



**HAL**  
open science

## Traitement de première intention du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique

X. Gamé, V. Phé

► **To cite this version:**

X. Gamé, V. Phé. Traitement de première intention du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique. *Progrès en Urologie*, 2020, 30, pp.904 - 919. <10.1016/j.purol.2020.08.055>. <hal-03493645>

**HAL Id: hal-03493645**

**<https://hal.science/hal-03493645v1>**

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

## **Traitement de première intention du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale non neurologique**

### **First-line treatment for non neurogenic 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](mailto:game.x@chu-toulouse.fr)

#### **Conflits d'intérêt :**

XG : Pierre Fabre Médicament, Allergan, Medtronic, Mylan

VP : Pierre Fabre Médicament, Allergan, Medtronic

## **Introduction**

Bien que l'hyperactivité vésicale soit un syndrome très fréquent, les recommandations thérapeutiques spécifiques restent peu nombreuses (1–5). En effet, les autres sociétés savantes ou tutelles ne se sont intéressées qu'à l'incontinence avec une partie sur le traitement de l'incontinence urinaire par urgenterie notamment chez la femme (6), ou qu'aux symptômes du bas appareil de l'homme en général voire uniquement sur les symptômes secondaires à l'hyperplasie bénigne de la prostate en intégrant un chapitre sur les hommes ayant aussi des symptômes de la phase de remplissage (7,8).

Il existe aujourd'hui de multiples traitements de l'hyperactivité vésicale allant des traitements non invasifs à des traitements plus agressifs. Classiquement, ils sont séparés en deux groupes : les traitements dits de première intention, incluant les mesures comportementales et hygiéno-diététiques, la rééducation périnéo-sphinctérienne et les traitements médicamenteux en monothérapie ou en association, et les traitements de l'hyperactivité vésicale dite réfractaire, aussi appelée résistante à un traitement de première ligne ou aux traitements médicamenteux, qui incluent les principes de neuromodulation qu'elle soit sacrée ou tibiale et les injections intra-détrusoriennes de toxine botulique (6,9,10). A cette dernière, nous pouvons ajouter la cystectomie sus trigonale associée à une entérocystoplastie d'agrandissement. A l'inverse, d'autres auteurs raisonnent en ligne de traitement décrivant jusqu'à 3 à 4 lignes (1,2). Les traitements décrits ici correspondent alors aux premières et deuxièmes lignes.

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

## **Matériel et méthode**

Une revue systématique de la littérature à partir de PubMed, Embase et Google Scholar a été menée en juin 2020. Les mots clés utilisés dans la recherche étaient : « overactive bladder » [all fields] AND « treatment » [all fields] et « overactive bladder » [all fields] AND « management » [all fields].

Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur ancienneté et leur type. Les articles originaux, les méta-analyses, les recommandations et les articles de revues les plus récents publiés en français et en anglais ont été conservés. Les articles portant sur les traitements de l'hyperactivité vésicale réfractaire ont été exclus. Au total, 5 975 articles ont été trouvés et 423 sélectionnés.

## Résultats

### Les mesures comportementales et hygiéno-diététiques

Les mesures comportementales ont pour objectif de modifier les habitudes mictionnelles. Elles sont basées sur des techniques de réentraînement vésical et de reprogrammation. Le réentraînement vésical consiste à augmenter le délai entre la survenue du besoin urgent et la miction alors que la reprogrammation mictionnelle consiste à uriner à des heures prédéfinies. Cette rééducation comportementale a surtout été étudiée dans la population âgée et se base sur le calendrier mictionnel qui devra être réalisé tout au long du traitement. Il est important que le patient ait une éducation bien conduite pour que ces techniques soient efficaces. Dans certains cas, en particulier chez les patients ayant des fonctions cognitives diminuées, un accompagnement par des aidants ou des soignants peut être nécessaire. De même, de nos jours, des applications sont disponibles ou en cours de développement afin d'accompagner ces patients. Il a été montré que cette technique était efficace à condition d'être assidue et de la poursuivre sur une durée d'au moins six semaines afin de pouvoir restaurer un meilleur contrôle cortical de la miction (11).

Ces techniques ont aujourd'hui fait la preuve de leur efficacité au travers d'essais cliniques contrôlés (12,13). Les essais comparant ces techniques aux traitements médicamenteux seuls ont montré des résultats comparables sauf pour l'oxybutinine qui était supérieure dans un essai (14). En revanche, associer de la rééducation périnéo-sphinctérienne à ces techniques de rééducation comportementale est plus efficace que ces techniques réalisées isolément (15). Aujourd'hui, plusieurs recommandations prônent d'associer ces techniques à un traitement médicamenteux en particulier anticholinergique, certains essais cliniques ayant montré la supériorité de cette association (16).

Les mesures hygiéno-diététiques à des fins thérapeutiques dans l'hyperactivité vésicale comprennent la perte de poids chez les patients obèses ou en surpoids, la diminution de la consommation de caféine, la modification de la nature des apports hydriques et de leur quantité, et du régime alimentaire. A ce jour, le traitement de la constipation n'a pas fait la preuve de son efficacité sur l'hyperactivité vésicale. Concernant le tabagisme, même si un lien entre ce dernier et l'hyperactivité vésicale a été clairement démontré, son arrêt semble n'avoir qu'un effet limité sur la symptomatologie (17).

La perte de poids chez les patients ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30 permet d'améliorer la symptomatologie d'hyperactivité vésicale. Cela a particulièrement été bien montré en ce qui concernait les symptômes d'incontinence urinaire par urgenturie. La diminution du poids peut être réalisée soit à l'aide d'un régime, soit par chirurgie bariatrique. Il a ainsi été montré qu'une perte de poids par régime de 8% sur six mois permettait de réduire l'incontinence urinaire par urgenturie de 42% contre 26% dans le groupe contrôle (18). De même, il a été montré que chez les patients ayant une obésité morbide traitée par chirurgie bariatrique, la perte de poids était associée à une amélioration de la pollakiurie, de l'incontinence et de la qualité de vie en rapport avec les problèmes urinaires (19).

En ce qui concerne les apports hydriques, plusieurs études contrôlées prospectives ont montré que leur diminution de 25 à 50% était associée à une diminution de la pollakiurie, des épisodes d'urgenturie et, le cas échéant, d'incontinence urinaire par urgenturie et de la nycturie. A l'inverse, une augmentation de 25 ou de 50% des apports était associée une aggravation de la pollakiurie (20). L'association de modification des apports hydriques à un anticholinergique a également été étudiée chez la femme. Dans cette étude, était comparée la prise de toltrérodine seule à la toltrérodine avec des modifications comportementales et

des prises hydriques. Bien qu'il y eût une diminution significative des épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie et des épisodes d'urgenturie dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence entre ces derniers (21). L'impact du type d'apport hydrique reste quant à lui controversé. Certaines études ont rapporté qu'une consommation d'alcool entre 6 et 10 verres par semaine (vins, bières ou alcools forts) était associée à une fréquence plus élevée de symptômes urinaires et notamment d'hyperactivité vésicale par comparaison aux patients n'en consommant pas (22). D'autres n'ont pas trouvé de lien voire même une étude a montré en analyse uni-variée que le risque d'apparition de symptômes d'hyperactivité vésicale était diminué chez les hommes consommant de la bière quotidiennement par comparaison à ceux qui n'en consommaient pas (OR 0.36 [IC 95% :0.18-0.73]) (23). Aucune étude ne s'est intéressée à la diminution de la prise d'alcool chez les patients ayant une hyperactivité vésicale. Une étude plus ancienne datant de 1992 suggérait que la consommation de vin à faible teneur en alcool mais riche en sucre serait mieux tolérée par les patients ayant une hyperactivité vésicale (21). En ce qui concerne les boissons gazeuses et notamment les sodas, il a été montré qu'une consommation régulière était associée à une augmentation des symptômes d'hyperactivité vésicale et ce, qu'elles contiennent ou non, de la caféine et du sucre ou des édulcorants (21). Il est donc suggéré que diminuer leur apport permettrait d'améliorer l'hyperactivité vésicale.

Le lien entre la survenue d'une hyperactivité vésicale et la consommation de caféine est connu et il a été démontré qu'il était dose-dépendant (21). Il a ainsi été montré que la consommation de caféine augmentait le risque d'hyperactivité vésicale jusqu'à 25 % (24). La diminution des prises de caféine quotidienne permet de diminuer le nombre d'épisodes d'urgenturie et le nombre de mictions par 24h. Ainsi, dans un essai contrôlé, il a été montré qu'une consommation moyenne de 96,5 mg de caféine par jour contre 238,7 mg permettait

de réduire respectivement le nombre d'épisodes d'urgenterie de 61 vs 12% et le nombre de mictions par 24h de 35 vs 23% (25).

Le rôle des aliments a également été étudié, même s'il est difficile d'en tirer des conclusions sur le plan thérapeutique. Ainsi, il a été montré, chez l'homme sans symptôme urinaire que la consommation de pommes de terre plus de huit fois par semaine augmenterait le risque d'apparition de symptômes d'hyperactivité vésicale après un an de suivi (OR 1.45 [IC 95% : 1.02-2.07]) (23). A l'inverse, chez la femme, il était rapporté que la consommation de poulet plus de deux fois par semaine et/ou la consommation de pain quotidiennement étaient associées à une diminution de l'apparition des symptômes d'hyperactivité vésicale à un an (respectivement OR 0.64 [IC 95% : 0.48-0.87] et OR 0.68 [IC 95% : 0.55-0.86]) (26). En revanche, le risque était augmenté chez les femmes consommant plus de 568 ml de lait par jour par comparaison à celles qui en consommaient moins de 140 ml par jour (OR 1.41 [IC 95% : 1.01-1.99]) (26).

Plus récemment, il a été montré que le pH urinaire influait sur les symptômes d'hyperactivité vésicale. Ainsi, une alcalinisation des urines par régime permettait d'améliorer la symptomatologie (27). Il a également été proposé une supplémentation en vitamine D et l'éviction de jus de fruits acides et d'une alimentation salée épicée et acide permettrait d'améliorer l'hyperactivité vésicale (11). Toutefois, tout cela ne repose que sur des données de faible niveau de preuve et il est donc difficile d'en tirer des conclusions avec certitude.

Le tableau 1 résume les modifications comportementales et hygiéno-diététiques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

#### La rééducation périnéo-sphinctérienne

Les résultats de la rééducation périnéo-sphinctérienne dans le traitement du SCHV ont longtemps été controversés. Cela était principalement lié au faible niveau de preuve des études rapportées et au grand nombre de techniques proposées. De plus, presque toutes ces études ont été réalisées exclusivement chez la femme.

Le principe de la rééducation repose sur le renforcement musculaire périnéal, son contrôle et l'acquisition d'un réflexe périnéo-inhibiteur. Ainsi le mécanisme d'action de la rééducation périnéo-sphinctérienne sur l'hyperactivité vésicale repose sur deux hypothèses. La première est qu'une contraction volontaire du plancher pelvien pendant les épisodes d'urgenterie aurait un effet inhibiteur sur les contractions détrusoriennes et ainsi sur le besoin urgent d'uriner. La seconde hypothèse est que le renforcement du plancher pelvien permettrait des modifications morphologiques permanentes qui stabiliseraient l'activité neurologique et la pression urétrale (28).

Les techniques utilisées reposent principalement sur les techniques manuelles, électrostimulation et/ou biofeed back. Dix études prospectives contrôlées ont été sélectionnées. Elles sont présentées tableau 2. Parmi ces différentes études, les protocoles variaient en termes de nombre de séances allant de 4 à 24, de la période de leur réalisation allant de 6 à 12 semaines, du nombre de contractions lentes par séance variant de 8 à 50, de contractions soutenues de 6 à 12 secondes, du nombre de contractions rapides de 10 à 40, de leur intensité allant de sous-maximale à maximale ou d'une association des deux et enfin, 8 études sur 10 incluaient la réalisation d'exercices à domicile. Enfin, l'évaluation a été majoritairement réalisée à la fin de la rééducation même si certaines femmes ont été suivies 1 ou 4 ans. De plus, l'absence de consensus concernant les modalités d'évaluation des résultats de la rééducation périnéo-sphinctérienne fait que les critères de jugement de ces différentes études restent très variables.

L'ensemble des études montre qu'elle est efficace permettant une amélioration ou une guérison jusque dans 76% des cas (29). La rééducation doit être réalisée auprès d'un professionnel de santé car il a été montré que la rééducation seule était moins efficace (30). Les essais contrôlés ayant comparé la rééducation périnéo-sphinctérienne aux autres traitements de première intention de l'hyperactivité vésicale ont montré des résultats comparables que ce soit pour les mesures comportementales et hygiéno-diététiques, les traitements médicamenteux de type anticholinergique ou l'entraînement vésical. En revanche, il apparaît qu'en plus des techniques de renforcement musculaire, il est intéressant de proposer systématiquement du biofeed back et il a été montré qu'y adjoindre l'électrostimulation donnait des résultats supérieurs (30,31). Une des limites de ces études est toutefois la durée de suivi puisque, pour la majorité d'entre-elles, l'évaluation se faisait à trois mois. Toutefois, deux études ont eu un suivi plus long, respectivement de 1 et 4 ans et montraient le maintien des résultats. Il faut cependant souligner que dans l'étude ayant la durée de suivi la plus longue, près de 11 % des patientes avaient eu recours à nouveau à de la rééducation périnéo-sphinctérienne dans l'intervalle (32). D'une manière générale, même si aucune étude s'y est spécifiquement intéressée, il semble nécessaire que les patients poursuivent la rééducation à domicile après l'arrêt des séances auprès du professionnel de santé. En ce qui concerne l'adhérence des patientes, la littérature montre qu'elle est de 70 à 85% et que la satisfaction des patientes est élevée (33,34). Récemment, il a été montré que l'utilisation de bandes Kinésio® en association à la rééducation périnéo-sphinctérienne serait plus efficace que la rééducation seule (35).

Au total, la rééducation périnéo-sphinctérienne est efficace dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, a fortiori si elle est associée à des techniques d'électrostimulation et malgré le fait de l'absence de standardisation des techniques. Elle devrait donc être

systématiquement proposée, probablement en association avec des mesures comportementales et hygiéno-diététiques.

### L'hormonothérapie

La déprivation œstrogénique favorise la survenue d'un SCHV, ce qui explique entre autre l'augmentation de sa prévalence après la ménopause.

L'œstrogénothérapie peut être administrée par deux voies différentes : la voie systémique ou la voie vaginale.

En ce qui concerne la voie systémique, son intérêt dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire est controversé et son effet probablement limité voire délétère. Ainsi les deux études WHI (Women's Health Initiatives) qui ont inclus 27347 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans ont rapporté une augmentation de l'incontinence urinaire dans le groupe des femmes traitées (36). Toutefois dans une méta-analyse datant de 2004, Cardozo rapportait que l'hormonothérapie systémique pouvait améliorer les épisodes d'incontinence urinaire et retarder la sensation de premier besoin d'uriner. Parallèlement, elle rapportait une aggravation de la nycturie (37). Ces différences peuvent s'expliquer par la nature des œstrogènes utilisés qui étaient majoritairement dans les études Nord-américaines des œstrogènes d'origine équin. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas d'indication, aujourd'hui, à proposer une hormonothérapie systémique chez une femme ménopausée ayant un SCHV.

A l'inverse, il en est tout différemment pour l'œstrogénothérapie locale. Bien qu'aucun traitement n'ait aujourd'hui l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, un avis d'expert a été publié en 2017 confirmant que ce traitement pouvait apporter une amélioration, en particulier dans l'incontinence urinaire par urgenturie. Les essais contrôlés, tous anciens, ayant comparé l'œstrogénothérapie locale à un placebo ou deux formes

différentes d'administration vaginale (tableau 3), ont montré l'amélioration d'un ou de plusieurs symptômes du SCHV. Dans la méta-analyse publiée en 2004, Cardozo rapportait que l'œstrogénothérapie locale permettait une amélioration de l'ensemble des symptômes le constituant (37). Cela a depuis été confirmé par une revue Cochrane publiée en 2012 (38). Un des avantages de la voie vaginale est la très faible voire l'absence d'absorption systémique. Ainsi l'avis d'expert a indiqué qu'il n'y avait pas de sur-risque de survenue de récurrence d'un cancer hormono-dépendant (sein, endomètre) sous traitement œstrogénique local permettant donc de le proposer aux patientes symptomatiques et désireuses d'un tel traitement (39). Une des limites parfois à l'utilisation de l'hormonothérapie locale est sa tolérance chez les femmes ayant une atrophie vulvo-vaginale sévère. Dans ce cas, les experts ont proposé d'y associer, soit avant, soit au moment de l'initiation du traitement, un gel d'acide hyaluronique qui, certes, n'a jamais montré d'efficacité sur les symptômes d'hyperactivité vésicale mais permet de favoriser une meilleure tolérance au traitement œstrogénique local (39).

Récemment, il a été rapporté que l'ospémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), dans une étude sur 105 femmes ménopausées, permettait de réduire le nombre moyen de mictions par 24h, d'épisodes d'urgenterie, de nycturie et d'incontinence urinaire. De même, les questionnaires OAB-Q et OAB-QH HRQL, étaient significativement améliorés (40). L'utilisation de tels SERM pourrait dans l'avenir se développer tout en diminuant encore plus les faibles risques d'effets indésirables systémiques.

### Les traitements médicamenteux

Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles en France : les anticholinergiques et les  $\beta$ 3-mimétiques.

### *Les anticholinergiques antimuscariniques*

Sur les sept molécules disponibles dans le monde, cinq ont une autorisation de mise sur le marché en France et quatre sont toujours commercialisées (oxybutinine, chlorure de tropium, solifénacine et fésotérodine), auxquelles est habituellement associé le flavoxate bien qu'il soit dépourvu d'une action anticholinergique aux doses thérapeutiques. De ce fait, nous nous limiterons ici aux quatre anticholinergiques antimuscariniques. Bien que regroupés dans une même classe thérapeutique, ils ont des profils pharmacologiques très différents avec pour conséquence des effets secondaires potentiels et des fréquences et modalités d'administration spécifiques (tableau 4).

Pendant longtemps, leur mécanisme d'action supposé était un blocage compétitif des récepteurs cholinergiques au niveau du détrusor. En réalité, plus récemment, il a été montré qu'ils agissaient principalement comme modulateur des messages afférents en bloquant les récepteurs cholinergiques des fibres nerveuses sensibles à l'acétylcholine produite par l'urothélium (41).

Tous les anticholinergiques ont prouvé leur efficacité clinique par rapport au placebo (42–46). Il faut toutefois souligner que les critères de jugement de ces études étaient le plus souvent le nombre de mictions par 24h ainsi que le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie. Cela constitue une limite dans la mesure où le *primum movens* de l'hyperactivité vésicale est l'urgenterie. Cependant, l'impression de guérison chez les patients traités était supérieure au groupe placebo (respectivement 56% versus 41%) (47).

La figure 1 présente les résultats des différentes molécules disponibles en France pour chaque symptôme pouvant constituer le SCHV et selon leur dosage. Globalement, l'amélioration porte sur le nombre d'épisodes d'incontinence par jour (moins 2,25 fuites par urgenterie par jour), le nombre d'épisodes d'urgenterie (moins 0,9 épisodes par jour), le

nombre de mictions et le volume moyen par miction (moins 1,59 mictions par jour) et le nombre de mictions par nuit (moins 0,24 par nuit) (48).

La plupart des études contrôlées portant sur les traitements anticholinergiques ont un suivi limité à trois mois. Les essais cliniques à plus long terme (12 ou 24 mois) étaient réalisés le plus souvent en ouvert. L'efficacité modeste de ces traitements et leurs effets secondaires font que le taux d'arrêt de traitement est élevé avec seulement 36% des patients qui poursuivent le traitement à un an (48). La plupart des méta-analyses rapportées souligne un effet modeste de ces traitements même si la satisfaction des patients était plutôt élevée (42,44). Malheureusement, très peu d'études ont comparé l'efficacité de deux anticholinergiques, deux dosages ou deux formulations entre elles. Les principales données comparatives aujourd'hui disponibles reposent sur des méta-analyses en réseau. Ces dernières, comme les quelques études frontales, n'ont pas montré qu'un anticholinergique était plus efficace qu'un autre. En revanche, l'efficacité pouvait varier en fonction du type de symptôme évalué (figure 1) (44–46).

Une des principales limites classiquement rapportée concernant l'utilisation des anti-muscariniques est leur tolérance avec notamment un risque de sécheresse buccale, de constipation et d'altération des fonctions cognitives en particulier chez le sujet âgé. Le profil de tolérance des molécules disponible est très variable et dépend de leurs propriétés pharmacologiques. Ainsi, l'oxybutinine est l'anticholinergique le moins bien toléré alors que la solifénacine, la fésotérodine, du fait de leur « uro sélectivité » et le chlorure de trospium, du fait de son non franchissement de la barrière hémato-méningée, en font des traitements mieux tolérés (44). Plusieurs études ont essayé de déterminer quel était l'anticholinergique le plus adapté au traitement des patients notamment en évaluant leur balance bénéfique / tolérance mais également leur modalité et fréquence d'administration. Il en ressort que les

traitements les plus adaptés seraient les traitements à prise unique quotidienne et avec possibilité d'escalade de doses comme c'est le cas pour la solifénacine et la fésotérodine. Le chlorure de trospium est aujourd'hui limité du fait de la nécessité d'une double prise quotidienne, de l'impossibilité d'envisager une escalade de doses et du fait qu'il doit être pris en dehors des repas (49). Cependant, une forme en prise unique devrait prochainement être disponible en France (50).

Le risque rapporté d'altération des fonctions cognitives chez les patients sous anticholinergiques fait que ce traitement devrait être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà des troubles, chez le sujet âgé ou chez les patients déjà traités par d'autres anticholinergiques (51,52). Dans cette dernière situation, a été développée la notion de charge cholinergique avec un certain nombre d'échelles permettant de déterminer son niveau (ACB : Anticholinergic Cognitive Burden ; ADS : Anticholinergic Drug Scale ; ARS ; Anticholinergic Risk Scale, Critères de Beers). Toutefois, toutes n'incluent pas les mêmes antimuscariniques signant un risque incertain pour certains (tableau 5). De même, l'impact du traitement anticholinergique à visée urinaire sur une décompensation des fonctions cognitives chez le sujet âgé ou chez un patient prenant d'autres anticholinergiques ne semble pas si clair et le risque pourrait être moindre que pour d'autres traitements, à visée cardio-vasculaire notamment (53). Quoiqu'il en soit, dans ces populations, il convient de privilégier des anticholinergiques uro-sélectifs ou ne franchissant pas la barrière hémato-méningée. Chez le sujet âgé, la classification LUTS-FORTA a classé la fésotérodine en niveau B (bénéfique) pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez le sujet de plus de 65 ans. Les autres anticholinergiques étaient de niveau C (avec précaution). Cette classification était basée à la fois sur une méta-analyse à partir des données publiées dans la population concernée et un consensus d'experts par DELPHI (54).

Pendant longtemps les anticholinergiques ont été contre-indiqués chez l'homme avec une suspicion d'hyperplasie bénigne de la prostate. Cette contre-indication a depuis été retirée et ces traitements sont recommandés chez les hommes ayant un SCHV associé à une hyperplasie bénigne de la prostate. Toutefois, en cas de dysurie, il est nécessaire qu'un traitement alpha bloquant soit débuté au moins un mois avant l'association des traitements (7) et en l'absence d'obstruction sous-vésicale sévère (résidu post-mictionnel supérieur à 200 ml ou débit maximum inférieur à 10 ml/s) (8).

D'une manière générale, il n'existe pas de facteur prédictif de réponse au traitement anticholinergique. Ainsi, la notion d'une association avec une hyperactivité du détrusor, la sévérité de la symptomatologie et notamment de l'urgenterie, l'association à une incontinence urinaire par urgenterie n'étaient pas liées à la réponse thérapeutique. De même, aucun biomarqueur n'a été établi du fait de résultats très controversés en particulier en ce qui concerne le NGF, le BDNF et plus récemment l'acétylcholine urinaire ou les marqueurs de l'inflammation (55,56).

La durée de traitement est également mal connue. Bien que certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'un traitement purement symptomatique, d'autres ont rapporté une guérison de l'hyperactivité vésicale après trois mois de traitement et un risque de rechute à deux ans de l'ordre de 55%. Malheureusement, il n'existe pas, là encore, de facteur pronostique de guérison clairement établi (57).

### *Les bêta-3 agonistes*

Aujourd'hui, un seul bêta-3-agoniste est disponible sur le marché en France : le mirabegron. Parallèlement, il est à noter qu'une autre molécule de la même classe est en cours de développement : le vibégron (58).

Ces traitements agissent par inhibition de la voie afférente lors de la phase de remplissage vésical. En revanche, ils n'ont aucun effet sur la voie efférente. Le mirabegron a montré son efficacité par rapport au placebo avec notamment une réduction du nombre de fuite urinaire de 0,55 par jour, du nombre de mictions de 0,4 par jour, une réduction du nombre de fuites par urgenturie de 0,4 par jour, une réduction du nombre d'épisodes d'urgenturie de 0,64 par jour et une meilleure satisfaction vis-à-vis du traitement avec 0,66 de mieux sur une échelle analogique allant de 0 à 10 (48). Là encore, l'efficacité thérapeutique a été évaluée à 12 semaines et il existe très peu de données pour un suivi à un an.

Quelques études ont comparé le mirabegron au traitement anticholinergique en particulier à la solifénacine 5 mg ou à la toltérodine et n'ont pas montré de différence entre les deux thérapeutiques en termes d'efficacité (59). En revanche, le profil de tolérance est différent avec l'absence de sécheresse buccale mais un risque d'augmentation de la pression artérielle, de constipation et de modification du rythme cardiaque. Dans la mesure où ce traitement n'a pas d'effet sur la contractilité vésicale, il peut être facilement prescrit chez les hommes ayant une hyperplasie bénigne de la prostate. De même, du fait de l'absence d'effet sur les fonctions supérieures, il peut être envisagé chez les patients à risque d'altération des fonctions cognitives (60). Toutefois, les effets à long terme sur les fonctions cardiaques et cognitives ne sont pas connues (61).

Alors qu'initialement, du fait de son profil de tolérance, il avait été évoqué que le taux d'arrêt du traitement serait faible et en tout cas inférieur à celui des anticholinergiques, la réalité est plus contrastée avec des études montrant des taux d'arrêt comparables à un an (62). Cela peut s'expliquer par l'absence de différence en termes d'efficacité et d'autre part dans certains pays, l'absence de remboursement. Aujourd'hui, il n'existe aucun critère permettant de préférer l'utilisation d'un anticholinergique ou d'un bêta-3-agoniste pour un

patient donné (5). Les seuls critères qui pourraient éventuellement être envisagés sont ceux du risque de survenue d'effets indésirables dans telle ou telle population. Toutefois, lorsqu'on se réfère aux classifications et données publiées dans la population âgée par exemple, le mirabégron a été classé LUTS-FORTA C alors que la fésotérodine a été classée LUTS-FORTA B (54). Cela est principalement lié au fait que l'effet de la fésotérodine chez les patients de plus de 65 ans, voire de plus de 75 ans, a été très bien documenté sans qu'aucune majoration du risque de complications n'ait été montrée. Très récemment, un modèle d'analyse décisionnelle multicritères qui inclue à la fois une méta-analyse et l'avis d'experts a conclu que la fésotérodine utilisée selon un schéma posologique flexible (escalade de doses) et l'association de la solifénacine au mirabégron étaient les meilleures options en termes d'avantages et/ou de sécurité par rapport à tous les autres médicaments disponibles contre l'hyperactivité vésicale (49).

#### *Les associations médicamenteuses*

Deux types d'association médicamenteuse ont été étudiés dans le traitement de l'hyperactivité vésicale à savoir l'association d'un anticholinergique à une hormonothérapie locale et l'association d'un anticholinergique et du mirabégron.

L'association d'un traitement anticholinergique avec une hormonothérapie locale peut être proposée chez la femme ménopausée en particulier en cas de syndrome génito-urinaire de la ménopause. Toutefois, l'intérêt de l'association thérapeutique n'est pas clairement prouvé avec des résultats qui divergent en fonction des études rapportées (63,64). Une des limites également est qu'aucune étude n'a comparé l'association à une hormonothérapie locale isolée.

L'association anticholinergique et bêta-3-agonistes est aujourd'hui très bien documentée. L'ensemble des études a étudié l'association de solifénacine et mirabégron. Elles montrent que cette association est supérieure à la monothérapie (tableau 6). Cela a d'ailleurs été confirmé dans une méta-analyse en réseau publiée en 2018. Cette méta-analyse a également montré que les patients ayant été préalablement traités par anticholinergique avec une efficacité limitée étaient ceux qui bénéficiaient le plus de l'association. Sur le plan de la tolérance, cette dernière n'est pas associée à une augmentation des effets secondaires mais uniquement de l'adjonction des effets secondaires potentiels des deux traitements (59).

Les résultats de l'efficacité de l'association font qu'aujourd'hui elle fait partie de l'algorithme de traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients en échec d'une monothérapie médicamenteuse (1,5).

**Conclusion :**

Les traitements de première ligne du SCHV sont nombreux. En dehors de certaines règles hygiéno-diététiques, leur efficacité a été montrée par des études prospectives contrôlées. Ils peuvent être proposés isolément ou en association.

En revanche, il n'y a pas à ce jour d'éléments nous indiquant quel est le meilleur traitement à proposer en première intention à un patient donné.

## Références

1. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*. 2019;202(3):558-63.
2. Corcos J, Przydacz M, Campeau L, Gray G, Hickling D, Honeine C, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J* 2017;11(5):E142-73.
3. Tse V, King J, Dowling C, English S, Gray K, Millard R, et al. Conjoint Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) and Urogynaecological Society of Australasia (UGSA) Guidelines on the management of adult non-neurogenic overactive bladder. *BJU Int*. janv 2016;117(1):34-47.
4. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, Yokoyama O, Homma Y, Kakizaki H, et al. Clinical guidelines for overactive bladder. *Int J Urol* 2009;16(2):126-42.
5. Ghijssels L, Hervé F, Van der Aa F, De Wachter S, Pauwaert K, Haddad R, et al. Development of a flowchart reflecting the current attitude and approach towards idiopathic overactive bladder treatment in Belgium: A Delphi study. *Neurourol Urodyn*. 12 juin 2020;
6. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2018;73(4):596-609.
7. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. juin 2015;67(6):1099-109.
8. Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu J-N, Saussine C, Haillet O, et al. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. *Prog Urol* 2012;22(16):977-88.
9. Amarenco G, Deffieux X. Quelle définition pour l'hyperactivité vésicale réfractaire ? *Prog Urol* 2014;24(4):213-4.
10. Schwantes U, Grosse J, Wiedemann A. Refractory overactive bladder: a common problem? *Int Urogynecology J*. oct 2015;26(10):1407-14.
11. Grinstein E, Gluck O, Digesu A, Deval B. Update on non-invasive treatment for female overactive bladder. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. mars 2020;49(3):101683.
12. Flanagan L, Roe B, Jack B, Barrett J, Chung A, Shaw C, et al. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). *Geriatr Gerontol Int*. oct 2012;12(4):600-11.
13. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002113.
14. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 déc 2012;12:CD003193.

15. Ramsay IN, Ali HM, Hunter M, Stark D, McKenzie S, Donaldson K, et al. A prospective, randomized controlled trial of inpatient versus outpatient continence programs in the treatment of urinary incontinence in the female. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996;7(5):260-3.
16. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc.* avr 2000;48(4):370-4.
17. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003;110(3):247-54.
18. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 29 janv 2009;360(5):481-90.
19. Vella VL, Jaffe W, Lidicker J, Meilahn J, Dandolu V. Prevalence of urinary symptoms in morbidly obese women and changes after bariatric surgery. *J Reprod Med.* oct 2009;54(10):597-602.
20. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int.* juill 2008;102(1):62-6.
21. Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A, Thiagamoorthy G, Cardozo L. Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(4):876-81.
22. Cohen DD, Steinberg JR, Rossignol M, Heaton J, Corcos J. Normal variation and influence of stress, caffeine intake, and sexual activity on uroflowmetry parameters of a middle-aged asymptomatic cohort of volunteer male urologists. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(5):491-4.
23. Dallosso HM, Matthews RJ, McGrother CW, Donaldson MMK, Shaw C, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with the onset of overactive bladder: a longitudinal study in men. *Public Health Nutr.* oct 2004;7(7):885-91.
24. Jura YH, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Caffeine intake, and the risk of stress, urgency and mixed urinary incontinence. *J Urol.* mai 2011;185(5):1775-80.
25. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 25 mai 2002;11(8):560-5.
26. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MMK, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int.* juill 2003;92(1):69-77.
27. Demirbas A, Sarici H, Kilinc MF, Telli O, Ozgur BC, Doluoglu OG, et al. The Relationship between Acidic Urinary pH and Overactive Bladder; Alkalinization of Urine Improves the Symptoms of Overactive Bladder. *Urol Int.* 2015;95(2):223-6.
28. Bo K, Fernandes ACNL, Duarte TB, Brito LGO, Ferreira CHJ. Is pelvic floor muscle training effective for symptoms of overactive bladder in women? A systematic review. *Physiotherapy.* 2020;106:65-76.

29. Arruda RM, Castro RA, Sousa GC, Sartori MGF, Baracat EC, Girão MJBC. Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* août 2008;19(8):1055-61.
30. Hay-Smith EJC, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 déc 2011;(12):CD009508.
31. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 04 2018;10:CD005654.
32. Azuri J, Kafri R, Ziv-Baran T, Stav K. Outcomes of different protocols of pelvic floor physical therapy and anti-cholinergics in women with wet over-active bladder: A 4-year follow-up. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):755-8.
33. Kim H, Yoshida H, Suzuki T. The effects of multidimensional exercise treatment on community-dwelling elderly Japanese women with stress, urge, and mixed urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* oct 2011;48(10):1165-72.
34. Alves FK, Riccetto C, Adami DBV, Marques J, Pereira LC, Palma P, et al. A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas.* juin 2015;81(2):300-5.
35. Toprak Celenay S, Korkut Z, Oskay K, Aydin A. The effects of pelvic floor muscle training combined with Kinesio taping on bladder symptoms, pelvic floor muscle strength, and quality of life in women with overactive bladder syndrome: A randomized sham-controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 13 avr 2020;1-10.
36. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2 oct 2013;310(13):1353-68.
37. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* oct 2004;83(10):892-7.
38. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2012;10:CD001405.
39. Tamarelle B, Charvier K, Badet L, Terrier J-E, Grise P, Mellier G, et al. Avis d'experts sur les modalités et limites de prescription des estrogènes locaux dans l'incontinence urinaire chez la femme. *Prog Urol* 2017;27(11):585-93.
40. Schiavi MC, Sciuga V, Giannini A, Vena F, D'oria O, Prata G, et al. Overactive bladder syndrome treatment with ospemifene in menopausal patients with vulvovaginal atrophy: improvement of sexuality? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* août 2018;34(8):666-9.
41. Andersson K-E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol.* mars 2011;59(3):377-86.

42. Moyson J, Legrand F, Vanden Bossche M, Quackels T, Roumeguère T. [Efficacy and safety of available therapies in the management of idiopathic overactive bladder: A systematic review of the literature]. *Prog Urol* 2017;27(4):203-28.
43. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. sept 2008;54(3):543-62.
44. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol*. déc 2012;62(6):1040-60.
45. Cornu JN, Haab F. Traitements pharmacologiques de l'hyperactivité vésicale idiopathique : revue de la littérature. *Prog Urol* 2013;23(4):227-36.
46. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):525-34.
47. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;(4):CD003781.
48. Caremel R, Cornu J-N, Kerdraon J, Castel-Lacanal E, Bastide C, Bruyere F, et al. Les médicaments de la vessie. *Prog Urol* 2013;23(15):1271-86.
49. Chapple CR, Mironska E, Wagg A, Milsom I, Diaz DC, Koelbl H, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. *Eur Urol Focus*. 15 mai 2020;6(3):522-30.
50. Harnett MD, Shipley J, MacLean L, Schwiderski U, Sandage BW. Study of the population pharmacokinetic characteristics of once-daily trospium chloride 60 mg extended-release capsules in patients with overactive bladder and in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. févr 2013;33(2):133-41.
51. Pierce H, Thomas D, Asfaw T, Chughtai B. Anticholinergic Burden in the Elderly Population: An Emerging Concern. *Eur Urol*. 2019;76(1):7-8.
52. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C, Mongiat Artus P, Gamé X, Fatton B, et al. Traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale de la personne âgée et ses impacts sur la cognition. *Revue de la littérature. Prog Urol* 2014;24(11):672-81.
53. Khastgir J. Antimuscarinic drug therapy for overactive bladder syndrome in the elderly - are the concerns justified? *Expert Opin Pharmacother*. mai 2019;20(7):813-20.
54. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. sept 2015;44(5):745-55.
55. Sheyn D, Hijaz AK, Hazlett FE, El-Nashar S, Mangel JM, Li X, et al. Evaluation of Choline and Acetylcholine Levels in Responders and Nonresponders to Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder Syndrome. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 23 oct 2019;

56. Siddiqui NY, Helfand BT, Andreev VP, Kowalski JT, Bradley MS, Lai HH, et al. Biomarkers Implicated in Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review and Pathway Analyses. *J Urol.* 2019;202(5):880-9.
57. Hsiao S-M, Chang T-C, Chen C-H, Wu W-Y, Lin H-H. Frequent nocturia episodes, a suboptimal response to treatment, and small bladder capacity predict the need for persistent antimuscarinic therapy or re-treatment after discontinuation of antimuscarinics in female overactive bladder. *Menopause N Y N.* 2017;24(1):100-4.
58. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol.* 18 févr 2020;101097JU00000000000000807.
59. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;74(3):324-33.
60. Griebing TL, Campbell NL, Mangel J, Staskin D, Herschorn S, Elsouda D, et al. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatr.* 18 mars 2020;20(1):109.
61. Marcelissen TAT, Van Koeveringe GA. Mirabegron versus Antimuscarinics in the Treatment of Overactive Bladder: The Final Answer? *Eur Urol.* 2018;74(3):334-5.
62. Shin JH, Choo M-S. Effectiveness and persistence of mirabegron as a first-line treatment in patients with overactive bladder in real-life practice. *Low Urin Tract Symptoms.* mai 2019;11(3):151-7.
63. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, Carberry C, Mamik MM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecology J.* janv 2015;26(1):3-13.
64. Chughtai B, Forde JC, Buck J, Asfaw T, Lee R, Te AE, et al. The concomitant use of fesoterodine and topical vaginal estrogen in the management of overactive bladder and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Post Reprod Health.* mars 2016;22(1):34-40.
65. Yoon HS, Song HH, Ro YJ. A comparison of effectiveness of bladder training and pelvic muscle exercise on female urinary incontinence. *Int J Nurs Stud.* janv 2003;40(1):45-50.
66. Wang AC, Wang Y-Y, Chen M-C. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology.* janv 2004;63(1):61-6.
67. Kafri R, Deutscher D, Shames J, Golomb J, Melzer I. Randomized trial of a comparison of rehabilitation or drug therapy for urgency urinary incontinence: 1-year follow-up. *Int Urogynecology J.* juill 2013;24(7):1181-9.
68. Bykoviene L, Kubilius R, Aniuliene R, Bartuseviciene E, Bartusevicius A. Pelvic Floor Muscle Training With Or Without Tibial Nerve Stimulation and Lifestyle Changes Have Comparable Effects on The Overactive Bladder. A Randomized Clinical Trial. *Urol J.* 10 juill 2018;15(4):186-92.

69. Rizvi RM, Chughtai NG, Kapadia N. Effects of Bladder Training and Pelvic Floor Muscle Training in Female Patients with Overactive Bladder Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Urol Int.* 2018;100(4):420-7.
70. Furtado-Albanezi D, Jürgensen SP, Avila MA, Correia GN, Driusso P. Effects of two nonpharmacological treatments on the sleep quality of women with nocturia: a randomized controlled clinical trial. *Int Urogynecology J.* févr 2019;30(2):279-86.
71. Enzelsberger H, Schatten C, Kurz C, Zorzi P. Treatment of female urge incontinence by local estrogen therapy. *Gynakol Rundsch.* 1990;30 Suppl 1:235-6.
72. Enzelsberger H, Kurz C, Schatten C, Huber J. Zur Wirksamkeit einer intravaginalen Östrioltablettenapplikation bei Frauen mit Urge-Inkontinenz. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* oct 1991;51(10):834-8.
73. Kurz C, Nagele F, Sevelde P, Enzelsberger H. Intravesikal appliziertes Östriol bei sensorischer Urgeinkontinenz - eine prospektive Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* août 1993;53(8):535-8.
74. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000;107(8):1029-34.
75. Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women--a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* juill 2001;21(4):383-5.
76. Zullo MA, Plotti F, Calcagno M, Palaia I, Muzii L, Mancini N, et al. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause N Y N.* août 2005;12(4):421-7.
77. Hosseinzadeh P, Ghahiri A, Daneshmand F, Ghasemi M. A comparative study of vaginal estrogen cream and sustained-release estradiol vaginal tablet (Vagifem) in the treatment of atrophic vaginitis in Isfahan, Iran in 2010-2012. *J Res Med Sci* 2015;20(12):1160-5.
78. Yoshida M, Kato D, Nishimura T, Schyndle JV, Uno S, Kimura T. Anticholinergic burden in the Japanese elderly population: Use of antimuscarinic medications for overactive bladder patients. *Int J Urol.* 2018;25(10):855-62.
79. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee K-S, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* 2017;120(4):562-75.
80. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronerio J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016;70(1):136-45.
81. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol.* 2018;74(4):501-9.

82. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol.* mars 2015;67(3):577-88.
83. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol.* oct 2008;54(4):740-63.
84. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol.* 2018;25(3):196-205.

|                   | Réduction du nombre de mictions par 24 heures | Réduction du nombre d'épisodes d'urgenterie par 24 heures | Réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie | Réduction du nombre d'épisodes de nycturie par 24 heures | Amélioration ou guérison des symptômes selon les patients |
|-------------------|---|---|---|--|---|
| Fésotérodine 4mg  | Vert  | Vert  | Vert  | Rouge  | Vert  |
| Fésotérodine 8mg  | Vert  | Vert  | Vert  | Vert   | Vert  |
| Solifénacine 5mg  | Vert  | Vert  | Vert  | Rouge  | Gris  |
| Solifénacine 10mg | Vert  | Vert  | Vert  | Vert   | Gris  |
| Oxybutinine 2,5mg | Rouge   | Gris  | Gris  | Gris   | Gris  |
| Oxybutinine 10mg  | Vert  | Vert  | Rouge   | Gris   | Vert  |
| Oxybutinine 15mg  | Vert  | Rouge   | Gris  | Gris   | Rouge   |
| Trospium 40mg     | Vert  | Vert  | Rouge   | Vert   | Vert  |
| Mirabégron 50mg   | Vert  | Vert  | Vert  | Vert   | Vert  |

Figure 1 : Efficacité des molécules commercialisées en France sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale comparée au placebo.

Vert : significativement meilleur que le placebo ; rouge : non significativement meilleur que le placebo ; Gris : données non disponibles

Adapté d'après Novara (83), Cornu (45) et (84)

| Type de traitement                | Modalités  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Entraînement vésical</b>       | Augmentation du délai entre la survenue du besoin urgent et la miction<br>Augmentation du délai entre deux mictions<br>Reprogrammation mictionnelle  |
| <b>Règles hygiéno-diététiques</b> | Diminution des apports hydriques<br>Diminution de la consommation de caféine<br>Diminution de la consommation de sodas<br>Eviction de jus de fruits acides<br>Eviction d'une alimentation salée épicée et acide<br>Alcalinisation des urines par régime<br>Supplémentation en vitamine D<br>Perte de poids |

Tableau 1 : Mesures comportementales et hygiéno-diététiques dans le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

| Auteur      | Année | Nombre de patients analysés | Traitements  | Critères de jugement   | Suivi           | Résultats  |
|-------------|-------|-----------------------------|--|--|-----------------|--|
| Yoon (65)   | 2003  | 44                          | Rééducation périnéo-sphinctérienne (exercices de Kegel) vs entraînement vésical vs pas de traitement   | Catalogue mictionnel   | 4 et 8 semaines | Supériorité de la rééducation et de l'entraînement vésical par rapport au groupe contrôle pour pollakiurie et nycturie   |
| Wang (66)   | 2004  | 103                         | Rééducation périnéo-sphinctérienne vs Rééducation périnéo-sphinctérienne + biofeedback vs stimulation électrique   | Evaluation clinique et King's Health Questionnaire               | 12 semaines     | - Amélioration de l'hyperactivité vésicale dans tous les groupes.<br>- Amélioration supérieure pour la stimulation électrique (51 % des patientes) et la Rééducation + Biofeedback (50 %) par rapport à la rééducation seule (38 %)  |
| Arruda (29) | 2008  | 64                          | Rééducation périnéo-sphinctérienne vs oxybutinine vs stimulation électrique  | Evaluation clinique et urodynamique                              | 12 semaines     | - Amélioration des symptômes dans le groupe oxybutinine (77 %), stimulation électrique (52%) et rééducation (76%)<br>- Disparition de l'urgenterie de 64 % (oxybutinine), de 52% (stimulation électrique) et 57 % (rééducation).<br>- Bilan urodynamique normal : 36% (oxybutynine), 57% (stimulation électrique) et 52% (rééducation).<br>- Pas de différence entre les groupes |
| Kim (33)    | 2011  | 127                         | Rééducation périnéo-sphinctérienne + fitness vs éducation générale   | Catalogue mictionnel   | 3 et 7 mois     | Supériorité de la rééducation + fitness par rapport au contrôle (taux de guérison de 44,1% vs 1,6% à 3 mois et de 39,3% vs 1,6% à 7 mois)  |
| Kafri (67)  | 2013  | 137                         | Rééducation périnéo-sphinctérienne vs Toltérodine vs entraînement vésical vs Rééducation périnéo-sphinctérienne + entraînement vésical et conseils digestifs | Catalogue mictionnel   | 3 mois et 1 an  | - Amélioration de l'hyperactivité vésicale dans tous les groupes<br>- Diminution supérieure du nombre de mictions par 24 heures dans le groupe rééducation + entraînement vésical et conseils digestifs par rapport aux autres groupes (-3,4 à 3 et 12 mois).  |
| Alves (34)  | 2015  | 30                          | Rééducation périnéo-sphinctérienne + fitness vs éducation simple à l'autorééducation   | Evaluation clinique et autoquestionnaires ICIQ-UI-SF et ICIQ-OAB | 7 jours         | - Amélioration clinique uniquement dans le groupe rééducation + fitness.<br>- Diminution significative des scores ICIQ-OAB et ICIQ UI-SF uniquement dans le groupe rééducation + fitness.  |

|                       |      |     |  |   |             |  |
|-----------------------|------|-----|--|---|-------------|--|
| Azuri (32)            | 2017 | 120 | Rééducation périnéo-sphinctérienne vs Toltérodine vs entraînement vésical vs Rééducation périnéo-sphinctérienne + entraînement vésical et conseils digestifs   | Catalogue mictionnel  | 4 ans       | - Amélioration de tous les paramètres étudiés dans chaque groupe.<br>- Pas de différence entre les différents groupes.   |
| Bykoviene (68)        | 2018 | 61  | Mesures comportementales et hygiéno-diététiques vs Rééducation périnéo-sphinctérienne + mesures comportementales et hygiéno-diététiques vs Rééducation périnéo-sphinctérienne + stimulation du nerf tibial + mesures comportementales et hygiéno-diététiques | Catalogue mictionnel et King's Health Questionnaire   | 6 semaines  | - Diminution des épisodes d'urgenterie dans tous les groupes sans différence entre eux.<br>- Diminution de la pollakiurie uniquement dans les groupes Rééducation périnéo-sphinctérienne + mesures comportementales et hygiéno-diététiques et Rééducation périnéo-sphinctérienne + stimulation du nerf tibial + mesures comportementales et hygiéno-diététiques.<br>- Diminution des épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie uniquement dans le groupe Rééducation périnéo-sphinctérienne + mesures comportementales et hygiéno-diététiques<br>- Amélioration des scores du King's Health Questionnaire uniquement dans le groupe Rééducation périnéo-sphinctérienne + stimulation du nerf tibial + mesures comportementales et hygiéno-diététiques. |
| Rizvi (69)            | 2018 | 147 | Rééducation périnéo-sphinctérienne vs entraînement vésical vs Rééducation périnéo-sphinctérienne + biofeedback   | Autoquestionnaires UDI-SF6 et IIQ-SF7   | 12 semaines | - Amélioration des scores dans tous les groupes sans différence entre eux  |
| Furtado-Albanezi (70) | 2019 | 40  | Rééducation périnéo-sphinctérienne vs stimulation du nerf tibial   | Evaluation clinique de la nycturie et autoquestionnaires Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), King's Health Questionnaire (KHQ), and Epworth Sleepiness Scale (ESS) | 12 semaines | - Amélioration de la nycturie dans tous les groupes sans différence entre eux  |

Tableau 2 : Principales études contrôlées ayant évalué la rééducation périnéo-sphinctérienne dans le traitement de l'hyperactivité vésicale

| Auteur            | Année | Type d'œstrogène                          | Dose         | n   | Suivi      | Forme                            | Résultats  |
|-------------------|-------|---|--------------|-----|------------|----------------------------------|--|
| Enzelberger (71)  | 1990  | Œstriol                                   | 0,5, 1, 2 mg | NC  | NC         | Comprimés                        | Amélioration de l'urgenterie, de la pollakiurie et de l'urgenterie   |
| Enzelberger (72)  | 1991  | Œstriol                                   | 1 ou 2 mg    | 30  | NC         | Comprimés                        | Amélioration de l'urgenterie, de la pollakiurie et de l'urgenterie   |
| Kurz (73)         | 1993  | Œstriol                                   | 1 mg         | 21  | 3 semaines | Comprimés                        | Amélioration de l'urgenterie et de la pollakiurie  |
| Lose (74)         | 2000  | Œstradiol (anneaux)<br>Œstriol (pessaire) | 7,5 mg       | 251 | 6 mois     | Anneaux vs pessaires             | Pas de différence entre les deux dispositifs.<br>Amélioration de l'urgenterie respectivement dans 51 et 56% des cas, de l'incontinence urinaire par urgenterie dans 58% des cas et de la nycturie respectivement dans 51 et 54% des cas. |
| Cardozo (75)      | 2001  | 17 β-Œstradiol                            | 25 microg    | 95  | 3 mois     | Pessaire                         | Amélioration de l'urgenterie sur une échelle visuelle analogique   |
| Zullo (76)        | 2005  | Œstriol                                   | 1 mg         | 56  | 6 mois     | Crème                            | Amélioration de l'urgenterie<br>Pas de différences sur la pollakiurie et la nycturie   |
| Hosseinzadeh (77) | 2010  | Œstradiol                                 | 25 microg    | 160 | 6 mois     | Crème vs comprimés intravaginaux | Amélioration de l'incontinence urinaire par urgenterie sans différence entre les deux groupes  |

Tableau 3 : Principales études contrôlées ayant évalué l'hormonothérapie locale contre placebo ou comparant deux modes d'applications dans le traitement du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

| Molécule     | Modalités de prise quotidienne | Affinité prédominante aux récepteurs muscariniques | Sélectivité M3 vs M1 | Sélectivité M3 vs M2 | Poids moléculaire (kDa) | Lipophilie  | Polarité | Métabolites actifs          | Métabolisme enzymatique | Demi-vie (h) | Passage barrière hémato-méningée |
|--------------|--------------------------------|--|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------|----------|-----------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------------|
| Oxybutinine  | 3                              | M1, M2, M3, M4                                     | 1,5                  | 10                   | 357                     | Modérée     | Neutre   | Déséthyl-oxybutinine        | CYP3A4                  | 2-3          | Elevé                            |
| Tropium      | 2<br>(à distance des repas)    | M1, M2, M3, M4, M5                                 | 1,5                  | 1,3                  | 428                     | Non         | Positive | Aucun                       | Non – CYP450            | 18           | Presque nul                      |
| Solifénacine | 1                              | M3   | 2,5                  | 12,5                 | 480,6                   | Modérée     | ND       | Aucun                       | CYP3A4                  | 45-68        | Modéré                           |
| Fésotérodine | 1                              | M1, M2, M3, M5                                     | 1,1                  | 1                    | 411,6                   | Très faible | Positive | 5-hydroxyméthyl-toltérodine | CYP2D6, CYP3A4          | 7-9          | Très faible                      |

Tableau 4 : Caractéristiques pharmacologiques et fréquences d'administration des antimuscariniques disponibles en France

| Echelles                         | Antimuscariniques                       |
|----------------------------------|---|
| Anticholinergic Cognitive Burden | oxybutinine, solifénacine, fésotérodine |
| Anticholinergic Drug Scale       | oxybutinine                             |
| Anticholinergic Risk Scale       | oxybutinine                             |
| Critères de Beers                | oxybutinine, solifénacine, fésotérodine |

Tableau 5 : Antimuscariniques disponibles en France inclus dans les échelles évaluant la charge cholinergique. D'après Yoshida (78)

| Traitement                                   | Etude SYNERGY (79)   |   |                             | Etude BESIDE (80)  |                             | Etude SYNERGY (81)   |   |                             | Etude SYMPHONY (82)   |   |
|--|--|---|-----------------------------|--|-----------------------------|--|---|-----------------------------|---|---|
|  | Variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 H par rapport au début | Variation du nombre de mictions par 24 H par rapport au début | Taux de patients continents | Variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 H par rapport au début | Taux de patients continents | Variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 H par rapport au début | Variation du nombre de mictions par 24 H par rapport au début | Taux de patients continents | Variation du nombre d'épisodes d'urgenterie par 24 H par rapport au placebo | Variation du nombre de mictions par 24 H par rapport au placebo |
| Placebo                                      | -1,34  | -1,64   | 37,6%                       | -  | -                           | -  | -   | -                           | 0   | 0   |
| Mirabégron 50 mg                             | -1,76  | -2,03   | 46,3%                       | -  | -                           | -1,6   | -2,1  | 47,8%                       | +0,05   | -0,2  |
| Solifénacine 5mg                             | -1,79  | -2,20   | 42,9%                       | -1,53  | 37,9%                       | -1,9   | -2,2  | 53,2%                       | +0,75   | -0,15   |
| Solifénacine 10mg                            | -  | -   | -                           | -1,67  | 40,2%                       | -  | -   | -                           | -0,5  | -0,8  |
| Solifénacine 5mg + Mirabégron 50mg           | -1,98  | -2,59   | 52,2%                       | -1,80  | 46%                         | -2   | -2,6  | 58,8%                       | -0,6  | -0,95   |
| Comparaison association vs solifénacine 5mg  | P=0,033  | P=0,006   | P=0,009                     | P=0,001  | P=0,001                     | P=0,002  | P=0,004   | P=0,080                     | ns  | P<0,05  |
| Comparaison association vs solifénacine 10mg | -  | -   | -                           | P=0,008  | P=0,033                     | -  | -   | -                           | ns  | P<0,05  |
| Comparaison association vs mirabégron 50mg   | P=0,052  | P<0,001   | P=0,023                     | -  | -                           | P<0,001  | P<0,001   | P<0,001                     | -   | -   |

Tableau 6 : Résultat des principales études contrôlées ayant comparé l'association solifénacine et mirabégron à la monothérapie