

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2015

2015 TOU3 1585

THÈSE

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPECIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Sylvain Sanson

Interne des Hôpitaux

Le 13 octobre 2015

Biomarqueurs urinaires de l'hyperactivité détrusorienne neurogène

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Xavier Gamé

JURY

Monsieur le Professeur P. Rischmann

Président

Monsieur le Professeur M. Soulié

Assesseur

Monsieur le Professeur X. Gamé

Assesseur

Monsieur le Professeur B. Malavaud

Assesseur

Monsieur le Professeur I. Tack

Suppléant

Madame le Docteur E. Castel-Lacanal

Membre invité

Monsieur le Docteur A. Jaafar

Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. FAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FORTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophtalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie	P.U.	
M. RECHER Ch.	Hématologie	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémio. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

À notre président de thèse

Monsieur le Professeur Pascal Rischmann,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Urologie

Cher maître, vous me faites l'honneur de présider ce jury.

J'ai pu lors de mes différents passages dans votre service, apprécier vos qualités de meneur d'équipe et votre talent chirurgical. J'espère pouvoir continuer à me former à vos côtés. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À notre Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Xavier GAME,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Urologie

Depuis mon arrivée dans le service, tu as fait preuve d'une grande bienveillance à mon égard. J'ai comme beaucoup, été impressionné par ta connaissance de la littérature et par tes qualités chirurgicales, je garde en mémoire une chirurgie de chordome apocalyptique pendant laquelle ton calme et ton détachement m'ont profondément impressionné. Je souhaitais te remercier pour les conseils et le soutien que tu m'as apporté tout au long de ce travail, je ne pensais pas que la réalisation d'une idée aussi simple allait être aussi compliquée...

Enfin, je voulais également te remercier pour l'aide que tu m'as apportée pour l'obtention du financement de mon année de Master 2.

Sois assuré de mon amitié.

À notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Michel SOULIE,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Urologie
Président du CC-AFU

J'apprécie beaucoup votre humanité, et cette façon d'être au quotidien, qui joue beaucoup dans la cohésion de l'équipe. Vous alliez expertise médicale et simplicité. J'ai énormément appris à votre contact, tout en héritant de quelques tics de langage... Je suis très fier de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bernard MALAVAUD,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Urologie

Je voulais vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis ce rendez-vous d'avril 2011 où je vous ai dit que je souhaitais faire de l'urologie. Depuis nous n'avons pas cessé de travailler ensemble sur des projets plus ou moins farfelus, au cours desquels j'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances. Vous êtes quelqu'un de vraiment spécial (tout le monde s'accordera sur ce point) avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Je garderai en mémoire cette année de Master 2 au LAAS, qui m'a permis de découvrir une équipe et un domaine d'activité que j'ai adoré.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon respect.

Monsieur le Professeur Ivan TACK,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Explorations Fonctionnelles Physiologiques

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail qui s'éloigne quelque peu de la physiologie rénale. Je tenais à vous dire à quel point j'ai apprécié la gentillesse dont vous avez fait preuve pendant les réunions de travail passées à préparer le projet d'évaluation des biomarqueurs urinaires de l'obstruction du haut appareil, projet que je n'ai malheureusement pas pu mener à bien. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Evelyne CASTEL-LACANAL,
Praticien Hospitalier
Médecine physique et de réadaptation

Je souhaitais te remercier pour ton aide précieuse lors du recueil des échantillons urinaires, j'avais effectivement oublié que les bilans urodynamiques n'étaient pas exclusivement réalisés au 3^e étage du bâtiment H2 (Xavier aussi à vrai dire...).

Soit assurée de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Acil JAAFAR,
Praticien Hospitalier
Explorations Fonctionnelles Physiologiques

Merci pour tout le travail que tu as fourni, de la sélection des kits ELISA, à la réalisation des dosages, rien n'aurait été possible sans ton aide.

Soit assuré de ma gratitude.

À nos maîtres d'Internat,
Monsieur le Professeur Philippe Galinier,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie pédiatrique viscérale

Monsieur le Professeur Pierre Légevaque,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie gynécologique et générale

Madame le Professeur Elisabeth Moyal,
Professeur des Universités
Radiothérapie

Monsieur le Professeur Yves Glock,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie pédiatrique viscérale

Soyez assurés, chers maîtres, de mon profond respect.

À tous les chefs, et PH.

Quentin Ballouhey :

Ce semestre passé en chirurgie viscérale pédiatrique a été riche d'enseignement et m'a surtout permis de faire la connaissance d'un ami. J'attends avec impatience de vous retrouver à Auch avec Julia et les enfants.

Jean-Baptiste Beauval :

Ça a été un véritable plaisir de travailler à tes côtés et de t'avoir comme chef durant ces quelques semestres d'urologie. Ton humour et ta bonne humeur communicative simplifient les choses. Je suis ravi de pouvoir continuer à me former à tes côtés.

Laurent Bellec :

Malgré tes moqueries incessantes concernant le diesel, j'ai toujours apprécié travailler à tes côtés (un peu moins lors d'un essai de trocart single-port). Enfin, pour revenir aux moteurs à explosion, je compte bien évidemment surenchérir dans un avenir plus ou moins proche ;-)

Benoît Bordier :

C'est dans l'emblématique bureau des CCA de l'UF3 que tu m'as accueilli lors de mon premier semestre d'urologie. Je ne savais pas à ce moment-là que cette joyeuse équipe me plairait autant. J'utilise depuis inconsciemment le mot « zinzin ». Encore merci pour ce semestre tout en décontraction.

Christophe Cron :

Je ne pouvais pas ne pas parler de ce semestre en chirurgie cardiaque.

Antony & The Johnsons, Matisyahu, Sébastien Tellier, Craig Armstrong et les autres me rappellent encore aujourd'hui ces remplacements valvulaires en musique...

J'ai énormément appris à ton contact, tu resteras mon exemple chirurgical.

Boris Delaunay :

Malgré des années de frustration à te voir acheter chaque nouveau produit Apple, j'ai vraiment apprécié travailler à tes côtés. Petit bémol concernant certains choix musicaux que je ne citerai pas...

Nicolas Doumerc :

Tout ce temps passé à t'aider sur les « prostates robot » m'a énormément appris, et m'a donné le goût de la chirurgie robotique. Je n'oublie pas non plus ces petites sessions humoristiques dont je ne suis pas le seul instigateur quoique tu en dises... Et félicitation pour ta première mondiale.

Pierre Graff :

Durant ce semestre de radiothérapie, tu m'as apporté une vision pluridisciplinaire qui me servira dans le futur. Merci encore de m'avoir épargné les contournages ORL.

Nicolas Mingat :

Rassure toi la relève est arrivée, le quota « roux » est a nouveau respecté dans le service. Merci pour ta gentillesse.

François Picaud :

Merci pour ta sympathie lors de ce semestre où tu m'as initié à la neuro-radiothérapie ;-)

Gautier Rollin :

J'ai eu la chance de faire ta connaissance durant ta première année de clinicat, j'ai alors découvert que l'on pouvait exercer ce métier tout en étant quelqu'un de « Normal ». Merci pour ta gentillesse et ton accompagnement.

Mathieu Roumigué :

Assurément discret, tu as toujours été de bon conseil. Je suis ravi de pouvoir continuer à me former à tes côtés.

Phillipe Rouvellat :

Dit « philou », un véritable talent chirurgical associé à flou artistique à toute épreuve. Merci pour ces deux semestres inoubliables.

Fédérico Sallusto :

Cette passion commune pour la ch... l'automobile me fait attendre avec impatience ton prochain achat. Je conclurai avec une phrase emblématique : « Mié vo mil refloux qué oune schténose »

Marc Soule-Tholy :

Comment allier deux passions la chirurgie et ...
J'ai adoré mon passage dans le service et tu n'y es pas étranger.
Merci pour ta gentillesse au quotidien.

Matthieu Thoulouzan :

J'ai toujours été particulièrement impressionné par ta patte chirurgicale. Ta rigueur, bien que parfois un peu piquante nous fait tous progresser. Je compte bien abuser de ton temps libre pendant les deux années à venir.

Fabien Vidal :

Comme quoi talent et folie vont bien ensemble, j'ai passé un semestre chirurgical mémorable à tes côtés. Je me surprends encore à rigoler tout seul en repensant à ces visites surnaturelles pendant lesquelles tu discutais avec les « endo » de Pierre tout en te grattant le ventre...
J'ai cherché un long moment le superlatif du mot « Décontraction », je ne l'ai toujours pas trouvé, mais c'est sans doute le terme qui te caractérise le mieux.

À tous les **anesthésistes** d'urologie et d'ailleurs : Michel, Antoine, Fouad, Karim, Aude, Guillaume, Gilles, Benoit, Edith, Chantal...

À tous mes co-internes et amis.

Manu : Mon tout premier co-interne, et quel co-interne... un savant mélange de Desproges et de Devos agrémenté d'une touche de chirurgie digestive.

Olivier Abbo : Mon Copain pédiatre, félicitations pour le petit Léon

Olivier Mérigot : Une amitié débutée sur les bancs du DU d'anatomie et poursuivie en fanfare jusqu'au Novotel Collégien... Félicitations pour ta petite Juliette.

Julie : De Nancy à Tours en passant par Limoges, j'ai apprécié tous ces moments passés à tes côtés.

Pierre : Un homme viril qui aime les chats hors de prix ☺

Lucie : J'ai entraperçu notre futur bureau, le potentiel est énorme...

Pauline : Ou plutôt Paulette comme t'as justement surnommé notre chef bien aimé. Une amie fidèle.

Alexandre : Profite bien de ton année de congés et évite les tatouages polynésiens...

Chico : J'espère que tu as bien profité de ton année de congés, car je vais avoir besoin de soutien ;-)

Jérôme : Un vrai républicain

Victor : Être moins barré que Gas ne signifie pas être normal pour autant...

Pierre-Marie : Je me reconnais dans ton humour politiquement correct et tes avis nuancés...

Thibaut : Le remplaçant officiel de Nicolas Mingat

Mouath : La branche orientale de l'urologie toulousaine. Félicitations pour ton petit Muhannad.

Bahjat : Ravi d'avoir fait ta connaissance et d'avoir pu partager ce dernier semestre en ta compagnie.

Élodie, Paul, Chloé et Marie : Comme quoi les gynécologues sont vraiment top.

Mélodie : J'espère que tu as réussi à garer Jolly Jumper sur les allées Jules Guesde.

À mes collègues et amis du LAAS.

Aline, Hélène et Kayum

« Les Christopes », Emmanuelle, Jean-Philippe...

Aux infirmières et AS du bloc

Inca, Mumu, Babe N°1 et N°2, Marie-Paule, Martine, Patou, Cécile, Alicia, JJ (Das Boot), Laetitia, Laure, Serge (Le rouge)...

Aux infirmières et AS du service

Mumu, Caro, Laura, Marjo, Joris, Hélène, Claudine, Mélanie, Patou

Aux infirmières et AS de la consultation

Régine and Cie

À nos secrétaires.

Josiane, Marie-Hélène, Anne-Marie, Fabienne... Merci pour votre aide précieuse tout au long de ces années.

Sans oublier : Cathy et Françoise

À mes amis ...

Jérémy, Basile, Marion, Nicolas, Justine, Caroline, Maxime (le russo-togolais), Antoine, Camille, Maxime (le corrézien), Stef, Juliette...

À ma famille,

Aurore, Jules et Apolline... ma fine équipe. Vous êtes ce qui m'est arrivé de mieux.

À Benoit : Mon petit frère adoré.

À Raphael : Mon deuxième frère...

À mes parents : 30 ans que vous m'apportez votre soutien quotidiennement. Merci pour tout, je suis fier d'être votre fils.

À mes grands-parents maternels : Lorsque je pense à vous, je suis envahi par un nombre incalculable de souvenirs. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Je suis fier que vous soyez là ce soir.

À mes grands-parents paternels :
Je pense très souvent à vous j'aurais souhaité que vous soyez présent aujourd'hui, mais j'aurai surtout souhaité que vous puissiez rencontrer Jules et Apolline. Vous me manquez...

À Christine, Sophie et Charlotte...

À Joëlle, André et Clément : Ma famille s'est agrandie depuis que vous m'avez accueilli. Merci pour tout...
Sans oublier Laurence, Jean Louis et Hugo ; Pascale, Éric et Anna.

À tous ceux que j'ai oubliés...

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction

- *Syndrome clinique d'hyperactivité vésicale*
- *L'hyperactivité du détrusor*
- *Neurophysiologie du bas appareil urinaire*
- *Les biomarqueurs de l'hyperactivité détrusorienne*
 - *Nerve Growth Factor (NGF)*
 - *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*
 - *Sphingosine-1-phosphate (S1P)*
 - *Cystatine C (CyC)*

II. Matériel et méthodes

- *Population*
- *Recueil des échantillons et dosages*
- *Réalisation du bilan urodynamique*
- *Recueil des données cliniques et urodynamiques*
- *Réalisation des dosages urinaires*
- *Analyse des résultats*

III. Résultats

IV. Discussion

V. Bibliographie

VI. Annexes

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Cystomanométrie avec contractions non inhibées du détrusor.....	21
Figure 2 : Innervation du bas appareil urinaire	24
Figure 3 : Contrôle volontaire de la miction - Phase de remplissage.....	28
Figure 4 : Contrôle volontaire de la miction - Phase de vidange	29
Figure 5 : Flowchart	42

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Rôles des structures supra-médullaires dans le contrôle volontaire de la miction.....	27
Tableau 2 : Types de données recueillies.....	39
Tableau 3 : Comparaison des données cliniques en fonction du statut neurologique.	43
Tableau 4 : Comparaison des données urodynamiques en fonction du statut neurologique.....	43
Tableau 5 : Comparaison des données cliniques en fonction de la symptomatologie.	44
Tableau 6 : Comparaison des données urodynamiques en fonction de la symptomatologie.	45
Tableau 7 : Comparaison des données cliniques en fonction de la symptomatologie.	45
Tableau 8 : Comparaison des données urodynamiques en fonction de la symptomatologie.	46
Tableau 9 : Comparaison des données cliniques en fonction de la symptomatologie.	47
Tableau 10 : Comparaison des données urodynamiques en fonction de la symptomatologie.	47
Tableau 11 : Comparaison des données cliniques des sous-groupe.	49
Tableau 12 : Comparaison des données urodynamiques des sous-groupes.	50
Tableau 13 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et S1P en fonction du statut neurologique et du traitement.....	57
Tableau 14 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et S1P en fonction de la symptomatologie et du traitement.	58
Tableau 15 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et S1P en fonction de la symptomatologie du statut neurologique et du traitement.....	59
Tableau 16 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et S1P en fonction du sexe.....	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACh : Acétylcholine
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVP : Accident de la voie publique
B1 : Premier besoin
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BU : Bandelette urinaire
BUD : Bilan urodynamique
CCA : Cortex cingulaire antérieur
CER : Comité d'éthique de la recherche
CPF : Cortex préfrontal
Cr : Créatinine
CRP : C-Reactive Proteine
CyC : Cystatine C
CYP : Cyclophosphamide
ECBU : Examen cytobactériologique des urines
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
HAD : Hyperactivité détrusorienne
HBP : Hypertrophie bénigne de prostate
HV : Hyperactivité vésicale
ICS : International Continence Society
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
KID syndrome : Syndrome Kératite - Ichtyose – Surdit e
LNGFR : Low affinity Nerve Growth Factor Receptor
NaCl : Chlorure de sodium
NANC : Non adrénergique non cholinergique
NGF : Nerve Growth Factor
NO : Monoxyde d'azote
PAG : Substance grise périaqueducale
PMC : Centre Pontique de la miction
PVC : Polychlorure de vinyle
S1P : Sphingosine-1-phosphate
SEP : Sclérose en plaques
SHV : Syndrome d'hyperactivité vésicale
SphK1 : Sphingosine Kinase 1
TEP : Tomographie par émission de positons
TrkA : Tropomyosin-related kinase receptor A
TrkB : Tropomyosin-related kinase receptor B
TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloide 1

Introduction

Syndrome clinique d'hyperactivité vésicale

Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (SHV) est défini par l'International Continence Society (ICS) comme la présence d'une urgenturie avec ou sans fuites d'urines souvent associée à une pollakiurie et à une nycturie. L'urgenturie est quant à elle définie comme « le désir soudain, impérieux et fréquemment irrésistible d'uriner » [1, 2].

Plusieurs études récentes menées sur les populations d'Amérique du nord et d'Europe occidentale ont évalué sa prévalence entre 11 et 21%, celle-ci augmentant avec l'âge. Le sexe ratio restant globalement proche de 1, la principale différence entre les hommes et les femmes étant la présence de fuites d'urine associées, plus fréquentes chez ces dernières [3-5].

Le retentissement sur la qualité de vie a lui aussi été étudié par de nombreuses équipes. Ainsi, les patients ayant un SHV rapportaient des scores de qualité de vie significativement inférieurs, associés dans plus d'un tiers des cas à une symptomatologie anxio-dépressive [6-9].

La prévalence élevée, les conséquences psychosociales et les coûts relatifs à la prise en charge médicale font de ce syndrome un réel problème de santé publique.

L'hyperactivité du détrusor

Bien que fortement évocateur, le SHV n'est pas synonyme d'hyperactivité détrusorienne.

Griffiths et al. rappelaient dans une étude récente que l'on pouvait rencontrer le SHV en l'absence d'hyperactivité détrusorienne [10].

Le bilan urodynamique, examen indispensable au diagnostic d'hyperactivité détrusorienne comprend trois temps distincts : la débimétrie, la cystomanométrie et la profilométrie urétrale. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de contractions détrusorienne involontaires pendant la phase de remplissage, qui peuvent être spontanées ou provoquées [Fig 1]. Il en existe deux types, l'hyperactivité détrusorienne phasique définie par des ondes de contraction caractéristiques quelle que soient leur durée, ou leur amplitude et qui peuvent ou non provoquer une fuite et l'hyperactivité détrusorienne terminale définie comme une simple et unique contraction détrusorienne involontaire apparaissant à la capacité maximale cystomanométrique, contraction qui ne peut être inhibée et qui détermine habituellement une incontinence avec une vidange vésicale [1, 2].

En pratique, l'étude cystomanométrique des patients ayant un SHV permet de porter le diagnostic d'hyperactivité détrusorienne dans un peu plus de 50% des cas [11].

Le bilan urodynamique est un examen invasif, qui est accompagné d'une certaine morbidité, notamment infectieuse, avec un taux d'infections urinaires secondaires allant de 4,1 à 18,7% selon les études [12, 13]. Il peut également être responsable d'hématurie, de brûlures mictionnelles et de rétention aiguë d'urine, en particulier chez les hommes porteurs d'une hypertrophie bénigne de prostate [14]. Outre la morbidité de l'acte, de nombreux patients rencontrent des difficultés d'accès aux soins, car bien que largement démocratisé, le bilan urodynamique n'est pas réalisé dans tous les centres. De plus, il s'agit d'un examen coûteux, actuellement remboursé à hauteur de 142,84 € par l'Assurance Maladie (JDQD003) [15]. Enfin, chez les patients neurologiques, le suivi et l'évaluation de l'efficacité des traitements nécessitent de renouveler de nombreuses fois le bilan urodynamique ce qui expose les patients à une majoration de la morbidité et augmente les coûts de prise en charge supportés par la collectivité [16, 17].

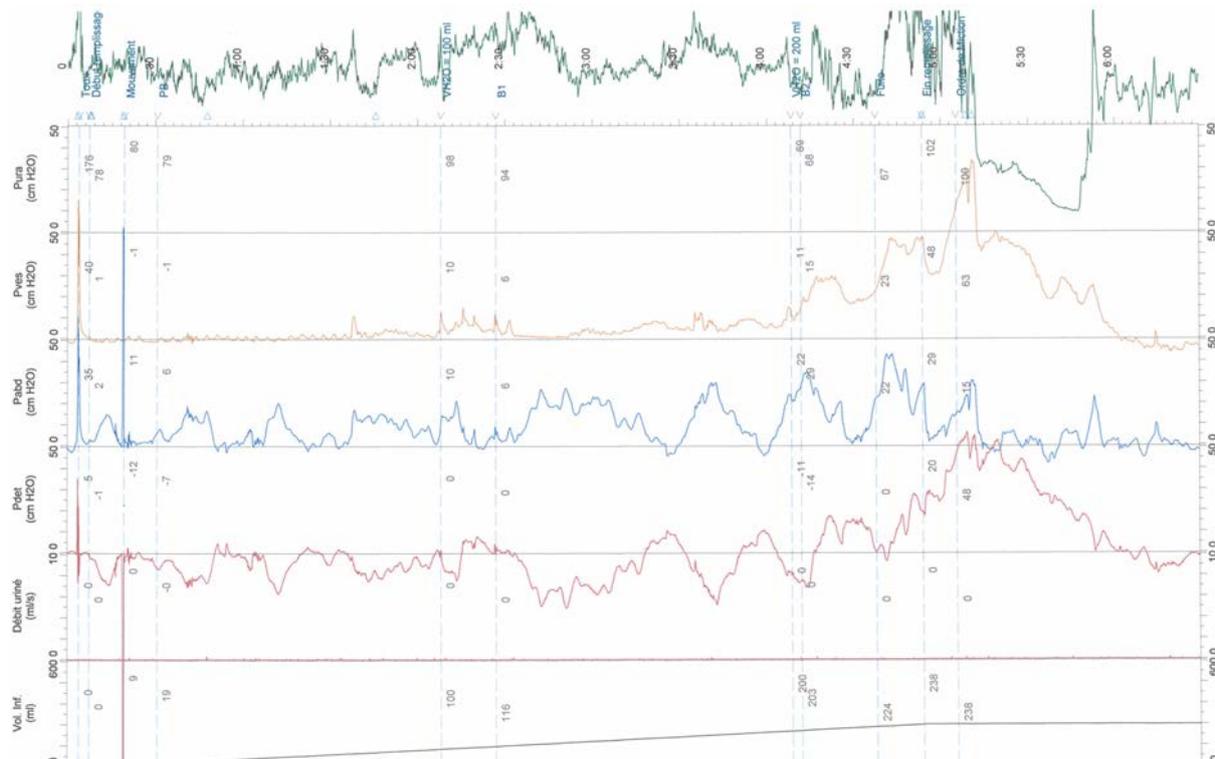


Figure 1 : Cystomanométrie avec contractions non inhibées du détrusor

Il existe de nombreuses causes pouvant être responsables de l'apparition d'une hyperactivité du détrusor. On les scinde classiquement en quatre groupes :

-les causes neurologiques comprenant l'ensemble des atteintes neurologiques, qu'il s'agisse d'une lésion du système nerveux central ou périphérique. On trouve ainsi, les malformations congénitales comme le spina-bifida, les maladies inflammatoires auto-immunes comme la sclérose en plaques, les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les lésions médullaires post-traumatiques...

-les causes vésicales, où l'hyperactivité vésicale est alors un symptôme de la pathologie vésicale sous-jacente. On citera les causes obstructives qu'elles soient anatomiques comme l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP), fonctionnelles comme la dyssynergie vésico-sphinctérienne ou iatrogènes. Les causes irritatives locales comme les tumeurs urothéliales de vessie, les calculs intra-vésicaux...

-les causes psychocomportementales qui regroupent les troubles de l'apprentissage de la miction, le stress, les troubles psychiatriques et un ensemble polymorphe regroupant divers évènements traumatisants comme les antécédents d'abus sexuels ou d'agressions physiques.

-Idiopathique, lorsqu'aucune cause précise n'a pu être identifiée.

Neurophysiologie du bas appareil urinaire

Le fonctionnement de l'appareil vésico-sphinctérien permettant l'alternance de phases de remplissage et de phases mictionnelles repose sur un système complexe d'afférences et d'efférences nerveuses régit conjointement par des structures corticales, sous-corticales et protubérantielles.

L'innervation efférente

Il s'agit d'une triple innervation issue de centres médullaires distincts. Elle comprend d'une part le système nerveux autonome avec les systèmes sympathique et parasympathique et d'autre part le système nerveux somatique.

L'innervation sympathique adrénérergique est issue des racines T10 à L2 et emprunte le nerf hypogastrique. Il s'agit d'un système à deux neurones dont la connexion synaptique s'effectue au niveau d'un ganglion situé dans la chaîne ganglionnaire latéro-vertébrale. La première synapse est cholinergique tandis que la seconde est adrénérergique. Son action est médiée par la sécrétion de noradrénaline qui entraîne d'une part, le relâchement du muscle détrusor par l'intermédiaire des récepteurs β_3 -adrénérergiques présents à sa surface et la contraction du sphincter interne de l'urètre par l'intermédiaire des récepteurs α_1 -adrénérergique présents au niveau de l'urètre et du col vésical.

L'innervation parasympathique cholinergique emprunte le plexus sacral formé par la réunion du tronc lombosacral et des rameaux antérieurs des racines nerveuses S2, S3 et S4, puis les nerfs splanchniques pelviens. Il s'agit également d'un système à deux neurones dont la connexion synaptique s'effectue au niveau d'un ganglion parasympathique pré-viscéral, situé au sein de la paroi vésicale. À la différence de l'innervation sympathique, la première synapse et la seconde synapse sont cholinergiques. Son action est donc médiée par la sécrétion d'acétylcholine, qui provoque la contraction du muscle détrusor par l'intermédiaire des récepteurs muscariniques M3 présents à sa surface.

L'innervation somatique cholinergique est issue d'une zone située dans la corne antérieure de S2 à S4, appelée noyau d'Onuf. Elle emprunte le plexus pudendal, formé par la réunion des rameaux antérieurs des racines nerveuses S2, S3 et S4 puis le nerf pudendal. Ce dernier possède une branche collatérale appelée nerf rectal inférieur et se divise au niveau de la fosse ischio-rectale en deux branches terminales le nerf périnéal et le nerf dorsal de la verge chez l'homme, nerf dorsal du clitoris chez la femme. Son action est médiée par la sécrétion d'acétylcholine, qui provoque la contraction du sphincter externe de l'urètre par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques présents à sa surface [Fig 2].

Il existe en plus des systèmes cholinergiques et adrénergiques précédemment décrits, un troisième système appelé Non Adrénergique Non Cholinergique (NANC). Décrit par Anderson et al [18], ce système quiescent à l'état physiologique, agit principalement par la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) et d'adénosine triphosphate (ATP), dont l'action est médiée par les récepteurs purinergiques de type P2X3 [19].

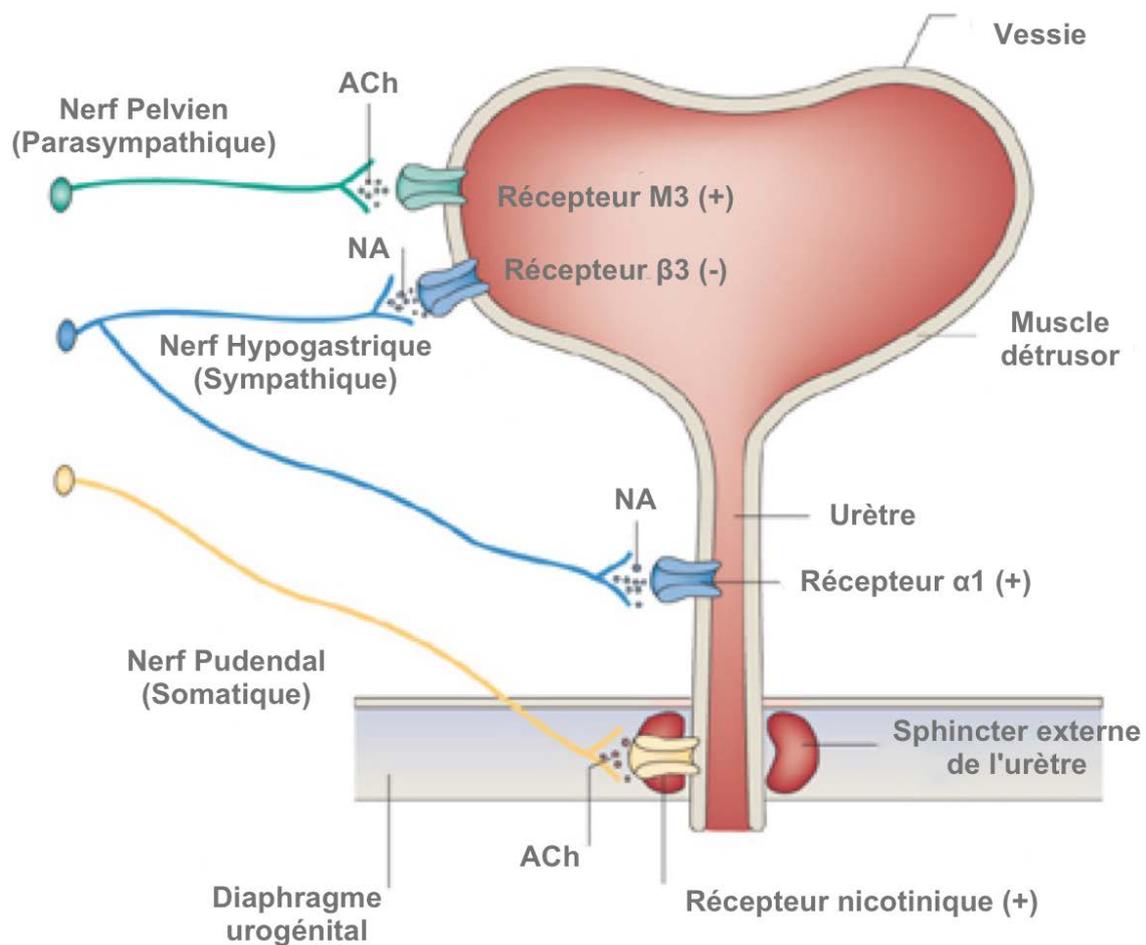


Figure 2 : Innervation du bas appareil urinaire [20].

L'innervation afférente

Au niveau vésical, les fibres sensibles afférentes sont de deux types. Le premier type correspond aux fibres myélinisées de type A δ dont l'extrémité distale se situe au niveau de la couche de cellules musculaires lisses détroisoriennes [21]. Elles transmettent l'information de remplissage vésicale issue des mécanorécepteurs pariétaux sensibles à l'étirement.

Le deuxième type correspond aux fibres amyéliniques de type C dont l'extrémité distale se situe au niveau de la couche sous urothéliale (Lamina propria) [21]. Les fibres C sont activées par le froid, la chaleur et les irritations de l'urothélium. Silencieuses en condition normale, elles n'entrent pas en jeu lors de la miction exceptée chez le nouveau-né et chez les patients neurologiques [22].

Les corps cellulaires des fibres A δ et C sont situés dans les ganglions rachidiens situés sur la racine sensitive dorsale du nerf rachidien, au niveau des segments S2-S4 et T11-L2. Ces fibres empruntent les mêmes nerfs que les fibres efférentes. Ainsi, les informations sensibles concernant le remplissage vésical transitent par les nerfs pelvien et hypogastrique tandis que les informations sensibles du col vésical et de l'urètre transitent par les nerfs pudendal et hypogastrique.

L'urothélium vésical

L'urothélium vésical est en contact étroit avec les afférences nerveuses précédemment décrites. Cette structure longtemps cantonnée au seul rôle de barrière passive est aujourd'hui considérée comme un véritable organe sensoriel. Il s'agit d'un épithélium pseudo-stratifié polymorphe constitué de trois couches cellulaires. La plus superficielle est composée de grandes cellules hexagonales appelées « cellules en ombrelles », reliées entre elles par des jonctions serrées (Zonula occludens). La couche intermédiaire est composée de plusieurs couches de cellules dont le nombre dépend du degré de remplissage vésical. La couche basale est composée de petites cellules prismatiques reposant sur une lame basale.

Les cellules urothéliales ont de nombreux points communs avec les cellules neuronales. Elles sont capables d'assurer la réception de stimuli physiques et chimiques grâce à l'expression membranaire d'une large gamme de récepteurs purinergiques (P2X, P2Y), muscariniques (M1-5), nicotiques, adrénnergiques (α , β), des récepteurs à la capsaïcine (TRPV1) et de récepteurs aux neurotrophines (TrkA, TrkB et p75 LNGFR). L'urothélium assure également la transmission de ces stimuli en sécrétant différents médiateurs comme l'ATP, l'ACh, le NO, la substance P, la bradykinine, les cytokines et autres facteurs trophiques [23, 24]. Ces molécules permettent grâce à leur mode d'action autocrine et paracrine, d'interagir localement

avec l'urothélium et les cellules musculaires lisses de proximité, mais également d'initier la transmission nerveuse et de moduler le fonctionnement des fibres afférentes A δ et C [25].

Enfin, il existe une couche sous-urothéliale contenant des cellules fuselées appelées myofibroblaste. Elles sont reliées entre elles par des jonctions communicantes composées de Connexine 43 [26]. La fonction exacte de ce réseau interconnecté n'est pas encore clairement définie, mais l'hypothèse principale plaide pour une fonction de répartition de l'information nerveuse efférente aux différentes cellules musculaires lisses, permettant ainsi de moduler l'activité motrice du détrusor [27].

Les centres supra-médullaires

De récentes études d'imagerie cérébrale fonctionnelle utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont permis de confirmer chez l'homme, les données précédemment obtenues lors de nombreuses expérimentations animales. Ces dernières avaient permis d'identifier différentes zones corticales et sous-corticales jouant un rôle dans le contrôle volontaire de la miction : la substance grise périaqueducatale, la région médiane du pont, le cortex cingulaire, le cortex préfrontal, l'insula, l'hypothalamus et le thalamus [20, 28, 29]. Il existe de nombreuses interconnexions d'une part entre ces différentes zones cérébrales, mais également entre ces dernières et les centres médullaires lombo-sacrés. Les fonctions respectives des structures supra-médullaires sont résumées dans le tableau 1.

La substance grise périaqueducatale (SGPA) est un carrefour permettant d'intégrer des informations en provenance de la vessie et du cortex. Elle reçoit des informations sensibles d'origines vésicales par l'intermédiaire des interneurons spinaux, mais également des projections nerveuses de l'hypothalamus et de certaines structures du système limbique, notamment du cortex cingulaire antérieur [30]. En retour, elle envoie des informations au centre pontique de la miction (PMC), aux noyaux amygdaliens à l'hypothalamus et au thalamus [31]. Son activité augmente graduellement au cours du remplissage vésical [32].

Le thalamus a principalement une fonction de relais et de filtre des différentes afférences sensibles et notamment nociceptive. Il reçoit des afférences en provenance de la substance grise périaqueducatale et transmet les informations de remplissage vésical aux structures corticales et en particulier à l'insula.

On observe également une augmentation de son activité au cours du remplissage vésical [33].

L'insula joue un rôle dans l'intéroception des différentes afférences viscérales et dans un grand nombre de processus émotionnels [34, 35]. On observe une augmentation graduelle de son activité au cours du remplissage vésical [10, 36].

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) joue un rôle dans l'évaluation des aspects environnementaux, émotionnels et sociaux de la miction [37]. Il reçoit des afférences en provenance de la substance grise périaqueducatale et détermine probablement le niveau d'attention alloué aux signaux afférents en provenance de la vessie. On observe au cours du remplissage vésical, une augmentation d'activité dans plusieurs zones du cortex insulaire [38].

Le cortex préfrontal (CPF) est considéré comme le centre inhibiteur de la miction. Il a de nombreuses connexions avec le cortex cingulaire antérieur, ainsi qu'avec le thalamus et la substance grise périaqueducatale [39]. Il permet le contrôle volontaire de la miction en exerçant un signal inhibiteur quasi permanent sur le centre pontique de la miction par l'intermédiaire de la substance grise périaqueducatale. On observe une augmentation d'activité de plusieurs zones du cortex préfrontal au cours du remplissage vésical [40].

Le centre pontique de la miction (PMC) aussi appelé noyau de Barrington est situé au niveau de la région médiane de la protubérance, il ne reçoit de projections nerveuses qu'en provenance de la substance grise périaqueducatale et de l'hypothalamus. En retour, il envoie des efférences nerveuses aux centres médullaires sacré et dorso-lombaire [41]. Son activation que l'on objective lors de l'initiation de la miction, entraîne la relaxation du sphincter externe de l'urètre et un début de contraction détrusorienne [32, 42]. Il est également responsable de la synergie vésico-sphinctérienne.

Intégration consciente du remplissage vésical	Evaluation environnementale et prise de décision	Activation du reflexe mictionnel	Contrôle sensitivo-moteur
PAG Insula Thalamus	Cortex préfrontal Cortex cingulaire	Partie médiane du pont (PMC)	Gyrus précentral Cortex cingulaire Cervelet

Tableau 1 : Rôles des structures supra-médullaires dans le contrôle volontaire de la miction.

Physiologie de la miction

Lors de la phase de remplissage, les informations sensibles en provenance de l'urètre et la sensation de réplétion vésicale provenant de la stimulation de mécanorécepteurs sensibles à l'étirement, sont transmises via les fibres A δ aux centres médullaires lombo-sacrés. Cette information transite ensuite par la substance grise périaqueductale puis par le thalamus, l'hypothalamus, le cortex cingulaire antérieur et l'insula, avec un relais final vers le cortex préfrontal. En retour, ce dernier exerce une inhibition sur le centre pontique de la miction par l'intermédiaire de la substance grise périaqueductale.

Le centre pontique de la miction interagit alors avec le centre sacré parasympathique et le centre thoraco-lombaire sympathique afin de moduler un certain nombre de réflexes d'étage responsables d'une augmentation de l'activité sympathique et d'une diminution de l'activité parasympathique. Cela entraîne respectivement, un relâchement du muscle détrusor et un renforcement du tonus du sphincter interne de l'urètre, composé de fibres musculaires lisses. Parallèlement, on observe une augmentation graduelle de l'activité somatique, responsable d'une augmentation du tonus du sphincter externe de l'urètre composé de fibres musculaires striées. Ce phénomène appelé « guarding reflex » est également sous le contrôle des centres supra-médullaires et plus précisément du PMC [43]. Il est complètement involontaire jusqu'à ce que le remplissage vésical atteigne le seuil à partir duquel l'individu prend conscience de la nécessité d'aller uriner [44]. Ce réflexe participe au niveau médullaire, à l'inhibition du système parasympathique et à la stimulation du système sympathique [45].

L'association de ces phénomènes permet d'assurer la continence et un remplissage vésical à basse pression [Fig 3].

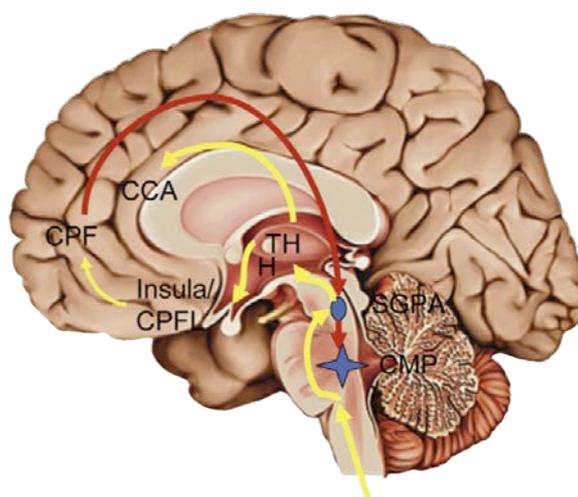


Figure 3 : Contrôle volontaire de la miction - Phase de remplissage [46].

La phase de vidange est dépendante d'un réflexe spino-bulbo-spinal appelé réflexe mictionnel. Il est contrôlé par les structures corticales et sous-corticales précédemment décrites, dont le rôle est de recueillir les informations sensibles de remplissage vésical et de déterminer si une miction est possible en fonction des conditions environnementales.

Ainsi, lorsque le sujet décide d'aller uriner, le cortex préfrontal stimule la substance grise périaqueducatale qui, en réponse, va lever l'inhibition sur le centre pontique de la miction.

Il se produit alors un phénomène de commutation permettant la mise en jeu du réflexe mictionnel. Ce dernier entraîne alors la disparition de l'activité sympathique qui laisse place à l'activité parasympathique. Cela provoque en premier lieu le relâchement des sphincters interne et externe de l'urètre puis la contraction du muscle détrusor [Fig 4].

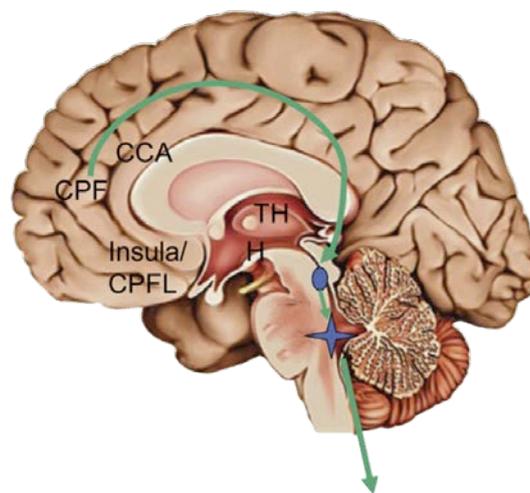


Figure 4 : Contrôle volontaire de la miction - Phase de vidange [46].

L'activité des centres supra-médullaires est maximale au moment de l'initiation de la miction. Après coup, elle diminue de façon significative, ce qui plaide en faveur d'un rôle limité à l'initiation de la miction [47].

Physiopathologie de l'hyperactivité détrusorienne

L'hyperactivité détrusorienne résulte d'un dysfonctionnement des mécanismes précédemment décrits. Il existe à ce jour trois hypothèses visant à expliquer sa physiopathologie ; l'hypothèse neurogénique, l'hypothèse myogénique et l'hypothèse intégrative.

L'hypothèse neurogénique explique l'apparition de l'hyperactivité détrusorienne par des changements au niveau des systèmes nerveux central et périphérique, conduisant à un

déséquilibre entre les signaux excitateurs et inhibiteurs à destination de la vessie. Il peut s'agir de lésion neurologique corticale ou sous corticale siégeant au niveau des voies de contrôle inhibitrices de la miction ou d'une sensibilisation des afférences vésicales. L'apparition de l'hyperactivité du détrusor serait due à un remodelage des réflexes mictionnels médullaires secondaire à ces modifications [48].

L'histoire naturelle du patient blessé médullaire constitue un bon exemple de remodelage des afférences vésicales en réponse à une atteinte nerveuse. La survenue d'une lésion médullaire entraîne initialement chez l'homme, une disparition du contrôle volontaire de la miction et une atonie vésicale. On voit réapparaître à distance du traumatisme (après trois mois) un réflexe mictionnel médullaire semblable au réflexe mictionnel du nouveau-né. Ce réflexe est dû à une réorganisation et une sensibilisation des afférences vésicales. En effet, on observe chez les patients atteints d'hyperactivité détrusorienne, une sensibilisation des fibres afférentes C qui se mettent à véhiculer la sensation de remplissage vésical à la place des fibres afférentes A δ . Le contrôle de la contraction détrusorienne initialement médié par les fibres efférentes parasympathiques sécrétant de l'acétylcholine (ACh), passe sous la dépendance du système non adrénérgique non cholinérgique (NANC) via la sécrétion d'ATP.

En outre, de nombreuses études menées chez des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne, ont mis en évidence une anomalie du « guarding reflex » caractérisée par une diminution intermittente du tonus du sphincter externe de l'urètre [49]. Cette anomalie est appelée instabilité urétrale. Ses causes restent inconnues à ce jour, mais il pourrait s'agir d'anomalies médullaires au niveau du noyau d'Onuf, ou de dénervation périphérique secondaires à diverses pathologies.

L'hypothèse myogénique explique l'apparition de l'hyperactivité détrusorienne par des altérations des propriétés et de la structure des fibres musculaires lisses secondaire à une dénervation partielle [50]. De nombreux auteurs ont apporté la preuve de l'existence chez les cellules musculaires lisses détrusoriennes, d'une activité contractile autonome précédée d'un potentiel d'action calcium-dépendant. Physiologiquement, ces contractions dont l'importance et la fréquence dépendent de l'activité nerveuse efférente cholinérgique et de la concentration intracellulaire en calcium, ne se propagent pas à l'ensemble du détrusor.

Lors de l'atteinte myogénique, des anomalies des connexines entrant dans la formation des jonctions communicantes présentes entre les cellules musculaires lisses détrusoriennes entraînent une majoration du couplage électrique éphaptique, entraînant par la suite

l'augmentation et la propagation locale de l'activité musculaire vésicale autonome, sans implication des réflexes médullaires [51].

L'hypothèse intégrative sous-tend que le contrôle du fonctionnement vésical ne reposerait pas uniquement sur les structures corticales et sous-corticales détaillées précédemment. Selon cette hypothèse, le muscle détroisor serait organisé en modules circonscrits et autonomes, reliés entre eux et contrôlés par une structure sous-jacente appelée plexus myovésical. Ce réseau composé de fibres nerveuses et de myofibroblastes aurait un rôle de modulation locale de l'activité détroisorientée. Ainsi, l'hyperactivité détroisorientée apparaîtrait secondairement à des dysfonctionnements du plexus myovésical [52].

Les biomarqueurs de l'hyperactivité détroisorientée

Un biomarqueur est défini comme étant « un paramètre biologique pouvant être mesuré objectivement et reflétant un processus physiologique ou pathologique ou une réponse à une intervention thérapeutique » [53].

L'urine est un fluide biologique stable, dont le recueil peut être réalisé aisément, de manière non invasive. Elle contient de nombreux peptides et protéines de bas poids moléculaires, dont la concentration est supposée refléter l'état de santé de l'individu.

Actuellement, de nombreuses équipes à travers le globe étudient les biomarqueurs sériques ou urinaires, pour des pathologies diverses et variées. Cependant, le nombre d'entre elles portant sur l'hyperactivité détroisorientée reste très limité. Les premiers travaux portant sur le sujet ont été réalisés par l'équipe du Dr Hwang TK. (Department of Urology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea) et l'équipe du Dr Kuo HC. (Department of Urology, Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien, Taiwan).

À ce jour, deux grands types de biomarqueurs ont été étudiés : les marqueurs de l'inflammation comme les prostaglandines [54, 55], les cytokines [56], et la C-Reactive Proteine (CRP) [57] et les facteurs neurotrophiques comme le Nerve Growth Factor (NGF) et le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), ces derniers semblant être les plus prometteurs [58]. Aucun d'entre eux n'est utilisable en pratique courante.

La découverte d'un biomarqueur urinaire de l'hyperactivité détroisorientée pourrait permettre de porter le diagnostic plus simplement, en évitant la réalisation d'examen invasifs et coûteux comme le bilan urodynamique. Il est également envisageable qu'un test quantitatif

permette de suivre l'évolution de la pathologie ainsi que l'effet des traitements lors du suivi du patient.

Nerve Growth Factor (NGF)

Le Nerve Growth Factor (NGF) est le premier facteur neurotrophique à avoir été découvert par Rita Levi-Montalcini et Stanley Cohen en 1956. Il fait partie de la famille des neurotrophines et joue un rôle essentiel au cours du développement du système nerveux périphérique en régulant la survie et la différenciation des cellules nerveuses sympathiques et sensorielles. Il possède un effet trophique sur le tissu neuronal et joue un rôle important dans les phénomènes de plasticité.

Cette protéine de 27,2 kDa est produite par des cellules neuronales et non neuronales, sous la forme d'un homodimère constitué de deux sous unités de 121 acides aminés. Au niveau vésical, le NGF est majoritairement produit par les cellules musculaires lisses détrusoriennes, mais également dans une moindre mesure, par les cellules urothéliales [59]. Il se lie à deux types de récepteurs différents, le récepteur TrkA (Tropomyosin-related kinase receptor A) et le récepteur p75 LNGFR (Low affinity Nerve Growth Factor Receptor), tous deux exprimés de façons très importantes au niveau de l'urothélium et des afférences sensibles vésicales [60].

Son implication dans la physiopathologie de l'hyperactivité détrusorienne a été éclaircie par de nombreuses expérimentations animales sur modèle murin. Tuttle et al. ont mis en évidence une élévation de l'expression tissulaire de NGF après dénervation vésicale [61].

Il a également été montré que l'hyper expression urothéliale de NGF ou son administration intra-vésicale provoquait une hyper innervation associée à une sensibilisation des afférences sensibles vésicales et en particulier des fibres C qui devenaient mécanosensibles. Les travaux de Murray et al. sur un modèle murin de cystite induite par le cyclophosphamide (CYP) ont objectivé une augmentation de l'expression des récepteurs TrkA et B au niveau vésical et au niveau des ganglions spinaux lombo-sacrés, avec pour conséquence une sensibilisation des afférences nerveuses aux différents ligands spécifiques de ces récepteurs [62]. Ces modifications afférentielles étaient par la suite responsables de l'apparition d'une hyperactivité détrusorienne [63, 64]. Le blocage de la synthèse de NGF ou son inactivation en utilisant un antagoniste du récepteur TrkA induisait une diminution de la fréquence des mictions et du nombre de contractions non inhibées du détrusor sur des modèles murins d'hyperactivité détrusorienne [65, 66].

Chez l'homme, des essais cliniques ont récemment apporté la preuve d'une élévation de la concentration urinaire de NGF chez des patients ayant des urgenteries [67] et chez des patients souffrant d'hyperactivité détrusorienne [54, 68]. Il a également été démontré que les améliorations cliniques faisant suite à la mise en place d'un traitement par anticholinergiques ou par injection intra-détrusorienne de toxine botulique, étaient accompagnées d'une diminution de la concentration urinaire de NGF [69, 70]. Enfin, il n'a pas été mis en évidence de variation circadienne du taux de NGF chez les sujets sains ni de différence entre les sexes [71].

L'ensemble de ces données indique que le NGF occupe une place importante dans la physiopathologie de l'hyperactivité détrusorienne.

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) est le facteur neurotrophique le plus abondant dans le corps humain. Comme le NGF, il appartient à la famille des neurotrophines et contribue à la survie et au fonctionnement normal des neurones sensoriels. Il possède également un effet trophique sur le tissu neuronal et joue un rôle important dans les phénomènes de plasticité.

Cette protéine de 27 kDa est synthétisée par les neurones peptidergiques de petit et moyen calibre, mais elle est également produite par les cellules non neuronales sous la forme d'un homodimère constitué de deux sous unités de 119 acides aminés. Sa séquence d'acide aminé est identique à 52% à celle du NGF.

Au niveau vésical, il est produit par les cellules musculaires lisses détrusoriennes et par les cellules urothéliales [72, 73], sa synthèse étant en partie régulée par le taux de NGF [74].

Il se lie à deux types de récepteurs différents, le récepteur trkB (Tropomyosin-related kinase receptor B) et le récepteur p75 LNGFR (Low affinity Nerve Growth Factor Receptor), tous deux exprimés de façons très importantes au niveau de l'urothélium et des afférences sensitives vésicales [60].

Son implication dans la physiopathologie de l'hyperactivité détrusorienne a été éclaircie par de nombreuses expérimentations animales sur modèle murin. Vizzard et al. trouvaient chez des rats spinalisés, une élévation de l'expression tissulaire de BDNF au niveau vésical [75].

D'autres expérimentations réalisées sur des modèles murins de cystite induite par le cyclophosphamide (CYP), visant à inactiver le BDNF en utilisant une protéine de séquestration, ont mis en évidence des résultats similaires à ceux obtenus avec le NGF, avec une diminution de la fréquence des contractions non inhibées du détrusor [76].

Chez l'homme, des essais cliniques ont mis en évidence une élévation significative de la concentration urinaire de BDNF corrélée à la sévérité des symptômes, chez des patients souffrant d'hyperactivité détroisurienne [77]. Les améliorations cliniques secondaires à l'introduction d'un traitement anticholinergique étaient accompagnées d'une diminution de la concentration urinaire de BDNF [71]. Zhao et al. ont montré que le BDNF jouait un rôle dans la modulation des seuils de douleur inflammatoire, ce qui est cohérent avec la mise en évidence d'une augmentation de son taux urinaire, chez les patients souffrant de syndrome douloureux vésical [78, 79]. Enfin, il n'a pas été mis en évidence de variation circadienne du taux de BDNF chez les sujets sains ni de différence entre les sexes [71].

Le BDNF a de nombreuses caractéristiques communes avec le NGF et l'ensemble de ces données indique qu'il occupe lui aussi une place importante dans la physiopathologie de l'hyperactivité détroisurienne.

Sphingosine-1-phosphate

La sphingosine-1-phosphate (S1P) est un médiateur lipidique bioactif appartenant à la famille des sphingolipides, présents en quantité importante dans le plasma et dans la lymphe. Elle est impliquée dans un grand nombre de processus cellulaires physiologiques comme la prolifération, la migration et l'inhibition de l'apoptose, mais également dans de nombreuses pathologies humaines comme le cancer, l'athérosclérose, l'inflammation et les pathologies auto-immunes [80, 81]. La S1P résulte de la phosphorylation de la sphingosine par la sphingosine kinase 1 (SphK1) [82]. Elle agit de manière autocrine et paracrine, par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire couplé aux protéines G, dont il existe 5 isoformes (S1P1-5) [83]. La distribution de chaque sous-type est variable d'un organe à l'autre, mais également au sein d'un même organe [84]. L'implication de la S1P dans la physiopathologie de l'hyperactivité détroisurienne a été éclaircie par de récents travaux démontrant que la S1P jouait un rôle dans la contraction des fibres musculaires lisses au niveau des voies aériennes, du tractus gastro-intestinal et du système vasculaire, mais également au niveau du bas appareil urinaire [84-87]. Dans une étude réalisée sur modèle animal, Watterson et al. démontraient que la S1P induisait une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium dans les cellules musculaires lisses détroisuriennes de lapin avec pour conséquence, l'induction de contractions musculaires dose dépendante et l'augmentation du rythme et du tonus basal. Il apparaissait également que cette action était principalement médiée par le sous-type de récepteur S1P2 [88]. Ces résultats ajoutent la S1P à la liste des médiateurs du système NANC.

Une seconde étude menée sur des souris atteintes d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), un modèle murin de la sclérose en plaques (SEP) [89], trouvait une augmentation de l'activité de la SphK1 au niveau de la paroi vésicale par rapport aux souris saines [90].

Chez l'homme, Ballouhey et al. ont objectivé que la SphK1 était exprimée de manière physiologique au niveau de la paroi vésicale [91] et que cette expression était augmentée au niveau de l'urothélium chez les patients atteints d'une pathologie neurologique [92].

L'ensemble de ces données indique que la S1P occuperait une place importante dans la physiopathologie de l'hyperactivité détrusorienne, a priori en rapport avec la prédominance du système NANC en condition pathologique.

Cystatine C urinaire

La Cystatine C (CyC) est une protéine non glycosylée de 13 kDa. Elle appartient à la famille des inhibiteurs des protéases à cystéine, les protéases à cystéine jouant un rôle majeur dans le catabolisme intracellulaire de protéine. Elle a été identifiée pour la première fois dans le LCR en 1961 [93, 94].

La Cystatine C est produite par toutes les cellules nucléées du corps humain. Elle est codée par un gène de ménage ou « housekeeping gene » situé sur le chromosome 20, exprimé de façon constitutionnelle non régulée, ce qui explique la production constante de Cystatine C [95, 96].

La Cystatine C est librement filtrée par le glomérule grâce à son faible poids moléculaire, sa charge positive et l'absence de protéine porteuse. Elle est ensuite complètement réabsorbée par le tube proximal ou elle est entièrement catabolisée [97-99]. Il n'existe pas de sécrétion tubulaire de Cystatine C. La Cystatine C ne présente pas de variation circadienne [100] et une variabilité intra individuelle comparable à celle de la créatinine [101, 102].

En l'absence de pathologie tubulaire, le taux de Cystatine C urinaire est extrêmement faible, environ 1 mg/L [103, 104]. Ainsi, une augmentation du taux urinaire de Cystatine C est considérée comme un marqueur d'une atteinte tubulaire rénale [105]. Nous comptons évaluer l'intérêt du dosage de la Cystatine C urinaire comme biomarqueur indirect du régime de pression intra vésicale.

L'objectif principal de cette étude clinique prospective monocentrique était d'étudier les variations de dosages urinaires de Sphingosine-1-phosphate (S1P), de Nerve Growth Factor (NGF) et de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) chez les patients atteints de troubles urinaires du bas appareil et plus particulièrement chez ceux souffrant d'hyperactivité détrusorienne.

Nous souhaitons également étudier la corrélation entre le dosage de la cystatine C urinaire (CyC) et le régime de pression vésicale mesurée lors de l'enregistrement cystomanométrique.

Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude clinique monocentrique prospective comparant les dosages urinaires des biomarqueurs décrits ci-dessus chez des patients atteints d'une pathologie neurologique et chez des patients indemnes de pathologie neurologique.

Le protocole de recherche a été présenté devant le Comité d'Éthique de la Recherche (CER) des hôpitaux de Toulouse le 17 avril 2014, et accepté sous le numéro 29-0414.

Population

Les deux populations de l'étude ont été définies à partir des patients pris en charge pour symptômes du bas appareil urinaire au Centre Hospitalier Universitaire Rangueil. Les patients étaient inclus lors de la réalisation d'un bilan urodynamique dans le département d'Urologie, Transplantation rénale, Andrologie et dans le service de Médecine Physique et Réadaptation au Centre Hospitalier Universitaire Rangueil.

Le premier groupe était constitué de patients atteints d'une pathologie neurologique ayant un ou plusieurs troubles urinaires du bas appareil.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

Être majeur (Âge > 18 ans), être atteint d'une pathologie neurologique identifiée (Blessé médullaire, Sclérose en plaques, Maladie de Parkinson), avoir un trouble urinaire du bas appareil, et avoir signé la fiche de non-opposition (CF Annexe 1).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

Faire l'objet d'une mesure de protection juridique des personnes (Tutelle, Curatelle), être atteint d'une infection urinaire non traitée (BU et/ou ECBU positif), d'une obstruction sous vésicale anatomique, d'un trouble de la statique pelvienne, d'une tumeur de vessie ou d'une cystite interstitielle.

Le deuxième groupe était constitué de patients indemnes de pathologie neurologique ayant un ou plusieurs troubles urinaires du bas appareil.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

Être majeur (Âge > 18 ans), avoir un trouble urinaire du bas appareil, et avoir signé la fiche de non-opposition (CF Annexe 1).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

Faire l'objet d'une mesure de protection juridique des personnes (Tutelle, Curatelle), être atteint d'une infection urinaire non traitée (BU et/ou ECBU positif), d'une obstruction sous vésicale anatomique ou fonctionnelle, d'un trouble de la statique pelvienne, d'une tumeur de vessie ou d'une cystite interstitielle.

À l'issue de l'inclusion et du recueil des données cliniques et urodynamiques, chaque groupe était séparé en sous-groupe en fonction de la présence ou non, d'un syndrome d'hyperactivité vésicale et d'une hyperactivité détrusorienne.

Calcul des effectifs

À ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à la Sphingosine-1-Phosphate comme biomarqueur de l'hyperactivité détrusorienne neurogène. En conséquence, il n'était pas possible de calculer le nombre de patients à inclure, car la différence de dosage entre les groupes n'était pas connue.

Les recommandations de bonnes pratiques portant sur la réalisation d'études pilotes préconisent d'inclure au moins 30 sujets par groupe, afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs [106, 107].

Ainsi, notre protocole de recherche prévoyait d'inclure 90 patients au total, 60 dans le groupe des patients atteint d'une pathologie neurologique et 30 dans le groupe des patients indemnes de pathologie neurologique.

Recueil des échantillons et dosages

Après signature de la fiche de non-opposition, une infirmière spécialisée effectuait le prélèvement d'urine dans un pot stérile, par miction spontanée ou lors du sondage précédant la réalisation du bilan urodynamique.

L'échantillon était ensuite identifié de manière nominative et stocké au réfrigérateur à une température de + 4°C pendant une durée maximale de 12h, avant d'être envoyé dans le service des Explorations Fonctionnelles Physiologiques du Pr Tack. L'échantillon urinaire était alors réparti en 8 aliquots de 1 ml chacun, également identifiés de manière nominative. Les aliquots étaient ensuite conservés au congélateur à une température de - 80°C.

Réalisation du bilan urodynamique

Le bilan urodynamique était réalisé par une infirmière spécialisée, après vérification de la stérilité des urines, en suivant les recommandations de l'ICS [108].

Tous les examens ont été réalisés à l'aide du dispositif Triton® (Laborie, Canada) associé à des sondes vésicales trois voies Charrière 9 en PVC (Dantec Medical, MBP5891). Ces dernières étaient reliées à des capteurs de pression à eau. La pression abdominale était mesurée à l'aide d'une sonde Nelaton Charrière 12 en PVC (Sendal, 12215-CR), introduite dans le rectum et reliée à un capteur de pression à eau.

Le remplissage vésical était effectué avec du sérum physiologique (NaCl 0.9%) à température ambiante. Le débit de remplissage était de 50 ml/min.

La débitmétrie était réalisée à l'aide du dispositif UroCap® (Laborie, Canada).

Recueil des données cliniques et urodynamiques

Les données cliniques et urodynamiques présentées dans le tableau 2 étaient recueillies de façon prospective au sein d'une base de données informatisée (Microsoft Office Excel®).

Données cliniques	Données Urodynamiques
Age	Compliance
Sexe	$\Delta V / \Delta P$
Pathologie neurologique	Sensibilité vésicale
Traitement	B1
Mode mictionnel	Capacité cystomanométrique maximale
Pollakiurie	Hyperactivité détrusorienne
Nycturie	Volume 1 ^{ere} CNI
Incontinence urinaire	Tonus sphinctérien
Dysurie	Dyssynergie vésico-sphinctérienne
Douleur	Régime de pression intravésicale
Infections urinaires	

Tableau 2 : Types de données recueillies.

Réalisation des dosages urinaires

À l'issue de la période d'inclusion, les dosages étaient réalisés à l'aveugle par un investigateur ignorant les caractéristiques cliniques de patients. Pour chaque patient inclus, quatre échantillons urinaires étaient décongelés puis centrifugés à 3000 tours/min pendant 20 minutes.

Les dosages urinaires de Sphingosine-1-phosphate (S1P), de Nerve Growth Factor (NGF) et de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) étaient réalisés à l'aide de tests ELISA (Enzyme-

Linked Immunosorbent Assay) spécifiques (MyBioSource, MBS069092, San Diego, CA, USA) (MyBioSource, MBS175806, San Diego, CA, USA) (MyBioSource, MBS176010, San Diego, CA, USA).

Les dosages urinaires de Créatinine (uCr) étaient réalisés à l'aide d'une technique enzymatique colorimétrique, réactif Horiba®, appareil Pentra 400® (HORIBA MEDICAL®). Les dosages urinaires de Cystatine C (CyC) étaient réalisés à l'aide d'une technique immunoturbidimétrique, réactif DakoCytomation®, appareil Pentra 400® (HORIBA MEDICAL®).

Analyse des résultats

Les données cliniques, les résultats des bilans urodynamiques ainsi que les résultats des dosages des biomarqueurs urinaires ont été analysés à l'aide du logiciel de statistique GraphPad Prism® Version 5.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA).

Les variables quantitatives et qualitatives sont présentées, respectivement, en moyenne avec la déviation standard et en pourcentage.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student avec la correction de Welch. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du χ^2 de Yates avec correction de continuité. Le seuil de significativité statistique était $p < 0,05$.

Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour analyser les associations entre les dosages urinaires et les données urodynamiques.

Résultats

Entre juin 2014 et avril 2015, 142 patients ont été inclus, 89 dans le groupe des patients ayant une pathologie neurologique et 53 dans le groupe des patients indemnes de pathologie neurologiques.

Parmi les 142 patients inclus, 52 ont été exclus : 13 patients dont le dossier médical était indisponible faute de suivis par un urologue exerçant dans le département d'urologie du centre hospitalier universitaire Rangueil, 17 patients ayant une hyperactivité détrusorienne sans syndrome clinique d'hyperactivité vésicale, la mise en évidence d'une contraction non inhibée du détrusor en l'absence de symptomatologie pouvant être secondaire à l'examen et donc considérée comme faux positif, 19 patients ayant plus d'un traitement médicamenteux à visée vésicale et 3 patients prélevés à deux reprises, le système d'identification des échantillons ne nous permettant pas de différencier les prélèvements d'un même patient.

Au final, le groupe composé de patients atteints d'une pathologie neurologique comptait 55 individus et le groupe de patients indemnes de pathologie neurologique comptait 35 individus. Parmi les patients atteints d'une pathologie neurologique, 16 patients avaient une sclérose en plaques, 7 paraplégies, 5 maladies de Parkinson, 4 hernies discales compressives, 4 leuco-encéphalopathies, 3 hémiplésies post AVC, 3 traumatismes crâniens post AVP, 2 spina-bifida, 2 tétraplésies, 2 syndromes de Brown-Séquard, 1 syndrome de la queue de cheval, 1 monoplégie, 1 KID syndrome (Kératite – Ichtyose – Surdité), 1 ischémie médullaire, 1 neuro-sarcoïdose, 1 Poliomyélite et 1 atteinte neurologique d'origine indéterminée.

Les caractéristiques des groupes sont résumées dans la figure 5.

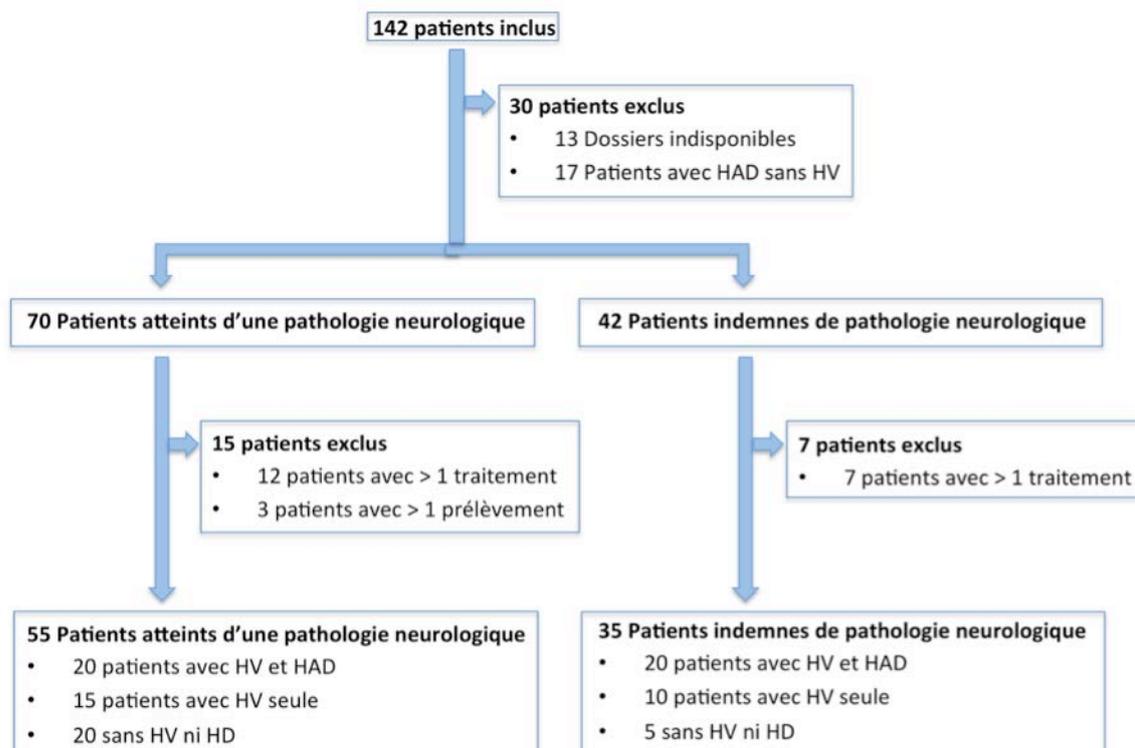


Figure 5 : Diagramme de flux.

Comparaison des données cliniques et urodynamiques

En comparant les données cliniques en fonction du statut neurologique, il n'existait pas de différence statistiquement significative pour l'âge, le sexe, la prise de traitement (anticholinergique ou injection intradétrusorienne de toxine botulique) ou la présence de signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, nycturie, dysurie, douleurs pelviennes et infections symptomatiques).

En revanche, il existait une différence statistiquement significative pour le mode mictionnel, les patients atteints d'une pathologie neurologique ayant plus souvent recouru aux auto-sondages ($p=0,004$) [Tableau 3].

	Groupe des patients atteints d'une pathologie neurologique n = 55	Groupe des patients indemnes de pathologie neurologique n = 35	p
Age (année) *	52,42 ± 15,12	58,43 ± 18,59	0,1136
Homme	20 (36,36%)	14 (40%)	0,9014
Femme	35 (63,64%)	21 (60%)	0,9014
Traitement HAD	15 (27,27%)	10 (28,57%)	0,9146
Auto-sondage	16 (29,1%)	1 (2,86%)	0,0048
Pollakiurie	25 (45,45%)	19 (54,29%)	0,5480
Nycturie	21 (38,18%)	15 (42,86%)	0,8253
Incontinence	31 (56,36%)	24 (68,57%)	0,3491
Dysurie	25 (45,45%)	12 (34,29%)	0,4065
Douleur	4 (7,27%)	6 (17,14%)	0,2677
Infections urinaires	10 (18,18%)	4 (11,43%)	0,5731

Tableau 3 : Comparaison des données cliniques en fonction du statut neurologique.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

En comparant les données urodynamiques des deux groupes, il n'existait de différence statistiquement significative que pour la capacité cystomanométrique maximale, le tonus sphinctérien et la présence d'une dyssynergie vésico-sphinctérienne. En effet, la moyenne des capacités cystomanométriques maximales était supérieure dans le groupe des patients ayant une pathologie neurologique (p= 0,045). Il y avait statistiquement plus de patients ayant un fonctionnement sphinctérien normal (tonus sphinctérien normal et absence de dyssynergie) dans le groupe des patients indemnes de pathologie neurologique, respectivement p= 0,04 et p= 0,006 [Tableau 4].

	Groupe des patients atteints d'une pathologie neurologique n = 55	Groupe des patients indemnes de pathologie neurologique n = 35	p
$\Delta V / \Delta P$ (ml/cmH ₂ O) *	73,33 ± 69,51	63,23 ± 68,97	0,50174
Compliance Diminuée	16,36%	31,43%	0,15683
B1 (ml) *	207,45 ± 118,59	168,37 ± 78,58	0,08615
Sensibilité vésicale normale	14,55%	31,43%	0,09927
Hypersensibilité vésicale	29,09%	31,43%	1
Hyposensibilité vésicale	45,45%	28,57%	0,16762
B1 Non ressenti	10,91%	8,57%	1
Capacité cystomanométrique maximale (ml) *	388,36 ± 153,82	325,31 ± 136,20	0,04524
Hyperactivité Détrusorienne	36,36%	57,14%	0,08609
Volume 1ere CNI (ml) *	199,55 ± 91,83	228,25 ± 131,93	0,43014
Sphincter normotonique	40%	17,14%	0,04038
Hypotonie sphinctérienne	20%	22,86%	0,95306
Hypertonie sphinctérienne	40%	60%	0,10198
Dyssynergie vésico-sphinctérienne	47,27%	40%	0,64601
Absence de Dyssynergie vésico-sphinctérienne	12,73%	40%	0,00640
Absence de miction sur table	40%	20%	0,08048
Régime de P° Intravésical (cmH ₂ O) *	52,53 ± 34,33	61,8 ± 37,48	0,24144

Tableau 4 : Comparaison des données urodynamiques en fonction du statut neurologique.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

Nous avons par la suite examiné les patients en fonction de la présence d'un syndrome d'hyperactivité vésicale et d'une hyperactivité détrusorienne.

Quarante patients avaient un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne, 20 avaient une pathologie neurologique et 20 étaient indemnes de pathologie neurologique. Vingt-cinq patients avaient un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne associée, 15 avaient une pathologie neurologique et 10 en étaient indemnes. Enfin, 25 patients n'avaient ni de syndrome d'hyperactivité vésicale ni d'hyperactivité détrusorienne, 20 étaient atteints d'une pathologie neurologique et 5 étaient indemnes de pathologie neurologique.

En comparant les données cliniques des patients en fonction de leur symptomatologie, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec ou sans hyperactivité détrusorienne [Tableau 5].

	Avec HV Avec HD n = 40	Avec HV Sans HD n = 25	p
Age (année) *	58,78 ± 15,02	56,32 ± 15,25	0,5262
Homme	20 (50%)	7 (28%)	0,1356
Femme	20 (50%)	18 (72%)	0,1356
Traitement HAD	14 (35%)	4 (16%)	0,1674
Auto-sondage	3 (7,5%)	0 (0%)	0,4269
Pollakiurie	28 (70%)	12 (48%)	0,1306
Nycturie	24 (60%)	10 (40%)	0,1884
Incontinence	33 (82,5%)	19 (76%)	0,7500
Dysurie	11 (27,5%)	13 (52%)	0,0841
Douleur	1 (2,5%)	3 (12%)	0,3077
Infections urinaires	2 (5%)	3 (12%)	0,5810

Tableau 5 : Comparaison des données cliniques en fonction de la symptomatologie.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

Il existait des différences cliniques significatives entre ces deux groupes. En effet, les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne avaient significativement plus de troubles de la compliance, plus d'hypersensibilité vésicale et un régime de pression vésical plus élevé. Les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne avaient significativement plus d'hyposensibilité vésicale et une capacité cystomanométrique maximale plus importante [Tableau 6].

	Avec HV Avec HD n = 40	Avec HV Sans HD n = 25	p
$\Delta V / \Delta P$ (ml/cmH ₂ O) *	39,73 ± 33,23	104,96 ± 89,99	< 0,0001
Compliance Diminuée	18 (45%)	0 (0%)	0,0003
B1 (ml) *	145,55 ± 71,41	221,43 ± 101,83	0,0018
Sensibilité vésicale normale	8 (20%)	6 (24%)	0,943
Hypersensibilité vésicale	19 (47,5%)	3 (12%)	0,0075
Hyposensibilité vésicale	8 (20%)	14 (56%)	0,0066
B1 Non ressenti	5 (12,5%)	2 (8%)	0,8743
Capacité cystomanométrique maximale (ml) *	264,35 ± 102,58	452,64 ± 136,69	< 0,0001
Hyperactivité Détrusorienne	40 (100%)		
Volume 1ere CNI (ml) *	213,90 ± 113,13		
Sphincter normotonique	8 (20%)	10 (40%)	0,142
Hypotonie sphinctérienne	10 (25%)	3 (12%)	0,339
Hypertonie sphinctérienne	22 (55%)	12 (48%)	0,7684
Dyssynergie vésico-sphinctérienne	24 (60%)	8 (32%)	0,0522
Absence de Dyssynergie vésico-sphinctérienne	14 (35%)	7 (28%)	0,7531
Absence de miction sur table	2 (5%)	10 (40%)	0,0013
Régime de P° Intravésical (cmH ₂ O) *	74,68 ± 34,85	48,60 ± 28,0	0,0025

Tableau 6 : Comparaison des données urodynamiques en fonction de la symptomatologie.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

En comparant les données cliniques des patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne avec les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne, on observait des différences statistiquement significatives. En effet, les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne étaient significativement plus âgés, et avaient plus souvent une pollakiurie, une nycturie et une incontinence urinaire. Les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne avaient plus de douleur, plus d'infection urinaire et un taux de vidange vésicale par auto-sondage supérieur [Tableau 7].

	Avec HV Avec HD n = 40	Sans HV Sans HD n = 25	p
Age (année) *	58,78 ± 15,02	46,76 ± 18,46	0,0056
Homme	20 (50%)	7 (28%)	0,1356
Femme	20 (50%)	18 (72%)	0,1356
Traitement HAD	14 (35%)	7 (28%)	0,7531
Auto-sondage	3 (7,5%)	14 (56%)	< 0,0001
Pollakiurie	28 (70%)	4 (16%)	< 0,0001
Nycturie	24 (60%)	2 (8%)	< 0,0001
Incontinence	33 (82,5%)	3 (12%)	< 0,0001
Dysurie	11 (27,5%)	13 (52%)	0,0841
Douleur	1 (2,5%)	6 (24%)	0,0209
Infections urinaires	2 (5%)	9 (36%)	0,0037

Tableau 7 : Comparaison des données cliniques en fonction de la symptomatologie.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

Il existait également des différences urodynamiques significatives entre ces deux groupes. Les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne avaient plus de troubles de la compliance et des régimes de pression intra vésical significativement plus élevés. Les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne avaient significativement plus d'hyposensibilité vésicale et des capacités vésicales plus importantes [Tableau 8].

	Avec HV Avec HD n = 40	Sans HV Sans HD n = 25	p
$\Delta V / \Delta P$ (ml/cmH ₂ O) *	39,73 ± 33,23	81,32 ± 69,83	0,0019
Compliance Diminuée	18 (45%)	2 (8%)	0,0041
B1 (ml) *	145,55 ± 71,41	233,57 ± 129,46	0,0022
Sensibilité vésicale normale	8 (20%)	5 (20%)	0,75
Hypersensibilité vésicale	19 (47,5%)	6 (20%)	0,1026
Hyposensibilité vésicale	8 (20%)	13 (52%)	0,0159
B1 Non ressenti	5 (12,5%)	2 (8%)	0,8743
Capacité cystomanométrique maximale (ml) *	264,35 ± 102,58	434,24 ± 131,91	< 0,0001
Hyperactivité Détrusorienne	40 (100%)		
Volume 1ere CNI (ml) *	213,90 ± 113,13		
Sphincter normotonique	8 (20%)	10 (40%)	0,142
Hypotonie sphinctérienne	10 (25%)	6 (24%)	0,8377
Hypertonie sphinctérienne	22 (55%)	9 (36%)	0,2161
Dyssynergie vésico-sphinctérienne	24 (60%)	8 (32%)	0,0522
Absence de Dyssynergie vésico-sphinctérienne	14 (35%)	0 (0%)	0,0025
Absence de miction sur table	2 (5%)	17 (68%)	< 0,0001
Régime de P° Intravésical (cmH ₂ O) *	74,68 ± 34,85	34,0 ± 28,61	< 0,0001

Tableau 8 : Comparaison des données urodynamiques en fonction de la symptomatologie.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

En comparant les données cliniques des patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne avec les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne, on observait des différences statistiquement significatives. Les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne avaient plus souvent une pollakiurie, une nycturie et une incontinence urinaire. Les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne avaient un taux de vidange vésicale par auto-sondage supérieur [Tableau 9].

	Avec HV Sans HD n = 25	Sans HV Sans HD n = 25	P
Age (année) *	56,32 ± 15,25	46,76 ± 18,46	0,0516
Homme	7 (28%)	7 (28%)	0,7528
Femme	18 (72%)	18 (72%)	0,7528
Traitement HAD	4 (16%)	7 (28%)	0,4947
Auto-sondage	0 (0%)	14 (56%)	< 0,0001
Pollakiurie	12 (48%)	4 (16%)	0,0338
Nycturie	10 (40%)	2 (8%)	0,0205
Incontinence	19 (76%)	3 (12%)	< 0,0001
Dysurie	13 (52%)	13 (52%)	0,7771
Douleur	3 (12%)	6 (24%)	0,4616
Infections urinaires	3 (12%)	9 (36%)	0,0978

Tableau 9 : Comparaison des données cliniques en fonction de la symptomatologie.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

Il n'existait pas de différences urodynamiques significatives entre ces deux groupes. [Tableau 10].

	Avec HV Sans HD n = 25	Sans HV Sans HD n = 25	P
$\Delta V / \Delta P$ (ml/cmH ₂ O) *	104,96 ± 89,99	81,32 ± 69,83	0,3046
Compliance Diminuée	0 (0%)	2 (8%)	0,4705
B1 (ml) *	221,43 ± 101,83	233,57 ± 129,46	0,7302
Sensibilité vésicale normale	6 (24%)	5 (20%)	1
Hypersensibilité vésicale	3 (12%)	6 (20%)	0,4616
Hyposensibilité vésicale	14 (56%)	13 (52%)	1
B1 Non ressenti	2 (8%)	2 (8%)	0,6022
Capacité cystomanométrique maximale (ml) *	452,64 ± 136,69	434,24 ± 131,91	0,6304
Hyperactivité Détrusorienne			
Volume 1 ^{er} e CNI (ml) *			
Sphincter normotonique	10 (40%)	10 (40%)	0,7728
Hypotonie sphinctérienne	3 (12%)	6 (24%)	0,4616
Hypertonie sphinctérienne	12 (48%)	9 (36%)	0,5666
Dyssynergie vésico-sphinctérienne	8 (32%)	8 (32%)	0,7618
Absence de Dyssynergie vésico-sphinctérienne	7 (28%)	0 (0%)	0,0145
Absence de miction sur table	10 (40%)	17 (68%)	0,0887
Régime de P ^o Intravésical (cmH ₂ O) *	48,60 ± 28,0	34,0 ± 28,61	0,0745

Tableau 10 : Comparaison des données urodynamiques en fonction de la symptomatologie.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

Des sous-groupes associant statut neurologique et symptomatologie urinaire ont ensuite été constitués. En comparant les données cliniques des différents sous-groupes, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne qu'ils soient porteurs ou indemnes de pathologie neurologique. Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne.

Dans le sous-groupe des patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne, les patients indemnes de pathologie neurologique avaient significativement plus de douleurs pelviennes ($p=0,007$) [Tableau 11].

En comparant les données urodynamiques des différents sous-groupes, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne qu'ils soient porteurs ou indemnes de pathologie neurologique. Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne.

Dans le sous-groupe des patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne, le groupe des patients atteints d'une pathologie neurologique comptait significativement plus de vessies hyposensibles ($p=0,03$) [Tableau 12].

	Avec HV Avec HD		P	Avec HV Sans HD		P	Sans HV Sans HD		P
	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 20	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 20		Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 15	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 10		Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 20	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 5	
Age (année) *	55,3 ± 13,58	62,25 ± 15,91	0,1457	53,93 ± 10,72	59,9 ± 20,44	0,4123	48,4 ± 18,79	40,2 ± 17,31	0,3848
Homme	11 (55%)	9 (45%)	0,7518	3 (20%)	4 (40%)	0,5245	6 (30%)	1 (20%)	0,9113
Femme	9 (45%)	11 (55%)	0,7518	12 (80%)	6 (60%)	0,5245	14 (70%)	4 (80%)	0,9113
Traitement HAD	6 (30%)	8 (40%)	0,7403	2 (13,33%)	2 (20%)	0,9113	7 (35%)	0 (0%)	0,3162
Auto-sondage	3 (15%)	0 (0%)	0,2299	0 (0%)	0 (0%)	-	13 (65%)	1 (20%)	0,1904
Pollakiurie	15 (75%)	13 (65%)	0,7301	8 (53,33%)	4 (40%)	0,8063	2 (10%)	2 (40%)	0,3397
Nycturie	13 (65%)	11 (55%)	0,7469	7 (46,66%)	3 (30%)	0,6769	1 (5%)	1 (20%)	0,8538
Incontinence	16 (80%)	17 (83%)	1,0000	12 (80%)	7 (70%)	0,9238	3 (15%)	0 (0%)	0,8777
Dysurie	8 (40%)	3 (15%)	0,1567	9 (60%)	4 (40%)	0,5673	8 (40%)	5 (100%)	0,0572
Douleur	1 (5%)	0 (0%)	1,0000	1 (6,66%)	2 (20%)	0,7063	2 (10%)	4 (80%)	0,0071
Infections urinaires	2 (10%)	0 (0%)	0,4682	1 (6,66%)	2 (20%)	0,7063	7 (35%)	2 (40%)	0,7547

Tableau 11 : Comparaison des données cliniques des sous-groupes.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

	Avec HV Avec HD		p	Avec HV Sans HD		p	Sans HV Sans HD		p
	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 20	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 20		Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 15	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 10		Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 20	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 5	
AV/ΔP (ml/cmH2O) *	43 ± 36,58	36,45 ± 30,10	0,5402	110 ± 97,63	97,4 ± 81,61	0,7303	76,15 ± 57,73	102 ± 112,96	0,6431
Compliance Diminué	8 (40%)	10 (50%)	0,7506	0 (0%)	0 (0%)	-	1 (5%)	1 (20%)	0,8538
B1 (ml) *	127 ± 64,48	161 ± 74,95	0,1713	232,53 ± 106,22	200,63 ± 96,26	0,4761	256,29 ± 133,14	137 ± 42,67	0,0070
Sensibilité vésicale normale	2 (10%)	6 (30%)	0,2357	3 (20%)	3 (30%)	0,9238	3 (15%)	2 (40%)	0,5320
Hyper sensibilité vésicale	11 (55%)	8 (40%)	0,5266	2 (13,33%)	1 (10%)	0,7063	3 (15%)	2 (40%)	0,5320
Hypo sensibilité vésicale	2 (10%)	6 (30%)	0,2357	10 (66,66%)	4 (40%)	0,3656	13 (65%)	0 (0%)	0,0356
B1 Non ressenti	5 (25%)	0 (0%)	0,0558	0 (0%)	2 (20%)	0,2922	1 (5%)	1 (20%)	0,8538
Capacité cystonométrique maximale (ml) *	255,95 ± 82,78	272,75 ± 120,82	0,6113	485,47 ± 136,03	403,4 ± 128,64	0,1423	447,95 ± 130,85	379,4 ± 135,59	0,3478
Hyperactivité Détrusorienne	20 (100%)	20 (100%)	-						
Volume lere CNI (ml) *	199,55 ± 91,83	228,25 ± 131,93	0,4301						
Sphincter normotonique	5 (25%)	3 (15%)	0,6926	8 (53,33%)	2 (20%)	0,2113	9 (45%)	1 (20%)	0,6098
Hypotonie sphinctérienne	5 (25%)	5 (25%)	0,7150	1 (6,66%)	2 (20%)	0,7063	5 (25%)	1 (20%)	0,7254
Hypertonie sphinctérienne	10 (50%)	12 (60%)	0,7506	6 (40%)	6 (60%)	0,5673	6 (30%)	3 (60%)	0,4659
Dyssynergie vésico-sphinctérienne	15 (75%)	9 (45%)	0,11066	4 (26,66%)	4 (40%)	0,7929	7 (35%)	1 (20%)	0,9146
Absence de Dyssynergie vésico-sphinctérienne	4 (20%)	10 (50%)	0,0974	3 (20%)	4 (40%)	0,5245	0 (0%)	0 (0%)	-
Absence de miction sur table	1 (5%)	1 (5%)	0,4682	8 (53,33%)	2 (20%)	0,2113	13 (65%)	4 (80%)	0,9146
Régime de P° Intravésical (cmH2O) *	77,75 ± 29,64	71,6 ± 39,93	0,5838	46 ± 26,83	52,5 ± 30,71	0,5927	32,2 ± 28,33	41,2 ± 31,9	0,5863

Tableau 12 : Comparaison des données urodynamiques des sous-groupes.

* données quantitatives présentées sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type.

Résultats des dosages urinaires de S1P

Les taux de S1P urinaires n'étaient pas statistiquement différents entre les patients atteints d'une pathologie neurologique et les patients indemnes de pathologie neurologique (respectivement $13,71 \pm 37,70$ ng/ml et $17,77 \pm 68,28$ ng/ml, $p = 0,7492$). Cette absence de différence persistait lorsque l'on analysait les patients ne recevant aucun traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale (respectivement $17,25 \pm 43,67$ ng/ml et $11,29 \pm 49,21$ ng/ml, $p = 0,6226$) [Tableau 13].

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients atteints d'une pathologie neurologique traité par anticholinergique ou injection intra-détrusorienne de toxine botulique et les patients atteints d'une pathologie neurologique ne recevant aucun traitement (respectivement $4,29 \pm 6,20$ ng/ml et $17,25 \pm 43,67$ ng/ml, $p = 0,0746$). De même chez les patients indemnes de pathologie neurologique (respectivement $33,97 \pm 103,67$ ng/ml et $11,29 \pm 49,20$ ng/ml, $p = 0,5217$).

En comparant les taux de S1P urinaires des patients sur la base de leur symptomatologie, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne associée et les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $19,97 \pm 62,39$ ng/ml et $2,38 \pm 2,68$ ng/ml, $p = 0,0827$).

De plus, il n'y avait pas de différence entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne associée et les patients indemnes de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $19,97 \pm 62,39$ ng/ml et $20,73 \pm 56,96$ ng/ml, $p = 0,9600$) et entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $2,38 \pm 2,68$ ng/ml et $20,73 \pm 56,96$ ng/ml, $p = 0,1207$) [Tableau 14].

Il n'existait pas de statistiquement significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale associé à des fuites urinaires et les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans incontinence (respectivement $15,99 \pm 55,06$ ng/ml et $2,06 \pm 3,10$ ng/ml, $p = 0,0756$).

En examinant les résultats des patients ayant une sclérose en plaques, le taux urinaire de S1P était significativement statistiquement différent entre les patients ayant une hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $70,10 \pm$

33.70 ng/ml et 2.456 ± 1.054 ng/ml, $p = 0.0006$). Ce qui n'était pas le cas pour les patients blessés médullaires (respectivement 4.443 ± 4.443 ng/ml et 40.45 ± 32.01 ng/ml, $p = 0.3875$).

L'analyse des sous-groupes n'a pas montré de différence significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne en fonction de la présence ou non d'une pathologie neurologique (respectivement $22,48 \pm 50,95$ ng/ml et $17,46 \pm 73,35$ ng/ml, $p = 0,8033$). Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $2,56 \pm 2,42$ ng/ml et $2,11 \pm 3,16$ ng/ml, $p = 0,7117$) et pour les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne (respectivement $13,33 \pm 35,50$ ng/ml et $50,33 \pm 110,06$ ng/ml, $p = 0,4972$).

Lorsque l'on analysait les patients ne recevant aucun traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative chez les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne (respectivement $29,68 \pm 59,80$ ng/ml et $1,08 \pm 1,94$ ng/ml, $p = 0,097$). L'absence de différence persistait chez les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $2,42 \pm 2,58$ ng/ml et $2,21 \pm 3,45$ ng/ml, $p = 0,8859$) et chez les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne (respectivement $18,69 \pm 43,55$ ng/ml et $50,33 \pm 110,06$ ng/ml, $p = 0,5628$) [Tableau 15].

Il n'existait pas de différence significative entre les hommes et les femmes (respectivement $14,45 \pm 41,87$ ng/ml et $15,81 \pm 56,85$ ng/ml, $p = 0,8970$) [Tableau 16].

Il n'existait pas de corrélation entre la concentration en S1P urinaire et l'âge des patients ($r = 0,0497$), le volume du premier besoin (B1) ($r = -0,1395$), la capacité cystomanométrique maximale ($r = -0,1221$), le régime de pression intra vésical ($r = -0,0883$), ou le volume lors de la première contraction non inhibée ($r = -0,1665$).

Résultats des dosages urinaires de NGF

Les taux de NGF urinaires n'étaient pas statistiquement différents entre les patients atteints d'une pathologie neurologique et les patients indemnes de pathologie neurologique (respectivement $3,36 \pm 4,66$ pg/ml et $2,59 \pm 3,49$ pg/ml, $p = 0,3693$). Cette absence de différence persistait lorsque l'on analysait les patients ne recevant aucun traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale (respectivement $3,45 \pm 4,65$ pg/ml et $3,15 \pm 3,54$ pg/ml, $p = 0,7747$) [Tableau 13]. Il n'y avait pas de différence entre les patients traités par anticholinergique ou injection intra-détrusorienne de toxine botulique et les patients ne recevant aucun traitement qu'ils aient ou non une pathologie neurologique (respectivement $3,15 \pm 4,82$ pg/ml et $3,45 \pm 4,65$ pg/ml $p = 0,8299$ et $1,16 \pm 3,04$ pg/ml et $3,15 \pm 3,54$ pg/ml $p = 0,1122$).

En comparant les dosages de NGF urinaires des patients sur la base de leur symptomatologie, il n'avait pas de différence significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne associée et les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $3,19 \pm 4,46$ pg/ml et $1,98 \pm 2,99$ pg/ml, $p = 0,1942$). Il en était de même entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne associée et les patients indemnes de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $3,19 \pm 4,46$ pg/ml et $3,94 \pm 4,83$ pg/ml, $p = 0,5355$) et entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes d'hyperactivité vésicale et d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $1,98 \pm 2,99$ pg/ml et $3,94 \pm 4,83$ pg/ml, $p = 0,0922$) [Tableau 14].

En examinant les résultats des patients ayant une sclérose en plaques, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant une hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $4,030 \pm 4,030$ pg/ml et $0,4175 \pm 0,4175$ pg/ml, $p = 0,0889$). Il en était de même pour les patients blessés médullaires (respectivement $3,757 \pm 3,757$ pg/ml et $4,910 \pm 4,910$ pg/ml, $p = 0,8682$). Le taux urinaire de NGF n'était pas corrélé au régime de pression intra vésical, que les patients soient atteints d'une sclérose en plaques ($r = 0,07862$), ou de lésions médullaires ($r = -0,08909$).

L'analyse des sous-groupes n'a pas montré de différence significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne en fonction de la présence ou non d'une pathologie neurologique (respectivement $4,21 \pm 5,11$ pg/ml et $2,17 \pm 3,53$ pg/ml, $p = 0,1517$). Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $2,05 \pm 2,83$ pg/ml et $1,87 \pm 3,36$ pg/ml, $p = 0,8939$) et pour les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne (respectivement $3,50 \pm 5,24$ pg/ml et $5,67 \pm 2,14$ pg/ml, $p = 0,1708$). Cette absence de différence persistait lorsque l'on analysait les patients ne recevant aucun traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale. En effet, pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne on retrouvait des dosages respectivement de $3,67 \pm 4,49$ pg/ml et $2,65 \pm 3,69$ pg/ml, $p = 0,5316$. Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $1,87 \pm 2,72$ pg/ml et $2,34 \pm 3,64$ pg/ml, $p = 0,7578$) et pour les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne (respectivement $4,79 \pm 6,03$ pg/ml et $5,67 \pm 2,14$ pg/ml, $p = 0,6542$) [Tableau 15].

Il n'existait pas de différence significative entre les hommes et les femmes (respectivement $3,94 \pm 5,23$ pg/ml et $2,53 \pm 3,44$ pg/ml, $p = 0,1675$) [Tableau 16].

Il n'existait pas de corrélation entre la concentration en NGF urinaire et l'âge des patients ($r = -0,0279$), le volume du premier besoin (B1) ($r = -0,1721$), la capacité cystomanométrique maximale ($r = -0,0463$), le régime de pression intra vésical ($r = -0,0302$), ou le volume lors de la première contraction non inhibée ($r = -0,1333$).

Résultats des dosages urinaires de BDNF

Les taux de BDNF urinaires n'étaient pas statistiquement différents entre les patients atteints d'une pathologie neurologique et les patients indemnes de pathologie neurologique (respectivement $51,61 \pm 58,43$ pg/ml et $35,02 \pm 38,19$ pg/ml, $p = 0,1293$). Cette absence de différence persistait lorsque l'on analysait les patients ne recevant aucun traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale (respectivement $164,25 \pm 275,47$ pg/ml et $113,39 \pm 163,57$ pg/ml, $p = 0,3541$) [Tableau 13]. Il n'y avait pas de différence entre les patients traité par anticholinergique ou injection intra-détrusorienne de toxine botulique et les patients ne recevant aucun traitement qu'ils soient ou non porteurs d'une pathologie neurologique (respectivement $40,75 \pm 25,76$ pg/ml et $53,24 \pm 61,91$ pg/ml $p = 0,3976$ et $26,25 \pm 27,75$ pg/ml et $38,18 \pm 41,35$ pg/ml $p = 0,3470$).

En comparant les dosages de BDNF urinaires des patients sur la base de leur symptomatologie, il n'avait pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne associée et les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $36,31 \pm 38,26$ pg/ml et $45,28 \pm 50,76$ pg/ml, $p = 0,4620$). Il en était de même entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes d'hyperactivité vésicale et d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $36,31 \pm 38,26$ pg/ml et $61,02 \pm 71,23$ pg/ml, $p = 0,1815$) et entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $45,28 \pm 50,76$ pg/ml et $61,02 \pm 71,23$ pg/ml, $p = 0,4316$) [Tableau 14].

En examinant les résultats des patients ayant une sclérose en plaques, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant une hyperactivité détrusorienne et les patients indemnes d'hyperactivité détrusorienne (respectivement $23,82 \pm 12,42$ pg/ml et $40,90 \pm 17,32$ pg/ml, $p = 0,6011$). Il en était de même pour les patients blessés médullaires (respectivement $26,29 \pm 12,95$ pg/ml et $59,89 \pm 43,94$ pg/ml, $p = 0,5395$).

De plus, le taux urinaire de NGF n'était pas corrélé au régime de pression intra vésical, que les patients soient atteints d'une sclérose en plaques ($r = -0,1589$), ou de lésions médullaires ($r = -0,4000$).

L'analyse des sous-groupes n'a pas montré de différence significative entre les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne en fonction de la présence ou non d'une pathologie neurologique (respectivement $36,42 \pm 37,19$ pg/ml et $36,20 \pm 40,31$ pg/ml, $p = 0,9859$). Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $57,27 \pm 59,50$ pg/ml et $28,51 \pm 30,57$ pg/ml, $p = 0,1376$) et pour les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne (respectivement $67,73 \pm 78,79$ pg/ml et $43,57 \pm 49,16$ pg/ml, $p = 0,4510$). Cette absence de différence persistait lorsque l'on analysait les patients ne recevant aucun traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale. En effet, pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et une hyperactivité détrusorienne on trouvait des dosages respectivement de $36,83 \pm 41,57$ pg/ml et $40,04 \pm 46,11$ pg/ml, $p = 0,8546$. Il en était de même pour les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale sans hyperactivité détrusorienne (respectivement $56,44 \pm 61,85$ pg/ml et $32,02 \pm 32,73$ pg/ml, $p = 0,2527$) et pour les patients n'ayant ni syndrome clinique d'hyperactivité vésicale ni hyperactivité détrusorienne (respectivement $67,73 \pm 78,79$ pg/ml et $43,57 \pm 49,16$ pg/ml, $p = 0,4510$) [Tableau 15].

Il n'existait pas de différence significative entre les hommes et les femmes (respectivement $46,03 \pm 47,59$ pg/ml et $43,68 \pm 53,71$ pg/ml, $p = 0,8398$) [Tableau 16].

Il n'existait pas de corrélation entre la concentration en BDNF urinaire et l'âge des patients ($r = -0,1763$), le volume du premier besoin (B1) ($r = -0,1026$), la capacité cystomanométrique maximale ($r = 0,0638$), le régime de pression intra vésical ($r = -0,1422$), ou le volume à la première contraction non inhibée ($r = 0,1246$).

	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 55	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 35	p
S1P (ng/ml)	13,71 ± 37,70	17,77 ± 68,28	0,7492
NGF (pg/ml)	3,36 ± 4,66	2,59 ± 3,49	0,3693
BDNF (pg/ml)	51,61 ± 58,43	35,02 ± 38,19	0,1293

	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 15	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 10	p	
Traités	S1P (ng/ml)	4,29 ± 6,20	33,97 ± 103,68	0,3894
	NGF (pg/ml)	3,14 ± 4,82	1,16 ± 3,05	0,2230
	BDNF (pg/ml)	40,75 ± 25,76	26,25 ± 27,76	0,3218
	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 40	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 25	p	
Non Traités	S1P (ng/ml)	17,25 ± 43,67	11,29 ± 49,21	0,6226
	NGF (pg/ml)	3,45 ± 4,65	3,15 ± 3,54	0,7747
	BDNF (pg/ml)	53,24 ± 61,91	38,18 ± 41,35	0,2443

Tableau 13 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et S1P en fonction du statut neurologique et du traitement.

		Non traités				
		Avec HV Avec HD n = 40	Avec HV Sans HD n = 25	Avec HV Avec HD n = 40	Avec HV Sans HD n = 25	p
SIP (ng/ml)	Avec HV Avec HD n = 40	19,97 ± 62,39	2,38 ± 2,68	16,48 ± 45,53	2,34 ± 2,86	0,1265
NGF (pg/ml)	Avec HV Avec HD n = 40	3,19 ± 4,46	1,98 ± 2,99	3,20 ± 4,09	2,05 ± 3,02	0,2749
BDNF (pg/ml)	Avec HV Avec HD n = 40	36,31 ± 38,26	45,28 ± 50,76	38,31 ± 42,86	47,14 ± 53,08	0,5411
SIP (ng/ml)	Avec HV Avec HD n = 40	19,97 ± 62,39	20,73 ± 56,96	16,48 ± 45,53	27,48 ± 66,35	0,5463
NGF (pg/ml)	Avec HV Avec HD n = 40	3,19 ± 4,46	3,94 ± 4,83	3,20 ± 4,09	5,03 ± 5,19	0,2196
BDNF (pg/ml)	Avec HV Avec HD n = 40	36,31 ± 38,26	61,02 ± 71,23	38,31 ± 42,86	61,02 ± 71,23	0,2376
SIP (ng/ml)	Avec HV Sans HD n = 25	2,38 ± 2,68	20,73 ± 56,96	2,34 ± 2,86	27,48 ± 66,35	0,1265
NGF (pg/ml)	Avec HV Sans HD n = 25	1,98 ± 2,99	3,94 ± 4,83	2,05 ± 3,02	5,03 ± 5,19	0,0411
BDNF (pg/ml)	Avec HV Sans HD n = 25	45,28 ± 50,76	61,02 ± 71,23	47,14 ± 53,08	61,02 ± 71,23	0,5012

Tableau 14 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et SIP en fonction de la symptomatologie et du traitement.

	Avec HV Avec HD		p	Avec HV Sans HD		p	Sans HV Sans HD		p
	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 20	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 20		Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 15	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 10		Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 20	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 5	
SIP (ng/ml)	22,48 ± 50,95	17,46 ± 73,35	0,8033	2,56 ± 2,42	2,11 ± 3,16	0,7117	13,33 ± 35,50	50,33 ± 110,06	0,4972
NGF (pg/ml)	4,21 ± 5,11	2,17 ± 3,53	0,1517	2,05 ± 2,83	1,87 ± 3,36	0,8939	3,50 ± 5,24	5,67 ± 2,14	0,1708
BDNF (pg/ml)	36,42 ± 37,19	36,20 ± 40,31	0,9859	57,27 ± 59,50	28,51 ± 30,57	0,1376	67,73 ± 78,79	43,57 ± 49,16	0,4510
	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 12	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 14	p	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 13	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 8	p	Patients atteints d'une pathologie neurologique n = 13	Patients indemnes de pathologie neurologique n = 5	p
SIP (ng/ml)	29,68 ± 59,80	1,08 ± 1,94	0,0970	2,42 ± 2,58	2,21 ± 3,45	0,8859	18,69 ± 43,55	50,33 ± 110,06	0,5628
NGF (pg/ml)	3,67 ± 4,49	2,65 ± 3,69	0,5316	1,87 ± 2,72	2,34 ± 3,64	0,7578	4,79 ± 6,03	5,67 ± 2,14	0,6542
BDNF (pg/ml)	36,83 ± 41,57	40,04 ± 46,11	0,8546	56,44 ± 61,85	32,02 ± 32,73	0,2527	67,73 ± 78,79	43,57 ± 49,16	0,4510

Tableau 15 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et SIP en fonction de la symptomatologie du statut neurologique et du traitement.

	Homme n = 34	Femme n = 56	p
SIP (ng/ml)	14,45 ± 41,87	15,81 ± 56,85	0,897
NGF (pg/ml)	3,94 ± 5,23	2,53 ± 3,44	0,1675
BDNF (pg/ml)	46,03 ± 47,59	43,68 ± 53,71	0,8398

Tableau 16 : Comparaison des dosages de NGF, BDNF et SIP en fonction du sexe.

Comparaison des dosages urinaires de Cystatine C

Le dosage de la cystatine C urinaire rapporté à la créatininurie était négatif chez 89 des 90 patients inclus dans l'étude ($[Cyst/Creat] U < 20 \mu g/mmol$). Le seul patient ayant un dosage positif entre très probablement dans les 15 % de faux positifs inhérents à la méthode de dosage. Il n'y avait pas de corrélation entre les dosages de cystatine C urinaire et le régime de pression intra vésical ($r = 0.0635$).

Discussion

Il s'agit de la première étude rapportant le dosage de la S1P urinaire chez des patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire.

Sur l'ensemble de la cohorte, malgré l'absence de résultats statistiquement significatifs, nos travaux ont trouvé une tendance à l'augmentation du taux urinaire de S1P ($p = 0,0827$) chez les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec hyperactivité détrusorienne associée. Nous avons également trouvé une tendance à l'augmentation du taux urinaire de S1P ($p = 0,0756$) chez les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale associé à des fuites d'urine vraisemblablement en rapport avec un pourcentage plus élevé d'hyperactivité détrusorienne dans ce groupe de patient.

En revanche, il existait également des différences en fonction du type de pathologie neurologique. En effet, nous montrons que les taux urinaires de S1P étaient significativement supérieurs chez les patients ayant une sclérose en plaques et une hyperactivité détrusorienne par rapport à ceux indemnes d'hyperactivité détrusorienne, ce qui n'était pas le cas chez les patients blessés médullaires.

Enfin, nous avons également trouvé une tendance à la diminution du taux urinaire de S1P ($p = 0,0746$) chez les patients atteints d'une pathologie neurologique traitée par anticholinergique ou injection intra-détrusorienne de toxine botulique.

En réalisant de façon concomitante, des dosages de NGF et de BDNF, notre premier objectif était d'avoir des données auxquelles nous pourrions comparer les résultats des dosages de S1P. Cependant, les résultats de ces deux biomarqueurs ont été en eux même surprenants et décevants, car nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation significative de la concentration urinaire ni de NGF ni de BDNF chez les sujets souffrant de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale avec ou sans hyperactivité détrusorienne, quel que soit leur statut neurologique, contrairement à la majorité des études publiées à ce jour. En effet, les deux premières études s'étant intéressées au taux urinaire de NGF, publiées par Kim et al. en 2005 et 2006 ayant comparé des sujets sains à une population de femmes et d'hommes indemnes de pathologie neurologique souffrant d'hyperactivité vésicale avaient retrouvé une augmentation significative du taux urinaire de NGF chez ces derniers [68, 109]. Par la suite, d'autres auteurs ont élargi l'étude à une population plus large comprenant des patients atteints de pathologies neurologiques, d'obstruction sous-vésicale, etc. Les résultats ont alors perdu en cohérence,

Yokoyama et al. trouvaient une augmentation du taux urinaire de NGF lorsque l'hyperactivité était secondaire à une lésion médullaire, mais il n'existait pas de différences lorsque l'hyperactivité était idiopathique, ou lorsqu'elle était secondaire à un AVC [110]. D'autres études rapportaient un important chevauchement des taux de NGF urinaire entre le groupe patient et le groupe contrôle [111, 112]. Enfin, comme nous, certaines études ne trouvaient pas d'augmentation significative du taux urinaire de NGF chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale [113, 114].

Il s'agit des principales raisons pour lesquelles l'intérêt s'est porté sur le BDNF, la seconde neurotrophine la plus étudiée à ce jour. En 2013, Antunes-Lopes et al. publiaient la première étude s'intéressant au taux urinaire de BDNF chez des patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Ils rapportaient une augmentation significative du taux urinaire de BDNF en comparaison avec des sujets sains [71]. Par la suite, d'autres équipes confirmaient ces résultats sur des cohortes de patients plus importantes [115, 116].

Comment expliquer que nos dosages de NGF et de BDNF n'aient pas permis de mettre en évidence de différences statistiquement significatives entre les différents groupes étudiés. La première hypothèse permettant d'apporter une explication est d'ordre méthodologique et concerne le groupe contrôle. En effet, la différence statistique rapportée par l'ensemble des articles n'apparaît que lorsque les patients sont comparés à des sujets sains n'ayant aucune symptomatologie urinaire. Il s'agit d'une différence majeure, car dans notre étude, le groupe contrôle était composé de patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire autres que l'hyperactivité vésicale. Nous avons fait ce choix pour majorer la validité externe de nos résultats, car en pratique clinique quotidienne, le dosage de ce type de biomarqueur serait potentiellement proposé à une population de patients hétérogènes rapportant divers symptômes du bas appareil urinaire. Bien que désavantageant d'un point de vue purement statistique, il semblait logique de composer un groupe contrôle avec des patients symptomatiques.

Même si ces résultats sont trop préliminaires pour effectuer des comparaisons, il semble exister une supériorité du dosage urinaire de S1P sur les dosages de NGF et de BDNF pour différencier l'hyperactivité détrusorienne chez les patients ayant un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale, en particulier chez les patients ayant une sclérose en plaques. En effet, nos travaux ont mis en évidence une augmentation des taux urinaires de S1P chez ces patients ayant une hyperactivité détrusorienne alors qu'aucune différence n'était observée pour les dosages urinaires de NGF et de BDNF.

Cette augmentation du taux urinaire de S1P était statistiquement significative chez les patients ayant une sclérose en plaques ($p = 0.0006$), ce qui est cohérent avec les données actuelles sur l'implication de la S1P dans la physiopathologie de la SEP. En effet, une surexpression de certains sous types de récepteurs de la S1P a été mise en évidence au niveau du névraxe de ces patients [117], sous-tendant l'action pro-inflammatoire de la S1P via la libération des médiateurs de l'inflammation et la stimulation de la migration lymphocytaire [118]. Ainsi, nos résultats confirment le rôle joué par la S1P dans cette pathologie, et indiquent qu'il ne se cantonne pas au système nerveux central.

Enfin, l'étude de la cystatine C urinaire ne nous a pas permis de confirmer notre hypothèse, qui était une augmentation du taux urinaire de cystatine C chez les patients ayant un régime de pression intra vésicale supérieur à 40 cmH₂O, situation connue pour être pourvoyeuse d'atteinte du haut appareil urinaire.

Ce résultat décevant est certainement dû à une prise en charge médicale adaptée, mise en œuvre précocement, permettant d'éviter une exposition prolongée du haut appareil urinaire à des niveaux de pression trop importants.

Notre étude, comme les travaux qui l'ont précédée souffrent d'un certains nombres de défauts :

- Premièrement, les différences significatives des taux de S1P urinaires, obtenues entre les patients blessés médullaires et les patients ayant une sclérose en plaques pour un même symptôme du bas appareil urinaire, confirment l'existence d'importantes différences physiopathologiques entre ces patients. Cette constatation plaide en faveur de la constitution de groupes de patients en fonction de leur atteinte neurologique.
- Deuxièmement, contrairement au NGF et au BDNF, dont la concentration urinaire chez un même individu ne varie pas en fonction du cycle nyctéméral, il n'existe aucune donnée sur le sujet pour la S1P, ce qui peut potentiellement constituer un biais.
- Troisièmement, nous avons trouvé comme l'ensemble des études précédentes une hétérogénéité importante, qu'il s'agisse des dosages du NGF ou du BDNF, qu'ils soient rendus sous la forme de concentration ou de ratio. Notre étude a également trouvé une importante dispersion pour les dosages de S1P urinaire.
- Quatrièmement, bien que les résultats de Liu et al. puis de Ballouhey et al. qui avaient respectivement mis en évidence une augmentation de NGF et de SphK au niveau de l'urothélium des patients atteints de pathologies neurologiques et souffrant de troubles vésico-

sphinctériens, soient fortement évocateurs d'une origine vésicale, on ne peut ignorer le fait que ces biomarqueurs puissent être également sécrétés localement par d'autres tissus et impacter nos résultats [70, 92].

En effet, l'origine exacte de ces biomarqueurs urinaires n'est pour l'heure pas encore clairement établie, même si l'on s'oriente vers une origine vésicale. Cela constitue une des limites des études actuelles, car les avis diffèrent sur la meilleure façon de rapporter les résultats de dosages urinaires lorsqu'il s'agit de biomarqueur dont l'origine n'est pas rénale. Silva-Ramos et al. rapportaient des différences statistiquement significatives entre deux dosages de NGF réalisés chez un même individu à quelques minutes d'intervalles qu'il s'agisse de la concentration (pg/ml) ou du ratio avec la créatininurie (pg/mg). Ces variations disparaissaient lorsqu'ils prenaient en compte le volume mictionnel. De plus, en rapportant les résultats en picogrammes (pg) après avoir multiplié la concentration (pg/ml) avec le volume mictionnel (ml), apparaissait une différence statistiquement significative entre les patients souffrant d'un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et le groupe contrôle. Différence qui n'existait pas lorsque l'on s'intéressait à la concentration (pg/ml) ou au ratio (pg/mg) [114]. À noter que l'utilisation de la quantité brute de NGF après prise en compte du volume mictionnel permettait d'obtenir des résultats plus homogènes.

- Cinquièmement, le fait que l'on retrouve des dosages élevés de NGF, BDNF et S1P chez des sujets indemnes d'hyperactivité vésicale pourrait indiquer une implication moins spécifique, intervenant précocement dans la physiopathologie de plusieurs atteintes vésicales ou simplement correspondre à des dosages faussement positifs. Il faut en effet prendre en compte les imperfections inhérentes à la méthode de dosage. L'anticorps primaire utilisé lors du dosage ELISA manque de spécificité, et reconnaît aussi la sphingosylphosphorylcholine et la dihydrosphingosine 1-phosphate, ce qui peut être pourvoyeur de faux positifs.

De plus, on ne sait pas à l'heure actuelle comment se répartit la S1P dans les urines, entre sa forme libre et sa forme liée à une ou plusieurs protéines porteuses. On ne sait pas non plus si le test ELISA est en mesure de distinguer les différentes isoformes de S1P.

Enfin, le mode de recueil et de conservation des échantillons urinaires semble également important, une rupture de la chaîne du froid ou la préparation tardive des échantillons d'urine pouvant entraîner une dégradation protéolytique des différents biomarqueurs susceptible d'influer sur leurs concentrations urinaires.

Les perspectives de recherche fondamentale sont prometteuses, et passeront par la réalisation de nouveaux travaux afin d'apporter des réponses aux questions soulevées par ces résultats préliminaires. À ce stade, il semble primordial de déterminer des méthodes de recueil des échantillons et de rendu des résultats standardisées, prenant en compte le volume mictionnel. De même, les prochains travaux devront se focaliser sur un nombre restreint de pathologies neurologiques, et constituer des cohortes de patients plus importantes.

D'un point de vue clinique, il semble intéressant d'évaluer le taux de S1P urinaire comme marqueur de l'efficacité d'un traitement par anticholinergique ou par injection intra-détrusorienne de toxine botulique, dans un premier temps chez les patients ayant une sclérose en plaques. Cela pourrait permettre à terme de diminuer significativement le nombre de bilans urodynamique réalisés au cours du suivi de ces patients.

Conclusion

L'identification de biomarqueurs pour les troubles du bas appareil urinaire est une tâche difficile, car ces troubles sont multiples, souvent traduits par des symptômes subjectifs et d'origine multifactorielle.

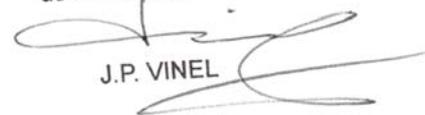
En ce qui concerne l'hyperactivité détrusorienne, il faut rappeler qu'elle n'est pas synonyme d'hyperactivité vésicale. Aussi, l'identification d'un biomarqueur urinaire permettant de porter un diagnostic tout en évitant des explorations urodynamiques non dénuées de comorbidités, aurait un véritable intérêt en pratique clinique quotidienne.

Cette étude pilote est la première à rapporter le dosage de S1P dans les urines, et à s'intéresser à la relation entre le taux urinaire de S1P et la présence d'une hyperactivité détrusorienne. Nos résultats sont prometteurs, car ils mettent en évidence une tendance à l'augmentation du taux urinaire de S1P chez les patients ayant une hyperactivité détrusorienne, toutes pathologies neurologiques confondues. Cette augmentation du taux urinaire de S1P étant même statistiquement significative lorsque l'on analyse spécifiquement les patients ayant une sclérose en plaques, ce qui n'est pas observé avec le NGF, le BDNF et la cystatine C urinaire. Notons également que les nombreuses difficultés techniques et méthodologiques rencontrées tout au long de cette étude ont vraisemblablement eu un impact négatif sur nos résultats.

Une future étude associant la standardisation de la collecte des échantillons d'urine, l'inclusion d'un nombre plus important de patients sélectionnés en fonction de leur pathologie neurologique et la prise en compte du volume mictionnel est nécessaire pour conclure que la S1P urinaire est un biomarqueur de l'hyperactivité détrusorienne.


Professeur Pascal RISCHMANN
Chirurgie Urologique et Transurologie
Hôpital Rangueil - CHU de Toulouse
1, Avenue Jean Pouchès - TSA 50032
Tél. 05 61 32 32 40 - Fax 05 61 32 32 30

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL

Bibliographie

1. Abrams P Fau - Cardozo, L., et al., *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. (0002-9378 (Print)).
2. Haab F Fau - Amarenco, G., et al., [*Terminology of lower urinary tract dysfunction: French adaptation of the terminology of the International Continence Society*]. (1166-7087 (Print)).
3. Stewart Wf Fau - Van Rooyen, J.B., et al., *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States*. (0724-4983 (Print)).
4. Irwin De Fau - Milsom, I., et al., *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study*. (0302-2838 (Print)).
5. Wennberg Al Fau - Molander, U., et al., *A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women*. (1873-7560 (Electronic)).
6. Hagglund D Fau - Walker-Engstrom, M.-L., et al., *Changes in urinary incontinence and quality of life after four years. A population-based study of women aged 22-50 years*. (0281-3432 (Print)).
7. Coyne Ks Fau - Sexton, C.C., et al., *The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS*. (1464-410X (Electronic)).
8. Papanicolaou S Fau - Hunskaar, S., et al., *Assessment of bothersomeness and impact on quality of life of urinary incontinence in women in France, Germany, Spain and the UK*. (1464-4096 (Print)).
9. Irwin De Fau - Milsom, I., et al., *Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries*. (1464-4096 (Print)).
10. Griffiths, D., et al., *Brain control of normal and overactive bladder*. J Urol, 2005. **174**(5): p. 1862-7.
11. van Leijssen Sa Fau - Hoogstad-van Evert, J.S., et al., *The correlation between clinical and urodynamic diagnosis in classifying the type of urinary incontinence in women. A systematic review of the literature*. (1520-6777 (Electronic)).
12. Hamill Rj Fau - Wright, C.E., et al., *Urinary tract infection following instrumentation for urodynamic testing*. (0899-823X (Print)).
13. Logadottir Y Fau - Dahlstrand, C., et al., *Invasive urodynamic studies are well tolerated by the patients and associated with a low risk of urinary tract infection*. (0036-5599 (Print)).
14. Klingler Hc Fau - Madersbacher, S., et al., *Morbidity of the evaluation of the lower urinary tract with transurethral multichannel pressure-flow studies*. (0022-5347 (Print)).
15. CCAM. *Cystomanométrie par cathétérisme urétral, avec mesure des pressions intrarectales ou intravaginales et débitmétrie mictionnelle simultanée [Étude pression-débit urinaire]*. Available from: <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=JDQD003>.
16. Stohrer, M., et al., *EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction*. (1873-7560 (Electronic)).

17. Ruffion, A., et al., [*Groupe d'Etudes de Neuro-Urologie de Langue Francaise (GENULF) guidelines for the management of spinal cord injury and spina bifida patients*]. (1166-7087 (Print)).
18. Anderson, K.E., *Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues*. Pharmacol Rev, 1993. **45**(3): p. 253-308.
19. de Groat, W.C., *Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective*. Br J Pharmacol, 2006. **147 Suppl 2**: p. S25-40.
20. Fowler, C.J., D. Griffiths, and W.C. de Groat, *The neural control of micturition*. Nat Rev Neurosci, 2008. **9**(6): p. 453-66.
21. Wiseman, O.J., et al., *The ultrastructure of bladder lamina propria nerves in healthy subjects and patients with detrusor hyperreflexia*. J Urol, 2002. **168**(5): p. 2040-5.
22. Andersson, K.E. and R. Pehrson, *CNS involvement in overactive bladder: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention*. Drugs, 2003. **63**(23): p. 2595-611.
23. Winder, M., et al., *Signalling molecules in the urothelium*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 297295.
24. Birder, L. and K.E. Andersson, *Urothelial signaling*. Physiol Rev, 2013. **93**(2): p. 653-80.
25. Hang, L., et al., *Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract*. J Urol, 1998. **159**(6): p. 2185-92.
26. Sui, G.P., et al., *Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells*. BJU Int, 2002. **90**(1): p. 118-29.
27. Min, Y., et al., *The effects of the c-kit blocker glivec on the contractile response of urinary bladder*. J Surg Res, 2011. **171**(2): p. e193-9.
28. Blok, B.F., G. Willemsen At Fau - Holstege, and G. Holstege, *A PET study on brain control of micturition in humans*. (0006-8950 (Print)).
29. Sakakibara, R., T. Fowler Cj Fau - Hattori, and T. Hattori, *Voiding and MRI analysis of the brain*.
30. Mouton, L.J. and G. Holstege, *Segmental and laminar organization of the spinal neurons projecting to the periaqueductal gray (PAG) in the cat suggests the existence of at least five separate clusters of spino-PAG neurons*. J Comp Neurol, 2000. **428**(3): p. 389-410.
31. Blok, B.F. and G. Holstege, *Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat*. Neurosci Lett, 1994. **166**(1): p. 93-6.
32. Nour, S., et al., *Cerebral activation during micturition in normal men*. Brain, 2000. **123 (Pt 4)**: p. 781-9.
33. Griffiths, D.J. and C.J. Fowler, *The micturition switch and its forebrain influences*. Acta Physiol (Oxf), 2013. **207**(1): p. 93-109.
34. Craig, A.D., *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 655-66.
35. Allen, G.V., et al., *Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat*. J Comp Neurol, 1991. **311**(1): p. 1-16.
36. Griffiths, D. and S.D. Tadic, *Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging*. NeuroUrol Urodyn, 2008. **27**(6): p. 466-74.
37. Torta, D.M. and F. Cauda, *Different functions in the cingulate cortex, a meta-analytic connectivity modeling study*. Neuroimage, 2011. **56**(4): p. 2157-72.

38. Griffiths, D., et al., *Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women*. Neuroimage, 2007. **37**(1): p. 1-7.
39. DasGupta, R., R.B. Kavia, and C.J. Fowler, *Cerebral mechanisms and voiding function*. BJU Int, 2007. **99**(4): p. 731-4.
40. Sakakibara, R., et al., *Real-time measurement of oxyhemoglobin concentration changes in the frontal micturition area: an fNIRS study*. NeuroUrol Urodyn, 2010. **29**(5): p. 757-64.
41. Ding, Y.Q., et al., *Direct projections from the periaqueductal gray to pontine micturition center neurons projecting to the lumbosacral cord segments: an electron microscopic study in the rat*. Neurosci Lett, 1998. **242**(2): p. 97-100.
42. Blok, B.F., A.T. Willemsen, and G. Holstege, *A PET study on brain control of micturition in humans*. Brain, 1997. **120 (Pt 1)**: p. 111-21.
43. Siroky, M.B. and R.J. Krane, *Neurologic aspects of detrusor-sphincter dyssynergia, with reference to the guarding reflex*. J Urol, 1982. **127**(5): p. 953-7.
44. Park, J.M., D.A. Bloom, and E.J. McGuire, *The guarding reflex revisited*. Br J Urol, 1997. **80**(6): p. 940-5.
45. McGuire, E., et al., *Control of reflex detrusor activity in normal and spinal injured non-human primates*. J Urol, 1983. **129**(1): p. 197-9.
46. Thubert, T., et al., *[Micturition and cognition]*. Prog Urol, 2013. **23**(17): p. 1511-21.
47. Michels, L., et al., *Supraspinal Control of Urine Storage and Micturition in Men-An fMRI Study*. Cereb Cortex, 2014.
48. de Groat, W.C., *A neurologic basis for the overactive bladder*. Urology, 1997. **50**(6A Suppl): p. 36-52; discussion 53-6.
49. Wise, B.G., et al., *Prevalence and significance of urethral instability in women with detrusor instability*. Br J Urol, 1993. **72**(1): p. 26-9.
50. Brading, A.F., *A myogenic basis for the overactive bladder*. Urology, 1997. **50**(6A Suppl): p. 57-67; discussion 68-73.
51. Andersson, K.E., *Detrusor myocyte activity and afferent signaling*. NeuroUrol Urodyn, 2010. **29**(1): p. 97-106.
52. Drake, M.J., I.W. Mills, and J.I. Gillespie, *Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function*. Lancet, 2001. **358**(9279): p. 401-3.
53. Somberg, J., *Biomarker and surrogate endpoints*. Am J Ther, 2003. **10**(4): p. 239-40.
54. Kim Jc Fau - Park, E.Y., et al., *Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder*. (0022-5347 (Print)).
55. Liu Ht Fau - Tyagi, P., et al., *Urinary nerve growth factor but not prostaglandin E2 increases in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and detrusor overactivity*. (1464-410X (Electronic)).
56. Tyagi P Fau - Barclay, D., et al., *Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study*. (1573-2584 (Electronic)).
57. Kupelian V Fau - McVary, K.T., et al., *Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston Area Community Health survey*. (1527-9995 (Electronic)).
58. Ochodnický P Fau - Cruz, C.D., et al., *Neurotrophins as regulators of urinary bladder function*. (1759-4820 (Electronic)).
59. Tanner, R., et al., *The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro*. BJU Int, 2000. **85**(9): p. 1115-9.

60. Qiao, L.Y. and M.A. Vizzard, *Cystitis-induced upregulation of tyrosine kinase (TrkA, TrkB) receptor expression and phosphorylation in rat micturition pathways*. J Comp Neurol, 2002. **454**(2): p. 200-11.
61. Tuttle Jb Fau - Steers, W.D., et al., *Neural input regulates tissue NGF and growth of the adult rat urinary bladder*. (0165-1838 (Print)).
62. Murray, E., et al., *Cyclophosphamide induced cystitis alters neurotrophin and receptor tyrosine kinase expression in pelvic ganglia and bladder*. J Urol, 2004. **172**(6 Pt 1): p. 2434-9.
63. Dmitrieva, N. and S.B. McMahon, *Sensitisation of visceral afferents by nerve growth factor in the adult rat*. Pain, 1996. **66**(1): p. 87-97.
64. Schnegelsberg, B., et al., *Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010. **298**(3): p. R534-47.
65. Guerios, S.D., et al., *Blockade of NGF and trk receptors inhibits increased peripheral mechanical sensitivity accompanying cystitis in rats*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. **295**(1): p. R111-22.
66. Tyagi, P., et al., *Intravesical antisense therapy for cystitis using TAT-peptide nucleic acid conjugates*. Mol Pharm, 2006. **3**(4): p. 398-406.
67. Lowe, E.M., et al., *Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis*. Br J Urol, 1997. **79**(4): p. 572-7.
68. Kim, J.C., et al., *Changes of urinary nerve growth factor and prostaglandins in male patients with overactive bladder symptom*. Int J Urol, 2005. **12**(10): p. 875-80.
69. Liu, H.T., M.B. Chancellor, and H.C. Kuo, *Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder*. BJU Int, 2009. **103**(12): p. 1668-72.
70. Liu, H.T. and H.C. Kuo, *Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis*. Urology, 2007. **70**(3): p. 463-8.
71. Antunes-Lopes T Fau - Pinto, R., et al., *Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder*. (1527-3792 (Electronic)).
72. Lommatzsch, M., et al., *Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions*. Am J Pathol, 1999. **155**(4): p. 1183-93.
73. Girard, B.M., S.E. Malley, and M.A. Vizzard, *Neurotrophin/receptor expression in urinary bladder of mice with overexpression of NGF in urothelium*. Am J Physiol Renal Physiol, 2011. **300**(2): p. F345-55.
74. Michael, G.J., et al., *Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord*. J Neurosci, 1997. **17**(21): p. 8476-90.
75. Vizzard, M.A., *Changes in urinary bladder neurotrophic factor mRNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction*. Exp Neurol, 2000. **161**(1): p. 273-84.
76. Pinto, R., et al., *Sequestration of brain derived nerve factor by intravenous delivery of TrkB-Ig2 reduces bladder overactivity and noxious input in animals with chronic cystitis*. Neuroscience, 2010. **166**(3): p. 907-16.

77. Wang Lw Fau - Han, X.-M., et al., *Urinary brain-derived neurotrophic factor: a potential biomarker for objective diagnosis of overactive bladder*. (1573-2584 (Electronic)).
78. Zhao, J., et al., *Nociceptor-derived brain-derived neurotrophic factor regulates acute and inflammatory but not neuropathic pain*. *Mol Cell Neurosci*, 2006. **31**(3): p. 539-48.
79. Ochodnický, P., et al., *Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target*. *NeuroUrol Urodyn*, 2011. **30**(7): p. 1227-41.
80. Spiegel S Fau - Milstien, S. and S. Milstien, *Exogenous and intracellularly generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes by divergent pathways*. (0300-5127 (Print)).
81. Pyne, N.J. and S. Pyne, *Sphingosine 1-phosphate and cancer*. *Nat Rev Cancer*, 2010. **10**(7): p. 489-503.
82. Kihara A Fau - Mitsutake, S., et al., *Metabolism and biological functions of two phosphorylated sphingolipids, sphingosine 1-phosphate and ceramide 1-phosphate*. (0163-7827 (Print)).
83. Brinkmann, V., *Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology*. (0163-7258 (Print)).
84. Sandhu, K.S., et al., *Regional heterogeneity in expression of the sphingosine-1-phosphate pathway in the female rat lower urinary tract*. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **200**(5): p. 576 e1-7.
85. Rosenfeldt, H.M., et al., *Sphingosine-1-phosphate stimulates contraction of human airway smooth muscle cells*. *FASEB J*, 2003. **17**(13): p. 1789-99.
86. Song, H.J., et al., *Sphingosine 1-phosphate-induced signal transduction in cat esophagus smooth muscle cells*. *Mol Cells*, 2006. **21**(1): p. 42-51.
87. Hsiao, S.H., et al., *Effects of exogenous sphinganine, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate on relaxation and contraction of porcine thoracic aortic and pulmonary arterial rings*. *Toxicol Sci*, 2005. **86**(1): p. 194-9.
88. Watterson Kr Fau - Berg, K.M., et al., *Sphingosine-1-phosphate and the immunosuppressant, FTY720-phosphate, regulate detrusor muscle tone*. (1530-6860 (Electronic)).
89. Olitsky, P.K. and R.H. Yager, *Experimental disseminated encephalomyelitis in white mice*. *J Exp Med*, 1949. **90**(3): p. 213-24.
90. Ballouhey, *Etude de l'activité de la sphingosine kinase 1 dans la paroi de la vessie du modèle murin de la sclérose en plaques*. 2011, Université Paul Sabatier: Toulouse. p. 15.
91. Ochodnický P Fau - Humphreys, S., et al., *Expression profiling of G-protein-coupled receptors in human urothelium and related cell lines*. (1464-410X (Electronic)).
92. Ballouhey, Q., et al., *Sphingosine kinase 1 urothelial expression is increased in patients with neurogenic detrusor overactivity*. 2015(Article in press).
93. Clausen, J., *Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum*. (0037-9727 (Print)).
94. Macpherson Cf Fau - Cosgrove, J.B. and J.B. Cosgrove, *Immunochemical evidence for a gamma globulin peculiar to cerebrospinal fluid*.
95. Abrahamson M Fau - Olafsson, I., et al., *Structure and expression of the human cystatin C gene*. (0264-6021 (Print)).

96. Abrahamson M Fau - Islam, M.Q., et al., *The human cystatin C gene (CST3), mutated in hereditary cystatin C amyloid angiopathy, is located on chromosome 20.* (0340-6717 (Print)).
97. Jacobsson B Fau - Lignelid, H., U.S. Lignelid H Fau - Bergerheim, and U.S. Bergerheim, *Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas.* (0309-0167 (Print)).
98. Kozłowska K Fau - Wysocka, J., K. Wysocka J Fau - Janicka, and K. Janicka, *[Diagnostic usefulness of cystatin C measurement].* (0033-2240 (Print)).
99. Randers E Fau - Erlandsen, E.J. and E.J. Erlandsen, *Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review.* (1434-6621 (Print)).
100. Conti M Fau - Zater, M., et al., *Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples.* (0009-9147 (Print)).
101. Bandaranayake N Fau - Ankrah-Tetteh, T., et al., *Intra-individual variation in creatinine and cystatin C.* (1434-6621 (Print)).
102. Delanaye P Fau - Cavalier, E., et al., *New data on the intraindividual variation of cystatin C.* (1660-2110 (Electronic)).
103. Conti M Fau - Moutereau, S., et al., *Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction.* (1434-6621 (Print)).
104. Uchida K Fau - Gotoh, A. and A. Gotoh, *Measurement of cystatin-C and creatinine in urine.* (0009-8981 (Print)).
105. Herget-Rosenthal S Fau - van Wijk, J.A.E., et al., *Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate.* (0009-9120 (Print)).
106. Browne, R.H., *On the use of a pilot sample for sample size determination.* Stat Med, 1995. **14**(17): p. 1933-40.
107. Lancaster, G.A., P.R. Dodd S Fau - Williamson, and P.R. Williamson, *Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice.* (1356-1294 (Print)).
108. Gammie, A., et al., *International Continence Society guidelines on urodynamic equipment performance.* Neurourol Urodyn, 2014. **33**(4): p. 370-9.
109. Kim, J.C., et al., *Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder.* J Urol, 2006. **175**(5): p. 1773-6; discussion 1776.
110. Yokoyama, T., H. Kumon, and A. Nagai, *Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder.* Neurourol Urodyn, 2008. **27**(5): p. 417-20.
111. Liu, H.T. and H.C. Kuo, *Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of overactive bladder.* J Urol, 2008. **179**(6): p. 2270-4.
112. Kuo, H.C., H.T. Liu, and M.B. Chancellor, *Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder?* Rev Urol, 2010. **12**(2-3): p. e69-77.
113. Jacobs, B.L., et al., *Increased nerve growth factor in neurogenic overactive bladder and interstitial cystitis patients.* Can J Urol, 2010. **17**(1): p. 4989-94.
114. Silva-Ramos, M., et al., *Urinary ATP may be a dynamic biomarker of detrusor overactivity in women with overactive bladder syndrome.* PLoS One, 2013. **8**(5): p. e64696.
115. Chuang, F.C., et al., *Overactive bladder changes with time: a 5-year longitudinal followup of changes in overactive bladder symptoms, urodynamic studies and urinary nerve growth factor levels.* J Urol, 2014. **192**(2): p. 458-63.

116. Wang, L.W., et al., *Urinary brain-derived neurotrophic factor: a potential biomarker for objective diagnosis of overactive bladder*. Int Urol Nephrol, 2014. **46**(2): p. 341-7.
117. van Doorn, R., et al., *Sphingosine 1-phosphate receptor 5 mediates the immune quiescence of the human brain endothelial barrier*. J Neuroinflammation, 2012. **9**: p. 133.
118. Brinkmann, V., *FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system*. Br J Pharmacol, 2009. **158**(5): p. 1173-82.

Annexes



Formulaire d'information et de non opposition

« Biomarqueurs urinaires de l'hyperactivité détrusorienne neurogène »

Madame Monsieur,

Afin d'améliorer la prise en charge de l'hyperactivité détrusorienne neurogène, nous réalisons des travaux de recherche qui visent à identifier et à évaluer des biomarqueurs urinaires pour le diagnostic, mais aussi le suivi de la maladie sous traitement.

Pour cela nous organisons le recueil d'échantillons urinaires chez un grand nombre de patients et de sujets contrôles.

Ces échantillons seront conservés à des fins de recherche médicale ou scientifique, à l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) de l'Hôpital Purpan de Toulouse dans le respect du secret médical. Les échantillons et données associées seront ainsi utilisés de manière anonyme lors des travaux scientifiques qui seront conduits avec les organismes de recherche publics ou privés.

Vous êtes, bien évidemment, libre de vous opposer à la réalisation de ce prélèvement urinaire. Cette décision n'aura aucun retentissement sur vos relations avec l'équipe soignante.

- Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du code civil, ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.
- Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi.
- Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherche.

Cadre réservé au service

Étiquette Patient

Date de délivrance de l'information : / /

Opposition exprimée : oui non

Signature :

COMITE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE

Toulouse,
Le 23 Mai 2014

A l'attention de

Monsieur le Docteur Xavier GAME
Monsieur Sylvain SANSON
Monsieur le Professeur Ivan TACK
Monsieur le Professeur Guy SERRE

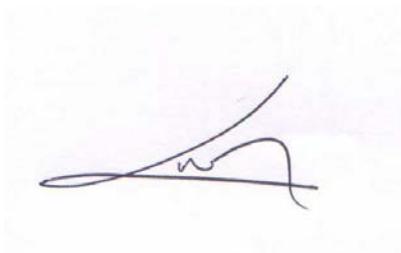
Lors de la séance du 17 Avril 2014, le comité d'éthique de la recherche des Hôpitaux de Toulouse a examiné le projet (n° 29 – 0414) intitulé «**Biomarqueurs urinaires de l'hyperactivité détrusorienne neurogène.**» que vous lui avez soumis en tant qu'investigateurs.

Etaient présents:

Dr JM CONIL - Dr D GANGLOFF - Dr F LORENZINI – Pr Ch VAYSSIERE -
Pr Ch ARBUS - Mme D ARAVIT - Mme N MARCILHAC.

Après examen du dossier et des modifications demandées, le **comité émet un avis favorable à la mise en oeuvre de cette recherche.**

Je vous prie d'agréer Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.



Dr Jean-Marie CONIL

Président du Comité d'Ethique de la Recherche des Hôpitaux de Toulouse

PH - Service de Réanimation - Hôpital de Rangueil

Département d'Anesthésie et de Réanimation – CHU Toulouse

TEL. 05 61 32 24 86 ou 05 61 32 27 99

✉ conil.jm@chu-toulouse.fr

Biomarqueurs urinaires de l'hyperactivité détrusorienne neurogène

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction

Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale et l'hyperactivité détrusorienne touchent un nombre conséquent de patients et sont responsables d'une importante altération de la qualité de vie. Le diagnostic nécessite à l'heure actuelle la réalisation d'explorations urodynamiques coûteuses et non dénuées de morbidités. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt du taux urinaire de sphingosine-1-phosphate (S1P), de Nerve Growth Factor (NGF), de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) et de Cystatine C (CyC) comme biomarqueur de l'hyperactivité détrusorienne.

Matériels et méthodes

Entre juin 2014 et avril 2015, 55 patients atteints d'une pathologie neurologique et 35 patients indemnes de pathologie neurologique, ayant des symptômes du bas appareil urinaire ont été inclus dans l'étude lors de la réalisation d'un bilan urodynamique. Les échantillons d'urine, les données cliniques et les résultats urodynamiques ont été recueillis, puis les taux urinaires de S1P, NGF, BDNF et de CyC ont été mesurés.

Résultats

Nous avons trouvé une tendance à l'augmentation du taux urinaire de S1P chez les patients ayant une hyperactivité détrusorienne, quelle que soit la pathologie neurologique. Cette augmentation était statistiquement significative chez les patients ayant une sclérose en plaques, ce qui n'était pas le cas pour le NGF, le BDNF et la CyC. Le taux urinaire de S1P était également diminué chez les patients traités par anticholinergique ou injection intra-détrusorienne de toxine botulique.

Conclusion

Ces résultats préliminaires sont prometteurs et leurs implications cliniques potentielles nombreuses, mais nécessitent de futurs travaux afin d'être confirmés. Il paraît notamment intéressant d'évaluer le taux de S1P urinaire chez les patients ayant une sclérose en plaques comme marqueur de l'hyperactivité du détrusor et pour évaluer l'efficacité d'un traitement par anticholinergique ou par injection intra détrusorienne de toxine botulique.

TITRE EN ANGLAIS : Urinary biomarkers of neurogenic detrusor overactivity

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Biomarqueur, Hyperactivité détrusorienne, Hyperactivité vésicale, Neurourologie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Xavier Gamé