



HAL
open science

Physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

X. Gamé, V. Phé

► **To cite this version:**

X. Gamé, V. Phé. Physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Progrès en Urologie, 2020, 30, pp.873 - 879. <10.1016/j.purol.2020.08.003>. <hal-03492752>

HAL Id: hal-03492752

<https://hal.science/hal-03492752v1>

Submitted on 21 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale
Pathophysiology of Overactive Bladder

Xavier Gamé, Véronique Phé

Xavier Gamé : Département d'Urologie, Transplantation Rénale et Andrologie, CHU Rangueil, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

Véronique Phé : Service d'Urologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France

Adresse pour correspondance : Professeur Xavier Gamé, Département d'Urologie, Transplantation Rénale et Andrologie, CHU Rangueil, TSA50032, 31059 Toulouse, France

Tel : 05.61.32.33.01

Fax : 05.61.32.32.30

E-mail : game.x@chu-toulouse.fr

Conflits d'intérêt :

XG : Pierre Fabre Médicament, Allergan, Medtronic, Mylan

VP : Pierre Fabre Médicament, Allergan, Medtronic

Introduction :

Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est le dysfonctionnement du bas appareil urinaire le plus fréquent [1]. Depuis 2010, il ne peut être envisagé qu'une fois que toutes les autres situations cliniques pouvant être responsables de symptômes évocateurs de ce dernier, aient été éliminées [2]. Cela en fait donc une pathologie propre, sous tendue par une physiopathologie spécifique. Cette dernière a pendant longtemps été représentée par une origine myogène faisant de l'hyperactivité vésicale un dysfonctionnement du muscle détroisor vésical [3].

Depuis le début des années 2000, d'autres mécanismes physiopathologiques ont été décrits soulignant en particulier un rôle important joué par l'urothélium [4]. Il apparaît donc aujourd'hui que la physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est multiple permettant de décrire plusieurs « phénotypes » [5].

L'objectif de ce travail était, à partir d'une revue de la littérature, de faire une synthèse des connaissances actuelles sur la physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale.

Matériel et méthode :

Une revue systématique de la littérature à partir de Pubmed, Embase, Google Scholar, a été menée en février 2020. Les mots clés utilisés dans la recherche étaient « overactive bladder » [all fields] AND « pathophysiology » [all fields]. Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur ancienneté et de leur type. Ainsi, les articles originaux, les méta-analyses et les articles de revue les plus récents ont été conservés. Au total, 2 420 articles ont été trouvés et 155 sélectionnés.

Résultats :

Aujourd'hui, quatre mécanismes physiopathologiques du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale peuvent être décrits. Il s'agit du dysfonctionnement du muscle détrusor, d'une origine urothéliale, d'une origine neurologique ou d'une modification du microbiote urinaire. Il convient toutefois de souligner que la majorité des articles s'est plus intéressée à la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale associée à une hyperactivité du détrusor qu'à une hyperactivité vésicale sans hyperactivité du détrusor.

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale

- *Le muscle détrusor :*

Physiologiquement, les cellules musculaires lisses composant le détrusor sont capables de contractions spontanées durant la phase de remplissage. Ces contractions ne sont pas ressenties et leur rôle serait de maintenir le tonus vésical qui aura surtout pour objectif de maintenir la forme de la vessie et de lutter contre la pression abdominale et ce quel que soit son degré de remplissage [6]. Cette activité spontanée n'est toutefois pas synchrone du fait d'un couplage électrique insuffisant entre les cellules musculaires.

En cas d'hyperactivité vésicale, le couplage électrique est de meilleure qualité permettant à l'activité électrique spontanée de se propager et d'initier les contractions synchrones de l'ensemble du détrusor [7]. Parallèlement, une augmentation de l'activité spontanée des cellules musculaires lisses a été montrée [8]. Ces modifications du comportement de ces cellules et le renforcement de leur couplage sont dus à une altération des canaux calciques, à une augmentation des communications intercellulaires et une augmentation de l'activité des cellules interstitielles [9]. Sur le plan ultra-structural, il a également été montré une infiltration du détrusor par l'élastine et du collagène et des zones de dénervation sporadique [8,10].

Les canaux calciques et donc le calcium jouent un rôle clé dans le fonctionnement des cellules musculaires. Au niveau du muscle détrusor, il existe deux types de récepteur calcique (type L et type

T) [11]. En cas d'hyperactivité vésicale, il a été montré une augmentation de la proportion des canaux calciques de type T. Cela va conduire à une augmentation du calcium intracellulaire ce qui va avoir pour conséquence de faciliter la contractilité vésicale et va également activer les canaux potassiques de type B, canaux qui ont pour particularité d'être très sensibles à la concentration intracellulaire du calcium mais aussi à la dépolarisation membranaire [12]. Le rôle physiologique de ces canaux BK est de réduire l'excitabilité membranaire et ainsi la contraction des cellules musculaires lisses du détrusor. Dans le cadre de l'hyperactivité vésicale, il a été décrit une diminution de l'expression des canaux BK favorisant donc l'excitabilité des cellules musculaires détrusoriennes [12]. D'autres canaux potassiques sensibles à l'ATP pourraient également être en cause dans la survenue de l'hyperactivité vésicale. Une modification de l'expression et de la fonction de ces canaux pourrait aussi être en cause dans la genèse de l'hyperactivité vésicale [13].

A l'état physiologique, la communication entre les cellules musculaires lisses est limitée et se fait principalement par l'intermédiaire des connexines du sous-type Cx 45. Les analyses en microscopie électronique ont montré une augmentation du nombre de connexion entre les cellules musculaires lisses chez les patients ayant une hyperactivité vésicale [9]. Parallèlement, il a été montré une diminution de l'expression des connexines 45 et une augmentation des connexines 43 qui sont habituellement peu présentes chez le sujet sain. Cette modification du sous-type de connexine exprimée et leur augmentation favorisent une meilleure diffusion de l'influx électrique et la synchronisation de la dépolarisation membranaire et ainsi des contractions des cellules musculaires lisses [3].

Bien que les cellules interstitielles soient bien identifiées au niveau du sous-urothélium, elles sont également présentes au sein du muscle détrusor où elles sont déposées en réseau [14]. Leur rôle est de moduler les activités mécaniques et électriques spontanées du détrusor. Elles seraient impliquées dans la transmission des signaux au sein du détrusor coordonnant ainsi différentes unités contractiles. En cas d'hyperactivité vésicale, il a été montré un renforcement du couplage entre les cellules interstitielles ce qui faciliterait la stimulation coordonnée du détrusor et renforcerait ainsi son activité

contractile. Cela pourrait constituer un mécanisme d'adaptation à une perturbation de l'innervation vésicale [15].

Les mécanismes en rapport avec le muscle détrusor responsables d'une hyperactivité vésicale sont présentés tableau 1.

- ***L'urothélium et le sous-urothélium :***

L'urothélium a été pendant longtemps considéré comme une barrière inerte. En réalité, il est très sensible à certains stimulants que sont les changements de pressions transmuraux, l'étirement, les mouvements de torsion et les organes avoisinants mais aussi à la composition de l'urine, son pH, sa température [16]. Cette sensibilité passe par divers canaux ioniques tels que les canaux sodiques épithéliaux et des récepteurs tels que ceux à la bradykinine, au nerve growth factor (NGF), purinergiques (récepteurs P2X), adrénergiques (récepteurs α et β), cholinergiques (récepteurs muscariniques M2 et M3) et des récepteurs ionotropiques (TRP pour Transient Receptor Potential) de type V (Vaniloïde), M (Menthol) et A (Ankyrine) [17,18]. La stimulation de ces différents récepteurs ou canaux ioniques va être responsable par l'urothélium de la libération de différentes substances chimiques ou neuro-médiateur tels que l'ATP, les prostaglandines, le NGF, l'acétylcholine et le monoxyde d'azote qui auront un effet excitateur ou inhibiteur sur les terminaisons nerveuses afférentes localisées à proximité ou dans l'urothélium [17]. Ces différentes substances chimiques pourraient également avoir une action directe sur le muscle détrusor ou indirecte via l'activation des cellules interstitielles. L'urothélium jouerait ainsi un rôle de transduction entre les modifications de tension et de pression ou des propriétés chimiques de l'urine et l'innervation afférentielle et le muscle détrusor [19]. Parallèlement, l'étanchéité de la barrière urothéliale est assurée grâce à des jonctions serrées appelées zonula occludens. Ces dernières bloquent la circulation de fluide entre les cellules.

En cas d'hyperactivité vésicale, il existe une augmentation de l'expression d'un certain nombre de récepteurs au niveau de l'urothélium, en particulier des récepteurs muscariniques M2 et M3, des récepteurs TRPV 1, TRPV 4, TRPA1 et des récepteurs purinergiques [19–21]. Cela est associé à une augmentation de la production locale d'ATP, d'acétylcholine, de NGF et de prostaglandines,

notamment de prostaglandine de type E2 et une diminution de la production de monoxyde d'azote [22–25]. Récemment, a été rapportée une augmentation également de la production de BDNF (Brain derived Nerve Factor) (15). Enfin, il a été également montré une diminution des zonula occludens [4]. Toutes ces modifications font qu'aujourd'hui, l'hyperactivité vésicale est de plus en plus considérée comme une pathologie à point de départ urothélial.

Le sous-urothélium contient principalement des cellules interstitielles et des terminaisons nerveuses afférentielles de type C et A δ [17]. Comme vu plus haut concernant le muscle détrusor, les cellules interstitielles peuvent être impliquées dans la genèse de l'hyperactivité vésicale. Au niveau du sous-urothélium, elles constituent un véritable « pacemaker » capable de déclencher des contractions synchrones du muscle. Leur dysfonctionnement propre lors d'une hyperactivité vésicale est mal connu. Toutefois, ces cellules sont particulièrement sensibles aux différents neuro-médiateurs produits par l'urothélium. L'hypothèse d'une hypersensibilité de ces cellules à ces derniers a été évoquée. Un certain type de cellules interstitielles appelées myofibroblastes est capable d'une activité contractile propre [16,26]. En cas d'hyperactivité vésicale, cette activité serait exacerbée.

Les fibres afférentielles A δ et C expriment des récepteurs purinergiques (P2X3), muscariniques (M2, M3 et M4), TRPV1, TRPV4, TRPA1 et TRPM8 [17,27]. Il a été montré une hyperexcitabilité de ces fibres chez les patients ayant une hyperactivité vésicale, en particulier des fibres C et également une augmentation de l'expression de ces différents récepteurs [28]. Cette augmentation de l'expression des récepteurs peut être à la genèse de l'hyperactivité vésicale mais est plus probablement une adaptation par neuroplasticité au dysfonctionnement urothélial et à l'augmentation de production des différents neuro-médiateurs incluant en particulier le NGF ce qui est souligné par l'augmentation de l'expression de son récepteur trkA (26).

Les mécanismes en rapport avec l'urothélium et le sous-urothélium responsables d'une hyperactivité vésicale sont présentés tableau 2.

- ***Le système nerveux :***

Une origine neurologique à l'hyperactivité vésicale a longtemps été envisagée. Cela a été depuis confirmé grâce à l'essor de l'imagerie fonctionnelle mais aussi à l'étude des biomarqueurs urinaires et notamment de l'augmentation de la concentration urinaire en NFG et plus récemment en BDNF [29,30].

Les études se basant sur l'IRM fonctionnelle et le PET SCAN ont montré que les patientes ayant une hyperactivité vésicale associée à une hyperactivité du détrusor avaient une diminution de l'activation du cortex préfrontal de manière bilatérale et en partie du système limbique incluant le gyrus parahippocampique droit et l'amygdale. En revanche, le gyrus angulaire antérieur, le cortex orbitofrontal et le centre pontique de la miction ne semblent pas impliqués [31–33]. Certains auteurs suggèrent que les modifications en particulier préfrontales soient liées en réalité à une adaptation du contrôle du plancher pelvien par le patient devant sa symptomatologie. D'autres auteurs ont évoqué un mécanisme d'hypersensibilisation centrale secondaire au dysfonctionnement périphérique que ce soit au niveau du muscle vésical ou au niveau de l'urothélium [34]. Cette hypersensibilisation pourrait également être secondaire à une anomalie des fibres nerveuses périphériques notamment celles siégeant au niveau du sous-urothélium [35]. Plus récemment des études ont montré que les patientes avec une incontinence urinaire par urgenturie avaient une activité exacerbée au niveau du cortex angulaire antérieur et de l'aire motrice supplémentaire. Le cortex angulaire antérieur joue un rôle d'intégration des informations afférentes. Gérant ainsi les informations sur le remplissage vésical, il pourrait, par son dysfonctionnement, être responsable de l'hyperactivité vésicale [36,37]. Différents neuro-médiateurs centraux ont été suggérés comme favorisant l'hyperactivité vésicale à partir d'études réalisées notamment chez des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral. Il suggère une augmentation du glutamate, de la dopamine et notamment des récepteurs de type D2 et du monoxyde d'azote. Parallèlement, il a été décrit une diminution du GABA [38–41].

Parallèlement aux modifications du fonctionnement du système nerveux central, il a été plus récemment décrit une perturbation du système nerveux autonome chez les femmes ayant une hyperactivité vésicale [42]. Elle suggère un dysfonctionnement en particulier du système nerveux

sympathique. Les tests cardiovasculaires réalisés chez des patientes ayant une hyperactivité vésicale montraient l'existence d'une dysautonomie prédominante sur ce système avec une expression symptomatique principalement au niveau de l'appareil urinaire [42].

Différentes neurotrophines sont augmentées dans les urines de patientes ayant une hyperactivité vésicale. La neurotrophine la plus étudiée, le nerve growth factor, est augmentée en cas d'hyperactivité vésicale mais toutefois certains auteurs ont souligné que cette augmentation n'était pas liée au fait d'avoir une hyperactivité du détrusor ou non [29]. Bien que l'urothélium soit capable de produire du NGF, il apparaît que l'augmentation de sa concentration urinaire ne serait pas liée qu'à une augmentation de la production urothéliale. L'augmentation de sa concentration urinaire serait donc secondaire à une augmentation de la concentration plasmatique. Cette augmentation serait due à une augmentation de la production de NGF en particulier au niveau des ganglions dorsaux de la moelle épinière mais aussi dans sa partie basse [35]. Cela induit des modifications au niveau des fibres afférentielles d'origine vésicale conduisant à une diminution des seuils ou une augmentation de leur excitabilité en entraînant une altération de l'expression ou de la fonction des canaux ioniques notamment sodiques, potassiques et calciques [43].

D'autres neurotrophines ont été évoquées comme pouvant intervenir dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale. Il s'agit du BDNF et des neurotrophines 3 et 4/5 [43].

Les mécanismes en rapport avec le système nerveux responsables d'une hyperactivité vésicale sont présentés tableau 3.

- **Le microbiome :**

La notion de microbiome urinaire est récente, sa caractérisation datant de 2014 [44]. Très peu d'études se sont intéressées au lien potentiel entre le microbiome et l'hyperactivité vésicale. Toutefois, il a été montré que chez les patientes ayant une hyperactivité vésicale avec une incontinence urinaire par urgenterie, il y avait une modification de ce microbiome avec notamment plus de lactobacillus gasseri et moins de lactobacillus crispatus [45]. Une autre étude s'est intéressée à évaluer le microbiome

urinaire chez les patientes ayant une incontinence urinaire par urgenturie par rapport à des contrôles et la sévérité de cette dernière. Ils ont montré que la répartition des bactéries formant le microbiome différait entre les femmes ayant une incontinence urinaire par urgenturie et les volontaires saines et que cette différence portait sur 14 espèces différentes. Parallèlement, les patientes ayant une incontinence urinaire par urgenturie la plus sévère avaient une diminution de la diversité bactérienne de leur microbiome [46].

Situation favorisant la survenue d'un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale :

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques décrits ci-dessus est favorisé par différentes situations cliniques telles que le vieillissement, l'ischémie, le syndrome métabolique, la ménopause et le dysfonctionnement des autres appareils abdomino-pelviens.

- *Le vieillissement :*

Le vieillissement est un processus physiologique qui favorise la survenue d'un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Différents mécanismes peuvent l'expliquer. Au niveau cérébral, les études par IRM fonctionnelle ont montré une augmentation de l'activation de l'insula, du cortex angulaire antérieur et du cortex préfrontal chez le sujet âgé [47]. Cela pourrait altérer l'aptitude du cerveau à contrôler l'appareil vésico-sphinctérien. Parallèlement, au niveau de la vessie, le vieillissement entraîne un certain nombre de modifications incluant l'augmentation du rapport collagène sur cellules musculaires lisses, une modification des GAP junctions, une augmentation de l'espace entre les cellules musculaires lisses, une diminution de l'expression des canaux BK et une modification de la sensibilité des fibres afférentes sensibles [48]. Au niveau urothélial, il y a également une augmentation de la production d'acétylcholine et une diminution de la libération d'ATP. Il existe également une modification de la densité des récepteurs muscariniques avec notamment une diminution du récepteur M3 avec l'âge [49]. Enfin, il existe une augmentation de la concentration de NGF dans l'urine [50].

- ***L'ischémie :***

La survenue d'un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale peut être favorisée par l'ischémie cérébrale ou pelvienne. Cette dernière peut être liée à l'âge et aussi favorisée par l'exposition aux différents facteurs de risque cardio-vasculaires. Au niveau cérébral, l'ischémie favorise l'atteinte de la substance blanche cérébrale, siège des différents centres impliqués dans l'hyperactivité vésicale. Elle est responsable d'une perte axonale et d'une démyélinisation à ce niveau [47].

L'ischémie pelvienne chronique favorise la survenue d'un stress oxydatif au niveau vésical qui va avoir pour conséquence des modifications morphologiques avec des dépôts de collagène, une dénervation et une altération de l'urothélium et du sous-urothélium. Ce stress oxydatif est médié par la voie des cyclo-oxygénases [51]. Il a également été montré qu'il induisait au niveau vésical une augmentation du facteur inductible à l'hypoxie (HIF), TGF- β , NGF et du VEGF. Il a également été montré une augmentation de l'expression des récepteurs purinergiques (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5 et P2X7) [52].

- ***La ménopause :***

Qu'il s'intègre dans le syndrome génito-urinaire de la ménopause ou non, le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est favorisé par la déprivation œstrogénique. Ainsi, cette dernière est responsable d'une altération de l'activité collagénase favorisant une augmentation du collagène au sein de la paroi vésicale. Il s'y associe parallèlement une atrophie musculaire lisse. La ménopause est également responsable de modifications de la densité des récepteurs alpha-adrénergiques, cholinergiques et purinergiques. Cela a particulièrement été noté pour les récepteurs muscariniques avec une inversion du rapport de l'expression des récepteurs M2 et M3 au sein de la paroi vésicale [53].

- ***Le syndrome métabolique :***

Le syndrome métabolique est défini par au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire comprenant l'obésité abdominale, une hypertriglycéridémie, une diminution de l'HDL – cholestérol, une hypertension artérielle et une augmentation de la glycémie à jeun [54]. Il a été montré qu'il constituait un facteur de risque de survenue d'hyperactivité vésicale chez l'homme comme chez la femme. Les mécanismes sous tendus sont liés principalement à l'ischémie chronique pelvienne qu'il peut induire mais aussi à un dysfonctionnement du système nerveux autonome avec notamment une perturbation de l'innervation sympathique [55,56].

- ***Dysfonctionnement abdomino-pelvien :***

Il existe une innervation croisée entre les différents organes pelviens, ceci est particulièrement notable entre le tube digestif et l'appareil vésico-sphinctérien. De ce fait, toute pathologie digestive, en particulier fonctionnelle, peut être responsable d'une perturbation vésicale entraînant une exacerbation de la sensibilité de la voie afférentielle que ce soit au niveau périphérique, médullaire ou encéphalique [57].

Conclusion :

La physiopathologie du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes qui sont le plus souvent associés. Aujourd'hui, il semble que l'urothélium joue le rôle le plus important dans sa survenue.

Il apparaît que plusieurs situations physiologiques ou non peuvent favoriser la mise en œuvre de ces mécanismes.

Références

- [1] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306–14.
- [2] Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4–20.
- [3] Andersson K-E. Detrusor myocyte activity and afferent signaling. *Neurourol Urodyn* 2010;29:97–106.
- [4] Keay SK, Birder LA, Chai TC. Evidence for bladder urothelial pathophysiology in functional bladder disorders. *BioMed Res Int* 2014;2014:865463.
- [5] Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol* 2019;75:988–1000.
- [6] Drake MJ, Fry CH, Hashitani H, Kirschner-Hermanns R, Rahnama'i MS, Speich JE, et al. What are the origins and relevance of spontaneous bladder contractions? ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn* 2018;37:S13–9.
- [7] Hashitani H. Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis. *J Physiol* 2006;576:707–14.
- [8] Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50:57–67.
- [9] Fry CH, Meng E, Young JS. The physiological function of lower urinary tract smooth muscle. *Auton Neurosci Basic Clin* 2010;154:3–13.
- [10] Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *J Urol* 1997;157:1814–22.
- [11] Sui GP, Wu C, Fry CH. A description of Ca²⁺ channels in human detrusor smooth muscle. *BJU Int* 2003;92:476–82.
- [12] Petkov GV. Central role of the BK channel in urinary bladder smooth muscle physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307:R571–584.
- [13] Scott VE, Davis-Taber RA, Silvia C, Hoogenboom L, Choi W, Kroeger P, et al. Characterization of human urinary bladder KATP channels containing SUR2B splice variants expressed in L-cells. *Eur J Pharmacol* 2004;483:195–205.
- [14] Gillespie JI, Markerink-van Ittersum M, de Vente J. cGMP-generating cells in the bladder wall: identification of distinct networks of interstitial cells. *BJU Int* 2004;94:1114–24.
- [15] Brading AF. Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function. *J Physiol* 2006;570:13–22.
- [16] Fry CH, Vahabi B. The Role of the Mucosa in Normal and Abnormal Bladder Function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:57–62.
- [17] Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:46–54.
- [18] Ogawa T, Imamura T, Nakazawa M, Hiragata S, Nagai T, Minagawa T, et al. Transient receptor potential channel superfamily: Role in lower urinary tract function. *Int J Urol* 2015;22:994–9.
- [19] Araki I, Du S, Kobayashi H, Sawada N, Mochizuki T, Zakoji H, et al. Roles of mechanosensitive ion channels in bladder sensory transduction and overactive bladder. *Int J Urol* 2008;15:681–7.
- [20] Andersson K-E, Gratzke C, Hedlund P. The role of the transient receptor potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder. *BJU Int* 2010;106:1114–27.
- [21] Li M, Sun Y, Tomiya N, Hsu Y, Chai TC. Elevated polyamines in urothelial cells from OAB subjects mediate oxotremorine-evoked rapid intracellular calcium rise and delayed acetylcholine release. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F445–450.

- [22] Kumar V, Chapple CR, Rosario D, Tophill PR, Chess-Williams R. In vitro release of adenosine triphosphate from the urothelium of human bladders with detrusor overactivity, both neurogenic and idiopathic. *Eur Urol* 2010;57:1087–92.
- [23] Ashok K, Wang A. Detrusor overactivity: an overview. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:33–41.
- [24] Dobrek Ł, Thor PJ. The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Pol Pharm* 2015;72:13–9.
- [25] Ochodnický P, Cruz CD, Yoshimura N, Michel MC. Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target. *Neurourol Urodyn* 2011;30:1227–41.
- [26] Kubota Y, Hamakawa T, Osaga S, Okada A, Hamamoto S, Kawai N, et al. A kit ligand, stem cell factor as a possible mediator inducing overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2018;37:1258–65.
- [27] Kervinio F, Teng M, Miget G, Moutounaïck M, Charlanes A, Chesnel C, et al. Le menthol dans le contrôle de l'activité de la vessie: revue de littérature. *Prog Urol* 2018;28:523–9.
- [28] Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M, Yunoki T, Tai C, Chancellor MB, et al. Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;377:437–48.
- [29] Seth JH, Sahai A, Khan MS, van der Aa F, de Ridder D, Panicker JN, et al. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? *BJU Int* 2013;111:372–80.
- [30] Kashyap MP, Pore SK, de Groat WC, Chermansky CJ, Yoshimura N, Tyagi P. BDNF overexpression in the bladder induces neuronal changes to mediate bladder overactivity. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2018;315:F45–56.
- [31] Blok BF, Sturms LM, Holstege G. A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women. *J Comp Neurol* 1997;389:535–44.
- [32] Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn* 2008;27:466–74.
- [33] Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Resnick NM. Abnormal connections in the supraspinal bladder control network in women with urge urinary incontinence. *NeuroImage* 2008;39:1647–53.
- [34] Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, Bruehl S. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nat Rev Urol* 2016;13:481–91.
- [35] Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:101–10.
- [36] Weissbart SJ, Bhavsar R, Rao H, Wein AJ, Detre JA, Arya LA, et al. Specific Changes in Brain Activity during Urgency in Women with Overactive Bladder after Successful Sacral Neuromodulation: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Urol* 2018;200:382–8.
- [37] Kitta T, Mitsui T, Kanno Y, Chiba H, Moriya K, Shinohara N. Brain-bladder control network: the unsolved 21st century urological mystery. *Int J Urol* 2015;22:342–8.
- [38] Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 2000;163:469–76.
- [39] Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Changes in dopaminergic and glutamatergic excitatory mechanisms of micturition reflex after middle cerebral artery occlusion in conscious rats. *Exp Neurol* 2002;173:129–35.
- [40] Kodama K, Yokoyama O, Komatsu K, Yotsuyanagi S, Niikura S, Namiki M. Contribution of cerebral nitric oxide to bladder overactivity after cerebral infarction in rats. *J Urol* 2002;167:391–6.
- [41] Kanie S, Yokoyama O, Komatsu K, Kodama K, Yotsuyanagi S, Niikura S, et al. GABAergic contribution to rat bladder hyperactivity after middle cerebral artery occlusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1230-1238.
- [42] Hubeaux K, Jousse M, Amarenco G. Hyperactivité vésicale idiopathique de la femme et système nerveux autonome. *Prog Urol* 2012;22:199–206.

- [43] Cruz CD. Neurotrophins in bladder function: what do we know and where do we go from here? *Neurourol Urodyn* 2014;33:39–45.
- [44] Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52:871–6.
- [45] Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, Thomas-White KJ, Richter HE, Nager CW, et al. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:347.
- [46] Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, et al. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:78.
- [47] Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, et al. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol* 2014;21:33–8.
- [48] Siroky MB. The aging bladder. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 1:S3-7.
- [49] Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, Millard RJ, Burcher E. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol* 2005;144:1089–99.
- [50] Tyagi P, Tyagi V, Qu X, Lin H-T, Kuo H-C, Chuang Y-C, et al. Association of inflammaging (inflammation + aging) with higher prevalence of OAB in elderly population. *Int Urol Nephrol* 2014;46:871–7.
- [51] Masuda H, Kihara K, Saito K, Matsuoka Y, Yoshida S, Chancellor MB, et al. Reactive oxygen species mediate detrusor overactivity via sensitization of afferent pathway in the bladder of anaesthetized rats. *BJU Int* 2008;101:775–80.
- [52] Chen L-C, Kuo H-C. Pathophysiology of refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2019;11:177–81.
- [53] Gamé X, Rischmann P, Arnal J-F, Malavaud B. Rôle des oestrogènes sur la physiologie et la physiopathologie du bas appareil urinaire. *Prog Urol* 2013;23:502–10.
- [54] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [55] Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, Chapple C, Castro-Diaz D, de Ridder D, et al. Overactive bladder: Is there a link to the metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn* 2010;29:1360–4.
- [56] Zacche MM, Giarenis I, Thiagamoorthy G, Robinson D, Cardozo L. Is there an association between aspects of the metabolic syndrome and overactive bladder? A prospective cohort study in women with lower urinary tract symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;217:1–5.
- [57] Kaplan SA, Dmochowski R, Cash BD, Kopp ZS, Berriman SJ, Khullar V. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. *Int J Clin Pract* 2013;67:205–16.

Modifications ultrastructurales

Infiltration du détrusor par de l'élastine et du collagène

Zones de dénervation sporadique

Modifications fonctionnelles

Amélioration du couplage électrique entre les cellules musculaires lisses

Augmentation de l'activité contractile spontanée des cellules musculaires lisses

Augmentation des communications intercellulaires

Augmentation de l'activité des cellules interstitielles

Renforcement du couplage entre les cellules interstitielles

Au niveau moléculaire

Altération des canaux calciques

Augmentation de la proportion des canaux calciques de type T

Activation des canaux potassiques de type B

Diminution de l'expression des connexines 45

Augmentation de l'expression des connexines 43

Tableau 1 : Mécanismes responsables du dysfonctionnement du détrusor à l'origine du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

Augmentation de l'expression des récepteurs

Récepteurs muscariniques M2 et M3

Récepteurs TRPV1 et 4

Récepteurs TRPA1

Récepteurs purinergiques

Augmentation de la production

D'ATP

D'acétylcholine

De Nerve Growth Factor

De prostaglandine E2

De Brain Derived Nerve Factor

Diminution de production de monoxyde d'azote**Diminution des zonula occludens****Hypersensibilité des cellules interstitielles aux neuromédiateurs****Augmentation de l'activité contractile des myofibroblastes****Hyperexcitabilité des fibres C et A δ**

Tableau 2 : Mécanismes responsables du dysfonctionnement de l'urothélium et du sous-urothélium à l'origine du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

Imagerie fonctionnelle

Diminution de l'activation du cortex préfrontal de manière bilatérale

Diminution partielle de l'activation du système limbique

Activité exacerbée au niveau du cortex angulaire antérieur

Activité exacerbée au niveau de l'aire motrice supplémentaire

Neuromédiateurs centraux

Augmentation du glutamate

Augmentation de la dopamine

Augmentation du monoxyde d'azote

Diminution du GABA

Dysfonctionnement du système nerveux autonome

Dysautonomie sympathique

Neurotrophines urinaires

Augmentation de la concentration en Nerve Growth Factor

Augmentation de la concentration en Brain Derived Nerve Factor

Augmentation de la concentration en neurotrophines 3 et 4/5

Tableau 3 : Mécanismes neurologiques à l'origine du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale