

Anticholinergiques et hyperactivité vésicale

Abdelmounaim Qarro, MD; Mohammed Asseban, MD; Khalil Bazine, MD; Mohammed Najoui, MD; Jamaledine Samir, MD; Youssef Ouhbi, MD; Amoqrane Beddouch, MD; Mohammed Lezrek, MD; Mohammed Alami, MD

Service d'urologie, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

Cite as: *Can Urol Assoc J* 2014;8(1-2):e36-43. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1450>
Published online January 14, 2014.

Résumé

L'hyperactivité vésicale (HAV) (*overactive bladder* [OAB]) se caractérise par une urgenterie, avec ou sans incontinence urinaire, associée à une pollakiurie diurne (> 8 épisodes) et à une nycturie (> 1 épisode). Elle touche 27 % des hommes et 43 % des femmes de plus de 40 ans. Elle a d'importantes répercussions sur les activités quotidiennes ainsi que sur le profil psychologique et sexuel. Elle résulte d'une contraction anormale du détrusor liée à une stimulation de certains récepteurs muscariniques. Il existe cinq sous-types de récepteurs muscariniques (M1, M2, M3, M4 et M5) situés dans la vessie, mais aussi dans d'autres organes : le cerveau, les yeux, les ganglions sympathiques, les glandes salivaires et le cœur. Même si les récepteurs M2 sont les plus nombreux, ce sont essentiellement les récepteurs M3 qui interviennent dans la contraction vésicale. Les anticholinergiques constituent la pierre angulaire du traitement de cette affection. Plusieurs molécules sont actuellement sur le marché, mais jusqu'à présent, aucun médicament n'exerce d'action sélective sur la vessie. De plus, ils ont tous des effets secondaires. Il est possible d'en atténuer l'intensité en amorçant un traitement progressif à raison de faibles doses croissantes.

Introduction

L'hyperactivité vésicale (HAV) (*overactive bladder* [OAB]) se caractérise par une urgenterie, avec ou sans incontinence urinaire, associée à une pollakiurie diurne (> 8 épisodes) et à une nycturie (> 1 épisode)¹. Elle touche 27 % des hommes et 43 % des femmes de plus de 40 ans, soit environ 17 % de la population des États-Unis². Les coûts directs et indirects de cette pathologie s'élèvent à 12 milliards de dollars (américains)³. L'hyperactivité vésicale a des répercussions importantes sur la qualité de vie, car elle perturbe les activités quotidiennes, la qualité du sommeil, l'estime de soi

ainsi que le profil psychologique et sexuel⁴. Les anticholinergiques sont les médicaments les plus utilisés pour traiter cette affection, mais ils n'exercent pas d'action sélective sur la vessie et entraînent des effets secondaires touchant les autres organes, ce qui en limite l'utilisation⁵.

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale

L'HAV est définie comme un syndrome clinique et doit être distinguée de l'hyperactivité détrusorienne, qui se traduit sur le plan urodynamique par des contractions non inhibées du détrusor survenant lors d'un faible remplissage vésical. En effet, l'urètre et la vessie constituent une unité fonctionnelle régie par le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) ainsi que par des facteurs de régulation locaux. Le détrusor est richement innervé de fibres cholinergiques (racines S2-S4). Même si les sous-types M2 sont les plus nombreux (M2 / M3 = 2), ce sont les récepteurs M3 qui sont essentiellement responsables de la contraction vésicale par l'hydrolyse des phosphoinositides^{6,7}. L'analyse moléculaire a révélé l'existence de cinq gènes de récepteurs muscariniques chez le rat et l'homme. Ils correspondent aux cinq sous-types M1-M5⁸. Chaque sous-type est présent dans un ou plusieurs organes (tableau 1). La physiopathologie de l'hyperactivité vésicale est incertaine, mais plusieurs théories coexistent.

Théorie myogène

La théorie myogène a été établie pour la première fois par Brading, en 1997. Elle postule que l'altération des propriétés des cellules musculaires du détrusor est une condition nécessaire à la production d'une contraction involontaire du détrusor. Cette contraction cause une augmentation instable de la pression mictionnelle¹¹, ce qui peut entraîner une ischémie périodique de la vessie susceptible d'endommager des neurones intrinsèques de la paroi vésicale et de provo-

Tableau 1. Cinq sous-types de récepteurs muscariniques présents dans un ou plusieurs organes chez le rat et l'homme

M1	Cerveau (cortex, hippocampe), ganglions sympathiques et glandes. Son inhibition peut entraîner des troubles cognitifs et une perte de mémoire.
M2	Cœur, muscle lisse, cerveau. Son inhibition peut provoquer une prolongation de l'intervalle QT, ce qui risque d'entraîner de l'arythmie et de la tachycardie.
M3	Muscle lisse, glandes et cerveau. Son inhibition peut entraîner une sécheresse buccale, de la constipation et des troubles de la vision.
M4	Cerveau. Son inhibition peut entraîner des troubles cognitifs.
M5	Hippocampe et autres zones du cerveau (substance grise), œil. Son inhibition peut entraîner des troubles cognitifs ⁸⁻¹⁰ .

quer des altérations secondaires des propriétés du muscle lisse^{12,13}. Ces changements peuvent augmenter l'excitabilité et les connexions électriques entre les cellules. Une contraction locale dans n'importe quelle partie du détrusor se propage dans la paroi vésicale et occasionne une contraction myogène coordonnée de toute la vessie. En somme, la dénervation partielle du détrusor peut accroître la sensibilité de ce dernier aux neurotransmetteurs et augmenter ainsi la réponse à la stimulation¹⁴⁻¹⁶.

Théorie neurogène

La théorie neurogène souligne le rôle de l'altération des voies inhibitrices centrales dans le cerveau et la moelle épinière ou la sensibilisation des terminaisons afférentes périphériques dans la vessie. Cela peut déclencher les réflexes mictionnels primitifs à l'origine de l'HAV et occasionner des lésions cérébrales susceptibles d'induire l'HAV en supprimant l'inhibition de la régulation suprapontique. De plus, les lésions des voies axonales dans la moelle épinière entraînent une émergence des réflexes mictionnels primitifs déclenchés par les neurones afférents des fibres C¹⁷. Ces causes neurogènes peuvent être observées chez des patients aux prises avec la sclérose en plaques, un accident vasculaire cérébral ou la maladie de Parkinson⁶.

Théorie de l'autonomie vésicale

Selon cette théorie, le détrusor se compose de « modules », soit de zones musculaires circonscrites qui sont actives durant la phase de remplissage du cycle mictionnel. Ces modules peuvent être régulés par le plexus myovésical périphérique, formé de ganglions intramuraux et de cellules interstitielles. Il peut y avoir synchronisation de l'activité entre les modules, qui peut se propager par l'entremise des nerfs intramuraux, des réseaux de cellules interstitielles ou des cellules musculaires. Les chercheurs soupçonnent que

l'hyperactivité détrusorienne résulte d'une expression symptomatique exagérée de l'activité autonome périphérique par suite d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition des modules du muscle lisse^{18,19}.

Anticholinergiques

Les antagonistes des récepteurs muscariniques ou les anti-muscariniques, aussi appelés « anticholinergiques », constituent la pierre angulaire du traitement de l'hyperactivité vésicale. Ils inhibent l'excitation des récepteurs muscariniques postjonctionnels (M2, M3) dans le détrusor, ce qui se traduit sur le plan clinique par une diminution de l'urgenterie, de la pollakiurie et de l'incontinence urinaire. Sur le plan urodynamique, il s'ensuit une augmentation de la capacité et de la compliabilité vésicales ainsi qu'une diminution de la pression urétrale maximale et du résidu postmictionnel. Outre leur action sur le détrusor, les anticholinergiques agissent également sur d'autres organes, ce qui explique leurs effets secondaires²⁰. Ils comprennent les médicaments anticholinergiques purs (p. ex. : flavoxate, oxybutynine, tolterodine, chlorure de trospium, succinate de solifénacine, darifénacine et fumarate de fésotérodine) et d'autres médicaments qui atténuent les symptômes d'HAV (p. ex. : bromure de propanthéline, propivéline et antidépresseurs).

Flavoxate

Le flavoxate (Urispas, 100 mg et 200 mg) est le premier anticholinergique et antispasmodique à avoir été homologué en 1970 par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis pour traiter les symptômes d'HAV. Ce médicament exerce une action antagoniste modérée au calcium. Il peut aussi inhiber la phosphodiesterase par son action anesthésique locale et son effet anticholinergique modéré²¹. La posologie pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans est de 1 comprimé de 200 mg, 3 par jour. L'ingestion d'un quatrième comprimé avant le coucher est indiquée lorsque les symptômes surviennent également la nuit. Le flavoxate doit être pris avec précaution par les personnes qui actionnent des machines ou qui conduisent un véhicule, car il peut causer de la somnolence, des étourdissements et des troubles de la vision. Ses effets secondaires comprennent notamment la sécheresse buccale, la constipation et la vision embrouillée²². Il est contre-indiqué en cas de lésions obstructives pyloriques ou duodénales, d'achalasia, d'iléus, d'hémorragie gastrointestinale ou de glaucome à angle fermé. En raison de la présence de lactose, ce médicament est également contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase. Aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été signalé à ce jour. Toutefois, le suivi des femmes enceintes ou qui allaitent et qui ont été exposées

au flavoxate est insuffisant pour exclure tout risque. Il est déconseillé de prescrire du flavoxate pendant la grossesse et l'allaitement^{23,24}.

Chlorhydrate d'oxybutynine

C'est une amine tertiaire qui a pour métabolite actif la N-déséthoxybutynine responsable de l'effet thérapeutique attribuable à son action antimuscarinique, antispasmodique, anesthésique et antihistaminique. Largement utilisée depuis 1975, cette molécule est la plus étudiée dans cette catégorie d'antimuscariniques. Elle a plus d'affinité pour les récepteurs M1 et M3 que pour le récepteur M2. Elle est métabolisée dans le foie et l'intestin grêle, mais pas dans le côlon. Elle est essentiellement métabolisée par CYP3A4, une isoenzyme qui est aussi présente dans la paroi intestinale. Les comprimés oraux comprennent des formules à libération immédiate (Ditropan, Sanofi-aventis) ou à libération prolongée (prise quotidienne) (Ditropan XL)²⁵⁻²⁷. Stohrer a signalé une amélioration de la capacité vésicale de 164 ml à 298 ml, avec diminution de la pression détrusorienne maximale de 68,6 cm H₂O à 43 cm H₂O chez des patients présentant une hyperactivité détrusorienne²⁸. D'autres formules d'oxybutynine permettent de limiter les effets secondaires ; c'est notamment le cas de la formule à libération prolongée (prise quotidienne), du timbre cutané, du gel topique, du suppositoire et du médicament en instillation intravésicale²⁵⁻²⁷. L'essai aléatoire à double insu OPERA a permis d'étudier, pendant 12 semaines, l'efficacité de l'oxybutynine à libération prolongée (10 mg) auprès de 790 femmes. Les chercheurs ont observé une réduction des épisodes d'incontinence urinaire de 72 %, et de la pollakiurie de 28 %. Cependant, 30 % des femmes ont signalé de la sécheresse buccale, et 6 % de la constipation²⁹.

Timbre cutané

Homologué par la FDA en 2003, le timbre cutané (Kentera, Oxytrol 3,9 mg, Watson)³⁰⁻³³ possède une courte demi-vie de 2 heures. Avec la prise orale, le métabolisme réduit la biodisponibilité de l'oxybutynine à 6 % lors du premier passage, ce qui entraîne des taux élevés de N-déséthoxybutynine et des effets anticholinergiques. Par contre, l'oxybutynine transcutanée (timbre toutes les 3 à 4 semaines) possède une biodisponibilité de 80 % et un faible taux de N-déséthoxybutynine³². Elle a une affinité pour les récepteurs M1, M2, M3 et M4. L'application cutanée permet de court-circuiter le métabolisme au niveau de l'intestin grêle et du foie et réduit la formation de N-déséthoxybutynine, ce qui préserve l'oxybutynine non métabolisée dans la circulation sanguine et augmente sa biodisponibilité³². Un timbre cutané libérant 3,9 mg/jour produit des taux d'oxybutynine plasmatisque équivalents à ceux d'un comprimé à libération prolongée de 10 mg/j. Le timbre cutané comporte de nombreux avantages : il réduit

le métabolisme présystémique, diminue l'exposition à la N-déséthoxybutynine et permet une libération continue atténuant les fluctuations de taux plasmatiques.

Dmochowski et coll. ont signalé que la prise d'oxybutynine sous forme de timbre cutané (3,9 mg/j) pendant 12 semaines permet de réduire les épisodes d'incontinence urinaire de 61 % et la pollakiurie de 19 %. Cependant, 4 % des patientes ont fait état de sécheresse buccale et 14 % ont signalé l'apparition de prurit à l'emplacement du timbre³³.

Gel topique

Le gel topique (OTG) (Gelnique 1 g, Watson) est une formule à base d'oxybutynine administrée par voie transdermique. Il est homologué par la FDA depuis janvier 2009. Il s'agit d'un gel inflammable à usage unique qui s'applique sur le ventre, la partie supérieure du bras, l'épaule ou la cuisse. Il doit être appliqué une fois par jour, mais jamais au même endroit deux jours d'affilée. Il se conserve à la température ambiante loin de la chaleur ou de l'humidité^{34,35}. Il a une affinité pour les récepteurs M1, M2, M3 et M4. Une étude aléatoire à double insu avec placebo a été réalisée dans 76 cliniques aux États-Unis auprès de 789 patients de plus de 18 ans (704 femmes [89, 2 %] et 85 hommes), dont la moyenne d'âge était de 59 ans. Parmi les patients, 389 ont reçu un gel topique de chlorure d'oxybutynine et 400 ont reçu un placebo 1 fois par jour pendant 12 semaines. L'urgenterie a diminué de façon notable dans le groupe ayant reçu le gel topique, comparativement au groupe ayant reçu le placebo (-3,0 contre -2,5 par jour, $p < 0,0001$). La pollakiurie a diminué (-2,7 par jour, $p = 0,0017$) et le volume uriné a augmenté sensiblement dans le groupe ayant reçu le gel topique, comparativement au groupe ayant reçu le placebo. La sécheresse buccale a été plus fréquemment observée dans le groupe ayant reçu le gel topique que dans le groupe ayant reçu le placebo (6,9 % contre 2,8 %). Les réactions au site d'application étaient de l'ordre de 5,4 % dans le groupe ayant reçu le gel topique et de 1 % dans le groupe ayant reçu le placebo. L'oxybutynine en gel topique est bien tolérée et constitue une solution de rechange intéressante aux antimuscariniques oraux pour le traitement de l'HAV³⁵.

Suppositoires

Une étude rétrospective a porté sur 25 patientes aux prises avec une HAV qui ne toléraient pas les anticholinergiques oraux et qui ont reçu de l'oxybutynine en suppositoire. Chaque suppositoire contenait 5 mg d'oxybutynine. Au début de l'étude, les patientes ont appliqué un suppositoire deux fois par jour. La dose totale était de 5 à 20 mg. Neuf patientes (36 %) ont connu une amélioration significative de plus de 50 %, et 3 patientes (12 %) une amélioration légère. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la sécheresse

buccale (48 %) et la constipation (14,3 %). L'oxybutynine en suppositoire est une bonne solution de rechange pour les patients qui ne tolèrent pas les anticholinergiques oraux³⁶.

Instillation endovésicale

L'oxybutynine peut aussi être administrée par instillation endovésicale. L'effet est comparable à celui de l'administration par voie orale, mais les effets secondaires sont moindres. La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 mg d'oxybutynine diluée dans 10 ml à 30 ml de sérum salé³⁷. Lehtoranta et coll. ont décelé une amélioration clinique de 55 % à 90 % chez des patients traités pour HAV à la suite de l'administration d'oxybutynine par instillation endovésicale³⁸.

L-tartrate de toltérodine

Homologué par la FDA en 1998, le L-tartrate de toltérodine (Detrol IR 1 mg et 2 mg, Detrol LA 2 mg et 4 mg, Pfizer, Détrusitol) est un anticholinergique qui agit sur les récepteurs M1, M2, M3 et M5, mais dont l'action sélective porte davantage sur la vessie et moins sur les glandes salivaires^{39,40}. Sa demi-vie est courte : de deux à trois heures, avec un premier passage hépatique important. Il est métabolisé dans le foie par CYP2D6 en 5-hydroxyméthyl, un métabolite actif. Il est commercialisé sous forme de médicaments à libération immédiate (administrés 2 fois par jour) (Detrol, Détrusol) et de médicaments à libération prolongée (administrés 1 fois par jour) (Detrol LA : 2 mg et 4 mg, Détrusol XL), ces derniers offrant une efficacité et une tolérabilité supérieures en raison de l'atténuation de la sécheresse buccale⁴¹. Il a pour effets secondaires la sécheresse buccale, la constipation et la vision embrouillée, et est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé³⁹. Les essais ACET (*Antimuscarinic Clinical Effectiveness Trials*) sont 2 essais aléatoires réalisés auprès de 1 289 participants atteints d'HAV qui ont reçu soit 2 mg ou 4 mg (1 fois/j) de toltérodine à libération prolongée, soit 5 mg ou 10 mg (1 fois/j) d'oxybutynine à libération prolongée pendant 8 semaines. Au terme de l'étude, on a constaté une amélioration chez 60 % des patients du groupe ayant reçu 2 mg de toltérodine, 70 % des patients du groupe ayant reçu 4 mg de toltérodine, 59 % des patients du groupe ayant reçu 5 mg d'oxybutynine et 60 % des patients du groupe ayant reçu 10 mg d'oxybutynine⁴². Des essais aléatoires avec placebo comme OPERA (*Overactive Bladder Performance of Extended Release Agents*) et OBJECT (*Overactive Bladder Judging Effective Control and Treatment*) ont confirmé cette efficacité^{42,43}.

Chlorure de trospium

Le chlorure de trospium (Ceris 20 mg, Madaus, Sanctura 20 mg, Sanctura XR 60 mg, Allergan) est connu sous le nom

de Benziloyloxy-3 spiro[azonia-8 bicyclo[3.2.1]octane-8:1'-pyrrolidinium]. La synthèse et l'activité pharmacologique de cette molécule ont été décrites en 1966⁴⁴. Le chlorure de trospium a été commercialisé pendant de nombreuses années en Allemagne sous les noms de Spasmo-Lyt, d'Uroplex et de Spasmo-Urgénine. Il a été homologué aux États-Unis en 2004 sous le nom de Sanctura Esprit Indevus. Il s'agit d'un ammonium quaternaire non sélectif des récepteurs muscariniques, mais aussi des ganglions. Il agit sur les récepteurs M1, M2, M3, M4 et M5^{45,46}. Il est suffisamment hydrophile pour être éliminé par les reins et la vessie sous une forme non métabolisée. Il a une faible biodisponibilité et traverse peu la barrière hémato-encéphalique, contrairement aux anticholinergiques lipophiles comme l'oxybutynine et la toltérodine, tout en ayant peu d'effets secondaires d'ordre cognitif. Il a pour effets secondaires la sécheresse buccale, la constipation, les troubles de la vision et la tachycardie, avec une réduction de 10 ms à 40 ms de l'intervalle QT visible à l'électrocardiogramme. Une surveillance par électrocardiogramme s'impose chez les sujets âgés et traités pendant une longue durée. Le chlorure de trospium est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé^{45,44}. La posologie usuelle est de 20 mg, 2 fois par jour, pris au moins 1 heure avant les repas ou à jeun. Pour les formulations à libération prolongée, la posologie recommandée est de 60 mg/jour à raison d'une prise unique. Cette dose doit être réduite de 50 % en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients âgés de plus de 75 ans⁴⁴. Une étude a porté sur 329 patients ayant reçu du chlorure de trospium ou un placebo pendant 12 semaines. Le volume uriné moyen a augmenté de 9,4 ml dans le groupe ayant reçu le placebo et de 35,6 ml dans le groupe ayant reçu du chlorure de trospium⁴⁷. Zinner et coll. ont signalé, chez des patientes traitées au moyen de 20 mg de chlorure de trospium administré 2 fois par jour pendant 12 semaines, une réduction des épisodes d'incontinence urinaire de 59 % et de la pollakiurie de 19 %. De la sécheresse buccale et de la constipation ont été signalées respectivement chez 35 % et 21 % des patientes⁴⁸. Le chlorure de trospium a été comparé à l'oxybutynine dans le cadre d'une étude aléatoire multicentrique à double insu. On a décelé une nette amélioration de la capacité et de la compliance vésicales ainsi qu'une diminution marquée de la pression urétrale maximale pour les deux agents. Par ailleurs, peu d'effets secondaires ont été signalés dans le groupe traité par le chlorure de trospium⁴⁵.

Succinate de solifénacine

Homologué par la FDA en 2004, le succinate de solifénacine (Vesicare 5 mg, 10 mg Astellas) est un antimuscarinique sélectif des récepteurs M1 et M3. Des études réalisées chez l'animal ont démontré que la sélectivité du succinate de solifénacine pour la vessie par rapport aux glandes salivaires était supérieure à celle de la toltérodine, de l'oxybutynine,

la darifénacine et de l'atropine⁴⁶. Le succinate de solifénacine est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4. L'interaction avec des médicaments inhibiteurs de cette isoenzyme est donc possible²⁴. La posologie initiale est de 5 mg/j, avec ou sans aliments, et peut être augmentée à 10 mg si le médicament est bien toléré. La posologie quotidienne doit être limitée à 5 mg en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, d'insuffisance hépatique de niveau B sur l'échelle Child-Pugh ou de prise d'inhibiteurs du cytochrome P450 (p. ex. : kétoconazole, itraconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycine et néfazodone). Cardozo et coll. ont observé une réduction de l'incontinence urinaire de 61 % et de la pollakiurie de 20 % chez des patientes ayant reçu 5 mg/jour de succinate de solifénacine pendant 12 semaines. Cette diminution était de l'ordre de 52 % et de 22 % chez les patientes ayant reçu 10 mg/jour de succinate de solifénacine⁴⁹. L'efficacité à long terme a été démontrée dans une étude réalisée pendant 52 semaines auprès de 1 637 patients atteints d'HAV. L'efficacité a été observée dans 74 % des cas, et la tolérabilité dans 85 % des cas⁵⁰.

Darifénacine

Mis au point en 2003 et commercialisé aux États-Unis et en Europe, puis en Grande Bretagne, le darifénacine (ENABLEX 7,5 mg et 15 mg, EMSELEX 7,5 mg et 15 mg, Novartis) a obtenu l'homologation de la FDA pour le traitement de l'HAV en décembre 2004. Il s'agit d'une amine tertiaire antagoniste des récepteurs muscariniques qui possède une grande affinité pour les sous-types M3^{51,52}. Elle est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4²⁴. La posologie initiale est de 7,5 mg (1fois/j), avec ou sans aliments. Après 2 semaines, cette dose peut être augmentée à 15 mg (1x/j), si le médicament est bien toléré. Une posologie maximale de 7,5 mg est recommandée en cas d'insuffisance hépatique ou de prise d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4⁵³. Le darifénacine est cinq fois plus sélectif pour M3 que pour M1. Sa sélectivité est équivalente à celle de l'atropine pour l'iléon et la vessie et six fois inférieure pour les glandes salivaires⁵⁴. Chapple et coll. ont fait état d'une réduction de l'incontinence urinaire et de la pollakiurie de 68 % et de 17 %, respectivement, pour une posologie de 7,5 mg par jour, et de 77 % et de 17 %, respectivement, pour une posologie de 15 mg/jour. La sécheresse buccale et la constipation ont été signalées par 20% et 15% des patients respectivement, pour une dose de 7,5 mg par jour, et par 35% et 21% des patients pour une posologie de 15mg/j⁵⁵.

Fumarate de fésotérodine

Homologué par la FDA en 2008, le fumarate de fésotérodine (Toviaz 4 mg et 8 mg, Pfizer) est un agent antimuscarinique

oral non sélectif. Il agit sur les récepteurs M1, M2, M3 et M5. Il est rapidement et largement converti par des estérases non spécifiques à son métabolite actif 5-hydroxyméthyl (5-HMT), qui est aussi un métabolite actif de la toltérodine. Ce métabolite actif est transformé en métabolite inactif par CYP3A4 et CYP2D6 et excrété sous une forme inchangée dans les urines. La posologie maximale du fumarate de fésotérodine doit être de 4 mg en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2D6 (p. ex. : atazanavir, clarithromycine, indinavir, ritonavir, itraconazole, kétocozazole, néfazodone, nelfinavir). L'administration de fumarate de fésotérodine en association avec des inducteurs du CYP3A4 (p. ex carbamazépine, rifampicine, phénobarbital) n'est pas recommandée. Le fumarate de fésotérodine doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La posologie initiale est de 4 mg/j et peut être augmentée à 8 mg ou à 12 mg/j en fonction de la réponse du patient, la posologie à 8 mg/j [4] offrant de meilleurs résultats. L'efficacité supérieure du fumarate de fésotérodine à raison de 8 mg, par rapport à la toltérodine à libération prolongée, a été démontrée par la première étude FACT. Cette étude a été réalisée auprès de 1 697 patients atteints d'HAV depuis plus de 3 mois. L'incontinence urinaire s'est améliorée chez 64 % des patients du groupe traité par 8 mg de fumarate de fésotérodine, contre 57 % pour le groupe traité par 4 mg de toltérodine à libération prolongée. Le fumarate de fésotérodine est bien toléré, la sécheresse buccale étant la cause la plus fréquente de l'arrêt du traitement⁵⁶.

Imidafénacine

L'imidafénacine (Staybla cp 0,1 mg [Ono] et Uritos cp 0,1 mg [Kyorin]) est un nouvel antimuscarinique homologué pour traiter l'HAV au Japon en novembre 2010. Elle exerce une action sélective sur les récepteurs M3 et M1 et améliore l'urgenterie ainsi que la pollakiurie. Elle a peu d'effets secondaires tels que la sécheresse buccale. Yokoyama a publié les résultats d'une étude aléatoire à double insu avec placebo de phase 3 réalisée dans 158 centres de santé au Japon. Les patients ont été répartis en deux groupes. Le groupe 1 a reçu 0,1 mg d'imidafénacine 2 fois par jour pendant 12 semaines et le groupe 2 a reçu un placebo. On a noté une diminution de la pollakiurie ($11,22 \pm 2,17$ contre $14,45 \pm 2,85$), de la nycturie ($p = 0,029$), de la diurèse nocturne ($p = 0,0053$) et de la quantité d'urine produite pendant la nuit dans le groupe traité par l'imidafénacine par rapport au groupe qui a reçu le placebo. Il a été conclu que l'imidafénacine diminue la pollakiurie, la nycturie et la polyurie nocturne⁵⁷.

Bromure de propanthéline

Le bromure de propanthéline (Pro-Banthine 15 mg et 30 mg) est une amine quaternaire qui exerce une action antimusca-

rinique et un blocage ganglionnaire. Il doit être administré à raison de 7,5 mg à 30 mg de 3 à 5 fois par jour, à jeun. Il a été indiqué initialement pour le traitement de l'ulcère gastrique, de l'hyperhidrose et de l'HAV. Cependant, dans le cadre d'une étude aléatoire multicentrique à double insu, aucune différence n'a été relevée comparativement au placebo. Des interactions médicamenteuses ont été observées avec la digoxine, les antidépresseurs, la mépéridine, la chlorpromazine et les corticostéroïdes. Les effets secondaires sont la sécheresse buccale, la constipation et la vision embrouillée. L'administration de bromure de propanthéline est contre-indiquée en présence d'un glaucome à angle fermé²³.

Propivérine

La propivérine (detrunorm 15 mg, miconorm 15 mg) est une amine tertiaire, comme l'oxybutynine, à double action anticholinergique et anticalcique. Des essais cliniques contrôlés ont confirmé son efficacité égale à celle de l'oxybutynine, avec moins de xérostomie, mais ces études s'échelonnaient sur de courtes durées⁵⁸. Dans le cadre d'une étude portant sur 221 patients âgés de plus de 18 ans, répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou 20 mg de propivérine 1 fois par jour pendant 12 semaines, l'urgenterie a diminué de façon importante dans le groupe traité par la propivérine comparativement au groupe qui a reçu le placebo (46,0 % contre 31,3 %, $p = 0,005$)⁵⁹.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques, tels que l'imipramine (Tofranil) ou la doxépine (Sinequan, Adapin), sont parfois utilisés dans le traitement de l'HAV, mais leur mécanisme exact n'est pas clair. Ils exercent une action neurologique centrale de type antidépresseur par l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, mais aussi une action anticholinergique centrale et périphérique. Dans l'appareil urinaire, ils exercent une action anticholinergique induisant une relaxation du détrusor et une action alpha-adrénergique favorisant la contraction du sphincter urétral. L'imipramine a été largement utilisée en clinique pour traiter l'HAV. Elle peut être utilisée à raison de 1 à 3 comprimés de 10 mg ou de 25 mg, avec de bons résultats chez l'adulte souffrant d'algies rebelles. Toutefois, elle entraîne de nombreux effets secondaires cardiovasculaires (hypotension orthostatique et arythmie), outre ceux qui sont associés aux anticholinergiques, ce qui limite sa prescription pour cette indication^{21,22}.

La majorité de ces anticholinergiques ont pour principale contre-indication le glaucome à angle fermé. Ainsi, une consultation ophtalmologique est souhaitable avant d'entreprendre le traitement, surtout dans le cas des sujets âgés proposés pour un traitement de longue durée. Les

anticholinergiques doivent aussi être introduits à raison de doses progressives afin de diminuer leurs effets secondaires souvent responsables de l'arrêt du traitement.

Associé aux anticholinergiques, le traitement comportemental peut augmenter les chances de succès. Il comprend le renforcement de la musculature périnéale, la rééducation vésicale et l'amélioration de l'hygiène de vie (arrêt du tabagisme, soulagement de la constipation, diminution de la consommation de café, d'alcool, d'apports liquidiens acides ou basiques deux heures avant le coucher et perte de poids)⁶⁰. Il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les mictions pour supprimer l'urgenterie. Les exercices de relâchement des muscles du plancher pelvien peuvent entraîner une réduction de l'activité du plancher pelvien et, par voie réflexe, atténuer les symptômes d'urgenterie⁶⁰.

Des recherches portent actuellement sur d'autres médicaments, tels que les agonistes bêta-2 adrénergiques et bêta-3 adrénergiques (mirabegron, isotproténol)⁶¹ et les antagonistes des neurokinines, des neuropeptides largement impliqués dans le SNC et périphérique. Certaines études ont démontré la présence de récepteurs de NK2 dans le détrusor qui peuvent jouer un rôle dans l'HAV⁶². Les médicaments qui ouvrent les canaux potassiques (p. ex. : pinacidil, cromakalim et nocorandil) agissent sur la relaxation du muscle lisse. Ils diminuent l'excitabilité membranaire en agissant sur ces canaux dans la membrane cellulaire⁶³ et neutralisent le NGF, une protéine qui induit la différenciation et la survie des neurones. Les taux de NGF sont 10 fois plus élevés en cas d'HAV. L'application intrathécale d'AC anti-NGF permet de supprimer l'hyperréflexie détrusorienne et la DVS chez les rats après un traumatisme médullaire⁶⁴. Pour l'HAV dite « réfractaire », d'autres traitements peuvent être proposés : la capsaïcine et résinifératoxine, la toxine botulinique, l'administration électromotrice de médicaments (EMDA), l'électrostimulation transcutanée du nerf tibial postérieur (TENS) et la neuromodulation sacrée. L'entérocytoplastie d'agrandissement peut être envisagée en dernier recours.

Conclusion

L'hyperactivité vésicale est une pathologie très fréquente, mais reste encore sous-diagnostiquée. Elle a des répercussions importantes sur la qualité de vie, car elle entraîne des changements dans les activités quotidiennes et le profil psychologique et sexuel des patients. Le traitement est basé essentiellement sur les anticholinergiques. Ces derniers doivent être administrés à des doses progressives, en fonction du terrain. Malheureusement, les anticholinergiques sont peu sélectifs pour la vessie, ce qui explique l'apparition d'effets secondaires et le taux d'abandon du traitement. Les recherches actuelles sur les anticholinergiques pourront en augmenter la sélectivité et améliorer le pronostic de cette pathologie.

Competing interests: Les D^s Qarro, Asseban, Bazine, Najoui, Samir, Ouhbi, Beddouch, Lezrek et Alami déclarent l'absence de tout intérêt financier ou personnel concurrent.

Le présent article a été évalué par les pairs.

Bibliographie

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
- Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder. *BMJ* 2003;326:841-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7394.841>
- Hu Tw, Wagner TH, Bentkover JD, et al. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology* 2003;61:1123-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00009-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00009-8)
- Wyndaele J-J, Fesoterodine: Individualised treatment of urgency urinary incontinence across patient groups. *Eur Urol Supplements* 2011;10:14-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2011.01.003>
- Diao E, Rizk E. Pharmacological therapy of female urinary incontinence. *African Health Sciences* 2005;5:79-85.
- En M. Recent Research Advances in the Pathophysiology of Overactive Bladder. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2009;3(Suppl 1):5-7.
- Anderson K.E. Potential benefit of muscarinic M3 receptor selectivity. *Eur Urol Supplements* 2002;1:23-8.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279-90.
- Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, et al. Expression of muscarinic M3-receptors coupled to inositol phospholipids hydrolysis in human detrusor cultured smooth muscle cells. *J Urol* 1995;154:1241-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67039-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67039-3)
- Yamaguchi O, Shishido K, Tamura K, et al. Evaluation of mRNAs encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle. *J Urol* 1996;156:1208-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65752-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65752-5)
- Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50 (Suppl 6A):57-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00591-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00591-8)
- Brading AF: Overactive bladder: Why it occurs. *Women's Health Medicine* 2005;2:20-3. <http://dx.doi.org/10.1383/wohm.2005.2.6.20>
- Brading AF, Symes S. Ischemia as an etiological factor in bladder instability: Implications for therapy. *Adv Exp Med Biol* 2003;539:255-69.
- German K, Bedwani J, Davies J, et al. Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol* 1995;153:1678-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67503-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67503-7)
- Mills IW, Greenland JE, McMurray G, et al. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: The physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. *J Urol* 2000;163:646-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67951-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67951-7)
- Sibley GN. Developments in our understanding of detrusor instability. *Br J Urol* 1997;80 (Suppl 1):54-61.
- De Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A):36-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00587-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00587-6)
- Drake MJ, Mills IW, Gillespie JJ. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001;358:401-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05549-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05549-0)
- Gillespie JJ. The autonomous bladder: A view of the origin of bladder overactivity and sensory urge. *BJU Int* 2004;93:478-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04667.x>
- Sharath S, Hegde. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol* 2006;147:S80-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706560>
- Andersson KE. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs* 1988;35:477-94. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-198835040-00006>
- Kristen H, Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007;20:307-14.
- Andersson KE, Appell R, Cardozo L, et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *Br J Urol Int* 1999;84:923-47. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00397.x>
- Wein AJ. Pharmacology of incontinence. *Urol Clin North Am* 1995;22:557-77.
- Waldeck K, Larson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desmethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol* 1997;157:1093-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65148-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65148-6)
- Hughes KM, Lang JCT, Lazare R, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica* 1992;22:859-69.
- Nilvebrant L, Sparf B. Dicyclomine, benzhexol and oxybutynin distinguish between subclasses of muscarinic binding sites. *Eur J Pharmacol* 1986;123:133-43. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(86\)90697-7](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(86)90697-7)
- Stohrer M, Murtz G, Kramer G, et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity -results of a randomized, double blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007;51:235-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2006.03.016>
- Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al.; and the OPERA Study Group. Prospective, randomized, double blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: Results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95. <http://dx.doi.org/10.4065/78.6.687>
- Abramowicz M. Detrol LA and Ditropan XL for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther* 2001;43:28-9.
- Abramowicz M. Oxybutynin transdermal (Oxytrol) for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther* 2003;45:38-9.
- Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of overactive bladder. *Clin Interv Aging* 2006;1:99-105. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.2006.1.2.99>
- Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, et al.; and Transdermal Oxybutynin Study Group. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003;62:237-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00356-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00356-X)
- Staskin DR, Salvatore S. Oxybutynin topical and transdermal formulations: An update. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:417-25. <http://dx.doi.org/10.1358/dot.2010.46.6.1487750>
- Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2009;181:1764-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.125>
- Winkler HA, Sand PK. Treatment of detrusor instability with oxybutynin rectal suppositories. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9:100-2. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01982217>
- Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, et al. Neurologic urinary and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, et al., editors. *Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence*. Plymouth, UK: Health Publications Ltd; 2005:1059-162.
- Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:18-24. <http://dx.doi.org/10.1080/003655902317259319>
- Ruscini JM, Morgenstern NE. Tolterodine use for symptoms of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 1999;33:1073-82. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.18427>
- Moore KN, Saltmarche A, Query B. Urinary incontinence: Non-surgical management by family physicians. *Can Fam Physician* 2003;49:602-10.
- Swift S, Garely A, Dimpfl T, et al; Tolterodine Study Group. A new once daily formulation of tolterodine provides superior efficacy is well-tolerated in women with overactive bladder. *Int J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:50-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-002-1009-0>
- Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002;18:177-84. <http://dx.doi.org/10.1185/030079902125000570>
- Milson I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x>
- Guay DR. Trospium chloride: an update on a quaternary anticholinergic for treatment of urge urinary incontinence. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1:157-66.
- Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: A randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 1995;75:452-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07264.x>
- Fusgen I, Hauri D. Trospium chloride: An effective option for medical treatment of bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:223-34. <http://dx.doi.org/10.5414/CPP38223>
- Rudy D, Cline K, Harris R, et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006;67:257-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urol.2005.08.017>
- Zinner N, Gittelman M, Harris R, et al.; TROSPIMUM Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004;171:2311-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000127742.73136.0c>

49. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:892-7.
50. Haab F, Cardozo L, Chapple C, et al. Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005;47:376-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2004.11.004>
51. Newgreen DT, Anderson CWP, Carter AJ, et al. Darifenacin-a novel bladder-selective agent for the treatment of urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 1995;14:95-6.
52. Yamamoto T, Koibuchi Y, Miura S, et al. Effects of vamicamide on urinary bladder functions in conscious dog and rat models of urinary frequency. *J Urol* 1995;145:2174-8.
53. Lam S, Hilaris O. Pharmacologic management of overactive bladder. *Clin Interv Aging* 2007;2:337-45.
54. Alabaster VA. Discovery and development of selective M3 antagonists for clinical use. *Life Sci* 1997;60:1053-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00047-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00047-7)
55. Chapple C, Steers W, Norton P, et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2005;95:993-1001. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05454.x>
56. Herschorn S, Swift S, Guan Z, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of OAB: a head to head placebo controlled trial. *BJU Int* 2010;105:58-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09086.x>
57. Yokoyama O, Homma Y, Yamaguchi O. Imidafenacin, an antimuscarinic agent, Improves nocturia and reduces nocturnal urine volume. *Urology* 2013;82:515-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.05.017>. Epub 2013 Jul 19.
58. Mazur D, Wehnert J, Dorschner W, et al. Clinical and urodynamic effects of propiverine in patients suffering from urgency and urge incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:289-94. <http://dx.doi.org/10.3109/00365599509180578>
59. Lee KS, Lee HW, Choo MS, et al. Urinary urgency outcomes after propiverine treatment for an overactive bladder: The Propiverine study on overactive bladder including urgency data. *BJU Int* 2010;105:1565-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09050.x>
60. Dannecker C, Friese K, Stief C, et al. Urinary incontinence in women. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:420-6.
61. Bridgeman MB, Friia NJ, Taft C, et al. Mirabegron: 3-Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Overactive Bladder. *Ann Pharmacother* 2013;47:1029-38. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1S054>
62. Haab F, Braticević B, Krivoborodov G, et al. Efficacy and safety of repeated dosing of netupitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in treating overactive bladder. *Neurourol Urodyn* Epub 2013 Jun 14. <http://dx.doi.org/10.1002/nau.22406>
63. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, et al. Effects of potassium channel modulators on myogenic spontaneous phasic contractile activity in human detrusor from neurogenic patients. *BJU Int* 2011;108:604-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09935.x>
64. Seth JH, Sahai A, Khan MS, et al. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? *BJU Int* 2013;111:372-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11672.x>

Correspondence: Dr Abdelmounaim Qarro, service d'urologie, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc, abdelmounaimqarro@yahoo.fr