

Cas clinique patient blessé médullaire

MA PERROUIN-VERBE
Urologie CHU NANTES
GENULF IMPACT 15 dec 2023

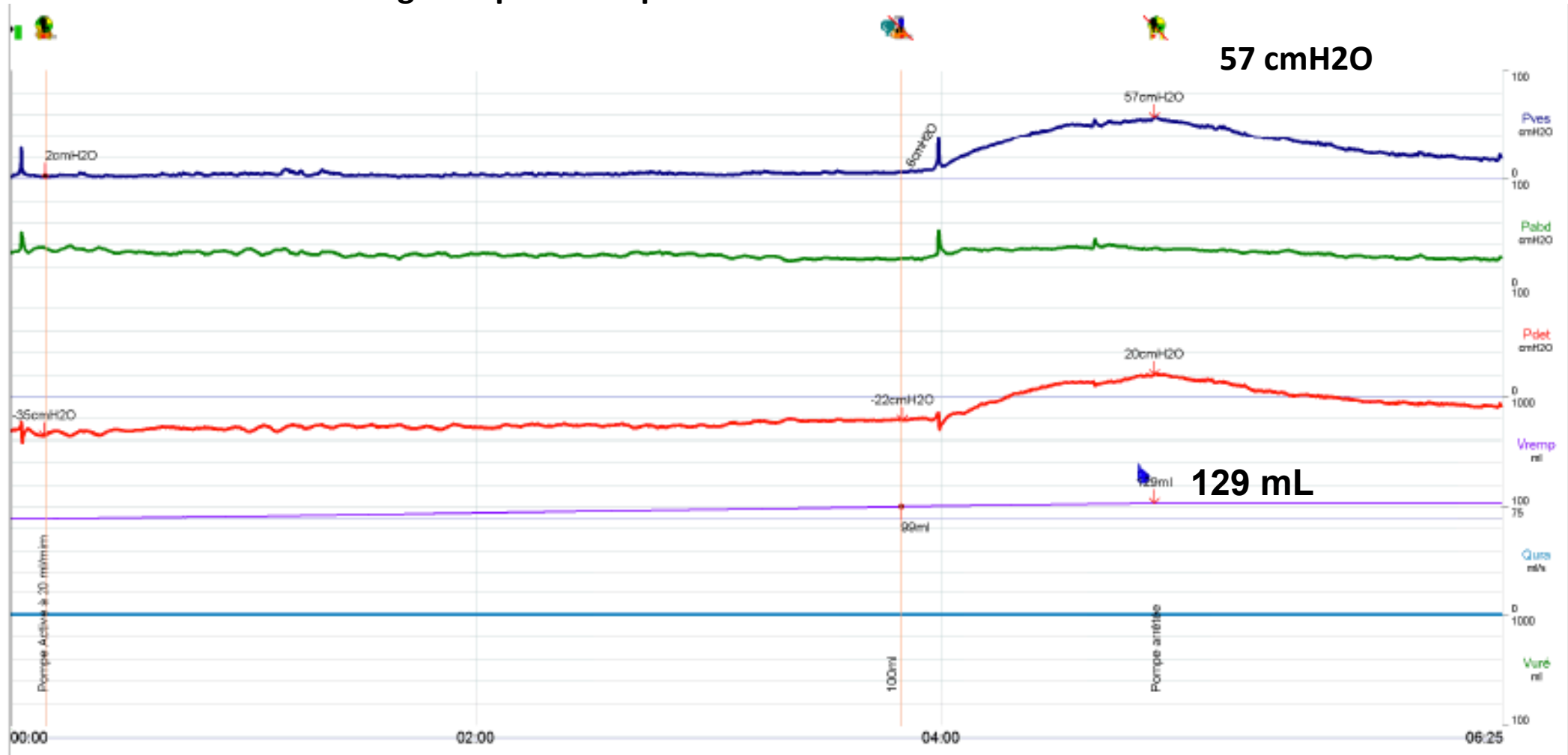


Madame A, 32 ans

- **Paraplégie T6 spastique, complète AIS A, post-traumatique**
- AVP en avril 2016 (scooter contre voiture)- paraplégie thoracique d'emblée niveau T6
- Réa chir puis prise en charge en Neuro traumatolo CHU Nantes (HSIP puis ASIP mis en place)
- **MPR Neurologique à 1 mois post traumatique**
 - Poursuite des autosondages intermittents propres
 - **A+2 mois, apparition de fuites entre les sondages et réapparition de spasticité en sous lésionnel**
 - BUD à 2 mois : contraction non inhibée du détrusor survenant à 180mL, Pdet 35 cm H2O, avec fuite
 - **Introduction des anticholinergiques en juin 2016 avec poursuites des autosondages**
 - Bonne tolérance des anticholinergiques
 - Suivi régulier en UDS

Madame A, 32 ans

Début 2017: HAD réfractaire malgré 3 cp de ditropan

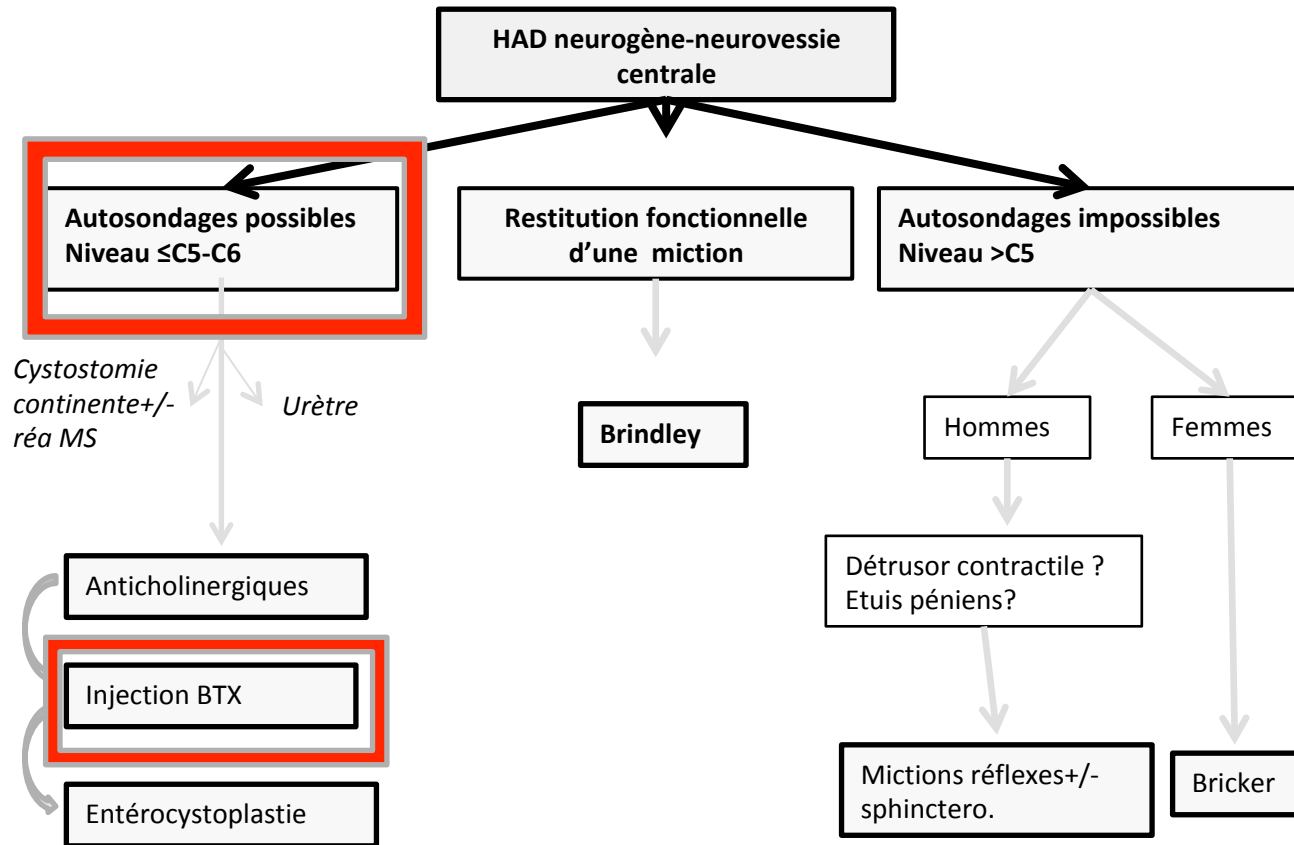


>Que peut on proposer?

>Proposition de réaliser une première injection de toxine botulique en intra détrusorien

Objectifs de prise en charge des patients avec vessie neurologique

- BM= HAD +/- Dyssynergie Vésico-sphinctérienne
- Préventions des complications uro-néphrologiques (**réservoir à basse pression, vidange complète**)
- Amélioration de la **Qualité de vie**, et diminution de la dépendance
- Adapté au handicap



Algorithme de Nantes

0022-5347/00/1643-0692/0
THE JOURNAL OF UROLOGY®
Copyright © 2000 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, INC.®

Vol. 164, 692-697, September 2000
Printed in U.S.A.

BOTULINUM-A TOXIN FOR TREATING DETRUSOR HYPERREFLEXIA IN SPINAL CORD INJURED PATIENTS: A NEW ALTERNATIVE TO ANTICHOLINERGIC DRUGS? PRELIMINARY RESULTS

B. SCHURCH,* M. STÖHRER, G. KRAMER, D. M. SCHMID, G. GAUL AND D. HAURI

From the Swiss Paraplegic Centre, University Hospital Balgrist and Departments of Urology, University Hospital, Zurich and BG Unfallklinik, Murnau, Switzerland



LA TOXINE dans l'Hyperactivité détrusorienne neurologique

- Quelles indications chez le patient blessé médullaire? Les AMM

➤ AMM 2012 200U Botox

« Traitement de l'**hyperactivité détrusorienne neurologique** conduisant à une **incontinence urinaire** non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients **blessés médullaires** et les patients atteints de **sclérose en plaques** et utilisant l'**autosondage** comme mode mictionnel »

➤ AMM 2022 600 et 800 U Dysport

« Traitement de l'**incontinence urinaire** chez les adultes avec une **hyperactivité neurologique du détrusor** due à une **blessure médullaire** (traumatique ou non traumatique) ou à une **sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.**

LA TOXINE dans l'Hyperactivité détrusorienne neurologique

Quels bons candidats pour une première injection?

- **Patients BM ou SEP capables de s'autosonder++**
urètre natif ou dérivation continente
- **Hyperactivité détrusorienne réfractaire avec Incontinence**

Mais pas que...

- **Hyperactivité détrusorienne réfractaire sans incontinence^{1, 2}**
 - Hautes pressions endovésicales
 - Détérioration du haut appareil urinaire sur HADN mal équilibrée^{3,4}
 - Hyper-réflexie autonome⁵
 - Infections urinaires symptomatiques

RECOMMANDATION

2009

Critères de décision et recommandations de bonne pratique clinique pour la première injection intradétrusorienne de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor

Criteria and best clinical practice guidelines for first intradetrusor injection of botulinum toxin type A to treat neurogenic detrusor overactivity

B. Perrouin-Verbe^{a,*}, A. Ruffion^b, X. Gamé^c,
P. Denys^d, J. Kerdraon^e, G. Karsenty^f,
M. de Sèze^g, F. Haab^h, C. Saussineⁱ, J.-M. Soler^j,
G. Amarenco^k, E. Chartier-Kastler^l

1-Schulte-Baukloh H et al.. Repeated botulinum A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. Urology 2005;66:865—70

2-Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. Eur Urol 2003;44:139—43.

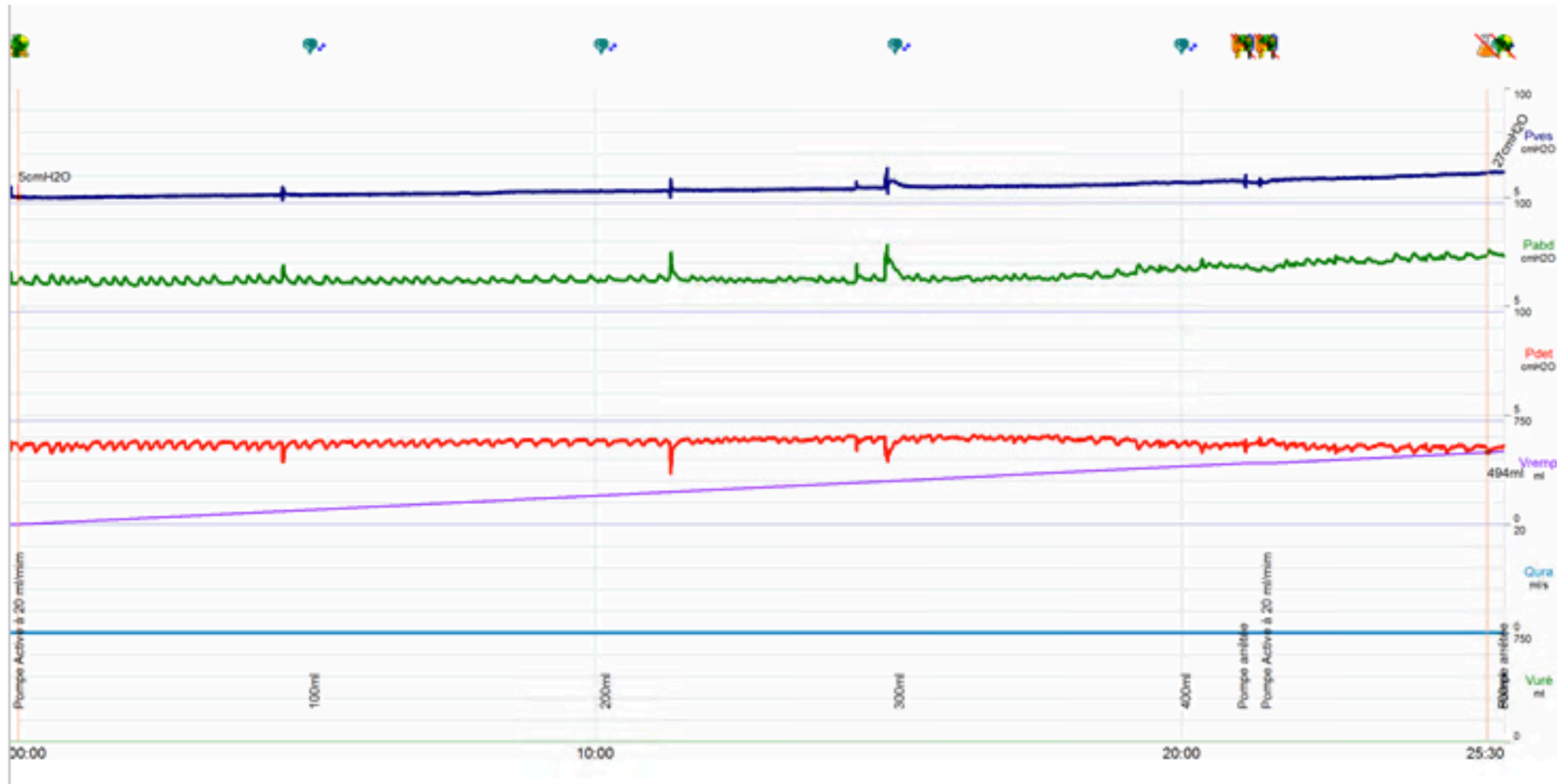
3-Riccabona M, et al. Botulinum A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol 2004;171:845—8.

4-Kajbafzadeh AM, et al. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. Urology 2006;68:1091—6

5- Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. Eur Urol 2008;53:1013—9

Madame A, 32 ans

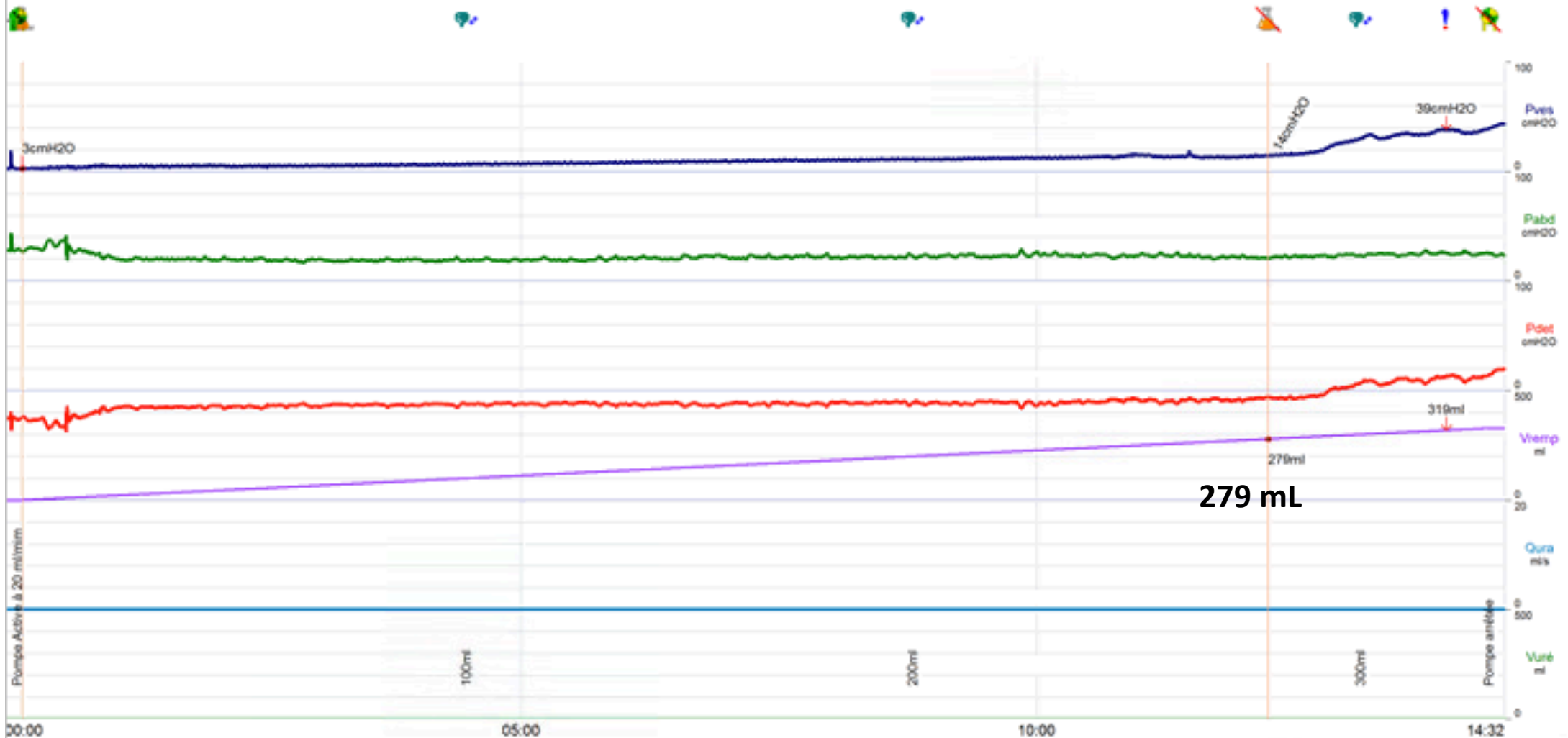
- 2 janvier 2017, 200U Botox car HAD réfractaire



Contrôle à 1 mois, sous oxybutinine 2 cp

Madame A, 32 ans

Cystomanométrie - Le 11/04/2017 16:44



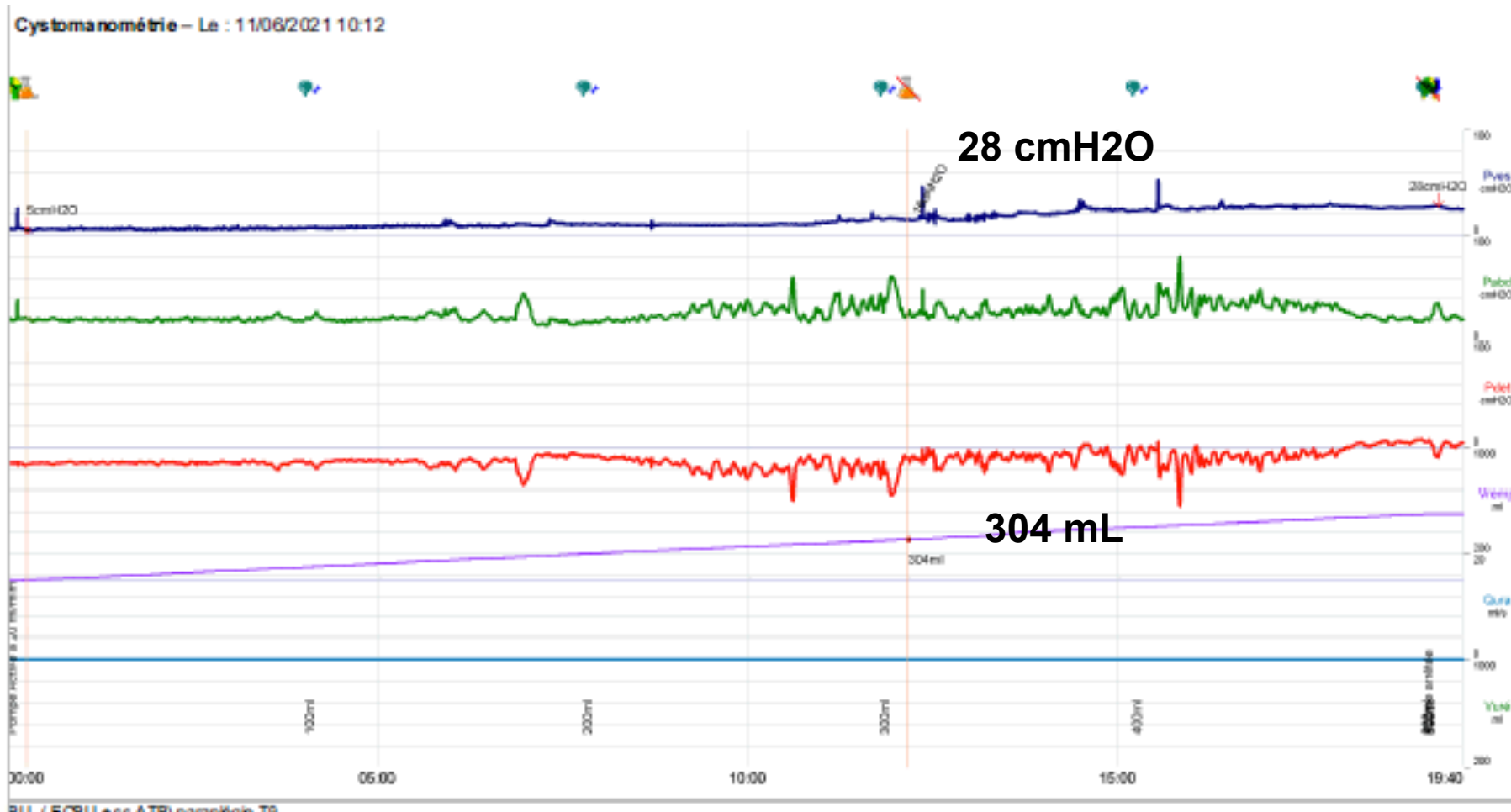
279 mL

BU leuco + et nitrites ++ controle a 3 mois du botax
ASI 7 / jour et 2 ditropan

Contrôle à 3 mois, sous oxybutinine 2 cp

Madame A, 32 ans

- Après une deuxième injection de 200U d'efficacité modérée (durée <4 mois, persistance HAD et de fuites), **choix d'augmenter à 300U BOTOX**
- **Bonne efficacité jusque début 2021** puis réapparition de fuites entre les sondages



BUD à 3 mois BOTOX 300 U
Sous ditropan 3cp / jour

A 6 mois, HAD à 150 mL
Pdet 45 cmH2O avec fuites

Quel diagnostic?
Quelle prise en charge?

Echec -Epidémiologie

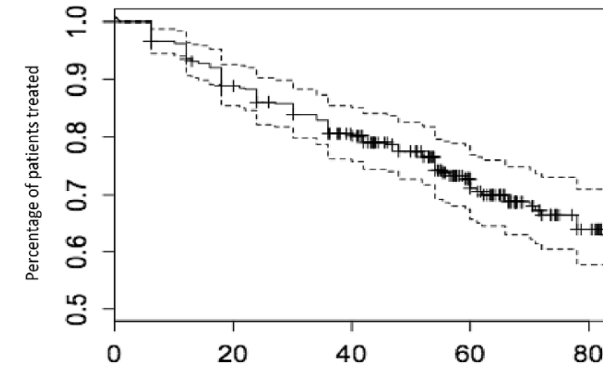
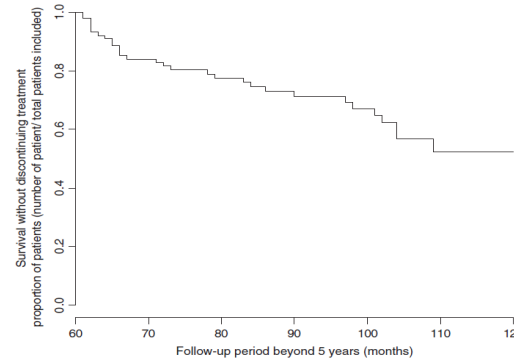
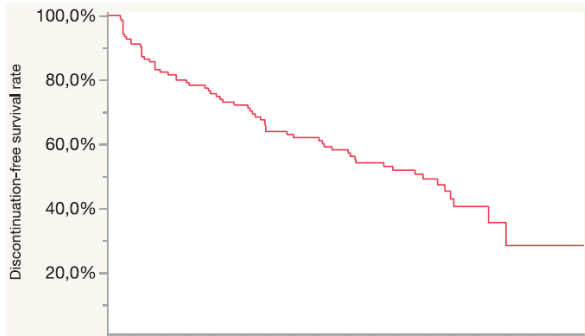
Définition

- Arrêt d'une prise en charge par toxine botulique intradétruosorienne

Une réalité objectivée

- Le taux d'arrêt de prise en charge est estimé entre 42% (292) à 7 ans
- Le taux d'arrêt de prise en charge est estimé et entre 47.9% et 49.1% (107 – 140) à 10 ans

Remerciements C JOUSSAIN



Les causes possibles

- Les dégradation fonctionnelle (physique / cognitive / psychiatrique)
- Le choix du patient (douleur / lourdeur de la prise en charge)
- Effets indésirables et CI (saignements, Sd de pseudobotulisme)
- La diminution de l'efficacité thérapeutique

*Baron et al 2018 ; Dominique et al. 2019;
Joussain et al . 2018; Gaillet al al. 2012*

Echec -Epidémiologie

Echecs primaires

6 à 32 %

Echec primaire ONA : 6-25 %

Echec primaire ABO : 10-32 %

EUROPEAN UROLOGY 60 (2011) 784–795

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

eau
European Association of Urology



Collaborative Review – Neuro-urology

Contemporary Management of Lower Urinary Tract Disease With Botulinum Toxin A: A Systematic Review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA)

Altaf Mangera^{a,*}, Karl-Erik Andersson^b, Apostolos Apostolidis^c, Chris Chapple^a, Prokar Dasgupta^d, Antonella Giannantoni^e, Stavros Gravas^f, Stephan Madersbacher^g

Echecs primaires

6 à 32 %

Echec primaire ONA : 6-25 %

Echec primaire ABO : 10-32 %

Echecs secondaires

Joussain 2017, Baron 2018

Taux d'échec ONA :

12,6 % à 3 ans

22,2 % à 5 ans

28,9 % à 7 ans


Received: 15 April 2017 | Accepted: 10 June 2017

DOI: 10.1002/nau.23352

ORIGINAL CLINICAL ARTICLE

WILEY   

Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity

Charles Joussain¹ | Mélanie Popoff² | Véronique Phé³ | Alexia Even² |
Pierre-Olivier Bosset⁴ | Sandra Pottier⁵ | Laetitia Falcou² | Jonathan Levy² |
Isabelle Vaugier⁵ | Emmanuel Chartier Kastler³ | Brigitte Schurch⁶  |
Pierre Denys^{1,2}

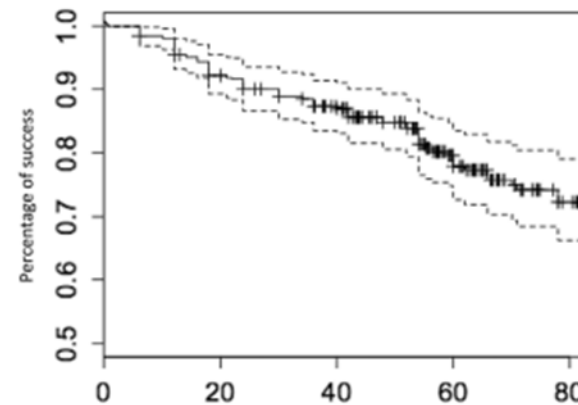


FIGURE 2 Long term failure survival curve

Comment définir l'échec?

ENQUETE DETOX

21 experts (12 MPR, 9 urologues)

Définition selon critères cliniques ET urodynamiques (90,5%)

- ✓ **Persistance d'une pression détrusorienne > 40 cm H2O (85,7%)**
- ✓ **Persistance d'une compliance < 20 (71,4%)**

- ✓ < 50% diminution du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (47,6%)
- ✓ Nombre d'ASI propres > 8/jour (52,4%)

MAIS :

Quid de la durée d'efficacité?
Quid du volume de remplissage à la 1^{ère} CNID

Importance de la fréquence des évaluations urodynamiques +++



ARTICLE ORIGINAL

Définition et prise en charge de l'échec d'une première injection de toxine botulique Botox® 200 U pour hyperactivité détrusorienne neurogène : résultats de l'enquête DETOX



Definition of botulinum toxin failure in neurogenic detrusor overactivity: Preliminary results of the DETOX survey

B. Peyronnet^{a,*}, S. Sanson^b, G. Amarenco^c, E. Castel-Lacanal^d, E. Chartier-Kastler^e, K. Charvier^f, M. Dampousse^g, P. Denys^h, M. de Sezeⁱ, G. Egon^j, A. Even^b, V. Forin^k, G. Karsenty^l, J. Kerdraon^m, L. le Normandⁿ, C.-M. Loche^o, A. Manunta^a, P. Mouracade^p, V. Phe^e, J.-G. Previnaire^q, A. Ruffion^r, C. Saussine^p, B. Schurch^s, X. Game^b, et les membres du GENULF (Groupe d'étude de neuro-urologie de langue française) et du comité de neuro-urologie de l'AFU (Association française d'urologie)

2015

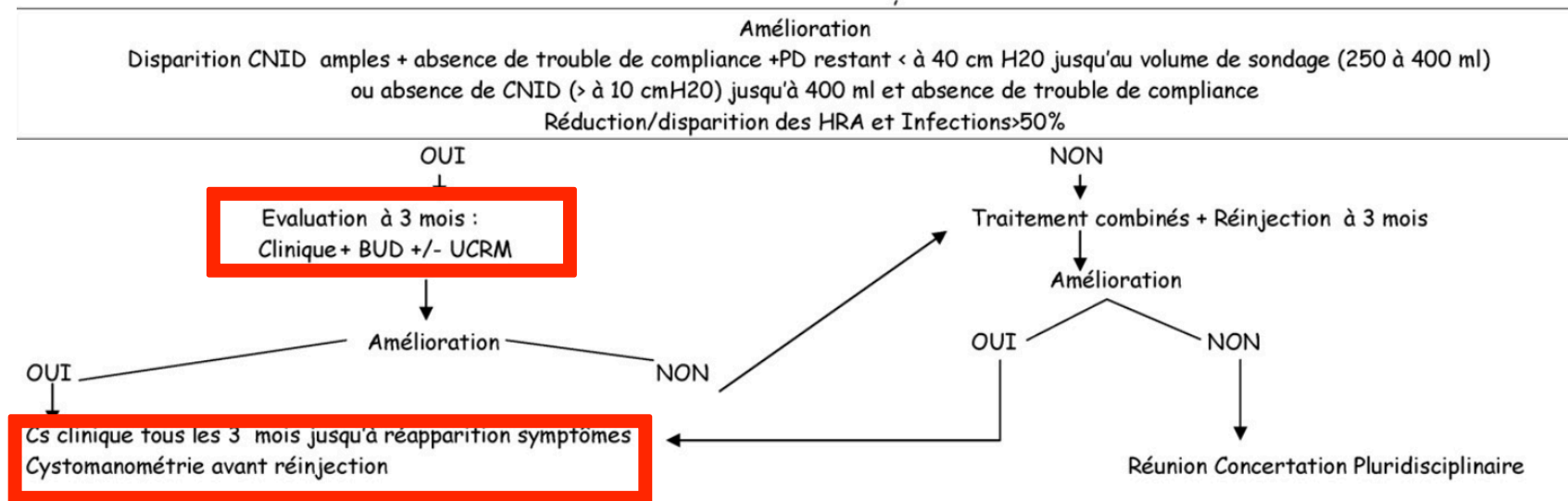
Comment et quand définir l'échec?

- Evaluation Clinique et Urodynamique

Recommandation

Suivi des patients après injection de toxine botulique intradétrusorienne
Recommandations de bonne pratique clinique chez le patient neurologique

Suivi après la première injection
Evaluation clinique + cystomanométrie 4 à 6 semaines post-injection



De Seze M, Ruffion A, Haab F, Chartier-Kastler E, Denys P, GameX, et al.

Suivi des patients après injection de toxine botulique intradétrusorienne ; recommandations de bonne pratique clinique chez le patient neurologique.

Ann Readapt Med Phys 2008;51:315—2

Quelle prise en charge en cas d'échec?

– Corriger les facteurs extrinsèques

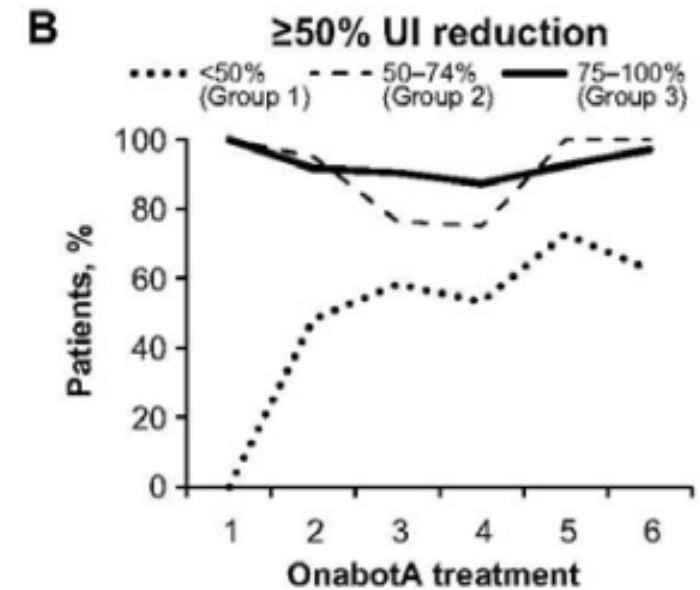
- Recherche épine irritative
- WOCA versus absence de WOCA

– Associer des anticholinergiques?

- Si bien tolérés au départ
- Effet synergique de l'association

– Refaire la même dose?

- Echec primaire: Effet cumulatif? ¹
 - Analyse secondaire DIGNITY
 - N=195 patients
 - **200 U Botox initial**
- Echec secondaire Botox 200: 24% de succès si même dose²



1-Denys P et al. Positive outcomes with first onabotulinumtoxinA treatment persist long-term with repeat treatments in patients with neurogenic detrusor overactivity. BJU Int 2017

2-Peyronnet B. et al. Failure of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity: Switch of toxin versus second injection of the same toxin J Urol 2015

Quelle prise en charge en cas d'échec?

– Augmenter la dose ?

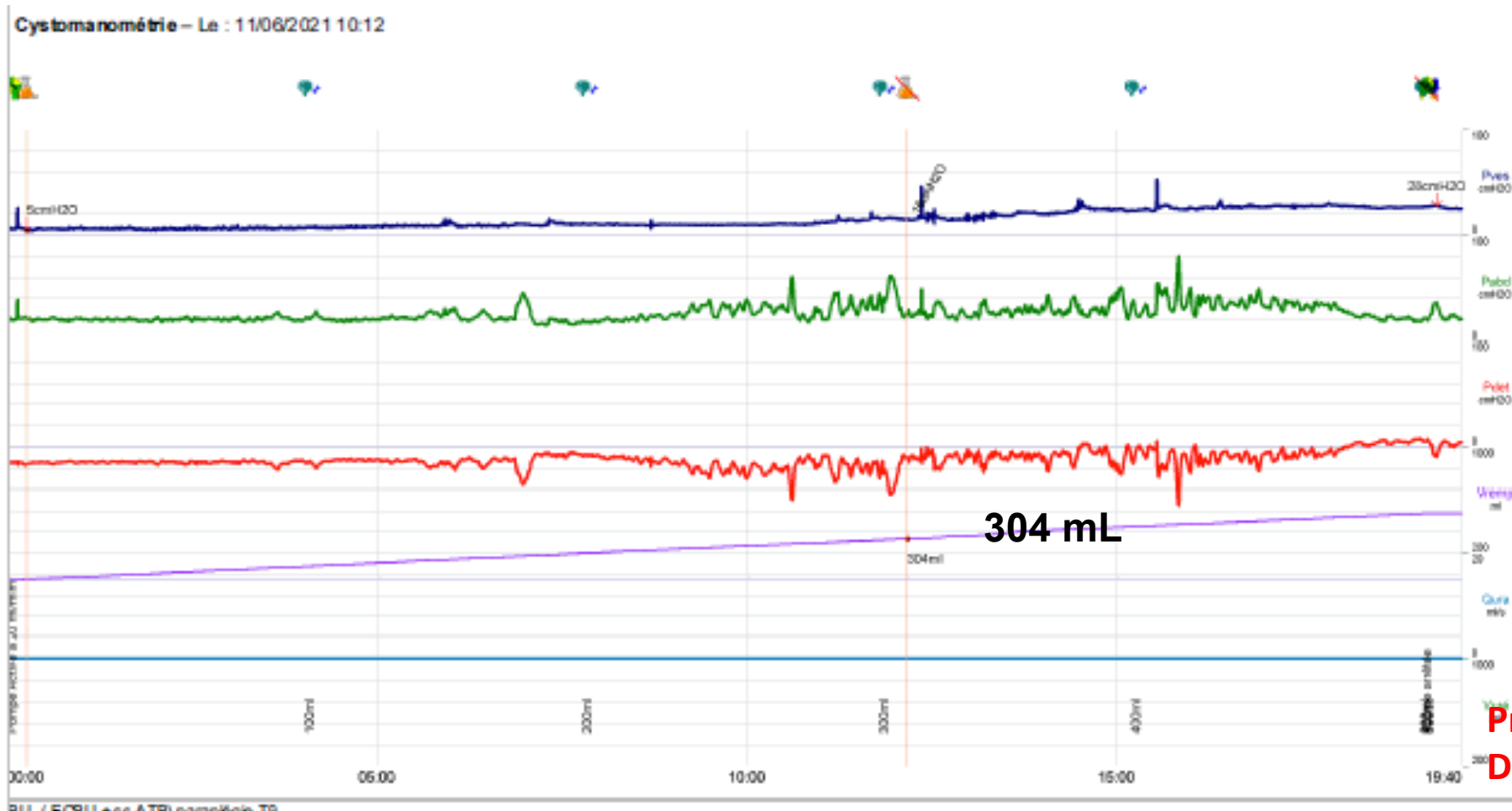
- 200 vers 300U BOTOX (hors AMM)
- 600 vers 800 Dysport (AMM)
- **Attention aux injections multisites**
 - Dose maximales cumulées

– Switch ?

- ONA vers ABO et inversement
- **Attention aux injections multisites**
 - Homogénéiser++

Madame A, 32 ans

- Après une deuxième injection d'efficacité modérée (durée <4 mois, persistance HAD et de fuites), **choix d'augmenter à 300U BOTOX**
- Bonne efficacité jusque début 2021** où réapparition de fuites entre les sondages



BUD à 3 mois BOTOX 300 U
Sous ditropan 3cp / jour

A 6 mois, HAD à 150 mL
Pdet 45 cmH2O avec fuites

Quel diagnostic?
Quelle prise en charge?

Proposition de switch Avril 2022
Dysport 750 U

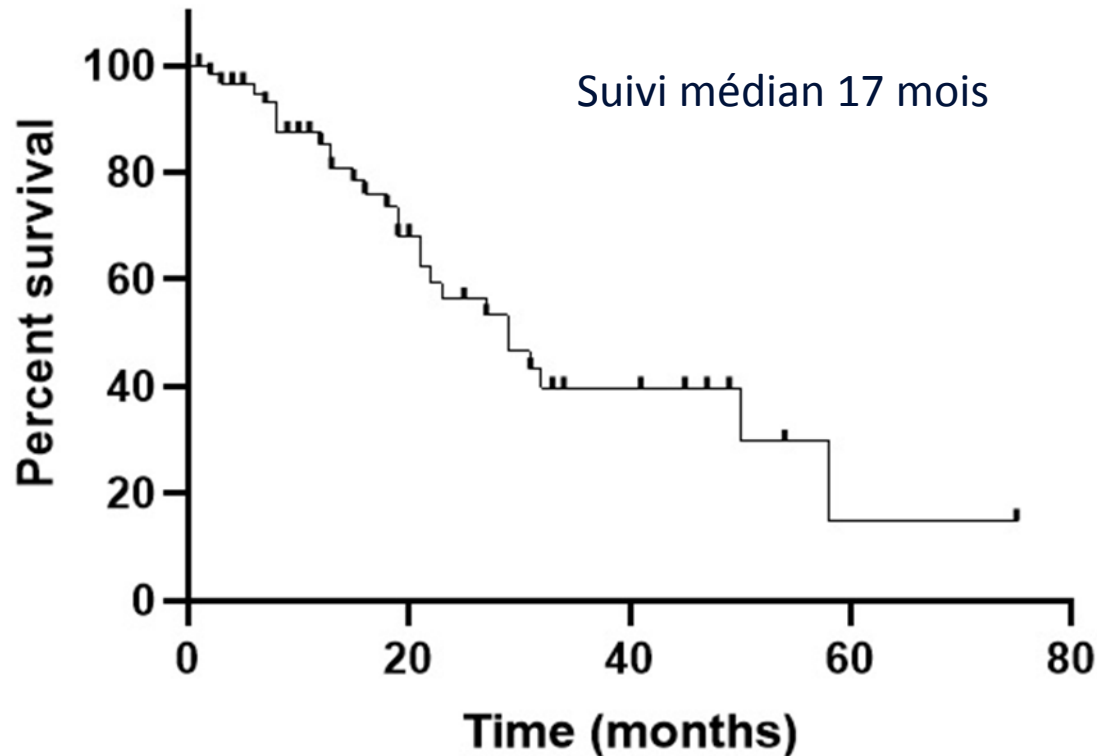
Switch: quelles données dans la littérature?

	Patients	Population	Type de switch	Succès ?		Timing diagnostic succès
Peyronnet Neuro Urol 2016	29	SCI, MS, MM, myelitis, encephalopathy	Abo 750 → Ona 300	Clinique (↘nbre ASI), incontinence) 65,4%	BUD (B1, CCM, Pdet, HAD) 57,7%	6 semaines
Peyronnet 2015 J Urol	26	SCI, MS, MM,myelitis	Abo →Ona Ona →Abo	Clinique (incontinence) 51,7%	BUD (Pdet, HAD) 58,6%	6 semaines
Bottet 2018	57	SCI, MS, MM, myelitis, encephalopathy	Ona →Abo	Clinique (incontinence) 52,6%	BUD (HAD,Pdet max,CCM) 43,9%	6 semaines
C. Le Roy 2023	62	SCI	Ona →Abo	Clinique ET BUD Initial : 28,9% Suivi : 14,5 %		17 mois [8,8-29]

Problématique de l'efficacité à moyen et long terme du switch qq soit le sens
Hypothèse de continuum dans l'HAD neurogène

Switch: quelles données dans la littérature?

Switch ONA → ABO



Survival curve without augmentation enterocystoplasty

ORIGINAL ARTICLE

Switching from onabotulinum toxin A to abobotulinum toxin A for treating detrusor overactivity in spinal cord injured patient, does it really work?

Sept 2023

Changement de l'onabotulinum toxin A à l'abobotulinum toxin A pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne chez le patient porteur d'une lésion médullaire : une réelle efficacité ?

C. Le Roy^{a,*}, C. Lefèvre^a, L. Lepoittevin^a, B. Reiss^a,
M. Le Fort^a, J. Rigaud^b, B. Perrouin-Verbe^a,
M.-A. Perrouin-Verbe^b

Probabilité de survie sans entérocytoplastie

- 85,2 % à 1 an
- **56,3 % à 2 ans**

Echec: quelle attitude?

NDO

200U BOTOX

200U

300U

Switch 600 ou 800 Dysport

Chirurgie (entérocystoplastie)

Traitements facteurs extrinsèques
Ajout anticholinergiques?

Qd définir l'échec?

Attention doses cumulées
et gestion spasticité

600U DYSPORT

600U

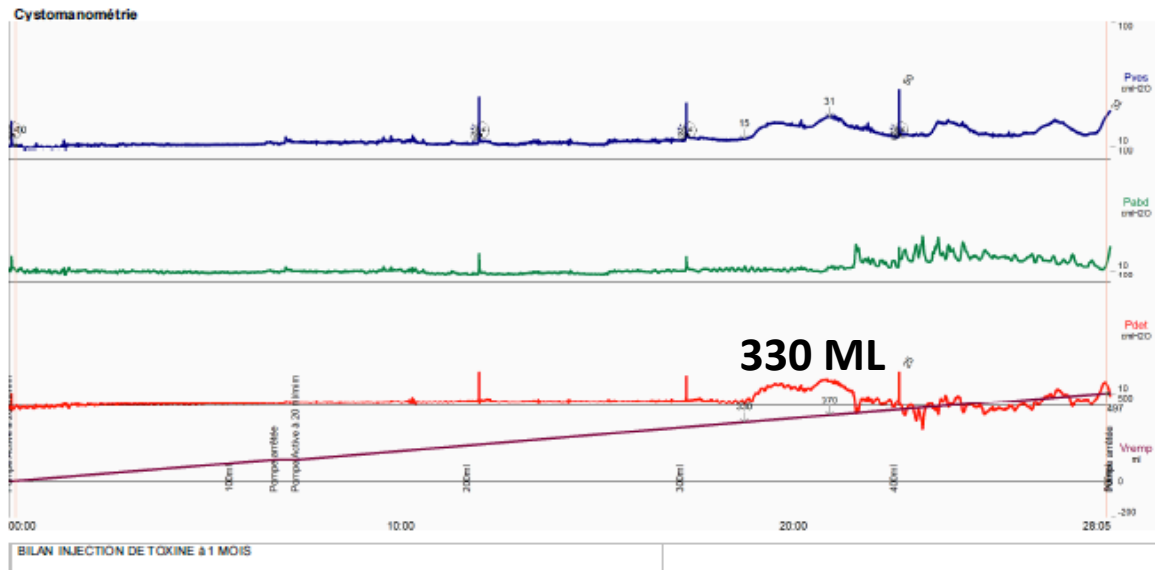
800U

Switch 200 ou 300 Botox

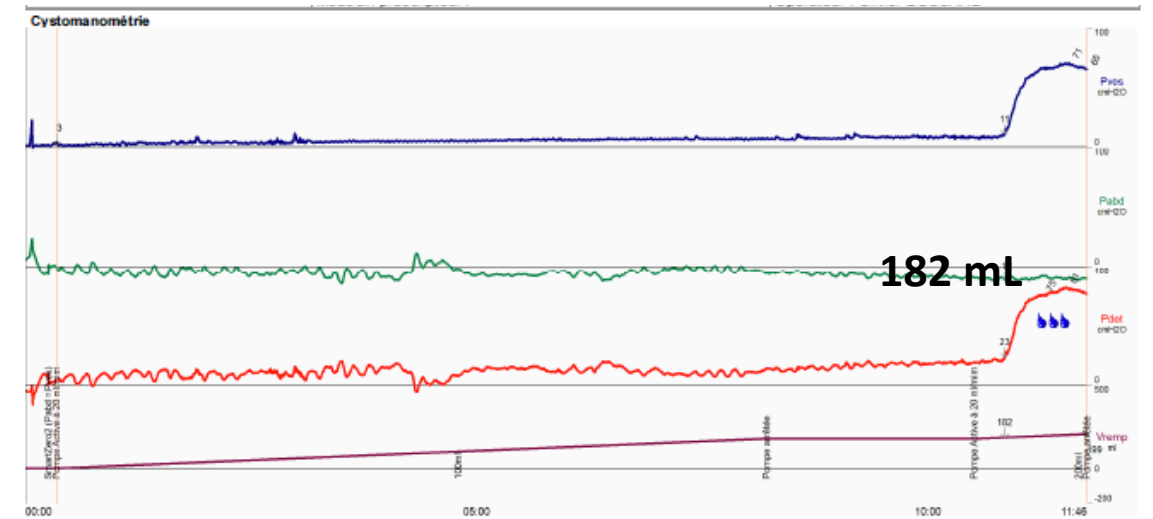
Chirurgie (entérocystoplastie)

Madame A, 32 ans

- 750 U Dysport avril 2022



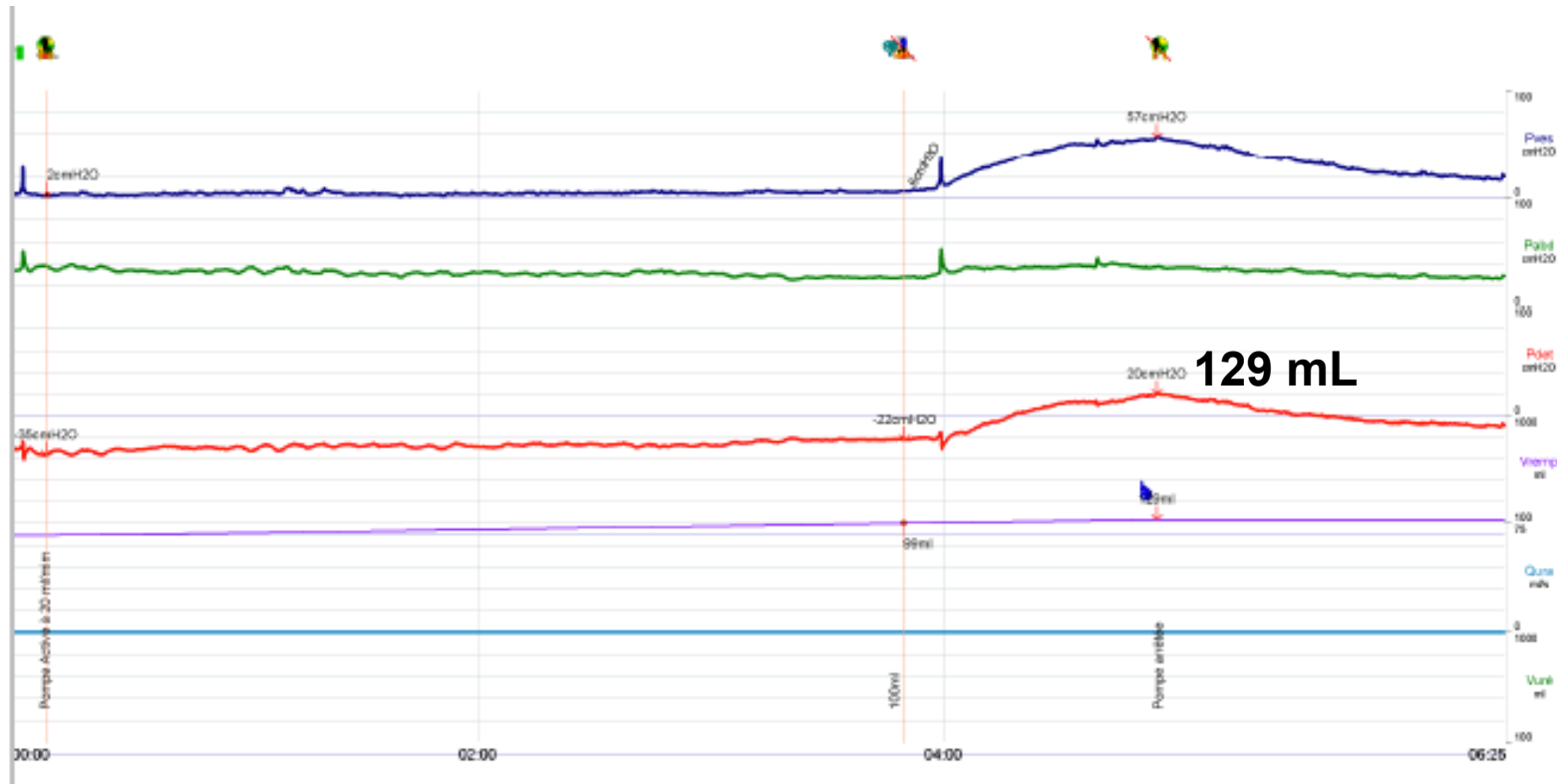
Contrôle 1 mois sous 2 cp ditropan



Contrôle 6 mois sous 2 cp ditropan

Madame A, 32 ans

- 2^{ème} injection Dysport 800 octobre 2022



Contrôle à 3 mois

Que proposer?

Discussion entérocytoplastie

Madame A, 32 ans

- Lors du BUD, la patiente décrit des sueurs et des maux de tête
- La TA augmente à 168/112mmHg
- Que se passe t'il/ que faites-vous?

SPECIFICITES DU BM: L'HRA

➤ L'HRA= hyper-réflexie autonome=URGENCE!

- Niveau neurologique de lésion \geq Th6
- Lors de tout stimulus « nociceptif » en sous lésionnel
- **Cystoscopie, BUD, globe vésical, colique néphrétique, plaie,..**

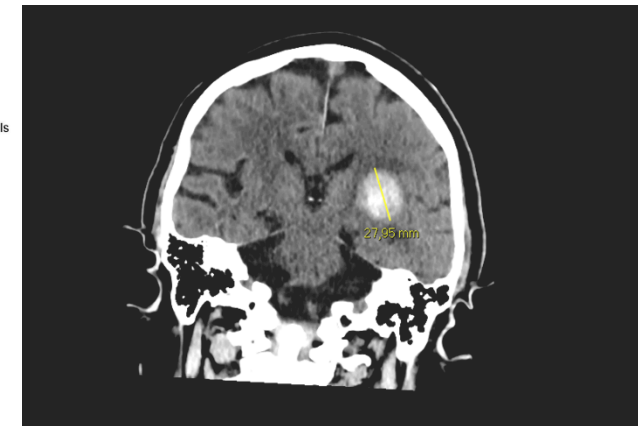
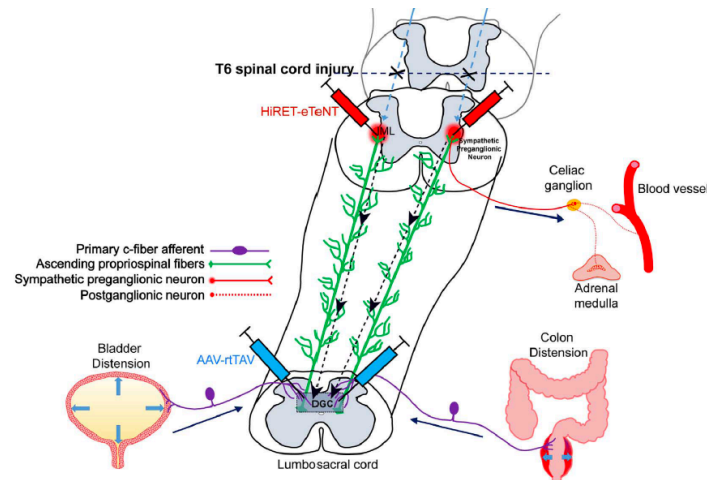
Décharges sympathique réflexe
Augmentation de 20-30mmHg de la TA basale
+ signes « adrénérgiques » (sueurs, horripilation, céphalées)

• Prévention++ :

- anesthésie et surveillance TA

• Traitement :

- traitement de l'épine irritative
- **vider la vessie, évacuation rectale, drainage urines**
- **Retrait bas et ceinture contention, proclive**
- Si réfractaire: nifédipine ou captopril Po



Bernuz B. et Karsenty G. L'hyper-réflexie autonome (HRA) en pratique urologique. Prog Urol 2014

Liu N Zhou M, Biering-Sorensen F, Krassioukov AV. Iatrogenic urological triggers of autonomic dysreflexia: a systematic review. Spinal Cord 2015

Madame A, 32 ans

- A l'issue du BUD, la patiente vous parle **d'un désir de grossesse**
- Que lui dites-vous?

Grossesse et hyperactivité détrusorienne neurogène

- **Grossesse et traitement antimuscarinique**
 - **nécessité d'adaptation thérapeutique**
 - **Anticholinergiques: préférer oxybutinine** (*Ghidini 2011, Le Liepvre 2016*).
 - Pas de foetotoxicité observée chez les patients ayant continué le traitement (*Andretta 2018*)
- **Grossesse et toxine botulique**
 - **CI aux injections de toxine botulique** (*Le Liepvre et al 2016*).
 - Pas de foeto-toxicité rapportée (*Panneck, 2011*)

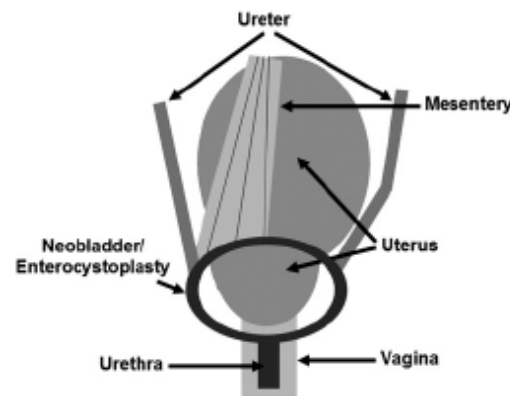
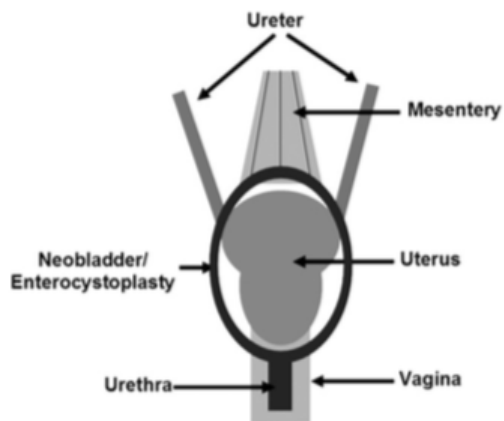
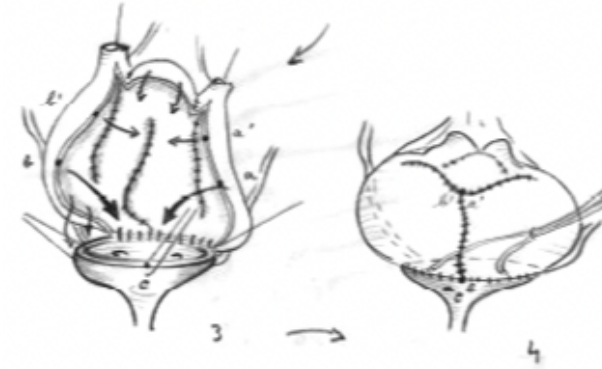


Grossesse et hyperactivité détrusorienne neurogène

- **Grossesse et entérocytoplastie d'agrandissement**

- ✓ Entérocytoplastie d'agrandissement

- Latéralisation et étirement du méso (*Hautmann, 2007*)
- Compression de la plastie (*Hill et al, 1990*)
- Pas de cas rapporté de nécrose de plastie / perforation (*Thomas 2009, Hautmann 2007*)

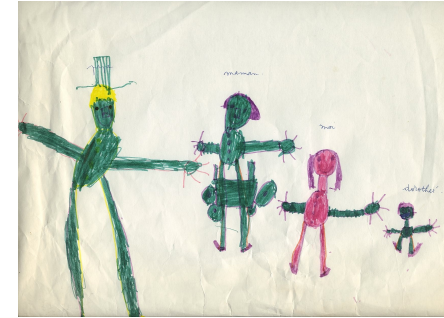


Attention aux modalités d'accouchement++

Grossesse et lésion médullaire



- **Pré Conception:**
 - Information, parcours patient, prévention des complications
- **Grossesse:**
 - complications habituelles majorées dans cette population
 - Infectieuses (WOCA), difficultés d'autosondages, incontinence,...
 - **Ajustements thérapeutiques nécessaires++**
 - Arrêt injections toxine
 - Switch anticholinergiques
 - Proposer entérocystoplastie en pré conceptionnel?
- **Accouchement :**
 - Petits poids de naissance, accouchements prématurés
 - La césarienne programmée reste le mode d'accouchement principal sans être justifiée par la littérature (>60% prog)
 - Elle expose à des complications fréquentes, graves et spécifiques
 - En cas de césarienne l'urologue devant être informé et présent
 - **Nécessité de prise en charge pluri-disciplinaire en centre expert++**



Pregnancy and Delivery in Women with Lower Urinary Tract Reconstruction: A National Multicenter Retrospective Study from the French-Speaking Neuro-Urology Study Group (GENULF) and the Neuro-Urology Committee of the French Association of Urology

E. Bey,* Q. Manach, B. Peyronnet, A. Even, E. Chartier Kastler, R. Walder, A. Ruffion, M. Baron, A. Charlanes, X. Biarreau, V. Quenneville, B. Boillot, C. Duport, T. Tricard, C. Saussine, X. Gamé, G. Capon, J. Kerdraon, J. N. Cornu, C. Garabedian, L. Le Normand, B. Perrouin-Verbe, V. Phe and M. A. Perrouin-Verbe



Hyperactivité du détrusor et Blessé médullaire

- **Gold standard: inactivation du réservoir et cathétérisme intermittent**
- **Toxine botulique en intradétrusorien**
 - Risque d'échappement à moyen-long terme
 - Nécessité de surveillance régulière clinique et urodynamique régulière
- **Grossesse:**
 - Consultation pré conceptionnelle
 - Nécessité d'ajustement thérapeutique
 - Entérocystoplastie anticipée?
 - Suivi ++ en centre de référence/compétence, prévention des complications exacerbées
 - Attention aux modalités d'accouchement ++
 - PEC multidisciplinaire