

Incontinence urinaire d'origine non neurologique : les antispasmodiques urinaires utiles ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité, versus placebo ou entre eux, des médicaments indiqués dans les symptômes de vessie instable, en traitement de l'incontinence non liée à une vessie neurologique chez les adultes (principalement des femmes) ?

Analyse

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Contexte

L'incontinence urinaire est un problème fréquent, qu'elle soit liée à l'effort ou à l'urgence (vessie instable) ou mixte (le plus fréquent chez la femme âgée). Si pour l'incontinence à l'effort le problème clinique est bien l'incontinence et un apport thérapeutique médicamenteux fort limité¹, pour l'urgence mictionnelle le problème clinique est plus complexe : il s'agit à la fois d'un besoin mictionnel urgent sans incontinence et d'une nécessité mictionnelle urgente avec incontinence. Une synthèse de la littérature tente d'évaluer comparativement les médicaments avec indication vessie instable, y compris les plus récents, pour l'incontinence vésicale.

Référence

Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Systematic review: benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2012;156:861-74.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données : MEDLINE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCIRUS et Google Scholar
- synthèses médicales et statistiques de la Food and Drug Administration étatsunienne, registres des études cliniques
- études publiées en anglais de 1966 à novembre 2011.

Etudes sélectionnées

- RCTs et méta-analyses de données individuelles de RCTs évaluant les médicaments enregistrés aux USA pour la vessie instable (darifénacine, fésotérodine, oxybutynine, solifénacine, toltérodine, trospium), incluant hommes et femmes (si plus de 75% de femmes)
- plus **études d'observation** pour évaluer les effets indésirables et l'observance à long terme (autre publication)
- exclusion : enfants, adolescents, hommes uniquement, incontinence urinaire d'origine neurologique, médicaments non disponibles aux USA
- 94 RCTs éligibles pour l'efficacité ou l'efficacité comparative ; données de 72 RCTs sommées pour l'efficacité.

Population étudiée

- majorité d'études dans les pays occidentaux, avec plus de 80% de femmes, pas de données selon l'ethnie, incontinence généralement quotidienne
- type d'incontinence : 35% des RCTs sans incontinence d'effort, 36% sans description du type d'incontinence
- traitement médicamenteux préalable à l'étude : dans 42% des RCTs ; 13% avec patientes naïves ; 45% sans mention.

Mesure des résultats

- critère de jugement : continence, amélioration cliniquement importante de l'incontinence (fréquence d'incontinence réduite d'au moins 50%), qualité de vie, effets indésirables, arrêts pour effets indésirables
- méta-analyses en cas d'homogénéité suffisante (populations, médicaments, critères) et uniquement pour les comparaisons directes
- analyse en **modèle d'effets aléatoires** et de l'hétérogénéité (statistique Chi^2 et test I^2).

Résultats

- critère de continence ; versus placebo, ampleur d'effet faible : moins de 200 cas de continence acquise par 1 000 patients traités par médicament versus placebo ; 130 (IC à 95% de 58 à 202) pour la fésotérodine, de 85 (40 à 129) pour la toltérodine ; de 114 (64 à 163) pour l'oxybutynine, de 107 (58 à 156) pour la solifénacine et de 114 (83 à 144) pour le trospium ; pas de différence substantielle entre les médicaments pour les comparaisons qualitatives entre études versus placebo ; en comparaison directe, fésotérodine plus efficace que la toltérodine (NP faible)
- effets indésirables : surtout sécheresse de bouche, plus fréquente avec l'oxybutynine (mais moins pour sa forme à libération progressive)
- taux d'arrêts de traitement pour effets indésirables versus placebo : 31 (10 à 56) pour 1 000 pour la fésotérodine, de 63 (12 à 127) pour l'oxybutynine, 18 (1 à 33) pour le trospium et 13 (1 à 26) pour la solifénacine ; en comparaisons directes versus toltérodine, plus d'arrêts pour effets indésirables pour la fésotérodine (NP modéré) et l'oxybutynine (NP élevé).
- preuves insuffisantes pour recommander un médicament en particulier en fonction des caractéristiques du patient.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, en général, les médicaments pour l'incontinence urinaire d'urgence montrent un faible bénéfice. Les choix thérapeutiques doivent prendre le profil d'effets indésirables en compte. Les données sont insuffisantes pour l'observance et la sécurité à long terme des traitements.

Financement de l'étude

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA) qui a participé à l'élaboration des questions, a revu les méthodes et données d'analyse ainsi que les rapports intermédiaires et finaux.

Conflits d'intérêt des auteurs

3 des 5 auteurs ont reçu des subsides de l'AHRQ ; les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique de bonne qualité est basée sur une recherche exhaustive dans la littérature anglo-saxonne. Les chercheurs ont évalué le risque des principaux biais dans les études (séquence et **secret d'attribution, analyses en ITT**, insu) avec synthèse séparée des études de piètre qualité. Ils estiment que le risque global de biais est bas. Ils ont effectué des analyses en méta-régression et en sous-groupes en tenant compte de la qualité des preuves et donnent ainsi des niveaux de preuve pour les conclusions partielles. Ils ont évalué la **validité externe** (type de population) et l'applicabilité (durée de suivi, cotraitements) des résultats des études. Les auteurs se sont limités aux publications en anglais et n'ont pas exploré un éventuel **biais de publication** ni pris contact avec les chercheurs des publications originales même lorsqu'ils concluaient à des publications multiples. Ils pensent que la publication des effets indésirables a été sélective. Ils mentionnent aussi que les études originales comportent des définitions non concordantes d'une amélioration de l'incontinence urinaire et de la qualité de vie. Ils soulignent aussi que les données comparatives directes entre ces médicaments sont fort limitées, et que les données sont insuffisantes pour pouvoir faire des recommandations précises pour un médicament en fonction de critères d'ethnie, de sévérité de l'incontinence urinaire, des comorbidités.

Mise en perspective des résultats

Nous avons précédemment analysé dans la revue *Minerva*¹ une méta-analyse du même auteur principal² évaluant l'intérêt de tous les traitements non chirurgicaux de l'incontinence urinaire chez la femme. Cette étude montrait l'intérêt d'exercices musculaires du plancher pelvien et vésical, de l'oxybutynine et de la toltérodine et une aggravation sous traitement hormonal oral. Elle montrait des résultats discordants pour des exercices musculaires du plancher pelvien avec ou sans biofeedback, une injection péri urétrale de substances, des dispositifs médicaux. Aucun bénéfice n'était observé pour des stimulations électriques ni pour des médicaments adrénergiques ni pour la duloxétine. Cette méta-analyse-ci se limite aux médicaments. Elle inclut des études concernant différents types d'incontinence urinaire, mais non d'origine neurologique. Si elle montre une efficacité d'ampleur faible en termes de continence obtenue (moins d'un(e) patient(e) sur 5), c'est au prix d'arrêts fréquents pour effets indésirables dans ces études à court terme (12 semaines maximum). Dans des évaluations coût-efficacité sur de plus longues périodes, plus de 50% des femmes arrêtent le traitement dans l'année³.

En 2002 déjà, une méta-analyse de la Cochrane Collaboration⁴ permettait de s'interroger sur la pertinence clinique de l'efficacité de ce type de médicament (essentiellement l'oxybutynine à cette époque) : RR de continence/amélioration de l'incontinence statistiquement significatif (RR de 1,41 avec IC à 95% de 1,29 à 1,54) correspondant en fait à 1 épisode d'incontinence urinaire en moins par 48 heures pour des femmes qui en présentaient 5 par 12 heures ou 8 par 24 heures.

En 2012, la Cochrane Collaboration publie également une synthèse méthodique concernant les médicaments anticholinergiques pour traiter les symptômes de vessie instable⁵. Les auteurs somment les résultats de 86 RCTs, 70 en groupes parallèles et 16 en permutation, avec comparaisons versus placebo ou autre médicament actif (même liste que Shamliyan plus la propanthéline et la propivérine). L'évaluation des biais est rigoureuse et bien rapportée. Les auteurs ont choisi comme critères de jugement la

qualité de vie, la guérison ou l'amélioration de l'incontinence (critère combiné ici) et la sécheresse de bouche. Ils soulignent que les préparations à libération prolongée de toltérodine et d'oxybutynine provoquent moins de sécheresse de bouche que les préparations à libération immédiate, l'oxybutynine (sauf en administration percutanée) en provoquant plus que la toltérodine, qui elle-même (en préparation à libération immédiate) en provoque plus que la solifénacine. Plus la dose de solifénacine est élevée (10 mg au lieu de 5 mg/j), au plus elle est efficace, au plus aussi elle donne de sécheresse de bouche. Des comparaisons uniquement entre médicaments à libération retardée seraient plus équitables et plus instructives pour le clinicien. Les nouveaux antispasmodiques urinaires sont beaucoup plus onéreux que l'oxybutynine et non remboursés en Belgique sauf en cas d'incontinence liée à une vessie neurologique avec hyperactivité vésicale, secondaire à une lésion cérébrale ou médullaire haute.

Effets indésirables

Dans leur discussion, les auteurs de cette méta-analyse insistent sur la survenue d'effets indésirables non observés dans les RCTs, par exemple celui d'hallucinations avec la toltérodine⁶, comme avec l'oxybutynine⁷. Le trospium et la toltérodine allongent l'intervalle QT avec risque de torsades de pointe⁸. Les patients avec comorbidités et cotraitements sont exclus de ces études sur l'incontinence. Des patients utilisant ces médicaments en association avec des antihistaminiques ou des inhibiteurs des cytochromes ont un RR de survenue d'arythmies ventriculaires de 5,5 (IC à 95% de 1,3 à 22,3) ou de décès subit de 21,5 (5,2 à 88,3)⁹.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre une efficacité comparative de différents antispasmodiques urinaires indiqués dans la vessie instable en cas d'incontinence urinaire non neurologique, mais cette efficacité est d'ampleur d'effet faible (continence urinaire acquise pour 1 personne sur 5), sans donnée d'efficacité et de sécurité à long terme.

Pour la pratique

Le NHC Standaard¹⁰ concernant l'incontinence urinaire recommande les exercices périnéaux en premier choix, et non les médicaments en cas d'incontinence de stress ; il recommande l'entraînement vésical en cas d'incontinence sur vessie instable (ou mixte). Dans l'incontinence sur vessie instable, en cas d'échec de l'entraînement vésical, un anticholinergique peut être ajouté, sans choix préférentiel, mais son efficacité est en général faible et les effets indésirables sont à mettre en balance avec le bénéfice. Un guide de pratique britannique de la même année 2006¹¹ recommande pour l'incontinence urinaire sur vessie instable de commencer par un entraînement vésical. En cas d'échec de celui-ci, de l'oxybutynine à libération immédiate peut être prescrite. En cas d'intolérance à cette forme d'oxybutynine, les alternatives sont la darifénacine, la solifénacine, la toltérodine, le trospium ou l'oxybutynine à libération prolongée. Les patient(e)s doivent être informé(e)s des effets indésirables de ces médicaments antimuscariniques (NR de type A, preuves les plus élevées) et des interactions médicamenteuses avec conséquences potentiellement sévères.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be