

**Injection Péri-Sphinctérienne de Myofibres Autologues
pour le traitement de l'incontinence urinaire par
insuffisance sphinctérienne : un essai de phase II
(IPSMA)**

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Professeur René Yiou

Service d'Urologie, CHU Henri Mondor
51, av. du Mal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil, France
Tel : 01.49.81.25.53
Fax: 01.49.81.25.52
Email : rene.yiou@hmn.aphp.fr

PROMOTEUR

AP-HP et par délégation : Département de la Recherche Clinique et du développement (DRCD)

Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
Réfèrent projet DRCD-Siege: Cécile Kedzia
Tél 01.44.84.17.33
Courriel : cecile.kedzia@hmn.aphp.fr

Unité de Recherche Clinique (URC)

Unité de Recherche Clinique
Hôpital Henri Mondor – Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
94010 Créteil Cedex
Coordination : A.Rialland/ D. Schmitz
ARCs : Candy Estevez / Sonia Ouarti
Tél : 01.49.81.37.98 / 01.49.81.37.52 Fax : 01.49.81.37.99

Table des matières

1	RÉSUMÉ SYNOPTIQUE	5
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	8
2.1	RAPPELS SUR L'INCONTINENCE URINAIRE PAR INSUFFISANCE SPHINCTÉRIENNE URÉTRALE	8
2.1.1	Définitions, diagnostique et physiopathologie	8
2.1.2	Concepts anatomiques et neurophysiologiques de l'ISU	9
2.1.3	Traitement de l'IUE par ISU	9
2.1.3.1	Recommandations	9
2.2	DEVELOPPEMENT DE LA THERAPIE CELLULAIRE DANS L'INSUFFISANCE SPHINCTERIEENNE URETRALE	12
2.3	RESUME DES EXPERIMENTATIONS PRE CLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNES	13
2.3.1	Principe du transfert cellulaire par implantation directe de myofibres : expérimentations précliniques	13
2.3.2	Preuve de concept : essai clinique bth060505 « Evaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique de l'insuffisance sphinctérienne urétrale par implantation de fibres musculaires autologues avec leurs cellules satellites »	13
	<i>Methodologie</i>	<i>13</i>
	<i>Résultats de l'essai clinique</i>	<i>14</i>
	<i>Conclusions de l'essai clinique</i>	<i>15</i>
2.4	HYPOTHESES TESTÉES	16
2.5	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX	16
2.6	DENOMINATION ET DESCRIPTION DE LA PROCEDURE D'IMPLANTATION DE MYOFIBRES OPTIMISEE : L'INJECTION PERI-SPHINCTERIEENNE DE MYOFIBRES AUTOLOGUES (IPSMA)	16
2.7	RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	17
3	OBJECTIFS	18
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL	18
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	18
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	19
4.1	ENONCE PRECIS DES CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAL ET SECONDAIRES	19
4.1.1	Critère d'évaluation principal	19
4.1.2	Critères d'évaluation secondaires	19
4.2	DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	20
4.2.1	Plan expérimental	20
4.2.2	Nombre de centres participants	20
4.2.3	Identification des sujets	21

5	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	21
	Questionnaires : USP, ICIQ, Contilife, PGI-I.....	21
	BUD : bilan urodynamique.....	21
	EMG : électromyographie.....	21
	IPSMA : injection péri-sphinctérienne de myofibres autologues.....	21
	<i>Déroulement de la recherche.....</i>	<i>22</i>
	Visite d'inclusion.....	22
	Intervention.....	22
	Visites de suivi de la recherche.....	22
	Durée prévue de participation des personnes, description de la chronologie et de la durée de la recherche.....	22
	Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche.....	23
	<input type="checkbox"/> documents remis à la patiente.....	23
	<input checked="" type="checkbox"/> recueil des documents.....	23
6	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	24
	<i>Critères d'éligibilité de la population à l'étude.....</i>	<i>24</i>
	ANNEXES.....	26
	Réalisation du bilan urodynamique.....	27
	Questionnaires.....	28
	Score PGI-I.....	28
	Questionnaire ICIQ.....	29
	Score USP.....	30
	Echelle Contilife.....	34
	Catalogue mictionnel.....	38
	BIBLIOGRAPHIE.....	40

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	Injection Péri-Sphinctérienne de Myofibres Autologues pour le traitement de l'incontinence urinaire par insuffisance sphinctérienne : un essai de phase II
Acronyme	IPSMA
Investigateur coordonnateur	Professeur René Yiou - CHU Henri Mondor
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	L'incontinence urinaire d'effort (IUE) par insuffisance sphinctérienne urétrale (ISU) peut être à l'origine d'un handicap sévère. Les principaux traitements sont chirurgicaux et consistent en l'implantation de dispositifs médicaux susceptibles d'endommager l'urètre à long terme. Nous avons développé une nouvelle stratégie thérapeutique pour l'ISU consistant à implanter des myofibres avec leurs cellules satellites non cultivées à proximité du sphincter strié urétral. Le principe de cette méthode repose sur l'activation <i>in vivo</i> des cellules satellites conduisant à la formation de myotubes générant une activité musculaire propre. La preuve du concept a été apportée précédemment par un essai clinique de phase I dont les résultats ont montré une amélioration significative de la continence et de l'activité électromyographique péri-urétrale après implantation de myofibres chez des femmes présentant une ISU sévère (Yiou et al., BJU Int, 2013). La technique précédemment testée reste invasive car elle nécessite un abord chirurgical de l'urètre. Pour l'essai clinique proposé, nous avons cherché à optimiser le processus de greffe cellulaire péri-sphinctérienne chez la femme en mettant au point une méthode d'isolement des myofibres par hydro-dissection et une technique d'injection par voie percutanée sous contrôle radioscopique et endoscopique. Cette technique moins invasive pourrait permettre des injections itératives en cas d'effet incomplet.
Hypothèse	L'Injection Péri-Sphinctérienne de Myofibres Autologues (IPSMA) améliore la continence et les paramètres urodynamiques-EMG d'évaluation de la fonction sphinctérienne en cas d'ISU chez la femme
Objectif et critère d'évaluation principal	Objectif principal : Evaluer l'efficacité de l'IPSMA dans le traitement de l'ISU chez la femme. Critère d'évaluation principal : Proportion de patientes répondeuses à 1 an. Définition de la réponse : -diminution du pad-test (pesée des protections urinaires) de 24h > 50% -diminution du nombre de fuites quotidiennes > 50%.
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	Objectif(s) secondaire(s) : Evaluer l'innocuité de l'IPSMA, le délai de réponse et de guérison et l'amélioration des paramètres urodynamiques et électromyographiques de l'IPSMA. Evaluation des coûts de l'intervention et de l'ensemble de la stratégie Critère(s) d'évaluation secondaire(s) : 1) survenue d'événements indésirables (infection, rétention urinaire)

	dépistés par ECBU et échographie périnéale et d'événement indésirables graves; 2) guérison complète définie par une absence de protection urinaire et une absence de fuites reportées sur le catalogue mictionnel à un an ; 3) amélioration des scores de qualité de vie et d'évaluation des symptômes urinaires; 4) délai de réponse ; 5) critères d'évaluation urodynamiques - (Leak point pressure LPP et pression de clôture urétrale PCU)- et EMG ; 6) coûts de l'intervention et de l'ensemble de la stratégie
Schéma expérimental	<p>Methodologie :</p> <p>Essai clinique de phase IIa, prospectif, ouvert, non randomisé, non contrôlé, monocentrique pour la première étape et multicentrique pour la deuxième étape. Evaluations avant l'IPSMA puis à 1, 3, 6 et 12 mois post-opératoires par auto-questionnaires validés, pad-tests, bilan urodynamique-EMG (pré-opératoire, M3 et M12) en insu de l'opérateur.</p> <p>Nombre de sujets nécessaires : L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance sera réalisée selon un plan de Simon. Pour l'évaluation du critère de jugement principal, les 2 risques consentis (α et β) sont de 10 % et les seuils retenus 60 % et 80 %. La 1ère phase inclura 11 femmes et en cas de succès l'étude se poursuivra jusqu'à 38 femmes. En admettant 10% de perdus de vue ou de critère de jugement non évaluable (n=4), 42 patients sont à inclure.</p>
Population concernée	Patientes ayant une incontinence urinaire d'effort (IUE) par insuffisance sphinctérienne urétrale (ISU) depuis au moins 6 mois, ne réagissant pas à la rééducation pelvi-périnéale
Critères d'inclusion	Sexe féminin, ISU : Pad test >50g/24h, LPP <100 cmH ₂ O, PCU <50 cmH ₂ O. Urètre fixé (Manœuvre de soutènement urétral négative et QTip test <30°).
Principaux critères de non inclusion	Autres formes d'incontinence urinaire que l'ISU. Incontinence avec hypermobilité vésico-urétrale corrigée par manœuvre de soutènement urétrale.
Traitement(s) à l'essai	Injection Péri-Sphinctérienne de Myofibres Autologues.
Traitements de référence	En fonction des centres : Sphincter urinaire artificiel, ballons ACT, injection de substances de comblement
Autres actes ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> • La procédure chirurgicale IPSMA est spécifique à la recherche • Les bilans urodynamiques/EMG post-opératoires • L'urétrocystoscopie et l'échographie périnéale (réalisée en consultation) habituellement non réalisés après un traitement de l'incontinence urinaire sauf en cas d'échec.
Risques ajoutés par la recherche	C
Déroulement pratique	Nous proposerons aux patientes adressées en consultation pour une IUE par ISU de participer à l'essai clinique.
Nombre de sujets nécessaires	L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance sera réalisée selon un plan de Simon. Pour l'évaluation du critère de jugement principal, les 2 risques consentis (α et β) sont de 10 % et les seuils retenus 60 % et 80 %. La 1ère phase inclura 11 femmes et en cas de succès

	l'étude se poursuivra jusqu'à 38 femmes. En admettant 10% de perdus de vue ou de critère de jugement non évaluable (n=4), 42 patientes sont à inclure.
Nombre de centres	<u>Première phase</u> 2 centres de sélection des patientes (CHIC + CHU Mondor) et 1 centre d'intervention chirurgicale (CHU Mondor) <u>Deuxième phase : apres transfert de compétences</u> 3 centres (CHU Mondor/ CHI Créteil / CHI Poissy)
Durée de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - durée d'inclusion : 23 mois - durée de participation par patiente(traitement + suivi) : 13 mois - durée totale <i>36 mois</i>
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	11 premières inclusions en 3 mois Puis 3 patientes / mois
Analyse statistique	L'analyse des résultats sera réalisée en intention de traiter. La proportion de réponse à 12 mois sera présentée sous forme de pourcentage et intervalle de confiance à 95 % selon une distribution binomiale.
Comité de Surveillance Indépendant prévu	Oui
Impact potentiel des résultats attendus sur la prise en charge des patients	<p>L'implantation de myofibres pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement de l'ISU visant à rétablir une fonction sphinctérienne physiologique. Actuellement, il n'existe pas de traitement ayant pour objectif de réparer les lésions cellulaires à l'origine de cette pathologique invalidante. Les traitements actuels de l'ISU font appel à la mise en place de dispositifs médicaux compressifs sur l'urètre et parfois responsables de complications locales. Par ailleurs, le bénéfice apporté par ces interventions peut être insuffisant notamment en cas d'ISU sévère.</p> <p>La technique de greffe cellulaire proposée est simple et ne requiert pas de laboratoire de culture cellulaire ni de matériel spécifique. Il n'y aura pas de modification cellulaire avant injection. Elle pourrait donc être facilement diffusable si l'effet bénéfique est démontré. Par ailleurs, l'implantation de myofibres pourrait trouver une indication en tant que thérapie adjuvante en cas d'effet incomplet d'un précédent traitement.</p> <p>La greffe de myofibres pourrait dans un second temps être proposée en cas d'ISU chez l'homme notamment après prostatectomie radicale.</p>

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 RAPPELS SUR L'INCONTINENCE URINAIRE PAR INSUFFISANCE SPHINCTÉRIENNE URÉTRALE

2.1.1 Définitions, diagnostique et physiopathologie

L'incontinence urinaire d'effort (IUE) est une pathologie fréquente, multifactorielle et altérant sévèrement la qualité de vie.[1, 2] Les principaux facteurs de risque chez la femme sont l'accouchement traumatique, les antécédents de chirurgie pelvienne et l'âge avancé.[1]

L'incontinence urinaire est définie, selon l'International Continence Society (ICS), par « toute perte involontaire d'urine dont se plaint le patient».

Chez la femme, les formes cliniques les plus fréquentes sont l'incontinence urinaire d'effort, l'incontinence urinaire par impériosité et l'incontinence urinaire mixte.

- l'incontinence urinaire d'effort (IUE) est caractérisée par une fuite involontaire d'urine, non précédée du besoin d'uriner, qui survient à l'occasion d'un effort tel que toux, rire, éternuement, saut, course, soulèvement de charges ou toute autre activité physique augmentant la pression intra-abdominale,
- l'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrésistible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée;
- l'incontinence urinaire mixte combine les deux types de symptômes, et souvent l'un des deux types de symptômes est plus gênant que l'autre pour la patiente.

Plusieurs types d'IUE ont été définis en fonction de l'aspect radiologique de la jonction uréthro-vésicale et de l'urètre. La perte de l'angle uréthro-vésical postérieur représente le type I. Le type II est défini par l'association d'un prolapsus vésical et de l'urètre durant un effort augmentant la pression abdominale (**hyper-mobilité vésico-urétrale**). Il est dû à une défaillance du système musculo-aponévrotique maintenant le système vésico-urétral dans l'enceinte pelvienne. Cliniquement, le mécanisme de cette forme d'incontinence peut être mis en évidence par une manœuvre clinique de soutènement urétrale qui supprime les fuites à l'effort. En 1980, McGuire et coll. introduisirent le concept d'incontinence urinaire de type III correspondant à l'**insuffisance sphinctérienne urétrale (ISU)**. Ce type d'incontinence a été initialement décrit chez des patientes en échec de plusieurs interventions pour incontinence urinaire. La répétition des interventions dans la région périnéale entraînerait des lésions iatrogènes du sphincter et de son innervation à l'origine de l'incontinence. L'ISU peut aussi se voir après un accouchement traumatique, une irradiation pelvienne pour cancer ou de manière générale après toute chirurgie pelvienne. Il se manifeste radiologiquement par un col vésical ouvert, un urètre immobile (ou fixé) et une faible pression intra-urétrale.

L'incidence de l'ISU augmente avec l'âge en raison d'une atrophie musculaire, une carence oestrogénique.

L'hypermobilité vésico-urétrale et l'ISU représentent donc les principales anomalies fonctionnelles rencontrées en cas d'IUE et le traitement de chacune d'entre elle n'est pas identique. Il est maintenant établi que les patientes souffrant d'IUE présentent une association à degré variable d'une hypermobilité vésico-urétrale et une ISU avec un continuum de combinaisons possible allant d'un urètre hypermobile sans ISU à un urètre fixé et un sphincter déficient [3, 4]. Il est donc important de ne pas dissocier ces deux conditions

et de prendre en compte chaque composante de la continence à l'effort pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique. La méconnaissance d'une ISU associée est l'une des principales causes d'échec du traitement chirurgical de l'hypermobilité vésico-urétrale.

2.1.2 Concepts anatomiques et neurophysiologiques de l'ISU

Des études neurophysiologiques ont permis de préciser les mécanismes de l'ISU en mettant en évidence des altérations fonctionnelles complexes affectant le sphincter urétral et des autres muscles du périnée [5]. Il a ainsi été mis en évidence :

- une altération de la cinétique d'activation (pré-contraction) des muscles striés pelvi-périnéaux lors de la toux [6]
- un défaut de modulation de la réponse graduelle des muscles du périnée lors d'une augmentation de la pression abdominale [7, 8].
- une fatigabilité des contractions sphinctériennes [9].

Des études morphologiques ont mis en évidence des lésions de dénervation et de type myopathique avec fibrose chez des patientes présentant une ISU. [10]

2.1.3 Traitement de l'IUE par ISU

2.1.3.1 Recommandations

Le choix de la technique chirurgicale doit prendre en compte le mécanisme à l'origine de l'IUE. Un soutènement sous urétral sans tension par bandelette est l'intervention de référence lorsque l'hypermobilité vésico-urétrale est le mécanisme prépondérant.

Si l'ISU est à l'origine de l'IUE, l'emploi d'autres techniques parmi lesquelles le sphincter artificiel ou les agents injectables doit être envisagé, bien que la conduite à tenir soit à définir au cas par cas. Les échecs de la chirurgie pour IUE par bandelette sous urétrale sont associés à l'existence d'une ISU (caractérisée par une pression de clôture urétrale moyenne et une pression de clôture urétrale basse) et/ou d'un urètre fixé [11-13]. Les recommandations des sociétés savantes et organismes officiels pour la prise en charge d'une ISU diffèrent quelque peu :

- Selon un rapport de l'ANAES 2003 (« *Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale* »), les traitements de référence de l'IUE par ISU chez la femme sont :
 - « soit une injection endo ou periurétrale de diverses substances (téflon, graisse, collagène) sous contrôle endoscopique ou de petits ballons gonflables en silicone, efficaces en cas d'incontinence urinaire minime ;
 - soit l'implantation d'un sphincter artificiel, manchette gonflable en silicone qui comprime l'urètre pendant le remplissage vésical et le libère pendant la miction. »
- Les recommandations de l'EAU (European Association of Urology) [14] et de l'ICS [15] en cas d'ISU de la femme sont les injections de substances de comblement (grade B), la mise en place d'une bandelette rétropubienne (grade A), et la mise en place d'un sphincter artificiel (grade B).
- Dans un rapport de 2007 (Quels implants de renfort pour traiter l'incontinence urinaire d'effort féminine ?), l'HAS stipule que « L'incontinence par urgenturie isolée ou insuffisance sphinctérienne majeure ne constitue pas une indication à la pose d'implant de renfort ».

2.1.3.2 Description des principaux traitements de l'ISU et résultats

Le principe général des traitements chirurgicaux de l'ISU est d'augmenter la pression intra-urétrale et la résistance à l'écoulement de l'urine dans l'urètre. Ils consistent pour la plupart à implanter un dispositif médical autour de l'urètre visant à le comprimer. Il existe donc un risque de lésion urétrale à long terme associé à chacune de ces techniques. A ceci s'ajoute le risque d'infection locale inhérent à toute pose de matériel étranger dans la région périnéale. Il n'existe actuellement aucun traitement de l'ISU visant à réparer les lésions neuromusculaires complexes à l'origine de l'incontinence urinaire.

Le sphincter urinaire artificiel AMS800

La mise en place d'un **sphincter urinaire artificiel AMS 800** reste pour certains considérée comme le traitement de référence en cas d'ISU sévère chez la femme après échec de la rééducation pelvi-périnéale.[16-19] Ce dispositif médical consiste en l'insertion d'une manchette circulaire occlusive autour de l'urètre. Celle-ci est connectée à une pompe placée dans une grande lèvre et à un réservoir placé dans la cavité abdominale. Lorsque la patiente ressent un besoin d'uriner, elle appuie sur la pompe qui va transférer le liquide remplissant la manchette compressive dans le réservoir, permettant ainsi à la patiente d'uriner. Au bout de quelques minutes, la pression régnant dans le réservoir renvoie spontanément le liquide dans la manchette et obstrue à nouveau l'urètre. Le taux de guérison avec ce dispositif médical est supérieur à 80% [19]. Cependant, il s'agit d'une intervention délicate qui peut nécessiter des reprises chirurgicales (21%) pour dysfonctionnement et se complique parfois d'infection locale ou d'érosion urétrale (6%) nécessitant alors son ablation. [16, 17] Ces deux complications sont souvent considérées comme sévères et compromettent tout autre traitement chirurgical en raison de la fragilisation de l'urètre qu'elles engendrent. Enfin, ce dispositif médical impose une bonne participation des patientes et un urètre relativement sain pour pouvoir être disséqué sans faire de brèche. Le sphincter urinaire artificiel ne doit pas être mis au-delà de 80 ans et en cas de mauvaise coopération/compréhension du dispositif. La durée de vie moyenne d'un sphincter urinaire artificiel chez la femme est de 14 ans[20].

Les ballons ajustables (ACT)

Des traitements moins invasifs ont été proposés en alternative au sphincter urinaire artificiel. Il s'agit des injections péri-urétrales de substance de comblement inertes[21] ou la mise en place de **ballons ACT (Adjustable Continence Therapy)**[22, 23] compressifs par voie percutanée autour de l'urètre (2 ballons sont placés à 3h et 9h). Au cours de cette intervention, un trocart creux est introduit parallèlement à l'urètre jusque dans la région sous cervicale de la vessie, sous contrôle radiologique. Une fois le trocart introduit, l'opérateur largue par le trocart les ballons qui sont connectés à une tubulure ; celle-ci est enfouie dans la peau des grandes lèvres. Cette tubulure est accessible à une ponction percutanée qui permet ultérieurement de gonfler (ou dégonfler) le ballonnet jusqu'à ce que la pression s'exerçant sur l'urètre supprime les fuites tout en autorisant les mictions.

Les résultats des principales études ayant testé les ballons ACT dans l'ISU féminines montrent un taux de guérison de l'ordre de à 60% si le critère considéré est l'absence totale de protection urinaire. Le taux de complications et d'explantation du matériel est relativement élevé en comparaison des autres techniques chirurgicales mais ces complications restent généralement bénignes et n'empêchent pas la réalisation d'autres traitements :

- Wachter et al. [24] ont rapporté une série de 41 patientes en échec d'une précédente intervention pour IUE et traitées par ballons ACT. Sur un suivi moyen de 25 mois, 44% des patientes étaient considérées comme complètement continentes et 15% décrivaient une amélioration significative. Par ailleurs, 39% des patientes ont présenté une complication du traitement (migration des ballons, obstruction transitoire, infection).
- Chartier-Kastler et al. [25] ont présenté les résultats d'une étude multicentrique Française portant sur 68 patientes avec un suivi allant jusqu'à deux ans. Parmi les 39 patientes encore présentes pour l'évaluation à 2 ans, 21% (N=6/39) étaient

complètement sèches, et 66% (N=19) présentaient encore quelques fuites mais se considéraient comme “nettement mieux qu'avant”, et 14% (N=4) n'avaient eu aucune amélioration. Des 68 patientes initialement implantées, 26 ont dû être explantées. Dix huit l'ont été à cause d'une érosion (N=9), d'un déplacement du ballon (N=5), d'une infection (N=3) ou d'une rétention aiguë d'urine (N=1). Huit patientes ont également été explantées à leur demande compte tenu de la persistance d'une incontinence urinaire majeure.

- Vayleux et al. [23] ont rapporté les résultats d'une autre étude française sur un suivi moyen de 24 mois chez 67 patientes. Vingt neuf complications postopératoires ont été recensées chez 25 patientes (37,3 %): quatre rétentions aiguës d'urine en postopératoire immédiat, cinq déplacements de ballons, six infections prothétiques sans érosion décelée, dix érosions (urétrales ou vésicales) et quatre complications diverses (une dyspareunie, une douleur pelvienne persistante, une dysurie et une perforation de ballonnet). Chez 28 % des patientes (19), une explantation des ballonnets a été nécessaire. En fin de suivi, sur les 51 patientes porteuses de ballonnets 78,4 % (40) se disaient améliorées. Sur ces 40 patientes, 24 se déclaraient « très améliorées » avec un taux de satisfaction de plus de 80 % et 28 patientes portaient 0 ou 1 protection par jour maximum, pour une moyenne de 1,2 protections/jour par patiente.

Les injections péri-urétrales de substances inertes

Les **injections péri-urétrales de substances inertes** permettant de gonfler la paroi de l'urètre et ainsi d'augmenter la résistance à l'écoulement d'urine et la force de contraction du sphincter strié sont théoriquement séduisantes mais jusqu'à présent leur efficacité est restée limitée.[21] Le manque d'efficacité à long terme (en moyenne 30% à un an) est lié à la migration de la substance injectée ou à sa résorption. Ce traitement présente néanmoins l'intérêt d'être non invasif et peut être renouvelé. Récemment une nouvelle substance injectable (Bulkamid) a été testée avec un résultat encourageant puisque **66%** des patients se considéraient comme guéries ou améliorées à un an. Cette étude a inclus des patientes présentant une IUE sans préciser le mécanisme (hypermobilité et/ou ISU). [26] Ces résultats qui semblent persister à deux ans [27] nécessitent d'être confirmés par d'autres équipes.

Les bandelette sous-urétrales synthétiques

La mise en place d'une **bandelette sous-urétrale synthétique** est en pratique souvent proposée dans le traitement de l'ISU.[28]. Cette option représente le traitement de référence en cas d'incontinence urinaire d'effort liée à une hypermobilité vésico-urétrale simple chez la femme mais son efficacité en cas d'ISU et en particulier si l'urètre est fixé est nettement diminuée.[11-13, 28-30] En effet, le principe d'une bandelette sous urétrale consiste à reconstituer le plancher de l'urètre ; elle ne modifie pas la tonicité basale du sphincter strié urétral. Les publications portant sur la mise en place de bandelette en cas d'ISU et/ou d'urètre fixés ont rapporté des résultats contradictoires. Ceci peut s'expliquer par le manque de consensus concernant les définitions de l'ISU, de l'hypermobilité vésico-urétrale et des critères de guérison.[4] Il est néanmoins admis que le taux d'échecs et de complications est plus élevé dans ce contexte notamment en raison de l'obligation de « serrer » un peu plus la bandelette sur l'urètre.

Rezapour et al. ont rapporté un taux de guérison de 74% à 4 ans de la bandelette TVT chez des patientes présentant une ISU sévère. Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études.

Selon Haliloglu et al. le taux de guérison et d'amélioration d'une bandelette sous urétrale par voie transobturatrice est de 96.4% à un an en cas d'IUE avec hypermobilité sans ISU associée. Le taux du succès est de **66,7%** chez les patientes présentant une ISU et un urètre fixé. Dans cette étude, l'ISU seule (sans urètre fixé) n'était pas associée à un taux d'efficacité plus faible à condition d'un urètre non fixé.

Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par Nager et al. [12] qui ont étudié l'influence de la fonction sphinctérienne sur le résultat des bandelettes sous urétrales par voie rétropubienne et transobturatrice chez 597 patientes. La fonction sphinctérienne a été évaluée par la mesure du LPP et la PCU. Il n'a pas été mis en évidence de valeur seuil satisfaisante (test ROC) pour prédire un échec de la chirurgie. Cependant, l'analyse par quartile a montré qu'un LPP inférieur à 86 cm H₂O, et une PCU inférieure à 45 cm H₂O conféraient un risque d'échec deux fois supérieur aux quartiles supérieurs.

Pour Summitt et al. [13] le taux de succès des bandelettes est de 93 % en cas d'hypermobilité vésico-urétrale (Qtip test>30°) et de **20% en l'absence d'hypermobilité.**

En l'absence d'hypermobilité urétrale (urètre fixé) et de pression intraurétrale basse, Liapis et al. [29] ont rapporté un taux de succès de la bandelette sous urétrale TVT de **40%.**

Il est important de mentionner que le taux réel de complications des bandelettes n'est pas connu étant donné le manque de standardisation de déclaration des effets indésirables [14]. Par ailleurs, la FDA a récemment exprimé les plus grandes réserves concernant la pose de plaques de renfort par voie vaginale y compris pour le traitement de l'incontinence urinaire.

2.2 DEVELOPPEMENT DE LA THERAPIE CELLULAIRE DANS L'INSUFFISANCE SPHINCTERIEUNE URETRALE

Récemment, des thérapies cellulaires ont été proposées pour renforcer un sphincter strié urétral déficient. Plusieurs sources de cellules ont été envisagées : cellules précurseurs de muscle strié (**CPM**)[31, 32], cellules souches adipeuses[33], cellules souches médullaires[34]. Dans la plupart des essais rapportés, les cellules utilisées (CPM et cellules souches adipeuses) ont été obtenues par digestion enzymatique d'un fragment tissulaire du patient (muscle strié ou tissu adipeux) puis cultivées plusieurs semaines avant l'injection intra sphinctérienne. La source de cellules la plus étudiée dans le contexte de l'IUS sont les CPM. Bien que cette approche apparaisse prometteuse en raison de la petite taille du sphincter strié et la facilité d'accès à un muscle pour l'obtention des CPM, les procédures classiques de thérapie cellulaire se heurtent à des problèmes majeurs :

1) L'obtention de CPM et leur expansion en culture dans des conditions sécurisées grade clinique nécessitent le recours à un laboratoire dédié spécialisé. Le coût d'une préparation cellulaire ne permet pas la diffusion à grande échelle de la technique.

2) Il est maintenant clairement admis que les processus de digestion enzymatique et de culture cellulaire est susceptible d'altérer le potentiel myogénique des CPM et augmente considérablement leur mortalité après injection[35-37]. Ceci oblige à considérer l'injection d'une plus grande quantité de cellules pour obtenir un effet clinique ou bien impose la sélection des CPM ayant une capacité de survie in vivo[38] (principalement celles ayant préservé des caractéristiques physiques de cellules souches). La préservation de l'environnement (notion de niche cellulaire) de la cellule satellite préserve son potentiel myogénique et donc thérapeutique.

Pour ces raisons, nous avons récemment proposé une nouvelle stratégie thérapeutique consistant à générer un sphincter urétral surnuméraire par implantation directe de myofibres avec leurs **cellules satellites** (principales Cellules Précurseurs Musculaires ou **CPM**) dans la paroi urétrale, à proximité du sphincter strié[39, 40]. Cette méthode de transfert cellulaire constitue à la fois une innovation et une simplification par rapport à un procédé de thérapie cellulaire conventionnel car elle ne comprend pas de phases d'extraction cellulaire enzymatique ni d'expansion cellulaire ex vivo et préserve ainsi le potentiel myogénique des CPM avant l'injection.

2.3 RESUME DES EXPERIMENTATIONS PRE CLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNES

2.3.1 Principe du transfert cellulaire par implantation directe de myofibres : expérimentations précliniques

Le principe de cette méthode repose sur l'activation in vivo des cellules satellites présentes autour des myofibres successivement prélevées dans un muscle périphérique (cuisse) puis implantée dans la paroi urétrale. Nous avons montré dans un modèle d'ISU chez la truie que les cellules satellites présentes autour de chaque myofibre prolifèrent rapidement après leur implantation dans l'urètre puis se différencient en myotubes qui remplacent leur myofibre parentale – celles-ci entrant en phase de dégénérescence après leur prélèvement – et s'intègrent à la paroi urétrale[39, 40]. Le tissu musculaire ainsi régénéré exerce une action de clôture urétrale tonique et sous commande nerveuse qui est proche du mode de fonctionnement d'un sphincter normal.

Cette méthode de transfert cellulaire constitue une innovation originale en comparaison d'autres thérapies de type cellulaire par greffe de CPM pour les raisons suivantes :

1. elle ne comprend pas de phase d'amplification cellulaire ex vivo, ce qui simplifie considérablement la procédure par rapport à celle mise en œuvre par d'autres investigateurs pour l'ISU [41], parce qu'elle peut être effectuée en un temps, sans recours obligatoire à un laboratoire de culture dédié. Bien que le nombre de CPM implantées soit très inférieur à celui utilisé avec une méthode de thérapie cellulaire conventionnelle (injection de CPM extraites du muscle puis cultivées), nous avons observé lors de nos études expérimentales que l'absence d'étape in vitro préserve le potentiel myogénique des CPM et accroît la masse de tissu musculaire finalement reconstituée.[39] Ces résultats sont concordants avec ceux de récentes études montrant l'effet délétère de la culture de CPM sur leur potentiel régénératif.[35, 36]
2. l'implantation de CPM préservées dans leur environnement favorise leur survie et permet de délivrer localement les facteurs de croissances angiogéniques et neurotrophiques contenus les myofibres parentales et la matrice extracellulaire environnante.[42, 43] Ceci stimule un bourgeonnement des terminaisons nerveuses urétrales qui forment des connexions synaptiques avec les myofibres régénérées et favorise ainsi leur intégration dans la paroi urétrale. Par ailleurs, les tubes extracellulaires entourant les myofibres constituent une matrice de support favorisant le développement des CPM.
3. nous avons montré que le processus de prolifération et de différenciation des cellules satellites s'arrête lorsque les fibres parentales ont été remplacées. Ainsi, l'injection intra urétrale chez l'animal d'une carotte de myofibres aboutit à la formation d'un nombre similaire de myotubes reconnaissables par leurs caractéristiques histologiques (petite taille et centronucléation).[44, 45] Ainsi, le fait de greffer des cellules satellites avec leur support environnemental permet de contrôler leur processus prolifératif et la quantité de tissu musculaire régénéré, celles-ci étant très proches de la quantité de muscle greffé. Ce facteur n'est pas contrôlé lors de l'injection d'une suspension de CPM isolée.

Il est à noter qu'en comparaison des autres procédés de thérapie cellulaire, l'implantation de myofibres implique une phase de dégénérescence des myofibres concomitante de l'activation des cellules satellites.

2.3.2 Preuve de concept : essai clinique bth060505 « Evaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique de l'insuffisance sphinctérienne urétrale par implantation de fibres musculaires autologues avec leurs cellules satellites »

Méthodologie

Nous avons récemment conduit un essai clinique monocentrique de phase I visant à évaluer la faisabilité et la tolérance du traitement de l'ISU par implantation chirurgicale de myofibres autologues autour de l'urètre (Fond d'amorçage de biothérapie AP-HP, BTH060505, ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00472069). Ce traitement a été réalisé chez 5 hommes et 5 femmes présentant une ISU sévère et candidats à un sphincter urinaire artificiel. Les 5 hommes présentaient une ISU secondaire à une prostatectomie radicale pour cancer de prostate.

L'objectif principal était de vérifier l'innocuité du traitement en recherchant deux complications potentielles : la rétention urinaire et la formation d'une collection (abcès ou hématome) sur l'un des sites opératoires. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité du traitement sur les fuites urinaires et la qualité de vie, selon les protocoles habituels de notre service : questionnaires validés, test de pesée des protections urinaire (pad tests), bilans urodynamiques avec analyse du profil de pression intra-urétrale (pression de clôture urétrale). Pour cette étude nous avons mis au point une technique d'électromyographie (EMG) endo urétrale permettant de mesurer l'activité musculaire autour de l'urètre à l'aide d'un capteur solidarisé à la sonde de mesure de pression urétrale. Ce test avait pour objectif de déterminer si l'apparition d'un pic de pression intra urétral était le résultat d'une nouvelle activité musculaire ou d'un simple effet de masse (ou effet comblement lié au volume de la greffe).

L'intervention a consisté à prélever dans le muscle Gracile de la cuisse une bandelette musculaire (2 mm x 1 cm x 5 cm) puis à l'implanter de manière circulaire et sans tension autour de la portion urétrale entourée du sphincter strié (1/3 médian chez la femme, urètre membranacé chez l'homme). **L'urètre était abordé chirurgicalement** par voie vaginale (femme) ou périnéale (homme). La durée de suivi de chaque patient pour l'étude était de 12 mois après l'intervention avec évaluation des objectifs primaires et secondaires avant l'intervention (niveau de base à J0), puis à J+15, J+30 et J+90 (bilan urodynamiques, pad test, et questionnaires) et à un an (pad test et questionnaires seuls).

Résultats de l'essai clinique

Aucun effet secondaire grave n'a été noté:

- Aucune complication nécessitant une reprise chirurgicale.
- Douleur moyenne (hospitalisation) :
 - o Femme: périnée: 0/10, cuisse: 2,3/10.
 - o Homme : périnée: 2/10, cuisse: 2,2/10.
- 1 rétention urinaire post-opératoire immédiate et complètement régressive après 5 jours.
- 2 bactériuries post-opératoires asymptomatiques traitées par antibiotique.
- 1 hématome de cuisse au site de prélèvement de résolution spontanée.
- Aucune collection péri urétrale et aucune formation d'abcès n'ont été notées.

Effets sur la continence et la pression sphinctérienne (résultats en cours de publication)

En moyenne, la pression de clôture (PCU) intra urétrale a été multipliée par 2 à 3 mois en comparaison des valeurs préopératoires chez les hommes (27 cmH₂O préopératoire versus 59,8 cmH₂O à M3) et les femmes (32 cmH₂O versus 66 cmH₂O) avec une augmentation de l'activité électromyographique endo-urétrale (RMS et MPF) correspondante chez tous les patients.

L'amélioration clinique a cependant été plus marquée chez les femmes : à un an, 2 femmes sur 5 ont été considérées comme guéries (ne portant plus de protection), et 2 femmes répondeuses avec une diminution des pertes urinaires quotidiennes (évaluée par le test de pesée des protections urinaires) >50%. Une femme était en échec et a été traitée avec ballons ACT.

Les 5 hommes ont été insuffisamment améliorés et ont nécessité un traitement chirurgical complémentaire (deux sphincters artificiels, une bandelette sous urétrale, un ballon pro-ACT,

un patient refusant tout autre traitement). Cette deuxième intervention a été réalisée sans difficulté particulière.

Il est à noter qu'une diminution non statistiquement significative du pad test à a été notée chez les hommes traités (294 g avant l'intervention versus 167 g à M3). Une diminution du pad test de 75% a été notée chez un patient (600g pré-op vs 150 g à M3) et de 30% pour deux autres patients. Ces améliorations n'ont pas été associées à une amélioration significative des scores d'évaluation subjective de la continence urinaire en dehors du test de gêne urinaire (*Urinary bother*, UCLA-PCI).

Le score moyen ICIQ préopératoire/post opératoire 1 an était de 18,2/17,6 chez l'homme et 17/9,2 chez la femme (21 : score le plus défavorable).

Aucune aggravation de l'ISU n'a été notée.

Conclusions de l'essai clinique

Ces résultats préliminaires montrent:

- l'innocuité du processus de dégénérescence/régénération musculaire induit par l'implantation de fibres avec cellules satellites dans la paroi urétrale chez 10 patients.
- la possibilité de générer une nouvelle activité musculaire par ce procédé de transfert cellulaire : les analyses EMG ont détecté une augmentation de l'activité musculaire péri-urétrale en regard de l'augmentation de la pression urétrale.
- une amélioration clinique plus marquée chez les femmes alors que l'augmentation de l'activité musculaire EMG péri-urétrale était similaire dans les deux sexes.

Il est à noter que tous les patients inclus étaient candidats à la mise en place d'un sphincter urinaire artificiel. Cette intervention a pu être réalisée sans difficulté particulière chez deux patients en échec après implantation de myofibres. Deux hommes ont ressenti une amélioration de la continence si bien qu'un traitement moins invasif a pu être proposé (ballons Pro-ACT et bandelette) sans difficulté.

Le manque d'efficacité chez les hommes pourrait s'expliquer par le fait que la zone sphinctérienne est plus délicate à aborder car plus profonde. Chez certains patients, l'urètre membranacé et la zone sphinctérienne sont apparus très remaniés et difficile à disséquer en raison des antécédents de prostatectomie radicale si bien qu'il est envisageable que les myofibres n'aient pas été implantées dans la zone fonctionnelle ciblée. De plus, il est possible que la voie d'abord chirurgicale périnéale avec dissection large de l'urètre membranacé ait entraîné des lésions iatrogènes de l'innervation urétrale. Chez la femme, la zone sphinctérienne est toujours facilement accessible par voie vaginale, y compris lorsque d'autres interventions ont été réalisées précédemment. Cependant, il est aussi probable que la répétition de la procédure chirurgicale en cas d'effet incomplet entraînerait des lésions de l'innervation urétrale. En effet, la réalisation d'une dissection extensive de l'urètre est l'un des principaux facteurs de risque d'ISU.

Au total, cet essai clinique préliminaire nous a permis de confirmer les concepts associés à la greffe de myofibres, en particulier la possibilité de générer une nouvelle activité musculaire par ce procédé. Cependant il nous est apparu que l'abord chirurgical de l'urètre n'est pas optimal pour réaliser une implantation de myofibres. Nous pensons qu'une voie d'abord chirurgicale pourrait aussi devenir délétère chez la femme si elle devait être répétée en cas d'effet incomplet. Pour ces raisons, nous avons envisagé des modifications de la technique afin d'optimiser le déroulement du processus myogénique et l'efficacité de la greffe. Dans le projet présenté, nous proposons de tester une nouvelle méthode d'implantation péri-sphinctérienne de myofibres consistant à les **injecter par une voie percutanée moins traumatisante** que la voie chirurgicale ouverte précédemment décrite. L'utilisation d'une aiguille d'injection permet par ailleurs de faciliter l'accès à la zone péri-sphinctérienne grâce à un contrôle radioscopique et endoscopique per-opératoire.

En raison du manque d'efficacité constaté précédemment chez l'homme, l'essai clinique IPSMA ne s'adressera qu'à des femmes présentant une incontinence par insuffisance sphinctérienne.

2.4 HYPOTHESES TESTÉES

L'Injection Péri-Sphinctérienne de Myofibres Autologues (**IPSMA**) améliore la continence et les paramètres urodynamiques-EMG d'évaluation de la fonction sphinctérienne en cas d'ISU et n'engendre pas d'effets indésirables graves.

2.5 DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX

Nous incluons des femmes souffrant d'une incontinence urinaire par ISU depuis plus de 6 mois adressées en consultation d'urologie ou de gynécologie du CHIC et du CHU Henri Mondor.

2.6 DENOMINATION ET DESCRIPTION DE LA PROCEDURE D'IMPLANTATION DE MYOFIBRES OPTIMISEE : L'INJECTION PERI-SPHINCTERIEENNE DE MYOFIBRES AUTOLOGUES (IPSMA)

Nous avons cherché à optimiser le processus de greffe péri-sphinctérienne de myofibres en utilisant une voie injectable percutanée moins invasive et sensée faciliter le ciblage de la zone sphinctérienne fonctionnelle. Le procédé proposé ici consiste en l'isolement par hydrodissection de faisceaux de myofibres à partir d'une biopsie musculaire. Ces faisceaux sont suffisamment fins pour être mis en suspension puis injectés dans la zone péri-sphinctérienne à l'aide d'une aiguille introduite par voie para-urétrale sous contrôle radioscopique et endoscopique. Cette procédure d'approche de la zone sphinctérienne est similaire à celle utilisée lors de la mise en place de ballons compressifs péri-urétraux ACT pour le traitement de l'ISU.

Intervention chirurgicale et méthode d'injection

L'intervention sera réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale, dans des conditions d'asepsie habituelle (déterSION et deux badigeonnages antiseptiques des zones opératoires). L'installation de la patiente sera similaire à celle que nous utilisons habituellement pour la mise en place de ballons ACT : décubitus dorsal avec jambes écartées, champagne laissant libre la région périnéale et la région sus pubienne, stérilisation. Nous évaluons le temps d'intervention à 45-60 min.

Prélèvement et préparation de la suspension à injecter

Le premier temps opératoire consistera en un prélèvement d'un fragment musculaire 5 g à la partie inférieure des muscles grands droits de l'abdomen abordés par une courte incision (5 cm) transversale au ras du bord supérieur du pubis.

Le fragment musculaire sera ensuite transféré sur la table d'opération stérilement et fixé à ces deux extrémités. Nous avons mis au point un processus de dissociation des myofibres par hydrodissection. Des faisceaux de myofibres peuvent alors être isolés séparément ; ils sont suffisamment fins pour être mis en suspension dans une seringue pour être injectés.

Durant le deuxième temps opératoire, les myofibres seront injectées par voie percutanée dans la région péri-sphinctérienne.

Une sonde vésicale sera mise en fin d'intervention pour 24h.

Caractéristiques de la procédure IPSMA en comparaison des procédés de thérapie cellulaire classiques

La technique de greffe cellulaire proposée est simple et ne requiert pas de laboratoire de culture cellulaire ni de matériel spécifique. Il n'y aura pas de modification cellulaire avant injection ni d'intervention d'un organisme extérieur. Les cellules implantées seront destinées à former un tissu identique à leur tissu d'origine c'est à dire du tissu musculaire strié renforçant l'action du sphincter strié urétral déficient.

2.7 RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

Bénéfices potentiels

- L'implantation de myofibres pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement de l'ISU visant à rétablir une fonction sphinctérienne physiologique.
- Les résultats de l'essai clinique monocentrique de phase I visant à évaluer la faisabilité et la tolérance du traitement de l'ISU par implantation chirurgicale de myofibres autologues autour de l'urètre, nous a permis de confirmer en particulier la possibilité de générer une nouvelle activité musculaire par ce procédé. L'amélioration clinique a été relativement marquée chez les femmes.
- L'implantation de myofibres pourrait trouver une indication en tant que thérapie adjuvante en cas d'effet incomplet d'un précédant traitement.
- La greffe de myofibres pourrait dans un second temps être proposée en cas d'ISU chez l'homme notamment après prostatectomie radicale.
- La technique de greffe cellulaire proposée est simple et ne requiert pas de laboratoire de culture cellulaire ni de matériel spécifique. Il n'y aura pas de modification cellulaire avant injection. Elle pourrait donc être facilement diffusable si l'effet bénéfique est démontré.

Risques potentiels

- Dans la mesure où les cellules injectées sont les propres cellules de la patiente, il est improbable qu'elle fasse une réaction de rejet.
- Il existe une possibilité théorique que le traitement surpasse l'effet escompté et que le patient soit gêné voire dans l'impossibilité d'uriner. Cette éventualité sera recherchée immédiatement après l'intervention (dès la première miction) et pendant toute la durée du suivi des patientes. Cette complication pourrait nécessiter la remise en place d'une sonde vésicale ou la réalisation d'autosondages intermittents.
- Toute intervention consistant à prélever un tissu et à l'implanter dans un autre endroit peut se compliquer de la formation d'un abcès, d'une infection ou d'un saignement à l'endroit du prélèvement ou du site d'implantation. A ceci s'ajoute la possibilité de problèmes de cicatrisation ainsi que la formation d'un hématome à l'endroit du prélèvement. La prévention de ces complications sera assurée en réalisant l'intervention selon les règles d'asepsie et d'hygiène strictes du bloc opératoire.
- Une sonde vésicale sera mise en place temporairement durant l'intervention faisant courir un risque d'infection urinaire. Le cas échéant, celle-ci sera traitée par une prise d'antibiotiques adaptés.
- Embolie pulmonaire. Une prise adaptée sera immédiatement entreprise dans le service de cardiologie.
- La douleur moyenne ressentie lors d'un examen urodynamique est en moyenne de 1,9 sur 10 (communication de notre groupe à la SIFUD 2013). Lors de l'implantation chirurgicale de myofibres de l'essai clinique de phase I, la douleur moyenne post-opératoire était en moyenne de 0/10 au niveau du périnée et de 2,3/10 au niveau du site de prélèvement (la cuisse).

Les principales contraintes pour les sujets participant à l'essai clinique sont liées à la réalisation d'examens urodynamiques et d'une uretrocystoscopie après la procédure IPSMA. Ces examens post-opératoires ne sont pas réalisés en pratique courante après un traitement de l'incontinence urinaire sauf en cas d'échec thérapeutique.

En comparaison des traitements conventionnels de l'ISU (sphincter urinaire artificiel, ballons ACT ou injection périurétrale de substance de comblement), la durée d'hospitalisation prévue pour cet essai est équivalente à celle correspondant à la mise en place de ballons ACT (3-4 jours) et inférieure à celle prévue pour un sphincter urinaire artificiel (7 jours) dans notre service

En cas de persistance de fuites urinaires gênantes 6 mois après l'implantation de cellules musculaires, un traitement « conventionnel » de l'insuffisance sphinctérienne pourra être proposé.

Des recommandations ont été établies pour les essais cliniques portant sur l'incontinence urinaire. Nous nous sommes inspirés des documents suivants pour établir la méthodologie de cet essai clinique :

1. FDA (Food and Drug Administration, Center for devices and radiological Health): « *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Clinical Investigations of Devices Indicated for the Treatment of Urinary Incontinence* » (Mars 2011). Document disponible sur le site FDA.gov
2. EMEA : « *Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence* ». Document disponible sur le site : ema.europa.eu
3. L'Association Européenne d'Urologie (EAU) : « *EAU guidelines on urinary incontinence* » [14]
4. SUFU (Society for Urodynamics and Female Urology) : « *Standards of efficacy for evaluation of treatment outcomes in urinary incontinence: recommendations of the Urodynamic Society* » [46],
5. L'ICS (International Consultation on Incontinence) : « *Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence* ». [15]

3 OBJECTIFS

3.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer l'efficacité de l'Injection Péri-Sphinctérienne de Myofibres Autologues (IPSMA) dans le traitement de l'ISU en termes de réponse clinique.

3.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

Evaluer l'innocuité de l'IPSMA, le délai de réponse et de guérison et l'amélioration des paramètres urodynamiques et électromyographiques.

Evaluation des coûts de l'intervention et de l'ensemble de la stratégie.

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 ENONCE PRECIS DES CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAL ET SECONDAIRES

4.1.1 Critère d'évaluation principal

Proportion de patientes répondeuses à M12 après l'intervention. La réponse est définie par une diminution du pad-test de 24h et du nombre de fuites/jour (test de pesée des protections urinaires) de plus de 50%.

Justification du critère d'évaluation principal :

A notre connaissance, seule la FDA a émis des recommandations concernant la définition du seuil thérapeutique pour un nouveau dispositif urinaire (« *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Clinical Investigations of Devices Indicated for the Treatment of Urinary Incontinence* », Mars 2011):

*« Although dryness is the ultimate goal of treatment, we recognize that many patients are satisfied if they only experience a reduction in urine leakage. Based on our experience reviewing urinary incontinence studies, we recommend defining the clinically meaningful level of improvement in **pad weight as greater than 50% reduction from baseline.** »*

*« We recommend your protocol define dryness with respect to number of incontinence episodes as zero (0) episodes per day. Additionally, we recommend your protocol specify the clinically meaningful level of improvement in the number of incontinence **episodes per day as greater than 50% reduction from baseline.** We recommend that you evaluate these primary endpoint measures, pad weight and number of incontinence episodes, with respect to the definitions of both dryness and improvement. However, the choice of which success criterion to use for the primary effectiveness endpoint is up to you. **We recommend that the definition of success not chosen for the primary endpoint be evaluated as a secondary endpoint.** »*

4.1.2 Critères d'évaluation secondaires

1. Survenue d'événements indésirables graves et non graves. Les événements indésirables graves potentiels locaux sont l'infection, la rétention urinaire ou l'abcès pelvien qui seront dépistés par ECBU et échographie périnéale ou d'événements indésirables graves généraux de type embolie pulmonaire.
2. Proportion de patients guéris à M12. La guérison sera définie par :
 - l'absence de protection urinaire ou une protection de sécurité (dans ce cas le pad test de 24h devra être inférieur à 2g) ET
 - l'absence de fuites urinaires reportées sur le catalogue mictionnel (3 jours consécutifs).
3. L'amélioration des scores de qualité de vie (score ICIQ, Contilife), des symptômes urinaires (USP) et de perception de l'amélioration (Patient Global Impression of Improvement).
4. Les délais de réponse et de guérison.
5. Critères d'évaluation urodynamiques -Leak Point Pressure (LPP), Pression de Clôture Urétrale (PCU), aire sous la courbe de profilométrie urétrale- et EMG de la fonction sphinctérienne.

6. Nombre de ré-interventions nécessaires (traitement conventionnel après le 6^e mois) pour traiter l'incontinence urinaire persistante éventuelle après l'IPSMA. Toute ré-intervention sera considérée comme échec.
7. Les patients présentant une réduction du pad test < 50% à un an seront considérés comme étant en échec. Il n'est pas prévu d'effectuer une deuxième procédure IPSMA dans le cadre de cet essai clinique.

8. Coûts de l'intervention et de l'ensemble de la stratégie

Les couts d'un sphincter urinaire artificiel, de ballons ACT et de d'une injection de Bulkamid ® sont respectivement de 4882.54 Euros, 2093 Euros et 856 Euros.

Le matériel spécifique nécessaire à la réalisation de la procédure IPSMA ne comprend qu'une aiguille et une seringue dont le cout total est de 25 Euros.

L'évaluation prospective économique prévue dans le présent essai et détaillée en annexes permettra, si l'essai est positif, d'avoir des données préliminaires sur le coût de l'intervention et de l'ensemble de la stratégie (incluant les hospitalisations, examens et consultations) jusqu'à 1 an de suivi afin de planifier une étude médico-économique comparative permettant d'évaluer les ratios coût/efficacité et coût/utilité.

4.2 DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

4.2.1 Plan expérimental

L'étude proposée est un essai clinique de phase IIa, prospectif, en ouvert, non randomisé, non contrôlé, régional (Ile-de-France), monocentrique pour la première tape et multicentrique pour la deuxième étape.

Nous avons considéré qu'un nouvel essai clinique de phase I n'est pas nécessaire pour tester la procédure IPSMA dans la mesure où nous avons précédemment montré avec l'essai clinique BTH060505 (phase I) l'innocuité de l'implantation chirurgicale péri-urétrale d'une quantité de myofibres équivalente à celle envisagée dans cet essai clinique. La principale différence entre l'essai BTH060505 et l'étude proposée est que des faisceaux de myofibres vont être dissociés et mis en suspension dans du plasma autologue avant leur injection. A notre connaissance, il n'a pas été rapporté de complication liée à l'injection de plasma autologue dans la paroi d'un organe.

4.2.2 Nombre de centres participants

Pour la première phase de l'étude, le service d'urologie de l'hôpital Henri Mondor et les services d'urologie et de gynécologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC) pourront sélectionner des patientes pour l'étude. Les patientes seront incluses, opérées et suivies dans le service d'urologie de l'hôpital Henri Mondor.

L'étude est alors monocentrique pour la première étape. Lors de la seconde étape, d'autres centres recruteurs et/ou opérateurs pourront être ouverts après un transfert des compétences réalisé et validé par le Pr R. Yiou, l'étude deviendra alors multicentrique.

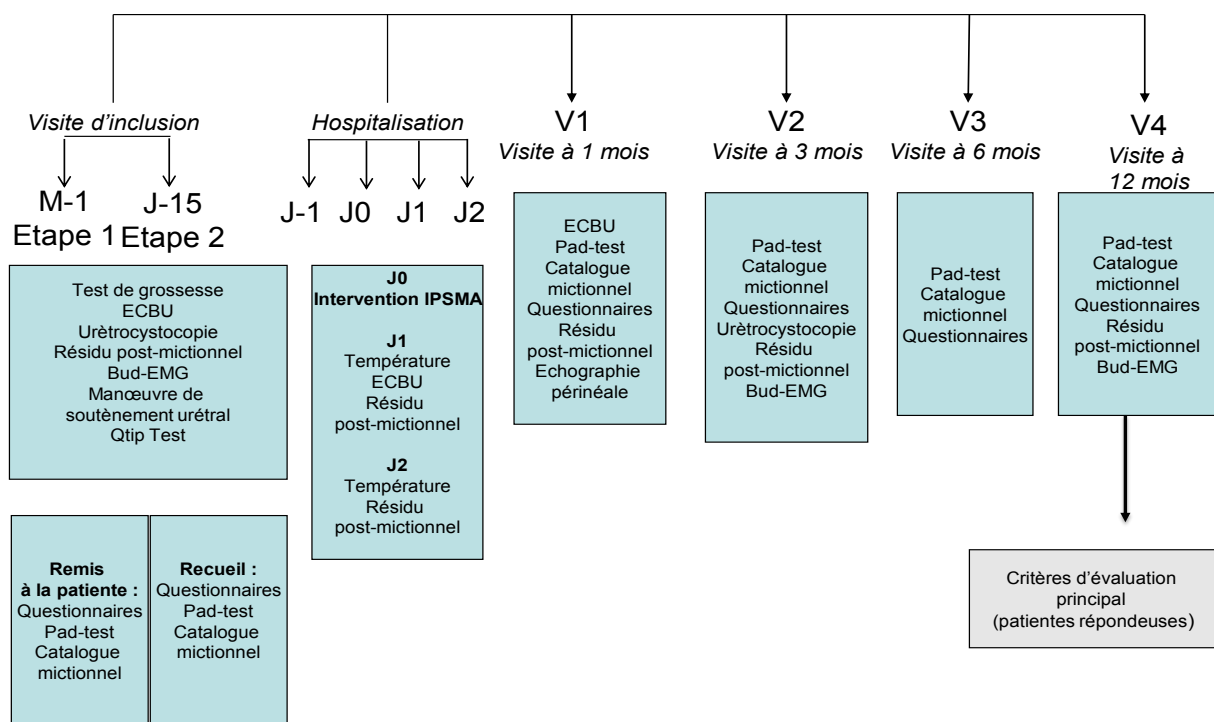
4.2.3 Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les patientes seront identifiées de la façon suivante : n° centre (3 positions numériques) – n°ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom.

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Schéma de l'essai IPSMA



Questionnaires : USP, ICIQ, Contilife, PGI-I

BUD : bilan urodynamique

EMG : électromyographie

IPSMA : injection péri-sphinctérienne de myofibres autologues

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant.

Déroulement de la recherche

Evaluations principales : avant l'IPSMA puis à 1, 3, 6 et 12 mois post-opératoires par auto-questionnaires validés, catalogue mictionnel (nombre de fuites/24h), pad-tests et nombre de protection/24h, (voir si faisable entre étape 1 et étape 2) bilan urodynamique-EMG (pré-opératoire, M3).

Visite d'inclusion

Etape 1 (M-1) : Lors de la visite d'inclusion, nous effectuerons une uréthro-cystoscopie et un bilan urodynamique avec mesure du résidu post mictionnel et électromyographie (EMG) périnéale. Nous remettrons des questionnaires validés (ICIQ, USP, CONTILIFE, PGII) et un calendrier mictionnel à remplir par les patientes (cf. annexes) pour mesurer le handicap urinaire et le retentissement sur la qualité de vie. Une manœuvre de soutènement, un QTIP test et un ECBU seront également réalisés lors de cette visite.

Intervention

Une consultation sera réalisée la veille de l'intervention avec le chirurgien opérateur (Pr René Yiou) lors de l'hospitalisation. La durée moyenne d'hospitalisation sera de 3 jours +/- 2 jour .

Après l'intervention, une visite biquotidienne sera effectuée par les médecins du service afin de vérifier l'absence de complications et la cicatrisation des sites opératoires. Un ECBU sera effectué le lendemain de l'intervention. Le résidu post-mictionnel sera mesuré chaque jour au lit du malade par bladder-scan (échographe portable).

Visites de suivi de la recherche

Des consultations post opératoires seront programmées 1, 3, 6, 12 mois après la sortie. A chacune d'entre elles, un examen clinique sera effectué à la recherche de complications et de fuites urinaires à l'effort de toux ; des questionnaires validés seront remis aux patientes afin d'évaluer l'amélioration subjective de la continence urinaire et de la qualité de vie. Un bilan urodynamique avec EMG et un pad test seront réalisés avant et 3 mois et un an après l'intervention. Les patientes rempliront un calendrier mictionnel et effectueront un pad test 3 jours consécutifs avant chaque consultation.

En cas d'évènements indésirables survenant entre les consultations prévues la patiente sera revue en consultation par l'urologue qui l'aura inclus et le comité de surveillance indépendant saisi si besoin. Une urétrocystoscopie sera réalisée 3 mois après l'intervention.

Durée prévue de participation des personnes, description de la chronologie et de la durée de la recherche.

- Durée prévisionnelle de l'étude : 3 ans.
- Période d'inclusion : 23 mois.
- Durée de participation/patient : 13 mois (dont 12 mois de suivi après l'intervention IPSMA). Les patientes seront ensuite suivies au-delà de la période du protocole selon les procédures habituelles de notre service : visite annuelle pendant au moins 5 ans.

- Nombre moyen d'inclusions/mois:

Phase 1 : les 11 premières inclusions seront réalisées en 3 mois

Phase 2 : env.3/mois par centres

Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

CALENDRIER DU PROJET, SUIVI DES PATIENTS

	Inclusion		Hospitalisation et intervention *				Période de suivi			
	Etape 1	Etape 2	J-1	J0 IPSMA	J1	J2	V1 1 mois	V2 3 mois	V3 6 mois	V4 12 mois
Consentement éclairé	•									
Critères d'éligibilité	•	•								
Histoire de la maladie	•									
Température/douleur			•	•	•	•				
ECBU	•	•			•		•			
Pad test/24h **	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					•	•	•	•
Catalogue mictionnel (nb de fuites/24h)**	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					•	•	•	•
Questionnaires ***	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					•	•	•	•
Urétrocystoscopie	•	•						•		
Résidu post-mictionnel	•	•			•	•	•	•		•
Echographie périnéale si complication							•			
Bilan urodynamique + EMG	•	•						•		•
Manœuvre de soutènement urétral	•	•								
Qtip test	•	•								

* une consultation est prévue avec un anesthésiste 15 jours avant l'intervention dont la date sera fixée le jour de la première visite d'inclusion. Une dernière consultation sera prévue la veille de l'intervention afin de répondre à d'éventuelles questions du patient.

**voir détails concernant la réalisation du pad test/24h dans Annexes XX.

*** questionnaires de qualité de vie et dévaluation des symptômes urinaires destinés: ICIQ, USP, PGII, Contilife

documents remis à la patiente

recueil des documents

6 CRITERES D'ELIGIBILITE

Critères d'éligibilité de la population à l'étude

6.1 CRITERES D'INCLUSION

- Sexe féminin.
- Age > ou = 18 ans.
- Patientes ayant une incontinence urinaire d'effort (IUE) par insuffisance sphinctérienne urétrale (ISU) depuis au moins **6 mois**, ne réagissant pas à la rééducation pelvi-périnéale (au moins 20 séances).
- Urètre fixé caractérisé par :
 - Une manœuvre de soutènement urétrale négative, c'est-à-dire une persistance des fuites à l'effort lors d'une manœuvre de soutènement urétral, témoignant d'un mauvais pronostic d'une pose de bandelette sous urétrale (cf paragraphe 2.1.3.2 *Bandelettes sous-urétrales synthétiques*).
 - Un Qtip test < 30° témoignant d'un urètre fixé (voir annexes).
- Pad test (test de pesée des protections urinaires) > 50g/24h (voir annexes).
- Critères urodynamiques :
 - LPP (leak point pressure) < 100 cmH2O.
 - PCU (pression de clôture urétrale) < 50 cmH2O.
- Recueil du consentement éclairé et écrit

Justification des critères d'inclusion :

- Chez la femme, une ISU (généralement caractérisée par une PCU et un LPP bas) répond mal au principal traitement de l'IUE, la bandelette sous urétrale. Si l'ISU est associée à un urètre fixé, les taux de guérison vrai (absence de protection urinaire) rapportés vont de **20% à 66,7%** (cf paragraphe 2.1.3.2 *Bandelettes sous-urétrales synthétiques*). Nager et al. [12] ont montré qu'un LPP inférieur à 86 cm H2O, et une PCU inférieure à 45 cm H2O conféraient un risque d'échec deux fois supérieur. Nous avons légèrement élargi les critères d'inclusion en proposant un LPP < 100 cmH2O et une PCU < 50 cmH2O en considérant que l'ajout du critère « urètre fixé » aggravait encore le pronostic de l'incontinence urinaire et la probabilité d'échec. Dans ces conditions, il est recommandé de discuter avec la patiente les différentes options thérapeutiques autre que la bandelette sous urétrale : substances injectables inertes, ballons gonflables ou sphincter artificiel.
- Un pad test > 50g/24h correspond à une incontinence urinaire modérée à sévère chez la femme. [47]

6.2 CRITERES DE NON-INCLUSION

- Non affiliée à un régime de sécurité sociale.
- Trouble de l'hémostase connu
- Infection urinaire non traitée.
- Maladie musculaire génétiquement déterminée ou acquise.
- Patientes souffrant d'incontinence urinaire d'effort par hypermobilité vésico-urétrale : test de soutènement urétral positif et Qtip test > 30° Vidange vésicale incomplète : résidu post mictionnel > 20% du volume uriné lors d'une miction > 150cc.
- Existence d'une dysurie : débit urinaire maximum < 12 ml/sec.
- Hyperactivité détrusorienne (urodynamique) à l'origine des fuites urinaires constatées. Incontinence urinaire principalement liée à une hyperactivité vésicale. Bilan de moins de ?? mois
- Capacité vésicale (B3) < 200 cc.
- Sténose urétrale constatée lors de l'urétrocystoscopie (endoscopie vésico-urétrale) datant de moins de ?? mois

- Patiente sous traitement anticoagulant ne pouvant être remplacé par une héparine de bas poids moléculaire.
- Grossesse ou intention de grossesse pendant la durée de l'étude ou en cours d'allaitement

Remarque : les antécédents de cure chirurgicale d'incontinence urinaire ne constituent pas un critère d'exclusion.

Modalités de recrutement

Le service d'urologie de l'Hôpital Henri Mondor accueille et traite chaque année environ 25 nouveaux patients (2 patients/mois) présentant une ISU. Une collaboration a été établie avec les services de gynécologie (Pr Haddad) et d'urologie du centre hospitalier intercommunal de Créteil qui prennent en charge chacun un nombre équivalent de patients souffrant d'ISU par an.

Nous incluons des femmes souffrant d'une incontinence urinaire par ISU depuis plus de 6 mois adressées en consultation d'urologie ou de gynécologie du CHIC et du CHU Henri Mondor.

Dans le cadre de la 2eme phase de ce projet, il est prévu après transfert et validation de la technique de prélèvement, préparation et injection de proposer à d'autres services de gynécologie ou d'urologie de participer à l'étude. Trois services ont été contactés : l'unité d'urologie du CHIC du Dr Thierry Billebaud, le service de gynécologie du CHIC du Pr Bassam Haddad et le CHI Poissy.

ANNEXES

TEST DE SOUTÈNEMENT URÉTRAL

Le test de soutènement urétral consiste à déterminer si les fuites urinaires à l'effort peuvent être corrigées par une manœuvre de soutènement urétral. Pour cela, deux doigts sont introduits dans le vagin de part et d'autre de l'urètre sans le comprimer. On demande à la patiente de tousser. Le test est positif lorsque la réalisation de la manœuvre supprime les fuites. Ceci traduit un défaut des mécanismes de support urétral et une bonne compétence sphinctérienne, et permet de préjuger du bon résultat d'une mise en place chirurgicale de bandelette sous urétrale. Un test positif est donc un critère de non inclusion dans l'étude. S'il est négatif, c'est-à-dire s'il n'empêche pas complètement la fuite, il traduit une insuffisance sphinctérienne.

PAD TEST ou test des protections urinaires *

Le pad test consiste à remettre des protections urinaires au patient et de lui demander de les porter durant une période de 3X24 heures en menant l'activité qu'il aimerait avoir en l'absence de fuites urinaires. Les protections sont pesées chaque jour. La différence entre le poids des protections sèches et mouillées après 24 heures permet de quantifier le volume d'urine perdue. Cette mesure est répétée sur 3 jours consécutifs. L'augmentation du poids des protections est essentiellement liée aux pertes d'urines. Une variation de poids supérieure à 20 g est considérée comme un test positif.

Qtip test

La position de l'urètre et de la vessie est repérable en écartant les lèvres. L'hypermobilité vésico-urétrale à la toux traduit un défaut de soutien qui peut être la cause de la fuite. Elle se manifeste par une verticalisation de la partie déclive de la face antérieure du vagin à l'effort. On peut mesurer cliniquement cette hypermobilité, avec un « Q-Tip test » au moyen d'une petite sonde droite (à vessie vide) introduite dans l'urètre, jusqu'au niveau du col vésical. Le méat urétral étant fixe, on peut quantifier l'abaissement du col à l'effort en mesurant le degré de rotation de la tige vers le haut par rapport à une situation de base horizontale. Un angle supérieur à 30° correspond à une hypermobilité.

* O'Sullivan et al. BJOG. 2004 Aug, 111(8) :859-62

Réalisation du bilan urodynamique

Pré requis :

Examen cytot bactériologique des urines stériles datant de moins de 5 jours.

Le bilan urodynamique comporte trois temps : une débimétrie, une profilométrie urétrale, une cystomanométrie de remplissage et mictionnelle.

La débimétrie :

Elle est réalisée à l'occasion d'un besoin normal. Le volume uriné devra être supérieur à 150 ml pour que l'interprétation soit possible. Elle sera suivie par la réalisation d'une échographie suspubienne ou d'un cathétérisme stérile pour mesure du résidu post mictionnel.

Profilométrie urétrale statique :

Vessie remplie à un volume équivalent au B2 (besoin normal) : retrait à l'aide d'un bras mécanique de la sonde d'enregistrement des pressions urétrales à une vitesse de 2 mm/s. La mesure est répétée deux fois.

La cystomanométrie :

Le patient est installé en décubitus dorsal ou en position demi assise. Après toilette locale, réalisation du zéro et introduction d'une sonde double voie dans la vessie. La sonde est progressivement retirée afin que le capteur de mesure de la pression urétrale soit au niveau du sphincter externe de l'urètre.

Remplissage vésical par de l'eau stérile à la température ambiante, à un débit de 30 à 50 ml/mn. La pression vésicale sera mesurée en continu. Parallèlement, seront mesurées la pression abdominale et la pression urétrale. Au cours du remplissage seront notés les différents événements à type de première sensation vésicale (B1), premier besoin (B2), besoin impérieux (B3), ou lors de l'apparition d'une fuite d'urine ou de douleurs.

Hyperactivité détrusorienne :

Présence de contractions non inhibées (d'amplitude au moins égale à 10 cm d'eau) phasiques, au cours du remplissage, ou terminale en fin de remplissage suivie d'une miction involontaire.

Recherche de fuites à l'effort

Un test à la toux sera effectué à 200 ml de remplissage vésical à la recherche de fuites à l'effort avec les capteurs de pression vésicale et abdominale en place afin de vérifier la survenue de la fuite lors d'une augmentation de pression abdominale et l'absence de contraction détrusorienne. La première pression correspondant à une fuite urinaire sera définie comme le LPP (Leak Point Pressure).

EMG

Une électromyographie à aiguille ou par patch sera réalisée.

Références :

-Schäffer, Neurorol Urodyn 2002

-Lose, Neurorol Urodyn 2002

Questionnaires

Score PGI-I

Sélectionnez parmi ces propositions, celle qui décrit le mieux votre situation actuelle vis-à-vis des fuites urinaires, en comparaison d'avant l'opération :

Aujourd'hui, vous vous sentez :

- Beaucoup mieux qu'avant
- Mieux qu'avant
- Un peu mieux qu'avant
- Aucun changement
- Un peu moins bien qu'avant
- Moins bien qu'avant
- Beaucoup moins bien qu'avant

Questionnaire ICIQ

Au cours des 4 dernières semaines :

1. A quelle fréquence avez-vous eu des pertes d'urine ?

- Jamais.....
....0
- Environ une fois par semaine au maximum.....1
- Deux à trois fois par semaine.....2
- Environ une fois par jour.....3
- Plusieurs fois par jour.....4
- Tout le temps.....5

2. Nous aimerions savoir quelle est la quantité de vos pertes d'urines, selon votre estimation. Quelle est la quantité habituelle de vos pertes d'urine (avec ou sans protection) ?

- Nulle.....0
- Une petite quantité.....2
- Une quantité moyenne.....4
- Une grande quantité.....6

3. De manière générale, à quel point vos pertes d'urine vous dérangent-elles dans votre vie de tous les jours ? Cochez un chiffre entre 0 (pas du tout) et 10 (vraiment beaucoup)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

TOTAL SCORE TOTAL ICIQ (Questions 1+2+3)=...../21

4. Quand avez-vous des pertes d'urines ? (cochez les réponses qui s'appliquent à votre cas) :

- Vous ne perdez jamais d'urine
- Vous avez des pertes d'urines avant de pouvoir arriver aux toilettes
- Vous avez des pertes d'urines quand vous tousssez ou vous éternuez
- Vous avez des pertes d'urines quand vous dormez
- Vous avez des pertes d'urines quand vous avez une activité physique ou quand vous faites de l'exercice
- Vous avez des pertes d'urines quand vous avez fini d'uriner et êtes rhabillé
- Vous avez des pertes d'urines sans cause apparente
- Vous avez des pertes d'urine tous le temps

Score USP

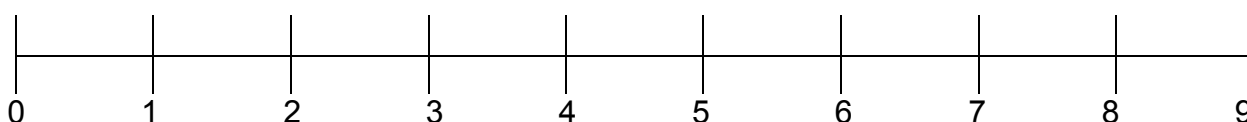
Il peut vous arriver d'avoir des fuites d'urine lors de certains **efforts physiques**, soit **importants** (tels qu'une pratique sportive ou une quinte de toux violente), soit **modérées** (tels que monter ou descendre les escaliers ou encore **légers** (tels que la marche ou un changement de position).

Durant les 4 dernières semaines, pouvez-vous préciser le nombre de fois par semaine ou vous avez eu des fuites au cours d'efforts physiques (Cocher une case pour chacune des lignes 1a, 1b, et 1c.) :

	Jamais de fuite d'urine	Moins d'une fuite d'urine par semaine	Plusieurs fuites d'urine par semaine	Plusieurs fuites d'urine par jour.
1a . lors des efforts physiques importants tels qu'une pratique sportive ou une quinte de toux violente	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
1 b. lors des efforts physiques modérés tels que monter ou descendre les escaliers	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
1c. lors des efforts physiques légers tels que la marche ou un changement de position	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Partie réservée au médecin : reporter sur l'échelle ci-dessous la somme des items 1a, 1b, 1c

SCORE « INCONTINENCE URINAIRE A L'EFFORT



Durant ces 4 dernières semaines et dans les conditions habituelles de vos activités sociales, professionnelles ou familiales :

2 – Combien de fois par semaine avez-vous dû vous précipiter aux toilettes pour uriner en raison d'un besoin urgent ?

<input type="checkbox"/> ₀ Jamais	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une fois par semaine	<input type="checkbox"/> ₂ Plusieurs fois par semaine	<input type="checkbox"/> ₃ Plusieurs fois par jour
-------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

3 – Quand vous êtes pris par un besoin urgent d'uriner, combien de minutes en moyenne pouvez-vous vous retenir ?

<input type="checkbox"/> ₀ Plus de 15 mn	<input type="checkbox"/> ₁ de 6 à 15 mn	<input type="checkbox"/> ₂ de 1 à 5 mn	<input type="checkbox"/> ₃ Moins de 1 mn
--------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

4 – Combien de fois par semaine avez-vous eu une fuite d'urine précédée d'un besoin urgent d'uriner que vous n'avez pas pu contrôler ?

<input type="checkbox"/> ₀ Jamais	<input type="checkbox"/> ₁ Moins d'une fois par semaine	<input type="checkbox"/> ₂ Plusieurs fois par semaine	<input type="checkbox"/> ₃ Plusieurs fois par jour
-------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

4 bis – Dans ces circonstances, quel type de fuites avez-vous ?

<input type="checkbox"/> ₀ Pas de fuites dans cette circonstance	<input type="checkbox"/> ₁ quelques gouttes	<input type="checkbox"/> ₂ fuites en petites quantités	<input type="checkbox"/> ₃ fuites inondantes
--------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------

Durant ces 4 dernières semaines et dans les conditions habituelles de vos activités sociales, professionnelles ou familiales :

5 – Pendant la journée, quel est le temps habituel espaçant deux mictions (action d'uriner ?)

<input type="checkbox"/> ₀ Deux heures ou plus	<input type="checkbox"/> ₁ Entre 1 h et 2 h	<input type="checkbox"/> ₂ entre 30 mn et 1 h	<input type="checkbox"/> ₃ moins de 30 mn
--------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

6 – Combien de fois en moyenne avez-vous été réveillée la nuit par un besoin d'uriner ?

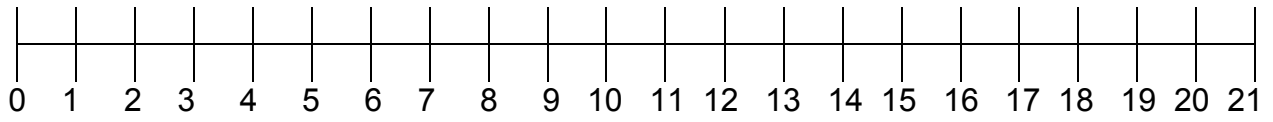
<input type="checkbox"/> ₀ 0 ou 1 fois	<input type="checkbox"/> ₁ 2 fois	<input type="checkbox"/> ₂ 3 ou 4 fois	<input type="checkbox"/> ₃ plus de 4 fois
------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

7 – Combien de fois par semaine avez-vous eu une fuite d'urine en dormant ou vous êtes-vous réveillée(e) mouillée(e)

<input type="checkbox"/> ₀ Jamais	<input type="checkbox"/> ₁ moins d'une fois Par semaine	<input type="checkbox"/> ₂ plusieurs fois par semaine	<input type="checkbox"/> ₃ plusieurs fois par jour
-------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

Partie réservée au médecin : reporter sur l'échelle –ci-dessous la somme des items 2+3+4+4bis+5+6+7

SCORE « HYPERACTIVITE VESICALE »



Durant ces 4 dernières semaines et dans les conditions habituelles de vos activités sociales, professionnelles ou familiales :

8 – Comment décrivez-vous votre miction (action d’uriner) habituelle durant ces 4 dernières semaines ?

<input type="checkbox"/> ₀ Normale	<input type="checkbox"/> ₁ Nécessité de pousser avec muscles abdominaux (du ventre) ou miction penchée en avant (ou nécessitant un changement de position)	<input type="checkbox"/> ₂ Nécessité d’appuyer sur le bas ventre avec les mains	<input type="checkbox"/> ₃ Vidange par sonde urinaire
--------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

9 – En général, comment décririez-vous votre jet d’urine ?

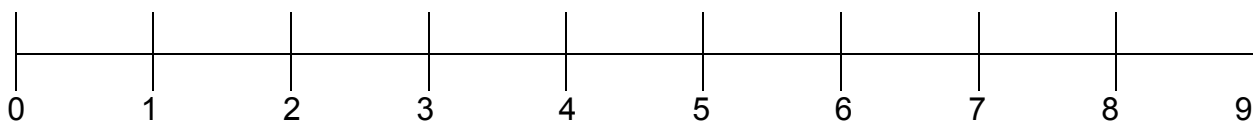
<input type="checkbox"/> ₀ Normal	<input type="checkbox"/> ₁ Jet faible	<input type="checkbox"/> ₂ Goutte à goutte	<input type="checkbox"/> ₃ Vidange par sonde urinaire
-------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

10 – En général, comment s’effectue votre miction (action d’uriner) ?

<input type="checkbox"/> ₀ Miction normale et rapide	<input type="checkbox"/> ₁ Miction difficile à débiter puis s’effectuant normalement	<input type="checkbox"/> ₁ Miction débutant facilement mais longue à terminer	<input type="checkbox"/> ₂ Miction très lente du début jusqu’à la fin	<input type="checkbox"/> ₃ Vidange par sonde urinaire
--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

Partie réservée au médecin : reporter sur l’échelle ci-dessous la somme des items 8+9+10

SCORE « DYSURIE »



Echelle Contilife

ECHELLE QUALITE DE VIE INCONTINENCE URINAIRE

ACTIVITES QUOTIDIENNES

Au cours des 4 dernières semaines, vos troubles urinaires vous ont-ils gêné :

1 – Lorsque vous étiez à l'extérieur de chez vous ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

2 - Lorsque vous conduisiez ou vous faisiez conduire ?

Non concerné pas du tout Un peu Moyennement beaucoup
 énormément

3 – Lorsque vous montiez ou descendiez les escaliers ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

4 – Pour faire les courses ou des achats ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

5 – Pour attendre, faire la queue (bus, cinéma, supermarché ?...)

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

Au cours des 4 dernières semaines, à cause de vos troubles urinaires, avec quelle fréquence :

6 – Avez-vous dû vous interrompre fréquemment pendant votre travail ou vos activités quotidiennes ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

Au cours des 4 dernières semaines, à cause de vos troubles urinaires, avec quelle fréquence :

7 – Vous êtes-vous réveillée mouillée ?

Jamais Rarement de temps en temps souvent en permanence

SITUATIONS D'EFFORT

Au cours des 4 dernières semaines, vos troubles urinaires vous ont-ils gênée :

8 – Pour soulever ou porter quelque chose de lourd ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

9 – Pour faire du sport (course à pied, danse, gymnastiques) ?

Non concerné pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

10 – Lorsque vous vous êtes mouchée ou que vous avez éternué ou toussé ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

11 – Lorsque vous avez eu un fou rire ?

Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

IMAGE DE SOI

Au cours des 4 dernières semaines, à cause de vos troubles urinaires, avec quelle fréquence :

12 – Vous êtes-vous sentie moins séduisante ?

Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

13 – Avez-vous craint de sentir mauvais ?

Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

14 – Avez-vous eu peur que les autres s'aperçoivent de vos troubles ?

Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

15 – Avez-vous peur de faire des taches chez les autres ou au travail ?

Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

16 – Avez-vous dû changer de tenue ?

Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

17 – Vous êtes vous sentie bien dans votre peau ?

Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

Au cours des 4 dernières semaines, à cause de vos troubles urinaires :

18 – avez-vous été gênée par le fait d’avoir à porter des protections ?

- Je ne porte jamais de protections
 pas du tout
 un peu
 moyennement
 beaucoup
 énormément

RETENTISSEMENT EMOTIONNEL

Au cours des 4 dernières semaines, à cause de vos troubles urinaires, avec quelle fréquence :

19 – Vous êtes vous sentie découragée ?

- Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

20- Avez-vous perdu patience ?

- Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

21 - La crainte d’avoir des troubles urinaires vous a-t-elle préoccupée ?

- Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

22 - Avez-vous eu l’impression de ne pas pouvoir maîtriser vos réactions ?

- Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

23 – Vos troubles ont-ils été une obsession, une hantise pour vous ?

- Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

24 – Avez-vous dû penser à emporter des protections avant de sortir ?

- Jamais rarement de temps en temps souvent en permanence

SEXUALITE

Au cours des 4 dernières semaines, à cause de vos troubles urinaires :

25 – Vous êtes vous sentie anxieuse à l’idée d’avoir des rapports sexuels ?

- Pas du tout Un peu Moyennement beaucoup énormément

26 – Avez-vous modifié votre comportement sexuel ?

non concerné Pas du tout un peu moyennement
beaucoup énormément

27 – Avez-vous craint d’avoir des fuites au cours des rapports sexuels ?

non concerné Pas du tout un peu moyennement
beaucoup énormément

QUALITE DE VIE GLOBALE

**28 - Compte tenu de vos troubles urinaires, comment évaluez-vous
actuellement votre qualité de vie ?**

Mauvaise

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

 Excellente

Catalogue mictionnel

Nom :

Prénom :

Madame,

Dans le but d'explorer vos troubles urinaires, nous vous demandons de remplir attentivement ce catalogue mictionnel. L'heure du lever et du coucher sont à indiquer pour chaque jour. Cet examen apporte des renseignements **essentiels** dans le suivi des troubles urinaires avant et après l'intervention. Pour cela, vous devez noter dans les tableaux suivants, pendant **3 jours consécutifs**, l'horaire de chacune de vos mictions aux toilettes **de jour comme de nuit** ainsi que le volume uriné **à chaque miction** (pour cela, vous devez uriner dans un **verre gradué** réservé à cet usage).

Par ailleurs, nous vous demandons de noter l'horaire des fuites urinaires éventuelles et de cocher par une croix la cause de la fuite. **Les deux pages suivantes constituent un exemple de catalogue mictionnel bien rempli.**

Nous vous remercions d'avance pour votre collaboration.

Date de remise : .../.../....

Jour n° -Date :

Heure lever :

Heure coucher :

A remplir en cas de miction normale aux toilettes

Période	Nombre de mictions	Heure	Volumes urinés (en millilitres)	Urgence de l'envie d'uriner (de + à +++)
Eveil	2 ^{ème} miction de la journée			
	3 ^{ème} miction de la journée			
	4 ^{ème} miction de la journée			
	5 ^{ème} miction de la journée			
	6 ^{ème} miction de la journée			
	7 ^{ème} miction de la journée			
	8 ^{ème} miction de la journée			
Nocturne	1 ^{ère} miction de la nuit			
	2 ^{ème} miction de la nuit			
	3 ^{ème} miction de la nuit			
	4 ^{ème} miction de la nuit			
	1 ^{ère} miction du réveil du jour 2			
Total				

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hunskaar S, Burgio K, Diokno A, Herzog AR, Hjalmas K, Lapitan MC. Epidemiology and natural history of urinary incontinence in women. *Urology*. 2003;**62**: 16-23.
- [2] Amarenco G, Arnould B, Carita P, Haab F, Labat JJ, Richard F. European psychometric validation of the CONTILIFE: a Quality of Life questionnaire for urinary incontinence. *Eur Urol*. 2003;**43**: 391-404.
- [3] DeLancey JO, Trowbridge ER, Miller JM, et al. Stress urinary incontinence: relative importance of urethral support and urethral closure pressure. *J Urol*. 2008;**179**: 2286-90; discussion 90.
- [4] Smith PP, van Leijsen SA, Heesakkers JP, Abrams P, Smith AR. Can we, and do we need to, define bladder neck hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012;**31**: 309-12.
- [5] Deffieux X, Hubeaux K, Amarenco G. [Female urinary stress incontinence: analysis of pathophysiological hypothesis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;**37**: 186-96.
- [6] Deffieux X, Hubeaux K, Faivre E, et al. Sacral reflexes and urinary incontinence in women: new concepts. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2009;**52**: 256-68.
- [7] Amarenco G, Ismael SS, Lagauche D, et al. Cough anal reflex: strict relationship between intravesical pressure and pelvic floor muscle electromyographic activity during cough. Urodynamic and electrophysiological study. *J Urol*. 2005;**173**: 149-52.
- [8] Deffieux X, Hubeaux K, Porcher R, Ismael SS, Raibaut P, Amarenco G. Pelvic floor muscle activity during coughing: altered pattern in women with stress urinary incontinence. *Urology*. 2007;**70**: 443-7; discussion 47-8.
- [9] Deffieux X, Hubeaux K, Dampousse M, et al. Perineal neuromuscular fatigue. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique*. 2006;**49**: 331-6, 413-7.
- [10] Hale DS, Benson JT, Brubaker L, Heidkamp MC, Russell B. Histologic analysis of needle biopsy of urethral sphincter from women with normal and stress incontinence with comparison of electromyographic findings. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;**180**: 342-8.
- [11] Haliloglu B, Karateke A, Coksuer H, Peker H, Cam C. The role of urethral hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency on the outcome of transobturator tape procedure: a prospective study with 2-year follow-up. *International urogynecology journal*. 2010;**21**: 173-8.
- [12] Nager CW, Sirls L, Litman HJ, et al. Baseline urodynamic predictors of treatment failure 1 year after mid urethral sling surgery. *J Urol*. 2011;**186**: 597-603.
- [13] Summitt RL, Jr., Bent AE, Ostergard DR, Harris TA. Stress incontinence and low urethral closure pressure. Correlation of preoperative urethral hypermobility with successful suburethral sling procedures. *The Journal of reproductive medicine*. 1990;**35**: 877-80.
- [14] Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. [EAU Guidelines on Urinary Incontinence]. *Actas Urol Esp*. 2011;**35**: 373-88.
- [15] Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;**29**: 213-40.

- [16] Costa P, Mottet N, Rabut B, Thuret R, Ben Naoum K, Wagner L. The use of an artificial urinary sphincter in women with type III incontinence and a negative Marshall test. *J Urol*. 2001;**165**: 1172-6.
- [17] Costa P, Mottet N, el Sandid M, Sahwi A, Navratil H. The artificial urinary sphincter AMS 800: our experience in women with or without uterine prolapse. *Acta Urol Belg*. 1995;**63**: 45-6.
- [18] Wilson TS, Lemack GE, Zimmern PE. Management of intrinsic sphincteric deficiency in women. *J Urol*. 2003;**169**: 1662-9.
- [19] Haab F, Zimmern PE, Leach GE. Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: recognition and management. *J Urol*. 1996;**156**: 3-17.
- [20] Costa P, Poinas G, Ben Naoum K, et al. Long-term results of artificial urinary sphincter for women with type III stress urinary incontinence. *Eur Urol*. 2013;**63**: 753-8.
- [21] Keegan PE, Atiemo K, Cody J, McClinton S, Pickard R. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD003881.
- [22] Kocjancic E, Crivellaro S, Smith JJ, 3rd, Ranzoni S, Bonvini D, Frea B. Adjustable continence therapy for treatment of recurrent female urinary incontinence. *J Endourol*. 2008;**22**: 1403-7.
- [23] Vayleux B, Luyckx F, Thelu S, et al. [Adjustable Continence Therapy in women, middle term follow-up and a new technique for balloon positioning]. *Prog Urol*. 2010;**20**: 520-6.
- [24] Wachter J, Henning A, Roehlich M, Marszalek M, Rauchenwald M, Madersbacher S. Adjustable continence therapy for female urinary incontinence: a minimally invasive option for difficult cases. *Urologia internationalis*. 2008;**81**: 160-6.
- [25] Chartier-Kastler E, Costa P, Ben Naoum K, Cour F, Le Normand L, Haab F. [French multicentre prospective study of the use of ACT balloons (Uromedica, Inc., Plymouth, Min, U.S.A.; Medtronic, Minneapolis, U.S.A.) for the treatment of female stress urinary incontinence]. *Prog Urol*. 2007;**17**: 1372-7.
- [26] Lose G, Sorensen HC, Axelsen SM, Falconer C, Lobodasch K, Safwat T. An open multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid(R)) for female stress and mixed urinary incontinence. *International urogynecology journal*. 2010;**21**: 1471-7.
- [27] Toozs-Hobson P, Al-Singary W, Fynes M, Tegerstedt G, Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid(R)) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *International urogynecology journal*. 2012.
- [28] Fong ED, Nitti VW. Review article: Mid-urethral synthetic slings for female stress urinary incontinence. *BJU Int*. 2010;**106**: 596-608.
- [29] Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Tension-free vaginal tape in the management of recurrent urodynamic stress incontinence after previous failed midurethral tape. *Eur Urol*. 2009;**55**: 1450-5.
- [30] Rezapour M, Falconer C, Ulmsten U. Tension-Free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD)--a long-term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;**12 Suppl 2**: S12-14.
- [31] Yiou R, Yoo JJ, Atala A. Restoration of functional motor units in a rat model of sphincter injury by muscle precursor cell autografts. *Transplantation*. 2003;**76**: 1053-60.
- [32] Yiou R, Dreyfus P, Chopin DK, Abbou CC, Lefaucheur JP. Muscle precursor cell autografting in a murine model of urethral sphincter injury. *BJU Int*. 2002;**89**: 298-302.
- [33] Jack GS, Almeida FG, Zhang R, Alfonso ZC, Zuk PA, Rodriguez LV. Processed lipoaspirate cells for tissue engineering of the lower urinary tract: implications for the treatment of stress urinary incontinence and bladder reconstruction. *J Urol*. 2005;**174**: 2041-5.

- [34] Zou XH, Zhi YL, Chen X, et al. Mesenchymal stem cell seeded knitted silk sling for the treatment of stress urinary incontinence. *Biomaterials*. 2010;**31**: 4872-9.
- [35] Collins CA, Olsen I, Zammit PS, et al. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell*. 2005;**122**: 289-301.
- [36] Montarras D, Morgan J, Collins C, et al. Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science*. 2005;**309**: 2064-7.
- [37] Smythe GM, Grounds MD. Exposure to tissue culture conditions can adversely affect myoblast behavior in vivo in whole muscle grafts: implications for myoblast transfer therapy. *Cell Transplant*. 2000;**9**: 379-93.
- [38] Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN, Partridge TA. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *J Cell Biol*. 1999;**144**: 1113-22.
- [39] Lecoecur C, Swieb S, Zini L, et al. Intraurethral transfer of satellite cells by myofiber implants results in the formation of innervated myotubes exerting tonic contractions. *J Urol*. 2007;**178**: 332-7.
- [40] Riviere C, Lecoecur C, Wilhelm C, et al. The MRI assessment of intraurethraly--delivered muscle precursor cells using anionic magnetic nanoparticles. *Biomaterials*. 2009;**30**: 6920-8.
- [41] Sumino Y, Hirata Y, Hanada M, Akita Y, Sato F, Mimata H. Long-term cryopreservation of pyramidalis muscle specimens as a source of striated muscle stem cells for treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence. *Prostate*. 2011;**71**: 1225-30.
- [42] English AW. Cytokines, growth factors and sprouting at the neuromuscular junction. *J Neurocytol*. 2003;**32**: 943-60.
- [43] Husmann I, Soulet L, Gautron J, Martelly I, Barritault D. Growth factors in skeletal muscle regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996;**7**: 249-58.
- [44] Yiou R, Lefaucheur JP, Atala A. The regeneration process of the striated urethral sphincter involves activation of intrinsic satellite cells. *Anat Embryol (Berl)*. 2003;**206**: 429-35.
- [45] Sharp NJ, Kornegay JN, Bartlett RJ, Hung WY, Dykstra MJ. Notexin-induced muscle injury in the dog. *J Neurol Sci*. 1993;**116**: 73-81.
- [46] Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA, et al. Standards of efficacy for evaluation of treatment outcomes in urinary incontinence: recommendations of the Urodynamic Society. *Neurourol Urodyn*. 1997;**16**: 145-7.
- [47] O'Sullivan R, Karantanis E, Stevermuer TL, Allen W, Moore KH. Definition of mild, moderate and severe incontinence on the 24-hour pad test. *Bjog*. 2004;**111**: 859-62.