

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale neurogène

JACQUES KERDRAON

IMPACT 15 DÉCEMBRE 2023

CENTRE MUTUALISTE DE

KERPAPÉ

REÉDUCATION
ET READAPTATION
FONCTIONNELLES



MUTUALITÉ
DU MORBIHAN

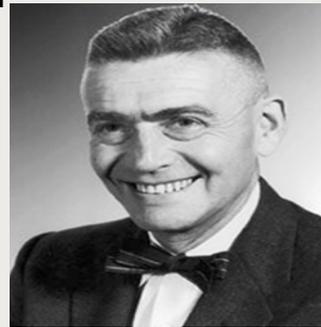
Existe-t-il encore des avancées dans la compréhension de l'hyperactivité vésicale neurogène?♪

1929



Derek Denny-Brown

1957



Ernest Bors



Jerry Lapidés

2000

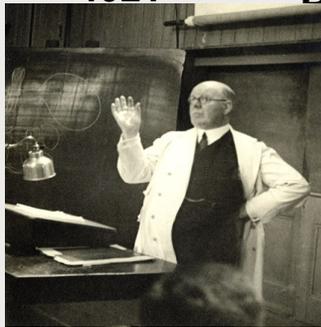


William de Groat



Alison Brading

1921



FJ Barrington

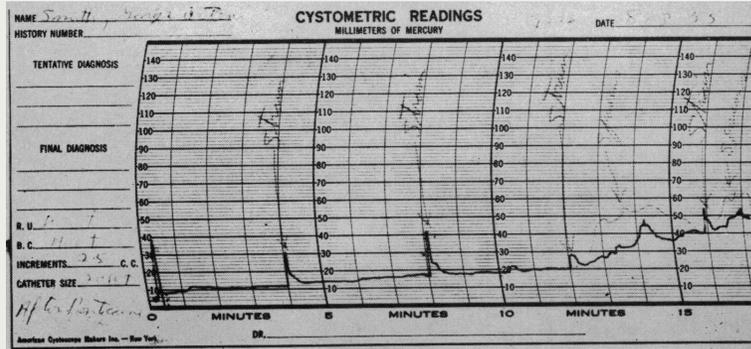
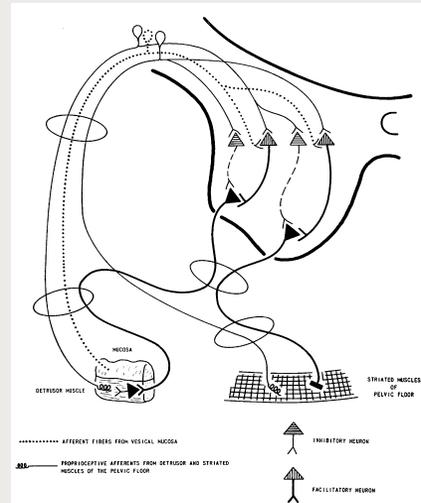


Lori Birde

Existe-t-il encore des avancées dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale neurogène?

Spinal Reflex Activity from the Vesical Mucosa in Paraplegic Patients

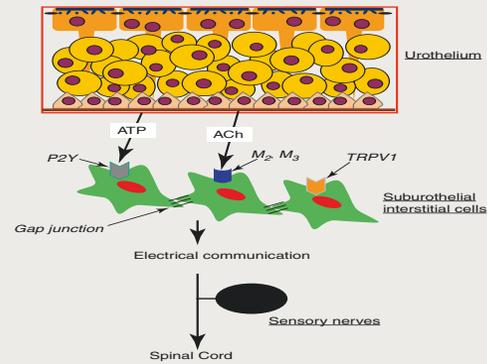
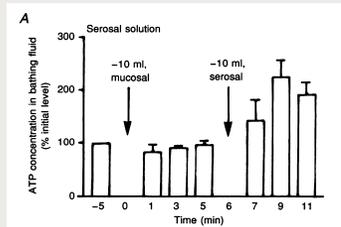
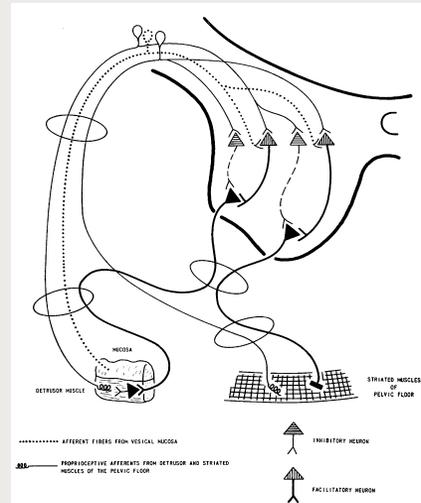
ERNEST H. BORS, M.D., and KENNETH A. BLINN, M.D., Long Beach, Calif.



Existe-t-il encore des avancées dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale neurogène?

Spinal Reflex Activity from the Vesical Mucosa in Paraplegic Patients

ERNIST H. BORS, M.D., and KENNETH A. BLINN, M.D., Long Beach, Calif.



Journal of Physiology (1997), 505.2, pp.503-511

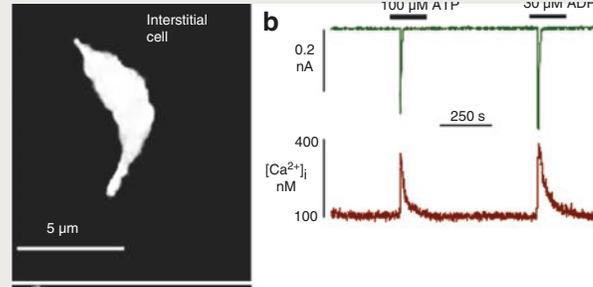
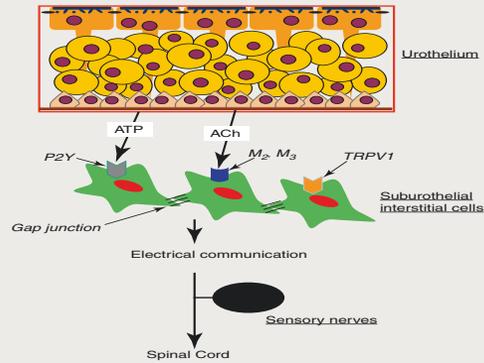
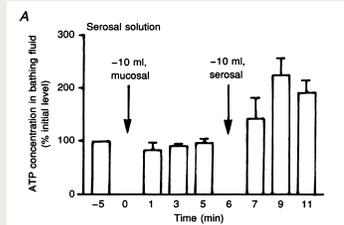
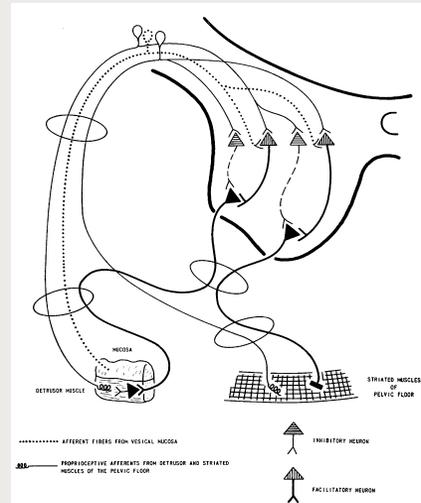
ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes – a possible sensory mechanism?

D. R. Ferguson, Ian Kennedy † and T. J. Burton

Existe-t-il encore des avancées dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale neurogène?

Spinal Reflex Activity from the Vesical Mucosa in Paraplegic Patients

ERNIST H. BORS, M.D., and KENNETH A. BLINN, M.D., Long Beach, Calif.



Brading, A.F. and K.D. McCloskey, *Mechanisms of Disease: specialized interstitial cells of the urinary tract-an assessment of current knowledge.* Nat Clin Pract Urol, 2005.

Journal of Physiology (1997), 505.2, pp.503-511

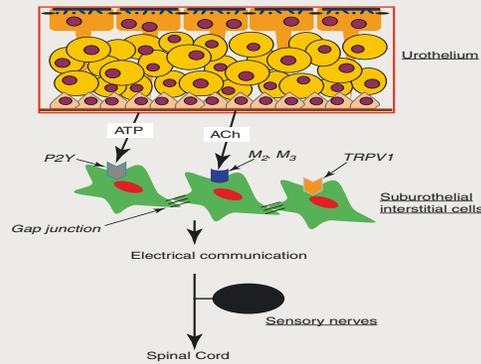
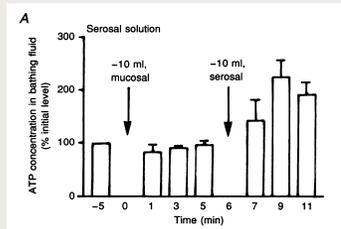
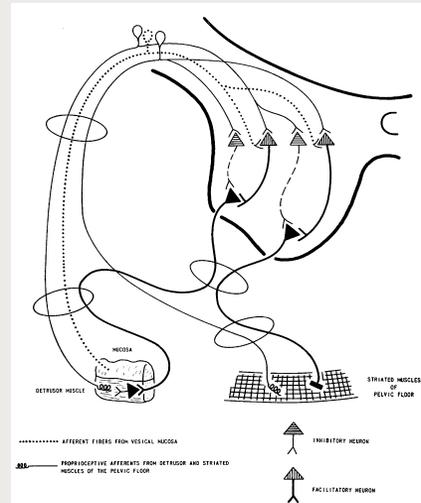
ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes – a possible sensory mechanism?

D. R. Ferguson, Ian Kennedy † and T. J. Burton

Existe-t-il encore des avancées dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale neurogène?

Spinal Reflex Activity from the Vesical Mucosa in Paraplegic Patients

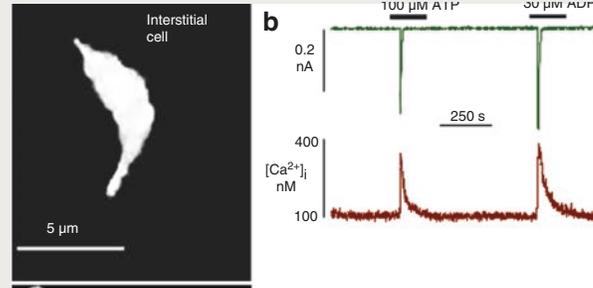
ERNIST H. BORS, M.D., and KENNETH A. BLINN, M.D., Long Beach, Calif.



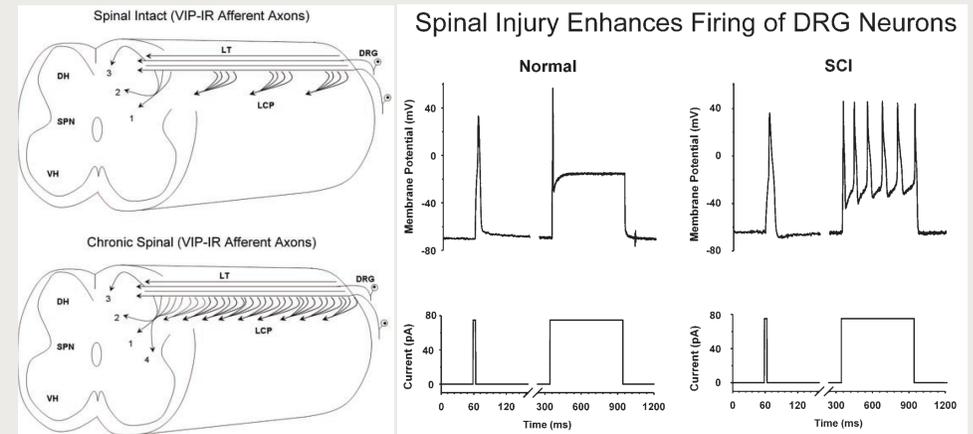
Journal of Physiology (1997), 505.2, pp.503-511

ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes – a possible sensory mechanism?

D. R. Ferguson, Ian Kennedy † and T. J. Burton



Brading, A.F. and K.D. McCloskey, *Mechanisms of Disease: specialized interstitial cells of the urinary tract-an assessment of current knowledge*. Nat Clin Pract Urol, 2005.

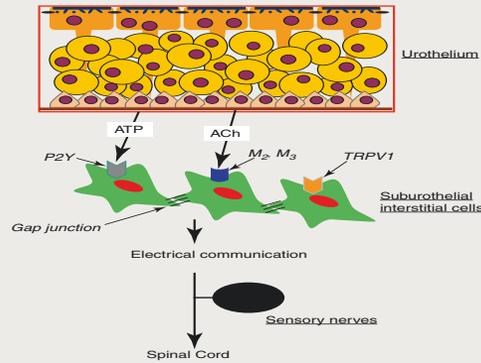
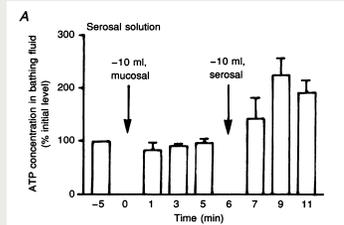
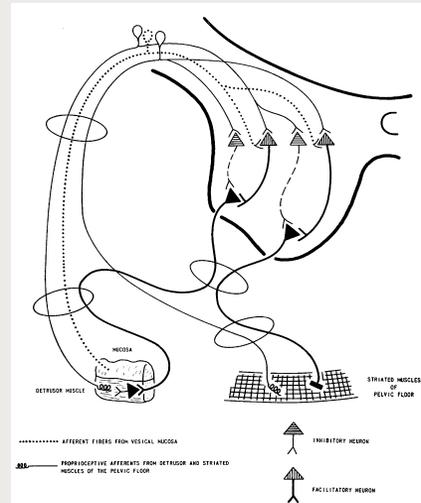


de Groat, W.C. and N. Yoshimura, *Changes in afferent activity after spinal cord injury*. NeuroUrol Urodyn, 2010.

Existe-t-il encore des avancées dans la physiopathologie de l'hyperactivité vésicale neurogène?

Spinal Reflex Activity from the Vesical Mucosa in Paraplegic Patients

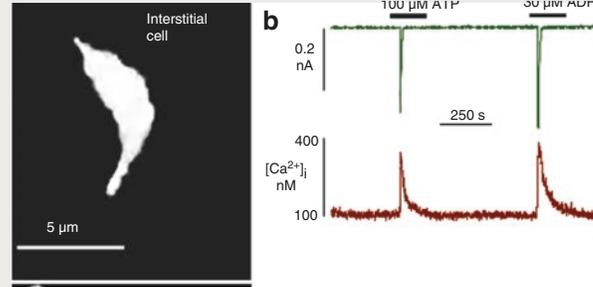
ERNIST H. BORS, M.D., and KENNETH A. BLINN, M.D., Long Beach, Calif.



Journal of Physiology (1997), 505.2, pp.503-511

ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes – a possible sensory mechanism?

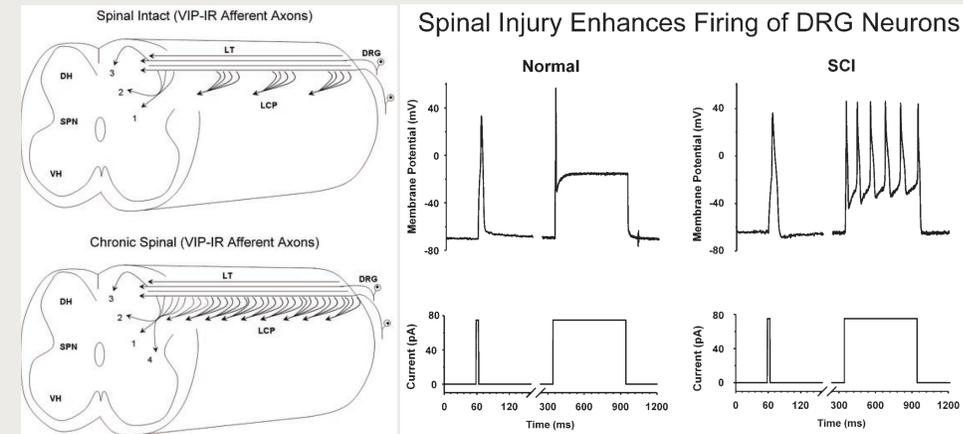
D. R. Ferguson, Ian Kennedy † and T. J. Burton



Brading, A.F. and K.D. McCloskey, *Mechanisms of Disease: specialized interstitial cells of the urinary tract-an assessment of current knowledge.* Nat Clin Pract Urol, 2005.

Stimulus	Urothélium	Neurones sensitif
Physico/chimique	Récepteurs exprimés	
Étiement	Canaux Na amiloride- sensibles	Canaux Na amiloride- sensibles
Chaud	TRPV1 ; TRPV2 ; TRPV4	TRPV1 ; TRPV2 ; TRPV4
Froid	TRPM8 ; TRPA1	TRPM8 ; TRPA1
H+	TRPV1	TRPV1 ; ASIC ; DRASIC
Osmolarité	TRPV4	TRPV4
Neurotransmetteurs	Récepteurs exprimés	
ATP	P2X/P2Y	P2X/P2Y
Ach	Muscariniques	Muscariniques
Substance P	NK1 ; NK2	NK1 ; NK2 ; NK3
CGRP	CGRP	CGRP
Bradykinine	B1 ;B2	B1 ;B2
Norepinephrine	Sous Unités α/β	Sous Unités α/β
NGF	P75/trk A	P75/trk A
Neurotoxines	Cible exprimée	
Capsaïcine / RTX	TRPV1	TRPV1
Toxine Botulique-A	SNAP-25	SNAP-25

Birder, L.A., *Urinary bladder urothelium: molecular sensors of chemical/thermal/mechanical stimuli.* Vascul Pharmacol, 2006.

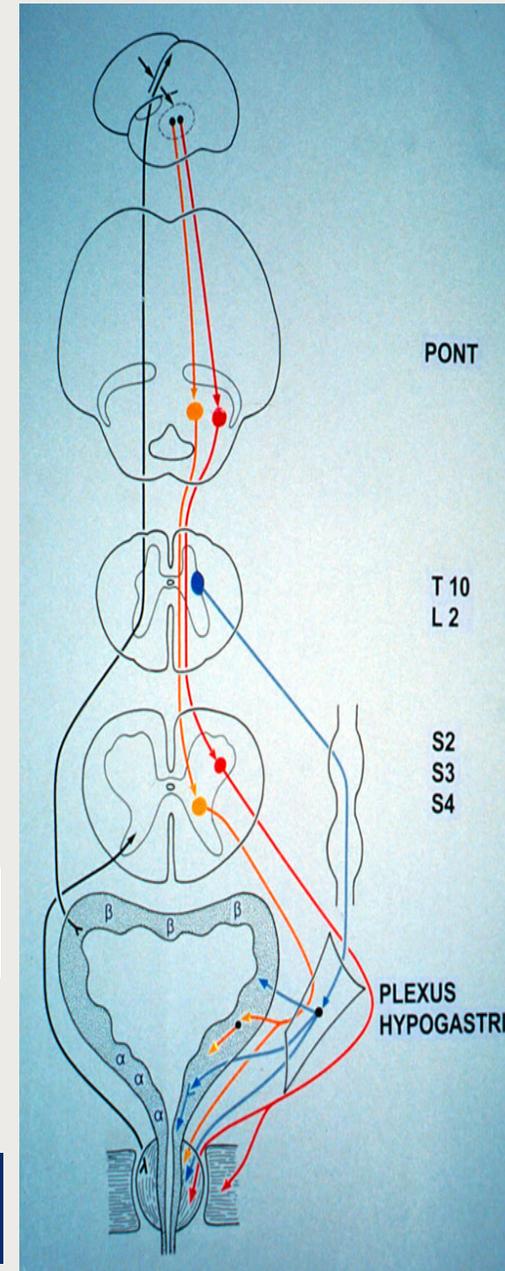
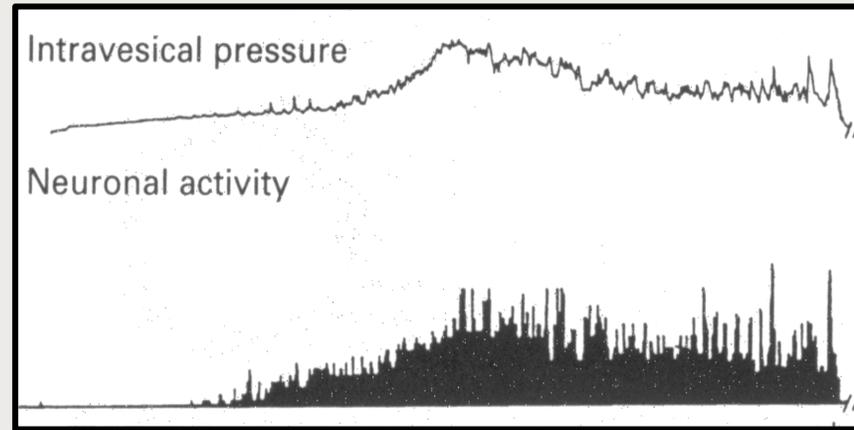
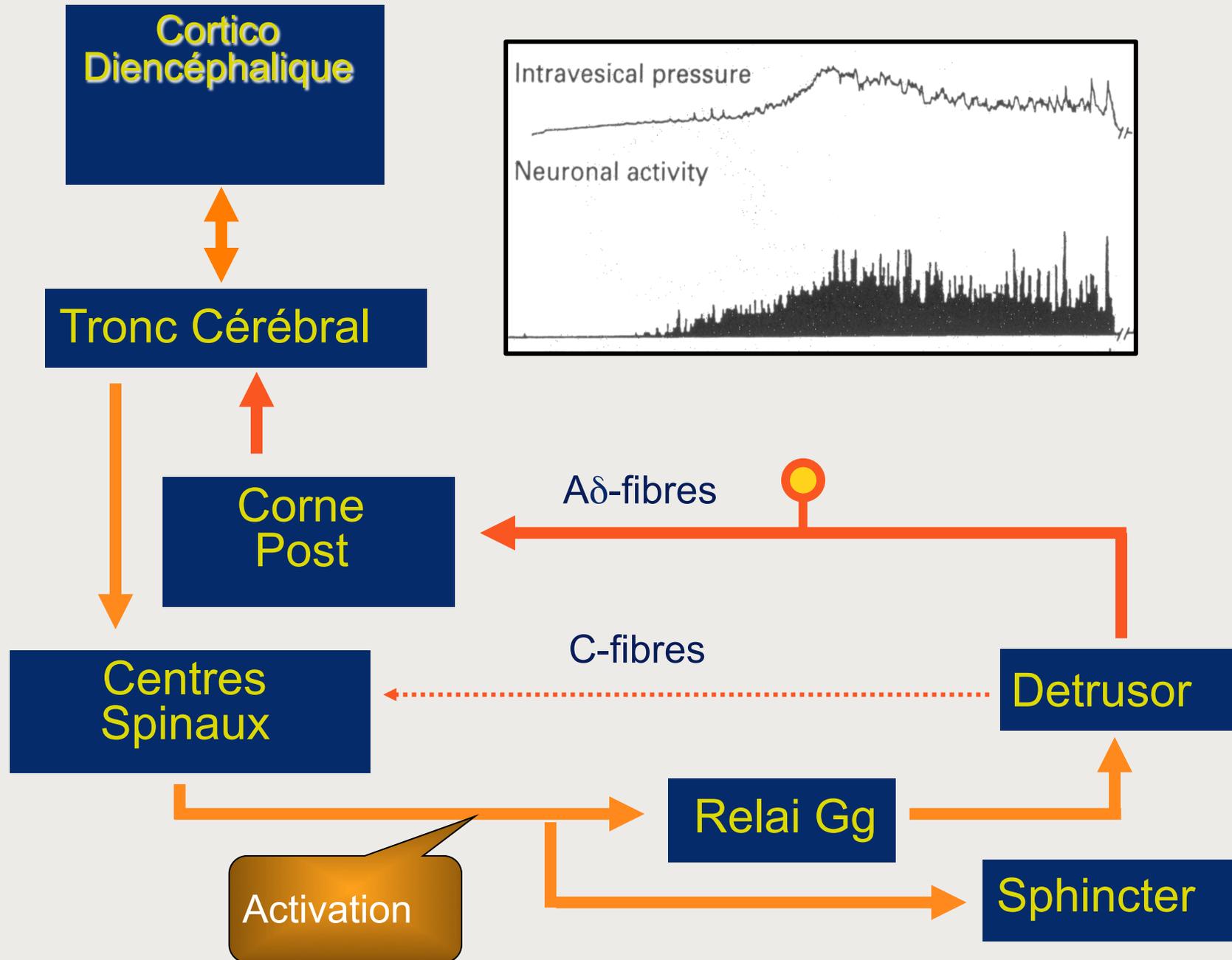


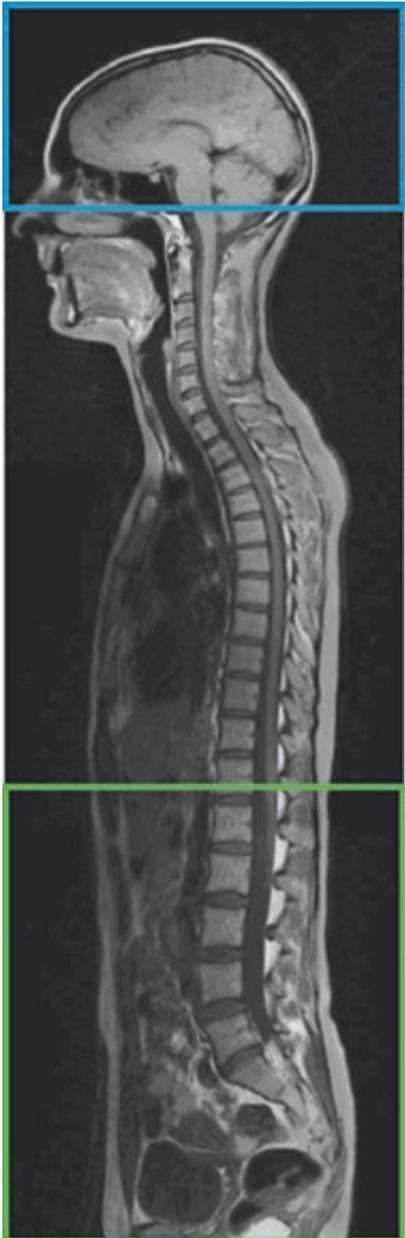
de Groat, W.C. and N. Yoshimura, *Changes in afferent activity after spinal cord injury.* NeuroUrol Urodyn, 2010.

Une définition, des physiopathologies♪

- **Hyperactivité vésicale neurogène: Involuntary detrusor muscle contractions that occur near or at the maximum cystometric capacity, in the setting of a clinically relevant neurologic disease¹.**
- Ne rend pas compte:
 - Des mécanismes en jeu
 - De la typologie des troubles
 - De leur évolution
 - De leurs conséquences sur le plan morbi mortalité et qualité de vie

¹Gajewski, J. B., B. Schurch, R. Hamid, M. Averbek, R. Sakakibara, E. F. Agro, T. Dickinson, C. K. Payne, M. J. Drake and B. T. Haylen (2018). "An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLU) " *NeuroUrol Urodyn* **37**(3): 1152-1161





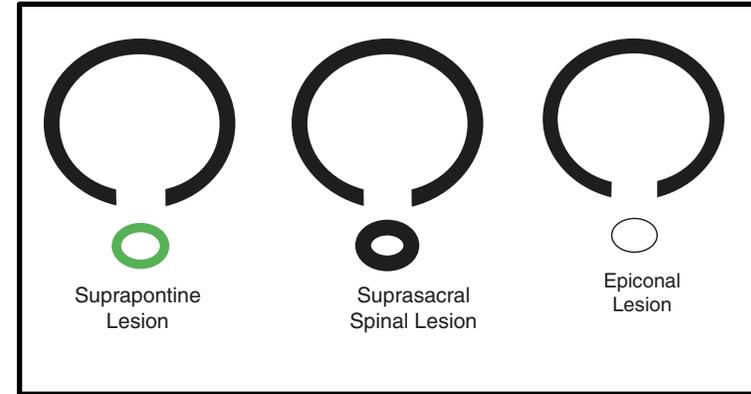
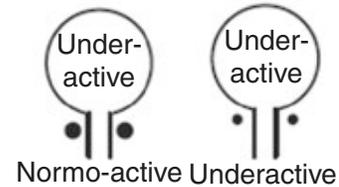
Lésions supra pontiques



Lésions supra sacrées, infra pontiques



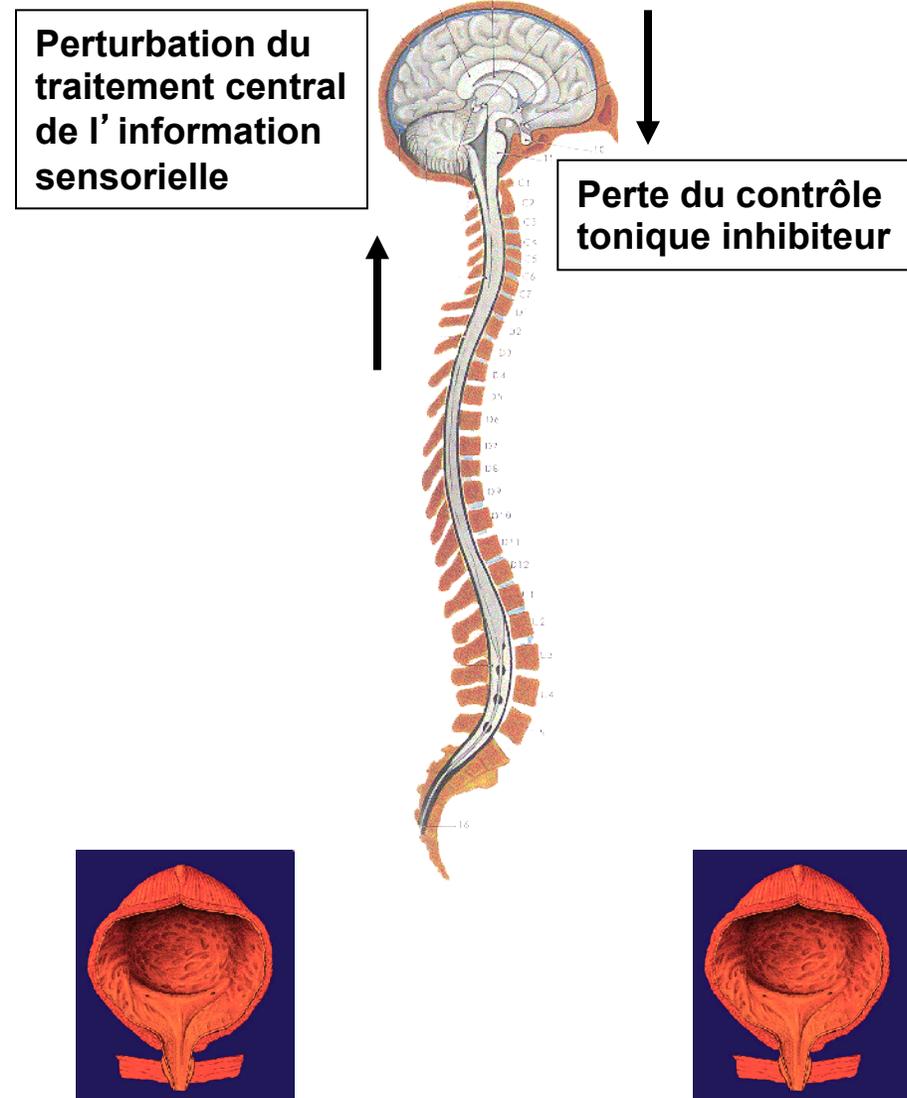
Lésions radiulomédullaires et plexiques sacrées



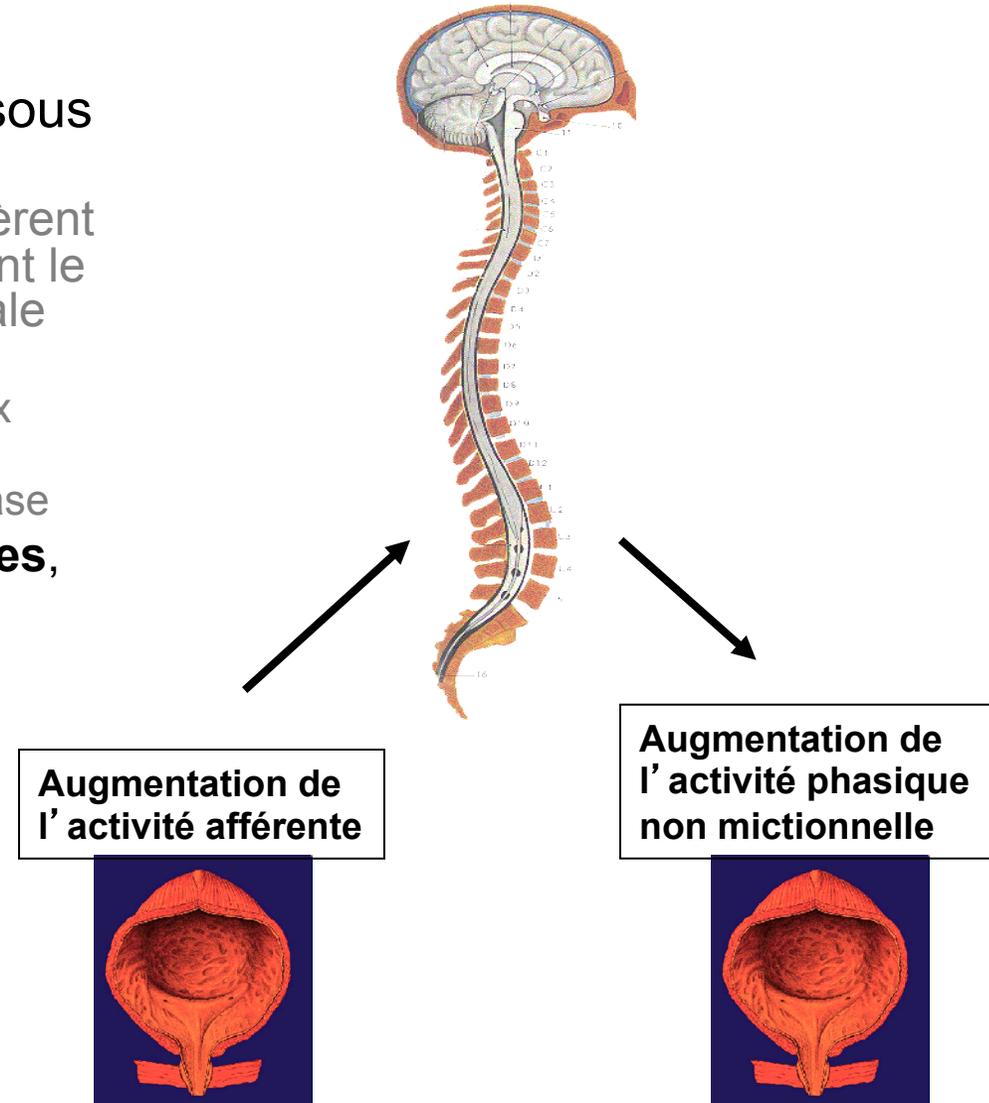
Trois situations urodynamiques répondant à des caractéristiques bien distinctes sur le plan:

- étiopathogénique
- mécanismes physiopathologiques
- cibles thérapeutiques

- Deux **cadres étiopathogéniques** sous tendant des mécanismes distincts:
 - Les **lésions supra pontiques** génèrent une hyperactivité vésicale en libérant le réflexe mictionnel spino bulbo spinale par:
 - L' interruption des circuits corticaux inhibiteurs.
 - Perturbation des ganglions de la base



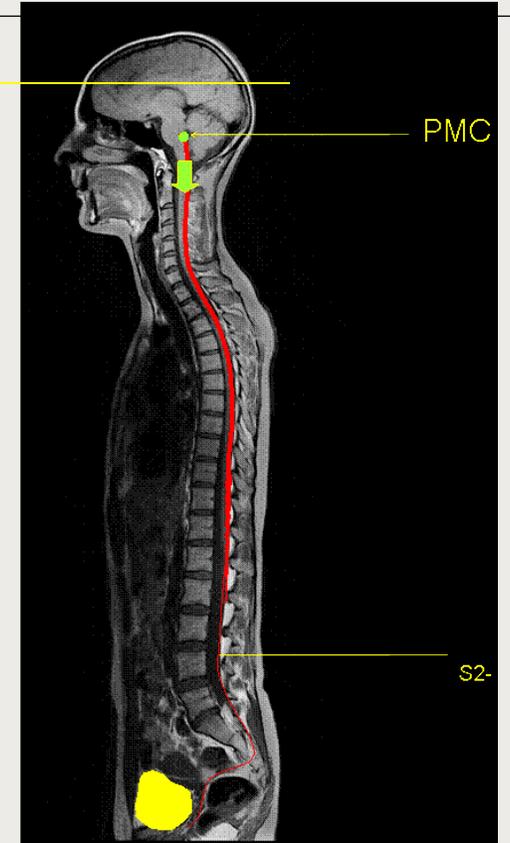
- Deux **cadres étiopathogéniques** sous tendant des mécanismes distincts:
 - Les **lésions supra pontiques** génèrent une hyperactivité vésicale en libérant le réflexe mictionnel spino bulbo spinale par:
 - L' interruption des circuits corticaux inhibiteurs.
 - Perturbation des ganglions de la base
 - Les **autres hyperactivités vésicales**, conséquence de la neuroplasticité conduisant à un néo réflexe spinal incomplet.



Les lésions supra pontiques

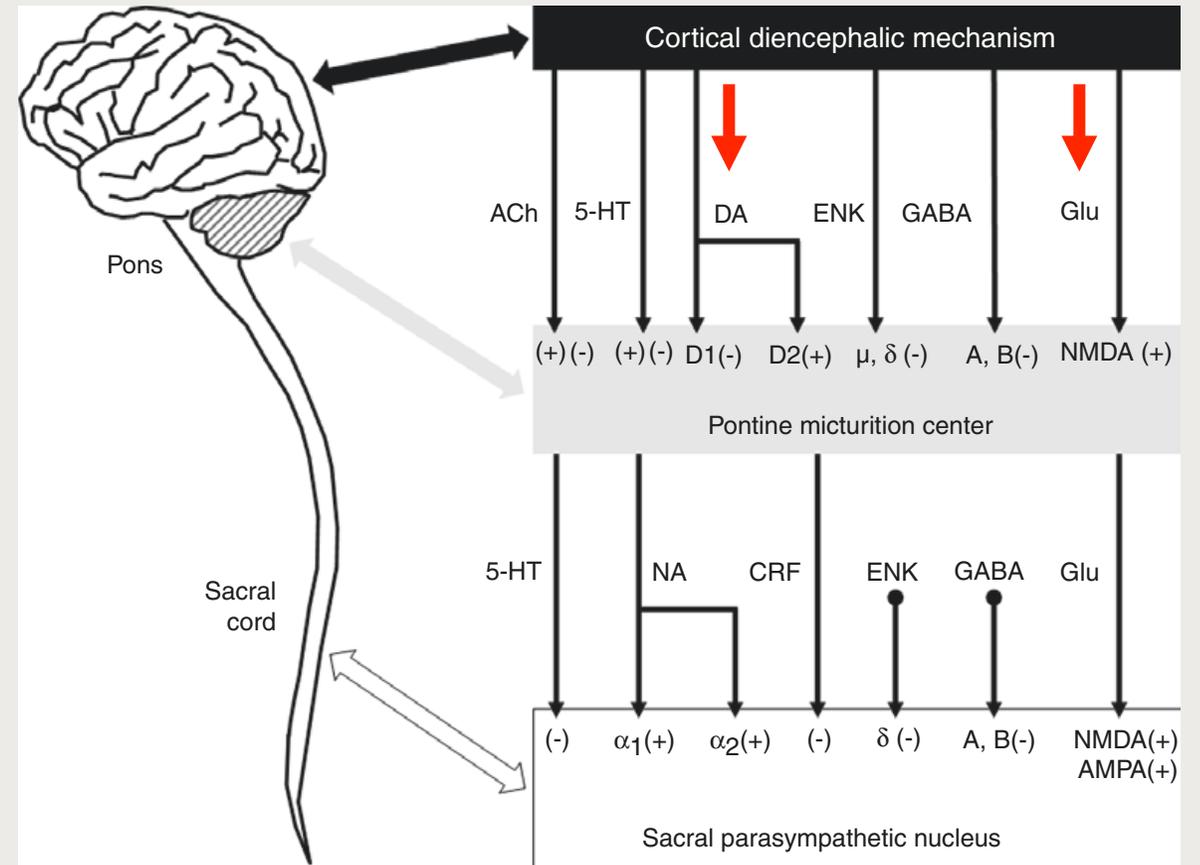
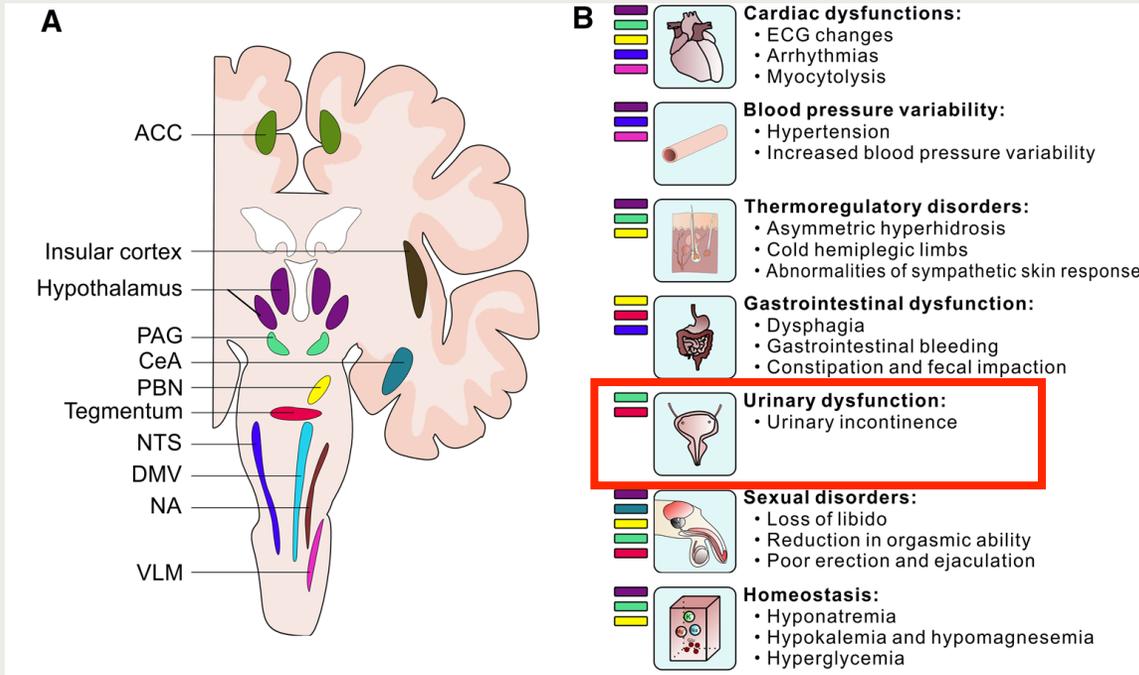
Des tableaux cliniques et UD assez univôques

- Modèles animaux concordant avec les données chez l'homme:
 - Sections étagées du névraxe
 - Modèle de Parkinson par administration de MPTP.
 - Modèles de lésions focales par ligatures artérielles (artère cérébrale moyenne et cérébrale antérieure).
- Des constantes:
 - Miction à faible capacité
 - Augmentation de la fréquence mictionnelle.
 - Hyperactivité détrusorienne terminale
 - Synergie vésico sphinctérienne respectée



Les lésions supra pontiques

Des tableaux cliniques et UD assez univôques



Constats communs aux autres tableaux d'hyperactivité détrusorienne

Dénervation focale

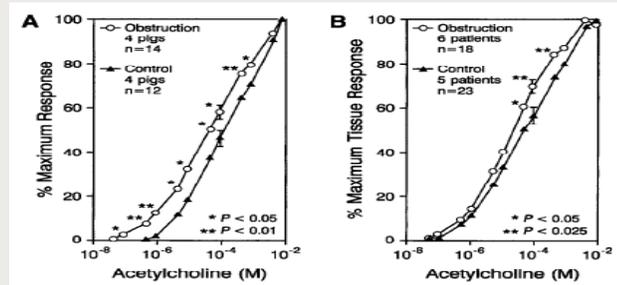
**Modifications ultrastructurales
et fonctionnelles
du muscle lisse**

Modifications neuronales

Constats communs aux tableaux d'hyperactivité détrusorienne

Dénervation focale

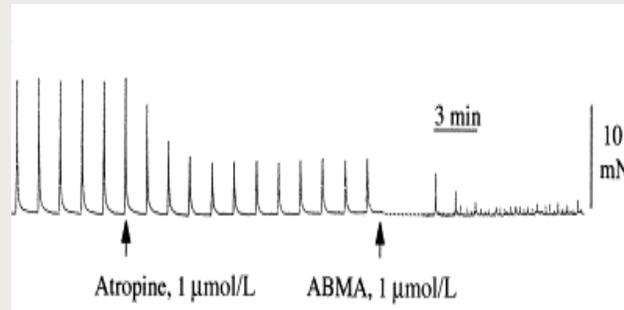
Hypersensibilité à l'uréchole



Réduction de la neurotransmission

Modifications des récepteurs

Modification du type de transmetteur



Constats communs aux tableaux d'hyperactivité détrusorienne

Dénervation focale

Modifications ultrastructurales
et fonctionnelles
du muscle lisse

Hypersensibilité à
l' Urécholine

Modifications du phénotype contractile

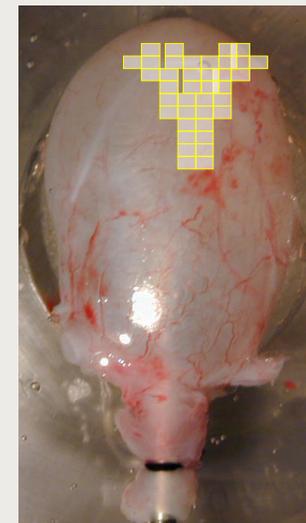
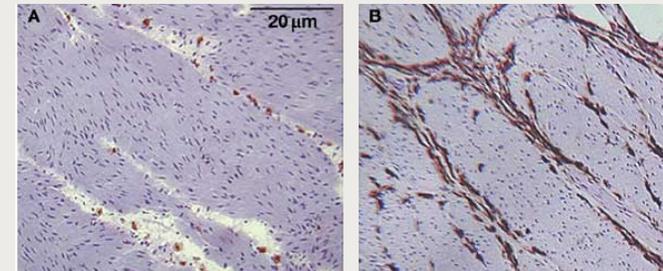
Réduction de la
neurotransmission

Modifications de l' excitabilité
cellulaire

Modifications des récepteurs

Modifications du couplage
intercellulaire

Modification du type de transmetteur



Constats communs aux tableaux d'hyperactivité détrusorienne

Dénervation focale

Modifications ultrastructurales
et fonctionnelles
du muscle lisse

Modifications neuronales

Hypersensibilité à
l'Urécholine

Modifications du phénotype contractile

Modifications structurelles neuronales

Réduction de la
neurotransmission

Modifications de l'excitabilité
cellulaire

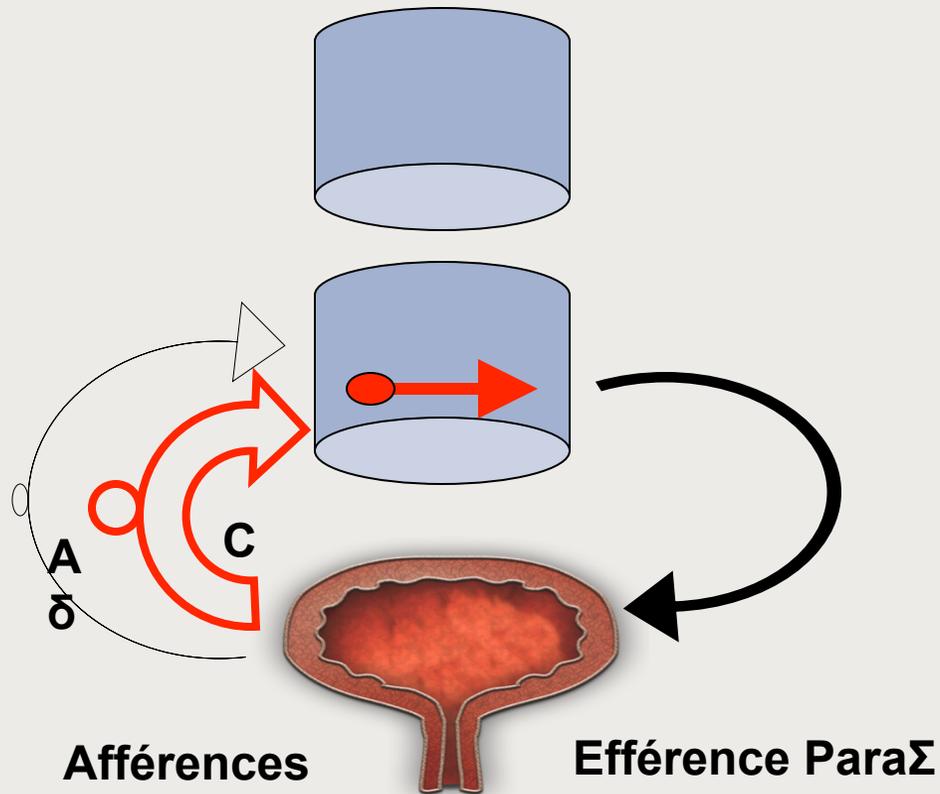
Neo réflexe spinal

Modifications des récepteurs

Modifications du couplage
intercellulaire

Modification du type de transmetteur

Lésion médullaire (BM,SEP)



- Miction par Neo Réflexe spinal d'intégration segmentaire

-Afférences

-Fibres C mécanosensibles à bas seuil
(Expression de Cx Na TTX S (Nav1.8)

-Fibres C peptidergiques (SP, CGRP)

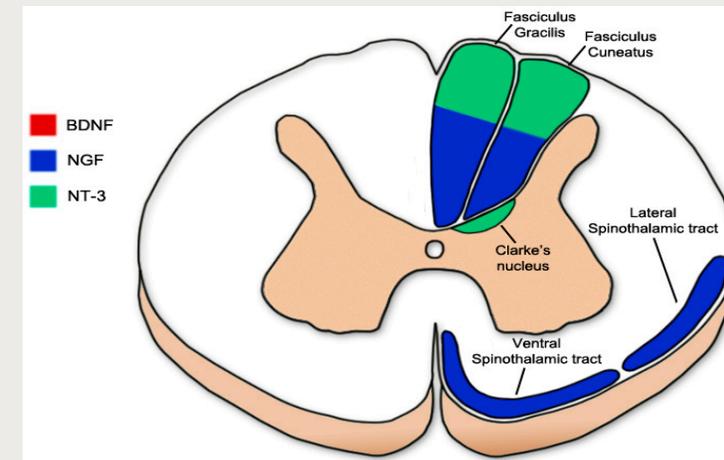
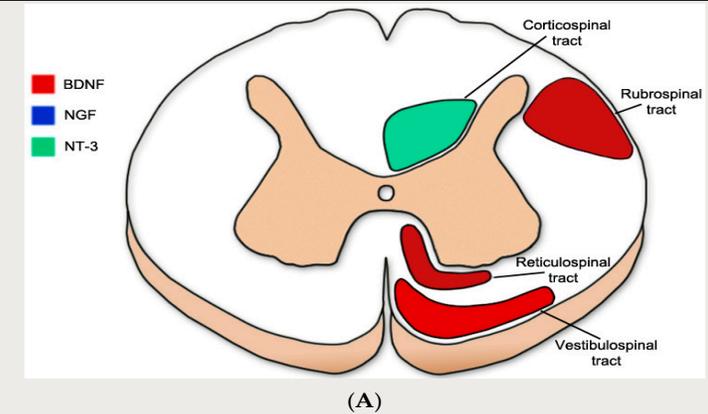
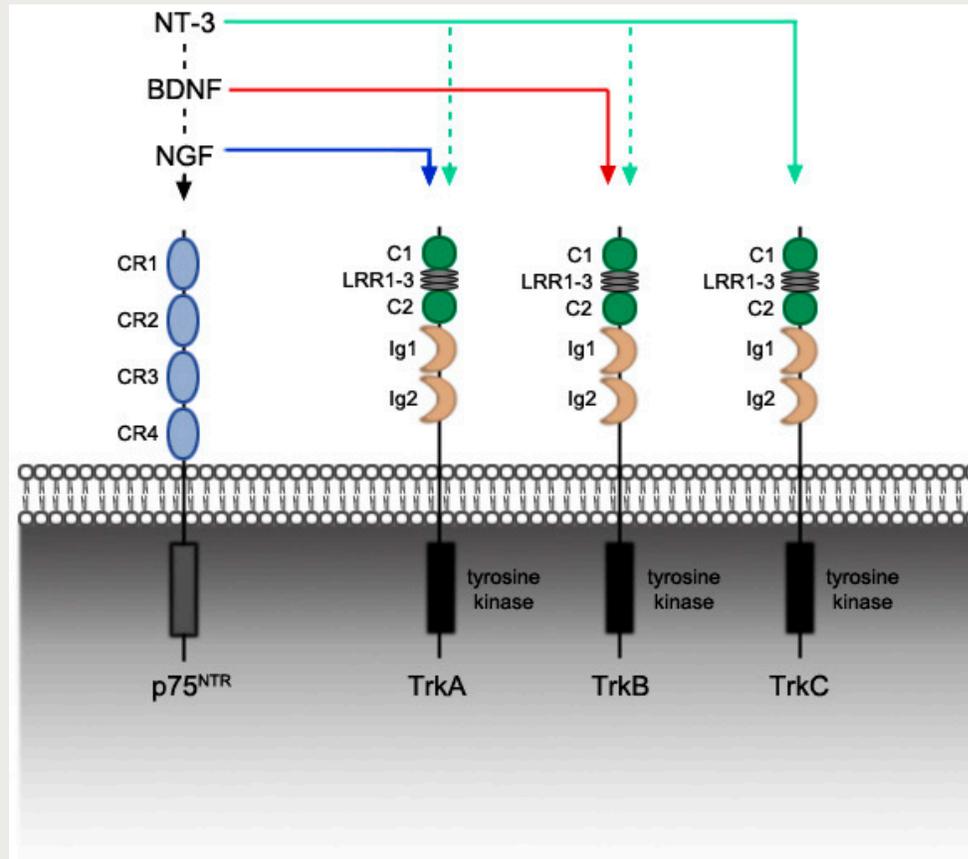
-L'ATP est un médiateur de la contraction musculaire lisse

- Il en résulte

-Contractions phasiques non liées à la miction supprimées par la capsaïcine

- Réponse exagérée sous eau glacée

Les facteurs de croissance neurotrophiques

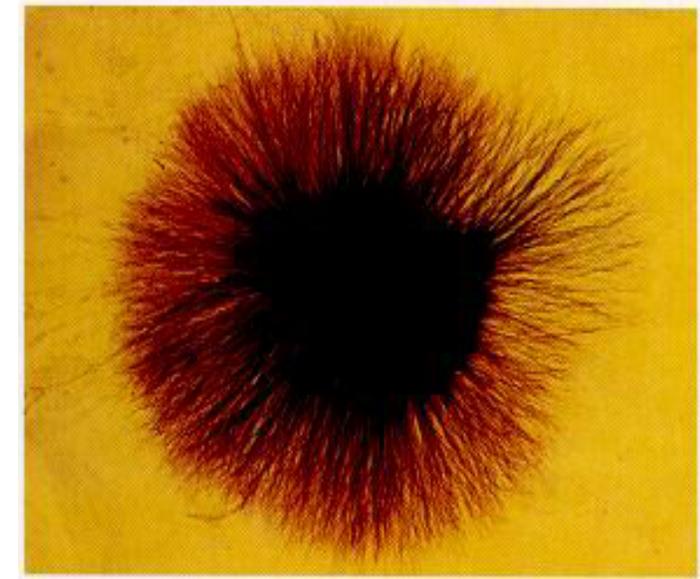
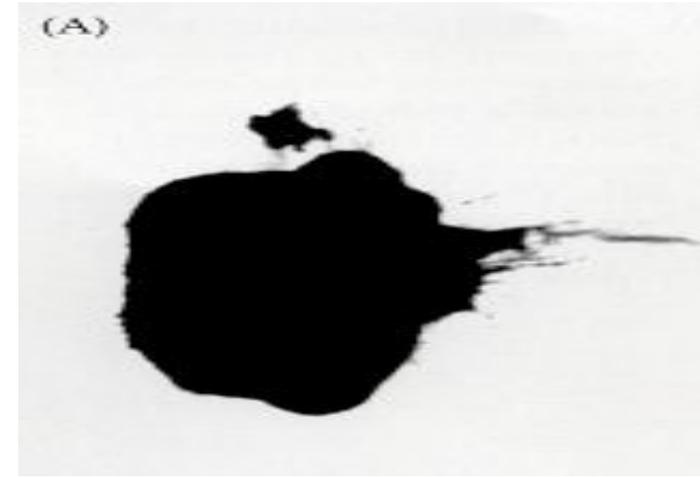


Keefe, K.M., I.S. Sheikh, and G.M. Smith, *Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(3).

Nerve Growth Factor (NGF)

- Assure la maintenance de l'innervation sympathique et sensitive
- L'absence de signal par l'organe cible conduit à une apoptose neuronale
- Tropisme électif pour les afférences vésico sphinctériennes
- Libérées par des cellules neuronales et non neuronales (muscle lisse, épithéliums,etc..)

Fariñas et al. (2002) Brain Res Bull)

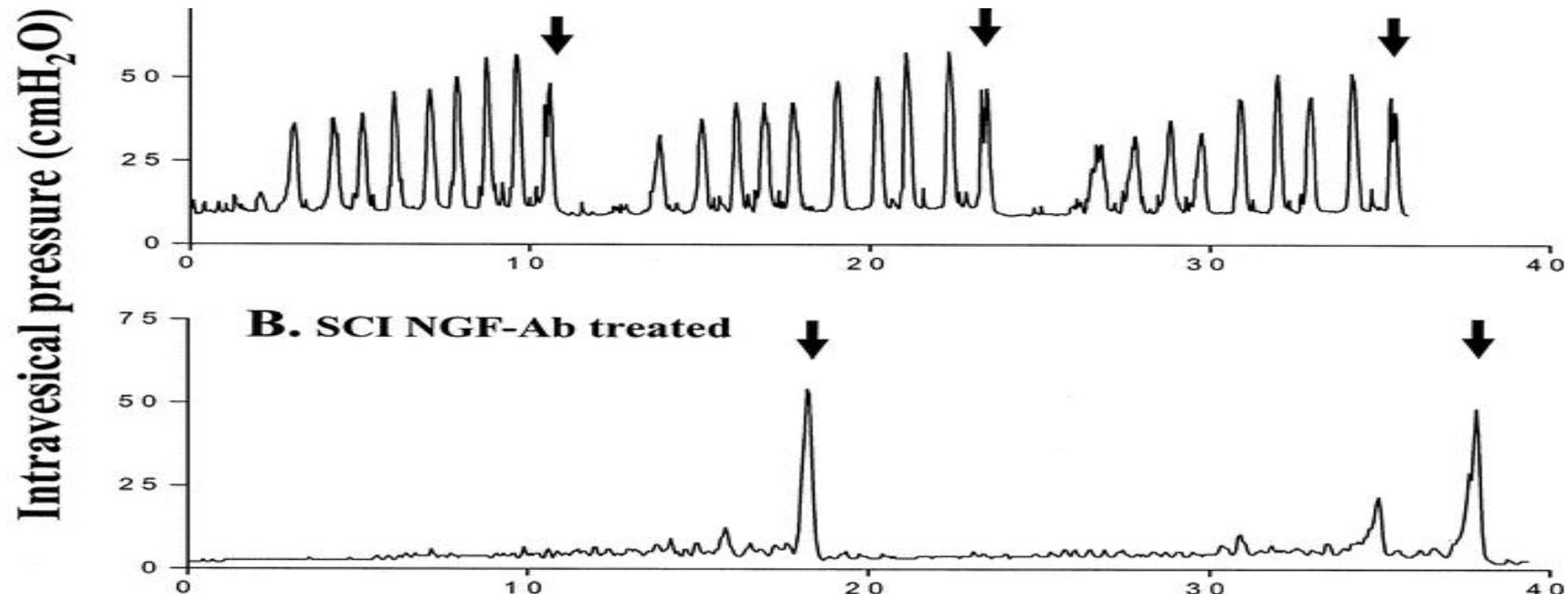


(1986: Levi-Montalcini and Cohen)

Lésion médullaire aiguë

1 Les facteurs neurotrophiques sont à l'origine d'une réorganisation des afférences du réflexe mictionnel chez le rat et chez l'homme:

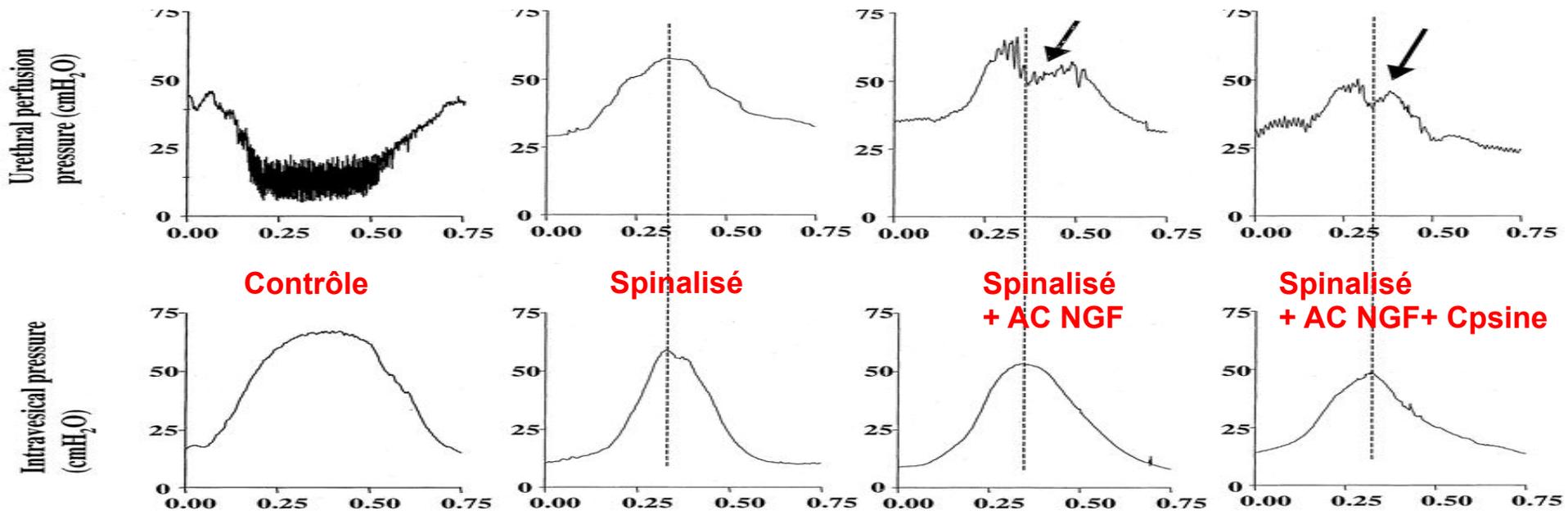
- Il existe une surexpression des différents facteurs neurotrophiques lors de la spinalisation aiguë au niveau du **site lésionnel spinal** et au niveau de la **vessie** (Vizzard et al, 2000)
- Perte de la fonction barrière de l'urothélium 1h après la lésion (Birder, 2005)
- L'auto immunisation contre le NGF réduit l'**hyperactivité détrusorienne** chez le rat spinalisé



Lésion médullaire aiguë

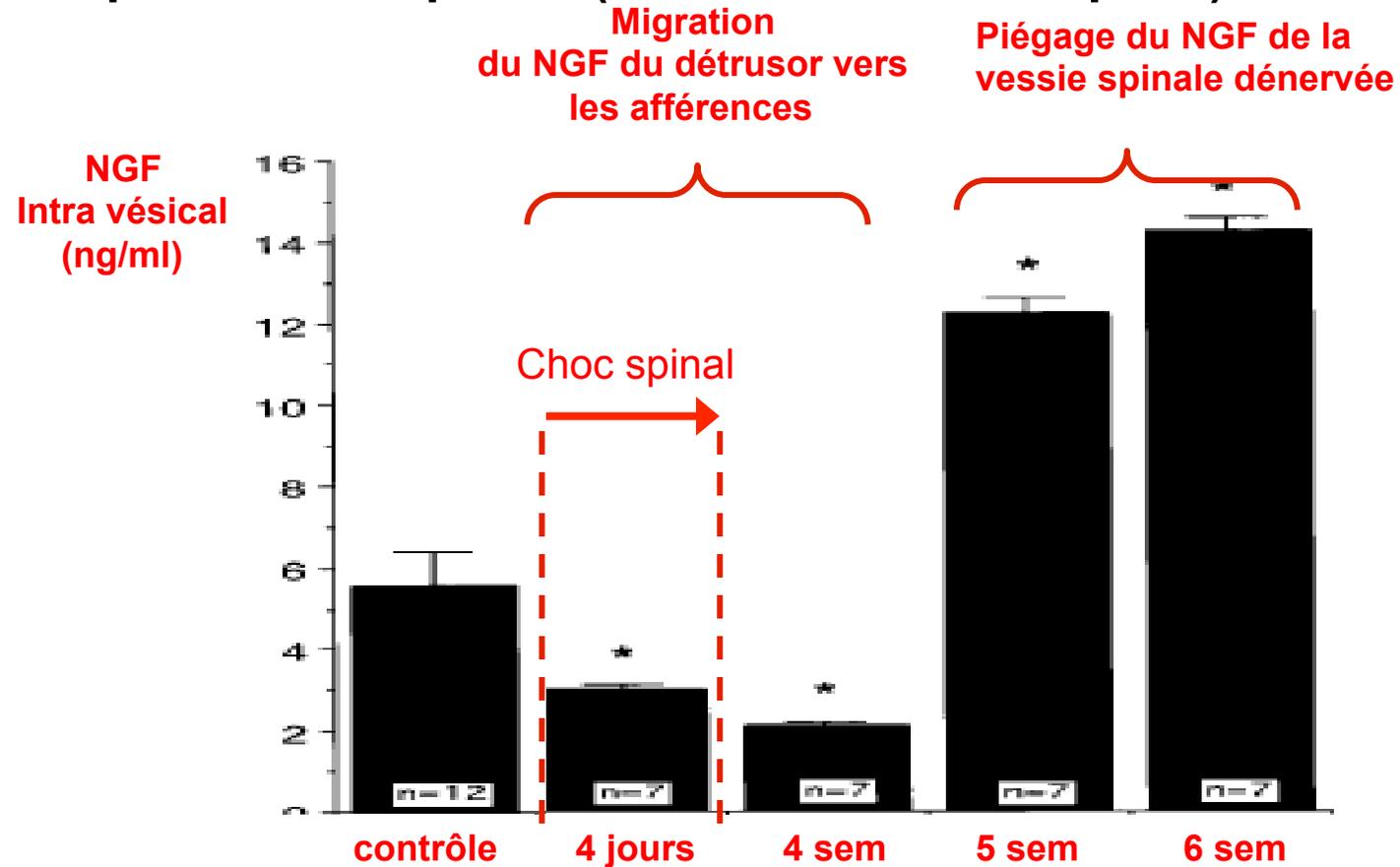
1 Les facteurs neurotrophiques sont à l'origine d'une réorganisation des afférences du réflexe mictionnel chez le rat et chez l'homme:

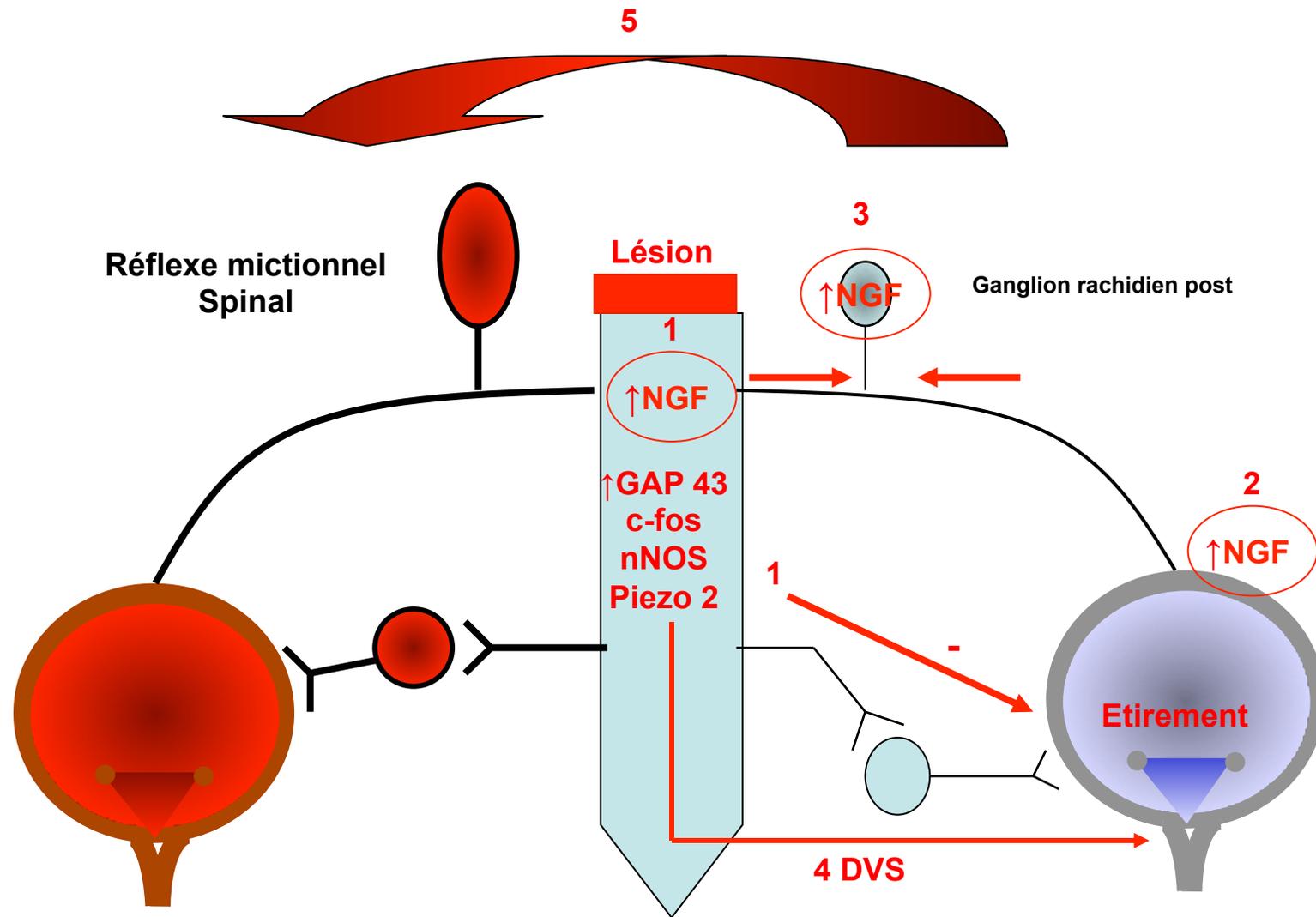
- Il existe une surexpression des différents facteurs neurotrophiques lors de la spinalisation aiguë au niveau du **site lésionnel spinal** et au niveau de la **vessie** (Vizzard et al, 2000)
- Perte de la fonction barrière de l'urothélium 1h après la lésion (Birder, 2005)
- L'auto immunisation contre le NGF réduit l'**hyperactivité détrusorienne** chez le rat spinalisé
- L'auto immunisation contre le NGF réduit la **dyssynergie** chez le rat spinalisé



Lésion médullaire aiguë

2 L'obstacle est un des mécanismes impliqués dans cette réorganisation réflexe après lésion spinale (substrat du choc spinal)

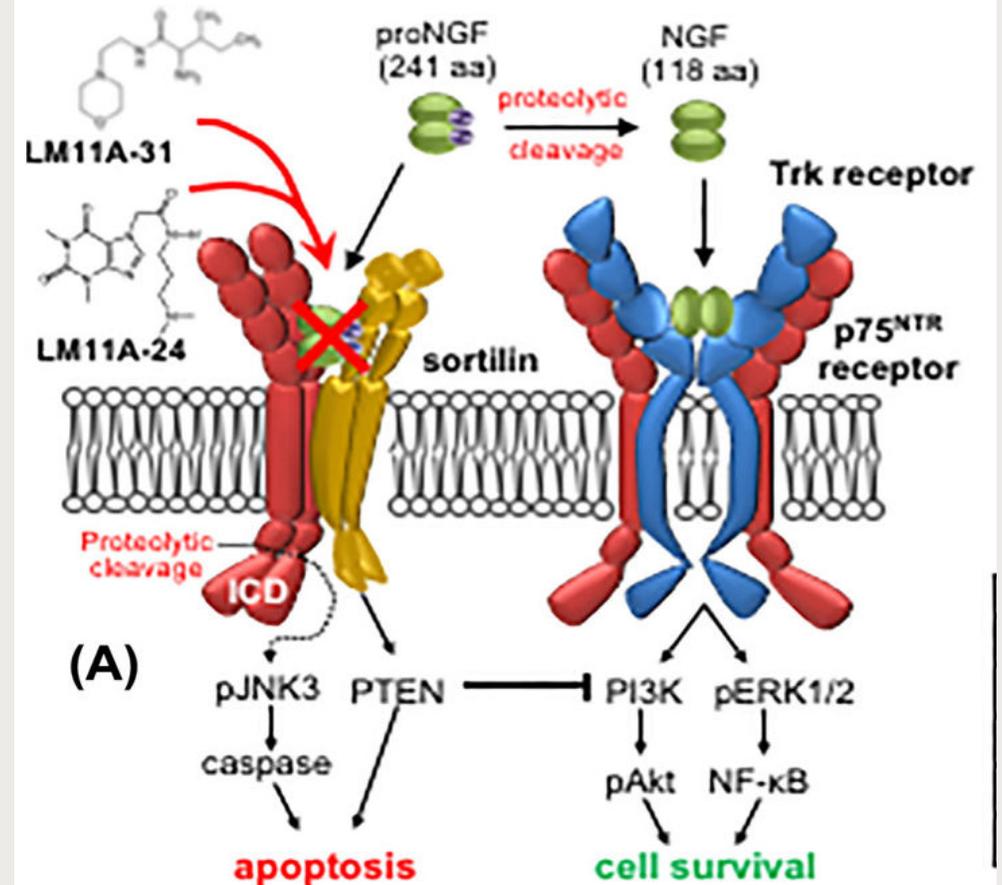




Targeting p75 neurotrophin receptors ameliorates spinal cord injury-induced detrusor sphincter dyssynergia in mice

Irina V. Zabbarova¹, Youko Ikeda¹, Evan J. Carder², Peter Wipf², Amanda S. Wolf-Johnston¹, Lori A. Birder^{1,3}, Naoki Yoshimura^{3,4}, Samuel E. Getchell¹, Khalifa Almansoori¹, Pradeep Tyagi⁴, Christopher H. Fry⁵, Marcus J. Drake⁵, and Anthony J. Kanai^{1,3}

Neurotrophin receptors and known ligands	
Receptor	Ligand
p75 ^{NTR}	proNGF, proBDNF, proNT3, proNT4
TrkA	NGF
TrkB	BDNF/NT4
TrkC	NT3

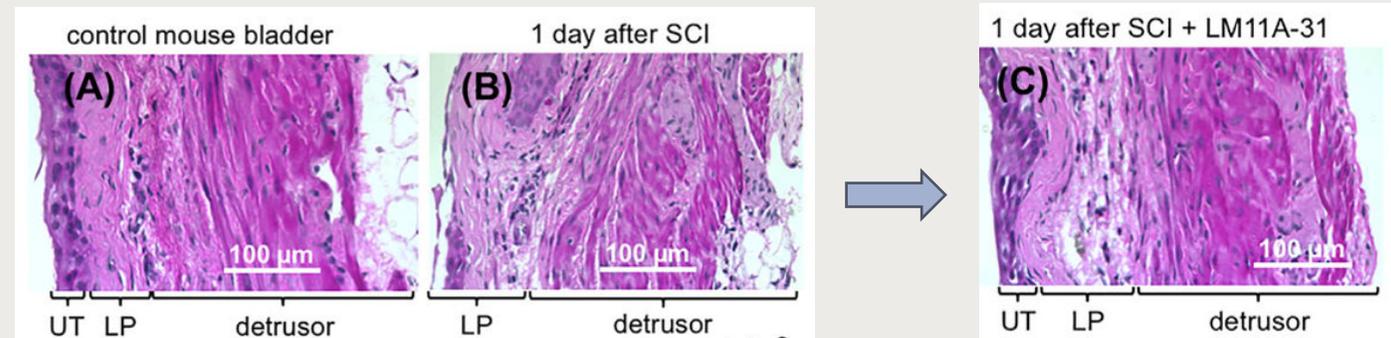
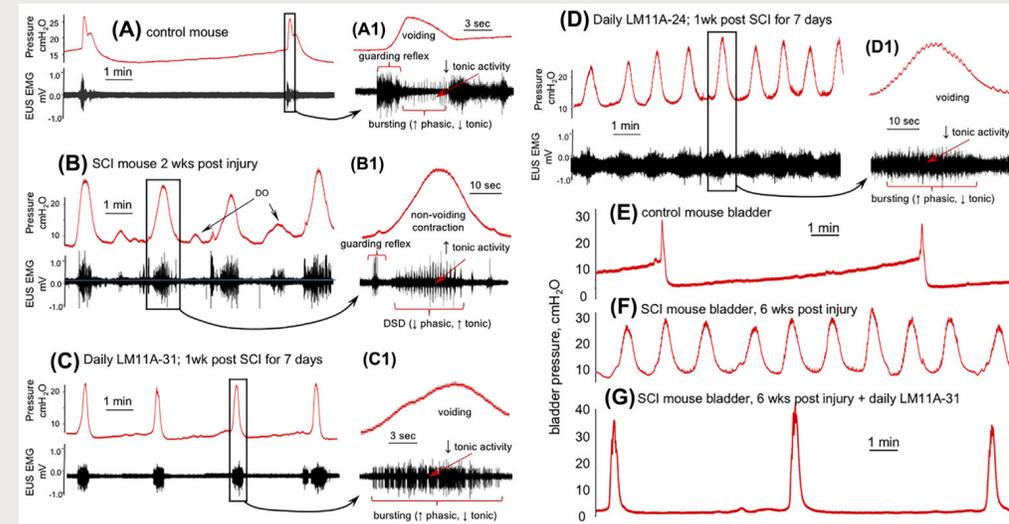


Targeting p75 neurotrophin receptors ameliorates spinal cord injury-induced detrusor sphincter dyssynergia in mice

Irina V. Zabbarova¹, Youko Ikeda¹, Evan J. Carder², Peter Wipf², Amanda S. Wolf-Johnston¹, Lori A. Birder^{1,3}, Naoki Yoshimura^{3,4}, Samuel E. Getchell¹, Khalifa Almansoori¹, Pradeep Tyagi⁴, Christopher H. Fry⁵, Marcus J. Drake⁵, and Anthony J. Kanai^{1,3}

L'administration pré expérimentale Per Os de LM11A-31

- Réduit l'HAD
- Réduit la DVS
- Les altérations de la fonction barrière de l'urothélium



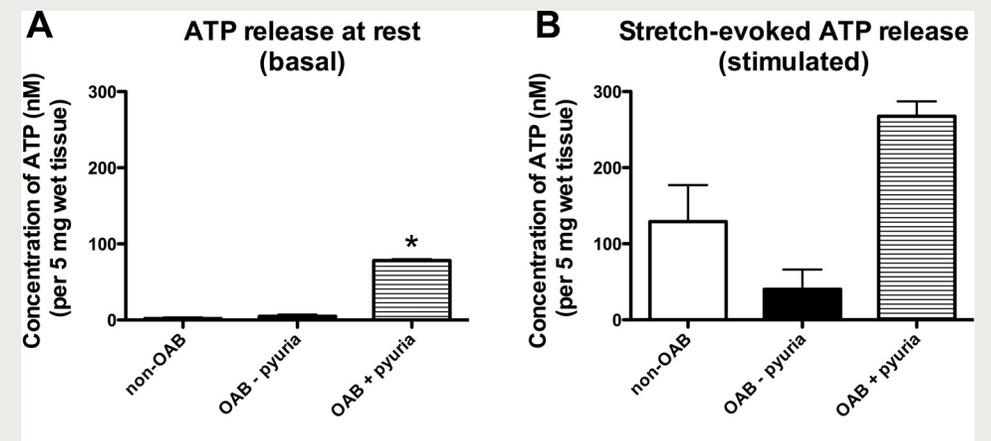
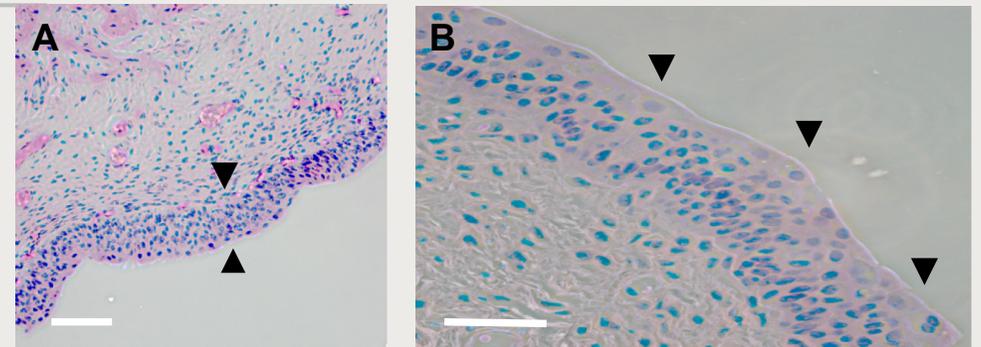
Altered urothelial ATP signaling in a major subset of human overactive bladder patients with pyuria

Alberto Contreras-Sanz,^{1*} Louise Krska,^{1*} Aswini A. Balachandran,² Natasha L. Curtiss,² Rajvinder Khasriya,³ Stephen Kelley,¹ Matthew Strutt,⁴ Hardyal S. Gill,⁵ Kevin M. Taylor,⁵ Kylie J. Mansfield,⁶ Changhao Wu,⁷ Claire M. Peppiatt-Wildman,¹ James Malone-Lee,³ Jonathan Duckett,² and Scott S. Wildman¹

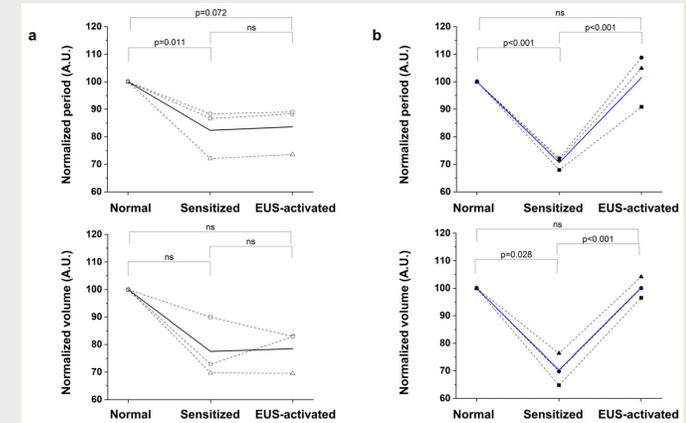
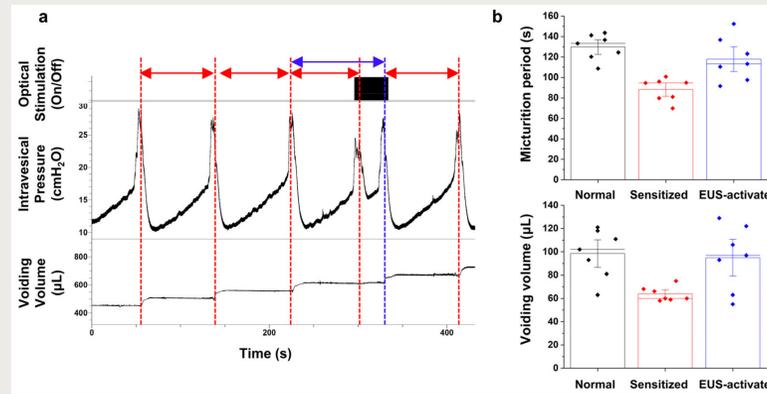
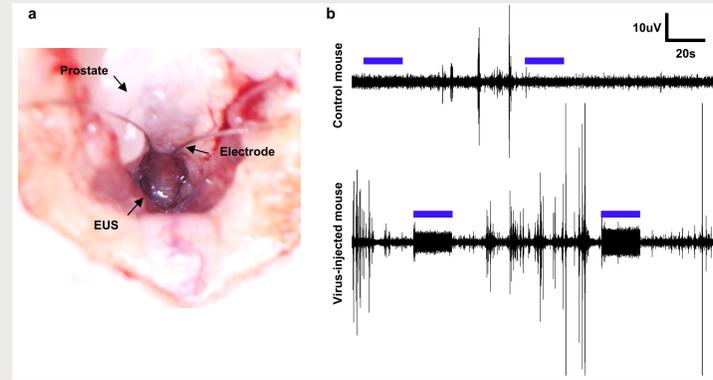
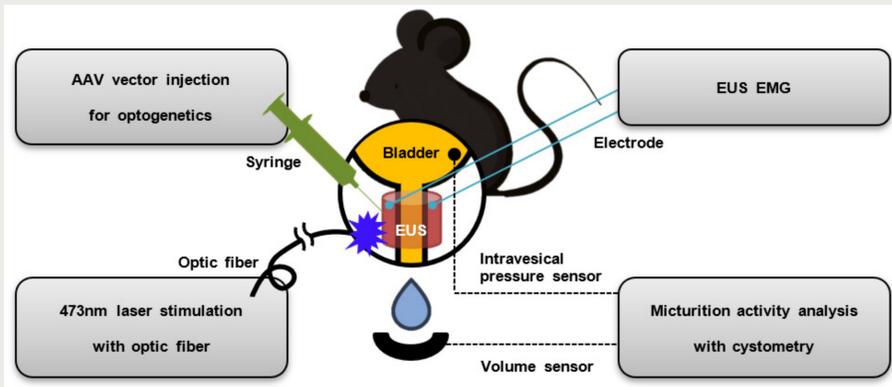
Am J Physiol Renal Physiol 311: F805–F816, 2016.
First published June 29, 2016; doi:10.1152/ajprenal.00339.2015.

Substrat pour une majoration des symptômes de neurovessie

- Majoration d'un rapport de 1 à 15 du relarguage d'ATP par l'urothélium en présence d'une bactériurie microscopique
- Les taux à l'état de vacuité sont ceux d'une vessie non colonisée en réplétion.
- Localisation endocellulaire des bactéries.
- Le relarguage est bloqué par des antagonistes des récepteurs P2



L'activation optocinétique du SSU inhibe la DVS dans un modèle de souris et inhibe l'activité mictionnelle sensibilisée



Synthèse

- Classification de l'hyperactivité détrusorienne neurogène reste inchangée
 - Les mécanismes généraux sont désormais bien établis (Néo réflexe VS libération des
 - Elargissement du corpus de connaissances sur des nouveaux médiateurs et récepteurs
 - Apport des techniques nouvelles (Imagerie Optocinétique)
 - Perspectives thérapeutiques:
 - Prévention en aigu des remaniements post lésionnels
 - Cibles d'actions ubiquitaires sur Urothélium/sous Urothélium/ Sphincter (LM11A-31)
 - Modèles in vivo (Inoculation virale opto cinétique)
-

Références citées

1. Kullmann, A.F., et al., *Acute spinal cord injury is associated with mitochondrial dysfunction in mouse urothelium*. *Neurourol Urodyn*, 2019. **38**(6): p. 1551-1559.
2. Vizzard, M.A., *Alterations in spinal cord Fos protein expression induced by bladder stimulation following cystitis*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000. **278**(4): p. R1027-39.
3. Zhong, Y., et al., *Altered SR protein expression associated with contractile dysfunction in diabetic rat hearts*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. **281**(3): p. H1137-47.
4. Kitta, T., et al., *Animal Model for Lower Urinary Tract Dysfunction in Parkinson's Disease*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(18).
5. Ferguson, D.R., I. Kennedy, and T.J. Burton, *ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes--a possible sensory mechanism?* *J Physiol*, 1997. **505 (Pt 2)**(Pt 2): p. 503-11.
6. Mo, J., et al., *Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease*. *Neurosci Bull*, 2019. **35**(1): p. 133-144.
7. de Groat, W.C. and N. Yoshimura, *Changes in afferent activity after spinal cord injury*. *Neurourol Urodyn*, 2010. **29**(1): p. 63-76.
8. Gajewski, J.B., et al., *An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD)*. *Neurourol Urodyn*, 2018. **37**(3): p. 1152-1161.
9. Brading, A.F. and K.D. McCloskey, *Mechanisms of Disease: specialized interstitial cells of the urinary tract--an assessment of current knowledge*. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. **2**(11): p. 546-54.
10. Panicker, J.N., *Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management*. *Semin Neurol*, 2020. **40**(5): p. 569-579.
11. Planta, D., et al., *Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Spinal Dysraphism: Morphological and Molecular Evidence in Children*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(4).
12. Hong, J.K., H.J. Moon, and H.J. Shin, *Optical EUS Activation to Relax Sensitized Micturition Response*. *Life (Basel)*, 2023. **13**(10).
13. Tanner, R., et al., *The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro*. *BJU Int*, 2000. **85**(9): p. 1115-9.
14. Frias, B., et al., *The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the development of neurogenic detrusor overactivity (NDO)*. *J Neurosci*, 2015. **35**(5): p. 2146-60.
15. Bors, E.H. and K.A. Blinn, *Spinal reflex activity from the vesical mucosa in paraplegic patients*. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1957. **78**(4): p. 339-54.
16. Denny-Brown, D.E. and E.G. Liddell, *The stretch reflex as a spinal process*. *J Physiol*, 1927. **63**(2): p. 144-50.
18. Keefe, K.M., I.S. Sheikh, and G.M. Smith, *Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(3).
19. Birder, L.A., *Urinary bladder urothelium: molecular sensors of chemical/thermal/mechanical stimuli*. *Vascul Pharmacol*, 2006. **45**(4): p. 221-6.
20. Liu, H.T., C.Y. Chen, and H.C. Kuo, *Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome*. *BJU Int*, 2011. **107**(5): p. 799-803.
21. Liu, H.T., M.B. Chancellor, and H.C. Kuo, *Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection*. *Eur Urol*, 2009. **56**(4): p. 700-6.
22. Antunes-Lopes, T., et al., *Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder*. *J Urol*, 2013. **189**(1): p. 359-65.
23. Madersbacher, H., *The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts*. *Paraplegia*, 1990. **28**(4): p. 217-.

... to relieve a full bladder is one of the great human joys...

Henry Miller