



26^e Congrès annuel de l'Association européenne d'urologie

Vienne, Autriche / 18-22 mars 2011

Nouveaux repères dans le diagnostic et le traitement de la vessie hyperactive chez l'homme

Vienne - Les antimuscariniques sont le traitement de première intention de la vessie hyperactive; cela est corroboré par de multiples études comparatives, mais, chez l'homme, encore faut-il différencier ce trouble des autres formes de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU). Les efforts pour définir un algorithme de traitement rationnel sont compliqués par l'interaction entre la vessie et la prostate et la très fréquente mixité des causes de SBAU. Cela dit, selon un consensus récent susceptible d'éclairer la prise en charge, il est possible de déterminer un ordre logique des options de traitement en se guidant sur des symptômes très spécifiquement définis. Parmi la batterie de questionnaires et d'outils objectifs de mesure de la fonction urinaire, une hiérarchisation des étapes diagnostiques peut aussi favoriser la sélection du traitement adapté à la physiopathologie sous-jacente dans le plus court délai possible. Parfois, il vaudra mieux associer des agents de mode d'action distinct que de choisir entre eux.

Le tableau des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) et leurs causes sont souvent si hétérogènes que nombre de praticiens choisissent un traitement de première intention d'après le profil du patient en espérant une réponse. Selon cette approche, on soupçonne généralement une hypertrophie prostatique chez l'homme âgé, ce qui appelle la prescription d'un antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha 1 (alpha-bloquant), et une hyperactivité de la vessie chez la femme du même âge, que l'on traitera logiquement par un antimuscarinique. L'objectif des guides de pratique clinique, y compris ceux de l'Association européenne d'urologie, est de rationaliser cette prise en charge de façon à apporter aux patients un soulagement plus rapide de leurs symptômes.

«Il est crucial que les hommes qui ont des SBAU reçoivent le traitement adapté à la physiopathologie sous-jacente. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas. En particulier, les hommes qui ont une vessie hyperactive sont souvent traités par des médicaments ciblant la prostate; néanmoins, l'adhésion [des cliniciens] aux recommandations de prise en charge laisse espérer des choix de traitement plus appropriés», souligne le Dr Piotr Radziszewski, vice-président, Département d'urologie, Université de médecine de Varsovie, Pologne. Si les recommandations fournissent des algorithmes tenant compte des tests diagnostiques aptes à révéler les causes des SBAU, le principal critère qui doit faire évoquer une vessie hyperactive est la prédominance de symptômes d'une anomalie du remplissage.

Diagnostic différentiel des troubles du remplissage et des troubles de la vidange

La symptomatologie des troubles du remplissage est essentiellement marquée par l'urgence mictionnelle, la nycturie, la pollakiurie diurne et l'incontinence urinaire. Quant aux problèmes de vidange, ils se traduisent surtout par la faiblesse du jet, la miction par poussée, le retard à la miction, le jet intermittent et le goutte-à-goutte en fin de miction. Cela dit, ces symptômes ne s'excluent pas les uns les autres et le patient atteint principalement d'hyperactivité vésicale peut quand même présenter des difficultés mictionnelles. De plus, aucun de ces groupes de symptômes n'exclut la possibilité

d'une infection urinaire ou d'autres diagnostics tels qu'un cancer, mais ils permettent de rationaliser la prise en charge lorsque les résultats des examens diagnostiques rendent improbables les affections autres qu'une vessie hyperactive et une hypertrophie de la prostate.

Dans les SBAU, l'une des raisons de la tendance à prescrire un alpha-bloquant sans d'abord confirmer que les symptômes sont principalement mictionnels est peut-être que ces agents sont perçus comme étant mieux tolérés que les antimuscariniques.

Évolution des antimuscariniques

Si la toltérodine à libération prolongée (LP) a massivement remplacé l'oxybutynine en raison de sa fréquence d'administration moindre et de sa meilleure tolérabilité, il semble que la solifénacine – un nouvel antimuscarinique – offre une innocuité comparable tout en étant plus efficace. «Il est très important de définir l'antimuscarinique le plus efficace et le mieux toléré car, si ces médicaments sont la pierre angulaire du traitement de la vessie hyperactive, il ne faut pas créer de nouvelles difficultés à nos patients en tentant de soulager leurs symptômes urinaires, fait observer le Dr Matthias Oelke, vice-président, Département d'urologie, École de médecine de Hanovre, Allemagne. Heureusement, il y a des progrès et on voit arriver de nouveaux agents qui ont un très bon profil bénéfice/risque.»

Au vu des données cliniques, la solifénacine semble maintenant l'emporter sur la toltérodine LP. À la suite de l'étude clé STAR (*Solifenacin OD and Tolterodine ER 4 mg OD as an Active comparator in a Randomised trial*) (Chapple et al. *Eur Urol* 2005;48:464-70), plusieurs essais ont objectivé un taux élevé de soulagement des symptômes s'accompagnant d'un faible taux d'effets indésirables importants. Lors de l'étude STAR, 1177 patients ont été randomisés en vue de recevoir, selon un protocole prospectif et à double insu, 5 mg de solifénacine ou 4 mg de toltérodine LP, une fois par jour. Après 4 semaines, les patients insatisfaits du soulagement obtenu pouvaient demander une augmentation de la dose. Chez les patients du groupe solifénacine qui l'ont fait, on a porté la dose à 10 mg une fois par jour, tandis que chez ceux du groupe toltérodine, l'augmentation était

fictive étant donné que l'administration de doses supérieures n'est pas autorisée.

Après 12 semaines, la solifénacine était associée à une plus grande efficacité pour un large ensemble de paramètres, dont le nombre d'épisodes d'urgence mictionnelle, d'incontinence d'urgence et d'incontinence de tout type, le nombre de protections utilisées et le volume par miction. Au total, 48 % des sujets sous solifénacine ont demandé une augmentation de la dose vs 51 % des sujets sous toltérodine. Même si les hommes ne formaient que 15 % de l'effectif, les résultats relatifs à l'efficacité étaient similaires sans égard au sexe. Comme lors d'autres essais sur les antimuscariniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient la sécheresse de la bouche, la constipation et une vision trouble, mais le taux et la sévérité des effets indésirables étaient peu importants et semblables dans les deux groupes. Contrairement à l'oxybutynine, qui est associée à un taux d'effets indésirables modérés à sévères pouvant dépasser 20 %, les deux antimuscariniques ont montré une tolérabilité raisonnable : même pour la sécheresse buccale peu sévère – effet indésirable le plus fréquent – le taux n'a pas dépassé 18 % pour les deux agents. Quant au taux de sécheresse buccale sévère, il était de 1,7 % dans le groupe solifénacine – d'après l'analyse de données groupées, ce qui tient donc compte du taux légèrement supérieur observé à la dose plus élevée – et de 1,5 % dans le groupe toltérodine. Moins de 0,5 % des patients des deux groupes ont souffert de constipation sévère et aucun n'a signalé de vision trouble sévère.

«Avec la commercialisation d'antimuscariniques à prise monoquotidienne relativement bien tolérés, nous sommes plus à même d'améliorer substantiellement la qualité de vie des patients ayant une vessie hyperactive», soutient le Dr Oelke. Cela, ajoute-t-il, accentue encore davantage l'importance de faire appel à un antimuscarinique en première intention lorsque le tableau de symptômes aiguille vers un diagnostic de vessie hyperactive plutôt que vers d'autres causes de SBAU.

Résultats de l'étude SUNRISE

Lorsqu'on a comparé la solifénacine à un placebo dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu subséquent, l'antimuscarinique a affiché un profil d'efficacité et d'innocuité similaire. Lors de l'étude SUNRISE (*Solifenacin in the treatment of UrgeNcy symptoms of OAB in a RISing dose, randomized, placebo-controlled, double-blind, Efficacy trial*) d'une durée de 16 semaines, 863 patients ayant des symptômes de vessie hyperactive depuis au moins 3 mois ont été randomisés en vue de recevoir 5 mg de solifénacine ou un placebo (Cardozo et al. *BJU Int* 2008;102:1120-7). Ici encore, les patients pouvaient demander une augmentation de la dose après 8 semaines s'ils étaient insatisfaits du soulagement obtenu jusque-là. Le cas échéant, on a porté la dose à 10 mg dans le groupe sous

traitement actif et on l'a fictivement augmentée dans le groupe sous placebo. Au chapitre du paramètre d'évaluation principal, à savoir la variation du nombre d'épisodes sévères d'urgence mictionnelle par 24 heures par rapport au nombre constaté au départ, la réduction moyenne obtenue sous solifénacine était très significativement supérieure (-2,6 vs -1,8; $p < 0,001$). Qui plus est, la différence entre les deux groupes sur ce point est devenue significative dès le 3^e jour de traitement. Après 8 semaines, 46,5 % des patients sous traitement actif avaient réclaté une augmentation de la dose vs 65,8 % de ceux sous placebo.

Autre point particulièrement important si l'on veut encourager l'utilisation d'un antimuscarinique en première intention chez les patients ayant des symptômes de vessie hyperactive, le traitement était bien toléré. L'analyse des effets indésirables sans égard à leur degré de sévérité a mis en évidence un taux significativement plus élevé de sécheresse de la bouche (15,8 % vs 2,7%; $p < 0,001$) et de constipation (6,9 % vs 2,2%; $p = 0,012$) sous solifénacine, mais ces manifestations étaient presque toutes d'intensité légère dans les deux groupes. Aucune différence significative n'a par ailleurs été relevée pour la vision trouble (0,8 % vs 0,9 %) ni pour le taux d'abandon en raison d'effets indésirables (3,6 % vs 2,7 %). Dans cette étude également, les données d'innocuité sur la solifénacine ont été groupées. Moins d'effets indésirables ont été observés à la plus faible dose (5 mg).

«L'un des avantages de l'arrivée d'un médicament à une prise par jour bien toléré, c'est qu'il nous permet d'accroître les chances d'observance et, partant, celles d'une issue satisfaisante», note le Dr Oelke. Un traitement bien toléré peut être particulièrement crucial chez le patient âgé plus susceptible de souffrir d'hyperactivité vésicale, poursuit-il, du fait de la fréquente intrication des pathologies dans ce groupe.

Résumé

En présence de SBAU, le clinicien doit réaliser une série adéquate d'exams afin d'exclure un problème médical aigu tel qu'une infection urinaire ou un trouble chronique comme une hypertrophie de la prostate. Un bilan raisonnable comprend des analyses d'urines, un toucher rectal, un dosage de l'antigène spécifique de la prostate et la tenue d'un journal des mictions. Lorsque les SBAU ne sont pas expliqués autrement et qu'il y a prédominance de symptômes d'anomalie du remplissage, il convient de prescrire un antimuscarinique en première intention sans égard au sexe. Chez l'homme dont les symptômes persistent, il est approprié d'ajouter un alpha-bloquant à l'antimuscarinique plutôt que de remplacer un agent par l'autre étant donné la fréquente coexistence d'une autre affection. Pour la même raison, l'ajout d'un antimuscarinique pourrait être approprié dans le cas où on a fait appel à un alpha-bloquant en première intention. L'introduction d'antimuscariniques à prise monoquotidienne bien tolérés peut faciliter cette démarche. □

Pour obtenir la version informatisée de cette publication et, s'il y a lieu, des diapositives connexes, visitez le site www.mednet.ca/2011/pp11-078f.

© 2011 Réseau d'éducation médicale Canada inc. Tous droits réservés. Presse prioritaireSM est un service indépendant de journalisme médical qui fait le point, à des fins éducatives, sur les opinions professionnelles exprimées lors de congrès médicaux et scientifiques du monde entier donnant droit à des crédits de formation et/ou publiés dans des revues médicales dotées d'un comité de lecture. Les vues exprimées sont celles des participants et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire. La distribution de la présente publication éducative est possible grâce au financement de l'industrie en vertu d'un accord écrit qui garantit l'indépendance. Tout traitement mentionné dans la présente publication doit être utilisé conformément aux renseignements posologiques en vigueur au Canada. Aucune allégation ou recommandation n'y est faite quant aux produits, aux utilisations ou aux doses à l'étude. Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit ni être distribuée sans le consentement écrit de l'éditeur. L'information contenue dans la présente publication n'est pas destinée à justifier à elle seule les soins à prodigier à quiconque. Notre objectif est d'aider les médecins et les autres professionnels de la santé à mieux comprendre les tendances actuelles de la médecine. Nous aimerions avoir vos commentaires.

Réseau d'éducation médicale Canada inc. 132, chemin de l'Anse, Vaudreuil (Québec) J7V 8P3

PP11-078F DL

