



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 57 (2014) 321–328

ANNALS
 OF PHYSICAL
 AND REHABILITATION MEDICINE

Original article / Article original

Current and future drugs for treatment of MS-associated bladder dysfunction

Les médicaments d'aujourd'hui et de demain dans le traitement de la dysfonction vésicale de la SEP

K.-E. Andersson *

Department of urology, institute for regenerative medicine, Wake Forest university school of medicine, Wake Forest Baptist medical center, Winston Salem, NC, USA

Received 19 May 2014; accepted 19 May 2014

Abstract

A majority of patients diagnosed with multiple sclerosis (MS) will develop lower urinary tract symptoms (LUTS) during the course of the disease. Even if antimuscarinic (anticholinergic) treatment is currently the mainstay of conservative treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO), including MS-induced NDO, extensive data regarding their effectiveness and safeness are lacking. When antimuscarinic medications fail to prove efficacious, a further option is intradetrusor injections of onabotulinumtoxin A. In several studies, more than half (and up 76%) of the patients treated with onabotulinumtoxin A experienced significant improvement in symptoms or even achieved complete continence. Cannabis extracts have shown some promise but has still not gained wide acceptance as an effective treatment. Over the last few years many new disease-modifying drugs that have been approved and introduced for treatment of MS. These drugs may have effects not only on the MS disease process, but also on the disease symptoms, including LUTS. However, MS is not primarily a bladder disease and treatment of the underlying pathophysiology should be the main goal of treatment. Since most of the urology drugs are targeting LUTS, these drugs should be regarded as “adds on” to treatments modifying the underlying disorder. Considering that most of these drugs have not been studied specifically with respect to efficacy on LUTS, and since they are not without significant side effects, it seems important that if and when they are going to be used for treatment of bladder symptoms should be a joint decision between the neurologist and urologist taking care of the patient.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords: Multiple sclerosis; Drugs; Pharmacology; Overactive bladder

Résumé

La majorité des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) développent au cours de leur maladie des symptômes des voies urinaires inférieures (SVUI). Même si le traitement antimuscarinique (anticholinergique) est actuellement la pierre angulaire du traitement conservateur de l'hyperactivité neurogène du détrusor (HND), dont la HND résultant de la SEP, des données extensives sur leur efficacité et leur innocuité font toujours défaut. Lorsque les médicaments antimuscariniques manquent d'efficacité, des injections intradétrusoriennes de toxine botulique type A (TBA) constituent une option alternative. Dans plusieurs études, plus de la moitié, voire jusqu'à 76 % des patients traités avec la TBA rapportent une amélioration significative de leurs symptômes, et certains sont même parviennent même à une continence complète. Les extraits de cannabis ont suscité de l'intérêt mais ne sont pas encore généralement considérés comme un traitement efficace. Pendant les dernières années de nombreux nouveaux médicaments influençant le cours de la maladie ont été approuvés et introduits comme traitements de la SEP. Ces médicaments peuvent avoir un effet non seulement sur le processus pathologique, mais également sur d'autres symptômes, dont des SVUI. Cependant, la SEP n'est pas essentiellement une maladie de la vessie, et le but principal du traitement doit consister à traiter la pathologie sous-jacente. Puisque la plupart des médicaments urologiques ciblent les SVUI, ils doivent être considérés comme complémentaires des traitements modificateurs des troubles sous-jacents. Et puisque la plupart de ces médicaments n'ont pas été étudiés spécifiquement par rapport à leur efficacité en cas de SVUI, et comportent

* Correspondence. AIAS (Aarhus institute of advanced sciences), Aarhus university, Høegh-Guldbergs Gade 6B, building 1632, 8000 Aarhus C, Denmark.
 E-mail address: karl-erik.andersson@med.lu.se.

des effets secondaires significatifs, il semble important que lorsqu'il est question de les utiliser dans le traitement de symptômes vésicaux, il y ait une décision conjointe de la part du neurologue et de l'urologue s'occupant du patient.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Mots clés : Sclérose en plaques ; Médicaments ; Pharmacologie ; Vessie hyperactive

1. English version

1.1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating central nervous system (CNS), presumably autoimmune, disease. It is typically diagnosed in young adults, especially women. The pathology of MS includes inflammatory and neurodegenerative mechanisms that affect both white and gray matter and these mechanisms underlie the relapsing, and often eventually progressive, course of the disease. The lesions of CNS white matter is multifocal with loss of myelin, neuronal axons, and myelin-producing oligodendrocytes [1]. There may be an involvement of gray matter, which may be especially relevant to irreversible disability [2,3]. It is believed that an acute inflammatory lesion is initiated by activated peripheral leukocytes that enter the CNS through a disrupted blood-brain barrier [4]. About 85% of MS patients experience symptomatic attacks between dormant states (“remission”). This is commonly referred to as the relapsing–remitting type (RRMS), which may initially present as a clinically isolated syndrome. After a number of years this may develop into secondary progressive MS, marked by fewer or no relapses and gradual neurological worsening with brain atrophy. Primary progressive MS presents with a continuous neurological worsening from the first onset of symptoms. Studies have identified distinct pathological differences that could be translated to determine treatment decisions and predict the prognosis for patients based on the subtype presentation [5]. Primary and secondary progressive forms have generally been more resistant to anti-inflammatory therapies when compared to RRMS subtype.

Depending on the CNS region affected, patients with MS present with a wide variety not only of various neurologic, but also of lower urinary tract symptoms (LUTS). Urologic problems are reported in up to 75 to 100% of MS patients [6,7]. de Almeida et al. [6] found that at onset of the disease, symptoms such as urinary incontinence, urinary hesitancy, urinary retention, urinary urgency and incomplete emptying of the bladder, were reported by 44.2% of the patients and were always associated with other neurological symptoms [6].

MS patients may thus present with both storage and voiding symptoms, and urodynamic studies have shown that the most prevalent urinary conditions in these patients are detrusor overactivity (DO), detrusor sphincter dyssynergia (DSD), and “detrusor hypocontractility” [8–11]. Litwiller et al. [11] reviewed 22 published series of primarily symptomatic MS patients (total $n = 1882$), and found neurogenic DO present in 62% of patients as the primary urodynamic diagnosis; DSD occurred in 25% and hypocontractility in 20% of patients.

However, most MS patients have a combination of these urological conditions. In a recent study by Amarenco et al. [12], investigating 65 patients suffering from MS and presenting with urological dysfunction, 45 (69%) patients suffered from overactive bladder, 48 (73%) from voiding dysfunction, and 14 (21%) from urinary retention. Urodynamic investigation demonstrated overactive detrusor in 46 (70%) cases, and underactive detrusor in four (6%) cases.

It seems as medullary lesions between the pontine and sacral micturition centres may cause urethral dysfunction, i.e. disturbances of urine storage and bladder emptying, with DSD being the most extreme defect [11]. Typical symptoms suggestive of DSD in these patients are hesitancy, intermittent stream and a high post-void residual (PVR) [9].

When initiating treatment of LUTS associated with MS, it should be considered that MS is not primarily a bladder disease and treatment of the underlying pathophysiology should be the main goal of treatment. There are many new drugs that over the last few years have been approved and introduced for treatment of MS. These are disease-modifying drugs, which may have effects not only on the MS disease process, but also on the symptoms, including LUTS. Since most of the urology drugs used for treatment are targeting symptoms, these drugs should be regarded as “adds on” to treatments modifying the underlying disorder.

1.2. Drug treatment

An established medical treatment option for patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO), including those with MS, is antimuscarinic therapy, which may improve bladder compliance and reduce overactive bladder (OAB) symptoms [13,14]. The efficacy of antimuscarinics on daytime frequency, urgency, and urgency incontinence is well established and recognized, but side effects are common. Thus, in MS patients, antimuscarinics have been associated with a relatively high risk of urinary retention, and current guidelines do not recommend these agents for patients with an increased PVR and advise monitoring of the PVR when antimuscarinic therapy is applied [7]. Central nervous system (CNS) related side effects with antimuscarinics able to cross the blood-brain barrier, increases the risk of urinary tract infections due to a reduction in bladder emptying, and precipitation or exacerbation of constipation. As some antimuscarinics may affect cognition, and thus may deteriorate memory in already cognitively impaired patients, antimuscarinics that do not cross the blood-brain barrier or with selective affinity for the M3 receptor should be preferable.

Several classes of drugs used for treatment of LUTS not caused by MS have been used also in MS patients, but studies specifically on MS patients are rare. α -Adrenoceptor (AR)

blocking agents may decrease post-void residuals [15,16]. Other, may be less established, drug treatments include desmopressin for the treatment of daytime frequency or nocturia, and intravesical vanilloids for patients with DO [17,18]. Emerging treatments are cannabinoids, which are still to be approved for this indication, and onabotulinum toxin A, which is increasingly used for patients with NDO/OAB, including those with MS.

1.3. Cannabinoids

The background and rationale for the use of cannabinoids in MS [19], and in particular MS-induced NDO [20,21] have been extensively reviewed. The endocannabinoid system comprises the cannabinoid (CB) receptors, their endogenous ligands, and related enzymes for biosynthesis and degradation. Two CB receptors have been defined, CB1 and CB2, that can interact with endocannabinoids, “exocannabinoids” such as plant-derived (phytocannabinoids) and synthetic cannabinoids, and some associated endogenous fatty acid amides (FAA). Both CB1 and CB2 receptors are expressed in the bladder and urethra where cannabinoid-related functions have been studied both *in vitro* and *in vivo*. Most cannabinoids have the capacity to pass the blood-brain barrier, and although the CB1 receptor is predominantly found in the CNS and the CB2 receptor is considered mainly located in peripheral tissues, both CB receptors are expressed in CNS regions involved in the control of micturition.

An exploratory, placebo-controlled, clinical trial of cannabis medical extract (CME) treatment was conducted in a mixed group of patients suffering from intractable neurogenic symptoms, including 18 with MS [22]. The test medications were whole-plant extracts of D-tetrahydrocannabinol (THC)-rich CME, cannabidiol (CBD)-rich CME, and a 1:1 mixture of the two (THC:CBD). Even if some individual patients reported benefits with bladder control, there were no statistically significant cannabinoid treatment related improvements of the bladder symptoms as measured by visual analog scale (VAS), nor in the numerical symptom scales for incontinence frequency, incontinence severity, urinary urgency, or nocturia frequency.

In the cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS) study, 630 MS patients were treated at 33 UK centers with oral cannabis extract (D-THC), or placebo ($n = 213$) during a 13-week treatment trial. This study found no treatment effect of cannabinoids on the primary outcome measure, change in overall spasticity scores, using the Ashworth scale. Likewise, no treatment effect on bladder symptoms was identified [23]. However, a “substudy” of the CAMS study reviewed results for urgency incontinence using a 3-day urinary diary at baseline and at the completion of treatment, week 13 [24]. While all three treatment groups showed a decrease in urgency incontinence episodes from baseline to the end of treatment, there was a significant treatment effect for each of the cannabis groups over placebo. The cannabis extract treated group had a 25% reduction and the THC treated group had a 19% reduction relative to placebo. The results were considered to suggest a

beneficial clinical effect of cannabis treatment on urgency incontinence episodes.

In an open-label study of the effect on bladder dysfunction of these same sublingual spray preparations, data collected from 15 of the 21 recruited patients with advanced MS were sufficiently complete for evaluation [25]. Patients were allowed to dose titrate up to 120 mg/day for the THC:CBD-CME over an 8-week period followed by THC-CME only for an additional 8 weeks. For both treatments, urinary urgency, number and volume of incontinence episodes, urinary frequency, and nocturia all decreased significantly. Improvements were also reported in patient self-assessment of pain, spasticity, and quality of life. Part of the improvement in urinary symptoms may have been related to total urinary output, which decreased significantly during treatment, indicating that the patients were drinking less fluid.

Patients entering into the final long-term safety and efficacy extension part of the study all chose to take the THC only CME because they found it more effective for their bladder symptoms. This THC-CME preference over the THC:CBD-CME was confirmed during the dose titration portion of the study because patients took significantly less of the THC only preparation to achieve the same therapeutic effect [25]. Because of few reports of troublesome side effects, it was concluded that cannabis-based medical extracts are a safe and effective treatment for the urinary dysfunction in patients with advanced MS.

A parallel group, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial has been carried out in 160 MS patients on the effect of the THC:CBD-CME (Sativex) oromucosal spray on the primary symptom that each patient reports [26]. It should be noted that cannabis clinical trials are never truly double-blind because most patients can recognize the CNS effects of cannabis, and thus they are completely aware of whether they are receiving the placebo or the active cannabis extract. For eligibility, MS patients of any type were required to volunteer one of the following primary symptoms at a severity of at least 50% for the most troublesome symptom on a 100 mm VAS: bladder problems, spasticity, spasms, tremors, or pain that was not obviously musculoskeletal. Of the 80 patients assigned to the active treatment and placebo control treatment groups, only 3 patients per group did not complete the 6-week treatment leaving 77 patients per treatment group completing the study. Although the primary symptom score on the VAS improved for both active and placebo treated groups, there was no statistically significant difference between groups. Patients with pain as the primary symptoms showed a large effect that was nearly identical in both active and placebo treatment groups, and if the data is analyzed after removing the patients with pain as the primary symptom, then a statistically significant difference was obtained in the primary symptom score between active and placebo treatments. This study concluded that THC:CBD-CBE (Sativex) is an effective treatment for spasticity associated with MS. Although not statistically significant, a greater improvement was observed in VAS scores and diary data for bladder control for the active compared to the placebo treated group.

The key enzyme for the degradation of the endocannabinoids is fatty acid amide hydrolase (FAAH), and in the human urothelium FAAH and CB2 receptors were found to be co-localized [27]. In a rat model, both systemic and intravesical administration of a FAAH antagonist induced afferently mediated urodynamic changes, which were thought to be caused mainly via CB2 activation. Since urothelial and suburothelial CB2 receptors may represent targets for FAAH substrates, amplification of endocannabinoid activity by FAAH inhibitors may be an attractive drug target in the specific pathways involved in LUTS generation [21].

1.4. Botulinum toxin

The effects of onabotulinumtoxin A has been examined in a number of patients with neurologic problems, including MS [28–32]. In these studies, more than half the patients treated experienced significant improvement in symptoms. Indeed, as many as 76% of patients in one trial achieved complete continence [29]. Deffontaines-Rufin et al. [33] studied seventy-one patients with MS who underwent their first onabotulinumtoxin A injection for refractory NDO. The patients had clinical and urodynamic cystometry assessment before and three months after injection and were divided in three groups according to treatment efficacy: full success (total urinary continence, no overactive detrusor), improvement, or total failure (urge incontinence and overactive detrusor). It was found that 77% of the patients had clinical improvement or full success of the treatment with a reduction of their urgency and incontinence. Significant urodynamic improvement after treatment was shown on different parameters: volume at first involuntary bladder contraction, maximum cystometric capacity, maximum detrusor pressure and 46% of the patients were in the “full success” group, 31% had a partial improvement and 23% had no efficacy of the treatment. Duration of MS was a predictive factor of treatment failure. The authors concluded that despite that a full success was obtained in 46% of the cases onabotulinumtoxin A injection therapy failed to treat refractory NDO in 23% of patients suffering from MS. Duration of the disease was a predictive factor for an inefficient treatment. The injection therapy was suggested to be considered as soon as oral antimuscarinic drugs fail to reduce NDO.

1.5. New drugs for multiple sclerosis (MS) treatment

Several new preventive disease-modifying therapies (DMTs) with immunomodulatory and immunosuppressive properties have recently been introduced for treatment of RRMS [34–36], allowing individualized treatment based upon benefits and risks. None of these DMTs have been specifically designed to treat bladder dysfunction and their efficacy and place in the treatment of MS-associated LUTS are still to be established.

Monoclonal antibodies have been engineered to act through specific mechanisms such as blocking alpha-4 integrin interactions (natalizumab) or lysing cells bearing specific markers, for example CD52 (alemtuzumab) or CD20 (ocrelizumab and ofatumumab). These agents can be highly efficacious, but

sometimes have serious potential complications (natalizumab is associated with progressive multifocal leukoencephalopathy; alemtuzumab is associated with development of new autoimmune disorders). Three new oral therapies (fingolimod, teriflunomide and dimethyl fumarate) have shown to be efficacious and well tolerable, however there are as yet no long-term post-marketing efficacy and safety data in a general MS population [34–36]. Considering that most of these drugs have not been studied specifically investigated with the respect to efficacy on LUTS, and since they are not without significant side effects, it seems important that if and when they are going to be used for treatment of bladder dysfunction should be a joint decision between the neurologist and urologist taking care of the patient. It would be of interest to find out in future studies if any of the DMTs would be specifically effective on LUTS, and if combination of a specific DMT with any of the conventional drugs used for LUTS treatment could offer advantages.

Disclosure of interest

The author declares that he has no conflicts of interest concerning this article.

2. Version française

2.1. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie démyélinisante inflammatoire chronique et supposément auto-immune du système nerveux central (SNC). Elle est typiquement diagnostiquée chez de jeunes adultes, particulièrement des femmes. Cette pathologie comprend des mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs qui affectent tant la matière blanche que la matière grise et qui sous-tendent la chronicité ponctuée par des rechutes de cette maladie évolutive. Les lésions de la matière blanche du SNC sont multifocales et comprennent la perte de la myéline, des axones neuronaux, et des oligodendrocytes qui assurent la production de myéline [1]. Il peut également y avoir implication de la matière grise qui serait vraisemblablement source de handicap définitif [2,3]. On pense qu'une lésion inflammatoire aiguë est initiée par l'activation des leucocytes périphériques qui font leur entrée dans le SNC en passant par la barrière hémato-encéphalique désorganisée [4]. Près de 85 % des patients atteints de la SEP connaissent des rémissions des poussées symptomatiques. Il s'agit de ce qu'on appelle une forme cyclique ou progressive-rémittente (FPR) qui peut se présenter initialement comme un syndrome cliniquement isolé. Après un certain nombre d'années il peut y avoir survenue de la forme secondaire progressive de la SEP marquée par une diminution sinon la disparition des rechutes et une aggravation neurologique graduelle avec atrophie cérébrale. La SEP progressive primaire se présente comme une aggravation neurologique continue dès le début des premiers symptômes. Des études ont identifié des différences assez nettes entre ces pathologies qui pourraient influencer sur des décisions de traitement et permettre de prédire des pronostics à partir de la présentation du sous-type [5]. Les

formes progressives primaires et secondaires sont généralement plus résistantes à des thérapies anti-inflammatoires que le sous-type cyclique.

En fonction de la région affectée du SNC, les patients atteints de SEP présentent un large éventail de symptômes non seulement neurologiques, mais aussi des voies urinaires inférieures (SVUI). Des troubles urologiques ont été constatés chez 75, voire 100 % des patients [6,7]. de Almeida et al. [6] ont observé que dès les premiers stades de la maladie des symptômes vésicaux dont l'incontinence urinaire, la dysurie, la rétention urinaire, l'urgenterie et la vidange vésicale incomplète ont été retrouvés chez 44,4 % des patients et qu'ils étaient toujours associés à d'autres symptômes neurologiques [6].

Les patients atteints de SEP sont donc susceptibles de présenter des troubles à la fois de stockage et de vidange, et des études urodynamiques ont montré que chez de tels patients, les conditions urinaires les plus prévalentes sont l'hyperactivité dérusorienne (HD), la dyssynergie vésico-sphinctérienne (DVS) et l'hypo-contraction dérusorienne [8–11]. Litwiller et al. [11] ont passé en revue 22 séries publiées sur des patients atteints de SEP (total $n = 1882$) et note que dans 62 % des cas, la HD neurogène était le diagnostic urodynamique primaire, alors que la DVS avait lieu dans 25 %, et l'hypocontraction dans 20 % des cas. Cela étant, une majorité des patients souffrent d'une combinaison de ces conditions urologiques. Dans une récente étude par Amarenco et al. [12] qui exploraient 65 patients atteints de SEP et présentant avec une dysfonction urologique, 45 (69 %) souffraient d'hyperactivité vésicale, 48 (73 %) de dysurie et 14 (21 %) de rétention urinaire. Les investigations urodynamiques retrouvent une hyperactivité dérusorienne dans 46 (70 %) des cas, et une hypoactivité dérusorienne dans 4 (6 %) des cas.

Il semblerait que les lésions médullaires entre les centres mictionnels de micturition pontiques et sacrés puissent être à l'origine de dysfonction urétrale, avec troubles des phases de remplissage et de vidange de la vessie, et que le trouble le plus extrême, est c'est la DVS [11]. Les symptômes évocateurs de DVS sont le jet hésitant, le jet haché et un volume élevé de résidu post-mictionnel (RPM) [9].

Lors de l'initiation de traitement des SVUI associés à la SEP, il importe de se rappeler que la sclérose en plaques n'est pas en premier lieu une pathologie de la vessie et que le but principal du traitement doit consister à traiter la pathophysiologie sous-jacente. Pendant les dernières années, beaucoup de nouveaux médicaments ont été approuvés et introduits comme traitements de la SEP. Il s'agit de médicaments modificateurs de la maladie susceptibles d'avoir un effet non seulement sur cette pathologie mais également sur d'autres symptômes, dont les SVUI. Puisque la plupart des médicaments urologiques ciblent de tels symptômes, ils doivent être considérés comme des compléments des traitements modificateurs des troubles sous-jacents.

2.2. Traitements médicamenteux

L'une des possibilités reconnues de traitement médical de patients souffrant de l'hyperactivité du dérusor neurogène

(HDN), dont des patients atteints de la SEP, est la thérapie antimuscarinique, qui est susceptible d'améliorer la compliance de vessie et d'atténuer les symptômes de l'hyperactivité vésicale (HAV) [13,14]. L'efficacité des agents antimuscariniques par rapport à la pollakiurie diurne, de l'urgenterie et de l'incontinence urinaire est établie et reconnue, mais les effets secondaires sont loin d'être rares. Chez les patients atteints de la SEP, les antimuscariniques ont été associés à un risque relativement élevé de rétention urinaire, et les lignes de conduite actuelles ne préconisent pas l'utilisation de tels agents chez les patients avec un volume de RPM élevé et conseillent la surveillance de ce résidu lorsque la thérapie antimuscarinique est appliquée [7]. Quant aux effets secondaires auquel est exposé le système nerveux central (SNC) lors de l'utilisation d'agents antimuscariniques capables de passer la barrière hémato-encéphalique, il s'agit d'un risque accru d'infections de la voie urinaire dues à la diminution de la vidange de la vessie et à la précipitation ou exacerbation de la constipation. Et puisque certains antimuscariniques peuvent affecter la cognition et risquent de détériorer la mémoire de patients déjà handicapés sur le plan cognitif, les agents antimuscariniques ne passant pas la barrière hémato-encéphalique ou ayant une affinité sélective avec le récepteur M3 sont préférables.

Plusieurs catégories de médicaments utilisés dans le traitement des symptômes de la voie urinaire inférieure (SVUI) dont la SEP n'est pas la cause ont également été utilisés chez des patients atteints de SEP, mais peu d'études ont été consacrées de manière spécifique à ces derniers. Les inhibiteurs des récepteurs adrénérgiques (AR) peuvent réduire le volume des résidus post-mictionnels [15,16]. Parmi d'autres traitements médicamenteux, dont certains sont relativement méconnus, figurent la desmopressine pour le traitement de la fréquence mictionnelle diurne ou la nycturie, et les vanilloïdes intravésicales pour les patients souffrant d'hyperactivité dérusorienne (HD) [17,18]. Parmi les traitements émergents figurent les cannabinoïdes, qui n'ont pas encore été approuvés pour cette indication, et la toxine botulique A, dont l'utilisation est de plus en plus répandue chez les patients souffrant de la HDN/HAV, dont ceux atteints de la SEP.

2.3. Cannabinoïdes

L'histoire et les raisons de l'utilisation des cannabinoïdes dans la SEP [19], particulièrement dans la HDN suscitée par cette pathologie [20,21], ont déjà étudiées de manière extensive. Le système d'endocannabinoïdes est composé des récepteurs cannabinoïdes (CB). Deux récepteurs CB (CB1 et CB2) ont été définis, et ils peuvent interagir avec des endocannabinoïdes, des « exocannabinoïdes » dont les cannabinoïdes dérivés de plantes (phytocannabinoïdes) et synthétiques, ainsi que certaines amides d'acides gras (AAG) endogènes associées. Les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimés tous les deux dans la vessie et l'urètre, et leurs fonctions en rapport avec des cannabinoïdes ont été étudiées à la fois in vitro et in vivo. La plupart des cannabinoïdes ont la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique, et même si

le récepteur CB1 est situé de manière prédominante dans le SNC et le récepteur CB2 se trouve surtout dans les tissus périphériques, les récepteurs CB sont exprimés tous les deux dans des régions du CNS impliquées dans le contrôle de la miction.

Un essai clinique exploratoire et contrôlé par placebo d'un extrait de cannabis médicinal (ECM) a été réalisé dans un groupe mixte de patients souffrant de symptômes neurogènes réfractaires dont 18 étaient atteints de SEP [22]. Les médicaments testés étaient des extraits végétaux concentrés d'ECM riches en D-tétrahydrocannabinol (THC), d'ECM riches en cannabidiol (CBD), et d'un mélange 1:1 des deux (THC:CBD). Même si quelques patients ont cru constater une maîtrise améliorée de la vessie, il n'y avait pas d'amélioration due au traitement statistiquement significative ni des symptômes vésicaux mesurés par l'échelle visuelle analogue (EVA) ni par les échelles numériques de symptômes concernant la fréquence des fuites, de et leur sévérité, l'urgenterie ou la fréquence de nycturie.

Dans une étude de cannabinoïdes (CAMS) dans le traitement de la spasticité et d'autres symptômes associés à la sclérose en plaque, 630 patients atteints de cette pathologie étaient traités dans 33 centres britanniques soit avec un extrait de cannabis oral (D-THC) soit avec un placebo ($n = 213$) pendant un essai de traitement de 13 semaines. L'étude n'a pas conclu à un effet de traitement des cannabinoïdes par rapport au critère d'évaluation principal, à savoir un changement des scores globaux de spasticité selon l'échelle d'Ashworth. De la même manière, aucun effet de traitement n'était identifié au niveau des symptômes vésicaux [23]. Cependant, un « volet » de l'étude CAMS a conclu autrement en considérant les résultats en matière d'incontinence urinaire à l'aide d'un catalogue mictionnel de 3 jours utilisé au début et à la fin du traitement, semaine 13 [24]. Si les trois groupes expérimentaux ont tous présenté une baisse dans le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire du début jusqu'à la fin du traitement, il y avait un effet de traitement significatif dans tous les groupes « cannabis » par rapport aux groupes « placebo ». La diminution dans le groupe traité avec un extrait de cannabis s'élevait à 25 % et celle dans le groupe « THC » s'élevait à 19 % par rapport au placebo. On estimait que de tels résultats suggéraient un effet clinique bénéfique sur les épisodes d'urgenterie du traitement par cannabis.

Dans une étude ouverte sur l'effet sur la dysfonction vésicale des mêmes pulvérisations sublinguales, les données assez complètes recueillies de 15 des 21 patients recrutés étaient évaluées [25]. Les patients avaient le droit d'ajuster ou de « titrer » leur dose (jusqu'à 120 mg/jour) de THC:CBD-ECM pendant une période de 8 semaines et de THC-ECM pendant les 8 semaines suivantes. Avec les deux traitements l'urgenterie, le nombre et volume d'épisodes d'incontinence, la fréquence mictionnelle et la nycturie ont tous baissé de manière significative. Des améliorations étaient également notées dans l'auto-évaluation des patients axée sur la douleur, la spasticité et la qualité de vie. Une partie de l'atténuation des symptômes vésicaux avait peut-être trait à la diurèse totale, dont le volume total a baissé de manière significative pendant l'étude, ce qui

indiquait que les patients avaient réduit leur consommation de fluides.

Les patients entamant l'ultime partie de l'étude, qui était axée sur la sécurité et efficacité à long terme, ont tous préféré le seul THC-ECM au THC:CBD-ECM parce qu'il le trouvait plus efficace par rapport à leurs symptômes vésicaux. Cette préférence a été confirmée pendant la partie « titrage » de l'étude ; les patients absorbaient une quantité significativement inférieure de leur préparation préférée, ce qui leur permettait de parvenir au même effet thérapeutique [25]. Et à cause du nombre peu important d'effets secondaires indésirables, les auteurs ont conclu que les extraits de cannabis médicinal constituent un traitement efficace et sans danger de la dysfonction urinaire chez des patients atteints d'une forme avancée de sclérose en plaques.

En parallèle, un essai multicentré, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo a été réalisé auprès de 160 patients au sujet de l'effet du vaporisateur oromucosal THC:CBD-ECM (Sativex) sur le symptôme primaire rapporté par chaque patient [26]. Il importe de mentionner que les essais cliniques avec cannabis ne sont jamais vraiment « à double insu » ; la plupart des patients peuvent reconnaître les effets sur le SNC du cannabis et sont donc tout à fait conscient d'avoir reçu soit le placebo soit l'extrait de cannabis actif. Afin d'être inclus dans l'étude, les patients atteints de n'importe quelle forme de SEP étaient obligés d'évoquer l'un des symptômes primaires suivants, dont la sévérité du plus gênant s'élevait à 50 % sur une échelle visuelle analogue allant de 0 à 100 : troubles vésicaux, spasticité, spasmes, tremblements ou douleur qui n'était pas évidemment musculo-squelettique. Des 80 patients affectés au groupe de traitement « actif » et au groupe « placebo » ; 3 seulement ne terminaient pas le traitement de 6 semaines, ce qui laissait 77 groupes dans chaque groupe qui participaient jusqu'à la fin de l'étude. Si le score du symptôme primaire sur l'EVA s'améliorait dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative. Par exemple, les patients dont le symptôme primaire était la douleur présentaient une importante atténuation qui était quasiment identique dans les deux groupes. Par contre, si les résultats étaient analysés après avoir enlevé les patients dont le symptôme primaire était la douleur, une différence statistiquement significative entre les deux groupes était obtenue dans le score du symptôme primaire. Les auteurs en ont conclu que le THC:CBD-ECM (Sativex) est un traitement efficace de la spasticité associée à la SEP. Bien que dépourvu de signification statistique, une plus grande amélioration dans les scores EVA et dans les catalogues mictionnels des patients concernant le contrôle de la vessie était observé dans le groupe actif que dans le groupe placebo.

L'enzyme clé dans la dégradation des endocannabinoïdes est l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) ; dans l'urothélium humain, on a constaté la colocalisation de la FAAH et les récepteurs CB2T [27]. Dans un modèle chez le rat, l'administration systémique mais aussi intravésicale d'un antagoniste FAAH a induit des changements urodynamiques médiés par des afférences dont on pense qu'ils résultaient principalement de l'activation des récepteurs CB2. Puisque de tels récepteurs

urithéliaux et sous-urithéliaux peuvent représenter des cibles des substrats de la FAAH, l'amplification de l'activité endocannabinoïde par les inhibiteurs de la FAAH peuvent constituer une cible médicamenteuse attractive dans les voies spécifiques impliquées dans la génération des SVUI [21].

2.4. La toxine botulique

Les effets de la toxine botulique A ont été examinés chez un certain nombre de patients souffrant de troubles neurologiques, dont la SEP [28–32]. Dans ces études, plus de la moitié des patients traités ont connu une amélioration symptomatique importante. Par exemple, dans l'un des essais jusqu'à 76 % des patients sont parvenus à la continence complète [29]. Deffontaines-Rufin et al. [33] ont étudié 71 patients atteints de SEP qui ont eu leur première injection de toxine botulique A pour HDN réfractaire. Ils ont eu une évaluation cystométrique clinique et urodynamique avant et puis trois mois après l'injection et étaient répartis en trois groupes selon le degré d'efficacité du traitement : succès total (continence urinaire totale, absence de détrusor hyperactif), amélioration, ou échec total (incontinence impérieuse et détrusor hyperactif). On a pu constater que 77 % des patients avaient bénéficié d'une amélioration clinique ou du succès total de leur traitement avec réduction de l'urgenterie et l'incontinence. Suite au traitement, une amélioration urodynamique significative apparaissait sur plusieurs paramètres : volume lors de la contraction vésicale involontaire initiale, capacité cystométrique maximale, pression détrusorienne maximale ; 46 % des patients faisaient partie du groupe « succès total », 31 % avaient connu une amélioration partielle et 23 % n'avaient pas bénéficié du traitement. La durée de SEP était un facteur prédictif de l'échec du traitement. Les auteurs en ont conclu que même si le succès total était obtenu dans 46 % des cas, l'injection thérapeutique de la toxine botulique A échouait à traiter la HDN réfractaire chez 23 % des patients atteints de la SEP. La durée de la maladie était un facteur prédictif de traitement inefficace. Rappelons que l'injection thérapeutique avait été suggérée à partir du moment où les médicaments antimuscariniques avaient échoué à atténuer la HDN.

2.5. De nouveaux médicaments pour traiter la sclérose en plaques (SEP)

Plusieurs nouvelles thérapies modificatrices de la maladie (TMM) avec des propriétés immunomodulatrices et immunosuppressives ont récemment été introduites pour le traitement personnalisé selon le rapport avantages/risques de la sclérose en plaques de type récurrent/rémittent [34–36]. Ses thérapies n'ont pas été mises au point en vue de traiter le dysfonctionnement vésical et leur rôle dans le traitement des SVUI associés à la SEP n'a pas encore été établi.

Des anticorps monoclonaux ont été conçus pour agir à travers des mécanismes spécifiques, par exemple en bloquant des interactions de l'intégrine alpha-4 (natalizumab) ou en lysant des cellules portant des marqueurs spécifiques, dont le CD52 (alemtuzumab) ou le CD20 (ocrelizumab et ofatumumab). De

tels agents peuvent s'avérer hautement efficaces, mais les complications qu'ils risquent de susciter sont sérieuses (le natalizumab est associé à la leucoencéphalopathie multifocale progressive ; l'alemtuzumab est associé au développement de nouveaux troubles auto-immunes). Trois nouveaux traitements par voie orale (fingolimod, tétriflunomide et diméthyl fumarate) ont fait preuve d'efficacité et de tolérabilité, mais il n'existe pas encore de données en aval de leur commercialisation sur leur efficacité et innocuité à long terme dans une population globale de personnes atteintes de SEP [34–36]. Puisque la plupart de ces médicaments n'ont pas été examinés spécifiquement par rapport à leur efficacité en cas de SVUI et puisqu'ils ne sont pas sans effets secondaires significatifs, il importe qu'avant toute utilisation dans le traitement de dysfonctionnement vésical, une décision conjointe du neurologue de l'urologue s'occupant du patient ait lieu. Il serait intéressant de déterminer dans des études à venir si oui ou non l'un ou plusieurs des TMM pourraient être efficace de manière spécifique dans le traitement des SVUI, et si oui ou non une combinaison d'une TMM spécifique et l'un des médicaments conventionnels utilisés dans ce traitement pourrait offrir des avantages.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

References

- [1] Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012;7:185–217.
- [2] Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:841–51.
- [3] Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188–97.
- [4] Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol* 2005;26:485–95.
- [5] Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:343–69.
- [6] de Almeida CR, Carneiro K, Fiorelli R, Orsini M, Alvarenga RM. Urinary dysfunction in women with multiple sclerosis: analysis of 61 patients from Rio de Janeiro, Brazil. *Neurol Int* 2013;5:e23.
- [7] De Ridder D, Van Der Aa F, Debruyne J, D'hooghe MB, Dubois B, Guillaume D, et al. Consensus guidelines on the neurologist's role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:2033–40.
- [8] Mayo ME, Chetner MP. Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Urology* 1992;39:67–70.
- [9] Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:245–50.
- [10] Gallien P, Robineau S, Nicolas B, Le Bot MP, Brissot R, Verin M. Vesicourethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis: a study of 149 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:255–7.
- [11] Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999;161:743–57.
- [12] Amarenco G, Raibaut P, Hubeaux K, Jousse M, Sheikh Ismaël S, Lapeyre E. Autonomic nervous system alteration in multiple sclerosis patients with urinary symptoms. Clinical, urodynamic and cardiovascular study. *Prog Urol* 2013;23:1505–10.

- [13] Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012;62:816–30.
- [14] Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004193.
- [15] Kilicarslan H, Ayan S, Vuruskan H, Gokce G, Gultekin EY. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia with baclofen and doxazosin. *Int Urol Nephrol* 2006;38:537–41.
- [16] O’Riordan JI, Doherty C, Javed M, Brophy D, Hutchinson M, Quinlan D. Do alpha-blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J Urol* 1995;153:1114–6.
- [17] Sand PK, Sand RI. The diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Dis Mon* 2013;59:261–8.
- [18] Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C, Digesu GA, Elneil S, Gobbi C, et al. The treatment of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Curr Urol Rep* 2012;13:335–42.
- [19] Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25:187–201.
- [20] Ruggieri Sr MR. Cannabinoids: potential targets for bladder dysfunction. *Handb Exp Pharmacol* 2011;202:425–51.
- [21] Hedlund P. Cannabinoids and the endocannabinoid system in lower urinary tract function and dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2014;33:46–53.
- [22] Wade DT, Robson P, House H, et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003;17:21–9.
- [23] Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517–26.
- [24] Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:636–41.
- [25] Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:425–33.
- [26] Wade DT, Makela P, Robson P, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004;10:434–41.
- [27] Strittmatter F, Gandaglia G, Benigni F, Bettiga A, Rigatti P, Montorsi F, et al. Expression of fatty acid amide hydrolase (FAAH) in human, mouse, and rat urinary bladder and effects of FAAH inhibition on bladder function in awake rats. *Eur Urol* 2012;61:98–106.
- [28] Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinum toxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742–50.
- [29] 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* 2014;185:1344–9.
- [30] Goessaert AS, Everaert KC. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12:763–75.
- [31] 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.
- [32] Yonnet GJ, Fjeldstad AS, Carlson NG, Rose JW. Advances in the management of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013;15:66–72.
- [33] Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarengo G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011;37:642–8.
- [34] Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics* 2013;7:247–58.
- [35] Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 2014;275(4):350–63.
- [36] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014;89:225–40.