

Traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire non neurogène par la toxine botulique. Revue de la littérature

Botulinum toxin injection for refractory non-neurogenic overactive bladder. Systematic review

B. Henriët et T. Roumeguère

Département d'Urologie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Contexte : L'hyperactivité vésicale est fréquente avec un impact négatif potentiel sur la qualité de vie. Les anticholinergiques et les agonistes β_3 -adrénergiques représentent le traitement de première ligne. Ce traitement ne satisfait que 50 % des patients compte tenu d'un manque d'efficacité et d'effets indésirables. Utilisée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène, la toxine botulique est maintenant évaluée pour le traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire non neurogène. L'objectif de ce travail est de revoir les données de la littérature concernant l'efficacité et la tolérance des injections intradétrusoriennes de toxine botulique pour traiter l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique.

Méthode : Revue systématique de la littérature publiée entre mai 1988 et avril 2013 dans PubMed concernant le traitement de l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique non neurogène.

Résultats : 37 études ont été sélectionnées dont 8 études randomisées et contrôlées contre placebo. L'efficacité des injections intradétrusoriennes est démontrée pour diminuer la fréquence des mictions, les épisodes d'urgenterie, les mictions nocturnes, les épisodes d'incontinence ainsi que pour améliorer la capacité vésicale ou la qualité de vie. Les effets secondaires les plus fréquents sont la vidange vésicale incomplète, le cathétérisme intermittent et le risque augmenté d'infection urinaire. Une dose de 100 à 150 U d'onabotulinumtoxinA permet le meilleur compromis entre efficacité et tolérance. La durée de l'effet varie selon les études de 3 à 12 mois et la répétition des injections ne semble pas altérer l'efficacité. Les injections incluant le trigone n'entraînent pas de reflux vésico-urétéral. L'absence d'hyperactivité

ABSTRACT

Background : OAB is common with a potential negative impact on quality of life. Anticholinergics and β_3 -mimetics are the first-line medical treatment. This treatment meets only 50 % of patients given a lack of efficacy and adverse effects. Used in the treatment of neurogenic overactive bladder, botulinum toxin is now evaluated for the treatment of refractory non-neurogenic overactive bladder. The objective of this work is to review the literature data concerning the efficacy and safety of intradetrusor botulinum toxin injections to treat refractory idiopathic overactive bladder.

Methodology : A systematic literature review was conducted to identify articles published between May 1988 and April 2013 in Medline for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder with botulinum toxin.

Results : 37 studies with original samples were selected including 8 randomized controlled trials against placebo. The effectiveness of intradetrusor injections is demonstrated to reduce the frequency, urgency, nighttime urination, incontinence episodes and to improve bladder capacity and quality of life. The most common side effects are incomplete bladder emptying, intermittent catheterization and increased risk of urinary tract infection. A dose of 100 to 150 U of onabotulinumtoxinA allows the best compromise between efficiency and tolerance. Duration of the effects varies between 3 to 12 months and repeating the injections did not seem to affect the efficiency. Injections including the trigone do not cause vesicoureteral reflux. The absence of detrusor hyperactivity does not alter the clinical response.

Conclusion : The detrusor injections of botulinum toxin can be considered as an effective second-

détrusorienne n'altère pas la réponse clinique. Conclusion : Les injections détrusoriennes de toxine botulique peuvent être considérées comme un traitement de deuxième ligne efficace de l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique non neurogène. L'information sur le cathétérisme intermittent doit être dispensée. L'efficacité au très long cours et l'absence d'altérations de l'urothélium sur le long terme restent des questions en suspens.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 29-37

line treatment for refractory non-neurogenic overactive bladder. Information on intermittent catheterization risk must be provided. The very long-term effectiveness and the absence of urothelium alterations are still outstanding issues.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 29-37

Key words : overactive bladder, idiopathic, refractory, botulinum toxin

INTRODUCTION

L'hyperactivité vésicale (HAV) est une pathologie extrêmement répandue qui touche environ 455 millions de personnes de par le monde avec une prévalence de 11,9 % en Europe¹. Ce syndrome est caractérisé par des troubles urinaires du bas appareil comprenant des impériosités mictionnelles (urgenterie) accompagnées ou non d'incontinence urinaire, associées à une pollakiurie ou à une nycturie, qui affectent négativement la qualité de vie, le sommeil, la santé mentale, la satisfaction sexuelle et la productivité^{2,3}. Les médicaments anticholinergiques, avec plus récemment les agonistes β_3 -adrénergiques comme le mirabégron, sont actuellement les traitements pharmacologiques recommandés de première intention avant d'envisager des traitements alternatifs. Néanmoins, il est reconnu que plus de 50 % des patients abandonnent leur médication dans les 6 premiers mois à cause des effets secondaires ou d'un manque d'efficacité⁴. Il est donc nécessaire de développer des thérapies alternatives pour ces patients ayant une pathologie réfractaire.

La toxine botulique est produite par différentes souches de *Clostridium botulinum*, la forme active comporte 2 chaînes polypeptidiques (une lourde et une légère). Il existe 7 sérotypes différents de la toxine (types A à G) mais seuls les types A et B sont utilisés en thérapeutique. La toxine paralyse la jonction neuromusculaire en inhibant l'excrétion d'acétylcholine⁵. La chaîne lourde sert lors du couplage de la toxine à la membrane synaptique du motoneurone. La chaîne légère de la toxine agit en hydrolysant des protéines du groupe SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment protein Receptor*), qui sont impliquées dans la fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane présynaptique, empêchant ainsi le largage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire.

La première application humaine de la toxine botulique a été décrite par Scott, en 1980, comme alternative au traitement chirurgical du strabisme⁶. Les premières utilisations en urologie ont été réalisées chez des patients présentant une lésion médullaire. Dysktra *et al.*, en 1988, l'ont tout d'abord injectée dans le sphincter urinaire externe pour traiter la dyssynergie⁷.

En 2000, Brigitte Schurch *et al.* ont pour la première fois rapporté leur expérience de l'injection intradétrusorienne de toxine botulique chez 21 patients traumatisés médullaires présentant une hyperréflexie détrusorienne⁸. Depuis lors, de nombreuses études ont démontré l'intérêt de l'injection intradétrusorienne des toxines botuliques A et B dans la prise en charge des patients présentant une HAV d'origine neurologique⁹⁻¹¹. Ce traitement est donc actuellement recommandé en deuxième ligne pour le traitement de l'HAV neurogène. Néanmoins, certaines questions restent en suspens : quelle dose optimale utiliser, quelles localisations et quel nombre d'injections, quelle efficacité à long terme et existe-t-il un effet sur le détrusor après de multiples injections ?

Les bons résultats obtenus dans l'HAV d'origine neurologique ont mené, plus récemment, à l'étude de l'utilisation de la toxine botulique dans l'HAV non neurogène (dite idiopathique) et réfractaire aux anticholinergiques. Il apparaît que la toxine aurait également un effet sur les voies afférentes sensibles et interférerait avec les médiateurs libérés par l'urothélium (comme le NO) en réponse à une augmentation de pression, à une agression chimique ou à une inflammation afin de favoriser le relâchement vésical¹². Ces constatations renforcent l'intérêt potentiel de la toxine botulique dans cette indication. L'objectif de ce travail est une revue systématique de la littérature concernée afin de rassembler les preuves de l'efficacité et de la tolérance des injections intradétrusoriennes de toxine botulique dans le traitement de l'HAV idiopathique réfractaire.

METHODE

Recherche bibliographique et sélection des articles

Une revue systématique de la littérature a été réalisée afin de récolter les articles, de langue anglaise ou française, publiés entre 1988 et avril 2013 concernant le traitement de l'HAV réfractaire non neurogène par injections intradétrusoriennes de toxine botulique. Cette recherche a été réalisée dans la base de données *PubMed* en utilisant les termes " *botulinum toxin* ", " *Botox* ", " *Dysport* ", " *Xeomin* ", " *OnabotulinumtoxinA* ", " *AbobotulinumtoxinA* " ou

" *IncobotulinumtoxinA* " combinés à " *overactive bladder* ", " *detrusor overactivity* ", " *idiopathic detrusor overactivity* ", " *urge incontinence* ", " *urgency* " ou " *nonneurogenic detrusor overactivity* ". Chaque titre et chaque abstract correspondant ont été vérifiés afin d'identifier les études originales traitant de l'utilisation de la toxine botulique chez l'adulte présentant une HAV réfractaire non neurogène. Les articles ne dissociant pas les résultats entre les patients atteints d'une HAV neurogène et les patients présentant une HAV non neurogène ont été exclus de cette revue. De même, les articles concernant des populations pédiatriques, les revues de littérature et les études de cas n'ont pas été retenus.

RESULTATS

Articles sélectionnés

La recherche bibliographique a mis en évidence 465 références parmi lesquelles 44 ont été sélectionnées pour être analysées dans cette revue. Après recoupage des articles concernant des échantillons de populations identiques, 37 études avec des échantillons originaux ont été identifiées dont

8 essais randomisés et contrôlés contre placebo (ERC), 26 études prospectives et 3 études rétrospectives. L'ensemble de ces travaux regroupe 3.252 patients avec un suivi allant de 4 semaines à 5 ans. Ces études ont montré l'efficacité des injections intradétrusoriennes de toxine botulique dans l'HAV non neurogène pour diminuer la fréquence des mictions, les épisodes d'urgenturie, les mictions nocturnes, les épisodes d'incontinence ainsi que pour augmenter la capacité vésicale ou améliorer la qualité de vie.

Efficacité de la toxine botulique dans les ERC

Le tableau résume les résultats des différentes ERC parues à ce jour. La première ERC publiée portant sur l'utilisation de la toxine botulique exclusivement dans l'HAV non neurogène a été réalisée par Sahai *et al.* en 2007¹³. 36 patients présentant une HAV réfractaire à un traitement par anticholinergique ont été randomisés pour recevoir 200 U de toxine botulique A ou un placebo. La toxine botulique a permis une augmentation significative de la capacité vésicale ainsi qu'une réduction de la fréquence des mictions et des épisodes d'incontinence. 6 patients sur les 16 ayant reçu de la toxine botulique ont dû réaliser des

Tableau : Etudes randomisées et contrôlées contre placebo du traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire par injections intradétrusoriennes de toxine botulique.

Auteurs (année)	Population	N	Toxine	Dose	Site d'injection (N)	Efficacité clinique	Efficacité urodynamique	Effets secondaires
Sahai <i>et al.</i> (2007) ¹³	Mixte	36	Botox®	200 U	Détrusor (20)	Fréquence diminuée Urgences diminuées Incontinence diminuée QOL améliorée	CVM augmentée	CI 36 % (RPM 150 ml)
Brubaker <i>et al.</i> (2008) ¹⁷	Femmes	48	Botox®	200 U	Détrusor (15 à 20)	Amélioration score de symptômes (PGI-I) Incontinence diminuée		CI 43 % (RPM 200 ml) IU 44 %
Flynn <i>et al.</i> (2009) ¹⁸	Mixte	22	Botox®	200 U ou 300 U	Détrusor (10 à 12)	Incontinence diminuée QOL améliorée		RPM > 200 ml 26 % CI 6,6 % IU 13 %
Dmochowski <i>et al.</i> (2010) ¹⁹	Mixte	313	Botox®	50, 100, 150, 200 ou 300 U	Détrusor (20)	Pour doses ≥ 100 U : Fréquence diminuée Urgences diminuées Incontinence diminuée QOL améliorée	Pour doses ≥ 100 U : CVM augmentée	CI 11 % et IU 36 % (100 U) CI 20 % et IU 44 % (150 U) CI 21 % et IU 48 % (200 U) CI 16 % et IU 35 % (300 U)
Denys <i>et al.</i> (2012) ²³	Mixte	99	Botox®	50, 100 ou 150 U	Détrusor (15)	Pour doses ≥ 100 U : Incontinence diminuée QOL améliorée		CI 4,5 % (100 U) CI 16 % (150 U)
Tincello <i>et al.</i> (2012) ²⁴	Femmes	240	Botox®	200 U	Détrusor (20)	Fréquence diminuée Urgences diminuées Incontinence diminuée		CI 16 % IU 31 %
Nitti <i>et al.</i> (2012) ²⁵	Mixte	557	Botox®	100 U	Détrusor (20)	Fréquence diminuée Urgences diminuées Incontinence diminuée QOL améliorée		CI 6,1 % IU 15,5 %
Jabs <i>et al.</i> (2013) ²⁶	Femmes	21	Botox®	100 U	Détrusor	" Pad Test 24 h " amélioré	CVM augmentée	Pas d'augmentation du risque d'IU

QOL : qualité de vie ; CVM : capacité vésicale maximale ; CI : cathétérisme intermittent ; IU : infection urinaire.

autosondages après le traitement suite à des résidus post-mictionnels supérieurs à 150 ml. L'analyse des paramètres urodynamiques des patients n'ayant pas correctement répondu à la toxine botulique a mis en évidence que ceux qui présentaient des pressions détrusorienne maximales élevées répondaient moins bien au traitement¹⁴. Cette même équipe a également montré que pour maintenir l'effet thérapeutique, des injections répétées pouvaient être réalisées avec un intervalle de 256 à 378 jours tout en maintenant une bonne efficacité et une bonne tolérance¹⁵. L'utilisation dans cet échantillon de questionnaires validés a permis également la mise en évidence d'une amélioration de la qualité de vie qui se maintenait au moins 6 mois¹⁶. Brubaker *et al.* ont, en 2008, démontré dans un échantillon de 43 femmes l'efficacité du traitement chez 60 % d'entre elles avec une durée médiane d'effet thérapeutique d'environ un an¹⁷. Cependant, cet effet a été obtenu au détriment d'une augmentation du résidu post-mictionnel dans 43 % des cas avec des autosondages pendant une durée médiane de 62 jours lorsqu'ils étaient nécessaires. De plus, des infections urinaires ont été rapportées deux fois plus souvent que dans le groupe placebo. Ce taux supérieur d'infections urinaires n'a pas été rapporté par Flynn *et al.* qui ont analysé l'effet de 200 ou 300 U de toxine botulique contre placebo dans un échantillon de 22 patients¹⁸. Par contre, 26 % de ces patients traités avec la toxine présentaient un résidu post-mictionnel de plus de 200 ml. La première ERC réalisée sur un large échantillon en utilisant différentes doses de toxine a été rapportée par Dmochowski *et al.* en 2010¹⁹. 313 patients présentant une HAV non neurogène réfractaire aux anticholinergiques ont été randomisés pour recevoir 50, 100, 150, 200 ou 300 U de toxine botulique A ou un placebo. Un effet durable a été observé en ce qui concerne la fréquence des mictions, les urgences mictionnelles et les mictions nocturnes ainsi qu'au niveau de l'amélioration de la qualité de vie pour les patients ayant reçu une dose supérieure ou égale à 100 U par rapport au groupe ayant reçu 50 U ou le placebo. Par contre, le risque de voir apparaître un résidu post-mictionnel de plus de 200 ml était dose-dépendant, avec un pic maximum de survenue 2 semaines après l'injection. De même, les infections urinaires étaient deux fois plus souvent diagnostiquées dans les groupes traités par la toxine et d'autant plus fréquentes que les patients présentaient un résidu important. Les modifications des paramètres urodynamiques ainsi que l'évaluation des questionnaires de qualité de vie et de satisfaction des patients de cet échantillon ont été publiés ultérieurement²⁰⁻²². La toxine a permis d'augmenter les capacités vésicales maximales avec un effet dose-dépendant. La présence ou non d'une hyperactivité détrusorienne, objectivée lors du bilan urodynamique à l'inclusion dans l'étude, ne semblait pas modifier la réponse au traitement. Les patients ayant été traités par la toxine étaient globalement plus satisfaits et leur qualité de vie était significativement améliorée lorsque la dose utilisée était supérieure ou égale à 100 U. Une étude française (VESITOX), publiée en 2012 par Denys *et al.* a analysé l'efficacité de plusieurs dosages de la toxine botulique

de type A chez des patients présentant une hyperactivité détrusorienne objectivée par un examen urodynamique²³. Les 99 sujets étudiés ont été traités par 50, 100 ou 150 U de toxine ou ont reçu un placebo. La toxine a permis d'obtenir un taux de continence et des scores de qualité de vie significativement plus élevés pour les doses de 100 et 150 U par rapport au placebo et ceci pour une durée d'au moins 6 mois. Le résidu post-mictionnel était, comme dans les autres études, plus important dans les groupes traités par la toxine mais le nombre de patients nécessitant des autosondages est resté faible. L'étude RELAX (Tincello *et al.*) a également analysé l'effet de la toxine botulique spécifiquement sur l'hyperactivité détrusorienne, objectivé par un examen urodynamique. 240 femmes ont été randomisées pour recevoir un traitement par 200 U de toxine botulique A ou un placebo²⁴. La toxine a permis d'améliorer les urgences mictionnelles, le nombre d'épisodes de fuites urinaires et les scores de qualité de vie avec une continence acquise chez plus de 30 % des patientes. Des difficultés mictionnelles nécessitant des autosondages ont été rapportées chez 16 % des patientes traitées par toxine botulique contre 4 % dans le groupe placebo. De même, les infections urinaires étaient également plus fréquentes dans le groupe ayant reçu le traitement actif. Très récemment, Nitti *et al.* ont étudié spécifiquement la dose de 100 U de toxine botulique A chez des sujets présentant une HAV idiopathique²⁵. 557 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement actif soit un placebo. Une fois encore, la toxine a permis d'améliorer les fréquences mictionnelles et les épisodes d'incontinence avec un taux de continence complète de 22 % dans le groupe ayant reçu la toxine botulique contre 4 % dans le groupe placebo. Des autosondages ont été requis chez 6 % des patients traités par la toxine et le taux d'infection urinaire était environ trois fois plus élevé dans ce même groupe. Enfin, une dernière ERC a confirmé l'efficacité de la toxine botulique (100 U) dans l'HAV non neurogène réfractaire aux anticholinergiques en augmentant la capacité vésicale maximale et en diminuant la quantité de fuites urinaires sur 24 h sans augmenter le risque d'infection urinaire²⁶.

Efficacité de la toxine botulique dans les études prospectives non contrôlées

La première étude ayant publié des résultats spécifiques pour l'HAV idiopathique (11 patients) a été rapportée par Kessler *et al.* en 2005²⁷. Dans cette étude prospective non contrôlée, les auteurs ont montré que 300 U de toxine botulique A étaient efficaces pour les HAV neurogènes ainsi que pour les HAV idiopathiques en termes de fréquence urinaire, de nycturie, de nombre de protections utilisées et pour la modification des paramètres urodynamiques. La durée médiane de l'effet de l'injection intradétrusorienne était de 5 mois. 5 des 11 patients idiopathiques traités par la toxine ont dû réaliser des autosondages à cause d'un résidu de plus de 150 ml. Par contre, Werner *et al.* ont utilisé une dose de 100 U de toxine et seulement 2 femmes sur les 26 traitées ont dû réaliser des autosondages alors que 14 d'entre elles étaient devenues totalement

continentes à 4 semaines²⁸. Avec 200 U de toxine étudiées chez 20 patientes, Kuo a obtenu 45 % de taux de continence, 40 % d'amélioration des symptômes et 15 % de non-réponse tandis que 30 % des patientes ont dû réaliser des autosondages après le traitement²⁹. De nombreuses autres études prospectives ont renforcé l'évidence de l'efficacité de la toxine botulique à différents dosages sur de petits échantillons de patients atteints d'HAV idiopathique³⁰⁻³⁷. Schmid *et al.* ont étudié l'effet de 100 U de toxine botulique A sur un échantillon plus large de patients souffrant d'HAV non neurogène³⁸. Sur 100 patients, 88 % présentaient une amélioration de leurs symptômes, de leurs scores de qualité de vie et des paramètres urodynamiques avec une diminution de 50 % du nombre moyen de mictions quotidiennes et une augmentation du volume mictionnel moyen de base de 126 ml à 212 ml. La durée d'efficacité moyenne rapportée était de 6 mois.

Efficacité en fonction de la dose injectée

Dans une étude publiée par Cohen *et al.* en 2009, 44 patients ont été randomisés afin de recevoir 100 ou 150 U de toxine botulique A³⁹. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en termes d'efficacité. Dans l'ERC de Dmochowski *et al.*, les patients ont été randomisés pour recevoir 50, 100, 150, 200 ou 300 U de toxine botulique A comparées à un placebo¹⁹. Les doses 100 U ou plus se sont montrées plus efficaces que le placebo. La proportion de patients avec un résidu post-mictionnel supérieur à 200 ml après traitement était dose-dépendante. Ces patients avec un résidu important étaient plus enclins à développer des infections urinaires ou à devoir réaliser des autosondages. Al Taweel *et al.* ont randomisé prospectivement un échantillon de 39 patients pour recevoir 100 ou 200 U de toxine botulique A⁴⁰. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes d'efficacité, de tolérance et de sécurité. Enfin, le groupe d'étude VESITOX a montré une supériorité d'efficacité des doses de 100 et 150 U par rapport à 50 U de toxine botulique A ou au placebo²³. Le taux d'effets secondaires était très faible dans cette étude dans laquelle les patients inclus devaient avoir un résidu post-mictionnel inférieur à 150 ml lors de la visite d'initiation.

Efficacité en fonction du mode et de la localisation de l'injection

Karsenty *et al.* ont en 2007, injecté 200 U de toxine botulique A au niveau de la base vésicale, en incluant le trigone, chez 12 femmes présentant une HAV idiopathique⁴¹. Aucune d'entre elles n'a développé de reflux vésico-urétéral dans les 6 semaines qui ont suivi le traitement. Kuo a, quant à lui, comparé l'injection intradétrusorienne de 100 U de toxine botulique A dans le détrusor, dans le tissu sous-muqueux vésical et au niveau de la base de la vessie⁴². Le traitement s'est révélé efficace pour le traitement de

l'HAV idiopathique pour les 3 types d'injection sans qu'il n'y ait de différence significative entre les groupes. En 2011, Kuo de nouveau, a comparé dans un plus large échantillon les injections de 100 U de toxine botulique dans le corps de la vessie, dans le corps et dans la base, et dans la base uniquement⁴³. Le traitement s'est montré efficace chez plus de 70 % des 127 patients présentant une HAV non neurogène sans supériorité d'un site par rapport à un autre que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité. Enfin, Manecksha *et al.* ont utilisé 500 U d'abobotulinumtoxinA (Dysport®) pour comparer des injections épargnant le trigone avec des injections incluant le trigone vésical⁴⁴. 22 patients présentant une HAV idiopathique ont été randomisés et les injections intradétrusoriennes incluant le trigone se sont montrées plus efficaces en termes de réduction de la symptomatologie tout en conservant un même profil de sécurité. Aucun reflux vésico-urétral n'a été mis en évidence après le traitement et les résidus post-mictionnels n'étaient pas plus élevés dans le groupe ayant reçu des injections au niveau du trigone vésical. Enfin, une équipe de la *Mayo Clinic* a obtenu une certaine efficacité en traitant les HAV idiopathiques de 25 patients par simples instillations intravésicales de toxine botulique associée à du diméthyl sulfoxyde⁴⁵.

Facteurs prédictifs de réponse au traitement

Kuo a analysé rétrospectivement la réponse au traitement par toxine botulique de 174 patients présentant une HAV idiopathique⁴⁶. L'auteur a classé la réponse au traitement en deux catégories : une réponse sensitive quand le patient présentait une réduction du score d'urgenterie et une réponse motrice quand le patient présentait une augmentation de la capacité vésicale. Il est ressorti de cette étude que l'efficacité et la durée d'effet étaient significativement associées à la réponse sensitive. En 2011, Makovey *et al.* ont également analysé rétrospectivement les données de 85 patients ayant reçu une injection intradétrusorienne de toxine botulique dans le cadre d'une HAV non neurogène⁴⁷. Ils ont montré que la toxine s'avérait plus efficace si un patient avait au préalable arrêté son traitement anticholinergique à cause des effets secondaires plutôt que par manque d'efficacité. D'autre part, Sahai *et al.*, en 2007, ont montré que le fait de présenter une pression détrusorienne élevée avant traitement pouvait prédire une moins bonne réponse à la toxine botulique¹⁴. De même, Kanagarajah *et al.* ont mis en évidence dans un échantillon de 32 patients que le fait de ne pas présenter d'hyperactivité détrusorienne lors de bilan urodynamique initial n'empêchait pas d'obtenir une bonne réponse à l'injection de toxine botulique A⁴⁸. Il n'existe qu'une seule étude ayant comparé l'utilisation de 200 U d'onabotulinumtoxinA (Botox®) et de 500 U d'abobotulinumtoxinA (Dysport®), selon un rapport suggéré de 2,5 pour 1, dans le traitement de l'HAV non neurogène⁴⁹. L'efficacité était identique pour les deux molécules mais le taux de rétention urinaire nécessitant des autosondages était deux fois plus fréquent en cas d'utilisation de l'abobotulinumtoxinA.

Répétition des injections intradétrusoriennes de toxine botulique

La durée d'efficacité de l'injection intradétrusoriennne de toxine botulique A semble se maintenir environ 6 mois¹⁶. En 2009, Khan *et al.* ont montré que l'efficacité de la toxine dans le traitement de l'HAV idiopathique se maintenait dans le temps après des injections répétées⁵⁰. Dans une étude de Sahai *et al.*, les patients ont pu bénéficier d'injections répétées jusqu'à 4 fois avec adaptations des doses de toxine botulique de 100 à 300 U en fonction de la réponse initiale¹⁵. Le temps médian entre la première et la deuxième injection était de 377 jours. Il était de 378 jours entre la deuxième et la troisième, et de 256 entre la troisième et la quatrième injection sans que cela ne soit le reflet d'une diminution de l'efficacité dans le temps. Granese *et al.* ont obtenu des résultats identiques après la première et la deuxième injection de toxine botulique A chez 68 femmes présentant une HAV idiopathique⁵¹. Le délai moyen avant la deuxième injection était de 12 mois. Mohee *et al.* ont analysé rétrospectivement l'effet à long terme d'injections de toxine, répétées environ tous les 8 mois, dans un échantillon composé de 268 patients présentant une HAV neurogène ou non neurogène⁵². Parmi les 137 ayant un suivi d'au moins 36 mois, il est apparu que plus de 60 % avaient arrêté le traitement. C'était le manque de tolérance aux injections répétées plus que le manque d'efficacité qui était la cause principale d'arrêt du traitement par toxine botulique.

Effets secondaires de l'injection intradétrusoriennne de toxine botulique

Une étude prospective randomisée parue en 2009 a comparé le traitement de l'HAV idiopathique par un anticholinergique ou par la toxine botulique⁵³. 249 femmes ont été incluses dans cette étude. Le groupe ayant reçu la toxine a présenté une efficacité supérieure en termes de taux de résolution des épisodes d'incontinence mais aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne la fréquence des mictions ni les scores de qualité de vie. Par contre, le risque de développer une rétention urinaire (5 % vs 0 %) ou une infection urinaire (33 % vs 13 %) était significativement plus élevé avec la toxine botulique. L'augmentation du résidu post-mictionnel est l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté dans les différentes études. Le taux d'autosondages post-traitement est variable en fonction des équipes car les critères d'inclusion (résidus post-mictionnels) et les volumes retenus pour décider de l'indication des autosondages ne sont pas homogènes entre les études. Dans l'étude de Sahai *et al.*, 6 des 16 patients (36 %) ayant reçu la toxine botulique ont dû réaliser des autosondages car le résidu post-mictionnel était supérieur à 150 ml et ces 6 patients ont présenté un épisode d'infection urinaire par la suite¹³. Dans l'étude de Brubaker *et al.*, ce sont 12 patientes sur 28 (43 %) qui ont dû réaliser des autosondages avec une durée médiane de 62 jours¹⁷. Le taux d'infection urinaire était quant à lui deux fois plus élevé en cas d'utilisation de la toxine par rapport

au placebo (44 % vs 22 %). Dans l'étude de Rovner *et al.*, portant sur 313 patients, le risque de devoir réaliser des autosondages augmentait en fonction de la dose utilisée²⁰. Un résidu post-mictionnel de plus de 200 ml a été observé chez 18,2 % et 25 % respectivement pour les doses respectives de 100 et 300 U de toxine botulique. La proportion de patients ayant dû réaliser des autosondages était de 9,1 % et 16,4 % respectivement pour les doses de 100 et 300 U. Le risque de devoir pratiquer des autosondages était beaucoup plus faible dans l'étude de Denys *et al.*, pour laquelle la présence d'un résidu post-mictionnel de plus de 150 ml était un critère d'exclusion lors de la sélection²³. Dans cette étude, seulement 1 des 22 patients (4,5 %) ayant reçu 100 U de toxine botulique a dû réaliser des autosondages. Ce risque d'autosondages était également faible dans l'étude de Nitti *et al.*²⁵. 17 des 278 patients (6,1 %) ont dû réaliser des cathétérismes intermittents et 43 (15,5 %) ont développé une infection urinaire. D'autres effets secondaires modérés et transitoires ont également été rapportés comme de la sécheresse buccale, de la faiblesse au niveau des membres supérieurs, des paupières, des membres inférieurs ou au niveau du torse ainsi que des troubles de la vision ou de la dysphagie⁵⁴. Enfin, une étude a démontré que le risque de développer un résidu post-mictionnel important après une injection de 100 U de toxine botulique était plus élevé (60,7 % vs 35,7 %) chez les patients fragiles de plus de 65 ans par rapport aux patients de moins de 65 ans présentant moins de 3 critères de fragilité⁵⁵.

DISCUSSION

8 études randomisées et contrôlées contre placebo portant sur le traitement de l'HAV, idiopathique et réfractaire au traitement anticholinergique, par toxine botulique ont été réalisées depuis sa première utilisation en urologie en 1988. En termes d'effets, les résultats de tous ces essais s'accordent pour confirmer l'efficacité clinique et urodynamique des injections intradétrusoriennes de toxine. Celle-ci permet en effet d'améliorer les symptômes de pollakiurie et d'urgenterie mais aussi d'augmenter le taux de continence complète et d'améliorer les scores de qualité de vie. D'un point de vue urodynamique, certaines de ces études ont démontré une augmentation significative de la capacité vésicale maximale. Les injections intradétrusoriennes de toxine botulique A sont donc une option de traitement efficace dans l'HAV idiopathique en seconde ligne après un échec de traitement médicamenteux.

Il faut néanmoins mettre en balance le bénéfice de ce traitement avec les effets indésirables potentiels. Le risque de rétention urinaire est l'effet secondaire le plus fréquemment décrit. Les patients doivent donc être correctement informés au préalable de la possibilité de devoir réaliser des cathétérismes vésicaux intermittents après le traitement. Le risque de devoir réaliser des autosondages varie de 6,1 à 43 % dans les différentes ERC. Cette grande variabilité est due au fait que les critères d'inclusion dans les différentes études n'étaient pas les mêmes notamment en termes de résidu post-

mictionnel au moment de la sélection. De plus, les doses utilisées varient de 50 à 300 U de toxine botulique A avec un effet dose-dépendant démontré en ce qui concerne l'augmentation du volume post-mictionnel après traitement. Enfin, la décision de pratiquer des autosondages n'était également pas homogène, certaines équipes réalisant des cathétérismes intermittents dès que le résidu post-mictionnel dépassait 150 ml et d'autres attendant que le résidu post-mictionnel devienne symptomatique. Le risque de développer une infection urinaire est lui aussi plus élevé en cas d'injection intradétrusorienne de toxine botulique par rapport à l'injection d'un placebo. Le taux d'infection urinaire varie de 13 à 48 % et est directement lié à la dose injectée mais aussi à la présence d'un résidu post-mictionnel.

Il ressort des différentes ERC, de même que des études prospectives ayant comparé directement plusieurs dosages, que les doses d'onabotulinumtoxinA (Botox®) inférieures à 100 U sont significativement moins efficaces que les doses supérieures ou égales à 100 U. Il est également démontré que le risque d'augmenter le résidu post-mictionnel augmente en fonction de la dose. Le dosage initial qui permet le meilleur équilibre entre le bénéfice et le risque est donc 100 U. Néanmoins, celui-ci peut être adapté en fonction de la réponse au traitement lors des injections ultérieures. Il n'existe aucune ERC ayant comparé l'effet de différents dosages d'abobotulinumtoxinA (Dysport®).

Le site d'injection semble être moins important qu'il ne l'était au moment des premiers essais cliniques. En effet, il a clairement été démontré que les injections réalisées au niveau du trigone ne provoquaient pas de reflux vésico-urétéral et n'augmentaient pas le résidu post-mictionnel par rapport aux injections qui épargnaient le trigone. Trois études prospectives ont comparé les injections incluant et épargnant le trigone. Deux d'entre elles, utilisant l'onabotulinumtoxinA (Botox®), n'ont pas objectivé de différences significatives en termes d'efficacité et de tolérance. La troisième a montré que les injections d'abobotulinumtoxinA (Dysport®) incluant le trigone permettaient d'améliorer significativement la symptomatologie par rapport au groupe n'ayant pas reçu d'injection dans le trigone.

La durée d'efficacité varie selon les études de 3 à 12 mois. Ces différences sont essentiellement dues à l'hétérogénéité des populations étudiées, des dosages et des critères utilisés pour décider de réaliser une nouvelle injection. Quelques études ont confirmé le maintien de l'efficacité du traitement dans l'HAV non neurogène pour des injections répétées jusqu'à 4 fois. Par contre, ces études à plus long terme montraient que plus de 60 % des patients choisissent d'arrêter les injections dans les 3 ans qui suivent le début du traitement. La cause d'arrêt du traitement principale évoquée était le manque de tolérance.

Certains facteurs prédictifs de réponse aux injections intradétrusoriennes de toxine botulique A

dans l'HAV idiopathique ont pu être mis en évidence. D'un point de vue clinique tout d'abord, il apparaît que les patients qui ont au préalable bien répondu aux anticholinergiques mais qui ont dû les stopper à cause d'effets indésirables, vont mieux répondre aux injections de toxine en deuxième ligne. En ce qui concerne le choix de la toxine, il n'existe qu'une seule étude ayant comparé l'onabotulinumtoxinA (Botox®) et l'abobotulinumtoxinA (Dysport®) dans l'HAV non neurogène avec un rapport de conversion utilisé de 2,5 pour 1. La seule différence objectivée se situait au niveau de la tolérance car le risque de devoir réaliser des cathétérismes intermittents était plus élevé dans le groupe abobotulinumtoxinA (Dysport®). Ensuite, d'un point de vue urodynamique, les patients qui présentent une réponse au niveau des scores de symptômes ont une durée d'efficacité plus longue que les patients présentant uniquement une réponse urodynamique avec augmentation de la capacité vésicale maximale. De plus, les patients qui présentent une pression détusorienne élevée lors de l'initiation risquent de moins bien répondre aux injections intradétrusoriennes de toxine.

Les injections intradétrusoriennes ont jusqu'à présent été essentiellement étudiées en deuxième ligne dans l'HAV idiopathique après un traitement inefficace ou non toléré par anticholinergiques. Certains auteurs proposent actuellement de placer la toxine botulique en première ligne de traitement comme alternative aux anticholinergiques. Ils mettent en avant les effets secondaires potentiellement non négligeables des anticholinergiques, le taux élevé d'abandon du traitement et l'absence d'amélioration des scores de qualité de vie chez une majorité de patients⁵⁶. De plus, en termes de coût-efficacité, l'injection de toxine botulique A peut représenter un traitement acceptable comparé aux anticholinergiques⁵⁷. En effet, ceux-ci ne sont supérieurs, en termes de coût-efficacité, que pour des patients hautement compliant à un traitement quotidien ou si les injections de toxine doivent être répétées fréquemment. L'étude de Visco *et al.*, est la seule étude ayant comparé directement l'effet des anticholinergiques et de la toxine botulique chez des patients présentant une HAV idiopathique. La conclusion est que l'onabotulinumtoxinA permet de diminuer la sécheresse buccale tout en augmentant les chances de résolution complète des épisodes d'incontinence aux dépens d'un risque nettement accru de devoir réaliser des autosondages accompagné d'un risque accru d'infections urinaires⁵³.

CONCLUSION

Les injections détusorienne de toxine botulique A peuvent être considérées comme un traitement de deuxième ligne efficace de l'HAV non neurogène réfractaire. La dose permettant le meilleur compromis entre l'efficacité et la tolérance semble comprise entre 100 à 150 U d'onabotulinumtoxinA et l'injection doit être répétée tous les 3 à 12 mois. Les principaux effets indésirables sont la rétention urinaire nécessitant des cathétérismes intermittents et les infections urinaires.

Les patients doivent donc en être bien informés au préalable. En ce qui concerne le choix des sites d'injection et l'utilisation de l'abobotulinumtoxinA, les niveaux de preuve restent insuffisants. Il reste indispensable aujourd'hui de définir la place exacte de la toxine botulique dans notre arsenal thérapeutique de l'HAV idiopathique en fonction des différents critères d'efficacité et des effets secondaires potentiels. Des questions restent en suspens concernant l'efficacité au long cours d'injections répétées de toxine ou l'absence d'altérations de l'urothélium sur le long terme, nécessitant encore la réalisation d'ERC.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Paul Abrams P : Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011 ; 108 : 1132-8
2. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C : The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden : results from EpiLUTS. *BJU Int* 2011 ; 108 : 1459-71
3. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL *et al.* : Impact of overactive bladder on work productivity. *Urology* 2012 ; 80 : 97-103
4. Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA : Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 1311-8
5. Poulain B : Molecular mechanism of action of tetanus toxin and botulinum neurotoxins. *Pathol Biol* 1994 ; 42 : 173-82
6. Scott AB : Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980 ; 17 : 21-5.
7. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD : Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988 ; 139 : 919-22
8. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D : Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients : a new alternative to anticholinergic drugs ? Preliminary results. *J Urol* 2000 ; 164 : 692-7
9. Karsenty G, Denys P, Amarenco G *et al.* : Botulinum Toxin A (Botox) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder : A Systematic Literature Review. *Eur Urol* 2008 ; 53 : 275-87
10. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A *et al.* : Contemporary Management of Lower Urinary Tract Disease With Botulinum Toxin A : A Systematic Review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011 ; 60 : 784-95
11. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P *et al.* : Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity : A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur Urol* 2011 ; 60 : 742-50
12. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ : Proposed Mechanism for the Efficacy of Injected Botulinum Toxin in the Treatment of Human Detrusor Overactivity. *Eur Urol* 2006 ; 49 : 644-50
13. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P : Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity : results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007 ; 177 : 2231-6
14. Sahai A, Khan MS, Le Gall N, Dasgupta P ; GKT Botulinum Study Group : Urodynamic assessment of poor responders after botulinum toxin-A treatment for overactive bladder. *Urology* 2008 ; 71 : 455-9
15. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P ; GKT Botulinum Study Group : Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010 ; 75 : 552-8
16. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P : Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity : results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2009 ; 103 : 1509-15
17. Brubaker L, Richter HE, Visco A *et al.* ; Pelvic Floor Disorders Network : Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008 ; 180 : 217-22
18. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD : Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009 ; 181 : 2608-15
19. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW *et al.* : Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder : a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010 ; 184 : 2416-22
20. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P : Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011 ; 30 : 556-62
21. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D *et al.* : OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder : a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol* 2012 ; 62 : 148-57
22. Brubaker L, Gousse A, Sand P *et al.* : Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecol J* 2012 ; 23 : 1017-25
23. Denys P, Le Normand L, Ghout I *et al.* : VESITOX study group in France : Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 520-9
24. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR *et al.* : Botulinum toxin A versus placebo for refractory detrusor overactivity in women : a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol* 2012 ; 62 : 507-14
25. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S *et al.* ; EMBARK Study Group : OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence : Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol* 2013 ; 189 : 2186-93
26. Jabs C, Carleton E : Efficacy of Botulinum Toxin A Intradetrusor Injections for Non-neurogenic Urinary Urge Incontinence : A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2013 ; 35 : 53-60
27. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC : Botulinum A toxin injections into the detrusor : an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity ? *Neurourol Urodyn* 2005 ; 24 : 231-6
28. Werner M, Schmid DM, Schüssler B : Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence : a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1735-40

29. Kuo HC : Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 2005 ; 66 : 94-8
30. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P : A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005 ; 174 : 984-9
31. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G : A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2005 ; 96 : 848-52
32. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P : Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006 ; 49 : 528-35
33. Mohanty NK, Nayak RL, Alam M, Arora RP : Role of botulinum toxin-A in management of refractory idiopathic detrusor overactive bladder : Single center experience. *Indian J Urol* 2008 ; 24 : 182-5
34. Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ : Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008 ; 54 : 181-7
35. Khan S, Panicker J, Roosen A *et al.* : Complete continence after botulinum neurotoxin type A injections for refractory idiopathic detrusor overactivity incontinence : patient-reported outcome at 4 weeks. *Eur Urol* 2010 ; 57 : 891-6
36. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K *et al.* : Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder : early outcomes. *Int J Urol* 2011 ; 18 : 483-7
37. Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R : Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2007 ; 100 : 1302-6
38. Schmid DM, Sauermann P, Werner M *et al.* : Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006 ; 176 : 177-85
39. Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE : Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder : 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn* 2009 ; 28 : 205-8
40. Altaweel W, Mokhtar A, Rabah DM : Prospective randomized trial of 100 U vs 200 U botox in the treatment of idiopathic overactive bladder. *Urol Ann* 2011 ; 3 : 66-70
41. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J : Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007 ; 177 : 1011-4
42. Kuo HC : Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007 ; 178 : 1359-63
43. Kuo HC : Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourol Urodyn* 2011 ; 30 : 1242-8
44. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S *et al.* : Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 928-35
45. Petrou SP, Parker AS, Crook JE, Rogers A, Metz-Kudashick D, Thiel DD : Botulinum a toxin/dimethyl sulfoxide bladder instillations for women with refractory idiopathic detrusor overactivity : a phase 1/2 study. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 : 702-6
46. Kuo HC : Reduction of urgency severity is associated with long-term therapeutic effect after intravesical onabotulinumtoxin A injection for idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2011 ; 30 : 1497-502
47. Makovey I, Davis T, Guralnick ML, O'Connor RC : Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication : lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Neurourol Urodyn* 2011 ; 30 : 1538-40
48. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ, Gomez C, Gousse AE : Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol* 2012 ; 44 : 91-7
49. Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ : Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder : does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference ? *BJU Int* 2013 ; 112 : 94-9
50. Khan S, Kessler TM, Apostolidis A *et al.* : What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. *J Urol* 2009 ; 181 : 1773-8
51. Granese R, Adile G, Gugliotta G, Cucinella G, Saitta S, Adile B : Botox® for idiopathic overactive bladder : efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. *Arch Gynecol Obstet* 2012 ; 286 : 923-9
52. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I : Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int* 2013 ; 111 : 106-13
53. Visco AG, Brubaker L, Richter HE *et al.* : Pelvic Floor Disorders Network : Anticholinergic therapy vs onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1803-13
54. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A *et al.* : Patient-reported side effects of intradetrusor botulinum toxin type a for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int* 2011 ; 86 : 68-72
55. Liao CH, Kuo HC : Increased Risk of Large Post-Void Residual Urine and Decreased Long-Term Success Rate After Intravesical OnabotulinumtoxinA Injection for Refractory Idiopathic Detrusor Overactivity. *J Urol* 2013 ; 189 : 1804-10
56. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E : Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder : a UK experience. *BJU Int* 2012 ; 110 : 1767-74
57. Wu JM, Siddiqui NY, Amundsen CL, Myers ER, Havrilesky LJ, Visco AG : Cost-effectiveness of botulinum toxin a versus anticholinergic medications for idiopathic urge incontinence. *J Urol* 2009 ; 181 : 2181-6

Correspondance et tirés à part :

B. HENRIET
Hôpital Erasme
Département d'Urologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : benjamin.henriet@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 4 mars 2014 ; accepté dans sa version définitive le 23 mai 2014.