- Évolution progressive spontanée sur 18 mois
- si possible utiliser des choix réversibles
- en fonction des capacités de prise en charge et de l'évolution en terme de niveaux

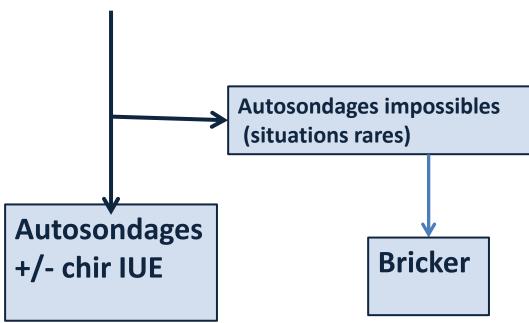
## Bilan initial

- Catalogue mictionnel +++ (polyurie nocturne)
- clairance de la créatinine et pas créatininémie seule
- échographie rénale et vésicale ou uroscanner pour le dépistage de lithiases
- BUD









## Autosondage

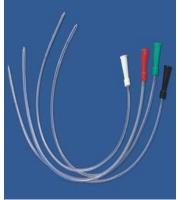
- Conditions nécessaires
  - Méat accessible
  - Motricité des mains suffisante
  - Niveau mental et physique
- mode de miction
- associé au traitement de l'hyperactivité de vessie

## Autosondage

- 1.5 litre de diurèse par jour
- au moins 5 sondages par jour
- méthode propre
  - eau et savon
  - pas plus d'infections qu'une méthode stérile
  - le plus facile sera le plus applicable

## Autosondage: matériel

- Plutôt sondes nélaton droites
- autolubrifiées chez l'homme
- charrière 14
- si difficile augmenter la charrière
- avec poches ou sans poches dépends des conditions de réalisation
- doit être appris dans les différentes conditions (assis au fauteuil sur les toilettes)
- objectif de continence totale avec une bonne capacité sans facteurs de risques de dégradation du haut appareil



# Complications

- Bactériurie quasi systématique 50 à 90% par an
- infections symptomatiques 0.7/an
- sténoses: 10 à 15% par an mais par un problème
- petite hématurie chez 70% des patients au cours des 3 premiers mois
- épididymite 10 à 15% à 10 ans

# Les traitements de l'hyperactivité de vessie

- Les parasympathicolytiques en premier lieu
- en cas d'inefficacité
  - soit toxine botulique
- enfin enterocystoplastie (systématiquement associée à l'AS)

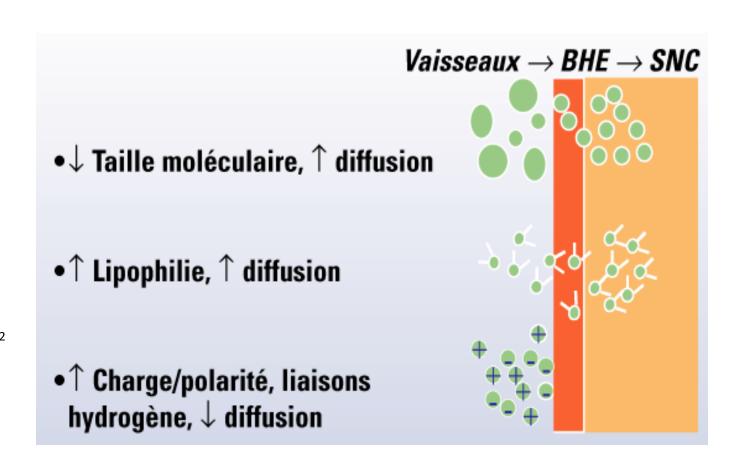
## Les parasympathicolytiques

- Antagonistes muscariniques M2 ou M3
- Ditropan (oxybutinine) 5mgr (trois prises par jour)
- Ceris (Chlorure de Trospium) 20mgr (deux prises par jour
- Vesicare (solifenacine) 5 ou 10mgr par jour (une prise par jour
- Ne pas oublier qu'il s'agit d'un traitement de très long terme!!
- Contre-indications
  - Glaucome angle fermé
  - Rétention d'urines !!
  - Troubles digestifs !!!
  - Troubles du rythme
  - Myasthénie

### Effets secondaires

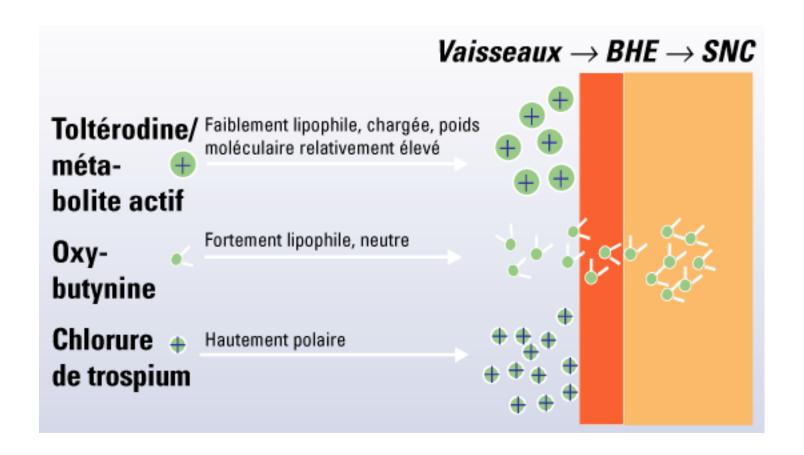
- Sécheresse de bouche
- Constipation
- Troubles cognitifs
- Troubles de l'accomodation visuelle

### Effets secondaires sur le SNC



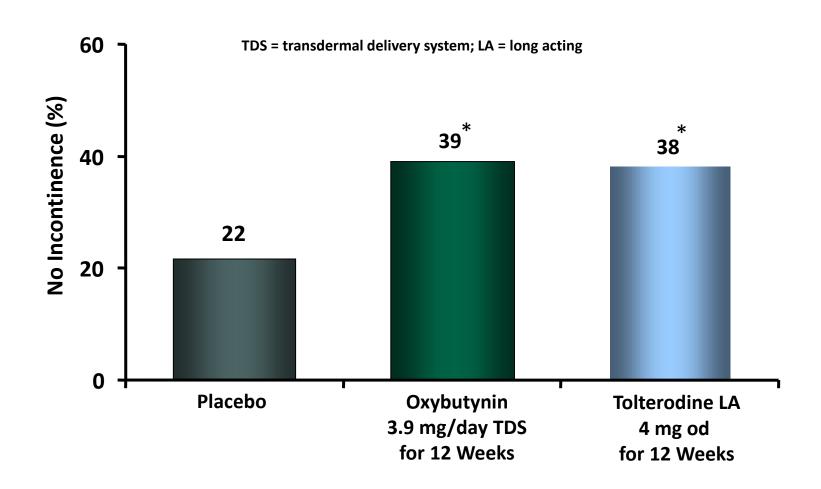
Pardrige WM, J Neuurochem 1998, 70: 1781-92 Habgood MD et Al. Cell Mol Neurobiol, 20: 231-52

# Franchissement de la barrière des différentes drogues

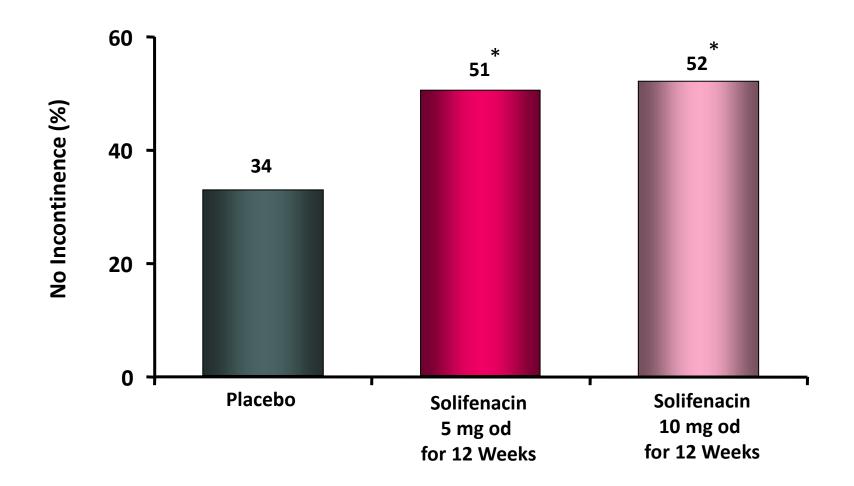


Dimpfl W. J Urol 2000; 163(4): 226 abstract

### Patients secs sous traitement



### Patients secs sous solifénacine



Yamanouchi Data on File \*P < .001 vs placebo

### Poursuite ou abandon du traitement à 12 mois sous anticholinergiques

	Maintien du traitement	Abandon pour manque d'efficacité	Abandon lié aux effets secondaires
Oxybutynine (1)	46,2 %	10,1 %	24 %
(5 à 30 mg/j)			
Toltérodine	70,6 %	10 %	9,9 %
(4 mg/j)			
Trospium (3)	74,6 %	3 %	5,9 %
(20 mg/j <b>)</b>			
Solifénacine	81,4 %	4,7 %	4,8 %
2002;34:43-9. 002;41 <b>(55</b> -9à 10 mg/j)			

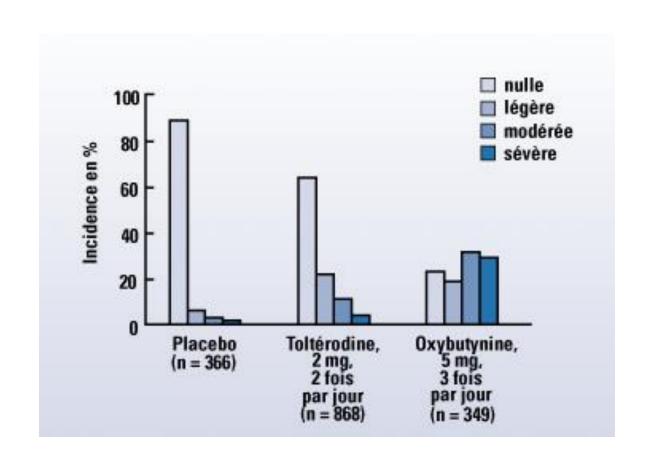
<sup>1 -</sup>Diokno A, et al. Int Urol Nep

<sup>2 -</sup> Kreder K, et al. Eur Urol. 20

<sup>3 -</sup> Halaska M, et al. World J Uroi. 2003, 20.392-9.

<sup>4 -</sup> Yamanouchi Dossier d'AMM

### Effets secondaires (sécheresse buccale)

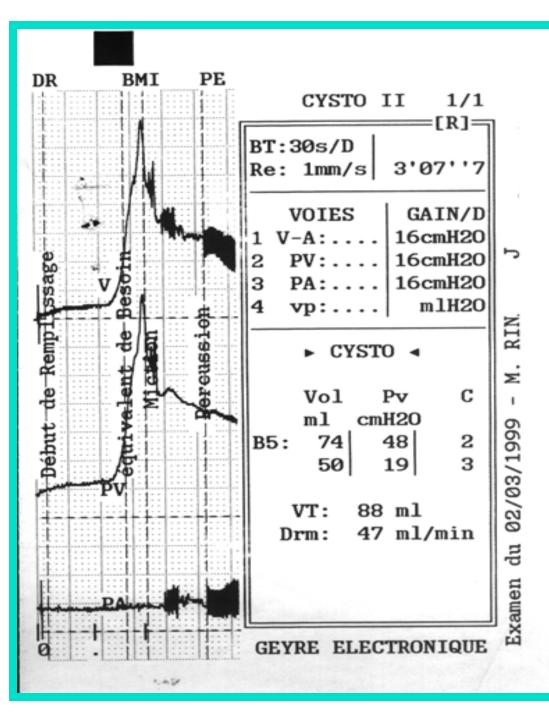


### Quand et comment évaluer résultat

- Sur les symptômes
  - Catalogue mictionnel et échelle
- Sur les facteurs de risque
  - bilan urodynamique
- Quand
  - Maximum effet entre 8 et 12 semaines
- Ne pas oublier de compenser et évaluer les effets secondaires (eductyl, transipeg....)

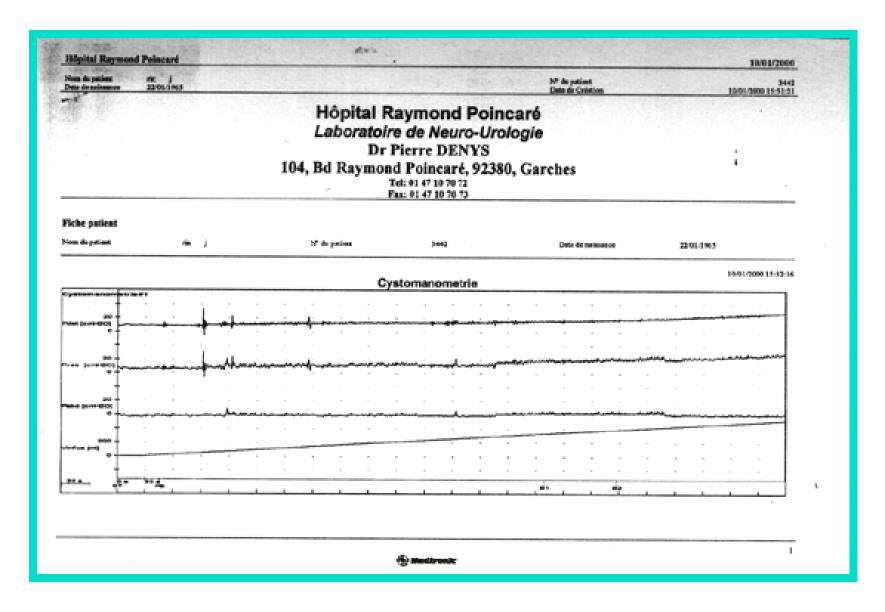
## Toxine botulique A

- Botox 200 U pour patients sous AS SEP ou BM
- Dysport 600 ou 800 U pour patients SEP ou BM sous AS
- Première AMM 2012



#### **Avant traitement:**

- Hyperactivité
- de vessie
- •CVF < 90 cc
- DVS et AS
- Inefficacité clinique des parasympatholy tiques

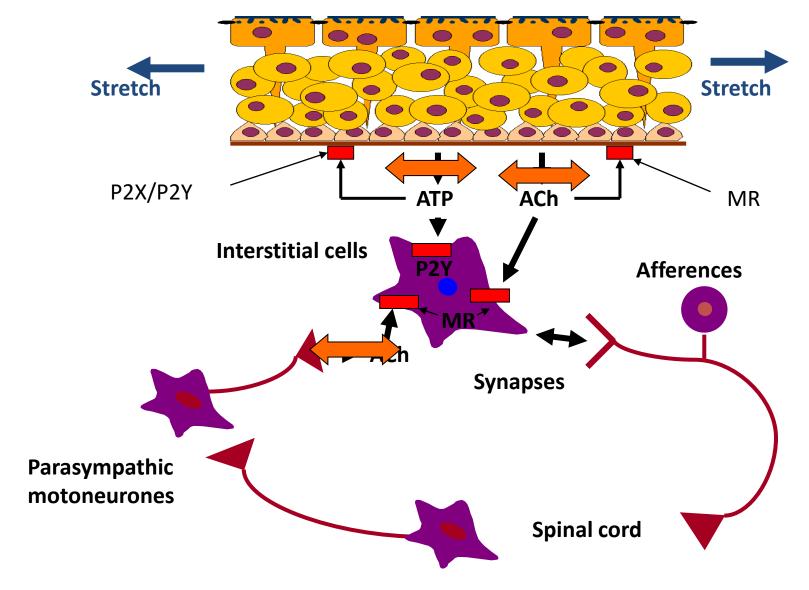


Après traitement (1 mois): toxine botulique intra-vésicale 300 UI CVF > 600 cc, suppression de l'hyperactivité vésicale, AS

### Mécanisme d'action de la toxine botulique sur le detrusor

- Action mixte probable sur les efférences et les afférences
- Diminution du relargage d'acetylcholine par les efférences
- Mais aussi
  - Inhibition du relargage du CGRP par les fibres C Chuang 2004 J Urol
  - Inhibition du relargage de l'ATP par les cellules urothéliales Khera 2004
     Neurochem Int
  - Diminution de l'expression des récepteurs purinergiques et vanilloides chez l'homme après toxine Apostolidis J Urol 2005
  - Diminution du taux de NGF après toxine Giannantoni J Urol 2006

# Action potentielle sur la modulation des afférences et de la contractilité du detrusor



#### La toxine botulique A pour traiter l' HD neurogène

Marcher Français : 3 spécialités pharmaceutiques à base de TB-A

#### 3 produits différents : 3 Activités biologiques différentes



**Botox** 200 100 ou 50 unités / flacon (Allergan) 10 ou 5ng de complexe protéique (4,8 ou 2,4 ng de toxine). Lyophilisat a conserver entre 2 et 8° C. 1 unité = DL50 intrapéritonéale souris Après reconstitution < 8h conservation de 2 à 8° C, ne pas congeler

### **Dysport** 500-300unités Speywood / flacon (lpsen/Speywood)

15 ng de complexe protéique. 1 unité = DL50 intrapéritonéale souris Lyophilisat à conserver entre 2 et 8° C.

Après reconstitution < 8h conservation de2 à 8 ° C, ne pas congeler.





**Xeomin** (Mertz). Toxine pure (Pas de protéine associées 50 à 100 unités) Flacon25° C solution 2 à 4° C

Pas de facteur de conversion de dose fiable Botox/Dysport.

#### **AMM BOTOX et DYSPORT**

Publications neuro-vessie: 89% (24/27 études) Botox Allergan - 11% (3/27 études) Dysport, Ipsen

#### La toxine botulique A pour traiter l' HD neurogène

0022-5347/00/1643-0692/0
The Journal of Urology®
Copyright © 2000 by American Urological Association, Inc.®

Vol. 164, 692-697, September 200

#### BOTULINUM-A TOXIN FOR TREATING DETRUSOR HYPERREFLEXIA IN SPINAL CORD INJURED PATIENTS: A NEW ALTERNATIVE TO ANTICHOLINERGIC DRUGS? PRELIMINARY RESULTS

B. SCHURCH,\* M. STÖHRER, G. KRAMER, D. M. SCHMID, G. GAUL AND D. HAURI

From the Swiss Paraplegic Centre, University Hospital Balgrist and Departments of Urology, University Hospital, Zurich and BG Unfallklinik, Murnau, Switzerland

#### 1ère Description en 2000

L'indication: HDN et ses conséquences + échec Ach + ASPI.

L'objectif: paralyser le détrusor hyperactif

La technique princeps

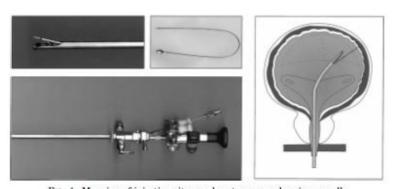
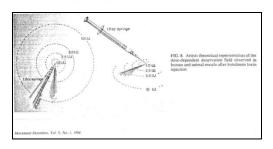


Fig. 1. Mapping of injection sites, and cystoscope and syringe needle





Injection intradétrusorienne de TBA

A. Reitz, D. Schmidt, B. Schurch.

Zurich

#### Synthèse basée sur les preuves

available at www.sciencedirect.com

Botulinum Toxin A (Botox®) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review

Gilles Karsenty a, Pierre Denys b, Gérard Amarenco c, Marianne De Seze d, Xavier Gamé c, François Haab<sup>†</sup>, Jacques Kerdraon<sup>a</sup>, Brigitte Perrouin-Verbe<sup>h</sup>, Alain Ruffion<sup>†</sup>,
Christian Saussine<sup>‡</sup>, Jean-Marc Soler <sup>h</sup>, Brigitte Schurch <sup>†</sup>, Emmanuel Chartier-Kastler <sup>m</sup>,

available at www.sciencedirect.com



Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor **Dysfunctions: A European Consensus Report** 

Apostolos Apostolidis a,\*, Prokar Dasgupta b, Pierre Denys c, Sohier Elneil d, Clare J. Fowler<sup>e</sup>, Antonella Giannantoni<sup>J</sup>, Gilles Karsenty<sup>J</sup>, Heinrich Schulte-Baukloh<sup>h</sup>, Brigitte Schurch<sup>L</sup>, Jean-Jacques Wyndaele

Table 2 – Bo	otox inject	ion protocol	characteristics
--------------	-------------	--------------	-----------------

First author	Dilution, U/ml	Type of cystoscope	Injection sites	No. of injections	Type of anaesthesia
Schurch [17]	6.7-10	Rigid	Dome	30	None, local, spinal, or general
Giannantoni [18]	10	Rigid	Dome	30	Sedation or spinal
Karsenty [20]	10	Rigid	Dome and base	30	None or local
Schulte-Baukloh [21]	15	Rigid	Dome, base, and trigone	40	Local, spinal, or general
Kalsi [22]	10	Flexible	Dome and base	30	Local
Giannantoni [23]	10	Rigid	Dome and base	30	Spinal or sedation
Kuo [24]	10	Rigid	Base*	40	General
Klaphajone [25]	20	Flexible	Dome and base	15-30	General
Popat [26]	10	Flexible	Dome and base	30	Local
Kessler [27]	10	Rigid	Dome and base	30	Unknown
Hajebrahimi [28]	10	Rigid	Dome	40	None or general
Smith [29]	10	Rigid	Base and trigone	30-40	Light sedation
Bagi [30]	10	Rigid	Dome	30	General or local
Kuo [31]	25	Rigid	Base	40	General
Reitz [19]	10	Rigid	Dome and base	30	None, local, spinal or general
Harper [32]	10	Flexible	Dome and base	20-30	Local
Kennelly [33]	10	Rigid	Dome and base	30	Intravenous sedation
Schurch [34]	10	Rigid	Dome	20-30	None or local

#### Comparison of injection techniques

The dilution of Botox should be 10 U/ml per site; thus, the number of injection sites depends on the total dosage being administered (ie, 30 sites for a dosage of Botox 300 U in NDO). The optimum dose for dilution of Dysport has yet to be established.

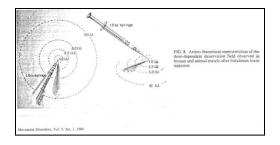
The choice of flexible or rigid cystoscope should be left to local expertise.

The depth and location for injections should be within the detrusor muscle outside the trigone.

#### Schéma d'injection: <u>nombres de site, dilution</u>, localisation.

#### Principe: mapping vésical: 30 points (20-50)

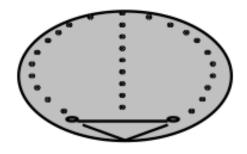
Couverture de tout le détrusor Diffusion depuis le point d'injection 6.6 unités Botox /1 ml/point

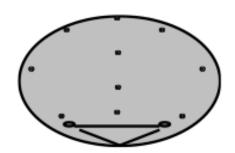


#### Réduction à 10 points possible

30 unités/1ml/point

Réduit : durée, douleur, risque de saignement Limite: 3 x plus de perte si erreur technique





#### Matériel d'injection (cystoscopes, aiguilles)

## Injections sous contrôle de la vue++ Cystoscope rigide ou souple (colonne vidéo)

4 mains en début d'expérience puis seul. Ancillaire d'injection à développer

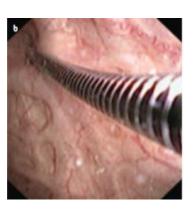


#### Faisable au fibroscope souple Harper et al. BJU int. 2003

Diminue la douleur si sensibilité urétrale chez l'homme Réduit le risque d'HRA chez l'homme Nécessite aiguilles dédiée Gestuelle spécifique







#### Matériel d'injection (cystoscopes, aiguilles)

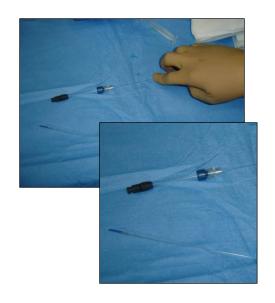
#### Aiguille d'injection

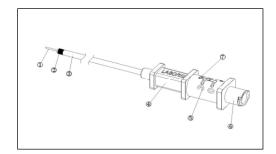
Législation française: usage unique+++

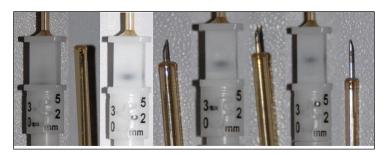
Aiguilles souples d'injection d'agent comblant (Reflux Vésico-Rénal) Modèle pédiatrique, faible volume mort, embout « luer lock »

#### Aiguille dédiée au fibroscope souple











#### Préparation patient, environnement du geste.

#### Précautions pré-opératoires

Urines stériles. (ATB - 48 heures à partir de 10<sup>3</sup> UFC/ml) Relais/arrêt anticoagulant antiagrégants plaquettaires. Asepsie rigoureuse (bloc-opértoire, salle d'endoscopie ambulatoire) Geste ambulatoire

#### Anesthésie

#### **Anesthésie Locale**

Instillation 40ml lidocaïne 1% à 2% non adrénalinée /HCO<sub>3</sub>-Na 20 min. Lidocaïne EMDA (Iontoéléctrophorése)

Sédation au gaz (Kalinox, Entonox)

Parfois décevant sur la sédation

ALR, AG rares (hyperesthésie, SEP TM incomplet).

#### Le risque HRA:

Remplissage vésical limité.

Surveillance tensionelle (dérivés nitrés ou anti-calcique d'action rapide prêts) Installation jambe écartée basses (si HRA connue ou possible)

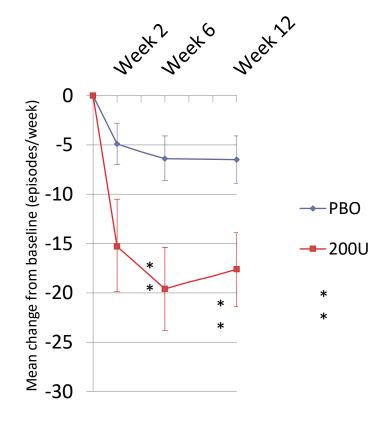
# Changement par Rapport à la Ligne de Base du Nombre d'Episodes d'IU par Etiologie (515/516 "poolées")

#### Patients SEP (N=381)

### 0 Mean change from baseline (episodes/week) -5 → PBO -15 **--**200U -20 -25 -30

#### Valeur à la ligne de base 32.7 par sem

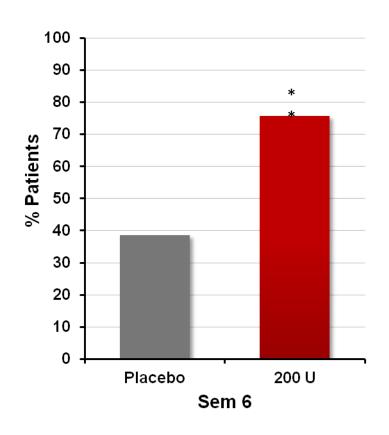
#### Patients BM (N=310)



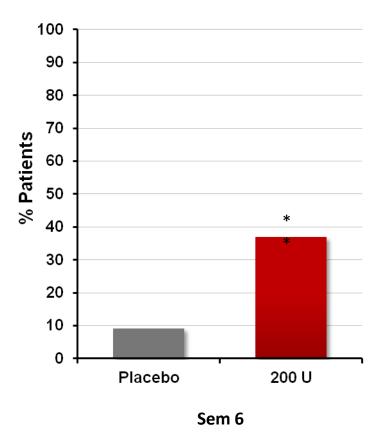
Valeur à la ligne de base 30.5 par sem

# Proportion de Répondeurs à Sem 6 (études 515/516 "poolées")

50% diminution / à ligne de base

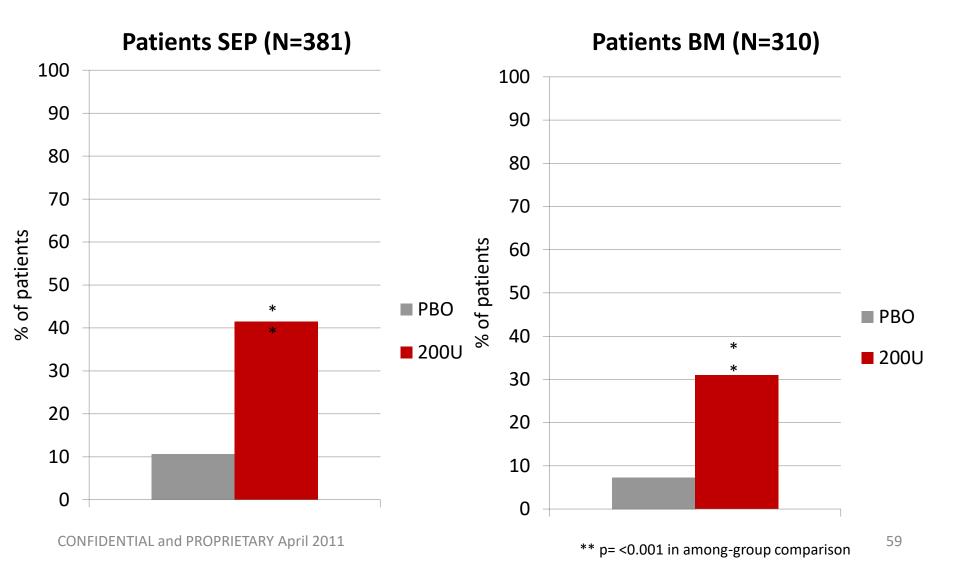


#### 100% diminution /à ligne de base, Patients 'Continent'

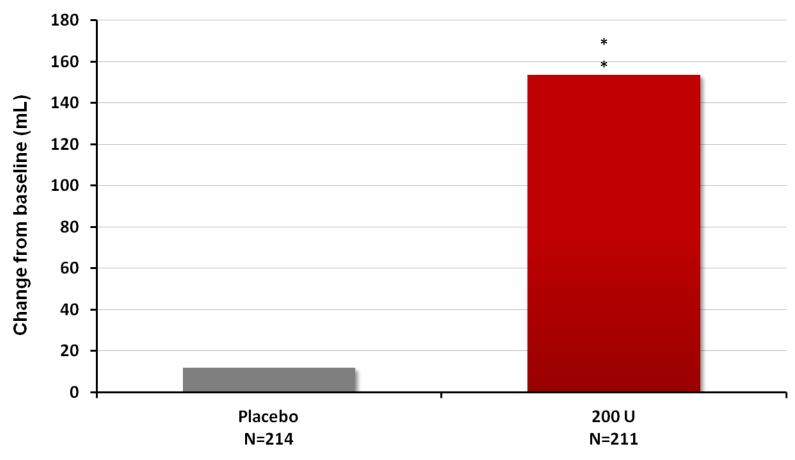


<sup>\*\*</sup> p= <0.001 comparaison entre les groupes

# Proportion de Patients 'Continents' à Sem 6 par Etiologie (515/516 "poolées")



# Changement par Rapport à la Ligne de Base de la CCM à Sem 6 (515/516 "poolées")

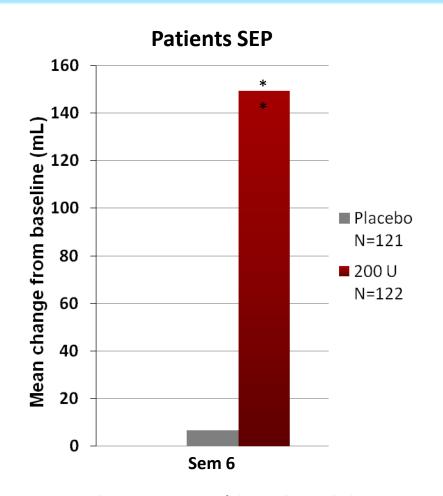


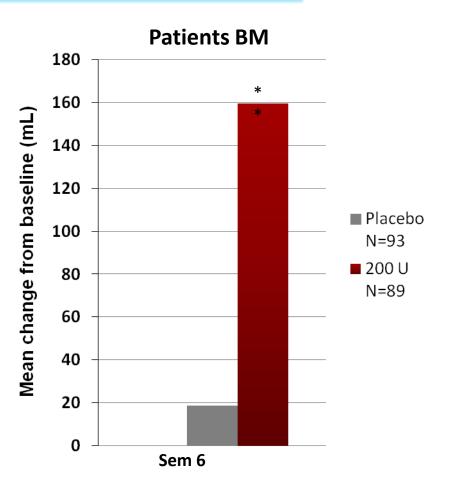
Valeurs moyennes à la ligne de base: Placebo = 253.5 mL, 200 U = 250.2 mL

<sup>\*\*</sup> p= <0.001 différence significative versus placebo; Intervalle de confiance 95%

# Changement par Rapport à la Ligne de Base de la CCM à Sem 6

- **▶** Poolées
- **▶** 515/516
- ► SEP,BM



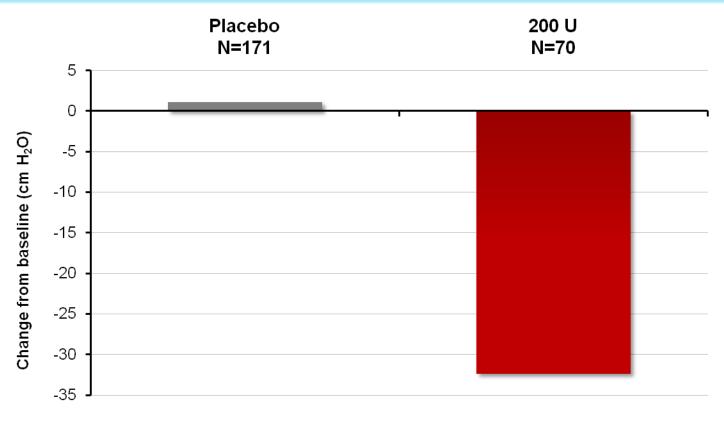


Valeurs moyennes à l a ligne de base: Placebo = 240.5 mL, 200 U = 251.3 mL

Valeurs moyennes à l a ligne de base : Placebo = 269.0 mL, 200 U = 248.9 mL

<sup>\*\*</sup> p= <0.001 différence significative versus placebo

# Changement par Rapport à la Ligne de Base de la P° dét max à la 1<sup>ière</sup> CNID à Sem 6 (515/516 "poolées")

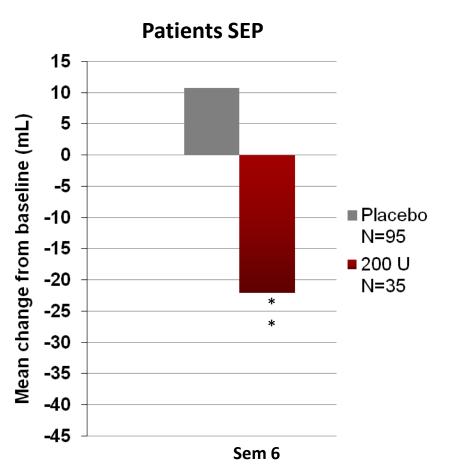


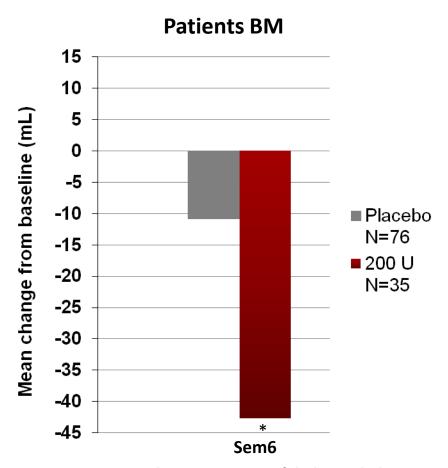
Valuers moyennes à la ligne de base: Placebo = 47.3 cm H<sub>2</sub>O, 200 U = 51.5 cm H<sub>2</sub>O

<sup>\*\*</sup> p= <0.001 différence versus placebo; intervalle de confiance 95%

# Changement par Rapport à la Ligne de Base de la P° dét max à la 1<sup>ière</sup> CNID à Sem 6

- Poolées
- **▶** 515/516
- ► SEP,BM





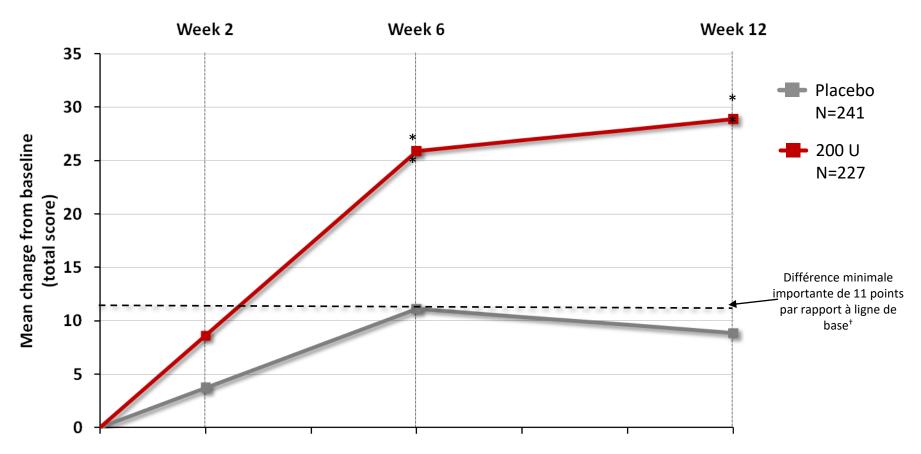
Valeurs moyennes à la ligne de base: Placebo = 40.6 cm H<sub>2</sub>O, 200 U = 41.6 cm H<sub>2</sub>O Valeurs moyennes à la ligne de base : Placebo = 55.2 cm H<sub>2</sub>O, 200 U = 64.7 cm H<sub>2</sub>O

## Qualité de Vie et Satisfaction Patients

- Score I-QOL total (paramètre secondaire)
- Objectif principal atteint par le patients

# Changement par Rapport à la Ligne de Base du Score I-QOL Total † †

- **▶** Pooled
- **▶** 515/516
- ► MS,SCI



Valeurs moyennes à la ligne de base: Placebo = 35.3, 200 U = 35.4

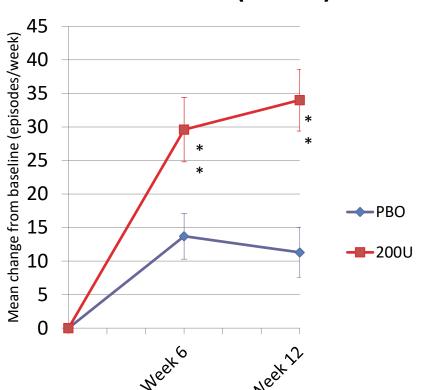
<sup>\*\*</sup> p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo;

<sup>&</sup>lt;sup>††</sup> As measured by the incontinence QOL questionnaire

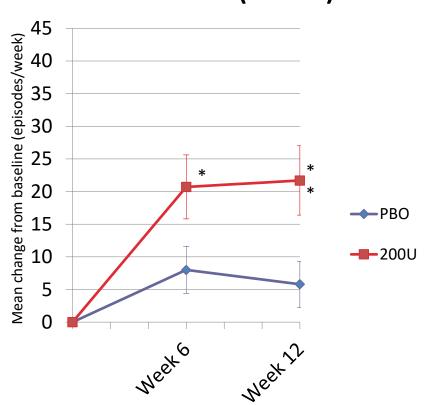
<sup>&</sup>lt;sup>†</sup> Wagner TH et al. *Urology*. 1996;47:67-71.

# Changement par Rapport à la Ligne de Base du Score I-QOL Total par Etiologie (515/516 "poolées")

#### Patients SEP (N=381)



#### Patients BM (N=310)



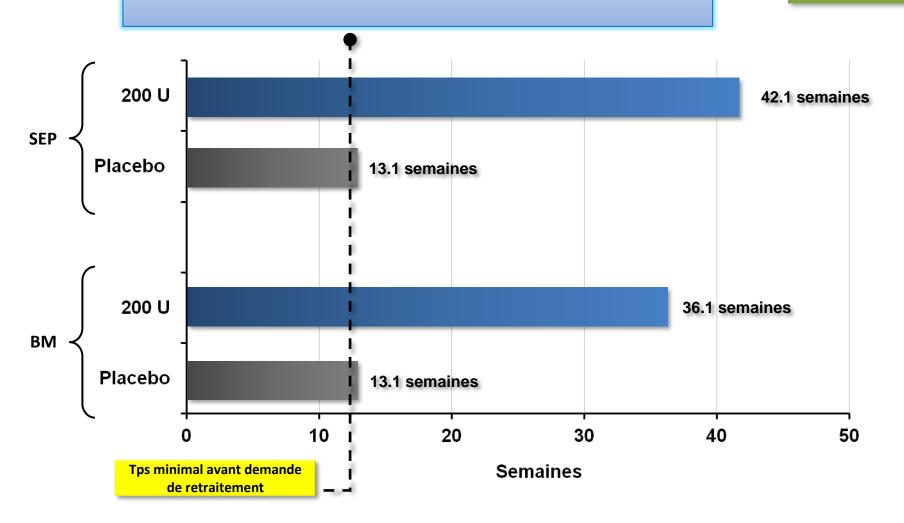
Valeur moyenne: 32.7 par sem

Valeur moyenne: 30.5 par semaine

## Durée de l'Effet

### Durée Médiane de l'Effet

- ▶ Poolées
- **▶** 515/516
- ► SEP,BM



- \* patients ne peuvent demander un re-traitement avant 12 Sem post-1er traitement
- + patients devaient avoir une réduction par rapport à la ligne de base ≤50% sur le'IU dans l'étude 515 versus ≤30% dans l'étude 516
- # patient defini comme répondeur si réduction ≥ 50% des symptômes d'IU à Sem 6

# Résumé du % Patients avec Els durant le Cycle 1 de Tx (phase contrôlée vs placebo)

	1 <sup>ière</sup> 12 Sem du Cycle 1			Durée totale du Cycle 1			
	PBO (N=272 )	200U (N=262 )	300U (N=235 )	PBO (N=272 )	200U (N=262 )	300U (N=235 )	
Tous Effets indésirables (Els)	52.9 %	61.5 %	64.7 %	72.1 %	80.5 %	79.6 %	
Els reliés au Traitement	15.1 %	30.9 %	33.6 %	16.2 %	32.1 %	34.5 %	
Els sérieux	7.0 %	2.7 %	7.2 %	10.7 %	11.5 %	15.3 %	
Sortie de l'étude suite à Els Durée Moyenne du cycle			1.3 % ebo = 20 se	_			

cycles de Tx avec BOTOX®

# Comparaison des Els affectant ≥ 5% des Patients durant le cycle 1: 1<sup>ière</sup> 12 Sem *vs*. Durée totale du Cycle 1

	1 <sup>ière</sup> 12 Sem du Cycle 1			Durée totale du Cycle			Cycle 1
El (Terme le plus proche)	PBO (N=272 )	200U (N=262 )	300U (N=235 )		PBO (N=272 )	200U (N=262 )	300U (N=235 )
UTI	17.3 %	24.4 %	29.8 %		35.7 %	49.2 %	53.2 %
<b>Urinary retention</b>	2.9 %	17.2 %	20.9 %		2.9 %	17.2 %	21.3 %
Muscular weakness	1.8 %	1.5 %	1.7 %		1.8 %	3.8 %	5.5 %
Diarrhoea	2.2 %	1.5 %	3.0 %		3.7 %	4.2 %	5.5 %
Haematuria	2.9 %	3.8 %	6.0 %		3.3 %	5.0 %	6.8 %
Nasopharyngitis	2.2 %	1.1 %	1.7 %		2.6 %	3.8 %	5.1 %
MS relapse*	1.1 %	0.4 %	2.1 %		2.2 %	1.9 %	5.1 %
Fatigue	1.1 %	3.8 %	2.1 %		2.6 %	6.1 %	3.0 %
Pyrexia	2.9 %	4.2 %	0.9 %		4.0 %	6.1 %	2.6 %
Constipation	1.5 %	1.5 %	4.3 %		2.6 %	4.2 %	4.7 %
Autonomic	0.40/	4 = 0/	4 7 0/		2.4.07	4 = 0/	4 7 0/

<sup>\*</sup>L'exacerbation des poussées de SEP devaient être rapportée selon les symptômes et signes de chaque individu, néanmoins le terme général "Poussée de SEP" a été enregistré pour un total de 23 patients (18 Els serieux, 5 non-serieux )en plus, ou au lieu, des signes et symptômes de poussées. L'exacerbation des poussées de SEP a été analysée grâce à une page spécifique dédiée dans le dossier patient

### Exacerbation de la SEP: Taux Annualisé d'Exacerbation

	Placebo	200 U	300 U			
Etude 515	0.22	0.14	0.37			
Etude 516	0.19	0.36	0.20			
515/516	0.20	0.23	0.29			
ixraptértés d'exacerbation de la SEP sont*:						

- entre 0.27 et 1.28 dans les études cliniques chez patients SEP
- entre 0.2 et 1.2 en population générale chez patients SEP

<sup>\*</sup> Tyry et al. 2008, Tyry et al. 2008a, Tyry et al. 2008b, Tyry et al. 2008c, Betaseron® Label; Avonex® Label; Rebif® Label; Johnson et al, 1995; Tysabri® Label

### Au total

- Un très long processus de développement 2000-2012
- Une AMM vessie neurologique SEP et BM sous autosondages
- Pour les autres populations études de doses en cours de mise en place (Parkinson, SEP sans AS, AVC....)
- Et le futur (Hyperactivité vésicale et HBP)

### Quand évaluer

- Prévenir le patient du délai d'efficacité
- Information sur le risque d'hématurie
- Refaire le bilan à 6 semaines
  - Catalogue, bud
  - Et bilan annuel (écho, bud, clairance de la créatinine)
- Evaluer le délai d'efficacité
  - Soit on attends la reprise des fuites
  - Soit on réinjecte systématiquement à 6 mois et on repousse à chaque injection de 15 jours
  - Soit on reste à 6 mois en cas d'injection conjointe avec spasticité avec adaptation des doses

## Au total sous autosondages

- En cas d'inefficacité des parasympathicolytiques
- toxine botulique
- puis entérocystoplastie

#### Miction réflexe

- Continence exceptionnelle
- plutôt chez l'homme que chez la femme
- objectif
  - miction complète
  - pas d'hyperpression intravésicale

## Moyens

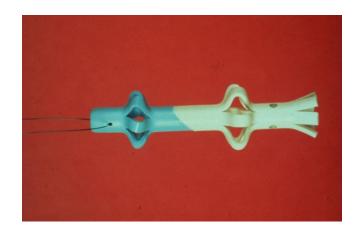
- Percussions
- alpha bloquants mais efficacité limitée
- toxine botulique intrasphinctérienne transpérinéale
- Endoprothèse transitoire ou sphinctérotomie
- avec étuis péniens
- problème de la rétraction de verge dynamique non résolu

# Le principe des endoprothèses urétrales





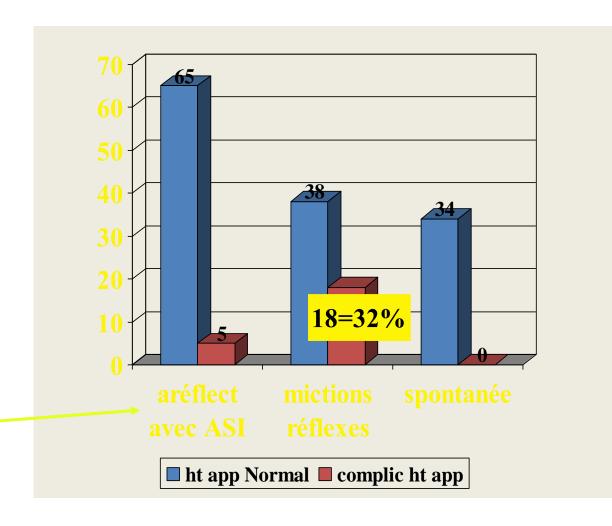




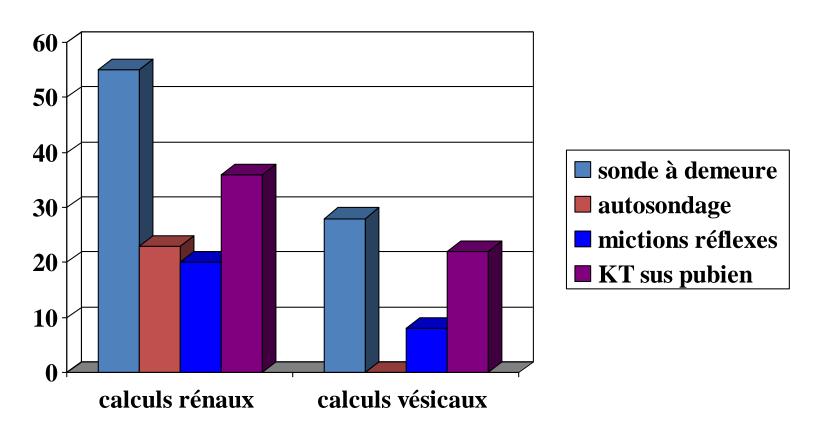
## Danger des mictions réflexes

- > Killorin 1992
- ➤ 160 SCI,
- recul moyen 3.7 ans
- Les mictions réflexes sont plus dangereuses

Y compris les vessies inactivés par A.Ch



# % de patients par méthode de vidange vésicale (316 patients suivis en moyenne 18.4 ans



Weld K Effect of bladder management on urological complications in SCI patients. J Urol 2000; 163 768-772

# Les endoprothèses

- Réalisent une sphinctérotomie prothétique
- mais réversible
- testable en particulier sur les étuis
- de morbidité faible
- attention au déplacement
- associé aux alphabloquants



# Stimulateur de Brindley

Stimulateur sur les racines ventrales sacrées pour la contraction de vessie radicotomie postérieure stimulation externe radiofréquence

patient complet vessie contractile permet une bonne continence pas d'autosondages

Mais irréversible et abolition des érections réflexes

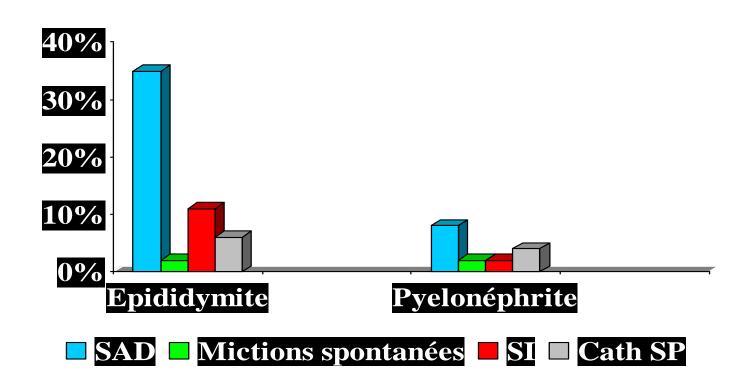




#### La vessie du blessé médullaire Les complications

- Infection et mode mictionnel
- <u>Effect of bladder management on urological complications in</u> <u>Spinal Cord injured patients( Weld. J Urol 2000)</u>

#### Complications infectieuses

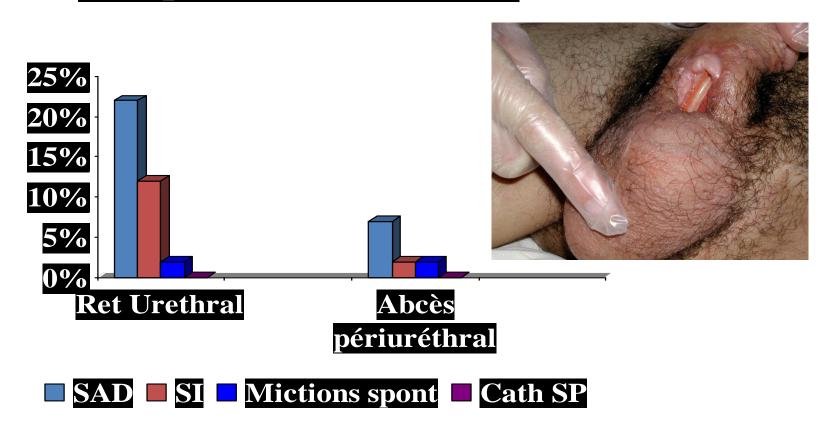


#### La vessie du blessé médullaire Les complications

 Effect of bladder management on urological complications in Spinal Cord injured patients

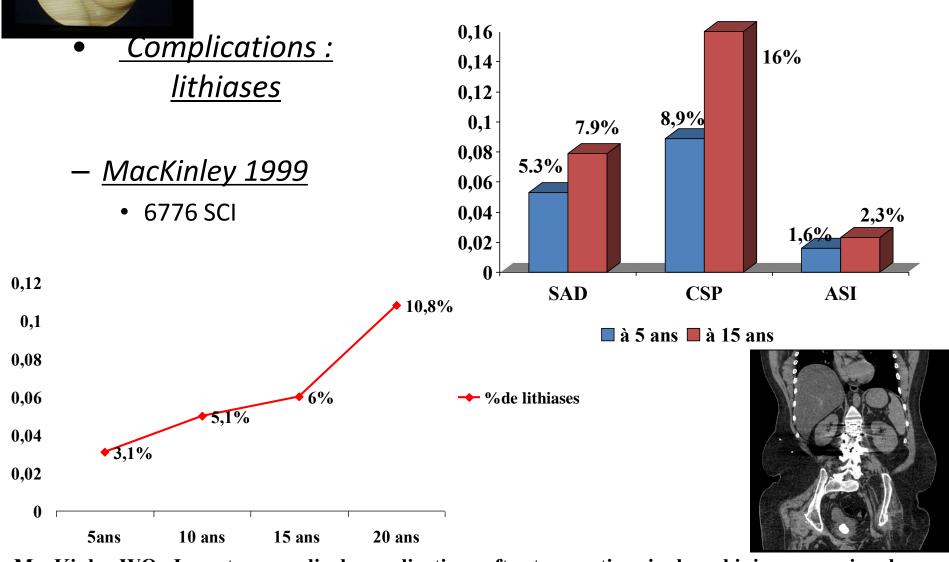
( Weld. J Urol 2000)

#### Complications uréthrales



# 09-09-2603 08:26:02

#### La vessie du blessé médullaire



.MacKinley WO. Long term medical complications after traumatic spinal cord injury: a regional model systems analysis. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:1402-10.

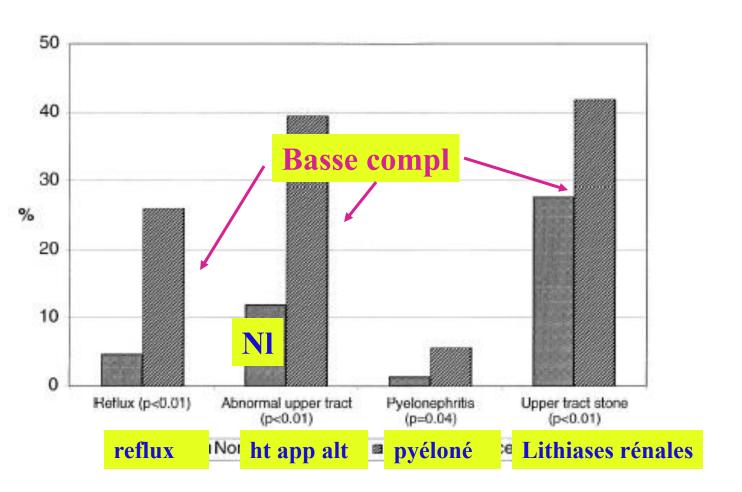
#### Détérioration du haut appareil

- Role délétère des hautes pressions intravésicales :
- Phase de remplisssage ≥40 cm H20 (Mac Guire)
- Trouble de la compliance
- Phase mictionnelle ≥ 60 cm H20 ? (Anderson)
- Hyperactivité vésicale dangereuse si prolongée
- Dyssynergie +++





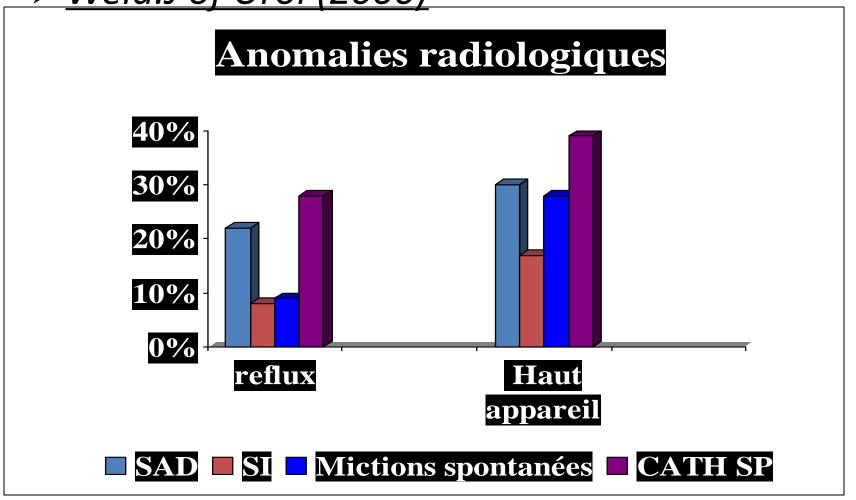
#### Détérioration du haut appareil et trouble de la compliance



Weld JK. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. J Urol 2000; 163:1228-33

<u>Détérioration du haut appareil et mode mictionnel</u>

Weld.J of Urol (2000)



#### Le suivi

- Gupta 1994
  - Suivi clinique et radio de 100 SCI (ht app., lithiases, déform. parois vésicales, résidu)
  - 63% de modifications radiologiques dont les 3/4 apparaissent la première année
  - Ces anomalies apparaissent essentiellement chez les patients ayant eu plus de 8 semaines de SAD
  - Après 10 ans, apparition d'anomalies radiologiques dans seulement 1% des cas
- Lamid(1988) rôle critique des 2 premières années

- Risque de dégradation peut survenir à tout moment +++
  - Modification de la spasticité et DVS
  - Vieillissement et syndrome obstructif
  - Epuisement progressif du detrusor
  - Syringomyelie et acontractilité secondaire



#### Les patients à risque

- Patients urinant de façon réflexe (tétras)
- La surveillance sera d'autant plus étroite que les pressions vésicales seront élevées
  - Hyperréflexies et Dyssynergie type 3 corrélée aux lésions complètes
  - Aréflexie et trouble de la compliance

- Les patients à risque selon le mode mictionnel
  - Les patients en sonde à demeure à la phase initiale font plus de complications
    - Lithiases (RR 20 > CI)
  - Les patients en sonde à demeure ont plus de risque de tumeur de vessie (carcinome épidermoide)
    - SMR 25 au delà de 10 ans
  - L'association ACH + Autosondage est préférable aux mictions réflexes

# Facteurs d' IR BM/MM : mode mictionnel

- Altération rapide de la fonction rénale chez les patients avec cathéter permanent (SAD <u>et cathéter sus-pubien</u>), liée à l'hyperactivité vésicale.
- Dégradation systématique à très long terme avec le Crédé
- Mode mictionnel le plus sûr: cathétérisme intermittent
- Fonction rénale à surveiller particulièrement après interventions chirurgicales:
  - Enterocystoplasties: manque de données à long terme
  - Bricker: risque de sténose urétérale
  - Incontinentation: risque de récidive obstacle

#### Les patients à risque

- Se méfier des patients éloignés géographiquement
- Ayant une grande confiance en leur généraliste
- Informer tous les patients de la nécessité d'un suivi régulier

#### Suivi +++

- Pronostic urodynamique et adaptation des stratégies thérapeutiques
- Les deux premières années
  - Suivi clinique, urodynamique et morphologie de l'arbre urinaire( echo/UIV) tous les 6 mois
- Secondairement annuel
- Puis à adapter en fonction des facteurs de risque



#### Recommandations du Groupe d'Études de Neuro-Urologie de Langue Française (GENULF) pour le suivi du blessé médullaire et du patient spina bifida

A. Ruffion - M. de Sèze - P. Denys - B. Perrouin-Verbe - E. Chartier Kastler et les membres du GENULF

Progrès en urologie 2007 Pelvi-périnéologie 2006

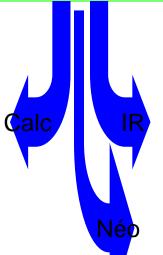
#### Synthèse: Recommandations suivi blessés médullaires

- ✓ Hospitalisation initiale:
  - Consultation spécialisée: calendrier, questionnaires
  - BUD
  - TDM spiralé avec ou sans injection (option:UIV))
  - Clairance créatinine U24h

- ✓ Première et deuxième année
  - Consultation spécialisée / 6 mois: calendrier, questionnaires
  - BUD à 6 mois puis annuel
  - TDM spiralé avec ou sans injection (option: UIV, écho+ASP à deux ans)
  - Clairance de la créatinine U24h

#### Patients non « à risque »:

- √ Tous les 2 ans: cs neuro-uro + BUD, échographie rénale et vésicale +ASP+ clairance de la créatinine, calendrier mictionnel, questionnaires
- ✓ A partir de 15 ans de suivi, quels que soient les facteurs de risque associé, cystoscopie et cytologie urinaire tous les deux ans.
- ✓ Hommes: PSA utilisables comme dans la population non neurologique
- ✓ Symptômes calculs rein ou risque lithiase: Cs spécialise+/-TDM en alternance avec écho un an sur deux
- ✓ Symptômes calculs vessie ou à risque: Echo V +/- fibro



- ✓ Risque IR ou altération haut appareil: Surveillance annuelle (cf supra)
- ✓ Insuffisance R: Protéinurie/ 24H 1/an
- ✓ Symptômes (hématurie, hyperactivité de novo), ou à risque:

Cysto+cyto U /2 ans



# Take Home message

- Troubles VS du blessé médullaire
  - Des enjeux majeurs (morbidité)
  - Rôle délètère des hautes pressions intra-vésicales
  - Suivi clinique, urodynamique dans un centre spécialisé
    - Centre référent régional de blessés médullaires et de neuro-urologie
    - From Injury to Grave

# Troubles génitosexuels du paraplégique

# Un vrai problème

- Durant de longues années préoccupation lointaine et souvent tardive voire tabou
- un blessé médullaire n'est pas asexué, impuissant et stérile

### Et pourtant

- Si pas de vie sexuelle expression d'insécurité et de détresse personnelle Lindler H, J Clin Psychol 1953
- Corrélation entre la qualité de la réinsertion et la prise en charge des troubles sexuels White MJ. Am J Phys Med 1992
- Satisfaction sexuelle corrélée à désir satisfaction partenaire et qualité relationelle mais pas au niveau à la fonction érectile ou éjaculatoire Phelps Arch Sex Behav 2001

Les particularités de la prise en charge

Patients jeunes érection n'implique pas éjaculation érection n'implique pas sensations éjaculation ressentie différemment mais pouvant être vécue comme agréable

# Facteurs prédictifs

- Niveau de la lésion
- étendue du syndrome lésionnel (chapelle)
- mais quid des incomplets
- électrophysiologie (Schurch 2002)
  - érections psychogènes avec Rcs
  - érections réflexes LRBC et activité vésicale

# L'érection chez le paraplégique

- Entre 54 et 95% des patients ont des érections
- pénétration possible chez entre 5 et 75% des patients mais ne préjuge pas de la stabilité de l'érection au cours du RS
- Mais population disparate
- incomplet>complet Biering-Sorensen Seminars in Neurology 1992
- fonction du type de lésion et de stimulation (masturbation ou stim visuelle) Courtois F Arch Phys Med 1999

#### Rééducation

- Apprentissage des érections réflexes
- stimulation de la couronne du gland et du frein du prépuce Kuhn R Brain 1950
- stimulation répétée du réflexe bulbocaverneux *F Courtois*
- les anneaux

#### Les vacuums

- Électriques ou mécaniques
- associés à des bandes de constrictions
- 30mn pas plus!!!!
- 92% de résultats positifs Lloyd SCI Nurs 1989
- mais 30 % de taux d'abandons chez les patients contrastant avec une augmentation de l'activité sexuelle Denil Arch Phys Med 1996
- plainte principale sur la durée d'érection
- intéressant pour les échecs des autres tt
- couple stable

#### Le sildenafil

- Études en double aveugle contre placebo dans cette population de patients Giuliano Ann Neurol 1999
- 80% d'amélioration des érections pour les RS
- amélioration globale
- 2.6% d'arrêt pour effets secondaires
- nitrates et HRA
- amélioration des éjaculations ??

#### Les autres PDE5 inhibiteurs

- Pas de publications sur vardenafil et taladafil
- en revanche traité en sous groupe (neuro) dans certaines études
- pas de grosses séries

## Injections intracaverneuses

- Différentes drogues disponibles: papavérine les alpha bloquants, les prostaglandines
- actuellement en France seules les prostaglandines sont autorisées pour un effet optimal et peu d'effets secondaires
- Edex® et Caverject® remboursées pour les patients neurologiques

## Résultats

- 95% de succès
- doses plus faibles que dans la pop générale
- en moyenne 8mcgr
- implique un apprentissage pour la relation effet dose
- pas de relations dose/niveau clairement établie
- grosse variation inter individuelle sur les doses

## Les applications cutanées

- Patch de nitroglycérine
- 5/17patients efficace
- mais effets secondaires
- autres études avec PGE1 Papavérine et minoxidil
- effet modéré

## Injections intra-urétrales

- Étude récente de Muse chez les BMBodner Urology 1999
- 1000mcgr est nécessaire
- moins efficace que les IC chez tous les patients (15)

## Prothèses

- Différents modèles utilisés
- mais taux d'extrusion élevé et d'explantation élevé
- ferme définitivement toute possibilité ultérieure
- difficulté de sondage

## Au total pour les troubles de l'érection

- Apprentissage nécessaire des modes de déclenchement de l'érection
- prise en charge précoce
- Continence et spasticité maitrisée
- choix thérapeutique large et multiple pour chaque patient selon les demandes
- apprentissage nécessaire
- bien dissocier érection et sensations

# Traitement des troubles de l'éjaculation

## Place du problème

- 19 études depuis 1954
- 2257 patients
- 15% de patients pouvant obtenir un éjaculation sans assistance médicale
- Entre 0 et 52%

#### **Complet ou incomplet**

TYPE OF	No	E ACULAT IN
LES INO		
Co mlete upper	287	5 %
Inc mp ete	123	32 %
Upper		
Co mlete L wer	109	18 %
Imc mplete	10	70 %
L wer		

(D'après Bors et Comar, 1960)

### Au total

- 15% des patients ont des éjaculations au cours de la masturbation
- première ligne de traitement consiste à aider au déclechement de l'éjaculation
- patient non infertile mais anéjaculateur
- première ligne de traitement vibration
- mais très sous utilisé en France en particulier pour le domicile

## Ejaculation

- traitement des troubles de l'éjaculation n'implique pas recherche de fertilité
- on peut séparer les méthodes utilisables au domicile et les méthodes hospitalières
- à domicile pas forcement pour la fertilité

#### Les méthodes utilisables à la maison

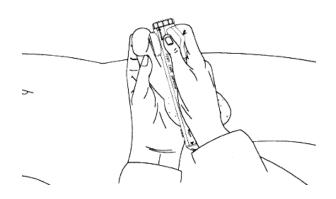
- La stimulation vibratoire
- Les traitements pharmacologiques

#### Traitement de l'anéjaculation

Les préalables
équilibration des troubles urinaires
équilibration de la spasticité
élimination des épines irritatives
diminution si possible des traitements
antispastiques

#### La stimulation vibratoire pénienne

Efficace entre 50 et 80% des cas si lésion > D10
Prévention de l'HRA
utilisable à domicile
CI : ulcération pénienne et prothèse
Permet les inséminations intravaginales
première ligne de traitement
diagnostique secondaire d'infertilité si inefficace au bout de 9 mois





## La stimulation vibratoire pénienne

- Corrélé aux fléchisseurs de hanche Brindley Paraplegia 1980
- ou aux réflexes périnéaux
- amplitude et fréquence optimales sont 100Hz et
   2.5mm Sonksen Paraplegia 1994
- utilisable au quotidien
- effet sur la spasticité pendant 6 à 8 heures
- modification du fonctionnement vésical

#### **RESULTATS**

- Variables selon les équipes (groupe, matériel différents)
- Beckerman Paraplegia, 1993. Revue de 10 articles sélectionnés 60 % d'éjaculation (257/428) dont 88,3 % antégrade, tous niveaux confondus

```
Brackett, SØnksen. J. Urol, 1988. (653 essais chez 211 patients)
niveau C3-C7 66%
niveau D1-D554%
niveau D6-D10 41%
niveau D11-L3 36%
```

- Ejaculation reste stable chez 1 patient, survient en général en 2mn

SØnksen Paraplegia 1994, OHL. Arch Phys Med Rehab, 1996

- 80% éjaculation, niveau cervical et dorsal au dessus D10

#### Les médicaments

- Inhibiteurs de l'acétylcholine estérase
- par voie sous cutanée en ATU anticholium
- résultat corrélé au niveau lésionnel et à son étendue
- Gutron jamais de validation dans cette population de BM mais rapportés dans des études ouvertes
- plus de gutron IV

#### **RESULTATS**

#### Stimulations pharmacologiques :

Pas d'études contrôlées

☐ Chapelle et al, 1988 (135 patients), BRACKETT, 1996

- 50à 56% éjaculation après injection SC physiostigmine

LERICHE, Journée Propara 1996

Minodrine IV (46) 50% Ej Ant

Minodrine IV et EEJ (21) 62% EJ Ant

Minodrine IV et Vibro (4) 75% EJ Ant

GUTRON IV serait souvent efficace lors de lésions D11 à L1 mais moins efficace si lésion cervicale

- Améliore les résultats des EEJ et PVS .
- Améliore numération et mobilité du SPZ ?
- Si Minodrine et EEJ, diminution ER

### Mais

- Pas d'éjaculation intravaginale possible avec le vibreur
- Utilisation récréative possible
- effet du niveau de lésion difficile car niveau végétatif difficile
- exploration compliquée

#### **Autres solutions**

- EEJ
- chirurgie
- dans un programme de fertilité
- prélèvement systématique pour mise en banque
- mais pour quel objectif???

## La qualité du sperme

- Comptage normal ou supérieur
- mobilité altérée
- mais dépends de la technique PVS>EEJ

## Facteurs prédictifs de la qualité du sperme

- Non prédictif
  - temps écoulé depuis la lésion
  - profil hormonal
  - anticorps antispz
  - prise en charge vésicale sauf SAD
- Prédictifs
  - qualité de la première éjaculation

## Facteurs prédictifs de la qualité du sperme

- Absence de spz mobiles
  - plus fréquent en thoracique que cervical
  - plus fréquent si complet que si incomplet
- pas d'effet du niveau le lésion sur le nombre de spz

## Au total

	Grossesse/couple	Succès/ cycle	Succès /couple
Inséminatio n à domicile	60/141		42%
IIU	38/106	12%	36%
FIV	27/53	25%	51%
ICSI	8/19	25%	42%

### Les troubles anorectaux

- Retentissement important en terme de qualité de vie
- Durée quotidienne de management souvent supérieure à une heure
- Constipation et dyschésie anorectale
- Prise en charge simple

#### **Traitement**

- Déclenchement éductyl et ou stimulation digitale
- Vérification de la bonne vidange
- Maintien d'une hydratation des selles par colloides
- Si atteinte périphérique
- Éxonération