

Les nouveaux anticholinergiques dans le traitement du syndrome de la vessie hyperactive

Introduction

L'incontinence urinaire est une condition médicale très fréquente qui touche des millions de Canadiens. Cette condition étant encore un grand tabou social, il est difficile d'en déterminer la prévalence exacte. Selon les données du Canadian Urinary Bladder Survey, la prévalence dans la population générale se situe entre 10 et 16% dans le groupe d'âge 18 à 40 pour atteindre 30 à 55% chez les 60 ans et plus⁽¹⁾. Bien que toutes les classes d'âge puissent être concernées, la prévalence augmente nettement avec l'âge. De plus, les femmes sont deux fois plus à risque que les hommes de souffrir d'incontinence urinaire. Les patients qui souffrent de ce désordre sont accablés d'un fardeau considérable étant donné les conséquences potentiellement graves qu'a l'incontinence urinaire sur la qualité de vie. L'un des types d'incontinence le plus fréquent est le syndrome de la vessie hyperactive. Plusieurs nouvelles molécules pour le traitement de ce syndrome ont vu le jour dans les dernières années. Voici donc un résumé des différentes options thérapeutiques pour le traitement du syndrome de la vessie hyperactive, avec une attention particulière sur les nouveaux anticholinergiques.

Étiologie / physiopathologie / diagnostic

Les causes de l'incontinence urinaire varient beaucoup d'un type d'incontinence urinaire à l'autre ainsi qu'entre les hommes et les femmes. Les principaux types d'incontinence urinaire sont l'incontinence urinaire à l'effort, l'incontinence par regorgement et le syndrome de la vessie hyperactive.

Le syndrome de la vessie hyperactive, aussi connu sous le nom d'hyperactivité vésicale ou

d'incontinence urinaire par impériosité, se présente comme un besoin soudain et incontrôlable d'uriner, accompagné ou non d'incontinence. Il est causé par des contractions involontaires d'un muscle de la vessie, le détrusor, durant la phase de remplissage du cycle de la miction. Ces contractions involontaires sont provoquées par la stimulation des récepteurs muscariniques de la vessie par l'acétylcholine. Les symptômes du syndrome de la vessie hyperactive incluent la polyurie (> 8 mictions par 24h), la nycturie (> 2 mictions par nuit), les envies impérieuses et soudaines et l'incontinence par impériosité⁽²⁾. Les causes précises du syndrome de la vessie hyperactive n'ont pas encore été identifiées, mais les modèles théoriques pointent vers des dommages aux sentiers de communication afférents et efférents en provenance ou en direction de la vessie⁽³⁾.

L'incontinence urinaire est un problème médical important car elle est souvent accompagnée par une variété de problèmes physiques, émotionnels et sociaux. En effet, les personnes atteintes d'incontinence urinaire sont plus à risque de vivre une dépression, une perte d'estime de soi, des troubles de sommeil, une diminution des interactions sociales et une peur de l'intimité. L'incontinence urinaire peut aussi amener d'autres complications telles que de l'irritation ou des infections de la peau, des plaies de pression et des infections urinaires⁽⁴⁾.

Traitement pharmacologique du syndrome de la vessie hyperactive

Les médicaments de la classe des anticholinergiques/antispasmodiques font partie de la thérapie de choix pour le traitement du syndrome de la vessie hyperactive. Ce sont les agents les plus efficaces pour supprimer les contractions prématurées du détrusor, augmenter la capacité de remplissage de la vessie et diminuer les symptômes reliés au syndrome de la vessie hyperactive. Les anticholinergiques et

les antispasmodiques agissent comme antagonistes des récepteurs cholinergiques muscariniques par lesquels le système parasympathique stimule les contractions du détrusor. Des cinq sous-types de récepteurs muscariniques connus (M_1 à M_5), M_3 semble être le plus important cliniquement au niveau de la vessie. Le récepteur M_3 est aussi impliqué au niveau de la contraction des muscles lisses du système gastro-intestinal, de la production de la

salive et du fonctionnement du sphincter de l'iris. Les agents anticholinergiques disponibles sur le marché se lient préférentiellement plus au récepteur M_3 qu'aux autres sous-types de récepteurs muscariniques. De plus, les trois derniers antimuscariniques commercialisés (darifénacine, solifénacine et trospium) ont une sélectivité encore plus grande pour le récepteur M_3 ⁽²⁾

Tableau 1 : Anticholinergiques utilisés dans le traitement du syndrome de la vessie hyperactive ^(2,5)

Nom générique	Nom commercial	Dose initiale	Dose journalière maximale	Force des comprimés disponibles	Métabolisme
Oxybutynine	Ditropan ^{MD}	5mg BID à TID	5mg QID	2,5mg et 5mg	Hépatique par CYP3A4 en métabolite actif
	Ditropan XL ^{MD}	5-10mg DIE	30mg DIE	5mg et 10mg	
	Uromax ^{MD}	10-15mg DIE	20mg DIE	10mg et 15 mg	
	Oxytrol ^{MD} (timbre)	1 timbre (36mg) 2x / sem		n/a	
Toltérodine	Détrol ^{MD}	2mg BID	2mg BID	1mg et 2 mg	Hépatique par CYP2D6 en métabolite actif
	Détrol LA ^{MD}	2mg DIE	4mg DIE	2mg et 4 mg	
Darifénacine	Enablex ^{MD}	7,5mg DIE	15mg DIE	7,5mg et 15 mg	Hépatique par CYP3A4 et 2D6 en métabolites inactifs
Solifénacine	Vesicare ^{MD}	5mg DIE	10mg DIE	5mg et 10 mg	Hépatique par CYP3A4 en métabolite actif
Trospium	Trosec ^{MD}	20mg DIE	20mg BID	20 mg	Hépatique (pas par les CYP) en métabolites inactifs

N/A = non applicable

L'oxybutynine a un temps de demi-vie de deux à trois heures et une biodisponibilité d'environ 6% ^(2,5). Cette faible biodisponibilité est secondaire à un premier passage hépatique important qui est aussi responsable de la formation d'un métabolite actif associé à la majorité des effets indésirables décrits avec l'oxybutynine ⁽⁶⁾. Étant donné sa courte demi-vie, la forme à libération immédiate doit être administrée plusieurs fois par jour, mais différentes formulations à libération prolongée ont été développées. L'oxybutynine est métabolisée au niveau du foie par le CYP3A4. La compagnie ne recommande pas d'ajustement de la dose d'emblée en présence d'un inhibiteur du CYP3A4, mais il est connu que les concentrations plasmatiques d'oxybutynine augmentent en présence d'un inhibiteur de cette voie métabolique. Il est donc important de faire preuve de prudence et être

alerte aux signes de toxicité. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale ou hépatique, mais la compagnie recommande d'utiliser le produit avec précaution ^(2,5). Deux essais ont comparé l'efficacité et la sécurité de l'oxybutynine à libération immédiate et à libération prolongée. Les résultats ont démontré qu'il n'y avait pas de différence entre les deux formulations au niveau de l'efficacité, mais que la forme à libération prolongée induirait moins de xérostomie que la forme à libération immédiate ⁽²⁾. Pour tous les autres effets indésirables, il n'y avait pas de différence entre les deux formulations ⁽⁷⁾. De plus, le dispositif transdermique offre le meilleur profil d'effets indésirables car il est possible avec cette voie d'éviter le premier passage hépatique, d'avoir des pics plasmatiques moins importants et des concentrations plasmatiques

moins fluctuantes ⁽⁶⁾. Les problèmes de tolérance avec le dispositif transdermique sont plutôt au niveau cutané, des réactions locales au site d'application étant parfois rapportées par les patients ⁽⁵⁾. La toltérodine est métabolisée par le foie au niveau du CYP2D6 ^(2,5). Cette isoenzyme étant porteuse d'un polymorphisme génétique, la transformation de la toltérodine en métabolite actif peut être ralentie chez les patients avec un métabolisme qualifié de lent. Chez ces patients ou chez ceux recevant un inhibiteur du CYP2D6, la toltérodine est alors métabolisée par le CYP3A4 ⁽²⁾. L'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 peut donc nécessiter un ajustement de la dose ^(2,5). La demi-vie de la formulation à libération immédiate est semblable à celle de l'oxybutynine, mais le développement de formulation à libération prolongée a aussi permis d'améliorer l'observance des patients ⁽²⁾. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou d'insuffisance hépatique, une dose de 2mg/jour ne doit pas être dépassée ^(2,5). La forme à libération prolongée de toltérodine semble être légèrement plus efficace que la forme à libération immédiate dans le soulagement de certains symptômes tel que l'envie impérieuse et l'incidence de xérostomie était inférieure dans le groupe traité avec la formulation prolongée. Lorsque comparées entre elles, les formes à libération immédiate d'oxybutynine et de toltérodine sont équivalentes pour la réduction de la fréquence urinaire et des épisodes d'incontinence, mais lorsque comparée au placebo, seule la toltérodine produisait une diminution significative de la fréquence urinaire et seule l'oxybutynine produisait une diminution significative des épisodes d'incontinence. La fréquence et la sévérité de la xérostomie est plus importante dans le groupe oxybutynine ⁽²⁾. Pour ce qui est des formes à libération prolongée, la toltérodine et l'oxybutynine ont été comparées directement dans une étude prospective, randomisée et contrôlée et elles diminuaient de façon semblable le nombre total d'épisodes d'incontinence. Cependant, la fréquence urinaire et le nombre de sujets ne rapportant aucun épisode d'incontinence étaient significativement plus bas dans le groupe oxybutynine ⁽⁸⁾.

La solifénacine est métabolisée par le CYP3A4 et il est nécessaire d'ajuster les doses en présence d'un inhibiteur de cette enzyme. La demi-vie de la solifénacine est de 40 à 68 heures, ce qui permet une administration une fois par jour. Des doses supérieures à 5mg par jour ne sont pas recommandées en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30ml/min) ou d'insuffisance hépatique modérée ^(2,5). Un essai de quatre semaines est nécessaire avant d'augmenter la dose ⁽⁵⁾. La sécurité et l'efficacité de la solifénacine ont été étudiées dans quatre études randomisées, en double-aveugle et contrôlées avec placebo. La solifénacine a été supérieure au placebo à douze semaines sur la réduction des symptômes de vessie hyperactive. Elle était bien tolérée et les principaux effets indésirables rapportés étaient d'intensité légère. Lorsque comparée avec la toltérodine à libération immédiate et au placebo dans une étude multicentrique double-aveugle, la solifénacine à des doses de 5mg, 10mg et 20mg était supérieure au placebo au niveau de l'efficacité alors que la toltérodine ne produisait pas d'amélioration significative. À des doses de 5mg et 10mg, la solifénacine causait plus de constipation mais moins de xérostomie que la toltérodine 2mg deux fois par jour ⁽²⁾. La solifénacine a aussi été comparée à la toltérodine à libération prolongée. Les résultats montrent une meilleure efficacité avec la solifénacine, mais une incidence plus importante d'effets indésirables tels que la xérostomie et la constipation ⁽⁹⁾. En résumé, la solifénacine semble plus efficace que la toltérodine à courte ou longue action, mais cause plus d'effets indésirables. Le trospium est métabolisé par le foie, mais les cytochromes ne sont pas impliqués, ce qui lui procure un profil avantageux au niveau des interactions médicamenteuses ⁽²⁾. On doit administrer le trospium avec précaution chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min), la dose de trospium doit être limitée à 20mg une fois par jour. Il a une demi-vie de 20 heures, ce qui nécessite une prise deux fois par jour lors de l'augmentation des doses.

Le trospium doit être pris à jeun (1 heure avant ou 2-3 heures après le repas) pour favoriser une absorption maximale, étant donné une faible biodisponibilité de 10% ⁽⁵⁾. Le trospium peut être intéressant chez les personnes âgées car c'est un ammonium quaternaire et il est moins à risque de traverser la barrière hémato-encéphalique que les autres anticholinergiques, donc moins à risque de causer des effets indésirables centraux ⁽¹⁰⁾. La dose de trospium peut cependant être réduite à 20mg une fois par jour chez les patients qui ont des problèmes de tolérance ⁽⁵⁾. Le trospium a été évalué dans deux études contrôlées de douze semaines et s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du nombre de mictions par 24 heures, du nombre d'envies impérieuses par semaine et pour l'augmentation du volume éliminé par miction. De plus, le trospium semble aussi efficace que l'oxybutynine ou la toltérodine pour diminuer la fréquence urinaire. Certains cliniciens affirment par contre que le trospium n'aurait pas d'avantage sur les formes à libération prolongée d'oxybutynine et de toltérodine dans le traitement du syndrome de la vessie hyperactive ⁽²⁾. En résumé, le trospium est avantageux pour son profil d'effets indésirables et d'interactions, mais la nécessité d'une prise deux fois par jour peut être un obstacle à l'observance chez certains patients.

La darifénacine est métabolisée au niveau du foie majoritairement par le CYP3A4 et de façon minoritaire par le 2D6. Un ajustement de la dose

est recommandé en présence d'un inhibiteur du CYP3A4, mais pas avec un inhibiteur du 2D6.

La demi-vie est de 13 à 19 heures. Les comprimés sont à libération prolongée et doivent être administrés une seule fois par jour. Aucun ajustement n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale et la dose de 7,5mg/jour ne doit pas être dépassée en présence d'insuffisance hépatique modérée ^(2,5). La darifénacine a été comparée au placebo dans quatre études randomisées, double-aveugle et contrôlées avec placebo. À douze semaines, la darifénacine était plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes d'incontinence urinaire. Les effets indésirables principaux rapportés étaient de la xérostomie légère à modérée et de la constipation ⁽²⁾. Lorsque comparé à l'oxybutynine à libération immédiate, la darifénacine avait un profil d'efficacité et de tolérance semblable, mais les études étaient de courte durée (une ou deux semaines) ^(2,11). De plus, le Conseil du médicament a pris connaissance de données non publiées et les résultats cliniques sont discordants sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité ⁽¹³⁾. L'incidence de constipation est plus élevée avec la darifénacine qu'avec les autres anticholinergiques, surtout lorsqu'utilisée à dose élevée car les effets indésirables sont dose dépendants ⁽¹²⁾. La darifénacine n'a pas été comparée directement avec la solifénacine et le trospium, mais en comparant de façon indirecte les études, la darifénacine semble provoquer plus d'effets indésirables que ces deux autres nouvelles molécules ⁽²⁾.

Tableau 2 : Fréquence des principaux effets indésirables pour les différents anticholinergiques disponibles ⁽⁵⁾

Médicament	Dose étudiée	Effet indésirable	
		Xérostomie (%)	Constipation (%)
Ditropan ^{MD} (oxybutynine)	5 à 20mg/jour	71,4	15,1
Ditropan XL ^{MD} (oxybutynine)	5 à 30mg/jour	60,8	13,1
	10mg/jour	29,3	6,6
Oxytrol ^{MD} (oxybutynine)	3,9mg/jour	9,6	3,3
Detrol ^{MD} (toltérodine)	1mg BID	24	5,8
	2mg BID	39,5	6,5
Detrol LA ^{MD} (toltérodine)	4mg DIE	23,4	5,9
Enablex ^{MD} (darifénacine)	7,5mg DIE	20,2	14,8
	15mg DIE	35,3	21,3
Vesicare ^{MD} (solifénacine)	5mg DIE	10,9	5,4
	10mg DIE	27,6	13,4
Trosec ^{MD} (trospium)	20mg BID	20,1	9,6

* pourcentages très variables selon les études

Étant donné leur mécanisme d'action et leur profil d'effets indésirables, les agents anticholinergiques sont contre-indiqués chez les patients à risque ou souffrant de rétention gastrique ou urinaire ou de glaucome à angle fermé non contrôlé⁽⁵⁾. La prudence est aussi de mise chez les patients présentant une obstruction importante à la vidange urinaire, de la constipation sévère, une atonie intestinale, une colite ulcéreuse ou une myasthénie grave⁽⁵⁾.

Il est important de mentionner que la population des différentes études sur l'incontinence urinaire inclut rarement la population gériatrique avec comorbidité, ce qui porte à apprécier avec prudence l'incidence d'effets indésirables qui sont potentiellement plus fréquents chez la personne âgée, particulièrement celle de plus de 75 ans. Il faut aussi noter que même si les différentes molécules produisent des améliorations qui sont significatives par rapport au placebo, l'ampleur de l'efficacité reste souvent modeste pour la diminution des symptômes urinaires.

Au moment d'écrire ces lignes, seule l'oxybutynine à libération immédiate figure sur la liste régulière de remboursement de la RAMQ. Toutes les autres formulations d'oxybutynine font partie de la liste des médicaments d'exception et sont remboursées pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui l'oxybutynine à libération immédiate est mal tolérée (code GU32). Tous les autres anticholinergiques à l'exception de la darifénacine font aussi partie de la liste des médicaments d'exception et sont remboursés pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui l'oxybutynine est mal tolérée, contre-indiquée ou inefficace (code GU33). La darifénacine ne figure sur aucune liste de la RAMQ et n'est pas remboursée.⁽¹³⁾

Conclusion

L'incontinence urinaire touche une proportion importante de la population, plus particulièrement les patients gériatriques. Les problèmes d'observance et de tolérance sont communs avec les médicaments disponibles

pour le traitement du syndrome de la vessie hyperactive. Les nouvelles molécules développées répondent bien au premier problème en permettant une prise une fois par jour, mais les nombreux effets indésirables restent une préoccupation importante, particulièrement chez les personnes âgées. La vigilance reste de mise lorsque des anticholinergiques sont initiés.

Préparé par

Isabelle Nolet, résidente en pharmacie au moment de la rédaction de ce bulletin, est maintenant pharmacienne au CHUL, CHUQ

Révisé par

Mélanie Côté, pharmacienne au CHUQ, CHUL
Julie A. Couture md MSc (pharmacologie clinique)

Références

- 1 Herschorn S, Gajewski J, Schulz J, Corcos J. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey. *BJU Int* 2008; 101(1):52-8
- 2 Hesch K. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007; 20(3):307-14
- 3 Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol* 2007; 17(4):231-6
- 4 Strange C. Incontinence can be controlled. *FDA Consumer* 1997; 31(5):28-31
- 5 Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits spécialisés et spécialités pharmaceutiques (e-cps). [En ligne. Page consultée le 13 juillet 2008] www.e-cps.ca
- 6 Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of overactive

- 7 bladder. *Clin Interv Aging* 2006; Anderson RU, Mobley D, Blank B, et coll. OROS Oxybutynin Study Group. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999; 161(6):1809-12
- 8 Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et coll. 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(6):687-95
- 9 Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et coll. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48(3):464-70
- 10 Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et coll. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol* 2008; 54(3):543-62
- 11 Croom KF, Keating GM. Darifenacin: in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2004; 21(13):885-92; discussion 93-4
- 12 Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005; 23(4):248-52
- 13 Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments. [En ligne. Page consultée en février 2008] www.ramq.gouv.qc.ca