




Disponible en ligne sur

 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 52 (2009) 668–683



Original article / Article original

Botulinum toxin and refractory non-neurogenic overactive detrusor

Toxine botulique et hyperactivité détrusorienne réfractaire non-neurogène

I. Ksibi ^{a,*}, A.-L. Godard ^b, P. Azouvi ^b, P. Denys ^b, C. Dziri ^a

^a *Service de médecine physique et réadaptation fonctionnelle, institut national d'orthopédie Mohamed Kassab, 2010 La Manouba, Tunisia*

^b *Service de rééducation neurologique, hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France*

Received 16 March 2009; accepted 2 July 2009

Abstract

Purpose. – To study the value and efficacy of botulinum toxin for treatment of cases of non-neurogenic detrusor overactivity (NNDO) that are refractory to anticholinergic drugs.

Materials and methods. – A systematic review of the literature, based on a keyword search of the Medline database. Selection of articles in French and English (meta-analyses, reviews, case studies and randomized, controlled clinical trials) on intradetrusor botulinum toxin injection in the management of refractory NNDO.

Results. – Nineteen publications (including three randomized, controlled trials) were selected. Intradetrusor injection of botulinum toxin in patients with refractory NNDO has produced promising results, with a significant improvement in physical symptoms, urodynamic parameters and quality of life. The rare side effects consist primarily of dose-dependent urine retention.

Conclusion. – On the basis of preliminary data, botulinum toxin appears to be a valuable therapeutic option and fills the gap between anticholinergics and surgery in the treatment of NNDO that is refractory to anticholinergic agents. Botulinum toxin has a promising future in urology but requires further scientific evaluation.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Refractory; Non-neurogenic detrusor overactivity; Urodynamic evaluation; Botulinum toxin; Intermittent self-catheterisation

Résumé

Objectif. – Étudier la place et l'efficacité de la toxine botulique dans la prise en charge des patients souffrant d'hyperactivité détrusorienne réfractaire non-neurogène.

Matériels et méthodes. – Revue systématique de la littérature à partir de la banque de données PubMed. Sélection d'articles en français et anglais (méta-analyses, études randomisées contrôlées, essais cliniques, revues), portant sur la place de la toxine botulique dans l'hyperactivité détrusorienne réfractaire non-neurogène.

Résultats. – Dix-neuf études ont été retenues dont trois essais randomisés. L'injection intradétrusorienne de toxine botulique A pour le traitement symptomatique de l'hyperactivité détrusorienne non-neurogène a donné des résultats préliminaires encourageants en termes de diminution des signes cliniques d'hyperactivité vésicale, amélioration des paramètres urodynamiques et amélioration de la qualité de vie. Les effets secondaires sont rares, dominés par le risque de rétention urinaire qui semble corrélé à la dose utilisée.

Conclusion. – La longue durée d'action de la toxine botulique, son efficacité et son innocuité en font un traitement faiblement invasif intéressant en cas d'échec du traitement anticholinergique, chez des patients pouvant réaliser ou acceptant le risque de l'auto-sondage.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hyperactivité détrusorienne réfractaire non-neurogène ; Bilan urodynamique ; Toxine botulique ; Sondage intermittent

* Corresponding author.

E-mail address: imeneksibi@yahoo.fr (I. Ksibi).

1. English version

1.1. Introduction

Non-neurogenic detrusor overactivity (NNDO) is defined as the occurrence of spontaneous or triggered involuntary detrusor contractions during bladder filling, in the absence of an underlying neurological impairment [32]. The condition manifests itself as an overactive bladder syndrome. The sometimes major sociopsychological impact of this condition justifies appropriate therapeutic management.

The prevalence of bladder overactivity varies with age and gender. Its incidence increases with age and is respectively 16.6% in people aged 40 and over in Europe and 16% in people aged 18 and over in the United States [32,33].

Anticholinergic drugs represent the first-line treatment for bladder overactivity. This therapy is usually effective but often produces troublesome side effects which may prompt patients to stop taking their medication.

In the event of clinical inefficacy or bothersome side effects that require treatment withdrawal, one of the alternative therapies currently being evaluated is botulinum toxin [9].

1.2. Materials and methods

We performed a systematic literature review (based on the contents of the PubMed database) by focusing on studies published since 2000 on botulinum toxin's clinical and urodynamic effects and administration procedures and the quality of life in patients with NNDO that is refractory to conventional anticholinergic treatment. The following keywords were used: botulinum toxin, detrusor overactivity, non-neurogenic, refractory, urodynamic status.

1.3. Results and discussion

In all, we selected 19 studies (including three randomized, controlled trials) investigating the value of botulinum toxin in NNDO. After a brief recap of botulinum toxin's properties, mode of action and administration procedures, we summarize its reported clinical and urodynamic effects, side effects and impact on quality of life.

1.3.1. The characteristics of botulinum toxin

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the sporulating, anaerobic, Gram-negative bacterium *Clostridium botulinum*, which is widely distributed in the environment (soil, dust, etc.). The toxin was first described by Van Ermengem in 1894 [7]; it is one of the most powerful neurotoxins found in nature and results in paralysis and cardiorespiratory failure.

Seven serotypes (A, B, C1, E, F and G) have been isolated [33] and two are used in clinical practice: serotype A (sold as Botox[®] and Dysport[®]) and serotype B (Myobloc[®] and Neurobloc[®]).

In the 1980s, Dyskra et al. were the first to describe the effects of botulinum toxin serotypes A and B in urology for the treatment of bladder-sphincter dyssynergia [5]. Botulinum

toxin was subsequently used by Schurch in 2000 in the treatment of detrusor overactivity in spine-injured patients. Since the preliminary results in these patients were encouraging, the use of botulinum toxin has been progressively extended to non-neurological patients [29].

1.3.2. Botulinum toxin's mode of action

In striated muscle, botulinum toxin has endopeptidase activity in the cytoplasm of peripheral nerve endings. The internalized neurotoxin is cleaved into two protein chains which deactivate the soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor (SNARE) family proteins required for exocytosis of synaptic vesicles at the nerve ending. This results in inhibition of acetylcholine release at the neuromuscular junction, with blockage of neuromuscular transmission and thus transient paralysis of the muscle [35].

Botulinum toxin's mechanism of action on smooth muscle is not yet fully understood.

Several animal studies have investigated botulinum toxin's effect on vesical smooth muscle [37].

A number of authors have demonstrated that botulinum toxin also inhibits the urothelial and suburothelial release of various mediators (acetylcholine, ATP, substance P, glutamate, etc.) involved in regulation of the vesical afferent message [5]. This suggests an effect on both the efferent part of the voiding reflex and regulation of the afferent message.

Modified expression of certain receptors has also been reported by Apostolidis et al.; these authors noted a decrease in expression of the P2X3 and TRPV1 purinergic sensory receptors in the suburothelial nerve fibres 4 and 6 weeks after the injection of botulinum toxin. This decrease was clinically correlated with a decrease in urge incontinence in both neurological and non-neurological patients [1,4].

1.3.3. Botulinum toxin injection procedures

Intradetrusor injections of botulinum toxin are performed on an outpatient basis or during day hospitalization.

The urine must be germ-free. Prophylaxis with antibiotics is not always justified. Local anaesthesia is performed via the intravesicular instillation of 40 ml of a 2% lidocaine solution, which is held in place for 20 minutes and then evacuated by catheterization. Endoscopically guided injections are performed by a urologist after filling the bladder with 100 ml of physiological saline solution. Injections are made at between 20 and 30 detrusor sites (depending on the research protocol in question and outside the trigonal region, in most cases); this corresponds to four to six sites in the posterior, upper and left and right faces, respectively. The injections are performed in the upper part of the detrusor muscle. It is not medically justified to leave an indwelling catheter in the bladder. The concomitant use of anticoagulants contraindicates the injection of botulinum toxin, given the risk of haematuria and clotting [2,13].

The procedure usually takes around 20 minutes. The pioneers of this technique have emphasized its good safety, with a pain score of 30 on a 100 mm visual analogue scale when a flexible fibre-optic endoscope is used under local anaesthesia [13].

Each injection corresponds to 1 ml of Botox[®] or 0.25 ml of Dysport[®] and a 10 U/ml dilution for Botox[®]. The optimal dose for the dilution of Dysport[®] has not yet been established [2]. These various preparations are those typically reported in the literature and the difference in dilution is related to Dysport[®]'s supposedly greater diffusion coefficient [13].

1.3.4. Botulinum toxin injection sites

By analogy with other indications in striated muscle, intramuscular injections were performed initially. However, other authors have used suburethral [17,20] and trigonal injections [18], with a view to decreasing the sensory afferent influx responsible for urge incontinence and bladder pain. The theoretical risk of induction of a vesico-urethral reflux mentioned by certain authors [20] has now been ruled out [2,27].

1.3.5. Botulinum toxin's onset and duration of action

Botulinum toxin A starts to have an effect very rapidly – within three to four days of treatment [31]. Its effect persists for between six and nine months, depending on the study in question. In the absence of specific studies, the reinjection criteria and frequency remain to be established. On the whole, two strategies can be used: reinjection before the recurrence of symptoms or following the reappearance of urine leakage or urgency.

Table 1 summarizes the various studies on the efficacy of botulinum toxin in the symptomatic treatment of NNDO.

1.3.6. Botulinum toxin's efficacy

In all, 19 studies have been performed. Only three of these were randomized; the remainder were open-label studies. In general, the individual study populations were small but a total of 539 patients have been treated.

The primary inclusion criterion in these studies generally corresponded to second-line treatment for refractory or intolerably troublesome bladder overactivity or contraindication of anticholinergic drugs.

The criteria used to evaluate the efficacy of botulinum toxin in this situation vary considerably from one group to another.

The most frequently used clinical endpoints are urge incontinence, leakage, pollakiuria and nycturia via monitoring of the voiding diary and pad tests [8]. This latter method of leakage quantification must, however, be used with caution, since it has not been validated for urge incontinence.

Functional assessment and quality of life scales (such as the Urogenital Distress Inventory and the King's Health Questionnaire) can also be used to judge the impact of the functional signs on the patient's mood, sleep, and sexual and social life.

Urodynamic parameters are also used to evaluate the effect of the toxin on bladder function, both in terms of efficacy and safety of use (risk of retention).

Botulinum toxin's effect on urodynamic parameters is assessed in terms of the baseline detrusor pressure, volume at first desire to void, compliance, bladder volume at first detrusor contraction, the peak voiding pressure, the maximum cystometric capacity, and so on. Other urodynamic parameters

(such as the maximum urinary flow rate and bladder contractility) are monitored to detect possible complications of treatment with botulinum toxin.

1.3.6.1. Efficacy of botulinum toxin on the clinical manifestations of NNDO in adults. Some authors suggest performing the initial clinical evaluation of efficacy 10 days after the toxin injection. However, this is usually performed after one month and/or three months.

In 2006, Schmid et al. performed a non-randomized, multicentre, prospective study of a series of 100 patients with refractory NNDO. The dose injected (avoiding the trigone) was 100 U. Eighty-eight percent of the patients reported feeling better, with a significant improvement in the clinical and urodynamic parameters after four and 12 weeks. Leakage had ceased in 74 and 86% of the patients after four and 12 weeks, respectively. On average, the toxin's effect lasted for six months [27]. The absence of clinical and urodynamic improvement was noted in eight patients who initially had compliance disorders. This study had the advantage of being prospective and investigated a large number of patients. However, it was not comparative and the long-term follow-up was non-optimal, since only 20 patients were monitored throughout the study [27].

Sahai is one of the few authors to have performed a randomized, placebo-controlled study. The trial included 34 patients, of whom 16 received an injection of 200 units of Botox[®]. A statistically significant decrease in leakage episodes and pollakiuria was observed after four and 12 weeks [26].

Radziszewski and Borkowski [22], Harper et al. [11], Verleyen et al. [33], Jeffery et al. [13] and Kuo [19] performed open-label studies on small samples of patients and reported an improvement in clinical signs (urge incontinence, pollakiuria and leakage) after the intradetrusor injection of botulinum toxin. The duration of these studies ranged from nine to 12 months.

Certain authors [7,8,11,16,21] have performed open-label studies to compare botulinum toxin's respective effects in neurological and non-neurological patients; Apostolidis et al. [1] reported that intradetrusor injection of toxin gave similar results in patients suffering from either neurogenic or idiopathic detrusor overactivity (even though the injected dose of Botox[®] is lower for NNDO, at 200 U), with reductions in pollakiuria (13 and eight voidings) and leakage episodes (3 and 0.6).

Likewise, Kuo [19] studied the effect of the injection of 200 U of Botox[®] in patients presenting urological, idiopathic or neurogenic detrusor overactivity and having failed to respond to a 3-month course of anticholinergic agents. The patients received 200 U at 40 injection sites. The results were judged to be excellent (i.e. 100% continence and the absence of dysuria) in only one patient with NNDO. Five patients felt better after treatment. However, the improvement in urodynamic parameters seen three and six months after treatment was not always statistically significant. In this study, the use of a rigid fibre-optic endoscope prevented injection into the anterior bladder wall (leading to heterogeneous distribution of the toxin within the detrusor) and may thus have biased the study results.

Table 1
Studies of the efficacy of botulinum toxin in the symptomatic treatment of non-neurogenic detrusor overactivity.

Author	Study type	Population	n	Toxin	Dose	Injection site
Radziszewski and Borkowski [22]	Open-label study	Adults IDO	12	Dysport [®]	300	Detrusor
Harper et al. [11]	Open-label study	Adults NDO IDO	39	Botox [®]	10 U/site 300 200	Detrusor
Verleyen et al. [33]	Open-label study	Children IDO	11	Botox [®]	125–250	Detrusor
Flynn et al. [6]	Open-label study	Adults IDO	7	Botox [®]	150	Detrusor
Kuo [19]	Open-label study	Adults NDO UDO IDO	12 10 8	Botox [®]	200, 40 sites	Detrusor
Popat et al. [21]	Open-label study	Adults NDO IDO	44 31	Botox [®]	200	Detrusor
Ghei et al. [8]	Randomized, placebo-controlled study	Adults NDO IDO	20 3 17	B toxin	5000	Detrusor
Kessler [16]	Open-label study	Adults IDO NDO	11 11	Botox [®]	300	Detrusor
Kuo [17]	Open-label study	Adults IDO	20	Botox [®]	200	Suburothelium
Rajkumar et al. [23]	Open-label study	Adults IDO	15	Botox [®]	300	Detrusor
Werner [34]	Open-label study	Adults IDO	26	Botox [®]	100	
Kuo [20]		Adults IDO	75	Botox [®]	100 150 200	Suburothelium
Schmid et al. [27]	Open-label study	Adults IDO	100	Botox [®]	100	Detrusor
Jeffery et al. [13]	Open-label study	Adults IDO	25	Dysport [®]	500	Detrusor
Ghalayini et al-Ghazo [7]	Comparative study	Adults IDO NDO	16 14	Dysport [®]	500	Detrusor
Sahai et al. [24]	Randomized, placebo-controlled study	Adults IDO	34 16	Botox [®]	200	Detrusor
Kuo [18]	Randomized study	Adults IDO	45	Botox [®]	100	Detrusor, suburothelium, trigone
White et al. [35]	Open-label study	Adults IDO	21	Botox	200	Detrusor
Cohen et al. [4]	Randomized study	Adults IDO	44	Botox	100 150	Detrusor

IDO: idiopathic detrusor overactivity; NDO: neurogenic overactivity detrusor; UDO: urological overactivity detrusor.

After injection of 100 units of Botox[®] into the detrusor, Schmid et al. [27] reported the highest continence rate, with 80% of patients becoming continent after three months (versus 65% in the study by Werner [34]).

After injection of 200 units of Botox[®] into the detrusor, Popat et al. [21] reported a 57.3% continence rate after three months, versus 45% for Kuo's suburothelial injection study published in 2005 [17].

Table 2
Change in clinical and urodynamic parameters after botulinum toxin injection.

Author	Study type	Population	n	Toxin	Dose	Clinical efficacy	Urodynamic efficacy
Radziszewski and Borkowski [22]	Open-label study	Adults IDO	12	Dysport [®]	300	Urge incontinence: decreased Pollakiuria: decreased Leakage: decreased	Increased MCC (321–408 ml)
Harper et al. [11]	Open-label study	Adults NDO IDO	39	Botox [®]	10 U/site 300 200		Increased MCC (174–580 ml)
Verleyen et al. [33]	Open-label study	Children	11	Botox [®]	125–250	Urge incontinence: decreased	Increased MCC, decreased detrusor contractions
Flynn et al. [6]	Open-label study	Adults IDO	7	Botox [®]	150	At 3 months: Incontinence: 64% Pollakiuria: 12% No need for pads: 75% Decrease in pad weight: 50%	MCC unchanged
Kuo [19]	Open-label study	Adults NDO UDO IDO	12 10 8	Botox [®]	200	Continence: 26.7% Improved: 46.7%	Increased MCC (222–247 ml)
Popat et al. [21]	Open-label study	Adults NDO IDO	44 31	Botox [®]	200	Continence: 57.3% Urge incontinence: 50.7% Pollakiuria: 36.3%	MCC increased by 111% Max. detrusor pressure: 24.5%
Ghei et al. [8]	Randomized, placebo-controlled study	Adults NDO IDO	20 3 17	B toxin	5000	Significant difference between the groups for urine volume, pollakiuria, incontinence	
Kessler [16]	Open-label study	Adults IDO NDO	11 11	Botox [®]	300	Continence 10 out of 11 (IDO) Pollakiuria decreased from 11 to 4 Nycturia decreased from de 3 to 1	MCC increased (220–340 ml), compliance increased (20–55)
Kuo [17]	Open-label study	Adults IDO	20	Botox [®]	200	Continence: 45% Improvement: 40% Failure: 15%	MCC increased 2-fold
Werner [34]	Open-label study	Adults IDO	26	Botox [®]	100	Continence: 53% at 4 weeks, 65% at 12 weeks, 60% at 36 weeks	MCC increased at 3 months, (216–351 ml) B1 increased (116–192 ml)
Rajkumar et al. [23]	Open-label study	Adults IDO	15	Botox [®]	300	Decrease in urge incontinence and pollakiuria: 14 out of 15	B1 increase (147–259) MCC increased (345–403) No DO in 6 patients
Kuo [20]	Comparative study	Adults IDO	75	Botox [®]	100 U vs. 150 U vs. 200 U	34.8% vs. 36% vs. 40.8% with excellent results	30.4% vs. 50.2% vs. 72% PVRV > 150 ml
Schmid et al. [27]	Open-label, multicentre study	Adults IDO	100	Botox [®]	10 U/site 100	No more urge incontinence: 82% Continence: 86% Improvement: 88% Pollakiuria: 50% Nycturia: decreased	MCC increased by 56% Compliance: increased Inhibition of detrusor contractions: 74%
Ghalayini et al-Ghazo [7]	Comparative study	Adults IDO NDO	16 14	Dysport [®]	500	At 6 weeks: Continence: 75% Reduction in urge leakage, nycturia, 14 out of 16 patients satisfied or very satisfied	MCC increased (177.5–262.5), compliance increased (24–40)
Sahai et al. [24]	Randomized, placebo-controlled study	Adults IDO	34 16	Botox [®]	200	Urge incontinence: decreased Pollakiuria: decreased Leakage: decreased	MCC increased

Table 2 (Continued)

Author	Study type	Population	n	Toxin	Dose	Clinical efficacy	Urodynamic efficacy
Jeffery et al. [13]	Open-label study	Adults IDO	25	Dysport [®]	500	Continence 63% at 1 weeks, 32% at 3 and 6 months No urge incontinence: 33% at 1 week, 26% at 6 weeks, 22% at 6 months. Leaks per week fell from 5.5 to 1.8 at 6 weeks	Increase in B1 at 3 months (177–251 ml)
Kuo [18]	Randomized study	Adults IDO	45	Botox [®]	100	Successful outcome at 3 months: 93% detrusor, 80% suburothelium, 67% vesical base 67, 47 and 13% at 6 months 20, 20 and 6.7% at 9 months	MCC increased except in the 3 rd group
White et al. [35]	Open-label study	Adults IDO	21	Botox [®]	200	After 1 month, 50% decrease in leakages in 76% of patients	

MCC: maximum cystometric capacity (ml); DO: overactivity detrusor; vs.: versus; PVRV: post-void residual volume; IDO: idiopathic overactivity detrusor.

Kessler [16] reported a 90% continence rate after the injection of 300 units of Botox[®] into the detrusor; however, this improvement came at the expense of a significant increase in the post-void residual volume and recourse to intermittent self-catheterization in 40% of cases.

1.3.6.2. Effects of botulinum toxin on urodynamic parameters. The validity of urodynamic evaluation after injection of botulinum toxin can be questioned, given that clinical symptoms and functional impairment are the main parameters used to evaluate the toxin's efficacy. In contrast, and bearing in mind the drug's therapeutic potential and the risk of retention, eliminating at-risk patients appears to justify this evaluation procedure.

Most of studies have reported an increase in the maximum cystometric capacity, B1 volume and compliance, together with a decrease in detrusor contractions and maximum detrusor pressure (Table 2), with injected doses ranging from 100 to 300 U of Botox[®].

A decrease in the maximum flow rate and an increase in the post-void residual volume are frequently observed in this indication [8]. Less satisfactory results were observed in patients with a bladder compliance disorder [27]. The urodynamic data reported by Schmid et al. [27] showed an improvement in bladder capacity (from 261 to 426 ml) and volume at first desire to void (from 152 to 256 ml) six weeks after the injection. The treatment remained effective for five to nine months (Table 2).

According to the study by Hashim and Abrams [12], it seems that the correlation between the clinical signs of bladder overactivity and the presence of detrusor overactivity is greater in cases of urge incontinence. Evaluation of the treatment's functional efficacy is thus essentially based on clinical signs. However, the performance of a urodynamic status check before and after treatment can be justified when seeking to identify patients who are not likely to respond to botulinum toxin treatment or those likely to present side effects and thus require close monitoring. In fact, some patients with detrusor overactivity can also have compliance disorders; there is a

risk of incomplete bladder voiding and an increase in post-void residual volume after botulinum toxin injections [27].

Large-scale, long-term clinical and urodynamic follow-up could help better identify factors that are predictive of the success or failure of botulinum toxin treatment.

In fact, in the absence of a comparative study of patients with or without detrusor overactivity, it is not possible to tell whether this latter factor is predictive of success or failure.

1.3.6.3. Effects of botulinum toxin on the patient's quality of life. Overactivity syndrome can lead to depression, sexual disorders, sleep disorders and absenteeism from work. Hence, it can have a clearly negative impact on quality of life.

Some studies have evaluated the effect of botulinum toxin on the quality of life of patients presenting NNDO [22]. Kalsi et al. [14] have studied the effect of botulinum toxin type A injection on the quality of life of patients presenting neurogenic and non-neurogenic DO, as well as the correlation with changes in urinary disorders.

The questionnaires used were the short form of the Urinary Distress Inventory (UDI-6) and the Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7). The results were compared with cystometric and voiding diary data.

An evaluation after four and 16 weeks showed a similar, significant, persistent improvement in the quality of life in both groups after 16 weeks. This improvement was correlated with a decrease in pollakiuria, urge incontinence and leakage episodes but was not correlated with urodynamic parameters [19].

Furthermore, in a study of 100 patients with NNDO, Schmid et al. [27] reported a significant improvement four and 12 weeks after injection of botulinum toxin. Ninety percent of the patients reported an improvement in at least one of the categories in the King Health Questionnaire (role limitations, sleep/energy, social limitations, physical limitations and general health perception). This effect lasted for nine months and then declined.

1.3.7. Side effects of botulinum toxin

Botulinum toxin's rare side effects are summarized in Table 3:

Table 3
Side effects associated with the injection of botulinum toxin.

Author	Population	n	Toxin	Dose	Injection site	Side effects
Verleyen et al. [33]	Children IDO	11	Botox [®]	125–250	Detrusor	Intermittent catheterization for 2 weeks: 1
Schmid et al. [27]	Adults IDO	100	Botox [®]	100	Detrusor	Temporary catheterization: 4% Significant residual volume without use of intermittent catheterization: 15%
Sahai et al. [24]	Adults IDO	34 16	Botox [®]	200		37% increase in PVRV
Kuo [18]	Adults	45	Botox [®]	100	Detrusor urothelium trigone	Retention: 2/2/0 Dysuria: 5/7/2 Urinary infection: 1/2/1 Haematuria: 0/1/1 Pain: 1/1/1
Kuo [17]	Adults IDO	20	Botox [®]	200	Detrusor	PVRV × 7 at 2 weeks, × 3 at 3–6 months Retention 30% Infection 35% Haematuria 5%
Popat et al. [21]	Adults NDO IDO	44 31	Botox [®]	200		Haematuria: 3.2% Urinary infection: 6.4% Intermittent catheterization: 19.3% (9 patients)
Kuo [19]	Adults DNO UDO IDO	12 10 8	Botox [®]	200		Retention: 13% Dysuria: 20%
Kuo [20]	IDO	75	Botox [®]	100 150 200	Suburothelial	30.4% vs. 50.2% vs. 72% PVRV > 150 ml
Jeffery et al. [13]	Adults IDO	25	Dysport [®]	500	Detrusor	Intermittent catheterization: 35% at 6 weeks and 3 months, 22% at 6 months, 9% at 9 months
Ghalayini et al-Ghazo [7]	Adults IDO NDO	16 14	Dysport [®]	500	Detrusor	Intermittent catheterization for 2 weeks: 3 patients
Ghei et al. [8]	Adults NDO IDO	20 3 17	B toxin	5000	Detrusor	Intermittent catheterization: 10% Constipation: 10% Mouth dryness: 10% Illness: 5%
Kessler [16]	Adults IDO NDO	11 11	Botox [®]	300	Detrusor	Intermittent catheterization: 4 out of 11
Werner [34]	Adults IDO	26	Botox [®]	100		Intermittent catheterization: 7% 2 out of 26 Urinary infection: 17.6%

PVRV: post-void residual volume.

- side effects related to the administration procedure:
 - transient haematuria can be observed and occurs more frequently when a rigid endoscope with a large-gauge needle is used [23,24],
 - Post-injection urinary infection can also occur if strict asepsis is not maintained. Intramuscular injection means that local and regional diffusion is very limited (above all with Botox[®] neurotoxin type A [13]);
- side effects related to the drug's action.

Allergic reactions aggravated neurological impairments and cases of generalized muscle weakness following the injection of botulinum toxin types A and B for indications other than the NNDO have been reported in the literature [13]. The authors have speculated that these phenomena were linked to the high doses and the potential intravascular diffusion of the botulinum toxin used [15].

Grosse et al. reported four cases of generalized muscle weakness after the injection of 750 and 1000 units (10 ml

dilution) of Dysport[®] botulinum toxin type A [10]. No other authors have reported this complication with the doses used in non-neurological patients.

A risk of bladder hypocontractility (and thus urine retention and the need for self-catheterization) has also been reported in the literature [2,18,22,28,33,39]. The risk of urine retention appears to be greater when high doses of botulinum toxin are injected (40% for 300 U [28] versus 4% for 100 U [31]), although no variable-dose studies are currently available. Sahai et al. selected a low maximum urine flow rate (< 15 ml/s) and a bladder contractility index below 120 as being predictive of the risk of incomplete bladder emptying after injection of botulinum toxin in NNDO patients [25]; this latter parameter may evidence detrusor hypocontractility. A number of risk factors for probable or reported retention deserve to be validated, such as detrusor hypocontractility, high pressure voiding and abnormal flow rates; this now justifies a pre- and post-treatment urodynamic evaluation [24].

However, all the selected studies can be criticized in some respects, such as a low sample size with insufficient statistical power and the inability to extrapolate the results to the rest of the population [2].

Furthermore, the patient inclusion and exclusion criteria in the various studies may also give rise to bias and prevent intertrial comparisons.

The studies also differed in terms of the injection sites and the equipment used.

Lastly, the toxin dose and dilution also varied from one study to another. It is currently recommended to inject 100 U of Botox[®] – the effective lowest dose which limits the risk of requiring intermittent self-catheterization. The total dose is distributed across the 20 to 30 detrusor injection sites.

1.4. Alternatives to botulinum toxin injections

Treatment with anticholinergic agents remains the front-line treatment for NNDO. It must be attempted with a single drug or a combination, in view of the risk of intensifying the side effects. In the event of treatment failure or poor tolerance, other treatment approaches can be attempted, such as sacral root neuromodulation and peripheral tibial nerve electrostimulation [1,30]. Furthermore, new treatments and novel drugs for modulating urothelial sensitivity are under development.

1.5. Conclusion

The intradetrusor injection of botulinum toxin A for the symptomatic treatment of NNDO has yielded encouraging preliminary results. Side effects are infrequent and primarily consist of the (dose-dependent) risk of urine retention.

Botulinum toxin's long duration on action and innocuousness and the ability to perform repeat injections make it a minimally invasive treatment that is of value if therapy with anticholinergic agents fails.

At present, this therapeutic technique should only be used in clinical research protocols. In fact, many aspects remain to be elucidated, such as the minimal optimal dose and the risk

factors for failure or the occurrence of adverse events. Botulinum toxin's position in the therapeutic arsenal will no doubt be better defined in the future – probably as a second-line treatment after failure or intolerance of anticholinergic agents in patients willing and able to perform subsequent intermittent self-catheterisation if required.

2. Version française

2.1. Introduction

L'hyperactivité détroisurienne non-neurogène (HADNN) est définie par la survenue de contractions détroisuriennes involontaires spontanées ou provoquées, pendant la phase de remplissage de la vessie, sans affection neurologique sous-jacente [32]. Elle se manifeste par un syndrome d'hyperactivité vésicale. Le retentissement sociopsychologique parfois majeur de cette pathologie justifie une prise en charge thérapeutique adaptée.

La prévalence de l'hyperactivité vésicale varie en fonction de l'âge et du sexe. Son incidence augmente avec l'âge. Elle est respectivement de 16,6 % chez les personnes âgées de 40 ans et plus en Europe et de 16 % chez les personnes âgées de 18 ans et plus aux États-Unis [32,33].

Le traitement anticholinergique est le traitement de première intention de l'hyperactivité vésicale. Son efficacité est prouvée mais il est souvent pourvoyeur d'effets secondaires gênants motivant parfois l'arrêt du traitement.

En cas d'inefficacité clinique ou de manifestations secondaires gênantes nécessitant l'arrêt du traitement, des alternatives thérapeutiques en cours d'évaluation peuvent être proposées, dont la toxine botulique [9].

2.2. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature à partir de la banque de données PubMed, ayant intéressé les études publiées depuis 2000 portant sur les effets cliniques, urodynamiques et sur la qualité de vie de la toxine botulique en cas d'hyperactivité détroisurienne d'origine non-neurogène et résistante au traitement anticholinergique classique, ainsi que ses modalités d'utilisation. Les mots clés utilisés ont été : toxine botulique, HADNN, réfractaire, bilan urodynamique.

2.3. Résultats et discussion

Au total, 19 études étudiant la place de la toxine botulique dans l'HADNN ont été retenues dont trois essais randomisés contrôlés. Après un bref rappel des propriétés de la toxine botulique, son mode d'action et ses modalités d'utilisation, nous rapportons respectivement les effets cliniques, urodynamiques, sur la qualité de vie et les effets secondaires de la toxine botulique.

2.3.1. Présentation de la toxine botulique

Il s'agit d'une neurotoxine produite par une bactérie Gram négatif anaérobie sporulée, le *Clostridium botulinum*, présente

dans l'environnement (sol, poussière). La toxine botulique a été décrite par Van Ermengem en 1894 [7]. C'est l'un des plus puissants poisons neurotoxiques naturels responsable de paralysie et de défaillance cardiorespiratoire.

Sept sérotypes (A, A, B, C1, E, F, G) de neurotoxine ont été isolés [33]. Deux sérotypes sont utilisées en pratique clinique : le sérotype A commercialisé sous le nom de Botox[®] ou Dysport[®] et le sérotype B commercialisé sous le nom de Myobloc[®] ou Neurobloc[®].

Dyskra et al., dans les années 1980, ont été les premiers à décrire les effets des sérotypes A et B de la toxine botulique en urologie pour le traitement de la dyssynergie vésicosphinctérienne [5]. La toxine botulique a été par la suite utilisée par Schurch en 2000 pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne chez des patients blessés médullaires. Les résultats préliminaires ayant été encourageants chez ces patients, l'utilisation de la toxine botulique a été progressivement étendue aux patients non neurologiques [29].

2.3.2. Mode d'action de la toxine botulique

Dans le muscle strié, la toxine botulique exerce une activité d'endopeptidase dans le cytoplasme des terminaisons nerveuses périphériques. La neurotoxine internalisée subit un clivage des deux chaînes protéiques qui vont désactiver les protéines du groupe SNARE – *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment receptors* – nécessaires à l'exocytose des vésicules synaptiques dans la terminaison nerveuse. Il en résulte une inhibition de la libération de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire striée, avec blocage de la transmission neuromusculaire et une paralysie transitoire du muscle [35].

Le mécanisme d'action de la toxine botulique sur le muscle lisse n'est pas encore parfaitement bien connu.

Plusieurs études ont étudié l'action de la toxine botulique sur le muscle lisse vésical chez les animaux [37].

Certains auteurs ont démontré que la toxine botulique inhibe également la libération par l'urothélium ou le sous-urothélium de différents médiateurs (Ach, l'ATP, substance P, glutamate, etc.) impliqués dans la régulation du message afférent vésical [5]. Cela évoque donc un double effet à la fois sur la partie efférente du réflexe mictionnel, mais aussi sur la régulation du message afférent.

Une action sur la modification de l'expression de certains récepteurs a également été rapportée par Apostolidis et al. qui ont noté une diminution de l'expression des récepteurs sensitifs purinergiques P2X3 et TRPV1 dans les fibres nerveuses sous-urothéliales quatre et six semaines après l'injection de toxine botulique, cette diminution était corrélée cliniquement à la diminution de l'urgenterie chez les patients neurologiques et les non neurologiques [3,4].

2.3.3. Modalités d'injection de la toxine botulique

Les injections intradétrusorienne de la toxine botulique sont réalisées en ambulatoire ou en hospitalisation de jour.

Les urines doivent être stériles. L'antibioprophylaxie n'est pas toujours justifiée. L'anesthésie locale se fait par instillation intravésicale de 40 ml de lidocaïne à 2 % maintenue pendant

20 minutes puis évacuée par sondage. Les injections sont réalisées en milieu urologique sous contrôle endoscopique et après remplissage vésical avec 100 ml de sérum physiologique. Le détrusor est injecté en 20 à 30 points selon les auteurs, épargnant souvent la région trigonale, respectivement quatre à six points dans les zones suivantes : face postérieure, supérieure, latérales. Les injections sont réalisées dans la partie superficielle du muscle détrusor. Il n'est pas justifié médicalement de laisser une sonde à demeure dans la vessie. La prise concomitante d'anticoagulants contre-indique l'injection de toxine botulique vu le risque d'hématurie et de caillottage [2,13].

La procédure dure généralement 20 minutes. Les pionniers de cette technique ont vanté sa bonne tolérance, avec une échelle visuelle analogique de la douleur à 30/100 mm au fibroscope souple avec anesthésie locale [13].

Le volume injecté à chaque ponction est le plus souvent 1 ml pour Botox[®], 0,25 ml pour Dysport[®] et à une dilution de 10 U/ml pour le Botox[®]. La dose optimale pour la dilution du Dysport[®] n'est pas encore établie [2]. Ces différentes préparations sont celles rapportées habituellement dans la littérature et la différence de dilution est liée à une probable capacité de diffusion plus importante du Dysport[®] [13].

2.3.4. Sites d'injection de la toxine botulique

Les injections ont été décrites initialement en intramusculaire par assimilation aux autres indications dans le muscle strié. Mais d'autres auteurs ont tenté des injections sous-urétrales [17,20] ou dans le trigone [18], dans l'optique de diminuer les influx sensitifs afférents responsables de l'urgenterie et des douleurs vésicales. Le risque théorique d'induire un reflux vésico-urétéral rapporté par certains auteurs [20] a été récemment écarté [2,27].

2.3.5. Délai et durée d'action de la toxine botulique

L'effet de la toxine botulique A commence très rapidement entre trois et quatre jours [31]. Son effet se maintient entre six et neuf mois selon les études. Le rythme et les critères de réinjection restent à déterminer en l'absence d'études spécifiques. Globalement, deux stratégies peuvent être utilisées : injecter avant la reprise des symptômes ou attendre la reprise des fuites ou des urgences pour reprogrammer l'injection.

Le Tableau 1 résume les différentes études réalisées sur l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement des manifestations de l'HADNN.

2.3.6. Efficacité de la toxine botulique

Au total, 19 études ont été réalisées. Seules trois d'entre elles sont randomisées, les autres sont des études ouvertes. Le nombre de patients inclus est en général faible par étude mais au total 539 patients ont été traités.

Les critères d'inclusion dans ces études sont habituellement une deuxième ligne de traitement pour hyperactivité vésicale gênante résistante, ou intolérante ou en cas de contre-indication aux parasymphaticolytiques.

Les critères d'évaluation de l'efficacité de la toxine botulique sont nombreux et leur utilisation est variable d'une équipe à une autre.

Tableau 1
Études réalisées sur l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement des manifestations de l'hyperactivité détrusorienne non-neurogène.

Auteur	Type étude	Population	n	Toxine	Dose	Site d'injection
Radziszewski et Borkowski [22]	Étude ouverte	Adultes HADI	12	Dysport [®]	300	Détrusor
Harper et al. [11]	Étude ouverte	Adultes HADN HADI	39	Botox [®]	10 U/site 300 200	Détrusor
Verleyen et al. [33]	Étude ouverte	Enfants HADI	11	Botox [®]	125–250	Détrusor
Flynn et al. [6]	Étude ouverte	Adultes HADI	7	Botox [®]	150	Détrusor
Kuo [19]	Étude ouverte	Adultes HADN HADU HADI	12 10 8	Botox [®]	200, 40 sites	Détrusor
Popat et al. [21]	Étude ouverte	Adultes HADN HADI	44 31	Botox [®]	200	Détrusor
Ghei et al. [8]	Étude randomisée contre placebo	Adultes HADN HADI	20 3 17	Toxine B	5000	Détrusor
Kessler [16]	Étude ouverte	Adultes HADI HADN	11 11	Botox [®]	300	Détrusor
Kuo [17]	Étude ouverte	Adultes HADI	20	Botox [®]	200	Sous urothélium
Rajkumar et al. [23]	Étude ouverte	Adultes HADI	15	Botox [®]	300	Détrusor
Werner [34]	Étude ouverte	Adultes HADI	26	Botox [®]	100	
Kuo [20]		Adultes HADI	75	Botox [®]	100 150 200	Suburothélium
Shmidt [27]	Étude ouverte	Adultes HADI	100	Botox [®]	100	Détrusor
Jeffery et al. [13]	Étude ouverte	Adultes HADI	25	Dysport [®]	500	Détrusor
Ghalayini et al-Ghazo [7]	Étude comparative	Adultes HADI HADN	16 14	Dysport [®]	500	Détrusor
Sahai et al. [24]	Étude randomisée contre placebo	Adultes HADI	34 16	Botox [®]	200	Détrusor
Kuo [18]	Étude randomisée	Adultes HADI	45	Botox [®]	100	Détrusor sous urothélium trigone
White et al. [35]	Étude ouverte	Adultes HADI	21	Botox [®]	200	Détrusor
Cohen et al. [4]	Étude randomisée	Adultes HADI	44	Botox	100 150	Détrusor

HADI : hyperactivité détrusorienne idiopathique ; HADN : hyperactivité détrusorienne neurogène ; HADU : hyperactivité détrusorienne urologique.

Les paramètres cliniques d'évaluation les plus utilisés en pratique clinique sont l'urgenterie, la fréquence des fuites, la pollakiurie, la nycturie, à travers le suivi du catalogue mictionnel et les *pad tests* [8]. Cette dernière méthode de quantification des

fuites doit cependant être utilisée avec réserve devant l'absence de sa validation dans les fuites par urgenterie.

Des échelles d'évaluation fonctionnelles et de qualité de vie peuvent également être utilisées (UDI, KHQ) pour apprécier le

degré de retentissement des signes fonctionnels sur l'humeur, le sommeil, la vie sexuelle et sociale des patients.

Les paramètres urodynamiques sont également utilisés pour évaluer l'effet de la toxine sur la fonction vésicale à la fois en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation (risque de rétention).

L'évaluation de l'efficacité proprement dite de la toxine botulique sur les paramètres urodynamiques est appréciée en étudiant la pression détrusorienne de base, le volume au premier besoin, la compliance, le volume vésical au moment de la première contraction détrusorienne, la pression détrusorienne permictionnelle, la capacité cystomanométrique maximale, etc. L'étude d'autres paramètres urodynamiques tels que le débit urinaire maximal et la contractilité vésicale sert à déceler les éventuelles complications du traitement par la toxine botulique.

2.3.6.1. Efficacité de la toxine botulique sur les manifestations cliniques de l'hyperactivité détrusorienne non-neurogène chez l'adulte. La première évaluation clinique de l'efficacité est faite à partir de j10 de l'injection de toxine pour certains auteurs. Elle se fait le plus souvent au premier mois et/ou au troisième mois.

Schmid et al. ont réalisé en 2006 une étude prospective multicentrique non randomisée sur une série de 100 patients suivis pour HADI réfractaire au traitement anticholinergique. La dose injectée était de 100 U en évitant le trigone. Quarante-huit pour cent des patients se sont sentis améliorés, avec amélioration significative des paramètres cliniques et urodynamiques à quatre et 12 semaines. Les fuites ont disparu chez 74 et 86 % des patients respectivement à quatre et 12 semaines. L'effet de la toxine a duré en moyenne six mois [27]. L'absence d'amélioration clinique et urodynamique a été retrouvée chez huit patients qui avaient initialement des troubles de la compliance. Cette étude avait l'avantage d'être prospective et d'avoir intéressé un grand nombre de patients. Cependant, elle n'était pas comparative et le suivi à long terme laisse à désirer puisque uniquement 20 patients ont été suivis durant toute l'étude [27].

Sahai est l'un des rares auteurs qui a réalisé une étude randomisée contre placebo. Son travail a inclus 34 patients, dont 16 ont bénéficié de l'injection de 200 unités de Botox®. Une diminution statistiquement significative des fuites et de la pollakiurie a été notée à quatre et à 12 semaines [26].

De même, Radziszewski et Borkowski [22], Harper et al. [11], Verleyen et al. [33], Jeffery et al. [13] et Kuo [19] ont réalisé des études ouvertes sur de faibles échantillons de patients et ont rapporté une amélioration des signes cliniques d'urgenterie, de pollakiurie et des fuites, après l'injection intradétrusorienne de toxine botulique, la durée des études allant de neuf à 12 mois.

Certains auteurs [7,8,11,16,21], dans des études ouvertes, ont comparé l'effet de la toxine botulique chez les patients neurologiques et non neurologiques ; Apostolidis et al. [1] ont rapporté que l'injection de toxine dans le détrusor donnait des résultats comparables chez des patients suivis pour hyperactivité détrusorienne neurogène ou idiopathiques, même si la dose injectée en matière d'HADI est moindre

(200 U de Botox®), avec une amélioration de la pollakiurie (13–8 mictions) et des épisodes de fuites (3–0,6).

De même, Kuo [19] a étudié l'effet de l'injection de 200 U de Botox® chez des patients présentant une hyperactivité détrusorienne neurogène, urologique et idiopathique, ayant reçu un traitement anticholinergique pendant trois mois sans efficacité. Les patients ont reçu 200 U à travers 40 sites. Le résultat a été jugé excellent (100 % de continence sans dysurie) chez uniquement un patient avec HADI. Cinq patients se sont sentis améliorés. Cependant, l'amélioration des paramètres urodynamiques n'était pas toujours significative à trois et six mois. Dans cette étude, l'utilisation de fibroscope rigide n'a pas permis d'injecter la paroi antérieure de la vessie, entraînant une répartition hétérogène de la toxine dans le détrusor, pouvant ainsi influencer les résultats de l'étude.

Après une injection de 100 unités de Botox® dans le détrusor, Schmid et al. [27] ont rapporté le taux de continence le plus élevé avec 80 % de patients devenus continents à trois mois, contre 65 % pour Werner [34].

Après une injection de 200 unités de Botox® dans le détrusor, Popat et al. [21] ont rapporté un taux de continence de 57,3 % à trois mois contre 45 % pour Kuo en 2005 en cas d'injection dans le suburothélium [17].

Kessler [16] a rapporté un taux de continence de 90 % après l'injection de 300 unités de Botox® dans le détrusor, mais au prix d'une augmentation significative du résidu post-mictionnel et un recours au sondage intermittent dans 40 % des cas.

2.3.6.2. Effets de la toxine botulique sur les paramètres urodynamiques. L'évaluation urodynamique en elle-même peut être discutée après l'injection de toxine botulique, étant donné que les symptômes cliniques et la gêne fonctionnelle sont les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité de la toxine. En revanche, étant donné le potentiel thérapeutique de la substance et donc le risque de rétention/éliminer les patients à risque paraît justifier cette procédure d'évaluation.

La plupart des études ont rapporté une augmentation de la capacité cystomanométrique maximale, une augmentation du volume au B1, de la compliance, associée à une diminution des contractions détrusorienne et une diminution de la pression détrusorienne maximale (Tableau 2) avec des doses injectées variables de 100 à 300 U Botox®.

Une diminution du débit maximal et une augmentation du résidu post-mictionnel sont fréquemment observées dans cette indication [8]. Des résultats moins bons ont été observés chez des patients ayant un trouble de la compliance vésicale [27]. Les données urodynamiques ont montré à six semaines pour Schmid et al. [27] une amélioration de la capacité vésicale (261 à 426 ml) et un premier besoin plus tardif (152 à 256 ml). La durée d'efficacité fut de cinq à neuf mois (Tableau 3).

D'après l'étude de Hashim et Abrams [12], il paraît que la corrélation entre les signes cliniques d'hyperactivité vésicale et la présence d'une hyperactivité détrusorienne soient plus fortes en cas d'incontinence urinaire sur urgenterie. L'évaluation de l'efficacité du traitement sur les signes fonctionnels peut ainsi être basée essentiellement sur la clinique. Cependant, la réalisation du bilan urodynamique avant et après traitement

Tableau 2
Évolution des paramètres cliniques et urodynamiques après injection de toxine botulique.

Auteur	Type étude	Population	n	Toxine	Dose	Efficacité clinique	Efficacité urodynamique
Radziszewski et Borkowski [22]	Étude ouverte	Adultes HADI	12	Dysport [®]	300	Urgenturie : diminuée Pollakiurie : diminuée Fuites : diminuées	CCM augmentée (321–408 ml)
Harper et al. [11]	Étude ouverte	Adultes HADN HADI	39	Botox [®]	10 U/site 300 200		CCM augmentée (174–580 ml)
Verleyen et al. [33]	Étude ouverte	Enfants	11	Botox [®]	125–250	Urgenturie : diminuée	CCM augmentée Contractions détrusorienne : diminuées
Flynn et al. [6]	Étude ouverte	Adultes HADI	7	Botox [®]	150	À 3 mois : Incontinence : 64 % Pollakiurie : 12 % Plus de protections : 75 % Poids des protections : 50 %	CCM inchangée
Kuo [19]	Étude ouverte	Adultes HADN HADU HADI	12 10 8	Botox [®]	200	Contenance : 26,7 % Améliorés : 46,7 %	CCM augmentée (222–247 ml)
Popat et al. [21]	Étude ouverte	Adultes HADN HADI	44 31	Botox [®]	200	Contenance : 57,3 % Urgenturie : 50,7 % Pollakiurie : 36,3 %	CCM augmentée de 111 % Pression détrusorienne max : 24,5 %
Ghei et al. [8]	Étude randomisée contre placebo	Adultes HADN HADI	20 3 17	Toxine B	5000	Différence significative entre les groupes pour le volume urine, pollakiurie, l'incontinence	
Kessler [16]	Étude ouverte	Adultes HADI HADN	11 11	Botox [®]	300	Contenance 10/11(HADI) Pollakiurie diminuée de 11 à 4 Nycturie diminuée de 3 à 1	CCM augmentée (220–340 ml) Compliance augmentée (20–55)
Kuo [17]	Étude ouverte	Adultes HADI	20	Botox [®]	200	Contenance : 45 % Amélioration : 40 % Échec : 15 %	CCM × 2
Werner [34]	Étude ouverte	Adultes HADI	26	Botox [®]	100	Contenance : 53 % à 4 sem, 65 % à 12 sem, 60 % à 36 sem	CCM augmentée à 3 mois (216–351 ml) B1 augmenté (116–192 ml)
Rajkumar et al. [23]	Étude ouverte	Adultes HADI	15	Botox [®]	300	Diminution urgenturie et pollakiurie : 14/15	Augmentation B1 (147–259) CCM augmentée (345–403) Plus d'HAD chez 6 patients
Kuo [20]	Étude comparative	Adultes HADI	75	Botox [®]	100 U vs 150 U vs 200 U	34,8 % vs 36 % vs 40,8 % d'excellents résultats	30,4 % vs 50,2 % vs 72 % RPM > 150 ml
Schmid et al. [27]	Étude ouverte mulicentrique	Adultes HADI	100	Botox [®]	10 U/site 100	Plus d'urgenturie : 82 % Contenance : 86 % Amélioration : 88 % Pollakiurie : 50 % Nycturie : diminuée	CCM augmentée de 56 % Compliance : augmentée Inhibition des contractions détrusorienne : 74 %
Ghalayini et al-Ghazo [7]	Étude comparative	Adultes HADI HADN	16 14	Dysport [®]	500	À 6 semaines Contenance : 75 % Réduction des fuites sur urgence, nycturie, 14/16 patients satisfaits ou très satisfaits	CCM augmentée (177,5–262,5) Compliance augmentée (24–40)
Sahai et al. [24]	Étude randomisée contre placebo	Adultes HADI	34 16	Botox [®]	200	Urgenturie : diminuée Pollakiurie : diminuée Fuites : diminuées	CCM augmentée

Tableau 2 (Suite)

Auteur	Type étude	Population	n	Toxine	Dose	Efficacité clinique	Efficacité urodynamique
Jeffery [13]	Étude ouverte	Adultes HADI	25	Dysport [®]	500	Continence 63 % à 1 semaine, 32 % à 3 et 6 mois Plus d'urgenterie : 33 % à 1 semaine, 26 % 6 semaines, 22 % 6 mois fuites par semaines diminuées de 5,5 à 1,8 à 6 semaines	Augmentation du B1 à 3 mois de 177–251 ml
Kuo [18]	Étude randomisée	Adultes HADI	45	Botox [®]	100	Succès à 3 mois : 93 % détrusor, 80 % suburothélium, 67 % base vésicale. 67, 47 et 13 % à 6 mois et 20, 20 et 6,7 % à 9 mois	CCM augmentée sauf dans le 3 ^e groupe
White et al. [35]	Étude ouverte	Adultes HADI	21	Botox [®]	200	À un mois diminution de 50 % des fuites chez 76 %	

CCM : capacité cystomanométrique maximale (ml) ; HAD : hyperactivité détrusorienne ; vs : versus ; RPM : résidu post-mictionnel ; HADI : hyperactivité détrusorienne idiopathique.

peut être justifiée pour identifier les patients susceptibles de ne pas répondre au traitement par toxine botulique ou ceux pouvant présenter des effets secondaires et motivant une surveillance étroite. En effet, certains patients présentant une hyperactivité détrusorienne peuvent également avoir des troubles de la compli-ance avec risque de vidange vésicale incomplète et majoration du résidu post-mictionnel après les injections de toxine botulique [27].

Un suivi clinique et urodynamique de groupes de patients à long terme et sur grande échelle pourrait permettre d'identifier avec plus de certitude les facteurs prédictifs de succès et d'échec du traitement par la toxine botulique.

En effet, en l'absence d'étude comparative avec ou sans hyperactivité détrusorienne, il n'est pas possible de juger si la présence d'une hyperactivité serait un facteur prédictif de succès ou d'échec.

2.3.6.3. Effets de la toxine botulique sur la qualité de vie des patients. Le syndrome d'hyperactivité peut conduire à la dépression, aux troubles sexuels, aux troubles du sommeil et à un absentéisme professionnel. Il peut avoir de ce fait un impact négatif reconnu sur la qualité de vie.

Certaines études ont évalué l'effet de la toxine botulique sur la qualité de vie des patients présentant une HADNN [22]. Kalsi et al. [14] ont étudié l'effet de l'injection de toxine botulique type A sur la qualité de vie de patients présentant respectivement une hyperactivité détrusorienne neurogène et non-neurogène ainsi que la corrélation avec la modification des troubles urinaires.

Les questionnaires utilisés ont été la version courte de *urinary distress inventory* (UDI-6) et *l'incontinence impact questionnaire* (IIQ-7). Les résultats ont été comparés aux donnés du catalogue mictionnel et de la cystomanométrie.

L'évaluation à quatre et à 16 semaines a montré une amélioration significative et persistante de la qualité de vie de manière similaire dans les deux groupes à 16 semaines. L'amélioration de la qualité de vie a été corrélée à la diminution de la pollakiurie, de l'urgenterie et des fuites mais non corrélée aux paramètres urodynamiques [19].

De même, Schmid et al. [27], dans leur étude sur 100 patients ayant une HADI, ont rapporté une amélioration significative à quatre et 12 semaines de l'injection de la toxine botulique. Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont rapporté une amélioration dans au moins une des catégories du *king health questionnaire* (capacité à travailler, sommeil, participation sociale, accomplissement de tâches de la vie quotidienne et effet global sur la vie de tous les jours). Cet effet a duré neuf mois puis a régressé.

2.3.7. Effets secondaires de la toxine botulique

Les effets secondaires de la toxine botulique sont rares. Ils sont résumés dans le Tableau 3 :

- effets secondaires liés à la procédure :
 - une hématurie transitoire peut être observée. Elle survient plus fréquemment en cas d'utilisation de cystoscope rigide avec une aiguille de gros calibre [23,24],
 - une infection urinaire peut également survenir au décours de l'injection si des règles strictes d'asepsie ne sont pas respectées. La dose est injectée en intramusculaire et la diffusion locorégionale est très limitée, surtout avec la neurotoxine A type Botox[®] [13] ;
- effets secondaires liés à l'effet de la substance.

Des réactions allergiques ainsi que des cas de faiblesse musculaire généralisée et d'aggravation de déficit neurologique ont été rapportés dans la littérature suite à l'injection de toxine botulique type A et B pour d'autres indications que l'hyperactivité non neurologique [13]. Les auteurs ont spéculé que ces phénomènes étaient liés à une forte dose de toxine et au potentiel de diffusion intravasculaire de la toxine botulique utilisée [15].

Grosse et al. ont rapporté quatre cas de faiblesse musculaire généralisée suite à des injections de 750 et 1000 unités (dilution 10 ml) de toxine botulique type A Dysport[®] [10]. Aucun auteur n'a rapporté cette complication chez des patients non neurologiques aux doses utilisées.

Le risque d'hypocontractilité vésicale avec rétention d'urines et nécessité de recours aux autosondages est également

Tableau 3
Effets secondaires liées à l'injection de la toxine botulique.

Auteur	Population	n	Toxine	Dose	Site d'injection	Effets secondaires
Verleyen et al. [33]	Enfants HADI	11	Botox [®]	125–250	Détrusor	Sondage intermittent pendant 2 semaines : 1
Schmid et al. [27]	Adultes HADI	100	Botox [®]	100	Détrusor	Sondage transitoire : 4 % Résidu significatif sans recours au sondage intermittent : 15 %
Sahai [24]	Adultes HADI	34 16	Botox [®]	200		Augmentation de 37 % du RPM
Kuo [18]	Adultes	45 patients	Botox [®]	100	Détrusor urothélium trigone	RVC : 2/2/0 Dysurie : 5/7/2 Infection urinaire : 1/2/1 Hématurie : 0/1/1 Douleur : 1/1/1
Kuo [17]	Adultes HADI	20	Botox [®]	200	Détrusor	RPM × 7 à 2 semaines, × 3 à 3–6 mois Rétention 30 % Infection 35 % Hématurie 5 %
Popat et al. [21]	Adultes HADN HADI	44 31	Botox [®]	200		Hématurie : 3,2 % Infection urinaire : 6,4 % Sondage intermittent : 19,3 % (9 patients)
Kuo [19]	Adultes HADN HADU HADI	12 10 8	Botox [®]	200		Retention : 13 % Dysurie : 20 %
Kuo [20]	HADI	75	Botox [®]	100 150 200	Suburothélium	30,4 % vs 50,2 % vs 72 % RPM > 150 ml
Jeffery et al. [13]	Adultes HADI	25	Dysport [®]	500	Détrusor	Sondage intermittent : 35 % à 6 semaines et 3 mois, 22 % à 6 mois, 9 % à 9 mois
Ghalayini et al-Ghazo [7]	Adultes HADI HADN	16 14	Dysport [®]	500	Détrusor	Sondage intermittent pendant 2 semaines : 3 patients
Ghei et al. [8]	Adultes HADN HADI	20 3 17	Toxine B	5000	Détrusor	Sondage intermittent : 10 % Constipation : 10 % Sécheresse buccale : 10 % Malaise : 5 %
Kessler [16]	Adultes HADI HADN	11 11	Botox [®]	300	détrusor	Sondage intermittent : 4/11
Werner [34]	Adultes HADI	26	Botox [®]	100		Sondage intermittent : 7 % 2/26 infection urinaire : 17,6 %

RPM : résidu post-mictionnel.

rapporté dans la littérature [2,18,22,28,33,39]. Le risque de rétention vésicale semble être plus important en cas d'injection de fortes doses de toxine botulique (40 % à 300 U [28] versus 4 % [31] à 100 U) mais il n'existe pas aujourd'hui d'études publiées à doses variables. Sahai et al. ont retenu le débit uriné maximal faible inférieur à 15 ml/s et un index de contractilité vésicale inférieur à 120 comme paramètres prédictifs de risque de rétention après injection de toxine botulique chez les patients suivis pour HADI [25], ce dernier paramètre pouvant témoigner de l'hypocontractilité détrusorienne. Des facteurs de risque de rétention probables ou rapportés mériteront d'être validés

comme l'hypocontractilité du détrusor, les mictions à haute pression, les débimétries pathologiques, ce qui justifie à l'heure d'aujourd'hui une évaluation urodynamique pré- et post-traitement [24].

Cependant, toutes ces études sont sujettes à certaines critiques telles que le faible effectif des échantillons qui ne permet pas de réaliser des études statistiques de bonne envergure ni d'extrapoler les résultats obtenus au reste de la population [2].

Par ailleurs, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans les études peuvent être sources de biais et ne

permettent pas des comparaisons entre les résultats des différents essais.

Les sites injectés sont également différents entre les études et pour certains dépendent du matériel utilisé.

La dose et la dilution de toxine varient également d'une étude à l'autre. Il est actuellement recommandé d'injecter 100 U de Botox[®], la plus petite dose qui serait efficace pour éviter le risque de recourir au sondage intermittent. La dose totale est distribuée à l'ensemble du détrusor en 20 à 30 points.

2.4. Alternatives aux injections de toxine botulique

Le traitement anticholinergique reste la première ligne de traitement de l'HADNN. Il doit être tenté seul ou en association en tenant compte du risque de majoration des effets secondaires. En cas d'échec ou de mauvaise tolérance du traitement, d'autres lignes de traitement peuvent également être proposées telles que la neuromodulation des racines sacrées et l'électrostimulation périphérique du nerf tibial [1,30]. Des traitements futurs et de nouvelles molécules visant à moduler la sensibilité de l'urothélium sont en cours de recherche.

2.5. Conclusion

L'injection intradétrusorienne de toxine botulique A pour le traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale non-neurogène a donné des résultats préliminaires encourageants. Les effets secondaires sont rares, dominés par le risque de rétention urinaire qui semble corrélé à la dose utilisée.

Sa longue durée d'action, son innocuité, la répétition possible des injections en font un traitement faiblement invasif intéressant en cas d'échec du traitement anticholinergique.

Cette technique thérapeutique reste à l'heure actuelle une technique à réserver aux protocoles de recherche. En effet, de nombreux points méritent d'être étudiés comme la dose minimale optimale, les facteurs de risques d'échecs ou d'effets secondaires. Sa place dans l'algorithme thérapeutique sera à préciser probablement en deuxième ligne de traitement après échec ou intolérance aux parasymphaticolytiques chez des patients pouvant réaliser ou acceptant le risque de l'auto-sondage.

References

- [1] Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford APD, Davis JB. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977.
- [2] Apostolos A, Prokar D, Clare JF. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49(4):644–50.
- [3] Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, de Groat WC, Smith CP, Somogyi GT, et al. Drug insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(6):319–28 [Epub 2008 May 6].
- [4] Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE. Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(3):205–8.
- [5] Dyskra D, Enriquez A, Valley M. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:424–6.
- [6] Flynn Mk, Webster G, Amundsen C. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol* 2004;172(6 Part 1): 2316–20.
- [7] Ghalayini IF, Al-Ghazo MA. Intradetrusor injection of botulinum-A toxin in patients with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Neurourol Urodyn* 2007;26(4):531–6.
- [8] 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(5):1873–7.
- [9] Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert S. Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. Use and mechanism of botulinum toxin in overactive bladder treatment. *Ann Urol (Paris)* 2005;39:105–15.
- [10] Grosse O, Kramer AE, Löchner-Ernest D, Stöher M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2003;2(Suppl.):141.
- [11] Harper M, Popat RB, Dasgupta. et al. A minimally invasive technique for outpatient local anesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 2003;92:325–6.
- [12] Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006;175(1):191–4.
- [13] Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2007;100(6):1302–6 [29].
- [14] Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006;49(3):528–35.
- [15] Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007; 177(3):1011–4.
- [16] Kessler TM. Botulinum toxin injection into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 2005;24(3):231–6.
- [17] Kuo HC. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 2005;66(1):94–8.
- [18] Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1359–63.
- [19] Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004;63(5):868–72.
- [20] Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum toxin have similar therapeutic effects and less adverse events on refractory detrusor overactivity? *Urology* 2006;68(5):993–7.
- [21] Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005;174(3):984–9.
- [22] Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for instable bladder overactivity. *Eur Urol* 2002;1(Suppl.):134.
- [23] Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2005; 96(6):848–52.
- [24] Sahai A, Sangster P, Kalsi V, Dowson C, Khan SM, Griffiths D, et al. Assessment of urodynamics and detrusor contractility following botulinum toxin-A treatment for overactive bladder. *J Urol* 2008;179 (4 Suppl. 1):441.

- [25] Sahai A, Sangster P, Kalsi V, Khan MS, Fowler CJ, Dasgupta P. Assessment of urodynamic and detrusor contractility variables in patients with overactive bladder syndrome treated with botulinum toxin-A: is incomplete bladder emptying predictable. *BJU Int* 2009;103(5):630–4.
- [26] Sahai M, Khan CJ, Dasgupta P. Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn* 2005;12:2.
- [27] Schmid DM, Sauer mann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006;176(1):177–85.
- [28] Schmid DM, Roy S, Sulser T, Scheiner D. Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2008;102(Suppl. 1):7–10.
- [29] Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *Clin Urol* 2000;164(3 part 1 of 2):692–7.
- [30] Smith CP, Boone TB, De Groat WC, et al. Effect of stimulation intensity and botulinum toxin isoform on rat bladder strip contractions. *Brain Res Bull* 2003;61:165–71.
- [31] Smith PC, Chancellor M. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 2004;171(6 Part 1):2128–37.
- [32] Wein AJ, Rackley R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *Educational Articles* 2006;175:S5–10.
- [33] Verleyen P, Hoebeke P, Raes A, et al. The use of botulinum toxin A in children with a non neurogenic overactive bladder. A pilot study. *BJU Int* 2004;93:69.
- [34] Werner MD. Efficacy of botulinum toxin A in the treatment of detrusor overactivity incontinence. A prospective non randomised study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;152(5):1735–40.
- [35] White WM, Pickens RB, Doggweiler R, Klein FA. Short-term efficacy of botulinum toxin A for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol* 2008;180(6):2522–6 [Epub 2008 Oct 19].