

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale

Jacques Kerdraon

j.kerdraon@kerpape.mutualite56.fr

Master Reclip 28/11/2014

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale

A/ Définitions, enjeux.

**B/ Données physiologiques actuelles sur le cycle
continence miction**

C/ Les mécanismes physiopathologiques.

D/ Conclusion

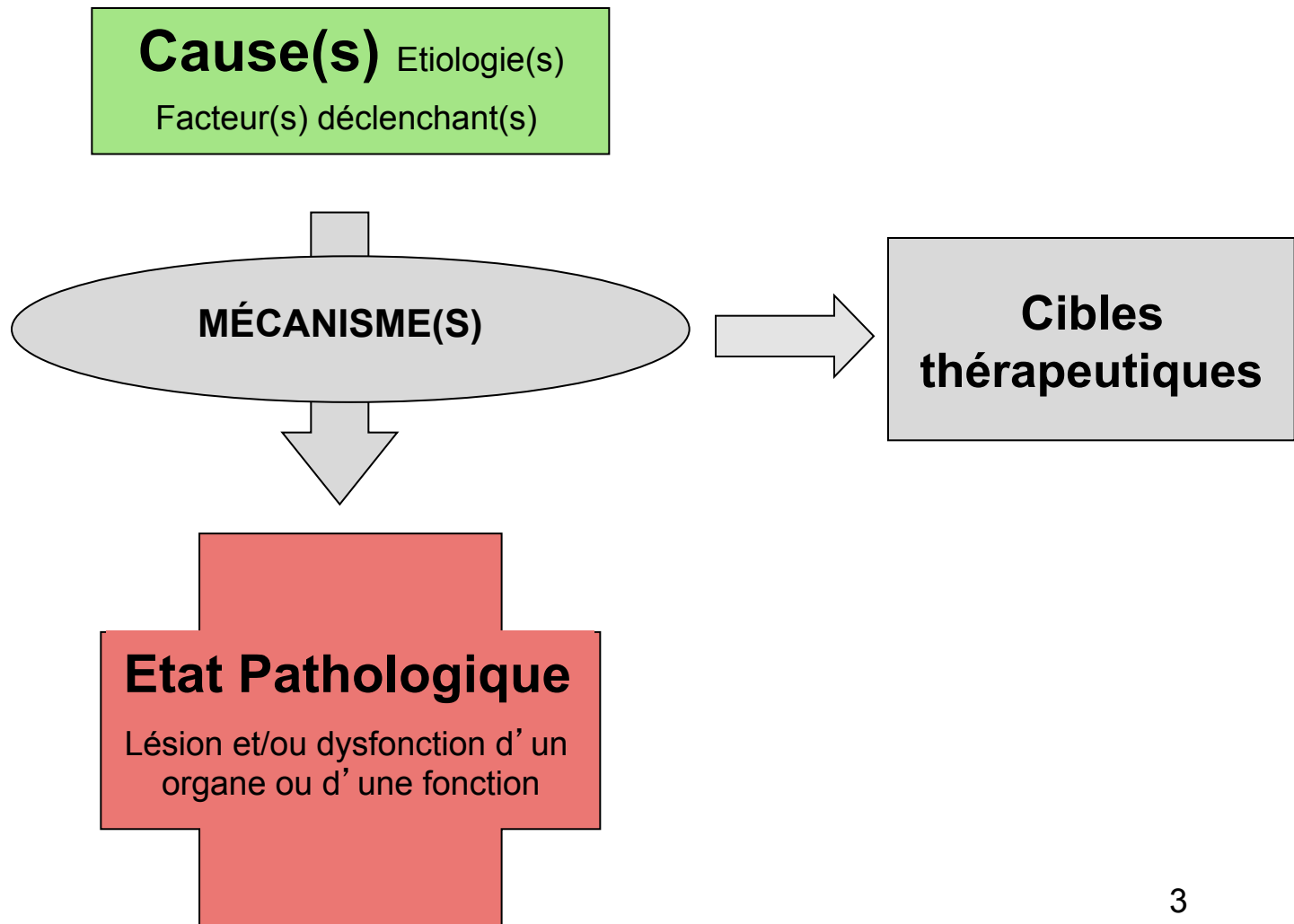
Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale: définitions, enjeux.

Physiopathologie:

Etude des mécanismes conduisant à un état pathologique.

Sous entend une compréhension suffisante des mécanismes normaux (physiologiques)

Préalable à l'identification des cibles thérapeutiques

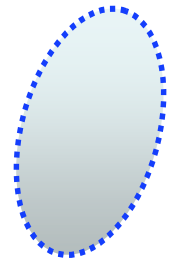


Définition ICS du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (HV)

Synonyme: « syndrome urgenturie–pollakiurie »

Traduction: Overactive bladder syndrome, OAB, urgency-frequency syndrome

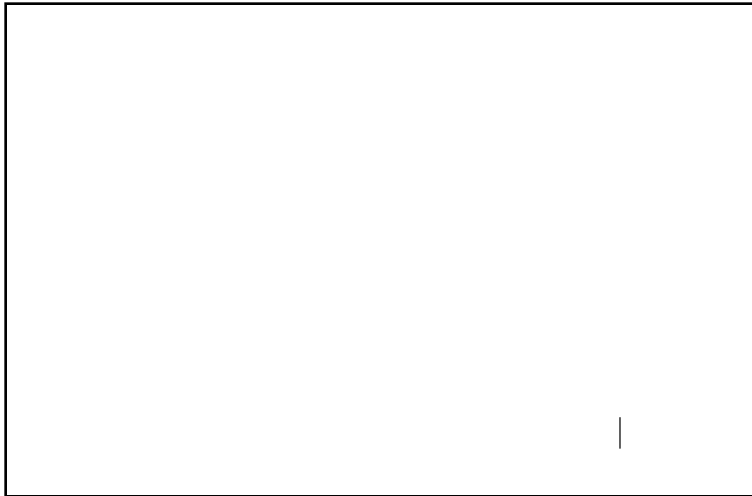
- **Episodes d'urgenturies** +/- incontinence urinaire, habituellement associées à une **pollakiurie** ou une **nycturie**.
- **L'urgenturie** c'est le besoin impérieux d'uriner dont la satisfaction est difficile à différer. C'est un besoin pathologique
C'est le **symptôme central de l'HV**.
- **Absence** d'infection urinaire ou de pathologie locale organique évidente (tumeur, calcul..).
- **Evocateur mais non spécifique d'hyperactivité détrusorienne** (HD, urodynamique)+++. L'HV peut être dus à d'autres types de dysfonctionnement du bas appareil urinaire.



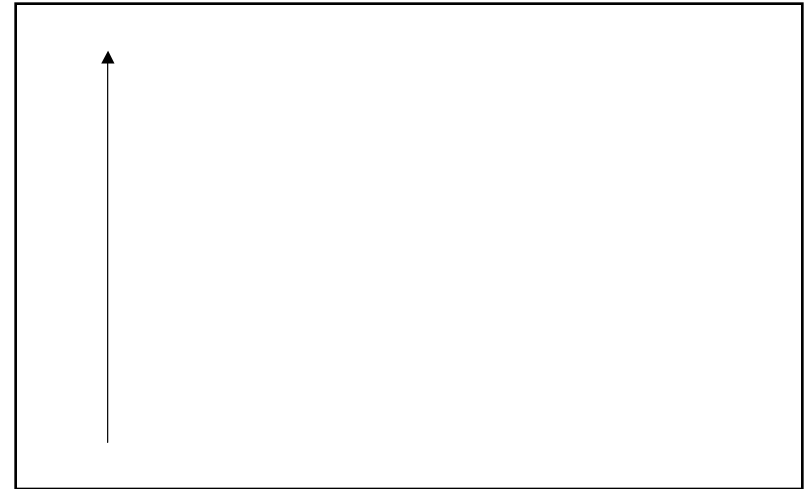
HV = pathologie de la phase de stockage de l'urine

Non recouvrement urgenturie / hyperactivité du détrusor

HD phasique



HD terminale



- L'urgenturie s'observe en dehors de toute contraction du détrusor (50-60% des cas d'HV idiopathique).
- L'HD s'observe chez des sujets asymptomatiques.
- La présence d'une HD n'est pas prédictive de la réponse au traitement.

L' HV ≠ activité contractile anormale du détrusor

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale: définitions enjeux.

L'urgenterie est un besoin pathologique distinct du besoin pressant ressenti à vessie pleine.

Le besoin (pressant) dérange - l'urgenterie surprend

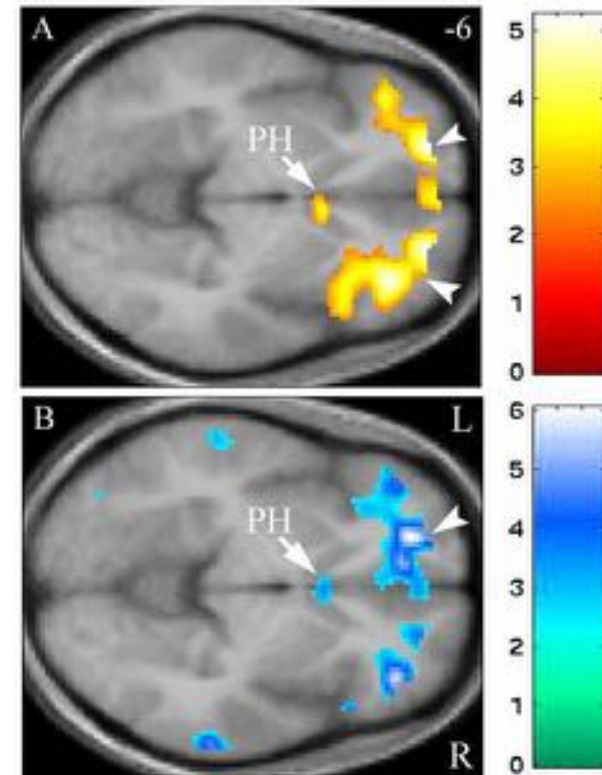
Urgenterie et hyperactivité détrusorienne : deux situations distinctes

Les zones corticales actives durant le remplissage vésical sont différentes chez l'hyperactif comparativement au sujet normal et ce en dehors de toute contraction vésicale

chez l'hyperactif:

hypo-activité du cortex orbito-frontal lorsque le volume vésical augmente comparativement au sujet normal.

Griffiths D et al. JUrol 2005



Importance de la voie afférente et du traitement sensoriel des informations qu'elle véhicule

HV: des cadres de survenue divers, des clivages artificiels?

Des situations pathologiques:

- **Lésions supra pontiques.**
- **Lésions médullaires** (partielles mais complètes exclues!!).
- **Obstruction sous vésicale.**
- **HV idiopathique.**

Des situations «physiologiques»

- **Immaturité et Vieillesse.**

Similitude avec symptômes observés au cours des agressions de la paroi vésicale qui par définition excluent le diagnostic (cystite infectieuse chimique, tumeurs, corps étranger...)

Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale: définitions, enjeux.

Enjeux d'une compréhension de la physiopathologie (1)

HV: 12 à 16% des adultes Nord Américains et Européens

Homme (16%) = femme (16,9%)

Augmente avec l'âge

Incontinence: femme 55% homme 16%

HV: responsable d'une altération réelle de l'état de santé

Incontinence: le principal facteur aggravant

Impact de l'urgenterie/fréquence indépendant de l'incontinence

2/3 patients rapportent un effet sur leur vie quotidienne

Qualité de vie, Humeur et Sommeil

HV: une situation chronique

Peu d'amélioration spontanée (<20%)

Stewart et al World J Urol 2003

Milsom et al BJU 2001

Garnett et al JUrol 2003

Enjeux d'une compréhension de la physiopathologie (2)

Efficacité modeste des anticholinergiques

- 50 à 60% des patients rapportent une amélioration

*Amélioration partielle: ↓1miction/48h, 1 fuite/24h, ↑ 50 ml capacité vésical
Amélioration potentialisée durant la rééducation périnéale*

- Valeur et durabilité d'une amélioration partielle?

40 à 60% d'abandon à 6 mois.

Peu d'approches alternatives?

- Neuromodulation sacrée

Seuls 30 à 40% de patients répondeurs

Facteur prédictifs de réponse? Mode d'action incomplètement élucidé?

- Toxine botulique:

Résultats prometteur mais en cours d'évaluation, Mode d'action incomplètement élucidé?

A/ Définitions, enjeux.

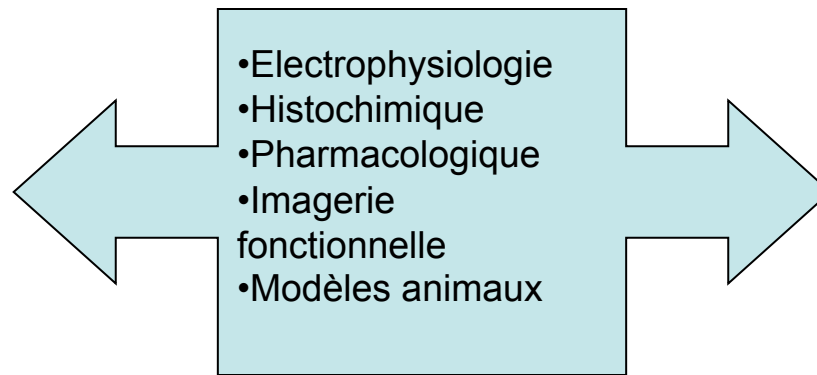
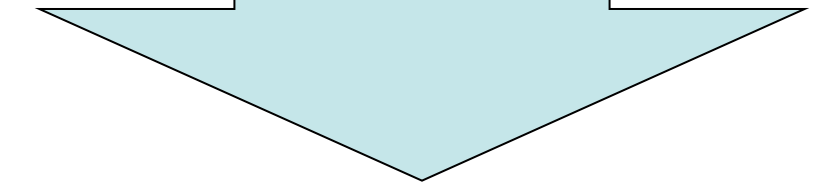
B/ Données physiologiques actuelles.

C/ Les mécanismes physiopathologiques.

D/ Conclusion.

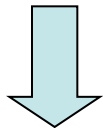
Cadres pathologiques générant une hyperactivité vésicale:

- Lésions supra pontiques
- Lésions médullaires
- Obstruction sous vésicale
- L'immaturité vésicale
- L'âge
- HV idiopathique

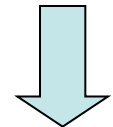


Anomalies communes aux différents cadres pathologiques

Anomalies spécifiques à un cadre pathologique



Mécanismes physiopathologiques



Facteurs étiopathogéniques

I Les lésions supra pontiques

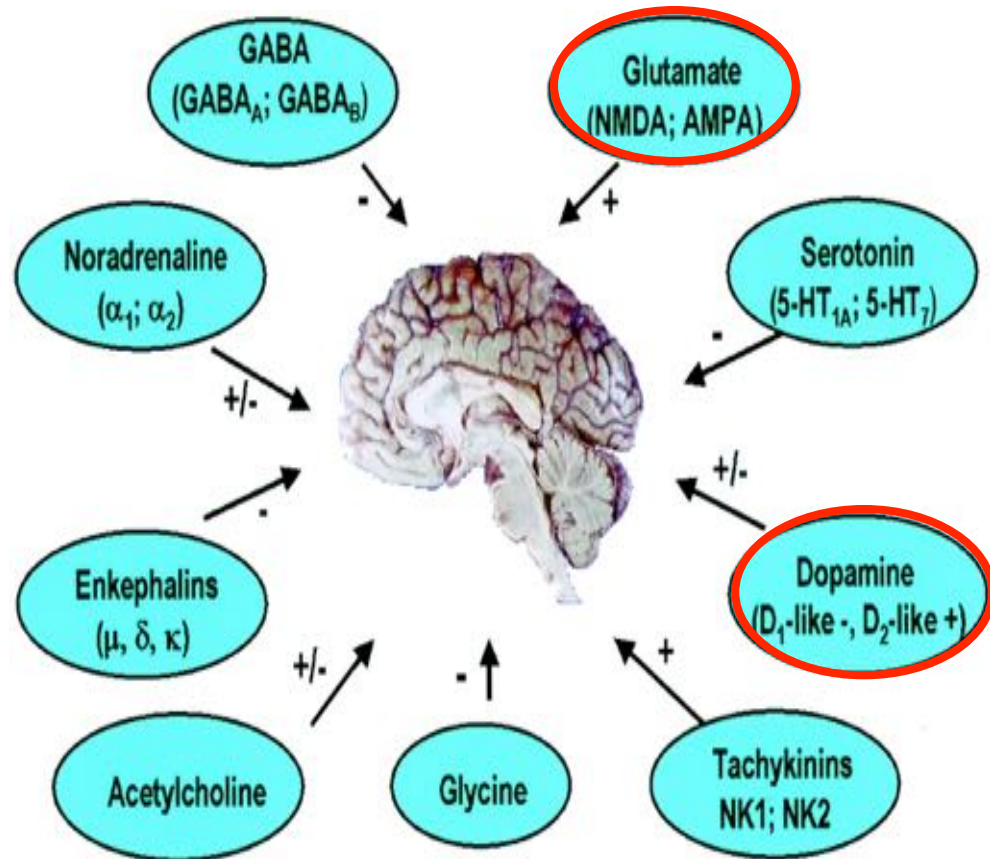
Des données cliniques univôques

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



Neuromédiation du contrôle mictionnel complexe

- Influences inhibitrices et excitatrices mélangées
- Certaines voies identifiées
- La résultante est une levée du tonus inhibiteur sur les centres pontiques

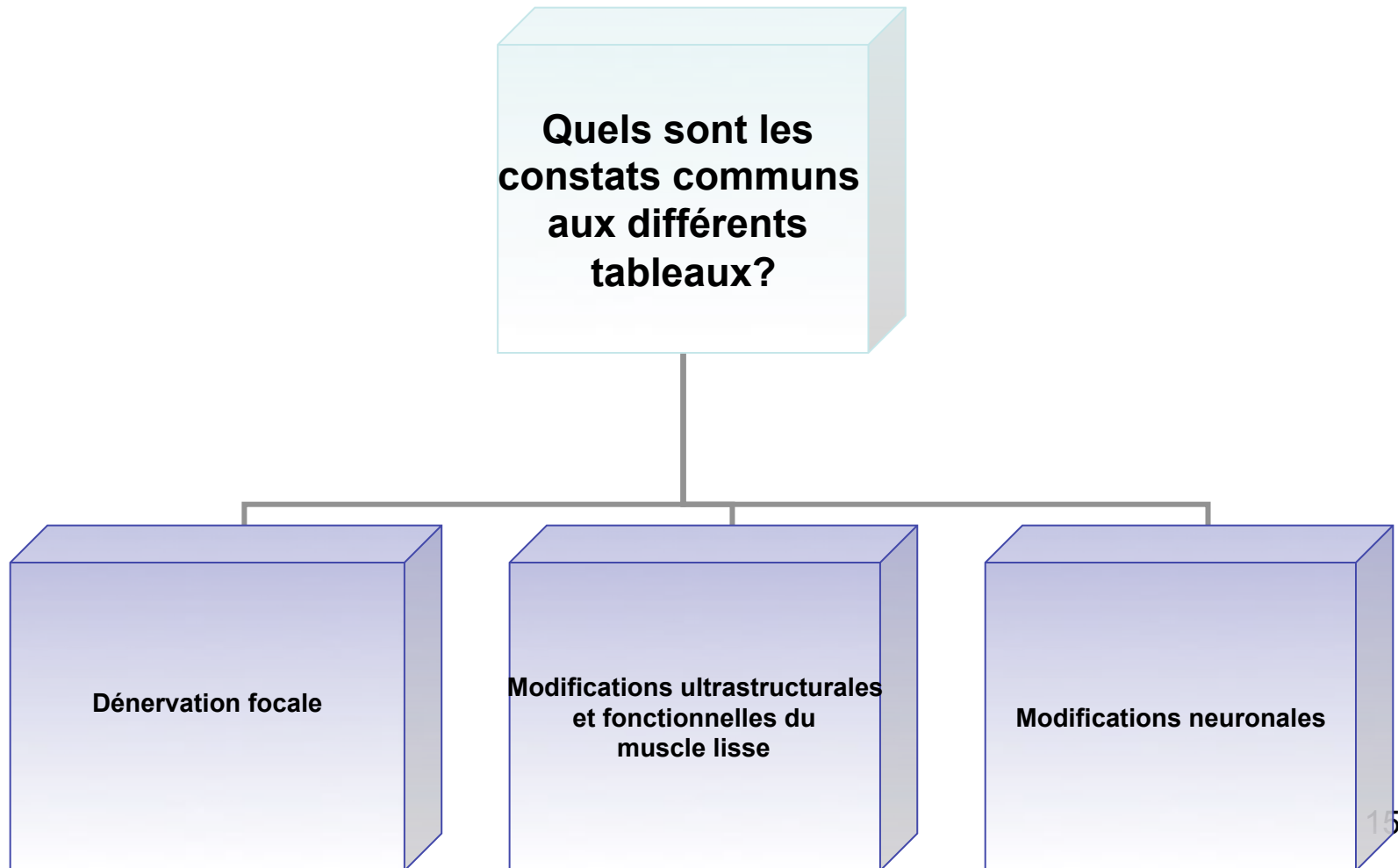


I- Les lésions supra pontiques

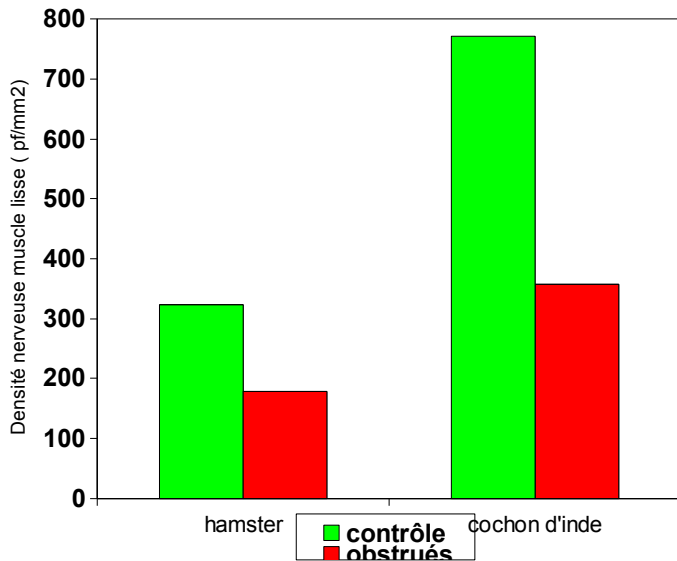
- Arguments pour une **levée du contrôle tonique inhibiteur** des structures supra-pontiques:
 - HD expérimentalement induite 30 mn après ligature ACM (Yokoyama et al,1997)
 - La cortectomie induit immédiatement une hyperactivité vésicale
 - L'hyperactivité vésicale est à contrario réversible dans l'heure après soustraction de LCR dans l'HPN.
- Il existe de façon associée une **perturbation du traitement sensoriel** du message afférent:
 - « Les patients perdent la sensation d'un remplissage progressif – ne présentent que la sensation d'une miction imminente » **Andrew et Nathan, 1964**
 - « Le besoin urgent dérange, l'urgenturie surprend » (J. Pawlencee)

I- Les lésions supra pontiques

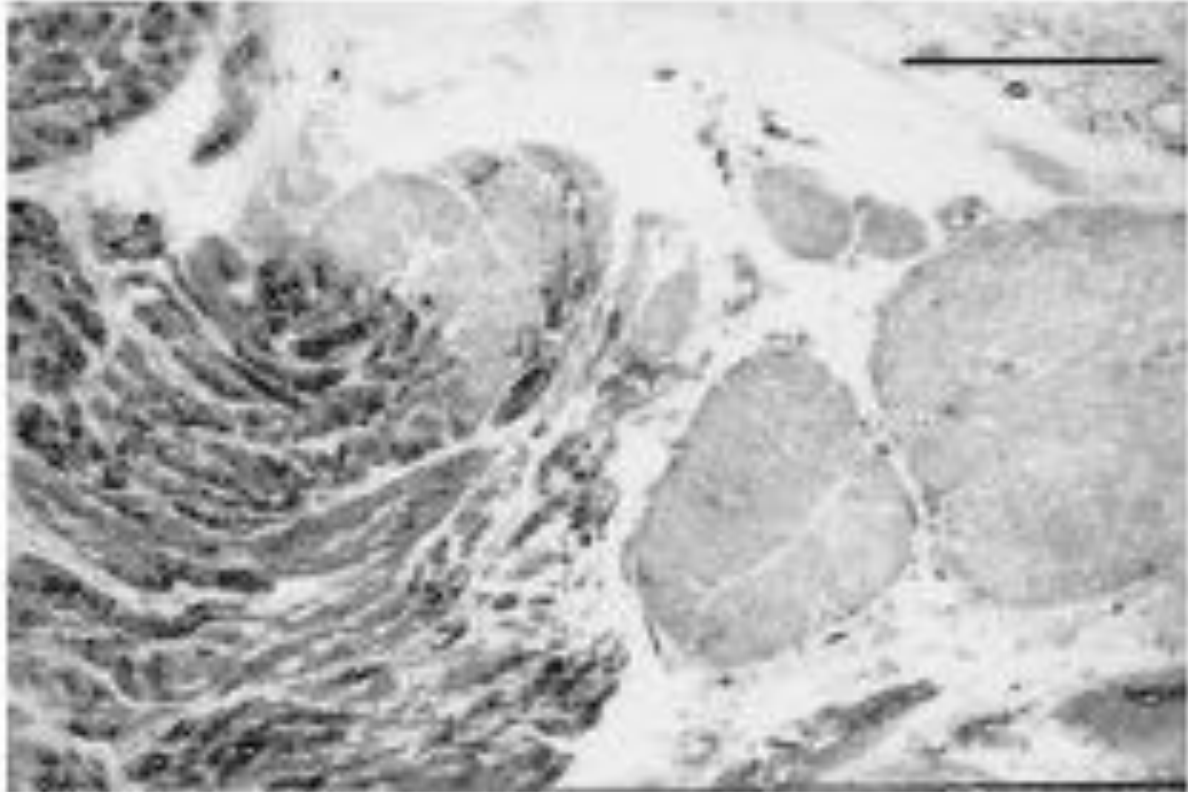
II- Les autres tableaux d'hyperactivité vésicale



Denervation focale



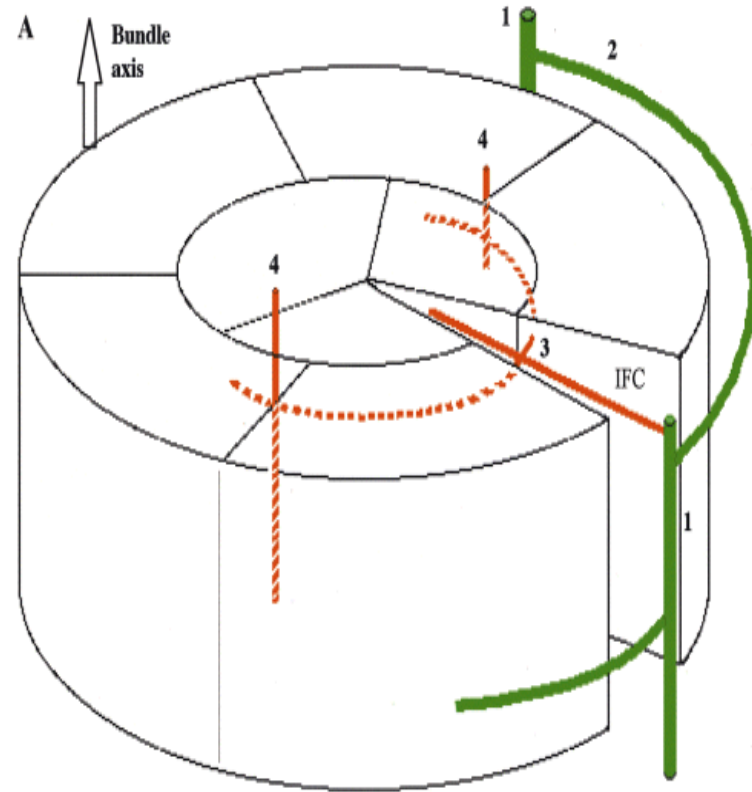
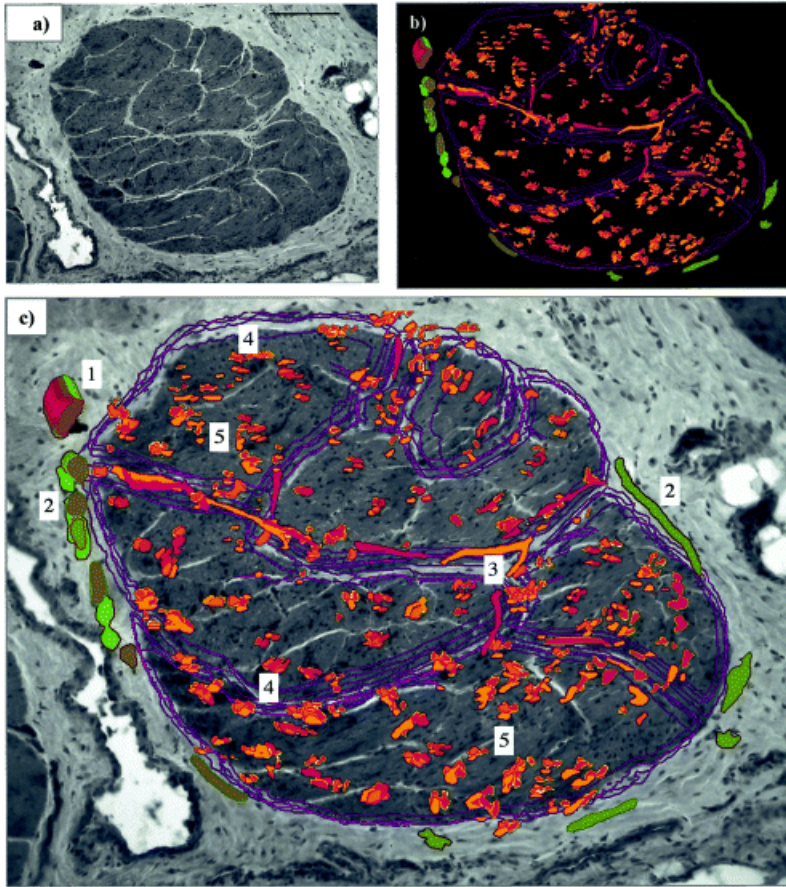
(Speakman MJ et al. J Urol. 1987)



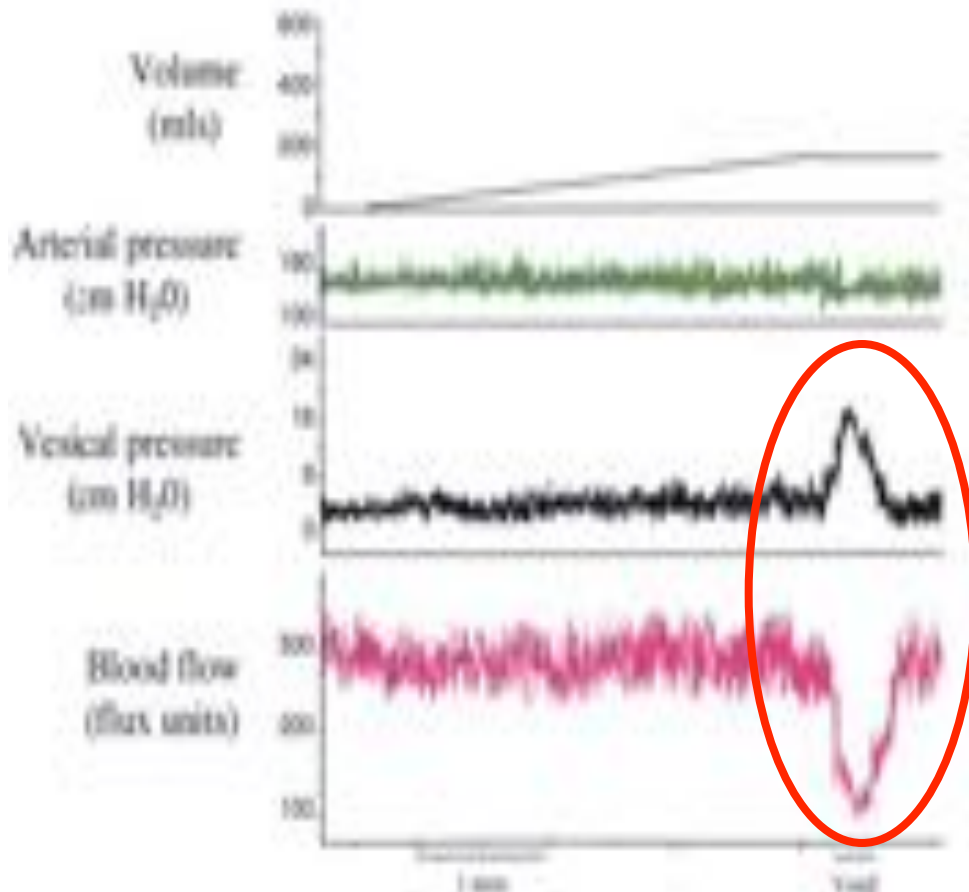
Foyers de dénervation en plage

(Mills IW et al, J Urol 2000)

Foyers de dénérvation en plage dans la paroi vésicale



L'ischémie est responsable de la dénervation post ganglionnaire



(Greenland JE et al, J. Urol, 1996
Lemack GE et al J Urol. 2000

- La dénervation correspond aux territoires ganglionnaires
- Les foyers de dénervation sont absents chez le rat
- La dénervation est significativement plus marquée chez la souris KO nNOs / contrôle

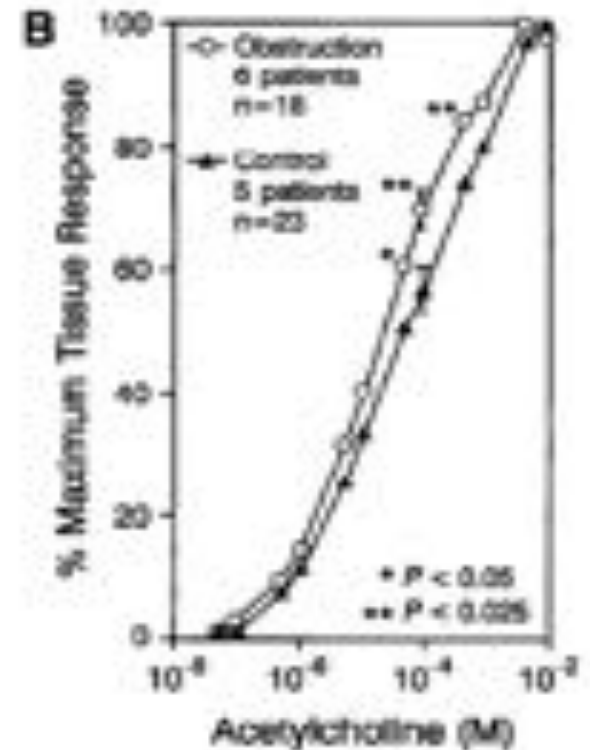
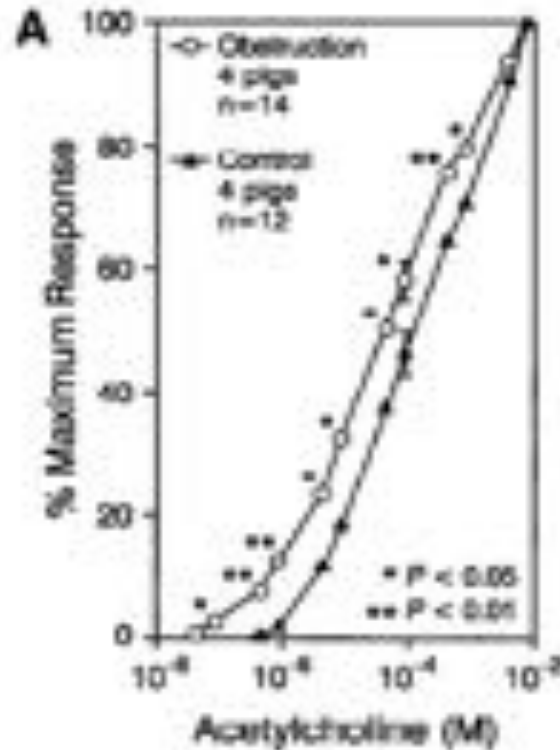
Conséquences de la dénervation focale

Hypersensibilité de dénervation

Cochon d'Inde

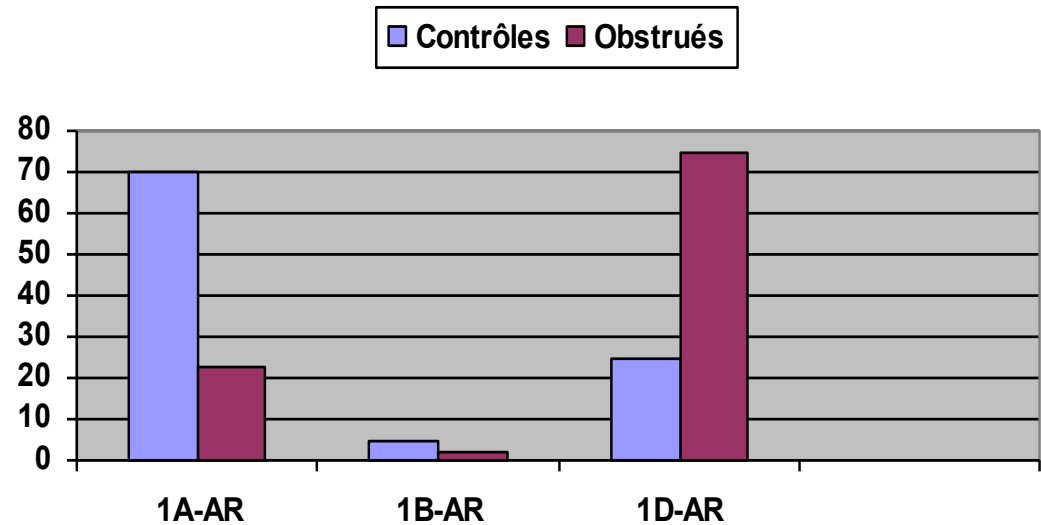
Homme

- Hypersensibilité à l'Urécholine



Conséquences de la denervation focale

- Hypersensibilité à l'uréchole
- Modification du type de récepteur
 - Sympathique



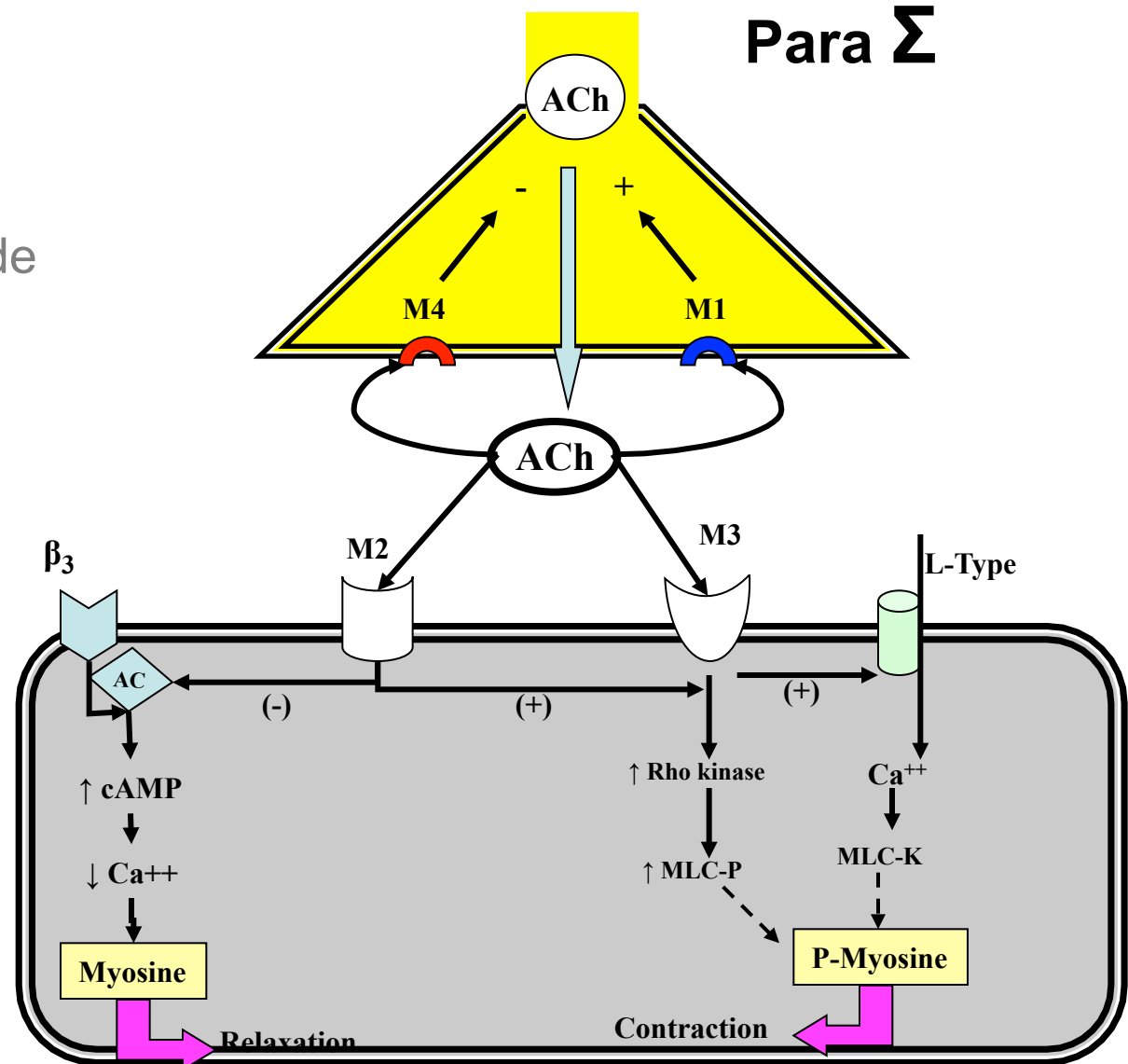
(Expression de mRNA des sous types de récepteurs α chez le rat obstrué à 4 semaines)



Or l'affinité des récepteurs $\alpha 1D/ \alpha 1A=10$ à 100 sup pour la Norepinéphrine

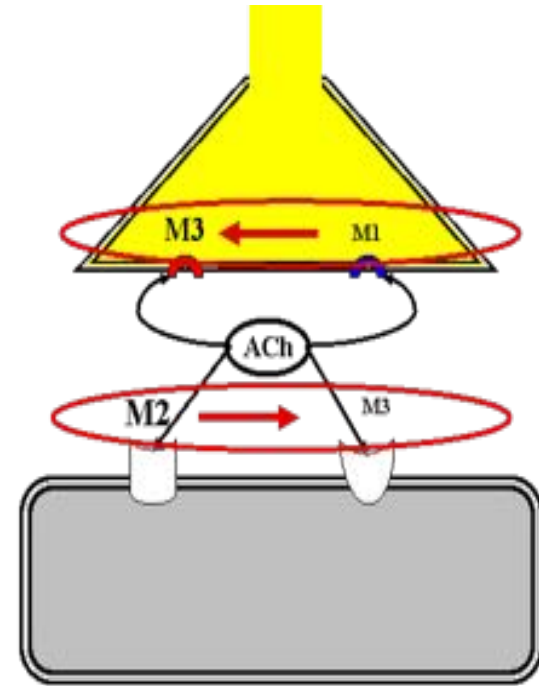
Conséquences de la denervation focale

- Hypersensibilité à l'uréchole
- Modification du type de récepteur
 - Sympathique
 - Para Sympathique



Conséquences de la dénervation focale

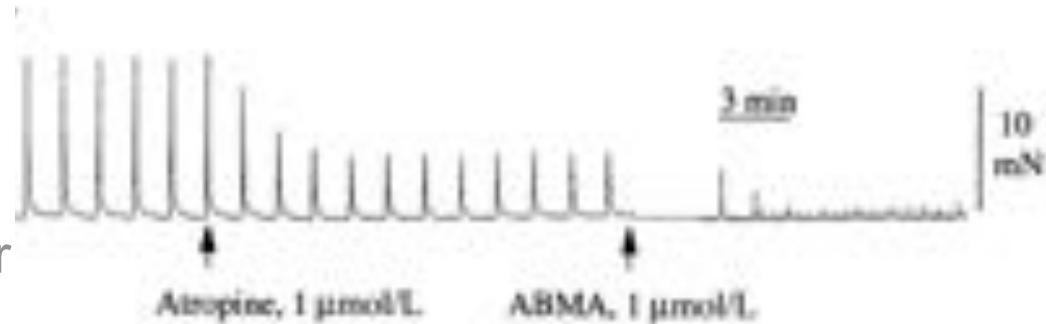
- Hypersensibilité à l'uréchole
- Modification de l'isoforme de récepteur
 - Sympathique
 - Para Sympathique



Les modifications sont post et pré synaptiques:

- Augmentation de la **densité M2** et diminution de la densité M3 dans la vessie obstruée chez l'homme et le rat
- La contraction détrusorienne est à **médiation M2** dans la vessie hypertrophique sur obstacle
- Transformation du typage pré synaptique M1 (faible affinité) pour des récepteurs **M3**(forte affinité) après spinalisation

Conséquences de la denervation focale



- Hypersensibilité à l'uréchole
- Modification du type de récepteur
 - Sympathique
 - Para Sympathique
- Transmission NANC (Non Adrenergique, Non Cholinergique)
 - Il existe une résistance du détrusor hyperactif à l'atropine (50% vessie obstr)
 - Il existe une sensibilité du muscle lisse à l'ATP
 - L'ATP devient un neurotransmetteur de la contraction phasique dans l'hyperactivité détrusorienne chez l'homme

Hyperactivité vésicale
Quels sont les constats communs aux différents tableaux?

Dénervation focale

Modifications ultrastructurales et fonctionnelles du muscle lisse

Modifications neuronales

Hypersensibilité à l' Uréchole

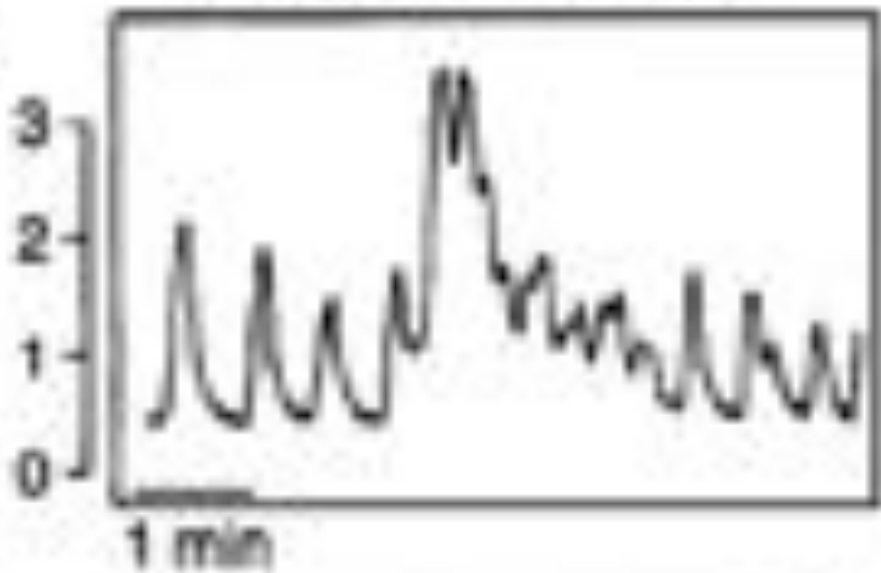
Réduction de la neurotransmission

Modifications des récepteurs

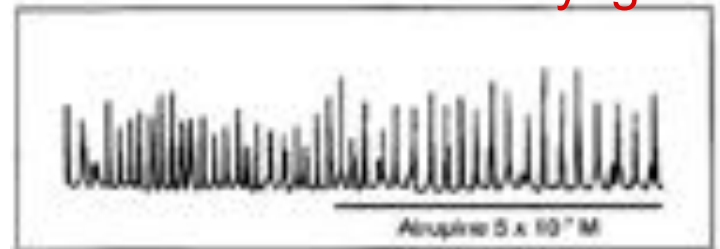
Modification du type de transmetteur

Modifications ultra structurales et fonctionnelles du muscle lisse

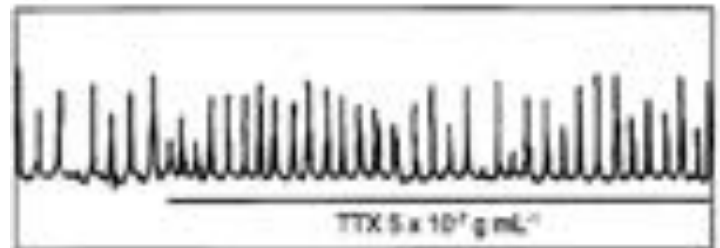
Idiopathic Unstable



C' est une activité myogène

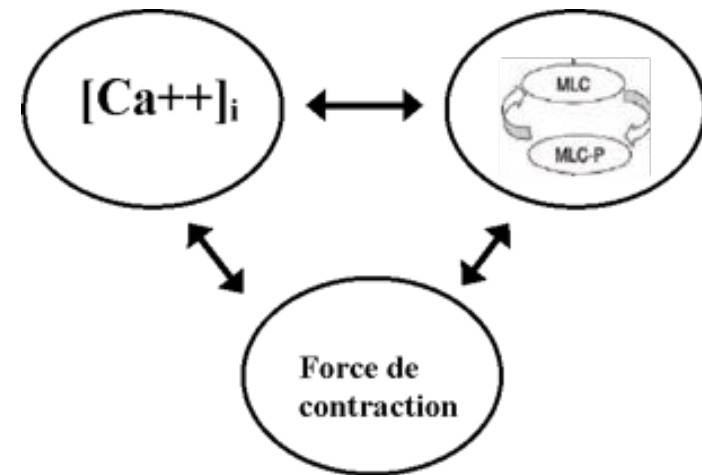
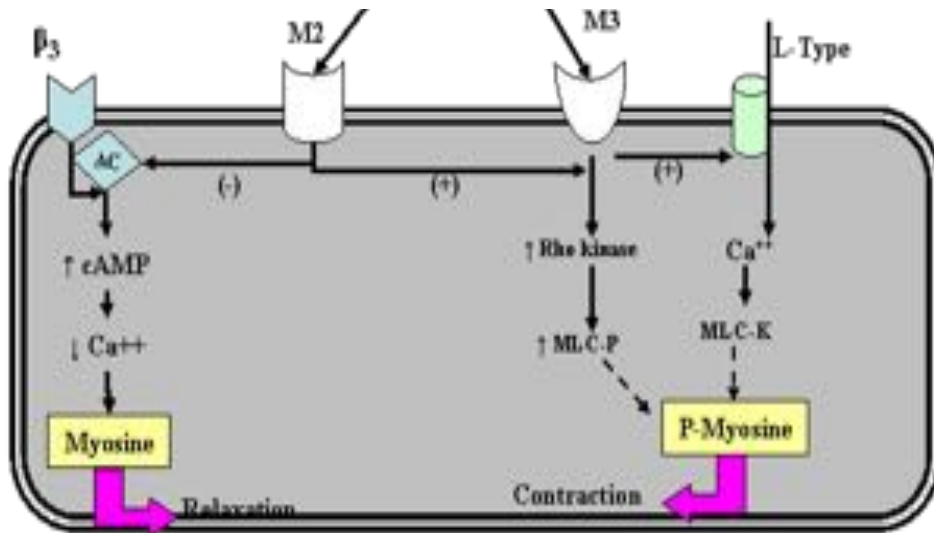


(a)



Augmentation de l'activité contractile spontanée prenant **deux aspects**:
Une décharge irrégulière des contractions phasiques
Une fusion tétanique des contractions

Cette dérégulation de l'activité myogène est sous tendue par des altérations dans la mobilisation du calcium intra cellulaire

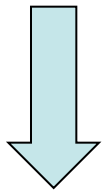


➔ L' inhibition de la Rho-kinase A supprime l' hyperactivité détrusorienne chez le rat SHR (Rajasekaran et al, Neurorol Urodyn,2005)

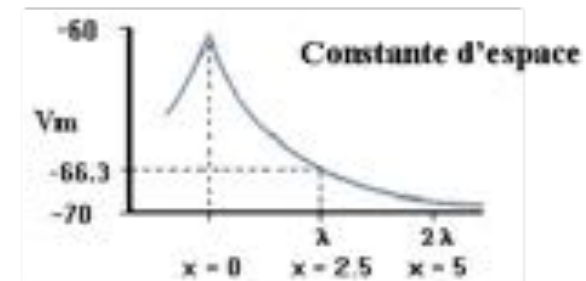
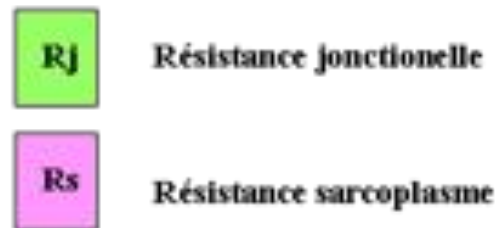
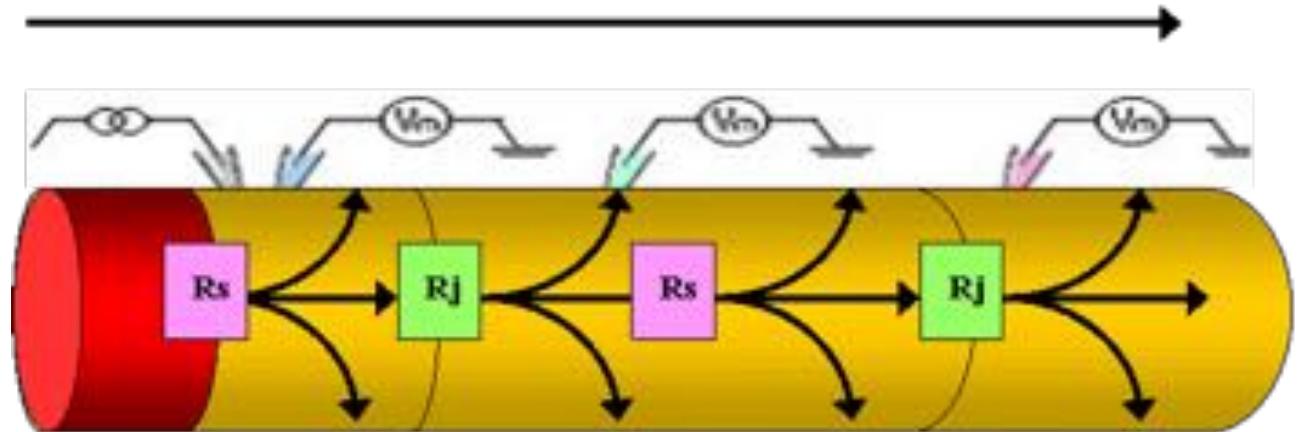
Cette dérégulation myogène est sous tendue par

des modifications des propriétés électrophysiologiques membranaires de la cellule musculaire lisse

- Réduction de la constante d'espace
- Augmentation de la constante de temps



Tissu plus excitable
Moindre propagation

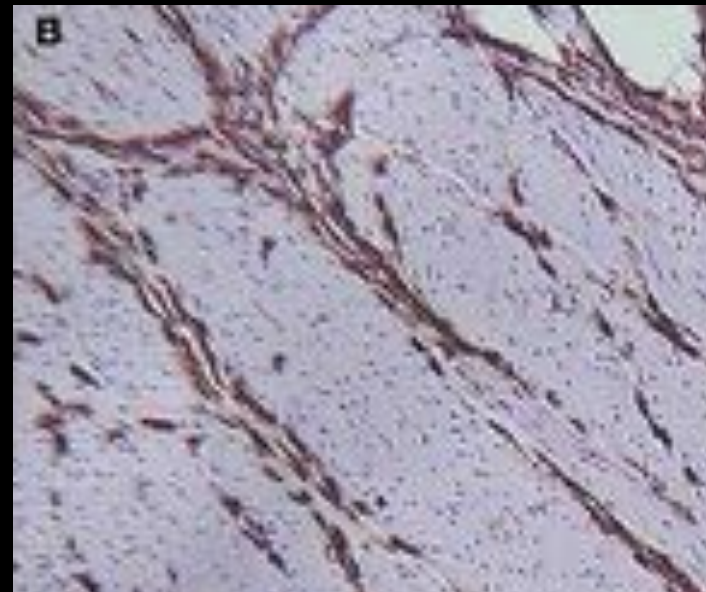
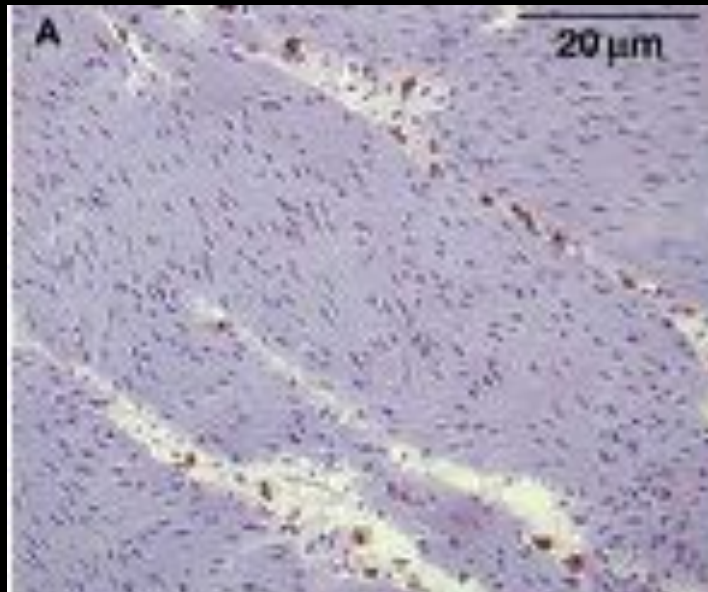


Cette dérégulation myogène est
sous tendue par

Une augmentation de la densité des
cellules interstitielles

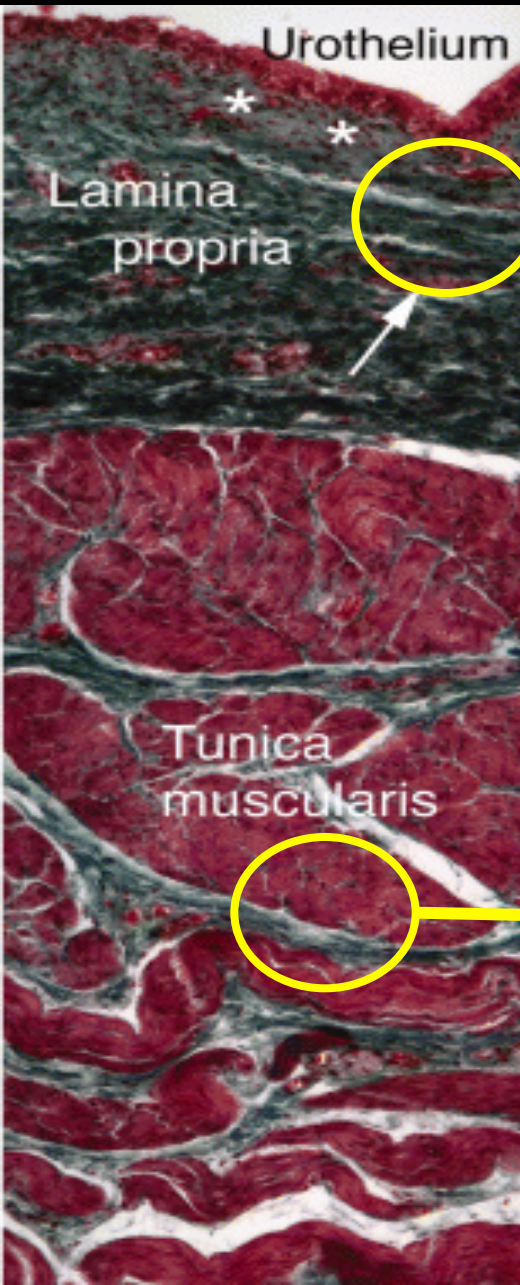
Détrusor normal

Hyperactivité vésicale idiopathique

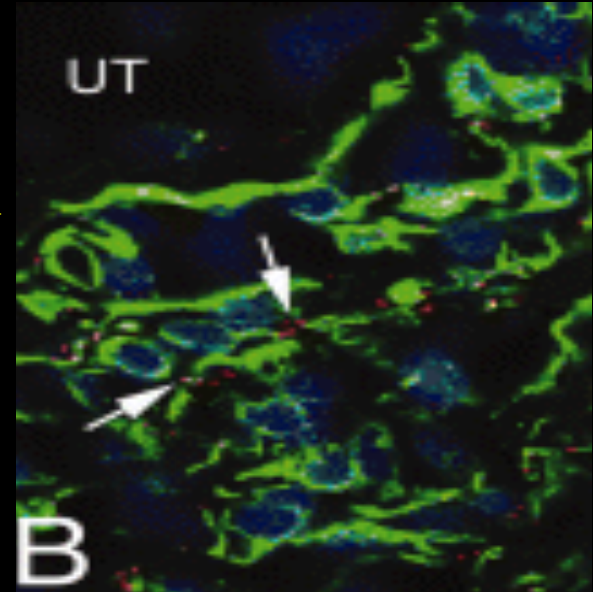


Modification dans la distribution des connexines chez l'homme

Neuhaus et al BJU International 2005

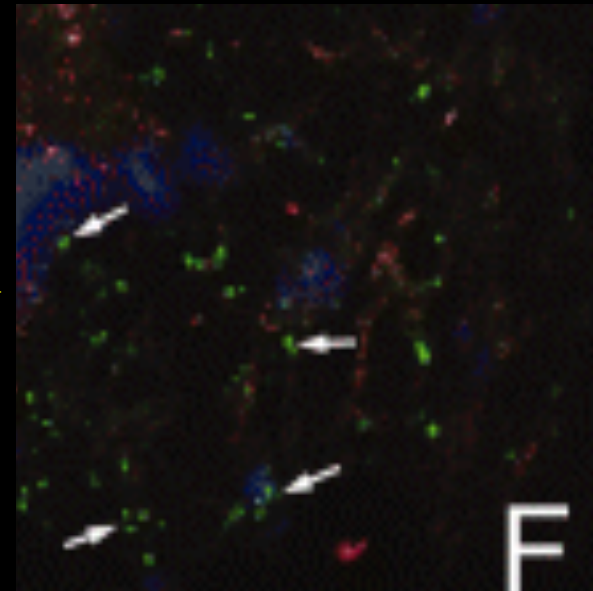


↗ Cx43



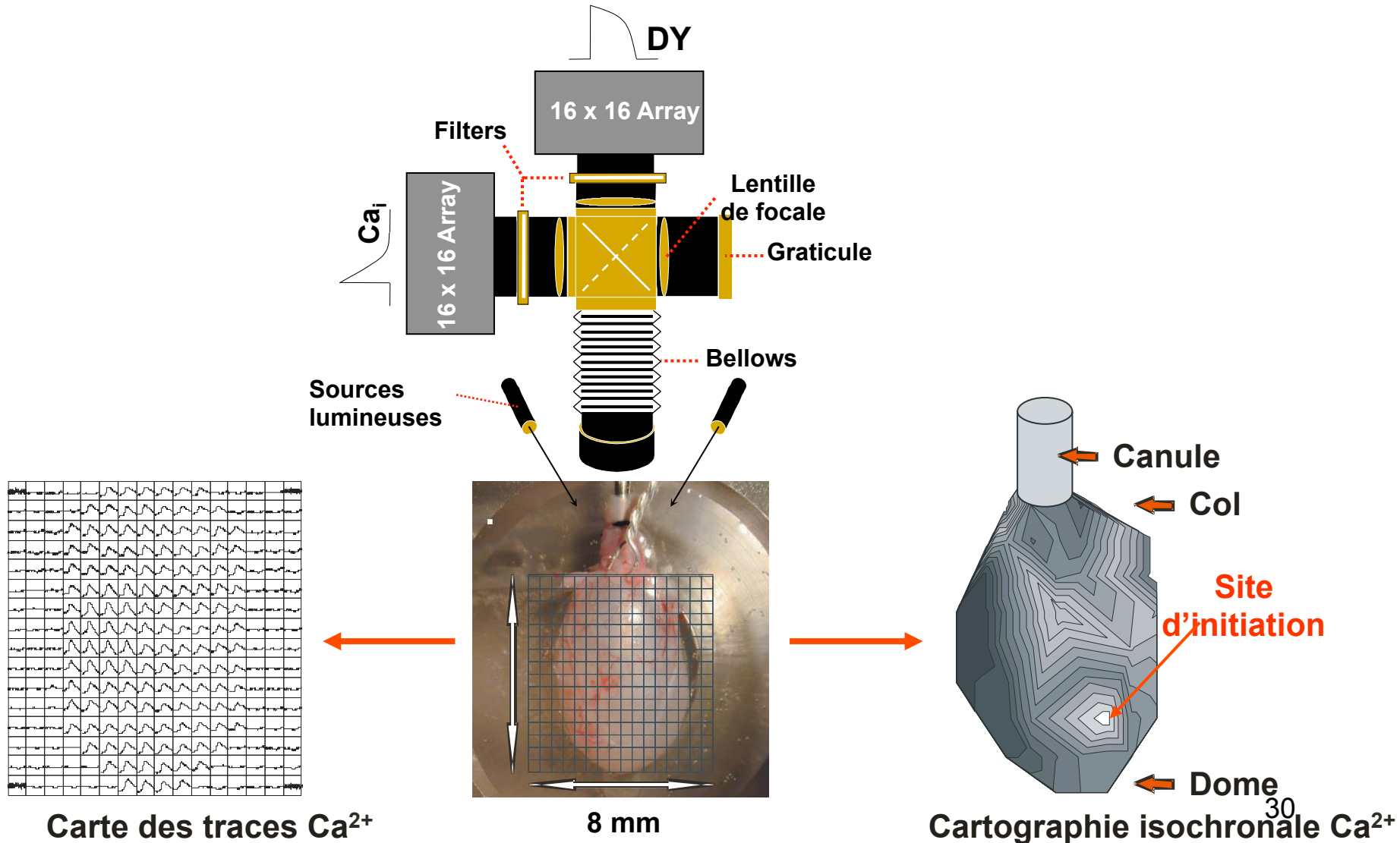
↗ Cx43

Cx43/Cx 45



L'ensemble concourt à une synchronisation et généralisation de l'activité contractile non mictionnelle du détrusor.

(Hayashi FI et al, ICS 2004)



Synchronisation et généralisation de l'activité contractile non mictionnelle du détrusor dans l'hyperactivité vésicale

Hayashi FI et al, 2004

Résultats:

- Rat mature: activité spontanée multiple, 2-5cm H²O
- Rat néonatal et spinal, activité pacemaker unique, 15-20cmHO
- Activité non déprimée par les antagonistes de
 - l' Acétylcholine
 - ATP
 - NO
 - SP
 - ou les agonistes adrenergiques
- Activité supprimée sous **bloqueurs des canaux jonctionnels**



Rat spinalisé

Il existe des anomalies communes à l'ensemble des tableaux d'hyperactivité vésicale.

Dénervation focale

Modifications ultrastructurales et fonctionnelles du muscle lisse

Modifications neuronales

Hypersensibilité à l'Urécholine

Réduction de la neurotransmission

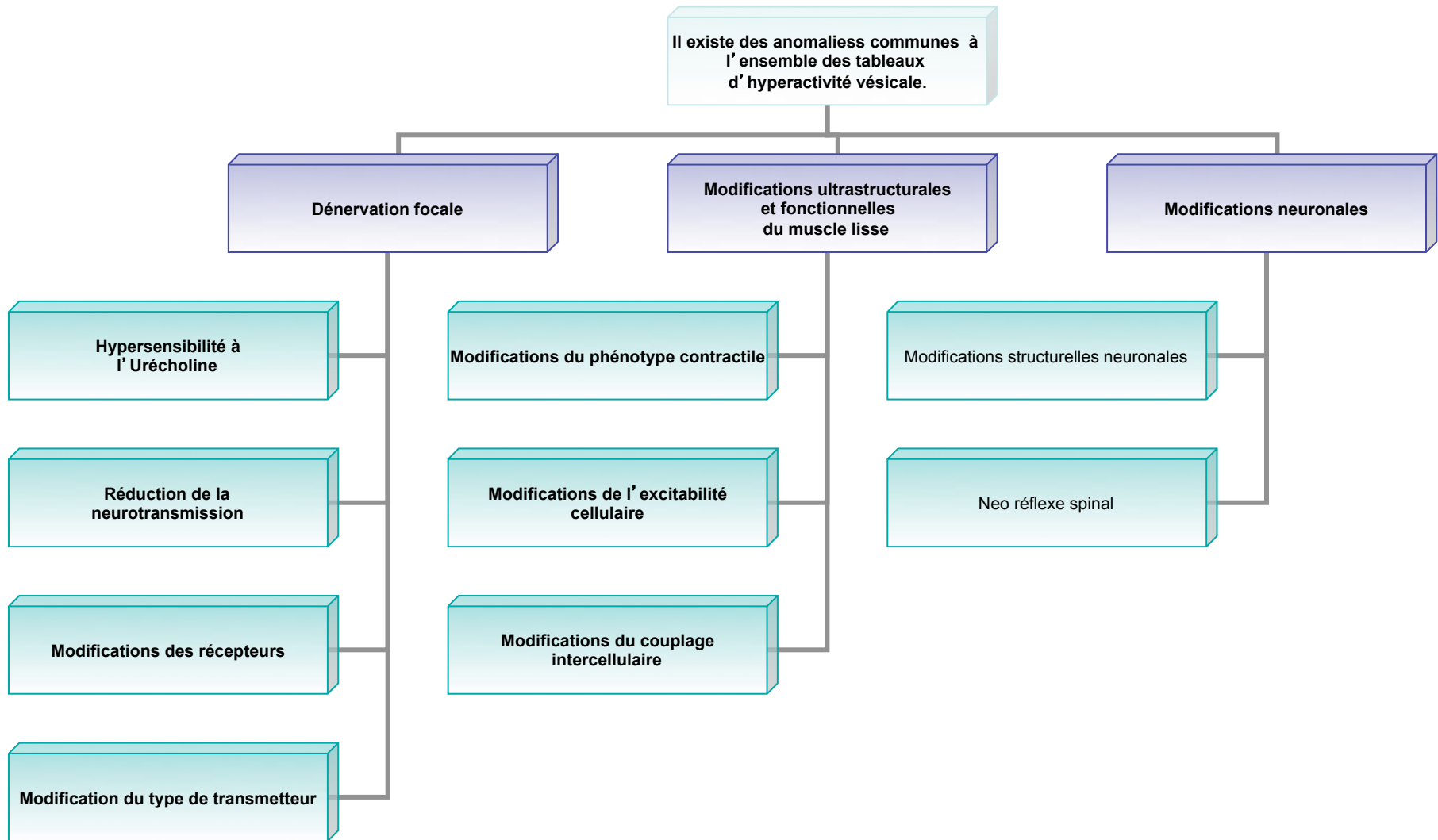
Modifications des récepteurs

Modification du type de transmetteur

Modifications du phénotype contractile

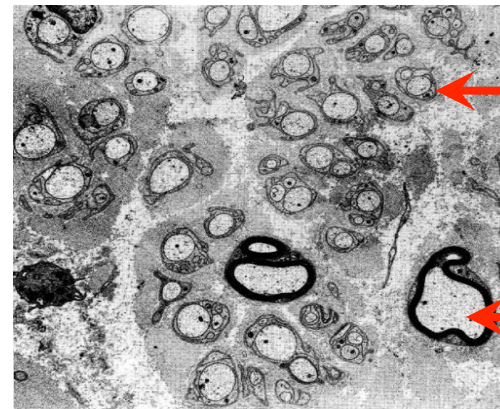
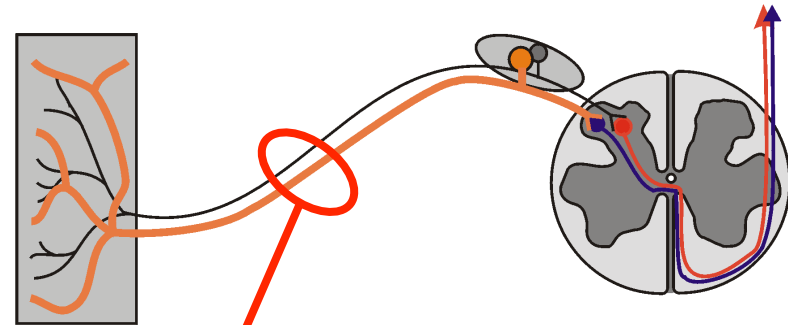
Modifications de l'excitabilité cellulaire

Modifications du couplage intercellulaire



Modifications structurelles des afférences

- Modifications du ratio $c/A\delta$

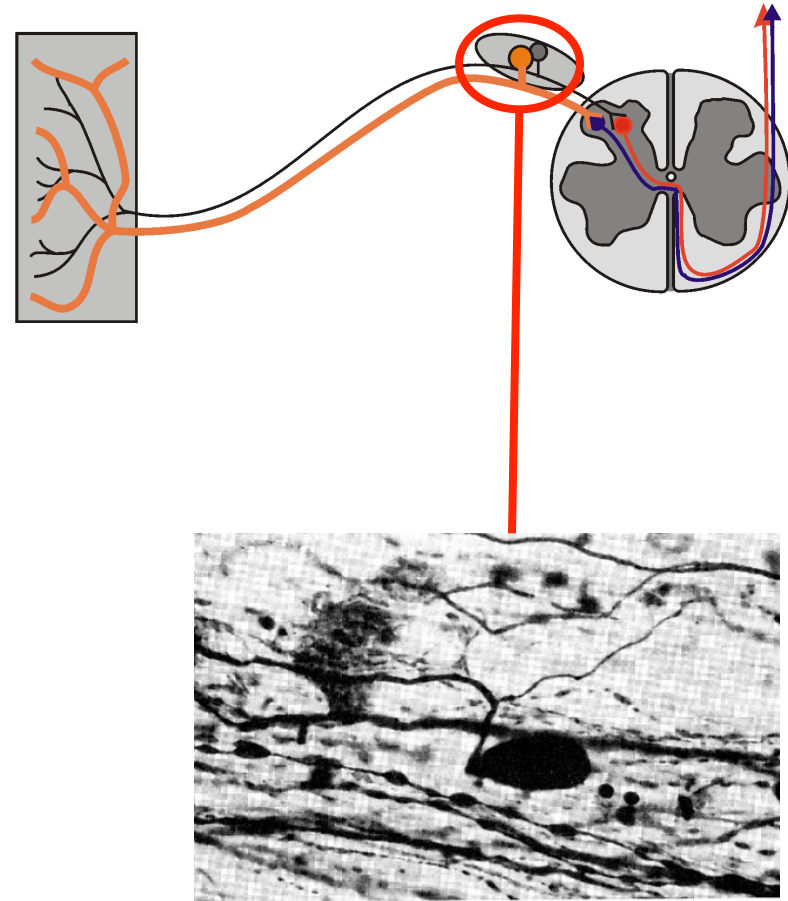


Fibre C

Fibre A δ

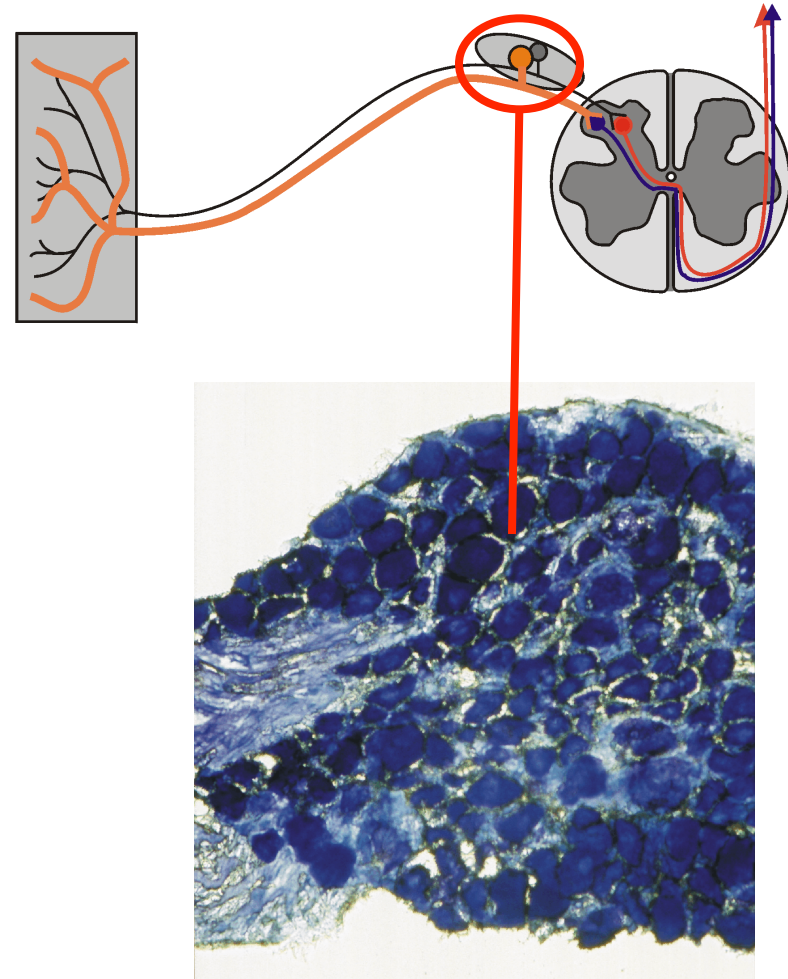
Modifications structurelles des afférences

- Modifications du ratio $c/A\delta$
- **Hypertrophie neuronale au sein des ganglions rachidiens post**



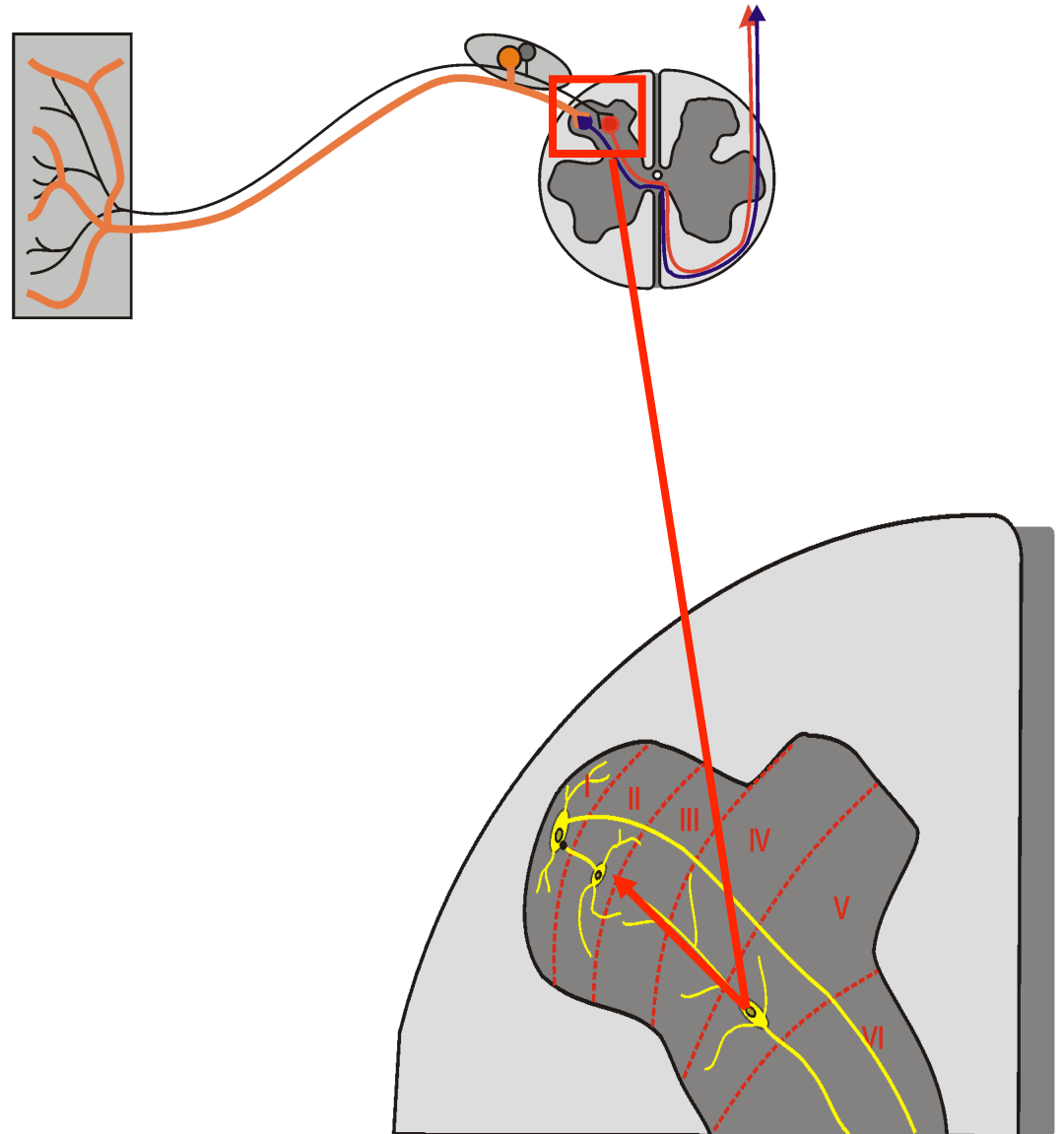
Modifications structurelles des afférences

- Modifications du ratio c/A δ
- Hypertrophie neuronale au sein des ganglions rachidiens post
- **Hypertrophie nucléaire au sein des GRP**



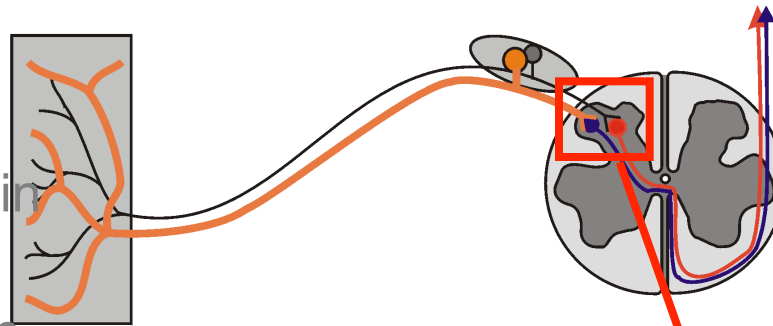
Modifications structurelles des afférences

- Modifications du ratio c/A δ
- Hypertrophie neuronale au sein des ganglions rachidiens post
- Hypertrophie nucléaire au sein des GRP
- **Augmentation de l'arborisation dendritique au niveau spinal.**

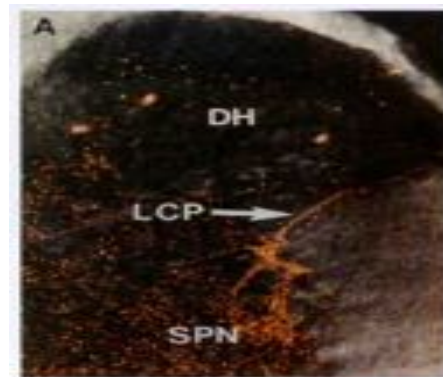


Modifications structurelles des afférences

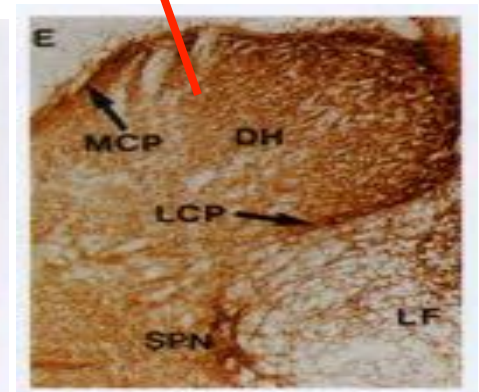
- Modifications du ratio c/A δ
- Hypertrophie neuronale au sein des ganglions rachidiens post
- Hypertrophie nucléaire au sein des GRP
- **Augmentation de l'arborisation dendritique au niveau spinal. :**
 - **Corne dorsale**
 - **Voie lat post**
 - **Noyau para Σ sacré**



Rat Contrôle



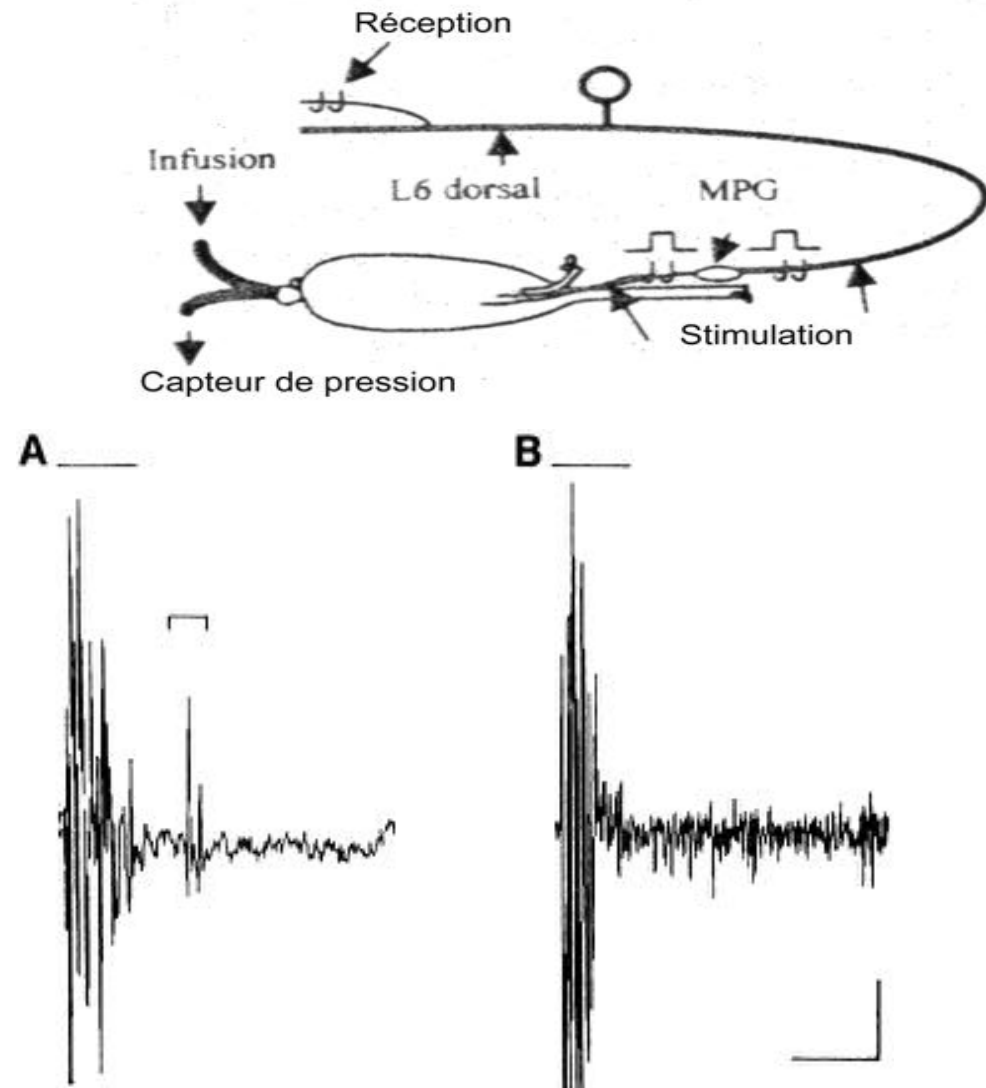
Obstrué



Immunofixation GAP 43

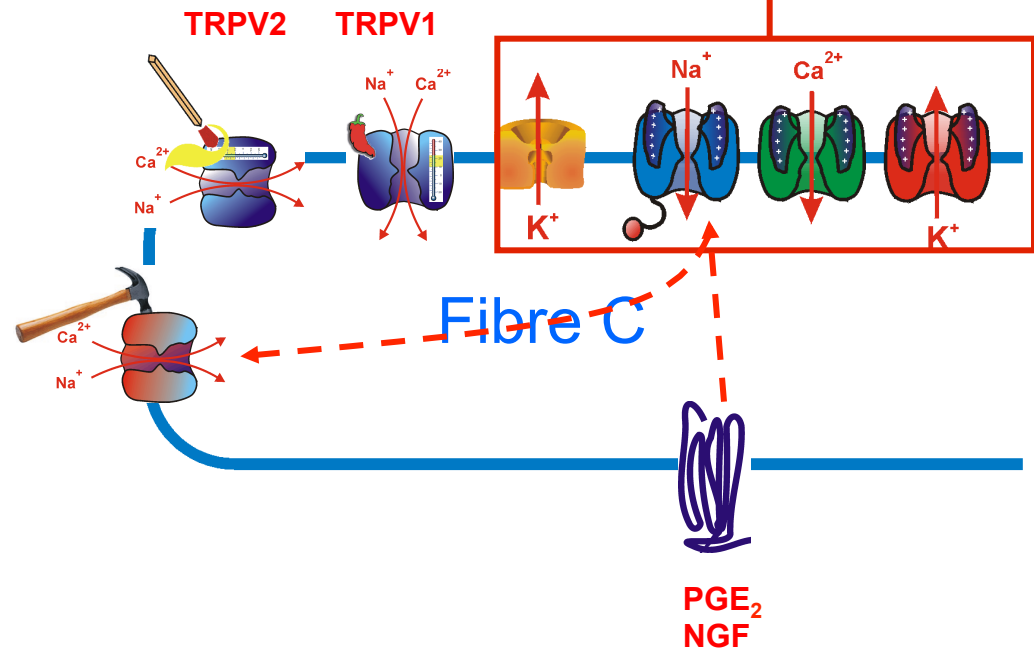
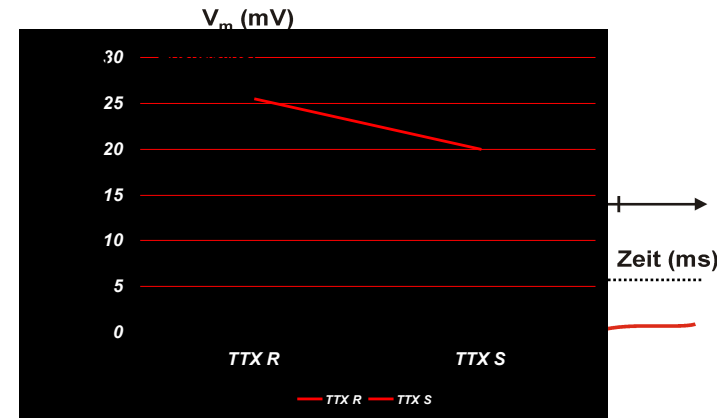
Arguments pour une réorganisation spinale du réflexe mictionnel.

- **Emergence d'une réponse spinale par stimulation des afférents**
 - **Ce délai n'est pas modifié après spinalisation chez l'animal hyperactif obstrué**
(De Groat et al,1997)



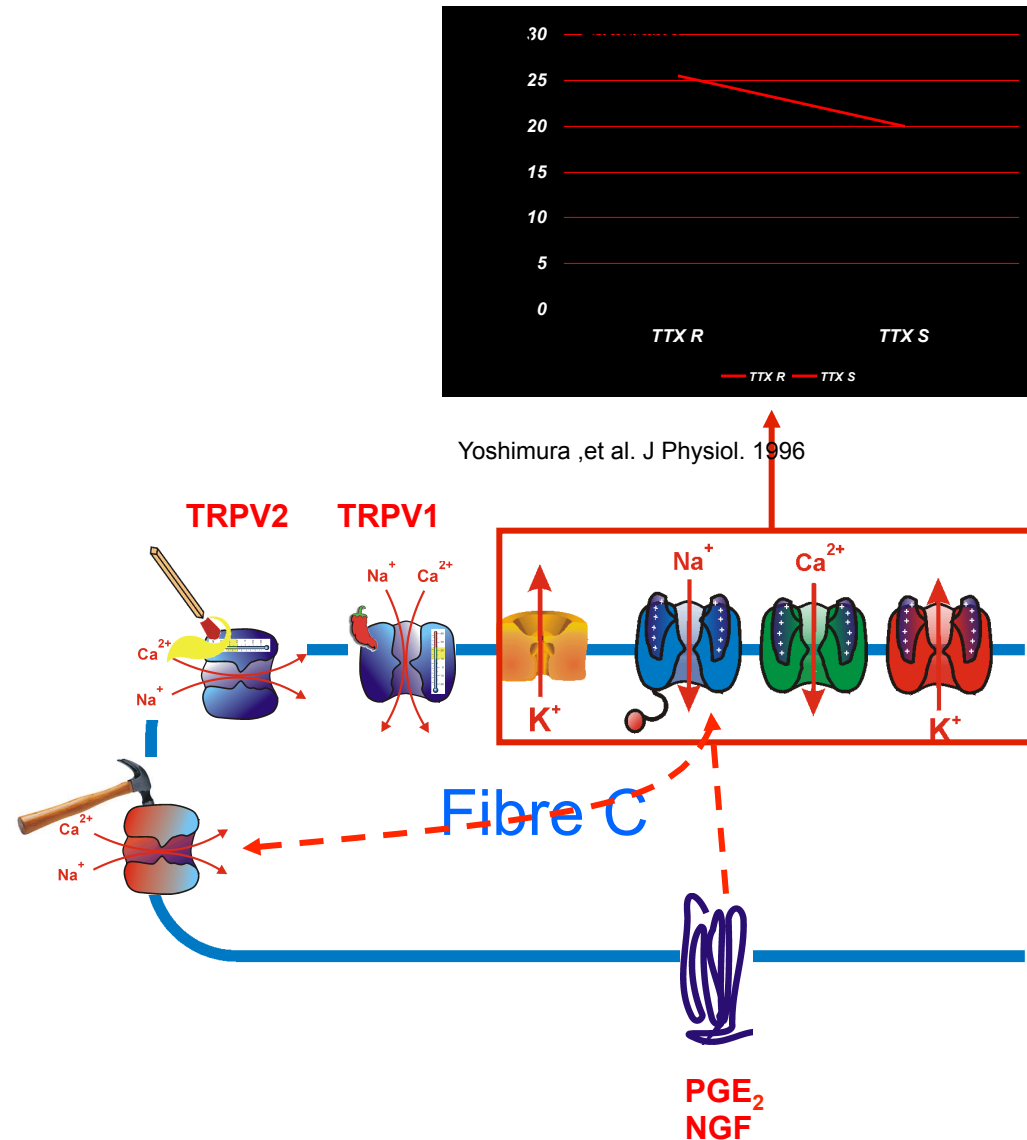
Réorganisation spinale du réflexe mictionnel.

- Emergence d'une réponse spinale par stimulation des afférents
- Emergence de fibres C mécanosensibles:
 - Expression de Canaux Na TTX S (Nav1.8)



Réorganisation spinale du réflexe mictionnel.

- Emergence d'une réponse spinale par stimulation des afférents
- Emergence de fibres C mécanosensibles à bas seuil:
 - Expression de Cx Na TTX S (Nav1.8)
 - Les ouvreurs des Cx Na TTX S suppriment l'hyperactivité vésicale chez le rat sans inhiber la réponse nociceptive médiée par les Cx Na TTX R (Son et al, ICS Montreal 2005)



Réorganisation spinale du réflexe mictionnel.

En synthèse

Réponse à l'eau glacée

Données concordantes pour un

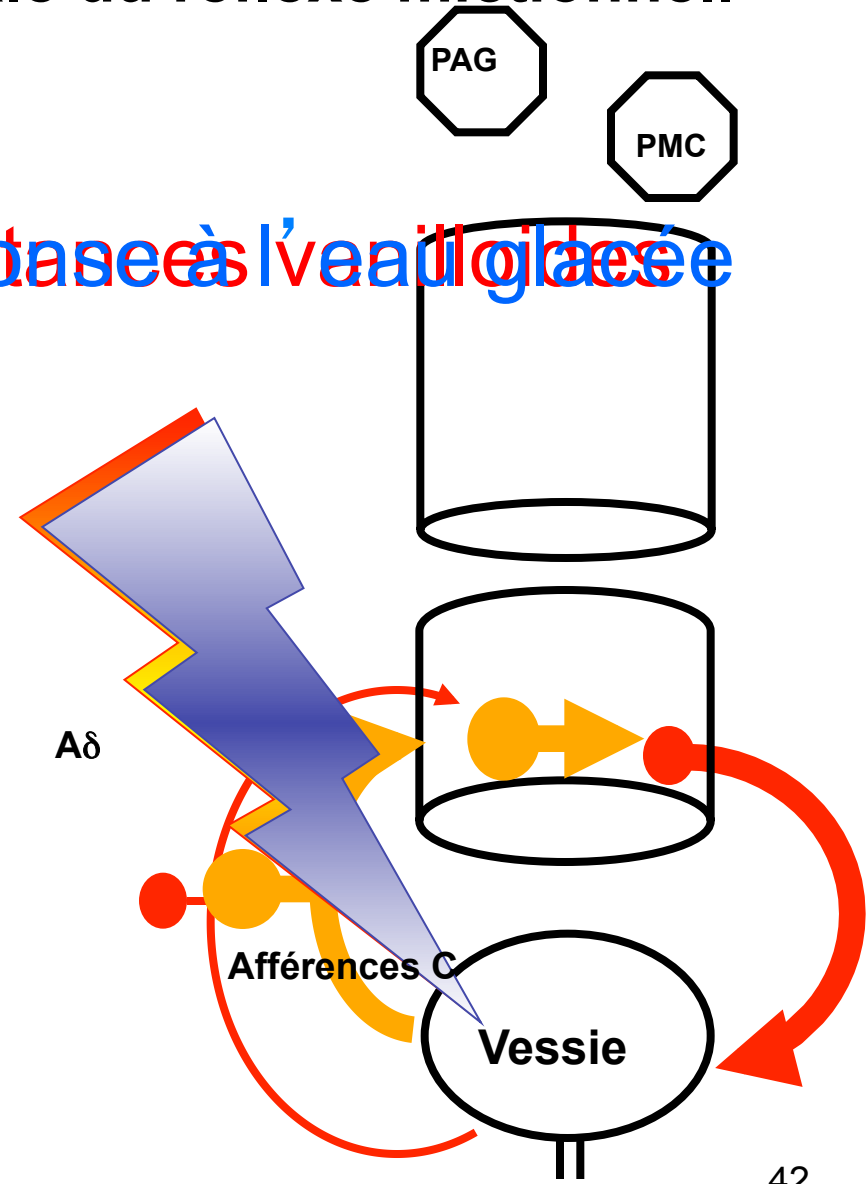
-Réflexe spinal d'intégration segmentaire

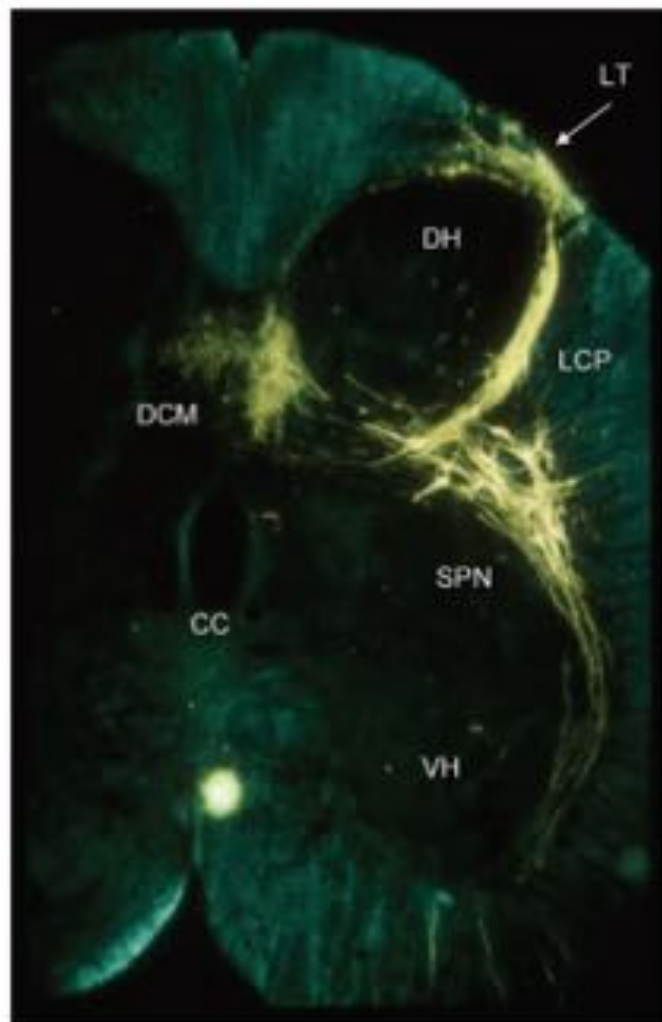
-Afférences

- Fibres C mécanosensibles
- Fibres C peptidergiques (SP, CGRP)
(Yoshimura et al,2003)

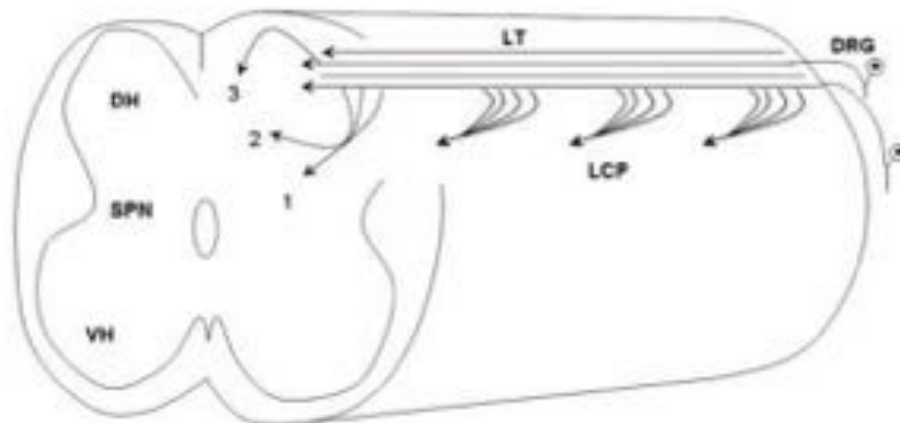
- Il en résulte

- Contractions phasiques non liées à la miction supprimées par la capsaïcine
- Réponse exagérée sous eau glacée

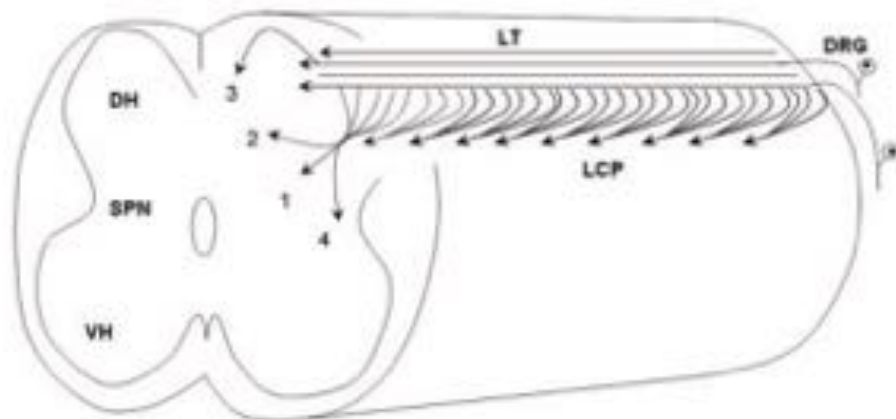


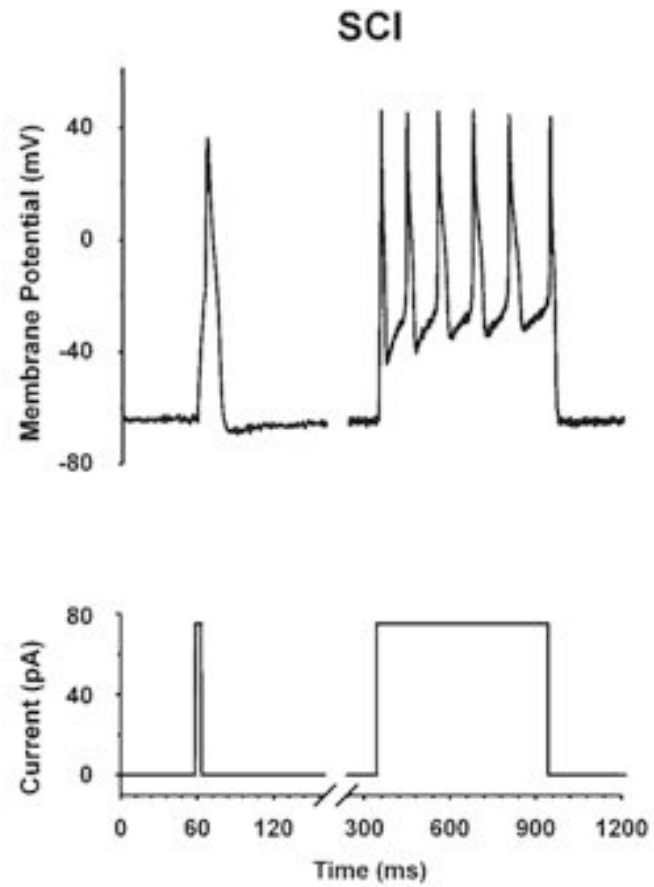
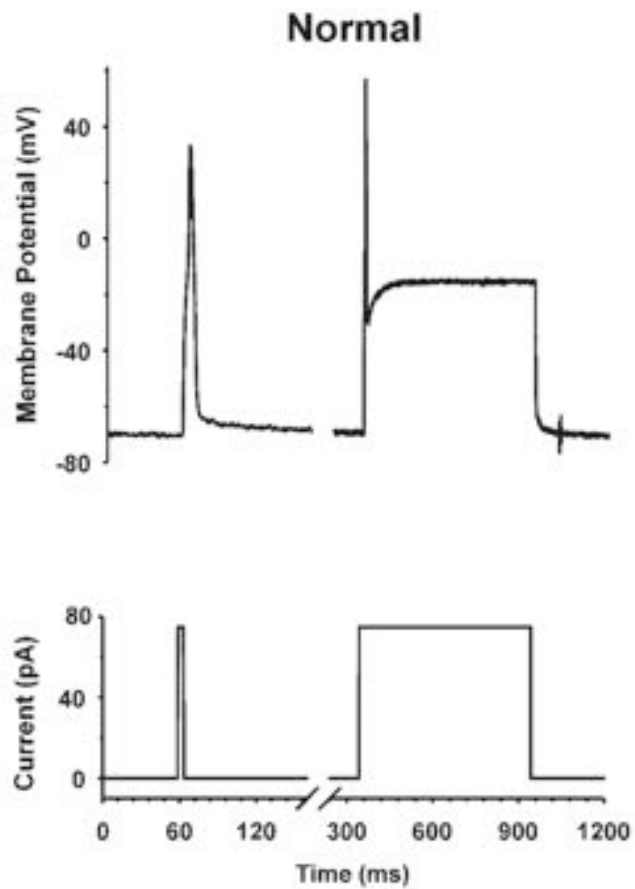


Spinal Intact (VIP-IR Afferent Axons)



Chronic Spinal (VIP-IR Afferent Axons)





Il existe des anomalies communes à l'ensemble des tableaux d'hyperactivité vésicale.

Dénervation focale

Modifications ultrastructurales et fonctionnelles du muscle lisse

Modifications neuronales

Hypersensibilité à l'Urécholine

Réduction de la neurotransmission

Modifications des récepteurs

Modification du type de transmetteur

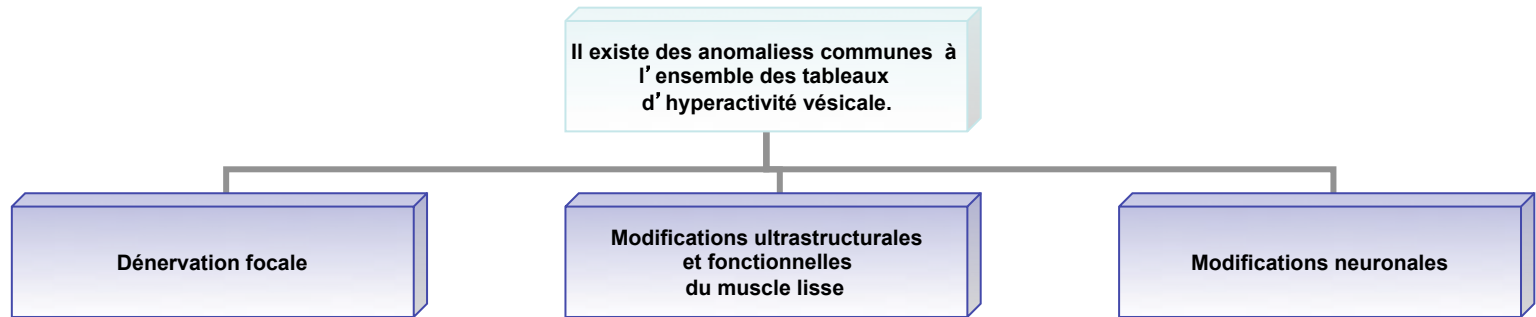
Modifications du phénotype contractile

Modifications de l'excitabilité cellulaire

Modifications du couplage intercellulaire

Modifications structurelles neuronales

Neo réflexe spinal

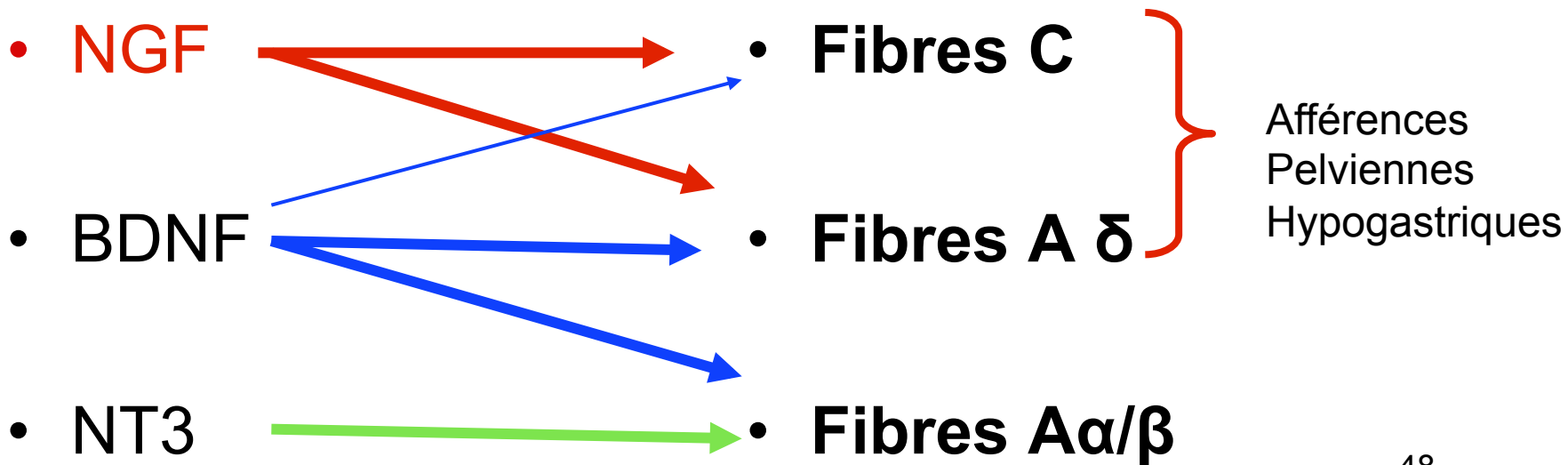


Neuroplasticité = Propriété du système nerveux à modifier son organisation pour maintenir une fonction. ↓

- Générée par un ensemble de facteurs exogènes (processus pathologique acquis , lésion, environnement).
 - Les vecteurs de cette réorganisation sont
 - des hormones,
 - des neurotransmetteurs,
 - des neurotrophines.
 - Production de modifications relativement stables des structures neuronales et non neuronales du SNC.
 - Conséquences sur le plan
 - Structural (hypertrophie,...)
 - Fonctionnel (traitement de l'information, excitabilité..)
- Obstruction prostatique
 - Production de
 - Angiotensine II
 - ATP, NO,
 - NGF
 - Persistance de l' hypertrophie neuronale et de l' hyperactivité vésicale après levée de l' obstacle
 - Hypertrophie des GRP
 - Test à l' eau glacée positif

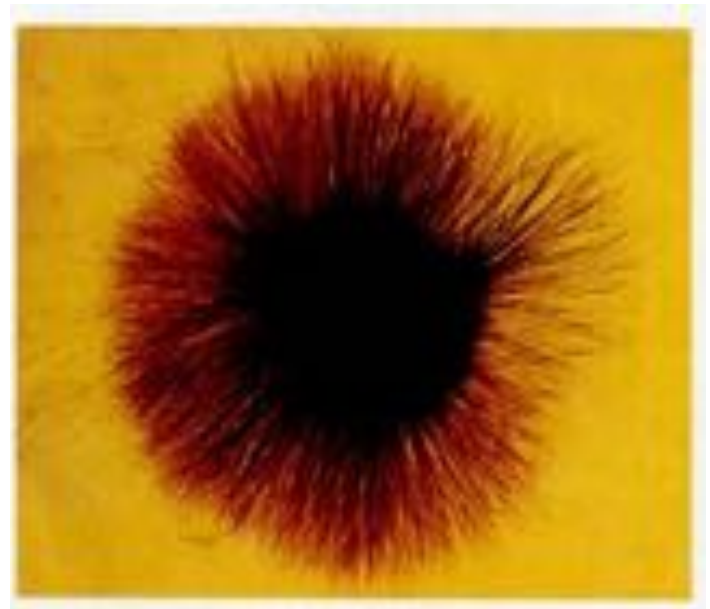
Les neurotrophines

- Comprennent le NGF, BDNF, NT-3, 4, 5.
- Elles sont libérées par des cellules neuronales et non neuronales (muscle lisse, épithéliums, etc..)
- Il existe un tropisme électif du NGF pour les afférences vésico sphinctériennes



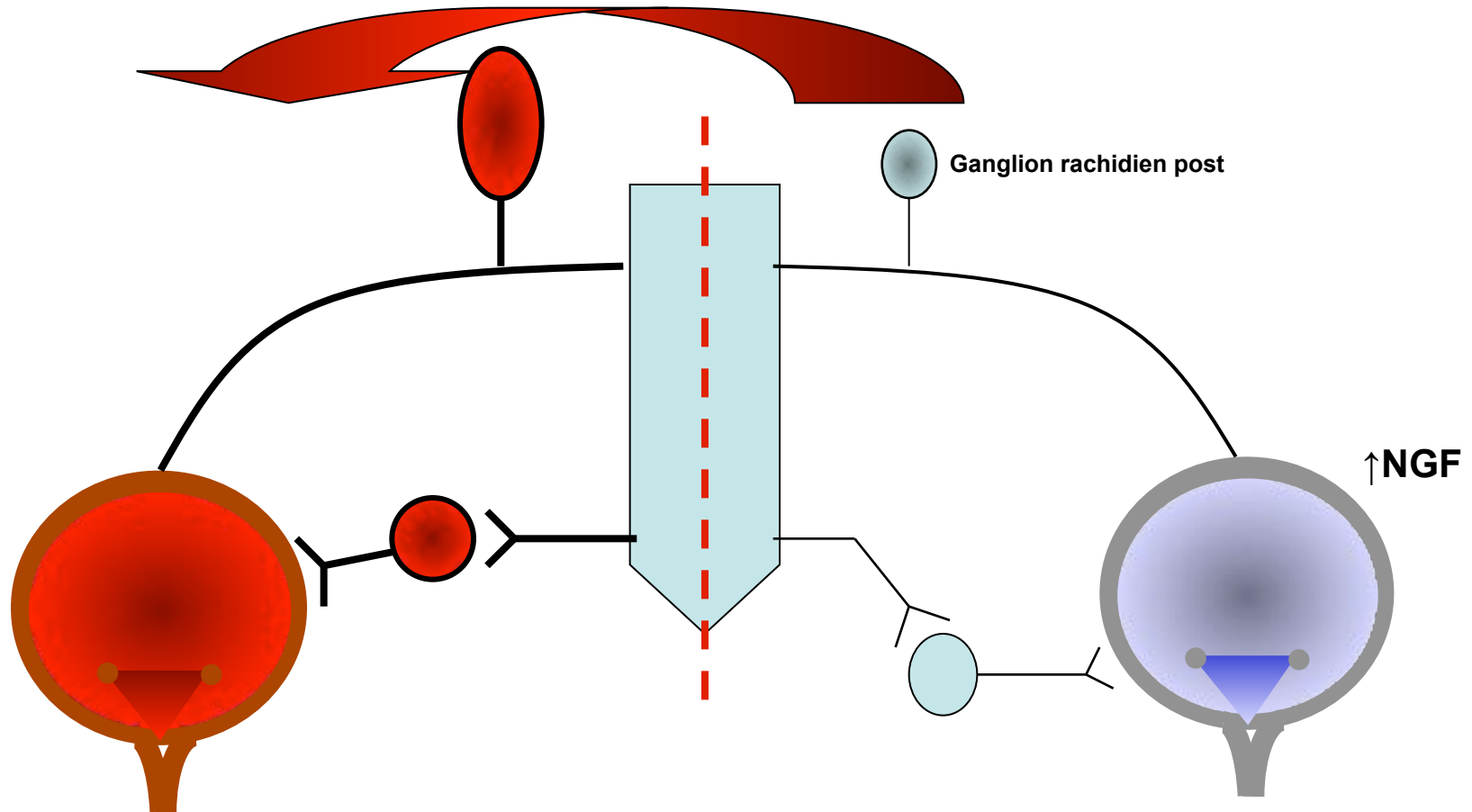
Nerve Growth Factor (NGF)

- Tropisme spécifique aussi pour les neurones sympathiques
- Chez l'animal mature: assure la maintenance de l'innervation sympathique et sensitive
- L'absence de signal par l'organe cible conduit à une apoptose neuronale



Fariñas et al. (2002) Brain Res Bull)

Il existe une somme d'arguments pour désigner le NGF comme témoin de la neuroplasticité dans l'ensemble des cadres pathologiques associés à une hyperactivité vésicale



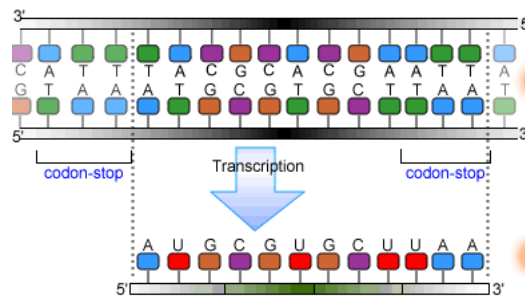
Premier exemple: L' obstruction

- Il existe des taux de NGF significativement élevés dans le tissu vésical chez l' homme obstrué par HBP/contrôles
- Cette augmentation est expérimentalement induite par obstruction expérimentale chez l' animal
- C' est l' étirement pariétal le mécanisme (Sugaya et al,2002)
- Cette libération provient :
 - De la cellule musculaire lisse (MAPK,JNK)
 - De l' urothélium

Premier exemple: L' obstruction

- Chez l' animal obstrué , 20% conservent une HD après levée de l' obstacle (Chai et al,1999)
- Ce sont les animaux qui restent hyperactifs qui conservent aussi un taux élevé de NGF (Kim et al, 2004)

L' obstruction modifie aussi l' expression génique de la cellule musculaire lisse

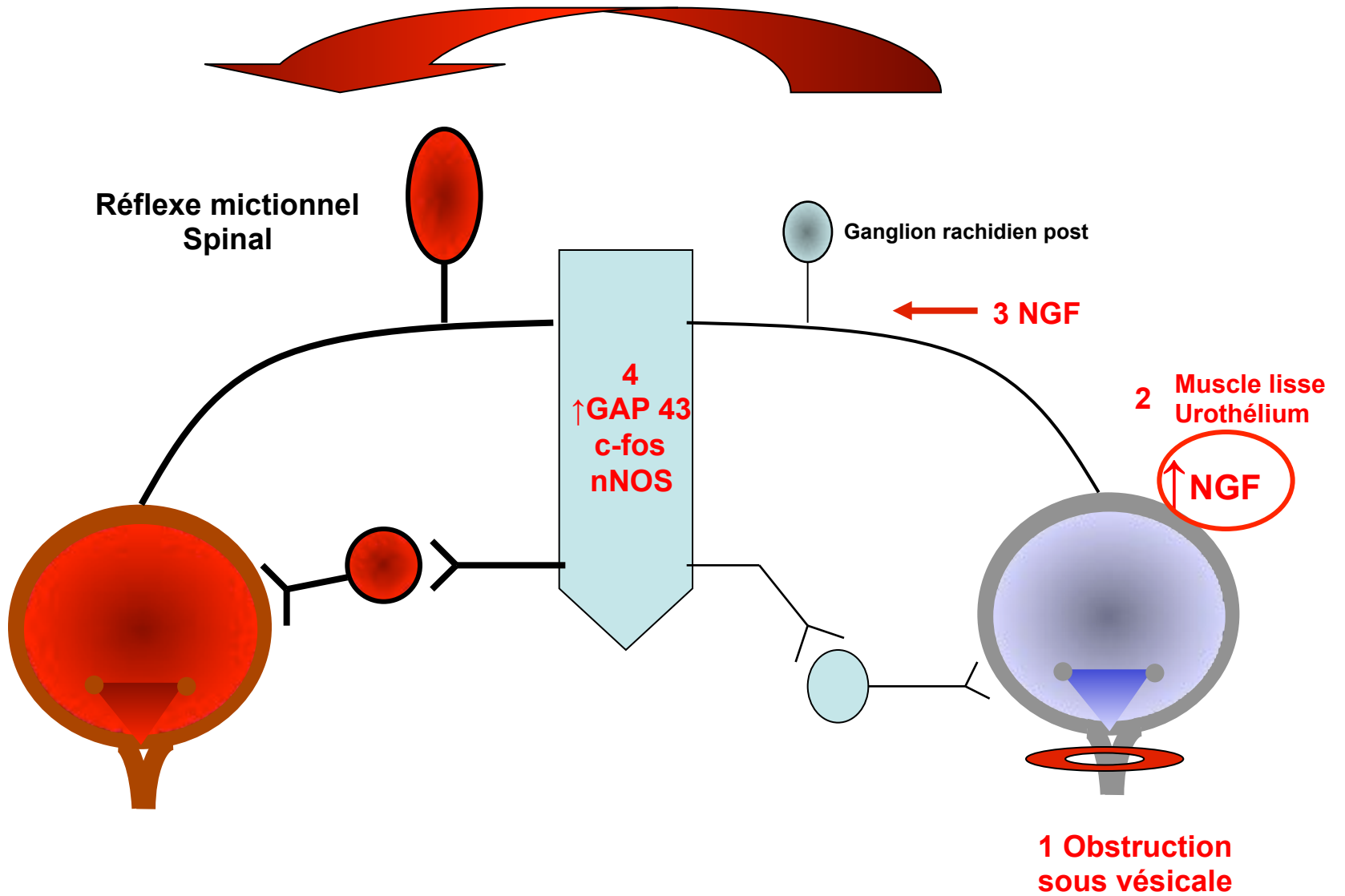


Synthèse proteique

+ actine /myosine
+ Desmine/Nimentine
+ Filamine/Actine

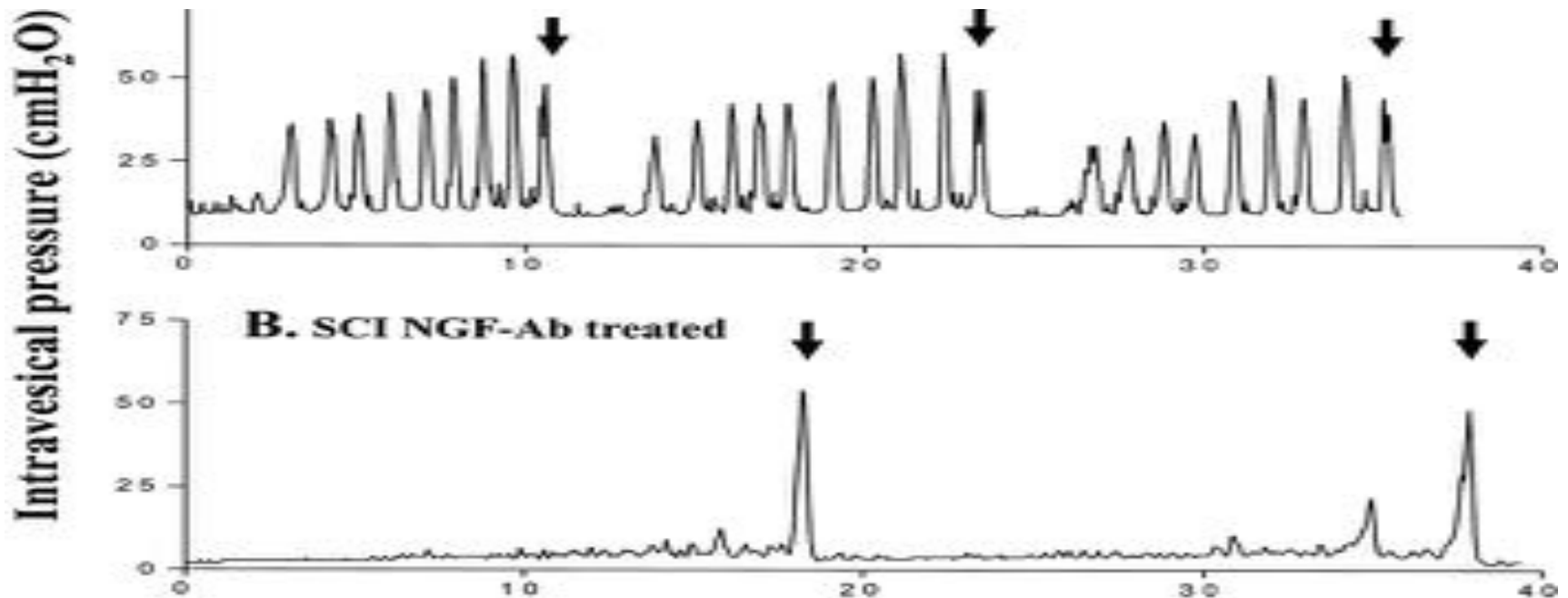
+ Basic Fibroblast Growth Factor
+ Heparin binding GF
+ Epidermal Growth Factor
+ NGF
+ Cyclooxygénase (Cox2)

En synthèse



Deuxième exemple: Lésion médullaire

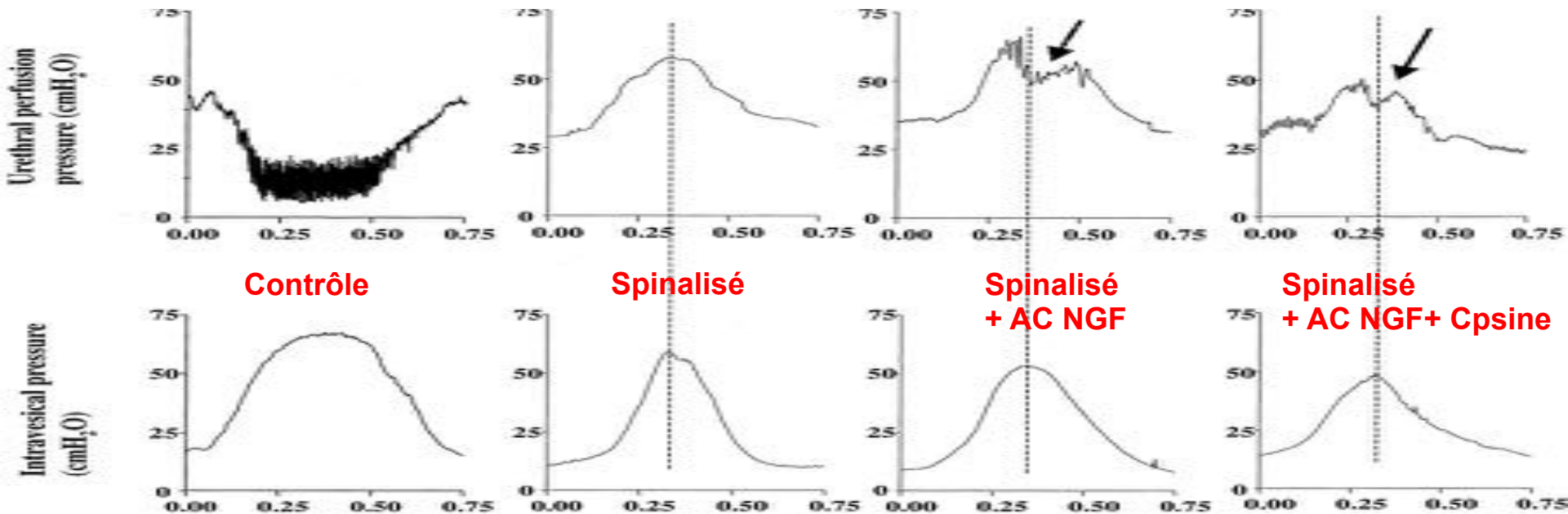
- 1 Les facteurs neurotrophiques sont à l'origine d'une réorganisation des afférences du réflexe mictionnel chez le rat et chez l'homme:
- Il existe une surexpression des différents facteurs neurotrophiques lors de la spinalisation aigue au niveau du **site lésionnel spinal** et au niveau de la **vessie**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



Deuxième exemple: Lésion médullaire

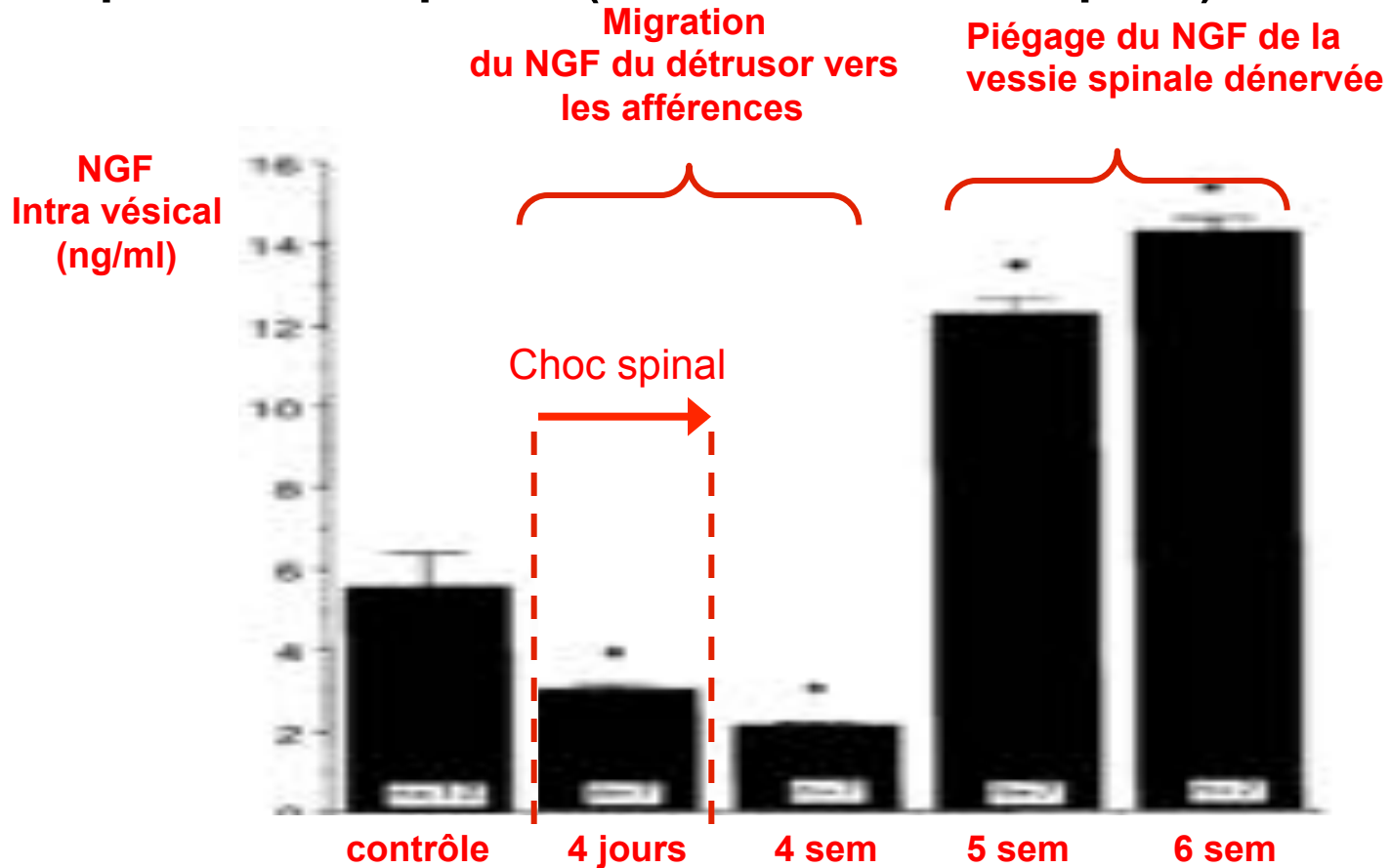
1 Les facteurs neurotrophiques sont à l'origine d'une réorganisation des afférences du réflexe mictionnel chez le rat et chez l'homme:

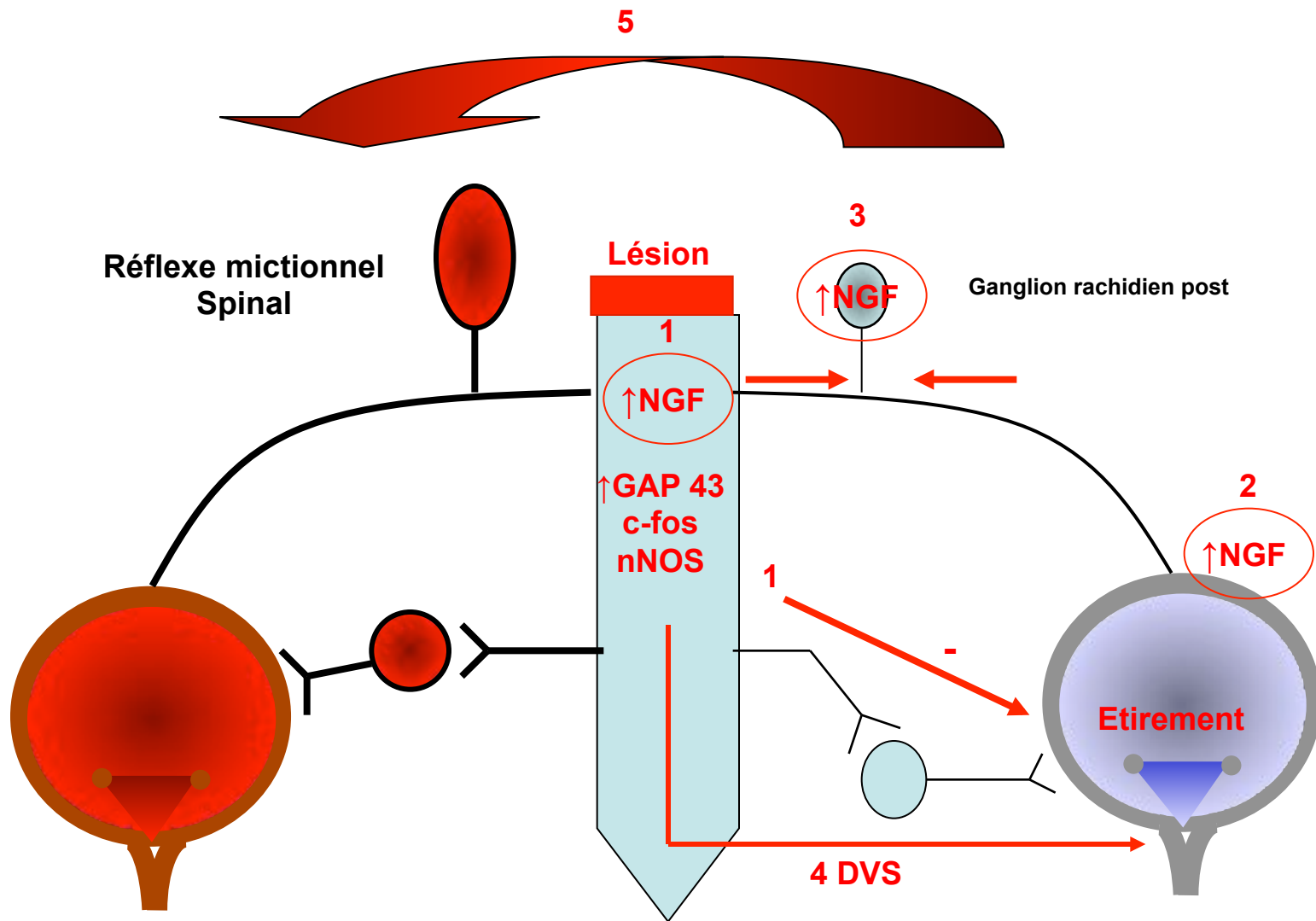
- Il existe une surexpression des différents facteurs neurotrophiques lors de la spinalisation aiguë au niveau du **site lésionnel spinal** et au niveau de la **vessie** (Vizzard et al, 2000)
- Perte de la fonction barrière de l'urothélium 1h après la lésion (Birder, 2005)
- L'auto immunisation contre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

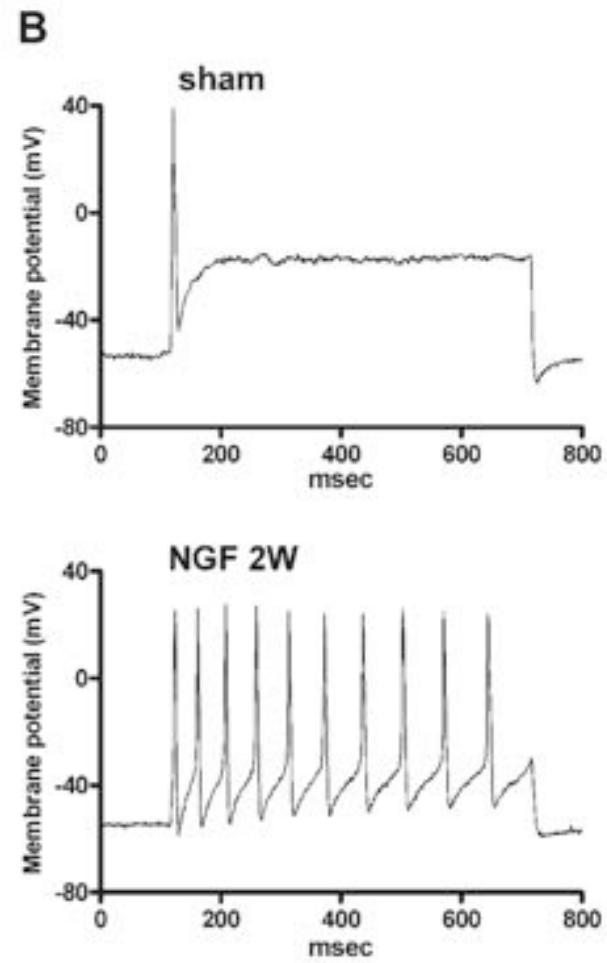
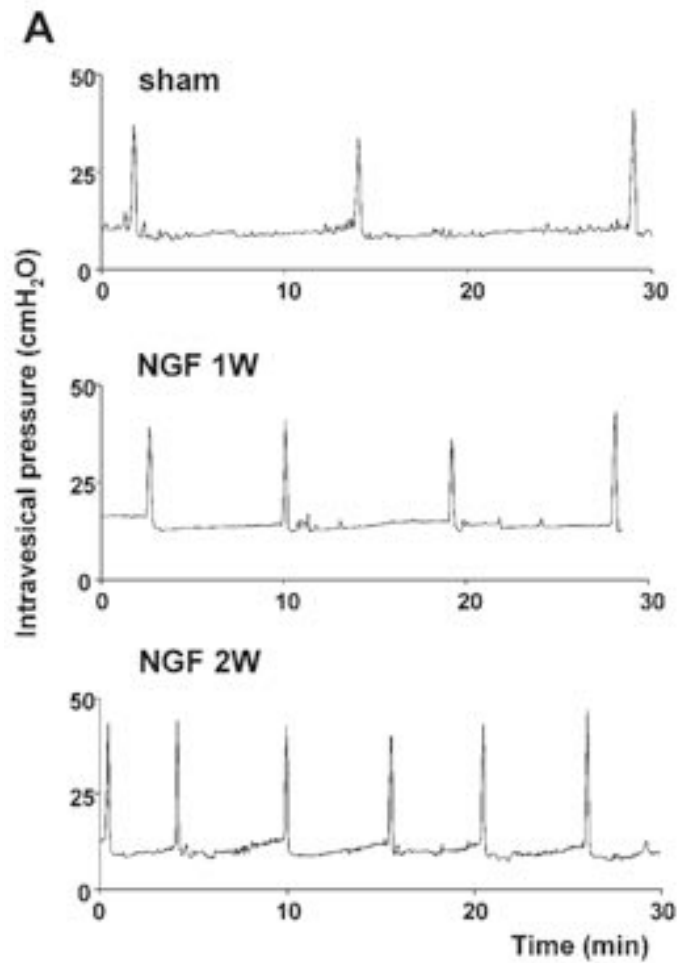


Deuxième exemple: Lésion médullaire

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

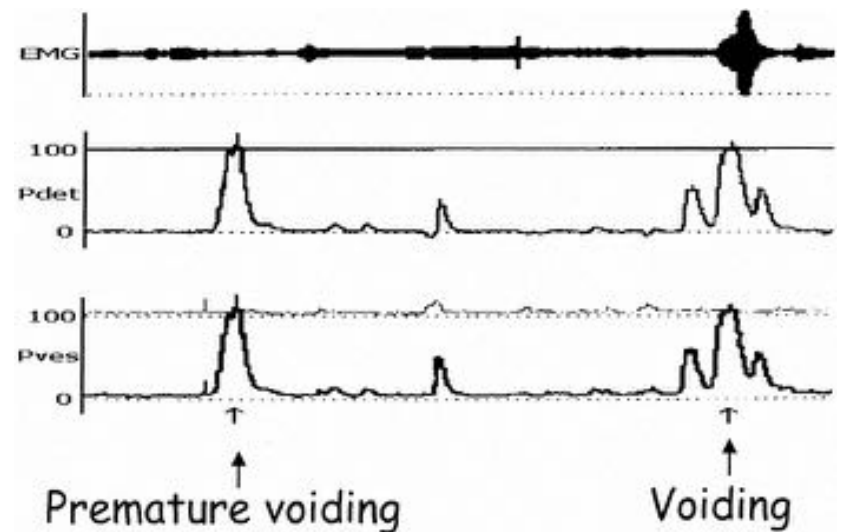






Troisième exemple: Immaturité vésicale

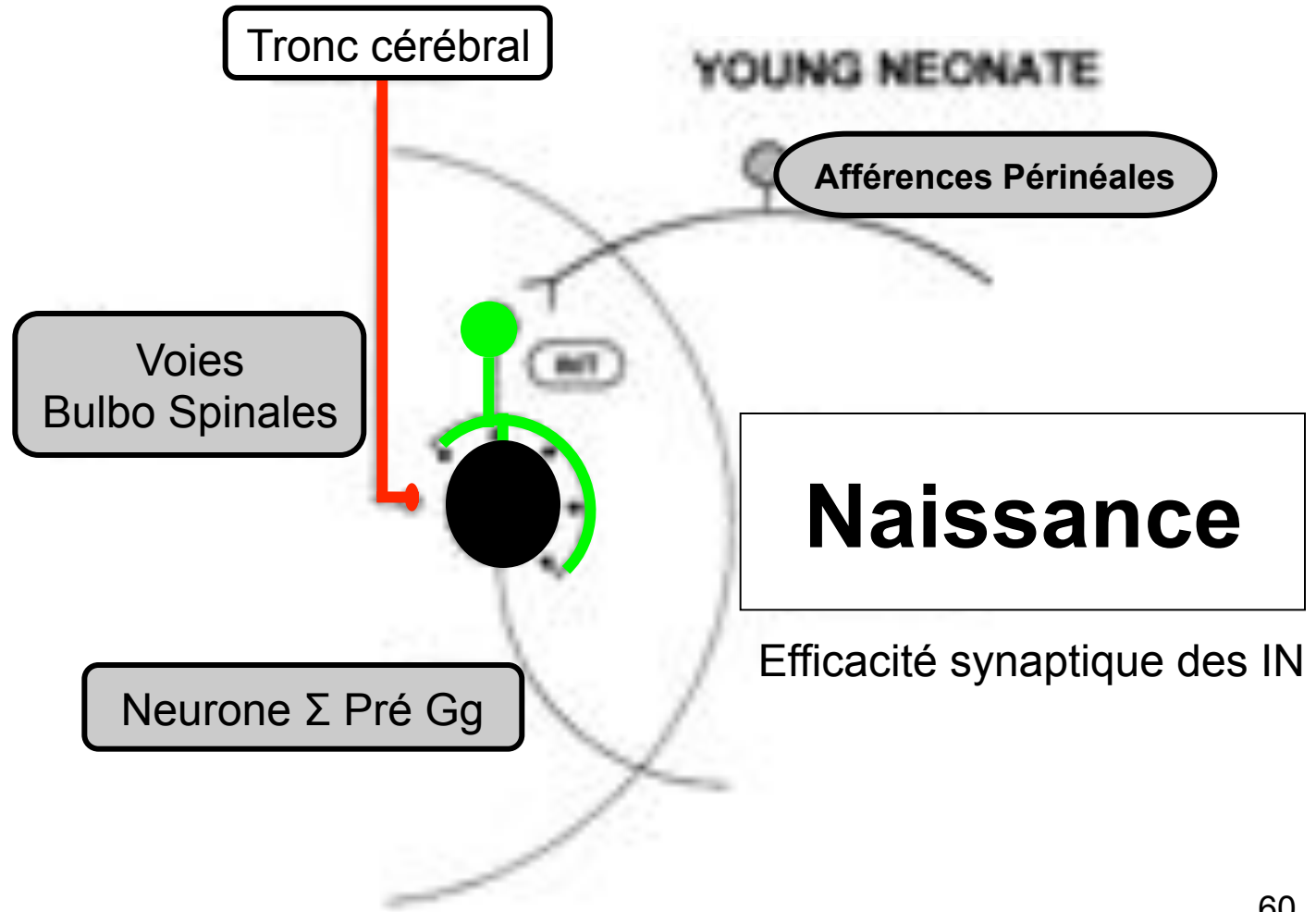
- **La vessie immature présente une obstruction fonctionnelle**
 - Il existe une dyssynergie vésico sphinctérienne chez nouveau né prématuré (32 semaines)
 - La miction dyssynergique est toujours observée à l' âge d' acquisition de la propreté.
- **La vessie immature est une vessie spinale**
 - Un étirement physiologique néo natal de la vessie est nécessaire à la maturation du système nerveux.
 - Le test à l' eau glacée est positif chez l' enfant avant le stade de la continence



(Sillen et al, J Urol, 2001)

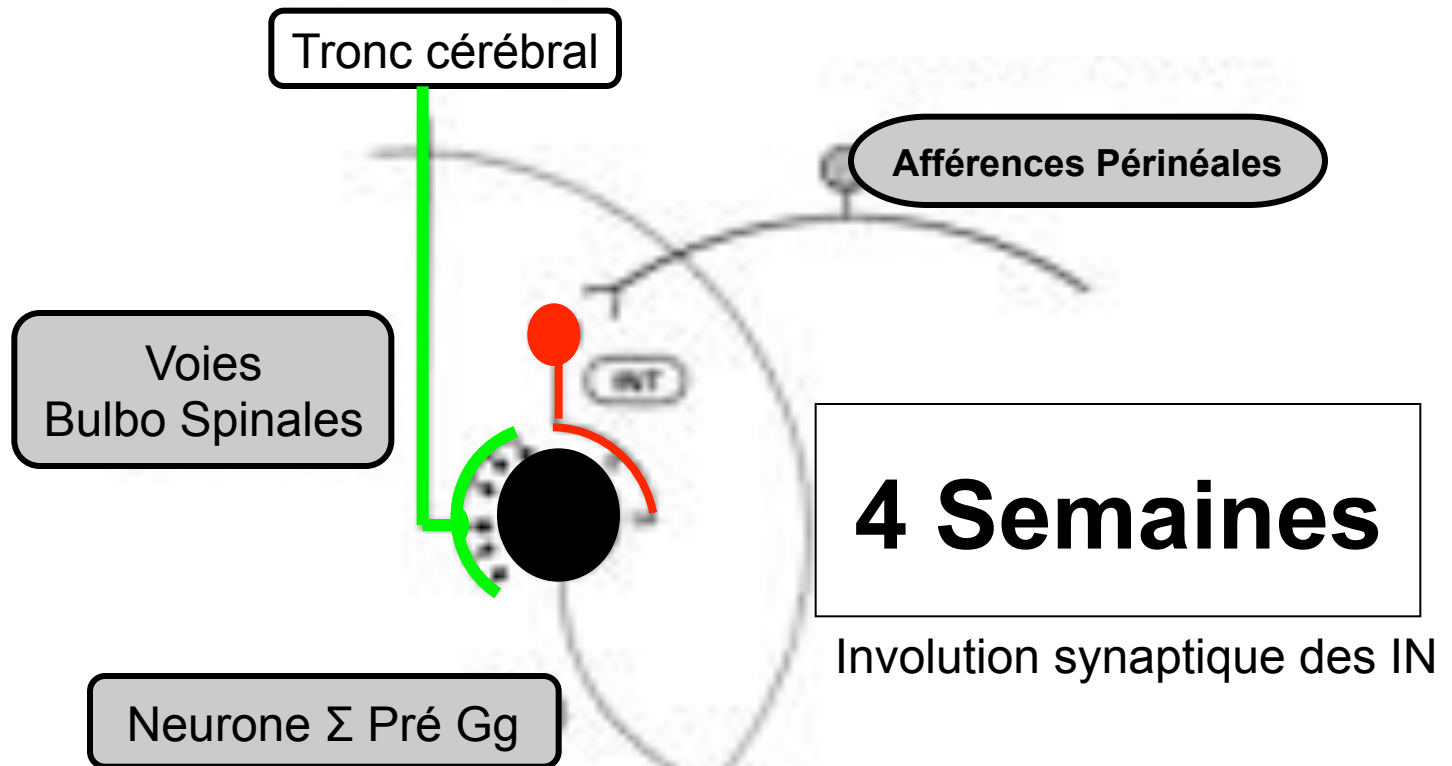
La maturation vésico sphinctérienne est le résultat d'une réorganisation synaptique spinale

(de Groat WC, Physiol Behav. 2002)



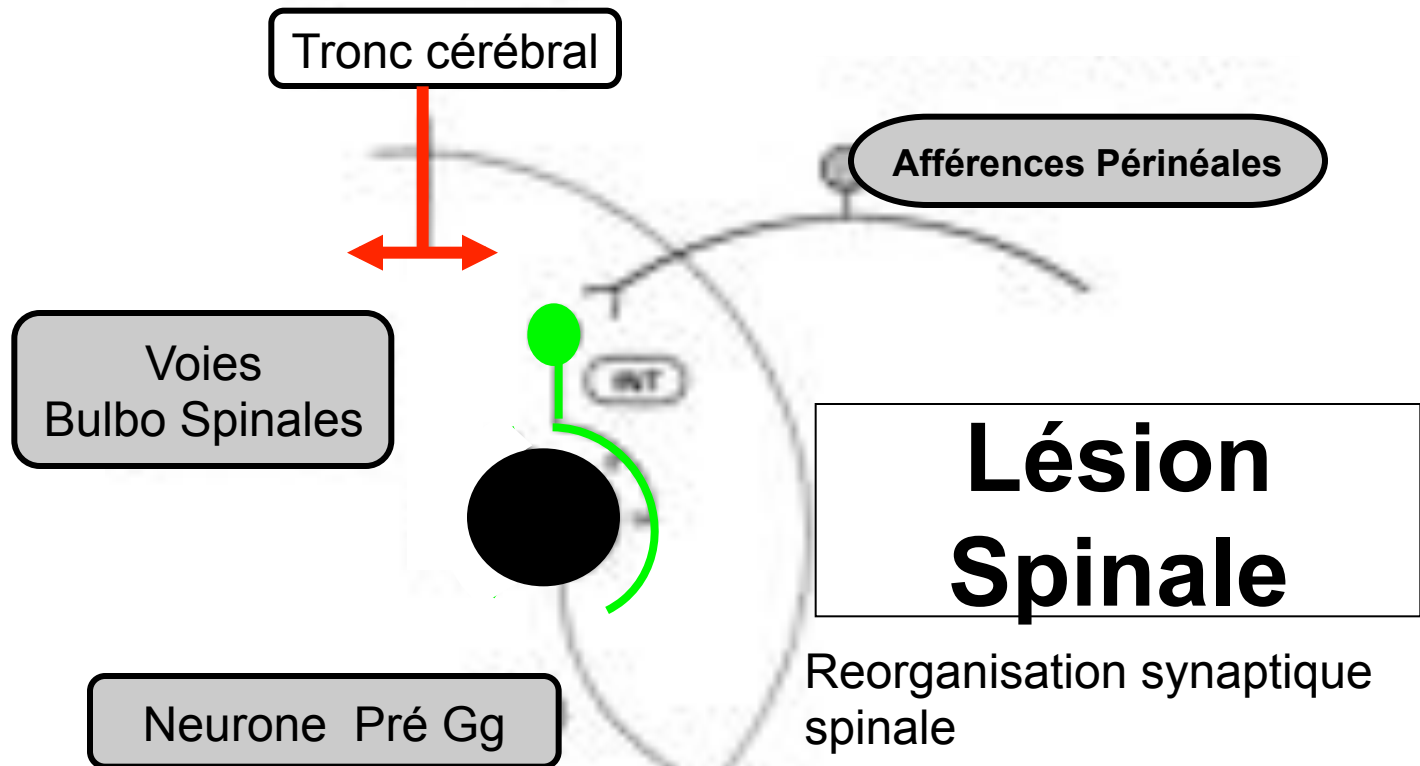
La maturation vésico sphinctérienne est le résultat d'une réorganisation synaptique à l'étage spinal et supra spinal

(de Groat WC, Physiol Behav. 2002)

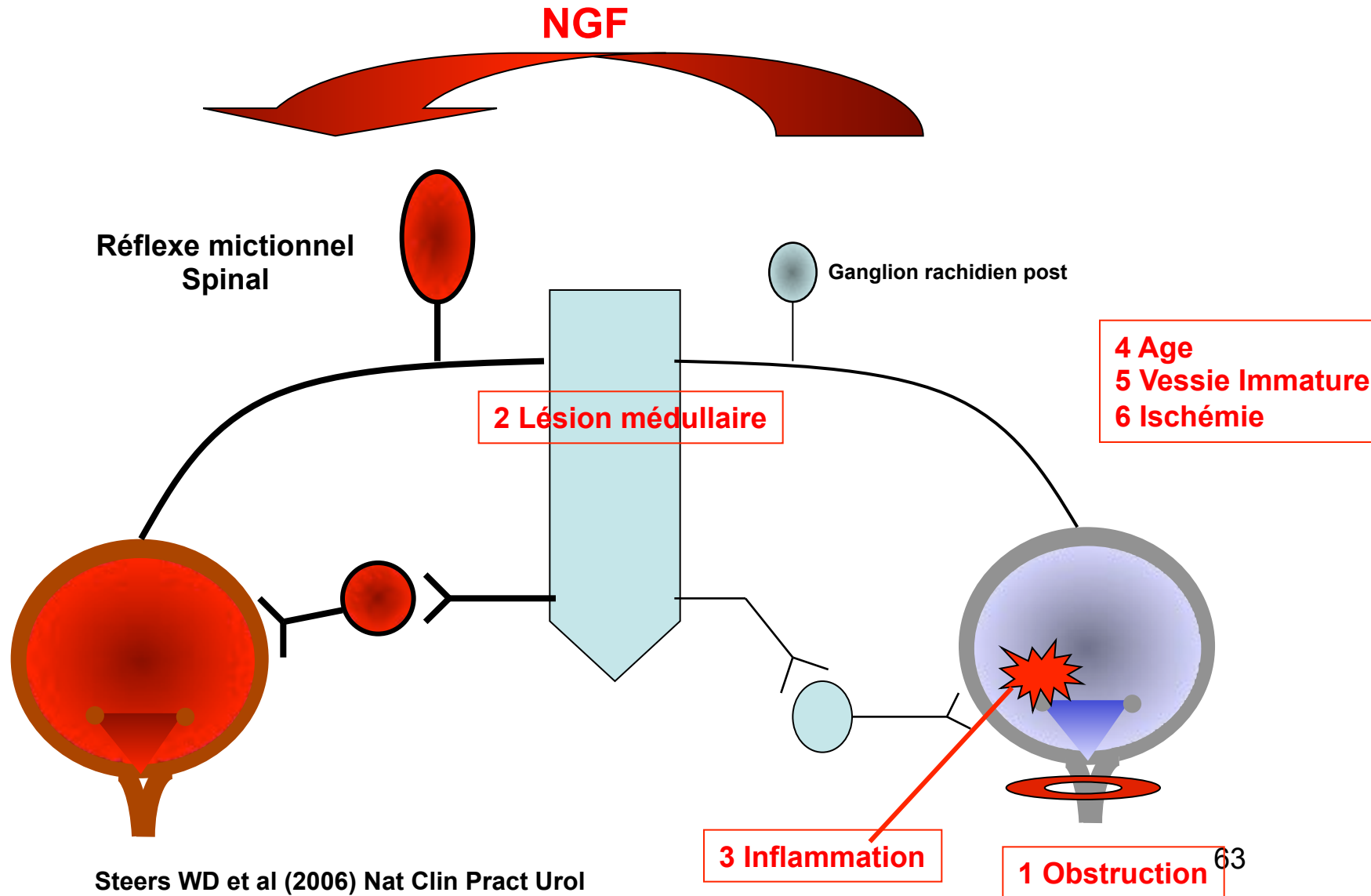


La lésion spinale reproduit le processus inverse d'une réorganisation synaptique des interneurones

(de Groat WC, Physiol Behav. 2002)

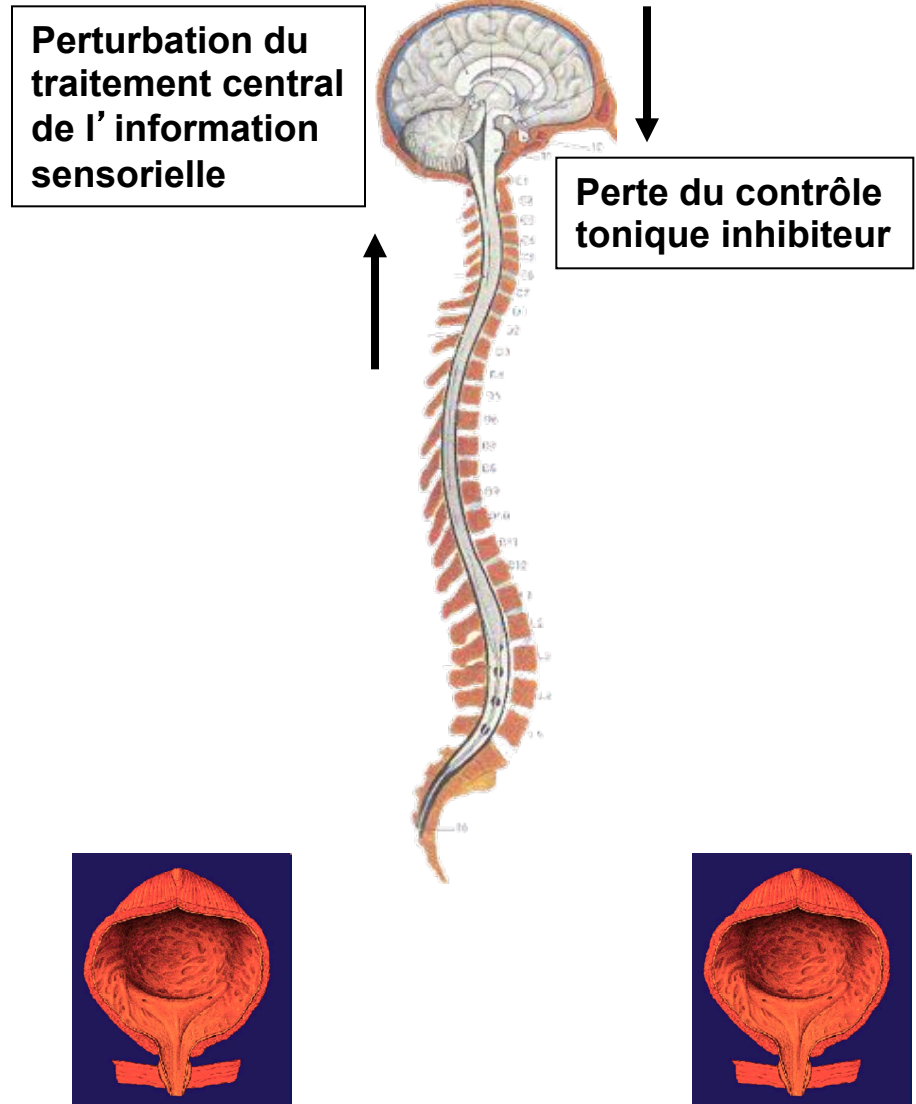


Le NGF est le témoin de la neuroplasticité dans l'ensemble des cadres pathologiques associés à une hyperactivité vésicale



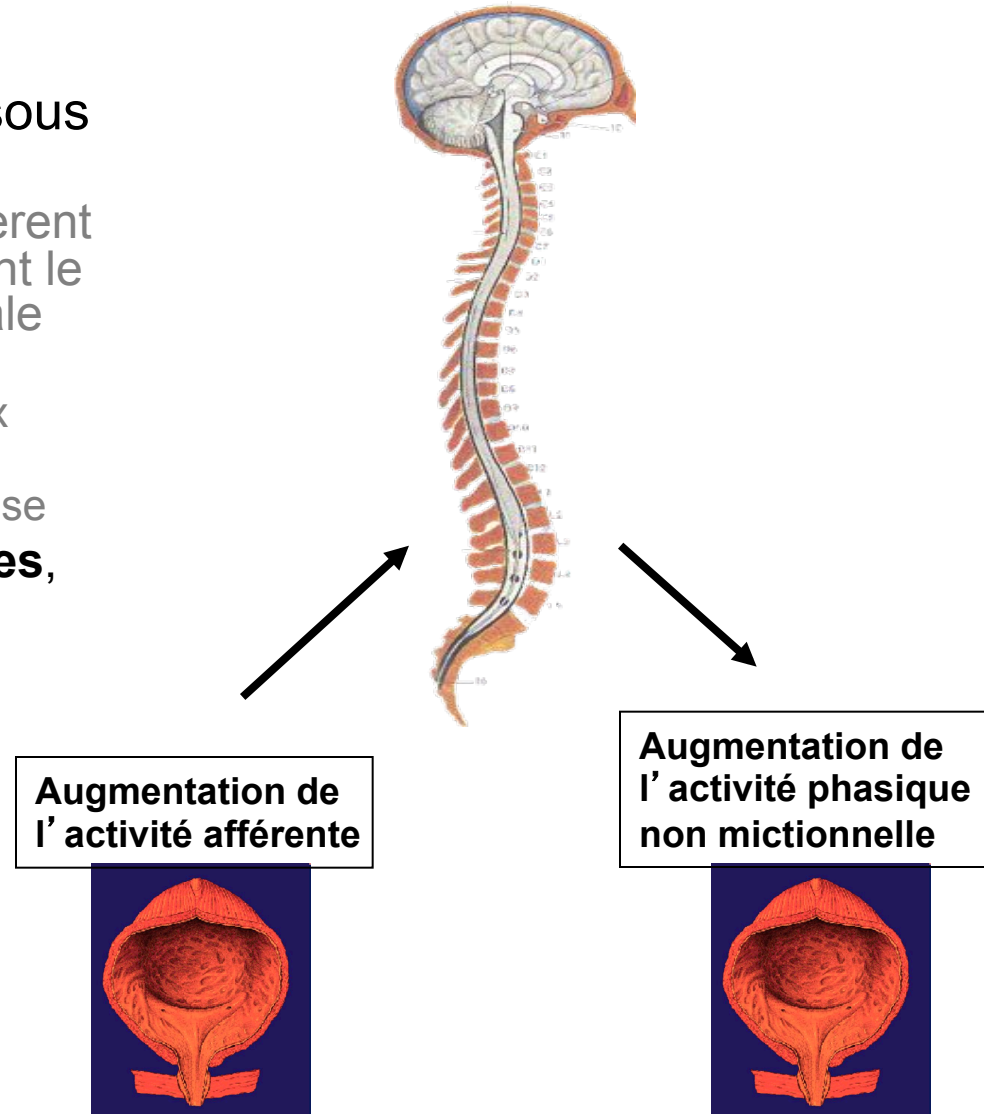
Au total: Première synthèse I

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



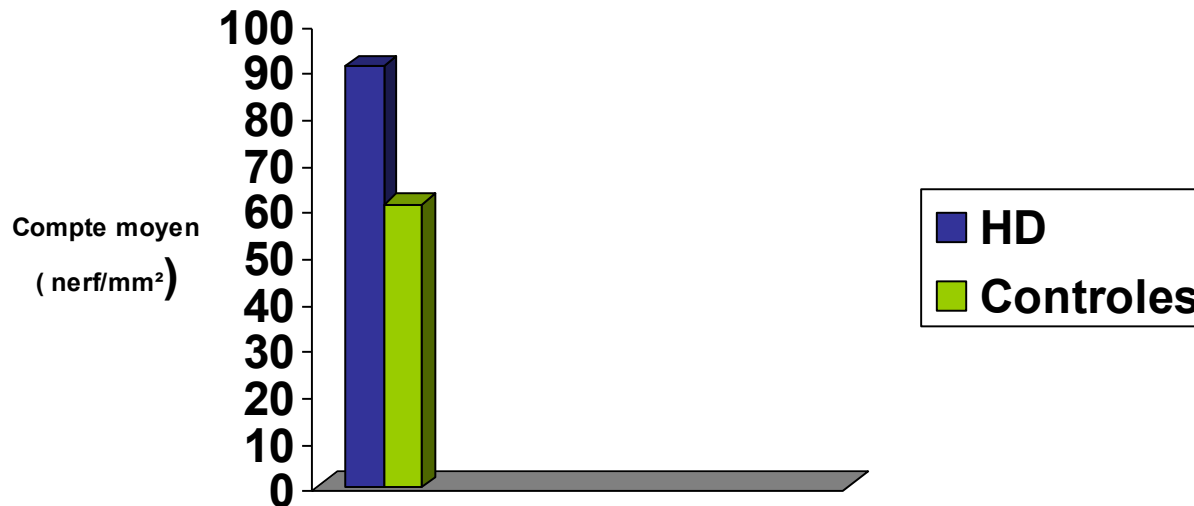
Au total: Première synthèse II

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



Hyperactivité vésicale idiopathique

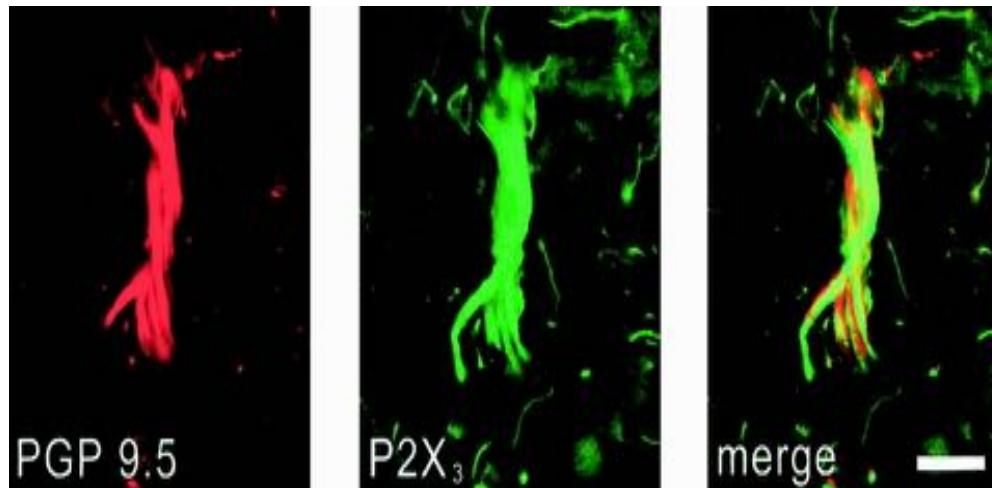
- Se présente aussi comme la conséquence d'une réorganisation spinale du réflexe mictionnel:
 - Augmentation de la densité nerveuse présumée sensitive au niveau du sous urothélium



(Moore KH et al, Br J Urol, 1992)

Hyperactivité vésicale idiopathique

- Se présente aussi comme la conséquence d'une réorganisation spinale du réflexe mictionnel:
 - Augmentation de la densité nerveuse présumée sensitive au niveau du sous urothélium (Moore KH et al, Br J Urol, 1992)
 - Le neurotransmetteur est l'ATP (50%), via des récepteurs P2X₃ exprimés par le sous urothélium et les nerfs afférents



O'Reilly BA, et al J Urol. 2002

Hyperactivité vésicale idiopathique

- Se présente aussi comme la conséquence d' une réorganisation spinale du réflexe mictionnel:
 - Augmentation de la densité nerveuse présumée sensitive au niveau du sous urothélium (Moore KH et al, Br J Urol, 1992)
 - Le neurotransmetteur est l' ATP (50%), via des récepteurs P2X₃ exprimés par le sous urothélium et les nerfs afférents (O'Reilly et al J Urol. 2002)
 - La Capsaïcine et la RTX réduisent l' hyperactivité vésicale avec réduction activité peptidergique C sur 6 mois (Chancellor et al J Urol. 1999)

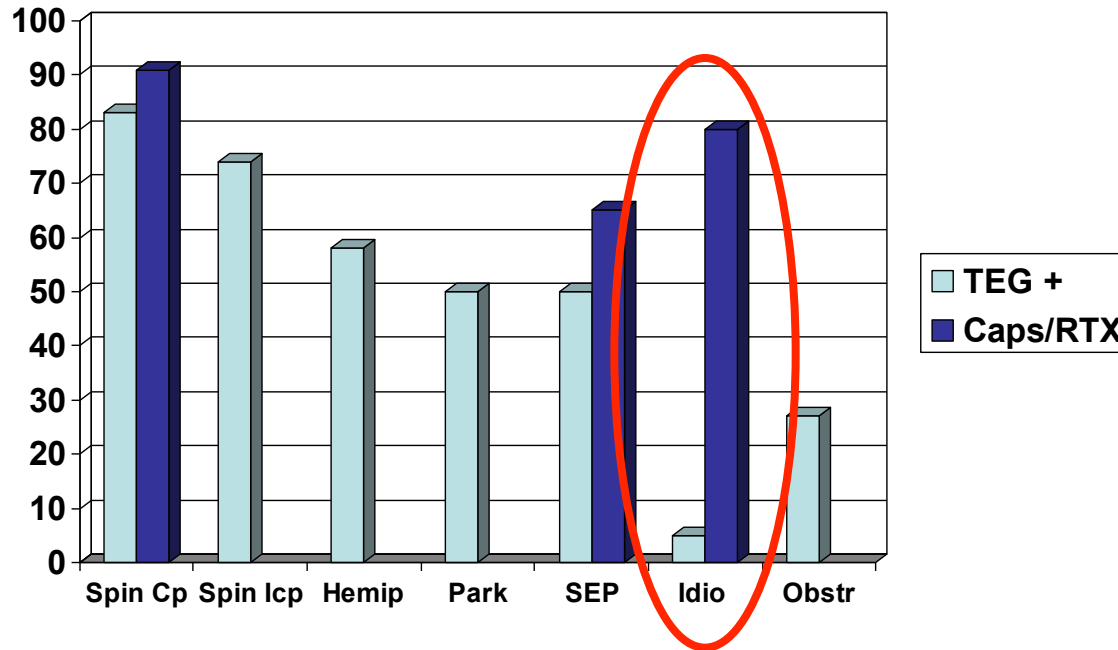
Hyperactivité vésicale idiopathique

- Se présente aussi comme la conséquence d' une réorganisation spinale du réflexe mictionnel:
 - Augmentation de la densité nerveuse présumée sensitive au niveau du sous urothélium (Moore KH et al, Br J Urol, 1992)
 - Le neurotransmetteur est l' ATP (50%), via des récepteurs P2X₃ exprimés par le sous urothélium et les nerfs afférents (O'Reilly et al J Urol. 2002)
 - La Capsaïcine et la RTX réduisent l' hyperactivité vésicale avec réduction activité peptidergique C sur 6 mois (Chancellor et al J Urol. 1999)
 - La BTX A réduit la densité des récepteurs TRPV 1 et le relarguage d' ATP dans l' HV Idio (Smith CP et al J Urol. 2004)

Hyperactivité vésicale idiopathique

- Se présente donc bien comme la conséquence d'une réorganisation spinale du réflexe mictionnel
- Ces modifications s'associent à une surexpression de NGF !!!:
 - Tx de NGF intra vésical (Lowe et al, 1997)
 - Augmentation du GAP 43 sous urothélial associé au NGF (Charlton et al, 1999)
- **Cependant:**
 - examen neurologique normal
 - pas de pathologie d'organe (obstruction, lésion urothéliale)

En effet, comment expliquer la négativité du test à l'eau glacée dans l'HV idiopathique?



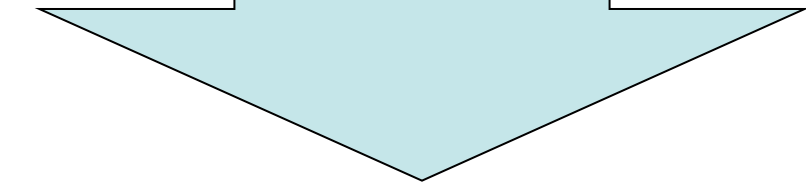
Geirsson G et al. Br J Urol. 1993
Ronzoni G et al, Br J Urol. 1997
Hirayama A et al, Urology 2003
Mukerji G, et al BMC Urol. 2006

De même, l'obstacle ne peut expliquer exclusivement l'HV dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

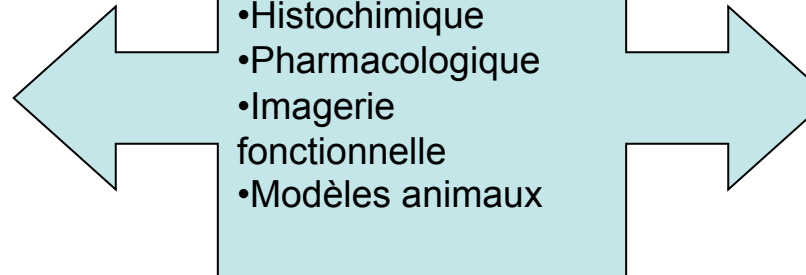
- Les alpha- et la chirurgie améliorent les signes obstructifs mais inconstamment l'hyperactivité vésicale (Abrams et al, 2002)
- Tous les obstrués ne sont pas hyperactifs

Cadres pathologiques générant une hyperactivité vésicale:

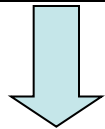
- Lésions supra pontiques
- Lésions médullaires
- Obstruction sous vésicale
- L'immaturité vésicale
- L'âge
- HV idiopathique



- Electrophysiologie
- Histochimique
- Pharmacologique
- Imagerie fonctionnelle
- Modèles animaux

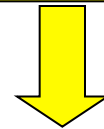


Anomalies communes aux différentes étiologies?



Mécanismes physiopathologiques Communs

Anomalies spécifiques à un cadre
Étiopathogénique?

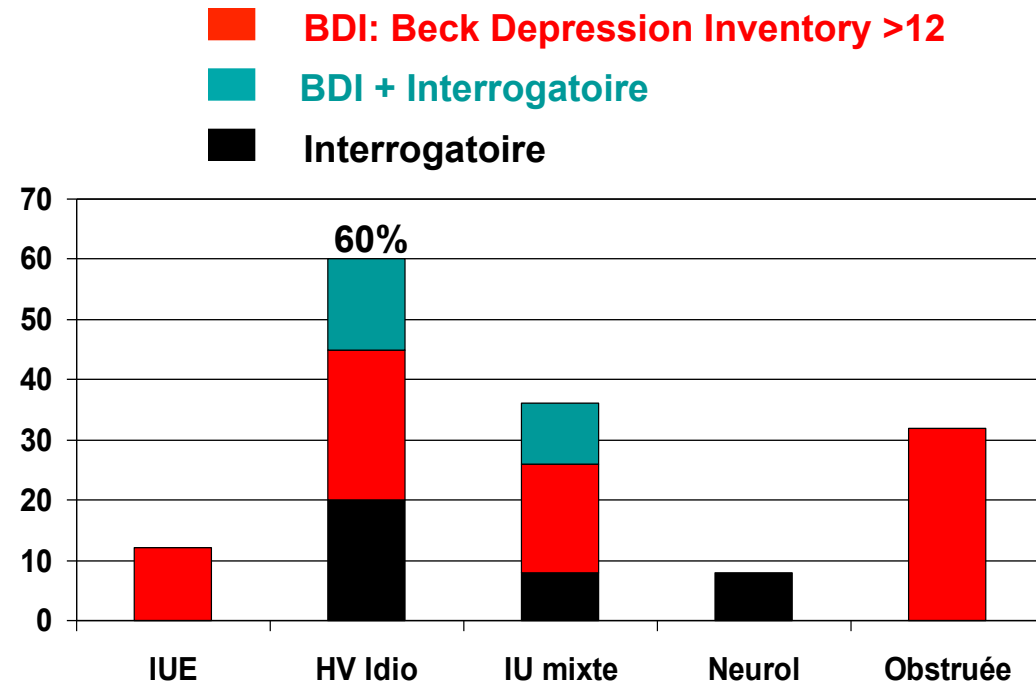


Facteurs étiopathogéniques?

Premier exemple

Association dépression et hyperactivité vésicale

Etude	N	Age	p	95%CI
Zorn et al J Urol 1999	115	M=58	0,044	1,0-5,0
Black et al J Geront Biol 1998	258	Sup 65 ans	Inf , 001	1,46-2, 59
Dugan et al 2000	668	Sup 60 ans	Inf 0,05	1,01-2, 09

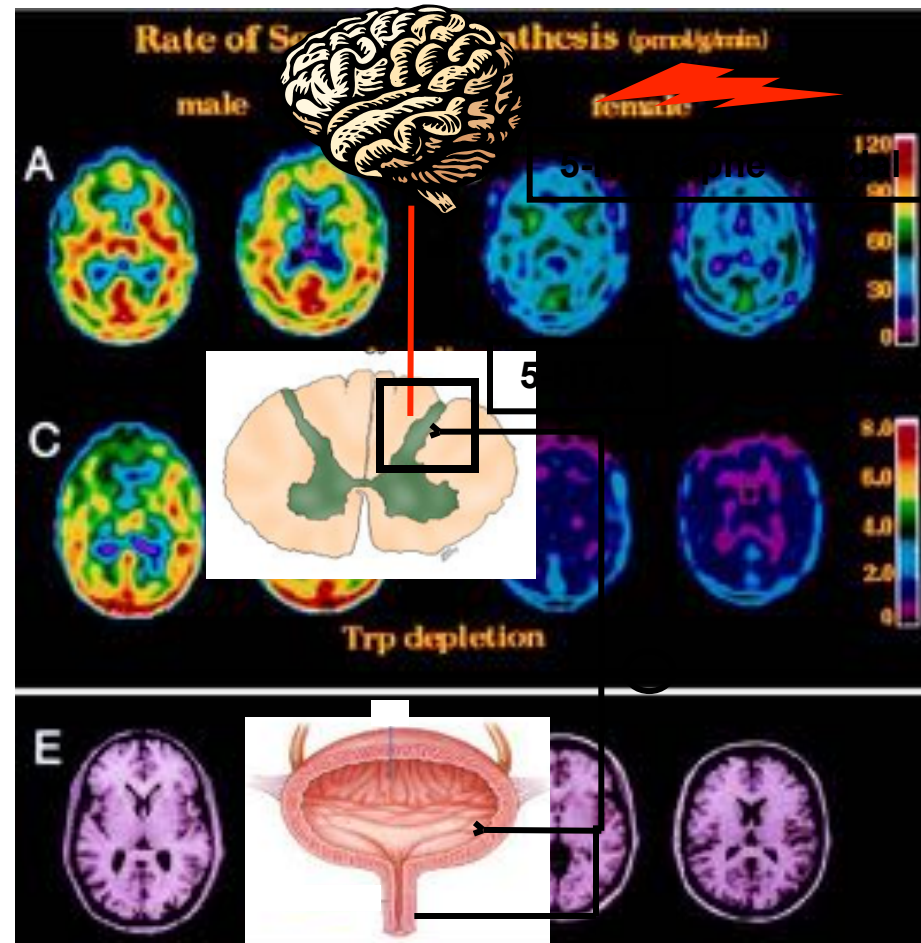


(Steers WD et al. World J Urol. 2001)

Premier exemple

Association dépression et hyperactivité vésicale

- Il existe une déplétion sérotoninergique liée au sexe
- Une anomalie de la neuromédiation centrale sérotoninergique est en mesure de modifier le contrôle spinal de la continence et de la miction
 - La stimulation des neurones sérotoninergiques du N Raphe Caudal:
 - augmente la capacité vésicale chez le chat (**Sugaya, 2002**)
 - augmente l'excitabilité du sphincter strié urétral (**Rekling et al,2000**)
 - La déplétion sérotoninergique fournit un modèle d'incontinence urinaire mixte (**Andersson,2003**)



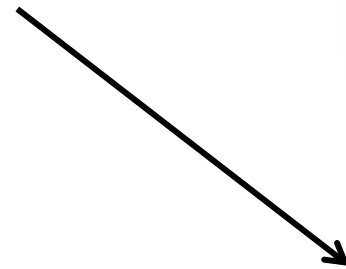
Nishizawa S, Proc Natl Acad Sci U S A. 1997

Étude du stress social chez le rat sur le fonctionnement vésical

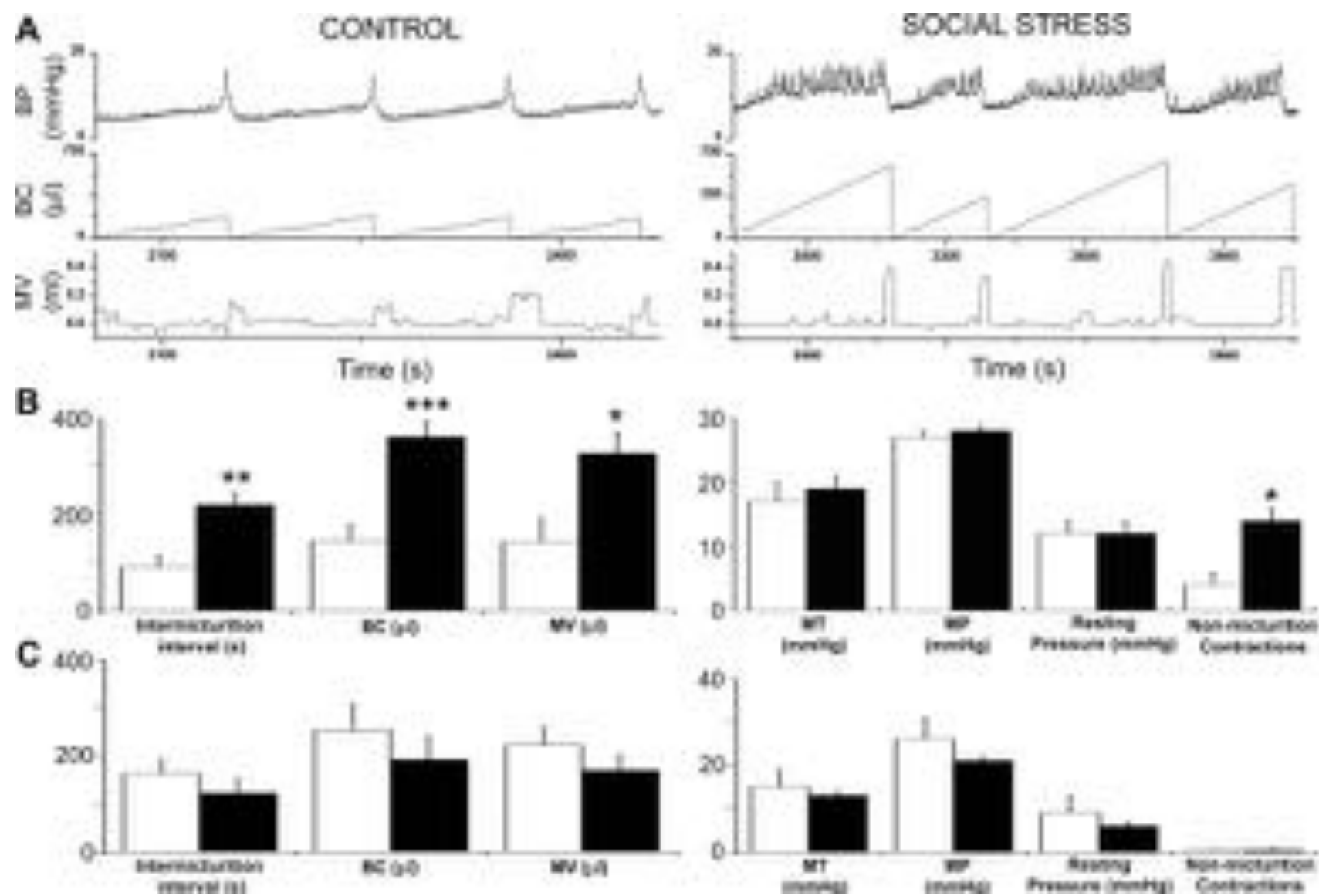
Social stress-induced bladder dysfunction : potential role of corticotropin-releasing factor

Susan K. Wood,* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009

- Epreuve de défaite sociale : mise du rat étudié dans la cage d'un rat dominant
 - rats male Sprague-Dawley (275-300 g) rats males Long-Evans (650–850 g)
 - Latence de la défaite
 - Puis grille de séparation
 - 30 mn par jour
 - 7 jours de suite
 - Rats résident différent chaque séance
- Paramètres étudiés
 - Comportement mictionnel
 - Urodynamique
 - Poids vésical
 - Dosage CRF noyau barrington CRF mrna

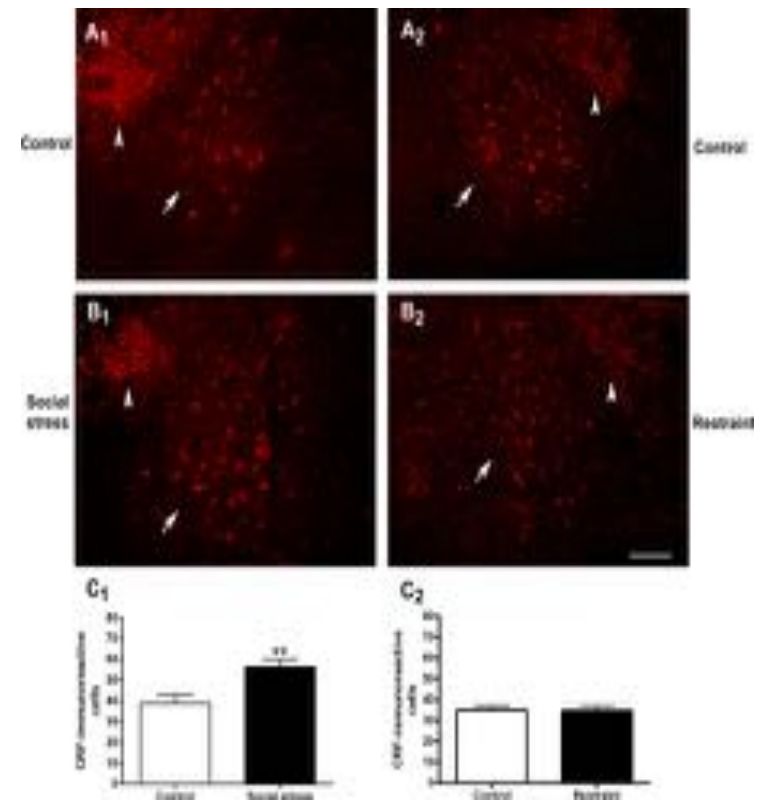
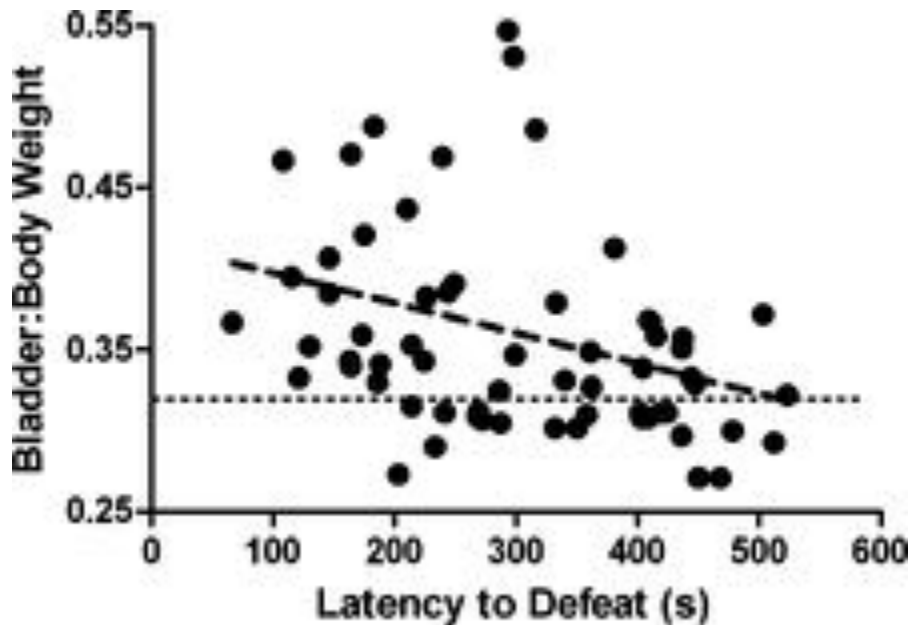


Contrôle : restriction d'activité



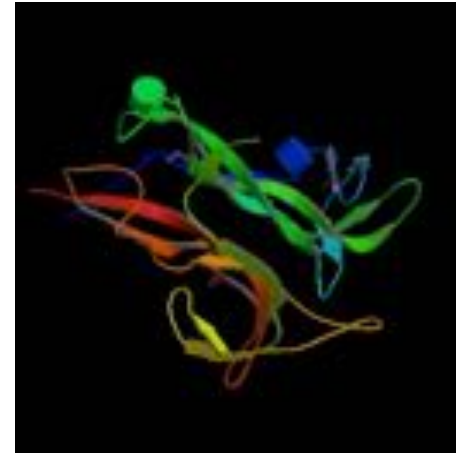
Résultats

- ratio poids vesical: poids total intrus (0.37 ± 0.01 , $n = 67$) than matched controls (0.32 ± 0.01 , $n = 46$; $P = 0.0006$).
- gain de poids en 7 jours moins important chez les intruders
- Stress Social entraine une hypertrophie vésicale corrélée négativement au temps nécessaire au rat pour prendre une position de soumission.

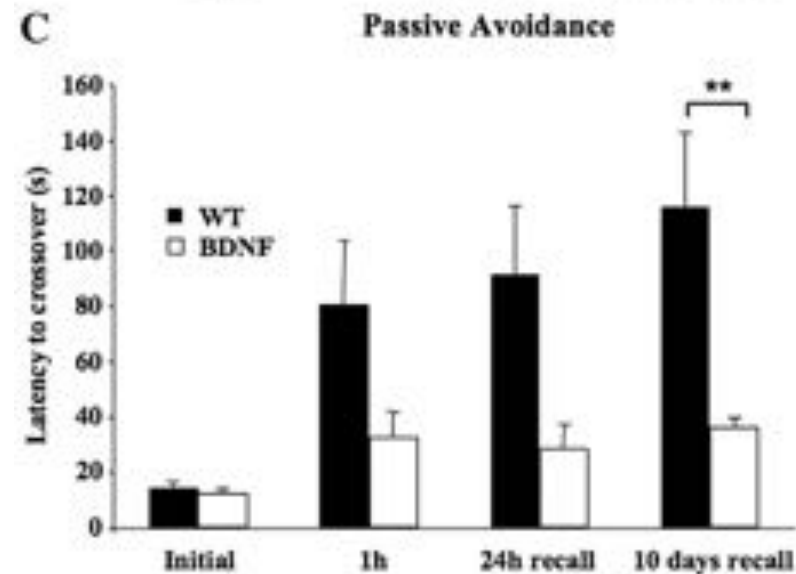
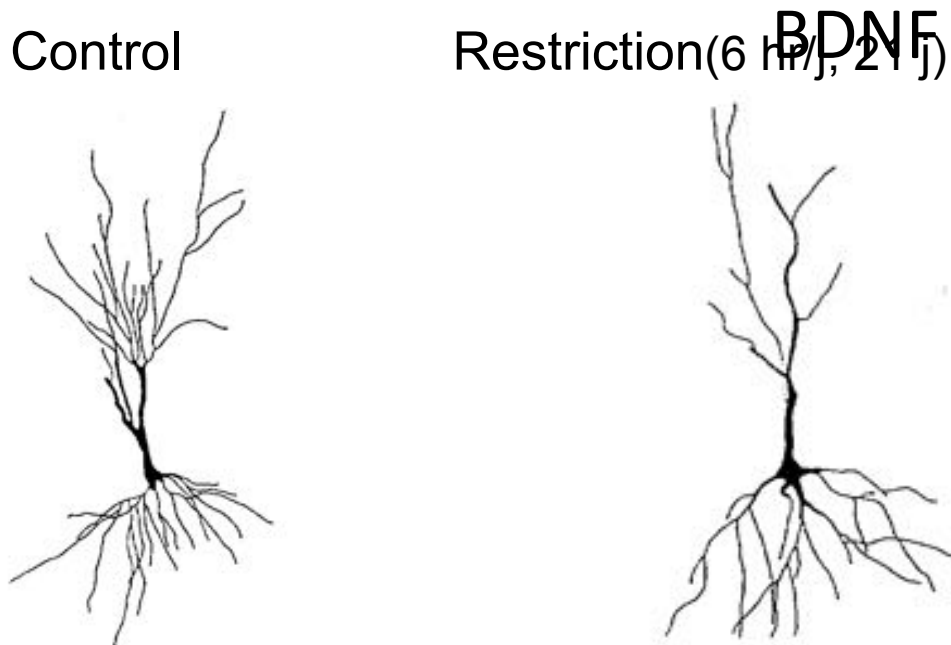


Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

- Facteur neurotrophique d' action ubiquitaire périphérique et centrale
- Origine neuronale et non neuronale
- Rôle particulier
 - La maturation et différenciation neuronale
 - Dans la régulation de fonctions cortico sous corticales:
 - Rythmes circadiens, la peur
 - Les schèmes d' apprentissage
 - Le conditionnement



Un stress chronique modifie la morphologie et la connectivité neuronale de l'hippocampe via le BDNF



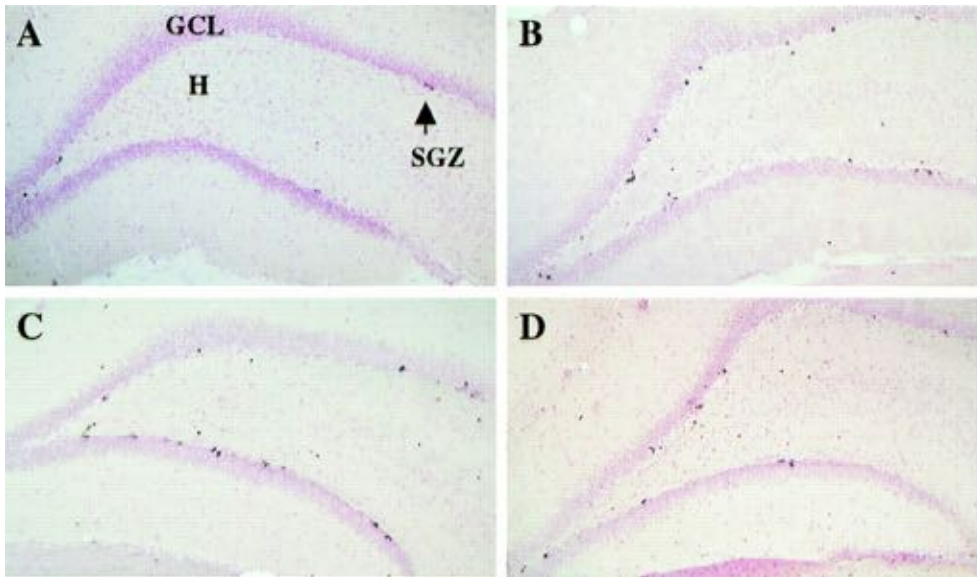
Atrophie des branches apicales dendritiques des neurones pyramidaux CA3 de l'hippocampe → Déficit mémoire spatiale

Même effets après élévation induite des gluco corticoïdes

Les animaux transgéniques BDNF présentent un déficit mémoire Ct et Lg terme.

Effets des antidépresseurs sur la neuroplasticité ?

→ Tous les antidépresseurs induisent une neurogenèse via la stimulation de la sécrétion du BDNF



- (A) Placebo
- (B) IMAO
- (C) ECT
- (D) IRS

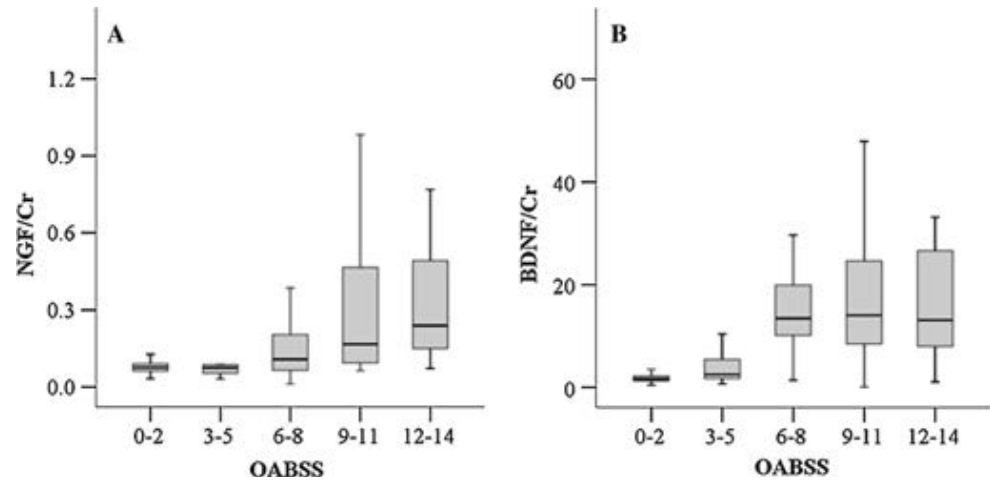
→ Réduction des taux de BDNF circulants chez les patients (TPBL) répondeurs à une psychothérapie (Perroud N et al, Transl Psychiatry 2013)

Urinary brain-derived neurotrophic factor: a potential biomarker for objective diagnosis of overactive bladder

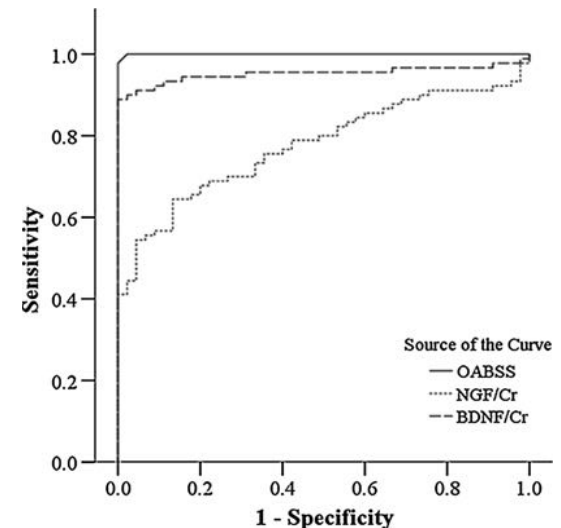
Long-wang Wang · Xiao-min Han ·
Chao-hui Chen · Yan Ma · Bo Hai

Int Urol Nephrol (2014) 46:341–347

- Femmes
- HAV:N=90, Ctrl: N= 45
- Mesures
 - BDNF Ur/NGF Ur
 - Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) (0-15)
 - Nbre mictions diurnes
 - Nbre mictions nocturnes
 - Urgence
 - Incontinence par urgence



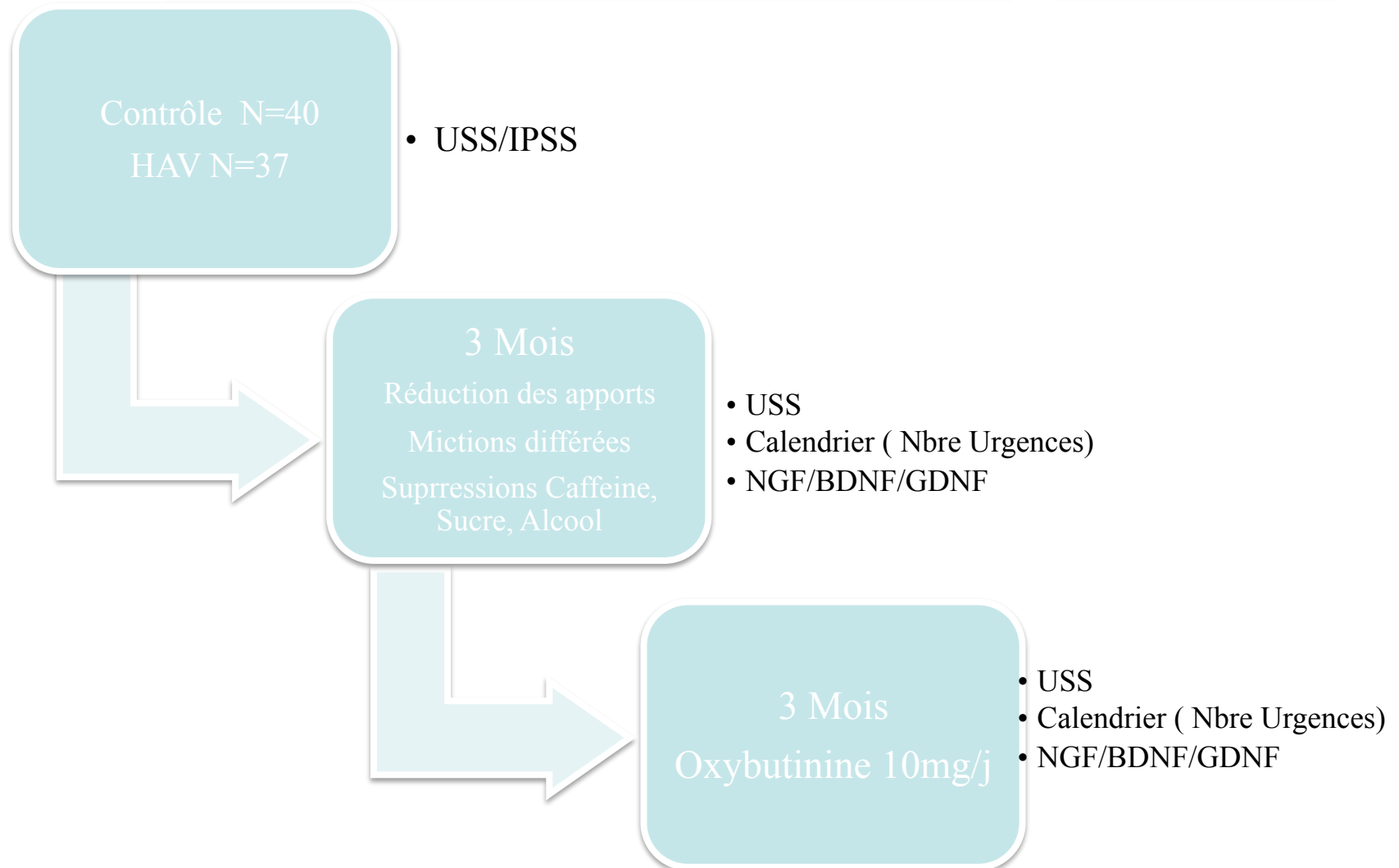
Cut-off points*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
OABSS \geq 3	100.0	97.8	98.9	100.0
NGF/ Cr \geq 0.14	54.4	95.6	96.1	51.2
BDNF/ Cr \geq 4.6	88.9	100.0	100.0	81.8



Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

Tiago Antunes-Lopes,* Rui Pinto, Sérgio C. Barros, Francisco Botelho, Carlos M. Silva, Célia D. Cruz and Francisco Cruz†

From the Department of Urology, Hospital de S. João (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Department of Experimental Biology (SCB, CDC), Faculty of Medicine (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Institute for Molecular and Cell Biology (TAL, RP, SCB, CMS, CDC, FC), University of Porto, Porto, Portugal

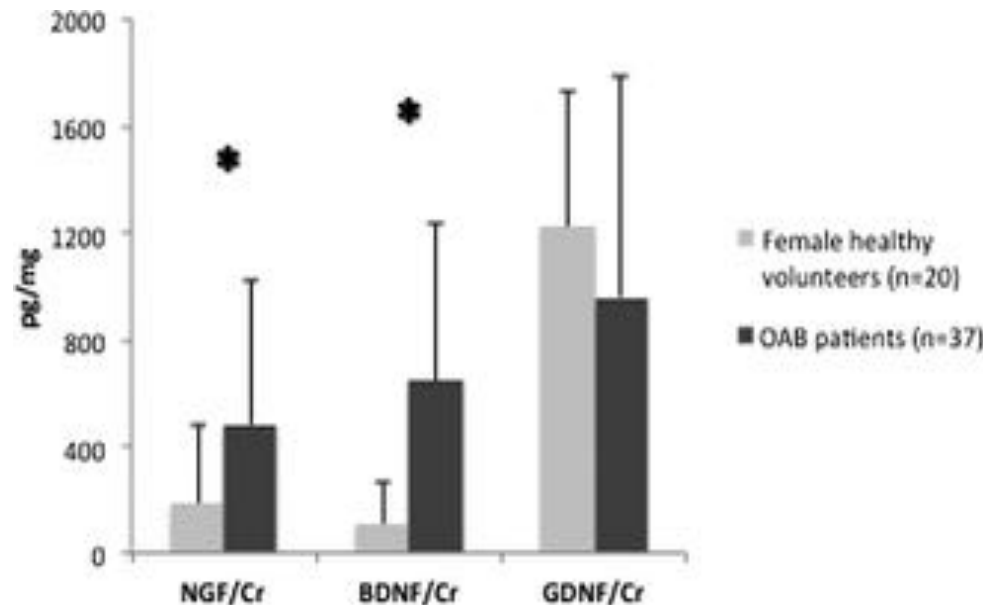


Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

Tiago Antunes-Lopes,* Rui Pinto, Sérgio C. Barros, Francisco Botelho, Carlos M. Silva, Célia D. Cruz and Francisco Cruz†

From the Department of Urology, Hospital de S. João (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Department of Experimental Biology (SCB, CDC), Faculty of Medicine (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Institute for Molecular and Cell Biology (TAL, RP, SCB, CMS, CDC, FC), University of Porto, Porto, Portugal

- Différence* des Tx urinaires de NGF et BDNF Vs Ctrl
- Réduction* BDNF et NGF sous Ach
- Réduction* BDNF sous mesures hygiéno diététiques simples
- Corrélation inverse BDNF/ Nbre Ep Urg

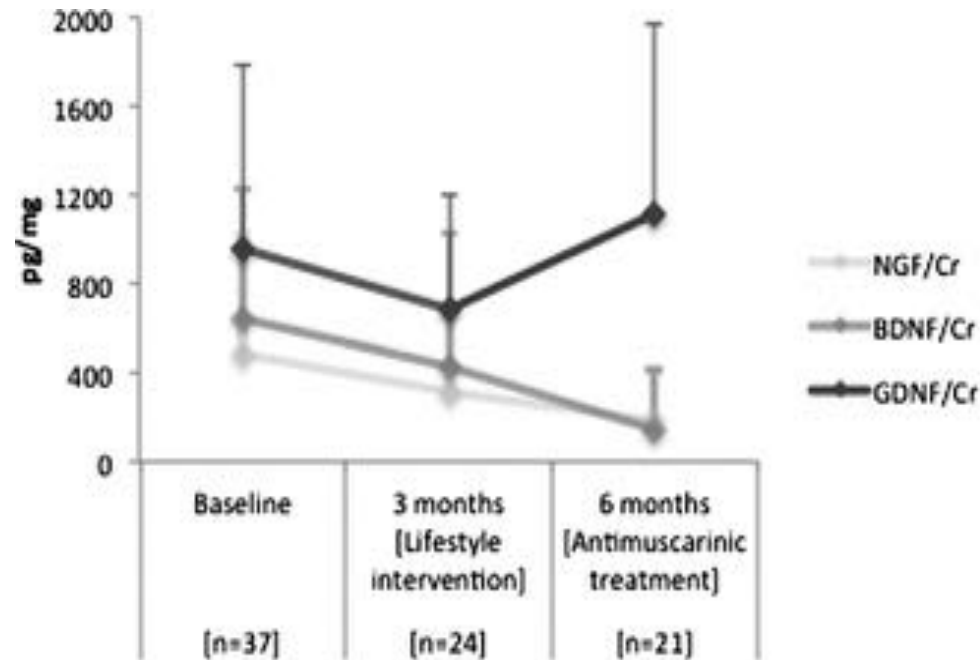


Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

Tiago Antunes-Lopes,* Rui Pinto, Sérgio C. Barros, Francisco Botelho, Carlos M. Silva, Célia D. Cruz and Francisco Cruz†

From the Department of Urology, Hospital de S. João (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Department of Experimental Biology (SCB, CDC), Faculty of Medicine (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Institute for Molecular and Cell Biology (TAL, RP, SCB, CMS, CDC, FC), University of Porto, Porto, Portugal

- Différence* des Tx urinaires de NGF et BDNF Vs Ctrlle
- Réduction* BDNF et NGF sous Ach
- Réduction* BDNF sous mesures hygiéno diététiques simples
- Corrélation inverse BDNF/ Nbre Ep Urg

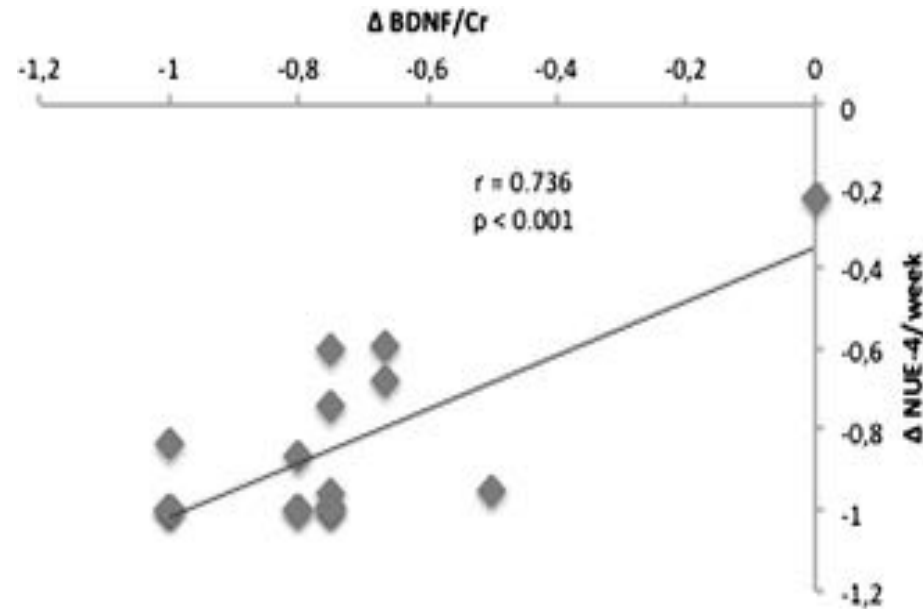


Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

Tiago Antunes-Lopes,* Rui Pinto, Sérgio C. Barros, Francisco Botelho, Carlos M. Silva, Célia D. Cruz and Francisco Cruz†

From the Department of Urology, Hospital de S. João (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Department of Experimental Biology (SCB, CDC), Faculty of Medicine (TAL, RP, FB, CMS, FC) and Institute for Molecular and Cell Biology (TAL, RP, SCB, CMS, CDC, FC), University of Porto, Porto, Portugal

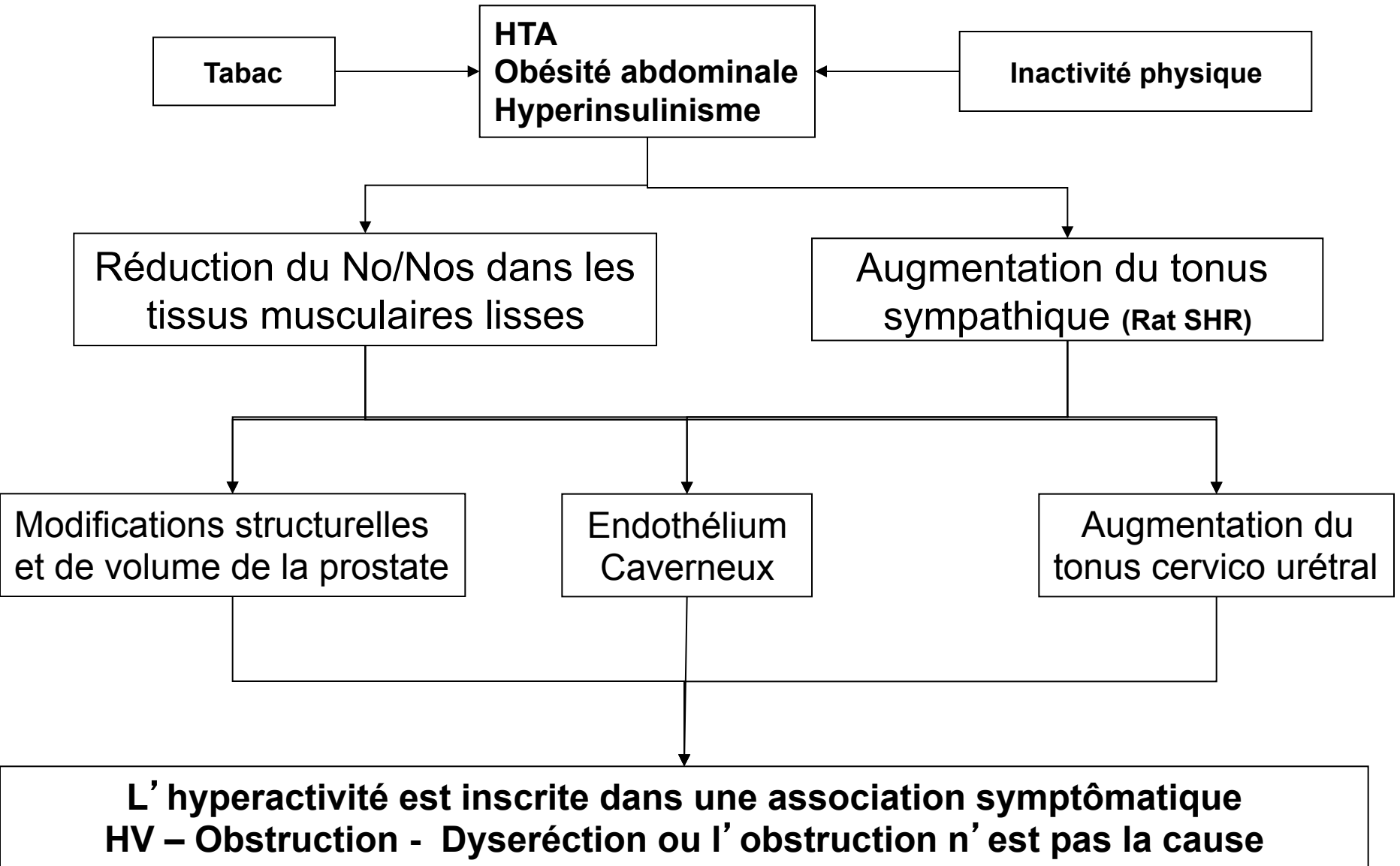
- Différence* des Tx urinaires de NGF et BDNF Vs Ctrle
- Réduction* BDNF et NGF sous Ach
- Réduction* BDNF sous mesures hygiéno diététiques simples
- Corrélation inverse BDNF/ Nbre Ep Urg



Thérapies non médicamenteuses de l'HV chez l'homme

- Komesu YM, Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2011 Nov;17(6):308-13.
Hypnotherapy for treatment of overactive bladder: a randomized controlled trial pilot study
 - 20 HV femmes
 - Oab qsf ; calendrier mictionnel et PGI
 - Hypnotherapie + therapie comportemental vs therapie comportementale seule
 - Amélioration ds les 2 groupes plus marquée groupe hypnotherapie sur QDV et PGI
- Hypnotherapy in the treatment of refractory nocturnal enuresis. Diseth TH, Vandvik IH. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004 Feb 19;124(4):
 - 12 garçons énurésie primaire isolée ou avec signes diurnes
 - 6 seances d' hypnotherapie et 1 mois d' autoexercice
 - 9/12 secs à 3 mois et 1 an

Deuxième exemple: l' HBP



Donc, l'hyperactivité vésicale dite idiopathique et par HBP ouvrent d'autres hypothèses sur le plan étiopathogénique

Il existe un syndrome dysmétabolique généralisé à l'origine:

- de tableaux d'hyperactivité vésicale dans un cadre **d'hyperactivité autonome multisystémique** (tests végétatifs CV dans l'HV idiopathique, HBP) (Raibaut et al, 2005, Mc Vary et al, 2006)
- de **perturbations thymiques et des émotions** (dépression, tableaux d'hyperactivité vésicale « circonstancielle ») (Klausner et al, 2004)
- de l'incontinence « mixte » de la post ménopause (médiation sérotoninergique centrale sous influence des oestrogènes)

Synthèse des mécanismes(1)

L'hyperactivité vésicale est la conséquence d'une **perturbation du traitement sensoriel** lors de la phase de continence. Les arguments sont fournis par:

- La **clinique**: tableaux bien identifiés d'urgenterie sans autre expression manométrique.
- La **physiologie** du besoin: il existe des structures extra neuronales susceptibles de modifier la nature et le gain du signal afférent (urothélium, myofibroblastes).
- Tous les cadres pathologiques sauf les lésions supra pontiques générant une l'hyperactivité vésicale s'accompagnent (à un moment de leur évolution), d'une expression de **NGF**

OR: le NGF est le médiateur de la réorganisation des fibres sensibles C et des neurones sensitifs.

- Les mécanismes sont identifiés par une réorganisation d'un **néo réflexe spinal**

A part les **mécanismes centraux cortico-diencéphaliques restent mal connus**

Il existe une **dérégulation de l'activité contractile non liée à la miction**. Les mécanismes proposés et leurs implications restent encore mal compris

Synthèse des mécanismes(2)

- Lien établi entre anxiété/dépression et hyperactivité vésicale chez l'homme.
- Le stress chronique est un des facteurs probables :
 - Le stress chronique chez l'animal est un modèle d'HV et d'anxiété /dépression
 - Les mécanismes de dérégulation intéressent les centres du stress (Hippocampe, axe hypothalamo hypophysaire, Locus Coeruleus)
 - Les thérapies du stress (Hygiène de vie,Hypnose,TCC) sont des traitements validés de l'HV
- Le BDNF est le seul acteur de la neuroplasticité à la fois impliqué dans l'HV, stress chronique et troubles thymiques.
- Beaucoup de questions non résolues:
 - QUID de l'HV à côté des autres manifestations somatoformes et d'hypersensibilisation vésicale liées au stress(Urgence)
 - Mécanismes neuro hormonaux et endocriniens liés au sexe et âge permettent ils d'expliquer l'évolution distincte de l'HV?