

ELSEVIER
MASSON

CrossMark

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.comElsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 57 (2014) 302–314

ANNALS
OF PHYSICAL
AND REHABILITATION MEDICINE

Original article / Article original

OnabotulinumtoxinA and multiple sclerosis

OnabotulinumtoxinA et sclérose en plaques

B. Schurch, S. Carda*

Neurology, Service of Physical Medicine and Neurorehabilitation, CHU Vaudois, 5, avenue Pierre-Decker, 1011 Lausanne, Switzerland

Received 19 May 2014; accepted 19 May 2014

Abstract

Lower urinary tract dysfunction is present in two of three patients with multiple sclerosis five years after the diagnosis. Most frequent symptoms are related to neurogenic detrusor overactivity, often associated with detrusor-sphincter dyssynergia. From the end of the 1990s, there is growing evidence that neurogenic detrusor overactivity can be effectively managed by intradetrusorial injections of botulinum toxin type A. This treatment has shown, in different randomised placebo-controlled trials, to be safe and effective on clinical and urodynamic parameters with significant improvement in quality of life. The median duration of effect is in mean nine months. The vast majority of studies have been conducted with onabotulinumtoxinA. The dose of onabotulinumtoxinA commonly used to treat neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis is 200 UI, even if in selected patients lower doses can be preferred. To be considered eligible for treatment, all patients should accept and be instructed to perform clean intermittent self-catheterisation, since the risk of increased post-void residual volume and/or urinary retention after injection is high, especially with 200 UI of onabotulinumtoxinA. However, quality of life and patient satisfaction seem not to be affected by the need of intermittent catheterisation. The risk of urinary infection after the procedure is to be kept in mind, mainly in patients with multiple sclerosis, so that adequate antibiotic prophylaxis is highly recommended.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).**Keywords:** Multiple sclerosis; Botulinum toxin; Type A; Urinary bladder; Overactive; Urinary incontinence

Résumé

Des troubles urinaires du bas appareil sont présents à cinq ans du diagnostic chez les deux tiers des patients avec une sclérose en plaques. Les symptômes les plus fréquents sont liés à l'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène, fréquemment associée à la dyssynergie vésico-sphinctérienne. Dès la fin des années 1990, l'évidence scientifique a montré que l'hyperactivité neurogène du détrusor peut être traitée efficacement par des injections intradétrusoriennes de toxine botulique de type A. Ce traitement a fait ses preuves, dans plusieurs études randomisées contrôlées par placebo, de sécurité et efficacité par rapport aux paramètres cliniques et urodynamiques, avec une amélioration significative de la qualité de vie. La durée d'effet médiane est de neuf mois. La grande majorité des études ont été effectuées avec de l'onabotulinumtoxinA. La dose d'onabotulinumtoxinA normalement utilisée pour traiter l'hyperactivité neurogène du détrusor chez les patients avec une sclérose en plaques est de 200 UI, même si, dans des cas sélectionnés, des doses plus faibles peuvent être choisies. Pour être considéré apte au traitement, chaque patient doit accepter et être instruit à l'auto-cathétérisme intermittent propre, en raison du risque d'augmentation du résidu post-mictionnel et/ou de rétention urinaire, surtout avec une dose de 200 UI d'onabotulinumtoxinA. Néanmoins, la qualité de vie et la satisfaction des patients ne semblent pas être altérés par le besoin de s'auto-sonder. Le risque d'infection urinaire après la procédure doit être considéré, surtout chez les patients avec sclérose en plaques, donc une prophylaxie par antibiotiques est vivement recommandée.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)**Mots clés :** Sclérose en plaques ; Toxine botulique type A ; Vessie hyperactive ; Incontinence urinaire

* Corresponding author.

E-mail address: stefano.carda@chuv.ch (S. Carda).

1. English version

1.1. Introduction

Lower urinary tract dysfunction is a common problem in patients with multiple sclerosis (MS), with a prevalence that is between 32 and 96.8% of patients [1], even if, more generally, a value of 75% is accepted [2].

Urinary symptoms can vary in patients with MS, but usually the most common are urgency, frequency, nocturia and urgency incontinence [1]. However, patients can also present symptoms of altered voiding, like hesitancy and intermittency, which can be present alone or in combination with the previous ones. This is well reflected by urodynamic findings, which shows that detrusor overactivity is the most common sign, present in up to 81% of patients [3]. The second most common finding is detrusor-sphincter dyssynergia (DSD), which is associated to detrusor overactivity in 93% of cases [4,5].

Even if urological complications seem to be less frequent than in patients with traumatic spinal cord injury (SCI), they are not rare, and have been reported in up to 17% of patients [1,3]. It should also be remembered that urological complications are probably the most common cause of hospitalisation in patients with MS [3].

At present time, treatment of detrusor overactivity in patients with MS is still based on anticholinergic drugs, after having assessed the post-micturition residual volume (PVR) [6]. However, anticholinergic drugs often fail to adequately control urinary symptoms or are abandoned due to side effects. Moreover, the evidence for their efficacy in MS is quite poor [7].

In patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO), the use of intradetrusor botulinum toxin type A has proven to be effective in increasing continence, in improving urodynamic parameters and in ameliorating quality of life [8].

Botulinum toxin is a very potent neurotoxin produced by an anaerobic Gram-positive bacterium, *Clostridium botulinum*. It produces seven serotypes, named from A to G, and, from 1981 [9], type A and, later on, type B botulinum toxins have been utilised to treat some medical conditions, starting from strabismus to dystonia, spasticity and neurogenic detrusor overactivity (NDO). In this review, we will focus on the impact of botulinum toxin and, more specifically, of one type, onabotulinumtoxinA (Botox[®], Allergan, Inc. Irvine, CA, USA) in the urological management of patients with multiple sclerosis.

The main mechanism of action of botulinum toxin is the temporary block of the presynaptic release of acetylcholine at the neuromuscular junction. The detailed action of botulinum toxin is beyond the scope of this review and can be found elsewhere [10,11]. Along with this mechanism of action, others have been suggested, with a special focus on its effect on urothelium [12].

Botulinum toxins are marketed under different names in Europe and USA. Different botulinum toxin products are not interchangeable, so, to reduce the risk of dosing errors, in 2009 the FDA required using a generic name.

In the treatment of NDO and DSD in MS, the vast majority of the studies have been conducted with onabotulinumtoxinA, and a clinical comparison of the different formulations is not possible.

A randomised, placebo-controlled, double-blind study [13] and two prospective, observational studies [14,15] conducted with abobotulinumtoxinA (Dysport[®]) have been published in patients with NDO, but were conducted mainly on patients with SCI.

The case of a patient with MS and urinary incontinence due to NDO successfully treated by rimabotulinumtoxinB (Myobloc[®]/Neurobloc[®]) has been published by Dykstra et al. [16]. Afterwards, rimabotulinumtoxinB has been utilised in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [17] in patients with both idiopathic detrusor overactivity (IDO) and NDO, with contrasting results. Authors concluded that excessive diffusion with autonomic side effects would have limited the use of this product to patients who developed tachyphylaxis to botulinum toxin type A. A subsequent, open-label trial showed disappointing results with rimabotulinumtoxinB, in patients with both IDO and NDO, due to the short duration of the effect (less than 10 weeks). Moreover, observed efficacy was present only in patients with IDO [18].

1.2. Studies evaluating the efficacy of onabotulinumtoxinA in MS

At present time, evidence about the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA is mainly provided by well-designed, randomised, placebo-controlled studies, in which authors have evaluated patients with urinary incontinence and NDO from different origin, mainly SCI and MS.

There are few studies that have included only patients with diagnosis of MS and NDO. But all of them are not controlled.

Up to now, only few study evaluated the effect of repeated treatment onabotulinumtoxinA in NDO.

In this review, we will separate available studies on the basis of:

- if the treatment was addressed to reduce NDO or DSD;
- if authors evaluated the short-term or the long-term efficacy.

The results of the available studies will be presented separating findings in:

- urinary incontinence and urodynamic findings;
- quality of life modifications;
- onabotulinumtoxinA and detrusor-sphincter dyssynergia;
- adverse events.

1.2.1. Urinary incontinence and urodynamic findings

From the patient's perspective, incontinence is the most important symptom and all published studies have focused, as primary outcome measure, on the frequency of urinary incontinence episodes.

Schurch et al. published in 2005 the first phase II trial, which was a randomised, double-blind, placebo-controlled study

using onabotulinumtoxinA to treat NDO and urinary incontinence [19]. They recruited 59 patients (53 with SCI and 6 with MS) that were randomised to receive placebo or onabotulinumtoxinA 200 or 300 UI in the detrusor muscle, diluted in 30 ml saline and followed for 24 weeks. Injections were performed using a cystoscope, without anaesthesia, and the trigone was spared.

The authors showed a reduction in the incontinence episodes of approximately 50% in the active treatment groups. The difference, compared to placebo, was significant at 2 and 6 weeks after treatment and, in the 200 UI group, also at 24 weeks after injection.

Patients treated with onabotulinumtoxinA showed a significant increase in the maximum cystometric capacity (MCC), and a decrease in the maximum detrusor pressure during uninhibited bladder contraction (MDP) at all post-treatment time points. Also reflex detrusor volume (RDV) increased in the botulinum toxin groups compared to placebo; moreover, 23 patients did not show any uninhibited detrusor contraction for at least 1 follow-up visit, and among them, 23 were in the onabotulinumtoxinA group.

These results have been replicated in other open-label trials.

Reitz et al. published the first European experience of 200 patients treated with onabotulinumtoxinA for NDO [20]. Among the 200 patients, 11 had MS. All patients received 300 UI of botulinum toxin into the detrusor muscle. Authors found a significant reduction of RDV, MCC and MDP at 12 and 36 weeks after treatment.

Schulte-Baukloh et al. in 2006 recruited 16 patients affected by MS and drug-refractory NDO with incontinence and injected 300 UI of onabotulinumtoxinA in both the detrusor and the striated sphincter (in 14 patients) and the detrusor only in the remaining two [21]. Three hundred UI were diluted in 20 ml of saline. The sphincter received a dose between 50 and 100 UI. Patients were followed at 4 weeks, 3 and 6 months after treatment. Authors declared that this protocol was chosen to reduce the risk of urine retention and subsequent need for self-catheterisation. They found a significant reduction in frequency (night and daytime) and in the use of pads at 4 weeks and at 3 months, but not at 6 months. Also MCC and MDP changed significantly at 4 weeks and 3 months, while for MCC the positive result was not maintained at 6 months. In spite of external sphincter treatment, PVR was significantly increased, passing from 172.67 ± 26.34 ml before treatment to 298.80 ± 41.75 ml after treatment.

Kalsi et al. in 2007 recruited 43 patients with MS and NDO refractory to anticholinergic drugs [22]. They were all treated with 300 UI of onabotulinumtoxinA in the detrusor muscle, diluted in 30 ml saline. All patients had a clinical and urodynamic evaluation before treatment and at 4 and 16 weeks after treatment. The primary endpoint was a reduction of 50% or greater in the number of urgency episodes. Afterwards, patients could ask for a second treatment if symptoms reappeared. Before being considered eligible for a new injection, urodynamic traces needed to be similar to baseline and bladder overactivity present according to a voiding diary.

Eight patients out of 10 achieved the primary endpoint, with a decrease of nearly 80% in the incontinence episodes and an amelioration of MCC of 303% at 4 weeks after treatment, along with a significant reduction of the MDP. These improvements were still present at the 16 weeks follow-up. Interestingly, the mean duration of the beneficial effect was 9.7 months and, of 11.7 months after repeated injections.

Game et al. in 2008 published the results of a prospective, non-randomised trial carried out in 30 patients with NDO (15 patients had MS) who managed the bladder by clean, intermittent self-catheterisation (CISC) and had recurrent urinary tract infections (UTI) [23]. All patients received 300 UI of onabotulinumtoxinA into the detrusor muscle. The number of infections 6 months before and 6 months after treatment was recorded. Authors noted a significant reduction in the number of symptomatic UTI, along with an improvement in MCC, RDV and MDP. In the 3 patients who still had symptomatic UTI after treatment urodynamic parameters did not improve after injection. Authors suggested that the decrease in symptomatic UTI after onabotulinumtoxinA treatment was probably related to the effect of the drug on detrusor overactivity.

Deffontaines-Rufin et al. published their own experience in 71 patients with MS and refractory NDO, all treated with 300 UI of onabotulinumtoxinA in the detrusor muscle [24]. Patients were divided in three groups according to clinical results:

- “full success”: urge urinary incontinence totally disappeared and no evidence of involuntary bladder contractions during urodynamic assessment;
- “improvement”: reduction of 50% of urge urinary incontinence episodes, with improvement of at least 50% in RDV, MCC and a decrease of MDP of at least 50%;
- “total failure”: patients showed unchanged incontinence and/or urodynamic parameters.

After onabotulinumtoxinA treatment, 46% of patients was assigned to group 1 (full success), 31% to group 2 (improvement) and 23% to group 3 (total failure). Authors found that patients who had a disappointing result had longer duration of disease compared to the other two groups.

Most level 1 evidence about the treatment of NDO with onabotulinumtoxinA, however, has been published in the last three years.

In 2011 Herschorn et al. published the results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial conducted in Canada in a group of 57 patients with urinary incontinence due to NDO [25]. The origin of NDO was SCI in 38 patients and MS in the remaining 19. The study was divided in two parts, the first, blinded, in which patients received either onabotulinumtoxinA 300 UI diluted in 30 ml of 0.9% saline or placebo in the detrusor using cystoscopy; patients were then followed up to 36 weeks. Then, patients of both groups were elected to receive onabotulinumtoxinA in the second, open-label part of the study, with a programmed follow-up of 6 months. The primary outcome measure was the number of urinary incontinence

episodes per day at week 6 and secondary outcomes were urodynamic parameters at week 6 and at other time points. Authors found a reduction in urinary incontinence episodes of around 50% at weeks 6 and 24 and of 25% at week 36, which is comparable to what was observed by Schurch et al. [19]. Also urodynamic parameters (RDV, MDP, MCC) improved significantly at weeks 6, and 24, with MDP that was still lower than baseline at week 36.

In 2011 and then in 2012 the results of a large randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Double-Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity [DIGNITY]) were published.

This study was carried out in 63 centres in Europe, North and Latin America, South Africa and Asia Pacific. The first results published by Cruz et al. included data of 275 patients with MS ($n = 154$) and SCI ($n = 121$) with urinary incontinence due to NDO, randomised to receive either placebo ($n = 92$) or onabotulinumtoxinA 200 UI ($n = 92$) or 300 UI ($n = 91$) in the detrusor muscle [26]. The objective was to evaluate the efficacy and safety of the treatment. The study was divided in 2 parts. The modalities of drug administration and study design for the first part was the same of Schurch et al. [19]. For the second part, and at least 12 weeks after the first treatment, patients could request for reinjection. To qualify for reinjection criteria were to have a $<30\%$ reduction of weekly urinary incontinence episodes compared to baseline. Patients who received primarily onabotulinumtoxinA had the same treatment with the same doses, and patients who had placebo were randomised to receive either 200 or 300 UI.

Primary end point was the change from the baseline in the number of urinary incontinence episodes per week (the study was designed to detect a difference of 30% between the active and placebo groups). Then, secondary outcome measures were MCC, MDP, volume per void, detrusor compliance, volume at first involuntary detrusor contraction. The study was not powered for evaluation by aetiology (MS versus SCI).

Data showed a significant reduction in the number of urinary incontinence episodes in both 200 and 300 UI groups, as opposed to placebo, with no difference between the two doses, at 2, 6 and 12 weeks after treatment, confirming Schurch et al. findings [19]. Nearly 40% of patients in the onabotulinumtoxinA groups were fully continent at week 6. There was also a significant improvement in all urodynamic parameters in both active treatment groups compared to placebo, with no meaningful difference between them. The median duration of effect (which was the time to patient-requested retreatment) was of 42.1 weeks for both onabotulinumtoxinA groups as opposed to 13.1 weeks for the placebo group.

After the second cycle of treatment, results were substantially repeated, with significant improvements in the number of urinary incontinence episodes and urodynamic parameters at 6 weeks.

The DIGNITY study program included also the second study, carried out in 85 centres and published in 2012 by Ginsberg et al. [27]. This is the largest randomised, placebo-controlled, double-blind study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence in patients with NDO. The design,

inclusion and exclusion criteria were the same of the study by Cruz et al. [26]. Also primary and secondary end points were the same. In this study, authors included 416 patients (227 with MS and 189 with SCI), which were followed for 52 weeks. Of them, 329 (79%) completed the 52-week study.

This study showed again at week 6 a significant reduction in the number of urinary incontinence episodes in the treatment groups but not in the placebo group, which was slightly higher than previously reported (-30 , -67 and -74% change from baseline for the placebo, for the 200 and 300 UI groups, respectively), with no difference between the active treatment groups. This study confirmed also the results of Schurch et al. [19] and those of Cruz et al. [26] about urodynamic improvements after onabotulinumtoxinA treatment. The median time to patient request for another treatment was significantly higher in the onabotulinumtoxinA groups compared to placebo (92, 256 and 254 days for the placebo, the 200 and the 300 UI respectively), as the median time for requalification for a new treatment (96, 295 and 337 days for the placebo, the 200 and the 300 UI respectively). Similar results were obtained in patients with MS and SCI.

The efficacy of onabotulinumtoxinA on repeated injections was evaluated by Gaillet et al. [28] that showed in a group of 31 patients (10 of them had MS) that the effect of the drug on the reduction of episodes of urinary incontinence and at urodynamic level was maintained up to 5 years. Previously, other authors have reported results of repeated intradetrusor onabotulinumtoxinA treatment for NDO [15,29]. Only few patients with MS were included (4/66 patients in the paper by Grosse et al. and 2/20 patients in that of Reitz et al.). However, both studies showed that the efficacy of the treatment was maintained over time, with 17 patients that had at least 4 treatments in a study [15] and 20 that had at least 5 treatments in the other [29].

1.2.2. Quality of Life (QoL)

Randomised, placebo-controlled studies have demonstrated that the treatment of NDO with onabotulinumtoxinA significantly improve QoL in patients with SCI and MS. This has been first shown by Schurch et al. [19]; in this study, QoL was evaluated with the Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL); patients in either 200 or 300 UI groups showed a meaningful improvement at all time points, maintained throughout the 24 study weeks. The complete results have been published thereafter [30], and data regarding the three subscales of I-QOL (avoidance and limiting behaviour, psychosocial impact and social embarrassment) presented. In the 300 UI group total and all subscale scores improved significantly compared to placebo at weeks 6, 12, 18 and 24, whereas patients in the 200 UI group had the same results except for Psychosocial Impact and Social Embarrassment Score at 24 weeks.

These results have been strongly confirmed by subsequent randomised, placebo-controlled trials [25–27], even if QoL was considered as a secondary outcome.

Other open-label studies have specifically evaluated QoL as a primary outcome measure.

Kalsi et al. in two studies evaluated QoL after onabotulinumtoxinA treatment for detrusor overactivity [22,31]. In the first study [31], they assessed 48 patients, of whom 32 had NDO (and among them, 24 had MS), while 16 had IDO. Patients with NDO were treated with 300 UI of onabotulinumtoxinA and those with IDO with 200 UI. Even if, after treatment, 29 patients with NDO and 2 out of 16 with IDO had to perform CISC to empty bladder (respectively they were 14 in the NDO and 0 in the IDO group before treatment), QoL, evaluated by the Urinary Distress Inventory (UDI) and the Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) was improved, at both 4 and 16 weeks after treatment.

In the second study [22] performed on a group of 43 patients with MS, treated with onabotulinumtoxinA for NDO, Kalsi et al. again showed a significant improvement in QoL, measured by the same assessment tools.

The results of these two studies suggest that the need for de novo CISC had a less impact than the relief from the symptoms of urgency on a base of one or maximum two treatments.

Khan et al. addressed the question if the improvement in QoL would have persisted also in the longer term. They published the results of a prospective, open-label study done in 137 patients with MS and NDO over 8 years [32]. Patients had been treated with 300 UI of onabotulinumtoxinA in the detrusor muscle, 6 times. The indication to repeat the treatment was the reoccurrence of symptoms with presence of detrusor overactivity during urodynamic evaluation. Of 137 patients, 99 returned for a second treatment, 47, 25, 14 and 5 returned for the treatments 3 to 6. Median interval between treatments was nearly 13 months. All patients had an evaluation of QoL using the UDI and the IIQ, at 4 and 16 weeks after each treatment. Results show that both scores had a significant improvement after each treatment. In this study, 76% of patients were completely continent 4 weeks after treatment, compared to 17% before treatment. Even if 95% of patients had to void bladder by CISC (65% before treatment), the improvement in QoL outweighed this adverse event.

1.2.3. OnabotulinumtoxinA and detrusor-sphincter dyssynergia

There is much less evidence about the effect of onabotulinumtoxinA in the striated sphincter in patients with MS. Gallien et al. published a randomised, placebo-controlled, double-blind study of the effects of onabotulinumtoxinA on DSD in patients with MS [33]. Authors recruited 86 patients with MS and randomised the group to receive either 100 UI of onabotulinumtoxinA diluted in 4 ml of 0.9% saline or placebo into the striated sphincter, using a coaxial needle during electromyography. The primary outcome measure was the PVR at 1 month after treatment. Other urodynamic variables (among them MDP, maximal urethral pressure, closure urethral pressure, MCC) were analysed. Also obstructive symptoms, pollakiuria, urgency, incontinence, voiding volume and International Prostatism Symptoms Score were recorded. Evaluations were done before and at 1, 2, and 3 months after treatment. No reduction in the PVR after treatment, and no amelioration of obstructive symptoms were observed after

treatment as compared to placebo, even if patients treated with onabotulinumtoxinA showed at 1 and 2 months after treatment an increase in the voiding volume and a reduction in the MDP and in the maximal and closure urethral pressure.

1.2.4. Adverse events

After onabotulinumtoxinA treatment in the detrusor muscle, the main adverse events that have been reported in literature are urinary tract infections and urinary retention.

Urinary tract infections (UTI) have been reported in a significant proportion of patients after both onabotulinumtoxinA and placebo treatment. The proportion of UTI vary between studies: Schurch et al. [19] found a prevalence between 14.3% (placebo group) and 31.6% (200 UI group), Herschorn et al. [25] reported that 55% of patients in the placebo group and 57% of those in the onabotulinumtoxinA 200 UI group had UTI. Cruz et al. [26] showed a frequency of UTI of 22.2–38.2% of patients. In the largest trial, performed by Ginsberg et al., the frequency of UTI was between 18 and 28% during the first 12 weeks, and of 34–50% during the entire first, blinded, part of the study.

Frequency of UTI did not significantly differ among placebo and onabotulinumtoxinA groups, except in the largest study [27]; authors found a similar incidence of UTI in all groups in the SCI population but a higher incidence in the patients with MS that received onabotulinumtoxinA. However, it should be noted that in all these studies the adverse event term of UTI did not distinguish between symptomatic and asymptomatic UTI, because it was primarily based on a positive urine culture. Clinicians and patients should be aware that symptomatic UTI is a very common condition among patients with NDO, affecting 29 to 36% of patients, as evident from a large study on 46,000 patients [34].

At present time, no evidence exists about antibiotic prophylaxis of UTI before and after onabotulinumtoxinA intradetrusor injections, even if it seems to be a common practice among clinicians [35]. Mouttalib et al. [36] in a case series reported an incidence of UTI in 7.1% (3 out of 42 patients) in the first week after onabotulinumtoxinA treatment in patients with NDO of different origin. Based on this data and their experience, they recommended an antibiotic prophylaxis after the procedure. Many injectors also accept this point of view.

Urinary retention can be partially considered as a logical consequence of the inhibitory effect of onabotulinumtoxinA on the detrusor muscle contraction. Urinary retention is reflected by the increase in the PVR. At present time, a consensus does not exist about at which volume CISC should be initiated. However, an upper limit of the PVR of 100 ml is considered in the UK guidelines as an indication to start CISC in patients with MS [6]. It should be remembered that patients with MS are frequently reluctant to start catheterisation and/or can have sensory, cerebellar and visual disturbances that may prevent or make difficult CISC.

The proportion of patients that required CISC to void the bladder varies in the different studies. Kalsi et al. [31] reported that 88% of patients with NDO required CISC after

onabotulinumtoxinA treatment. In a subsequent study [22] done on patients with MS, by which 65% were performing CISC before treatment, all but 1 patient (out of 43) needed catheterisation after injection.

Similarly, Khan et al. [32] reported that the proportion of subjects that relied on CISC to void the bladder passed from 65% before treatment to 95% after treatment.

Similarly, Ginsberg et al. [27] showed that, out of 60% of patients who did not catheterise before treatment, 42% of those treated with 300 UI of onabotulinumtoxinA, 35% of those that received 200 UI and 10% of those who had placebo initiated catheterisation. It should be pointed out that, as the protocol had no defined PVR at which to initiate CISC, initiating catheterisation due to urinary retention was based on investigator assessment. This result can be read in different ways: the most obvious is that patients with NDO who are treated with onabotulinumtoxinA frequently need to start CISC, but also that a relevant proportion of patients with NDO have the indication to start CISC.

Finally, to reduce the risk of urinary retention, Mehnert et al. [37] performed a study including 12 patients with MS and NDO who were treated with only 100 UI of onabotulinumtoxinA into the detrusor muscle, diluted in 10 ml of saline 0.9%. The objective was to assess if this dose was sufficient to control symptoms and to avoid urinary retention. Their results showed that 100 UI of onabotulinumtoxinA was able to ameliorate urodynamic parameters (MCC, FDV and MDP) and urgency at 12 weeks, while the control of urinary incontinence was only significant at 6 weeks after treatment and not at 12 weeks. Moreover, even if CISC was necessary only in 2 patients (and one needed a suprapubic catheter), PVR significantly increased. In this study, the need for CISC was based on symptoms instead of a certain volume of PVR. Authors concluded that 100 UI onabotulinumtoxinA are effective in reducing urgency and frequency and in ameliorating urodynamic parameters in MS patients, but cannot completely avoid the risk of utilising CISC.

1.3. Conclusions

OnabotulinumtoxinA has shown clearly to be an effective and well-tolerated treatment for NDO in patients with MS. Even if, at present time, randomised controlled trials have included both patients with SCI and MS, there is no evidence that these two populations have different responses to the treatment of NDO, with a reported efficacy between 75 and 90% [19,25–27]. Moreover, the largest randomised trial has included mainly patients with MS [27].

The dose of onabotulinumtoxinA most frequently utilised in open-label trials is 300 UI, even if data from randomised controlled trials show that 200 UI have the same efficacy and duration.

This dose is currently recommended in some countries, as USA, France, UK, Switzerland and Italy. However, treatment should be tailored on client's needs, and in some patients with MS who still void spontaneously and have some reticence to perform CISC could be started with 100 UI, keeping in mind

that the result can be shorter and that urinary retention cannot be completely avoided.

Since urinary retention after onabotulinumtoxinA treatment for NDO is frequently seen, to be eligible for treatment, all patients with MS should be instructed to CISC.

Duration of the effect of detrusor injection for NDO in patients with MS is superimposable to that seen in SCI patients with NDO, and is of about 9 months.

From a technical point of view, onabotulinumtoxinA treatment for NDO can be done under local, spinal or general anaesthesia. We generally recommend local anaesthesia (30–50 ml of 2% lidocaine in 8.4% bicarbonate sodium solution instilled into the bladder for 10 minutes before injection, preceded by intraurethral 2% lidocaine jelly); a 4-mm flexible needle can ease the procedure (ex. Bonee[®], Coloplast, Sweden or Injekt Cysto[®], Cook Medical, Bloomington IN, USA).

Up to now, evidence about long-term efficacy of onabotulinumtoxinA for NDO in patients with MS is still limited. Further studies should address this important point, mainly in patients that are prone to neurological and functional deterioration with the progression of the disease.

Disclosure of interest

Brigitte Schurch has received research grants and speech honoraria from Allergan, Astellas and Pfizer.

Stefano Carda has no conflict of interest to declare.

2. Version française

2.1. Introduction

Des troubles urinaires du bas appareil sont présents chez un grand nombre de patients atteints de la sclérose en plaques (SEP) avec une prévalence s'élevant à 32 à 96,8 % des patients [1], même si de manière plus générale, l'estimation avoisine les 75 % [2].

Les symptômes du bas appareil urinaire chez les patients atteints de SEP sont variés, mais généralement les plus fréquents sont l'urgenteurie, la pollakiurie, la nycturie et l'incontinence urinaire [1]. Cependant, les patients peuvent également présenter des symptômes de dysurie, dont le jet hésitant et le jet haché, qui peuvent se manifester seuls ou conjointement avec les autres symptômes. De tels constats sont reflétés dans les résultats urodynamiques, qui montrent que l'hyperactivité détrusorienne est l'un des signes les plus courants, car elle est présente chez jusqu'à 81 % des patients [3]. Le deuxième signe le plus courant est la dyssynergie vésico-sphinctérienne (DVS), qui est associée à l'hyperactivité détrusorienne dans 93 % des cas [4,5].

Même si des complications urologiques semblent moins fréquentes que chez les patients souffrant de lésions de la moelle épinière (LME), elles sont loin d'être rares, ayant été constatées chez jusqu'à 17 % des patients [1,3]. Il faut se rappeler que les complications urologiques représentent probablement la raison la plus courante d'hospitalisation de patients atteints de SEP [3].

À l'heure actuelle, le traitement de l'hyperactivité détrusorienne chez les patients atteints de SEP repose encore sur les médicaments anticholinergiques, qui sont utilisés suite à l'évaluation du volume résiduel post-mictionnel (VRP) [6]. Cependant, les traitements anticholinergiques échouent souvent à contrôler efficacement les symptômes urinaires ou sont abandonnés à cause d'effets secondaires. D'autre part, les preuves de leur efficacité en cas de SEP sont tout sauf convaincantes [7].

Chez les patients souffrant d'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN), l'utilisation par injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A s'est montrée efficace en améliorant la continence, les paramètres urodynamiques et la qualité de vie [8].

La toxine botulique est une neurotoxine très puissante produite par une bactérie anaérobie Gram-positif, *Clostridium botulinum*. Elle produit sept sérotypes (A à G) ; dès 1981 [9], les toxines botuliques de type A et, plus tard, de type B, ont été utilisées pour traiter des troubles médicaux dont le strabisme, la dystonie, la spasticité et l'hyperactivité neurogène du détrusor (HND). Dans cette revue, nous allons mettre l'accent sur l'impact de la toxine botulique et, plus spécifiquement, sur un sous-type, l'onabotulinumtoxinA (Botox[®], Allergan, Inc. Irvine, CA, États-Unis) dans le traitement des patients atteints de la sclérose en plaques.

Le principal mécanisme d'action de la toxine botulique est le blocage temporaire de la libération présynaptique de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Les détails de l'action dépassent le cadre du présent rapport et sont rapportés ailleurs [10,11]. D'autres mécanismes d'action ont également été évoqués, dont spécifiquement l'effet de la toxine botulique sur l'urothélium [12].

Les toxines botuliques ont été commercialisées sous différents noms en Europe et aux États-Unis. Puisque les différents produits à base de toxine botulique ne sont interchangeables, c'est en vue de diminuer le risque d'erreurs de dosage qu'en 2009 la FDA a imposé l'utilisation d'un nom générique.

Dans le traitement de l'HND et de la DVD dans la SEP, la grande majorité des études ont été conduites avec l'onabotulinumtoxinA, et une comparaison clinique des différentes formulations n'est pas possible.

Une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo [13] et deux études observationnelles prospectives [14,15] conduites avec l'abobotulinumtoxinA (Dysport[®]) évoquant les cas de patients avec HND ont été publiées, mais elles concernaient principalement des patients avec LME.

Le cas d'un patient, atteint de SEP et incontinence urinaire due à l'HND et dont le traitement par la rimabotulinumtoxinB (Myobloc[®]/Neurobloc[®]) a été réussi, a fait l'objet d'une publication par Dykstra et al. [16]. Par la suite, la rimabotulinumtoxinB a été utilisée dans un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo [17] chez des patients souffrant à la fois d'hyperactivité idiopathique du détrusor (HID) et d'HND, et les résultats ont été contrastés. Les auteurs en ont conclu que la diffusion excessive avec effets secondaires autonomes aurait limité l'utilisation de ce produit à des patients

ayant développé de la tachyphylaxie à la toxine botulique de type A. Subséquemment, un essai ouvert utilisant la rimabotulinumtoxinB chez des patients souffrant à la fois d'HID et d'HND a donné des résultats décevants à cause de la courte durée de l'effet (mois de 10 semaines). Qui plus est, il n'y avait d'efficacité observée que chez les patients souffrant d'HID [18].

2.2. Les études évaluant l'efficacité de l'onabotulinumtoxinA dans les cas de SEP

À l'heure actuelle, les preuves de l'efficacité et de l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA proviennent principalement d'études randomisées et contrôlées par placebo bien conçues, dans lesquelles les auteurs ont étudié des patients souffrant d'incontinence urinaire et d'HND de causes différentes, dont notamment la LME et la SEP.

Il n'existe que peu d'études n'incluant que des patients diagnostiqués avec SEP ou HND, et elles ne sont pas toutes contrôlées.

Et jusqu'à présent, peu d'études ont évalué l'effet de l'utilisation répétée de l'onabotulinumtoxinA dans le traitement de l'HND.

Les résultats des études disponibles vont être présentés dans les quatre sections suivantes :

- l'incontinence urinaire et les résultats urodynamiques ;
- les modifications de la qualité de vie ;
- l'onabotulinumtoxinA et la dyssynergie vésico-sphinctérienne ;
- les événements indésirables.

2.2.1. L'incontinence urinaire et les résultats urodynamiques

De la perspective du patient, l'incontinence est le symptôme le plus important, et toutes les études publiées ont utilisé comme critère primaire d'efficacité la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire.

Schurch et al. ont publié en 2005 le premier essai phase II, qui était une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo utilisant l'onabotulinumtoxinA comme traitement de l'HND et de l'incontinence urinaire [19]. Ils ont recruté 59 patients (53 avec LME et 6 avec SEP) qui étaient randomisés pour recevoir une injection soit du placebo soit de l'onabotulinumtoxinA (200 ou 300 UI dilués dans 30 mL de solution saline) dans le muscle détrusorien. Les injections étaient réalisées en utilisant un cystoscope, sans anesthésie et en épargnant le trigone. Les patients étaient suivis pendant 24 semaines.

Les auteurs ont constaté une diminution des épisodes d'incontinence avoisinant les 50 % dans les groupes de traitement actif. Par comparaison au placebo, la différence était significative à 2 et à 6 semaines après le traitement mais aussi, dans le groupe 200 UI, à 24 semaines après l'injection.

Les patients traités avec l'onabotulinumtoxinA ont fait apparaître une hausse significative de la capacité cystométrique maximale (CCM) et une baisse de pression maximale du détrusor (PMD) pendant les contractions incontrôlées de la

vessie à chaque point dans le temps après le traitement. Par comparaison au placebo le volume de la contraction réflexe du détrusor (VRD) était en augmentation dans des groupes traités par toxine botulique ; en outre, des 23 patients n'ayant pas fait apparaître la moindre contraction incontrôlée de la vessie pendant au moins une visite de suivi, tous faisaient partie du groupe onabotulinumtoxinA.

Ces résultats ont été reproduits dans d'autres essais ouverts.

Reitz et al. ont publié la première expérience européenne de 200 patients traités avec l'onabotulinumtoxinA pour l'HND [20]. Parmi les 200 patients, 11 étaient atteints de SEP. Tous les patients avaient reçu une injection de 300 UI de toxine botulique dans le muscle détrusorien. Les auteurs ont constaté une réduction significative du VRD, de la CCM et de la PMD à 12 et à 36 semaines après le traitement.

En 2006, Schulte-Baukloh et al. ont recruté 16 patients atteints de SEP et souffrant d'HND réfractaire au traitement médical et d'incontinence. Ils ont injecté 300 UI de l'onabotulinumtoxinA dans le détrusor et le sphincter strié de 14 patients et dans le détrusor seulement des 2 autres [21]. Les 300 UI étaient dilués dans 20 mL de solution saline. Une dose de 50 à 100 UI était administrée dans le sphincter. Les patients étaient suivis à 4 semaines, à 3 et à 6 mois après le traitement. Les auteurs ont affirmé que ce protocole avait été choisi afin de diminuer le risque de rétention d'urine et le besoin subséquent d'auto-cathétérisme. Ils ont relevé une réduction significative de pollakiurie (diurne et nocturne) et dans l'utilisation de serviettes d'incontinence à 4 semaines et à 3 mois, mais pas à 6 mois. La CCM et la PMD ont été modifiées significativement à 4 semaines et à 3 mois ; pour la CCM, ce résultat positif n'était pas maintenu à 6 mois. Et malgré le traitement du sphincter externe, le VRP était en hausse significative, de $172,67 \pm 26,34$ mL avant le traitement à $298,80 \pm 41,75$ mL après le traitement.

En 2007, Kalsi et al. ont recruté 43 patients atteints de SEP et souffrant d'HND réfractaire aux médicaments anticholinergiques NDO [22]. Tous ont reçu une injection de 300 UI de l'onabotulinumtoxinA dans le détrusor, les 300 UI étant dilués dans 30 mL de solution saline. Tous les patients ont eu un bilan urodynamique et clinique avant le traitement et à 4 et à 16 semaines après le traitement. Le critère d'efficacité primaire était une diminution d'au moins 50 % dans le nombre d'épisodes d'urgenterie. Par la suite, en cas de réapparition de symptômes, les patients pouvaient demander un deuxième traitement. Or avant qu'ils ne soient considérés comme éligibles à un nouveau traitement, les paramètres urodynamiques devaient être similaires à l'hyperactivité vésicale constatée au départ selon un catalogue mictionnel.

Huit patients sur dix ont rempli le critère d'efficacité primaire, avec notamment une baisse de près de 80 % des épisodes d'incontinence et une amélioration de la CCM s'élevant à 303 % à 4 semaines après le traitement et une réduction significative de la PMD. De telles améliorations étaient encore présentes lors du suivi à 16 semaines. De manière intéressante, la durée moyenne de l'effet bénéfique s'élevait à 9,7 mois après l'injection initiale, et à 11,7 mois après des injections répétées.

En 2008, Game et al. ont publié les résultats d'un essai prospectif non randomisé réalisé chez 30 patients souffrant d'HND (dont 15 patients atteints de SEP), qui géraient la fonction vésicale avec l'auto-cathétérisme intermittent aseptique (ACIA) et avaient des infections récurrentes des voies urinaires (IVU) [23]. Tous les patients ont reçu une injection de 300 UI de l'onabotulinumtoxinA dans le muscle détrusorien. Le nombre d'infections à 6 mois avant et à 6 mois après le traitement était enregistré. Les auteurs ont constaté une réduction significative dans le nombre d'IVU symptomatiques (SIVU) et une amélioration au niveau de la CCM, du VRD et de la PMD. Chez les 3 patients qui souffraient encore de SIVU après le traitement, les paramètres du bilan urodynamique n'amélioraient pas à la suite de l'injection. Les auteurs ont suggéré que la baisse des SIVU après le traitement par onabotulinumtoxinA était probablement liée aux effets qu'avait le médicament sur l'hyperactivité du détrusor.

Deffontaines-Rufin et al. ont publié un rapport sur leur expérience chez 71 patients atteints de SEP et souffrant d'HND ; tous étaient traités avec une injection de 30 mL de l'onabotulinumtoxinA dans le muscle du détrusor [24]. Les patients étaient répartis en trois groupes selon les résultats cliniques :

- « succès total » : l'incontinence urinaire par urgenterie a totalement disparu et des contractions vésicales involontaires ne sont pas parues pendant le bilan urodynamique ;
- « amélioration » : une baisse d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie, avec amélioration d'au moins 50 % de la RDV et une baisse d'au moins 50 % de la CCM et de la PMD ;
- « échec total » : les paramètres d'incontinence et/ou urodynamiques du patient sont restés inchangés.

Subséquemment au traitement avec l'onabotulinumtoxinA, 46 % des patients ont été affectés au groupe 1 (succès total), 31 % au groupe 2 (amélioration) et 23 % au groupe 3 (échec total). Les auteurs ont constaté que les patients dont les résultats étaient décevants avaient une plus longue durée de maladie que ceux des deux autres groupes.

Cependant, la plupart des preuves de niveau 1 concernant le traitement de l'HND n'ont été publiées que lors des trois dernières années.

En 2011, par exemple, Herschorn et al. ont publié les résultats d'un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo qui a été conduit au Canada avec un groupe de 57 patients qui souffraient d'incontinence urinaire due à l'HND [25]. Cette hyperactivité était causée chez 38 patients par une LME et chez les 19 autres par la SEP. L'étude était divisée en deux parties ; dans la première partie, qui était à l'insu, les patients recevaient soit l'onabotulinumtoxinA, les 300 UI étant dilués dans 30 mL de solution saline à 0,9 %, soit un placebo par injection dans le détrusor et avec la cystoscopie ; le suivi des patients a duré jusqu'à 36 semaines. Par la suite, certains patients des deux groupes étaient sélectionnés pour recevoir l'onabotulinumtoxinA dans la partie ouverte de l'étude, le suivi étant programmé pour 6 mois. Le critère primaire d'efficience

était le nombre d'épisodes par jour d'incontinence urinaire, et le critère secondaire d'efficacité était centré sur les paramètres urodynamiques à la semaine 6 et à d'autres points dans le temps. Les auteurs ont constaté une diminution des épisodes d'incontinence urinaire s'élevant à environ 50 % aux semaines 6 et 24 et à 25 % à la semaine 36, ce qui est comparable aux résultats observés par Schurch et al. [19]. En outre, les paramètres urodynamiques (CCM, VRD, PMD) avaient amélioré de manière significative aux semaines 6 et 24, et à la semaine 36 la PMD était toujours inférieure à son niveau au départ.

En 2011 et en 2012, les résultats d'un important essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo (Double-Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity [DIGNITY]) ont été publiés.

Cette étude était conduite dans 63 centres en Europe, en Amériques du Nord et Latine, en Afrique du Sud et en Asie Pacifique. Les premiers résultats publiés par Cruz et al. comprenaient des informations sur 275 patients atteints de SEP ($n = 154$) ou de LME ($n = 121$) avec incontinence urinaire due à l'HND ; ils étaient randomisés pour recevoir soit le placebo ($n = 92$) soit l'onabotulinumtoxinA à 200 UI ($n = 92$) ou à 300 UI ($n = 91$) par injection dans le muscle du détroleur [26]. L'objectif consistait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement. L'étude était divisée en deux parties. Les modes d'administration des médicaments et le modèle d'étude de la première partie étaient identiques à ceux de Schurch et al. [19]. Dans la deuxième partie, 12 semaines minimum après le premier traitement, les patients pouvaient demander une réinjection. Afin d'être qualifié pour la réinjection, il fallait avoir une diminution de < 30 % des épisodes par semaine d'incontinence urinaire par rapport aux données initiales. Les patients qui avaient principalement reçu l'onabotulinumtoxinA recevaient le même traitement aux mêmes doses, et les patients qui avaient reçu le placebo étaient randomisés pour recevoir soit 200 UI soit 300 UI.

Le critère primaire d'efficacité était le changement par rapport aux données initiales du nombre d'épisodes par semaine d'incontinence urinaire, l'étude ayant été conçue pour détecter une différence de 30 % entre le groupe actif et le groupe placebo. Les critères secondaires d'efficacité étaient la CCM, la PMD, le volume mictionnel moyen, la complaisance du détroleur, et le volume lors de la contraction détrosorienne involontaire initiale. L'étude n'était pas conçue pour réaliser une évaluation par étiologie (SEP versus LME).

Les résultats ont fait apparaître une diminution significative du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire dans les groupes UI (200 et 300) par comparaison avec le placebo, avec aucune différence entre les deux doses, à 2, à 6 et à 12 semaines après le traitement, ce qui confirmait les résultats de Schurch et al. [19]. Près de 40 % des patients dans les groupes onabotulinumtoxinA étaient entièrement continents à la semaine 6. Il y avait également une amélioration significative par rapport à tous les paramètres urodynamiques et par comparaison avec le placebo dans les deux groupes de traitement actif et sans différence significative entre ceux-ci. La durée moyenne d'effet, qui était le laps de temps jusqu'au retraitement demandé par le patient,

était de 42,1 semaines pour les deux groupes onabotulinumtoxinA et de 13,1 semaines pour le groupe placebo.

Après le deuxième cycle de traitement, les résultats étaient en majeure partie répétés, et il y avait une amélioration significative à 6 semaines par rapport au nombre d'épisodes d'incontinence urinaire et aux paramètres urodynamiques.

Le programme DIGNITY comprenait également une deuxième étude qui concernait 85 centres et faisait l'objet en 2012 d'une publication par Ginsberg et al. [27]. C'est la plus grande étude randomisée, à double insu et contrôlée avec placebo de l'onabotulinumtoxinA comme traitement d'incontinence urinaire chez des patients HND. Tant la conception que les critères d'inclusion et d'exclusion et les critères primaire et secondaire d'efficacité étaient les mêmes que ceux qui avaient été utilisés dans l'étude par Cruz et al. [26]. Étaient inclus, 416 patients (227 SEP et 189 LME) suivis pendant 52 semaines et dont 329 (79 %) ont participé jusqu'à la fin des 52 semaines.

Encore une fois, les résultats ont fait apparaître à la semaine 6 une diminution significative et un peu plus importante que dans les rapports précédents du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire dans les deux groupes de traitement mais pas dans le groupe placebo (–30, –67 et –74 % de changement à partir du début respectivement pour le groupe placebo et pour les groupes 200 et 300 UI), sans aucune différence entre les deux groupes de traitement actif. Cette étude a également confirmé les résultats de Schurch et al. [19] et de Cruz et al. [26] sur les améliorations sur le plan urodynamique après le traitement avec l'onabotulinumtoxinA. Le laps de temps médian entre la demande du patient d'un nouveau traitement était significativement plus élevé dans les groupes onabotulinumtoxinA par comparaison avec le placebo (92, 256 et 254 jours respectivement pour le groupe placebo et pour les groupes 200 et 300 UI). Des résultats similaires étaient obtenus chez les patients SEP et les patients LME.

L'efficacité d'injections répétées de l'onabotulinumtoxinA a été évaluée par Gaillet et al. [28], qui ont démontré dans un groupe de 31 patients, dont 10 étaient atteints de SEP, que l'effet du médicament par rapport à la diminution d'épisodes d'incontinence urinaire et au niveau urodynamique était maintenu jusqu'à 5 ans. Auparavant, d'autres auteurs avaient publié leurs résultats sur le traitement par injection intradétrusorienne répétée de l'onabotulinumtoxinA en cas d'HND [15,29]. Très peu de patients atteints de SEP étaient inclus (4/66 patients dans le papier de Grosse et al. et 2/20 patients dans celui de Reitz et al.). Cependant, les deux études ont démontré que l'efficacité du traitement a été maintenue pendant un long laps de temps, avec 17 patients ayant eu au moins 4 traitements dans l'une des études [15] et 20 ayant eu au moins 5 traitements dans l'autre [29].

2.2.2. Les modifications de la qualité de vie (QdV)

Des études randomisées et contrôlées par placebo ont démontré que le traitement de l'HND avec l'onabotulinumtoxinA améliore significativement la qualité de vie chez les patients LME et SEP. Cette affirmation a été justifiée par Schurch et al. [19] ; dans leur étude, la QdV a été évaluée par l'Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL) ; les

patients dans les groupes 200 et 300 UI ont fait apparaître une amélioration significative à tous les points dans le temps, et cette amélioration a été maintenue tout le long des 24 semaines de l'étude. Par la suite, les résultats complets ont été publiés [30], et les données concernant les trois sous-échelles du questionnaire (Comportement d'évitement/limitatif, Répercussions psycho-sociales et Gêne sociale) ont été présentées. Dans le groupe 300 UI, les scores globaux et des sous-échelles étaient en nette amélioration par comparaison avec le placebo aux semaines 6, 12, 18 et 24, alors que les patients du groupe 200 UI obtenaient les mêmes résultats, exception faite des scores « répercussions psycho-sociales » et « gêne sociale » à 24 semaines.

Ces résultats ont été corroborés dans des essais randomisés et contrôlés par placebo subséquents [25–27] ; cela dit, la QdV était un critère secondaire d'efficacité.

D'autres études ouvertes ont évalué la QdV de manière plus spécifique, car elle figurait comme critère primaire d'efficacité.

Dans deux études, Kalsi et al. ont évalué la QdV après traitement par injection de l'onabotulinumtoxinA d'hyperactivité du détrusor [22,31]. Dans la première étude [31], ils ont évalué 48 patients, dont 32 souffraient d'HND (parmi les 32, 24 étaient atteints de SEP), alors que 16 souffraient d'HID. Les patients HND étaient traités avec 300 UI d'onabotulinumtoxinA et les patients HID avec 200 UI. Même si, après le traitement, 29 patients HND et 2 des 16 patients HID devaient effectuer l'ACIA afin de vider la vessie (avant le traitement, il y en avait respectivement 14 dans le groupe HND et 0 dans le groupe HID), la QdV telle qu'est évaluée par la Urinary Distress Inventory (UDI) et l'Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) faisait apparaître une amélioration à 4 et à 16 semaines après le traitement.

Dans la deuxième étude [22], dans laquelle 43 patients atteints de SEP étaient traités pour HND avec l'onabotulinumtoxinA, Kalsi et al. ont encore fait apparaître une amélioration significative de la QdV, qui était mesurée avec les mêmes outils d'évaluation.

Les résultats des deux études suggèrent que l'impact du recours nécessaire et parfois nouveau à l'ACIA était moins important que le soulagement des symptômes d'urgenterie apporté à partir d'un ou de deux traitements maximum.

Khan et al. ont abordé la question suivante : est-ce que l'amélioration de la qualité de vie aurait persisté à plus long terme ? Ils ont publié leurs résultats dans une étude prospective ouverte réalisée pendant plus de 8 ans auprès de 137 patients SEP avec HND [32]. Les patients avaient été traités six fois avec des injections de 300 UI de l'onabotulinumtoxinA dans le muscle détrusorien. L'indication de répéter le traitement était la récurrence de symptômes avec hyperactivité du détrusor pendant le bilan urodynamique. Des 137 patients, 99 sont revenus pour le deuxième traitement, et 47, 25, 14 et 5 sont revenus pour les traitements 3 à 6. L'intervalle médian entre les traitements s'élevait à près de 13 mois. Tous les patients ont eu une évaluation de la QdV à l'aide de l'UDI et l'IIQ à 4 et à 16 mois après chaque traitement. Les résultats font ressortir une amélioration significative des deux scores après chaque traitement. Soixante-seize pour cent des patients étaient

totallement continents 4 semaines après le traitement, alors qu'avant le traitement, seulement 17 % l'étaient. Même si 95 % des patients avaient eu à vider leur vessie à l'aide de l'ACIA (65 % avant le traitement), l'amélioration de la QdV semblait largement compenser cet événement indésirable.

2.2.3. *L'onabotulinumtoxinA et la dyssynergie vésico-sphinctérienne*

Les preuves de l'effet de l'onabotulinumtoxinA dans le sphincter strié de patients atteints de SEP sont bien moins nombreuses. Gallien et al. ont publié une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo consacrée aux effets de l'onabotulinumtoxinA sur la DVS de patients atteints de SEP [33]. Les auteurs ont recruté 86 de ces patients et randomisé le groupe pour qu'ils reçoivent une injection dans le sphincter strié soit de 100 UI de l'onabotulinumtoxinA dilué en 4 mL de solution saline à 0,9 % soit du placebo. Pendant l'électromyographie, une aiguille coaxiale a été utilisée. Le critère primaire d'efficacité était le VRP à un mois après le traitement. D'autres variables urodynamiques, dont la PMD, la pression urétrale maximale, la pression urétrale de clôture maximale et la CCM, ont été analysées. En outre, les symptômes d'obstruction, la pollakiurie, l'urgenterie, l'incontinence, le volume mictionnel et l'International Prostatism Symptoms Score ont été enregistrés. Des évaluations ont été effectuées à 1, à 2 et à 3 mois après le traitement. Aucune réduction du VRP n'était observée après le traitement, et aucune amélioration des symptômes obstructifs n'était observée par comparaison avec le placebo, même si les patients traités avec l'onabotulinumtoxinA ont fait apparaître à 1 et 2 mois après le traitement une hausse du volume mictionnel et une baisse de la PMD, de la pression urétrale maximale et de la pression urétrale de clôture maximale.

2.2.4. *Événements indésirables*

Après traitement par l'onabotulinumtoxinA par injection dans le muscle détrusor, les principaux événements indésirables rapportés sont les infections des voies urinaires et la rétention urinaire.

Les infections de la voie urinaire (IVU) ont été constatées dans une proportion significative de patients après les traitements avec l'onabotulinumtoxinA et le traitement avec un placebo. Les proportions des IVU varient d'une étude à l'autre. Schurch et al. [19] ont relevé une prévalence s'échelonnant de 14,3 % (groupe placebo) à 31,6 % (groupe 200 UI). Herschorn et al. [25] ont noté que 55 % des patients dans le groupe placebo ainsi que 57 % de ceux faisant partie du groupe 200 UI onabotulinumtoxinA avaient des IVU. Cruz et al. [26] ont fait apparaître une fréquence d'IVU s'élevant à 22,2–38,2 % des patients. Dans l'essai le plus grand, qui était effectué par Ginsberg et al., la fréquence des IVU s'élevait entre 18 et 28 % pendant les 12 premières semaines, et à 34–50 % pendant la première partie de l'étude, qui était réalisée en aveugle.

Exception faite de l'étude la plus ambitieuse [27], la fréquence des IVU ne différait pas de manière significative entre les groupes placebo et onabotulinumtoxinA. Les auteurs

ont retrouvé une incidence similaire des IVU dans tous les groupes de la population LME, alors que chez les patients SEP, l'incidence était plus élevée parmi ceux qui avaient reçu l'injection de l'onabotulinumtoxinA. Il importe cependant de faire remarquer que dans toutes ces études, le terme « événement indésirable : les IVU » ne différenciail pas l'IVU symptomatique de l'IVU asymptomatique, car cette expression faisait principalement référence à une culture d'urine positive. Tant les patients que les cliniciens devraient savoir que l'IVU symptomatique est une condition fort répandue chez les patients souffrant d'HND, qui touche de 29 à 36 % des patients, comme le montre de manière concluante une étude de grande ampleur de 46 000 patients [34].

À l'heure actuelle, aucune preuve n'existe au sujet de la prophylaxie antibiotique de l'IVU avant ou après les injections intradétrusoriennes de l'onabotulinumtoxinA, même si de nombreux cliniciens effectuent apparemment une telle prophylaxie [35]. Dans une série de cas, Mouttalib et al. [36] ont fait état de l'incidence des IVU dans 7,1 % des cas (3 des 42 patients) pendant la première semaine après le traitement par l'onabotulinumtoxinA chez les patients souffrant d'HND d'origines différentes. À partir de telles données et de leur expérience, ils ont préconisé une prophylaxie antibiotique après la procédure. De nombreux administrateurs d'injections acceptent ce point de vue.

Quant à la rétention urinaire, elle peut être considérée, en partie, comme une conséquence logique de l'effet inhibiteur de l'onabotulinumtoxinA sur la contraction du muscle du détrusor. La rétention urinaire est reflétée par l'augmentation du VRP. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur le volume à partir duquel l'ACIA doit être initiée. Cependant, un « plafond » du VRP à 100 mL est considéré dans les recommandations britanniques comme une indication d'initiation de l'ACIA chez les patients atteints de SEP [6]. Il faut se rappeler que les patients atteints de SEP hésitent souvent à démarrer le cathétérisme et/ou ont des troubles sur le plan visuel, cérébelleux ou sensoriel susceptibles d'entraver, voire d'empêcher qu'ait lieu l'ACIA.

La proportion de patients devant recourir qu'ACIA afin de vider la vessie varie selon les différentes études. Kalsi et al. [31] ont fait observer que 88 % des patients souffrant d'HND avaient besoin d'ACIA après le traitement par l'onabotulinumtoxinA. Dans une subséquente étude [22] réalisée chez les patients atteints de SEP et dont 65 % pratiquaient déjà l'ACIA avant le traitement, 42 des 43 patients avaient besoin de cathétérisme après l'injection.

De manière similaire, Khan et al. [32] ont fait remarquer que la proportion de sujets qui dépendaient de l'ACIA pour vider la vessie avait grimpé de 65 % (avant le traitement) à 95 % (après le traitement).

De manière tout aussi similaire, Ginsberg et al. [27] ont démontré que, parmi les 60 % de patients sans cathétérisme avant le traitement, 42 % de ceux qui étaient traités avec 300 UI de l'onabotulinumtoxinA, 35 % de ceux qui avaient reçu 200 UI et seulement 10 % de ceux qui avaient eu le placebo ont initié le cathétérisme. Il importe de préciser que puisque le protocole n'avait pas défini un VRP à partir duquel il fallait initier

l'ACIA, l'initiation du cathétérisme à cause de la rétention urinaire dépendait de l'évaluation des investigateurs. Ce résultat peut être interprété de plusieurs manières, dont la plus évidente consiste à constater que si les patients avec HND et traités par l'onabotulinumtoxinA ont fréquemment besoin d'initier l'ACIA, de manière plus générale une proportion assez grande des patients avec HND ont eu l'indication de commencer l'ACIA.

En dernier lieu et en vue de diminuer le risque de rétention urinaire, Mehnert et al. [37] ont réalisé une étude incluant 12 patients avec SEP ou HND qui étaient traités avec une injection dans le détrusor de seulement 100 UI de l'onabotulinumtoxinA, qui était dilué dans 10 mL d'une solution de saline à 0,9 %. Le but consistait à évaluer si oui ou non cette dose suffisait pour contrôler les symptômes et éviter la rétention urinaire. Leurs résultats ont démontré que 100 UI de l'onabotulinumtoxinA pouvaient effectivement améliorer les paramètres urodynamiques (CCM, VRD et PMD) et l'urgenterie à 12 semaines, alors que le contrôle de l'incontinence urinaire n'était significative qu'à 6, et non plus à 12 semaines après le traitement. En outre, même si l'ACIA n'était nécessaire que chez 2 patients, dont l'un avait besoin d'un cathéter sus-pubien, le VRP a augmenté de manière significative. Dans cette étude, le besoin d'ACIA était déterminé à partir de symptômes et non pas du volume résiduel post-mictionnel. Les auteurs en ont conclu que si 100 UI de l'onabotulinumtoxinA sont efficaces dans la diminution de l'urgenterie et de la pollakiurie et dans l'amélioration des paramètres urodynamiques chez les patients atteints de SEP, cette injection n'évite pas totalement le risque de recours à l'ACIA.

2.3. Conclusions

L'onabotulinumtoxinA a clairement fait ses preuves en tant que traitement efficace et bien toléré de l'HND chez les patients atteints de SEP. Jusqu'à présent des essais randomisés contrôlés ont inclus des patients souffrant aussi bien de LME que de SEP, et il n'a pas été démontré que ces deux populations aient des réponses différentes au traitement de l'HND dont l'efficacité constatée s'échelonne de 75 à 90 % [19,25–27]. Qui plus est, l'essai randomisé le plus grand a inclus principalement des patients atteints de SEP [27].

La dose de l'onabotulinumtoxinA la plus fréquemment utilisée dans des essais ouverts est de 300 UI, même si les données recueillies d'essais randomisés contrôlés démontrent qu'une dose de 200 UI aurait la même efficacité pendant des laps de temps comparables.

Cette dose est actuellement recommandée dans certains pays, dont les États-Unis, la France, le Royaume-Uni, la Suisse et l'Italie. Le traitement devrait néanmoins être adapté aux besoins du patient, et chez certaines SEP qui évacuent encore spontanément leurs urines et qui hésitent à recourir à l'ACIA, le traitement pourrait commencer avec une dose de 100 UI seulement, mais en se rappelant que le résultat pourrait être de plus courte durée et que la rétention urinaire ne peut pas être totalement évitée.

Puisque la rétention urinaire après le traitement de l'HND par l'onabotulinumtoxinA est souvent observée, avant d'opter pour ce traitement tous les patients atteints de SEP doivent bénéficier d'un apprentissage de l'ACIA.

La durée de l'effet de l'injection dans le détrusor en cas d'HND chez les patients atteints de SEP et superposable à celle qui a été observée chez les patients souffrant de LME et d'HND, et s'élève à environ 9 mois.

Du point de vue technique, le traitement d'HND par l'onabotulinumtoxinA peut être réalisé sous l'anesthésie locale, spinale ou générale. De manière générale, nous préconisons l'anesthésie locale (30–50 mL de lidocaïne à 2 % dans une solution de bicarbonate de sodium à 8,4 % instillée dans la vessie 10 minutes avant l'injection, précédée par la gelée intraurétrale de lidocaïne à 2 %) ; une aiguille flexible de 4 mm facilite la procédure (ex. Bonee[®], Coloplast, Suède ou Injekt Cysto[®], Cook Medical, Bloomington, IN, États-Unis).

Jusqu'à présent, les preuves de l'efficacité à long terme de l'onabotulinumtoxinA comme traitement d'HND chez les patients atteints de SEP sont limitées. D'autres études vont devoir aborder ce point important, surtout chez des patients sujets à la détérioration neurologique et fonctionnelle qui accompagne l'évolution de la pathologie.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

References

- [1] de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, Groupe d'étude de neuro-urologie de langue française (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007;13:915–28.
- [2] Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology* 2007;68:1971–8.
- [3] Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, Castellano V. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn* 1998;17:89–98.
- [4] Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol* 2003;169:1384–7.
- [5] Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urol Clin North Am* 1996;23:475–81.
- [6] Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 2009;85:552–9.
- [7] Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004193.
- [8] Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med* 2013;36:402–19.
- [9] Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734–70.
- [10] Montecucco C, Rossetto O, Caccin P, Rigoni M, Carli L, Morbiato L, et al. Different mechanisms of inhibition of nerve terminals by botulinum and snake presynaptic neurotoxins. *Toxicon* 2009;54:561–4.
- [11] Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexcitotoxicity. *Physiol Rev* 2000;80:718–50.
- [12] 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.
- [13] Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:335–40.
- [14] Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008;53:1013–20.
- [15] Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005;47:653–9.
- [16] Dykstra DD, Pryor J, Goldish G. Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1399–400.
- [17] Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Urol* 2005;174:1873–7 [discussion 7].
- [18] Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, et al. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007;69:69–73.
- [19] Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo-controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174:196–200.
- [20] Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510–5.
- [21] Schulte-Baukloh H, Schober J, Stolze T, Sturzebecher B, Weiss C, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 2006;25:110–5.
- [22] Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;62:452–7.
- [23] Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudie I, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008;53:613–8.
- [24] Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011;37:642–8.
- [25] Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2011;185:2229–35.
- [26] Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742–50.
- [27] Ginsberg D, Gousse A, Keppen V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131–9.
- [28] Gaillet S, Bardot P, Bernuz B, Boissier R, Lenne-Aurier K, Thiry-Escudier I, et al. Five years follow-up study and failures analysis of botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol* 2012;22:1064–70.
- [29] Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type A injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2007;52:1729–35.

- [30] Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life in patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007;52:850–8.
- [31] Kalsi V, Papat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, et al. Cost-consequence analysis evaluating the dose of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 2006;49:519–27.
- [32] Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 2011;185:1344–9.
- [33] Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, de Seze M, Bellissant E. Placebo-controlled, randomised, double-blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1670–6.
- [34] Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C, Dmochowski RR, Goehring Jr EL, Nguyen-Khoa BA, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn* 2011;30:395–401.
- [35] Harris MA, Harding C, Fulford S, Whiteway J. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int* 2011;107:1165 [author reply].
- [36] Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int* 2010;106:1677–80.
- [37] Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol* 2010;184:1011–6.