

## Avis d'Experts No 25

Commission Assurance de la qualité

Président: Prof. Dr. Daniel Surbek

### Lettre destinée aux experts «Toxine botulique de type A dans la vessie hyperactive» (OAB)

**Auteurs:** B. Schurch, D.M. Schmid, G. Schär, B. Schüssler

sur ordre de la Société suisse d'urologie et de gynécologie suisse

**Introduction :** Pour un petit groupe de patients atteints de troubles fonctionnels vésicaux sévères, d'origine non neurogène, il n'était jusqu'à présent malheureusement pas possible d'apporter une aide thérapeutique suffisante et satisfaisante. Ces patients «sans espoir» souffrent d'impériosité mictionnelle idiopathique, le plus souvent avec incontinence, réfractaire aux anticholinergiques oraux, et/ou associée à des effets secondaires désagréables. Le poids de leur souffrance est très élevé : ils sont menacés d'une limitation de leur liberté de déplacement, d'une incapacité de travail, d'une stigmatisation pouvant aller jusqu'à un isolement social avec des problèmes psychiques secondaires. L'utilisation de la toxine botulique de type A, un inhibiteur de la transmission cholinergique des influx moteurs, permet de décontracter de façon passagère et absolument réversible les muscles hyperactifs. En outre, elle permet aussi une inhibition partielle de la transmission des influx sensitifs entre la vessie et le cerveau. Des études récentes auxquelles participent de manière déterminante des centres universitaires suisses, ont démontré la grande efficacité de la toxine botulique de type A, dans le traitement de la vessie hyperactive réfractaire au traitement médicamenteux (cf. : Schmid et al., 2006 : étude prospective ouverte ; Sahai et al., 2005 : étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, présentée au congrès de l'ICS 2005 ; Kessler et. al., 2005 : étude prospective ouverte).

L'*OFSP* s'est déclaré prêt à évaluer la prise en charge provisoire de la toxine botulique de type A dans l'OPAS pour le traitement de la vessie hyperactive idiopathique réfractaire au traitement médicamenteux, sous réserve de définir des directives de qualité. L'*AUG* et les sociétés spécialisées de gynécologie et d'urologie ont donc rassemblé un groupe d'experts qui a élaboré les directives formulées ici.

**Objectifs :** Ces directives ont pour but de définir les indications et de réglementer l'utilisation.

#### Indications de l'utilisation des injections de toxine botulique de type A dans le détrusor :

- Vessie hyperactive résistante aux traitements conservateurs\* (selon la définition de l'ICS : OAB, avec une hyperactivité du détrusor (DO en anglais), démontrée sur le plan urodynamique, avec ou sans incontinence
- Vessie de capacité insuffisante, hypersensible, résistante aux traitements conservateurs\* avec sensation d'impériosité mictionnelle persistante, pollakiurie, nycturie
- \*Résistance au traitement = les symptômes ne peuvent pas être traités efficacement, même avec les doses maximales du traitement médicamenteux habituels tels que les anticholinergiques ou après rééducation vésical et physiothérapie
- En cas d'effets indésirables non tolérables, provoqués par les anticholinergiques oraux (xérostomie, constipation, nausées, fatigue et difficultés de concentration)
- Contre-indications d'un traitement anticholinergique

Le poids de la souffrance du patient et l'évaluation par le spécialiste de la probabilité d'un succès thérapeutique apprécié sur la base des examens urodynamiques et cliniques sont décisifs dans l'indication de l'injection de toxine botulique de type A. Les centres dotés d'un équipement urodynamique disposant de l'expertise adéquate sont qualifiés pour réaliser le traitement.

#### Contre-indications d'un traitement par injections de toxine botulique de type A :

- Cystite interstitielle au stade avancé
- Cystite radique avec une paroi vésicale fibrotique, non élastique (« petite vessie »)
- Tumeurs malignes de la vessie (carcinome in situ, carcinome de l'épithélium transitionnel)
- Hyperplasie de la prostate de stades II et III
- Grossesse et allaitement
- Insuffisance rénale
- Infection urinaire floride, non traitée

L'information professionnelle du Botox®, de la société Allergan, indique en outre les contre-indications et interactions possibles suivantes :

- hypersensibilité connue à la toxine du Clostridium botulinum de type A ou à d'autres composants de la solution injectable Botox®
- troubles généraux de l'activité musculaire (p.ex. myasthénie grave ou syndrome d'Eaton Lambert)
- L'administration simultanée d'aminosides, de spectinomycine ou d'autres médicaments perturbant la transmission neuromusculaire (p.ex. myorelaxants) peut potentialiser l'action des toxines botuliques.

**Bilan préopératoire :** Le bilan nécessite un diagnostic spécialisé soigneux. Celui-ci comprend : anamnèse, antécédents mictionnels, examen physique et neurologique ainsi qu'une évaluation urodynamique complète, une échographie des voies urinaires supérieures et une analyse d'urine.

**Intervention :** Selon les éventuelles comorbidités du patient, l'intervention peut être réalisée en ambulatoire ou en milieu hospitalier, sous anesthésie générale ou régionale, éventuellement sous instillation d'un anesthésique local dans la vessie. L'intervention se fait sous prophylaxie antibiotique périopératoire. 100 unités (exceptionnellement jusqu'à 200 unités au maximum) de toxine botulique de type A (Botox®) sont injectées dans la paroi vésicale à différents endroits (muscle détrusor, sous-urothélial) sous contrôle visuel cystoscopique. Il n'est pas encore possible à ce jour de définir parfaitement en détail la posologie, la dilution, la localisation et le nombre de sites d'injection. La technique de l'intervention doit cependant se baser sur des examens scientifiques ou sur un protocole.

**En postopératoire :** Dans la phase postopératoire, il faut s'assurer de l'absence de développement d'une macrohématurie significative. Les patients seront informés du délai d'action de 7 à 10 jours et de l'éventualité d'une rétention urinaire. Des recommandations sur la conduite à tenir seront délivrées.

**Examens de contrôle :** Pour apprécier le succès thérapeutique, il faut effectuer chez tous les patients un examen clinique de contrôle ambulatoire dans les trois mois. Cet examen comportera : calendrier mictionnel, anamnèse des mictions (symptômes, qualité de vie) et, si indiqué, un bilan urodynamique, mais au minimum la mesure du volume du résidu urinaire. Le traitement pourra être répété si le patient signale une diminution de l'effet (qui peut être objectivée grâce au calendrier mictionnel) et qu'une tentative de traitement aux anticholinergiques oraux reste sans succès. Une éventuelle réinjection pourra être effectuée au plus tôt après un intervalle de 3 mois afin de réduire au minimum le risque de développement d'anticorps contre la toxine botulique de type A.

**Complications :** Une rétention urinaire et une augmentation du volume du résidu urinaire nécessitant un auto sondage intermittent propre ont été rapportées chez 5 à 45 % des patients, selon les études publiées (Schurch, 2006). Cet effet indésirable est passager et ne survient normalement que pendant le premier mois après l'intervention. Il se peut qu'il soit dose-dépendant : les patients ayant été traités par 100 unités de Botox® semblent présenter un risque de rétention plus faible que ceux ayant reçu 200 ou 300 unités de Botox®. L'étude de Schmid et al., 2006, dans laquelle 100 unités de Botox® ont été administrées, a rapporté une rétention urinaire significative chez seulement 4 des 100 patients traités. Le risque d'infection urinaire semble comparable à celui de toutes autres interventions cystoscopiques (Werner et al., 2005).

**Taux de succès et pronostics :** Werner et al. (2005) ont documenté une nette amélioration de la qualité de vie. Le travail de revue détaillé publié par Schurch (2006) indique des taux de succès (réduction des épisodes d'incontinence) variant de 67 à 100%, selon les études. Le taux de succès (disparition de l'incontinence lors d'un suivi de 12 semaines) dans la population de Schmid et al. 2006 (100 patients) a été de 80%. Il semble que les chances de succès du traitement soient faibles chez les patients présentant une capacité vésicale maximale (MCBC) faible (<200 ml) et une compliance fortement diminuée, induite par une fibrose. Une durée d'action de 3 à >9 mois est indiquée dans la littérature, la durée d'action moyenne semblant être d'environ 6 mois (résumé dans Schurch, 2006). Schmid et al. ont rapporté le cas de quelques patients toujours asymptomatiques plus d'un an après le traitement. Le taux de réinjection s'élève à l'heure actuelle (2007) dans cette étude à environ 28% (communiqué personnel).

#### **Appendice :**

##### Abréviations :

AUG, Association pour l'urogynécologie

ICS, international continence society

ICSC, intermittent clean self catheterisation

MCBC, maximal cystometric bladder capacity

OAB, overactive bladder

OFSP, Office fédéral de la santé publique

OPAS, Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins

**Littérature :** chez les auteurs

**Date:** 03.09.2007