

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 janvier 2011

CERIS 20 mg, comprimé enrobé
B/30 (CIP : 351 615-8)

Laboratoires ROTTAPHARM

chlorure de tropium

Liste I

Code ATC : G04BD09

Date de l'AMM (procédure nationale) : 28 juin 1999

Conditions de prise en charge : Sécurité Sociale (35%) – Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorure de trospium

1.2. Indication

« Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor). »

Cf Annexe

1.3. Posologie

« Un comprimé enrobé deux fois par jour (soit 40 mg de chlorure de trospium par jour).
Le comprimé enrobé doit être avalé entier avec un grand verre d'eau à jeun avant les repas.
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min/1,73 m²), la posologie recommandée est d'un comprimé enrobé par jour ou un jour sur deux (soit 20 mg de chlorure de trospium par jour ou un jour sur deux).
La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement (tous les 3 à 6 mois).
En l'absence de données disponibles, l'utilisation de ce produit est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G04	Médicaments urologiques
G04B	Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus
G04BD	Antispasmodiques urinaires
G04BD09	tropium

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres anticholinergiques :

- DITROPAN 5 mg, comprimé sécable et ses génériques (oxybutynine), indiqués dans « l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et la pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une instabilité idiopathique du détrusor ou d'atteintes vésicales neurogènes ».

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 18 mars 2009 (avis de renouvellement d'inscription) dans lequel un SMR modéré a été attribué.

- URISPAS 200 mg, comprimé pelliculé (flavoxate), indiqué dans « l'impériosité urinaire chez la femme avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort. »

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 28 mars 2001 (avis de réévaluation) dans lequel un SMR faible a été attribué.

- DETRUSITOL 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé (toltérodine), indiqués dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ». *Cette spécialité n'a jamais été évaluée par la Commission. Elle est commercialisée mais non remboursée.*

- VESICARE 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé (solifénacine) indiqués dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. » *Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 7 octobre 2009 (avis d'inscription) dans lequel un SMR modéré a été attribué.*

2.3. Traitements à même visée

Ce sont les traitements comportementaux, la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux), les traitements palliatifs (protections, poches collectrices...).

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 20 octobre 1999
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

CERIS a fait la preuve de son efficacité.

CERIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'oxybutynine.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 35%

La Commission disposait à l'époque de 2 études contrôlées versus oxybutynine. Elle avait jugé que « les résultats des essais ne permettaient pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 traitements. On tire d'une méta-analyse de 2 études de taille limitée une différence très faible de survenue d'effet indésirable sous trospium (69% des sujets) et sous oxybutynine (77% des patients). La pertinence clinique de cette différence n'est pas assurée. »

Avis de la Commission du 16 avril 2008
Renouvellement d'inscription

Le service médical rendu reste modéré.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La firme a déposé à l'appui de sa demande des données bibliographiques. Parmi ces données, ne seront prises en compte que les études publiées, postérieures au dernier avis de la Commission et réalisées dans le cadre des indications de l'AMM de CERIS.

Les données disponibles sont :

- une méta-analyse^{1,2} ayant comparé l'efficacité et la tolérance des traitements antimuscariniques versus placebo dans l'hyperactivité vésicale.
- Deux études cliniques réalisées aux USA³ ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'une spécialité à base de chlorure de trospium à libération prolongée et dosée à 60 mg en une prise par jour versus placebo dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. Ces études ont fait l'objet d'analyses dans des sous groupes de patients (patients âgés, polymédiqués...).
- une étude⁴ ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement anticholinergique par galantamine associé ou non à un traitement antimuscarinique par chlorure de trospium administré à la posologie de 45 à 60 mg par jour chez des patients âgés de plus de 65 ans ayant une maladie d'Alzheimer et/ou des symptômes d'hyperactivité vésicale.
- Une revue systématique⁵ des effets pharmacologiques, cliniques et de la tolérance du chlorure de trospium administré à la dose de 45 mg par jour.

Ces quatre études ne seront pas décrites dans ce document car le schéma posologique évalué ne correspond pas à celui de l'AMM octroyée en France pour la spécialité CERIS, dosée à 20 mg et dont la posologie est de 2 comprimés par jour.

- une étude de cohorte⁶ réalisée aux USA dont l'objectif était de déterminer les conséquences sur les fonctions cognitives et/ou les changements des activités quotidiennes chez des patients âgés de plus de 65 ans, traités soit par un anticholinergique et un inhibiteur de la cholinestérase soit uniquement par des inhibiteurs de la cholinestérase, résidant en maison de repos et bénéficiant du programme Indiana Medicaid.

Les anticholinergiques évalués dans cette étude étaient l'oxybutynine et la toltérodine. Le chlorure de trospium n'a pas été évalué, cette étude ne sera donc pas décrite. De plus, la transposabilité des données n'est pas assurée.

- Une étude pharmaco-épidémiologique⁷ sur la durée des traitements anticholinergiques à partir d'une base de données de prescription danoise de 1999 à 2006. Cette étude ne sera pas décrite du fait de la non transposabilité des données.
- Les données issues des Periodic Safety Update Reports (PSUR) couvrant la période du 27 décembre 2007 au 26 décembre 2009.
- Un rapport du CRPV d'Amiens rédigé en réponse à une demande de l'Afssaps (en date du 5 mars 2010) sur les effets neuropsychiatriques de CERIS depuis le début de sa commercialisation.

¹ Chapple C, et al, The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis, *European Urology* 48 (2005) 5–26

² Chapple et al. The Effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *European urology* 2008;54:543–62

³ Staskin DR, Rosenberg MT, Sand PK, Zinner NR, Dmochowski RR. Trospium chloride once daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomized, phase III trials. *Int. J. Clin. Pract.* December 2009, 63(12):1715-1723.

⁴ Isik AT, Celik T, Bozoglu E, Doruk H. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J. of Nut. Health & Aging*; 13(8): 672-676 - 2009.

⁵ Kelly Biastre and Thomas Burnakis. Trospium chlorure treatment of overactive bladder. *The annals of pharmacotherapy*. 2009 February, Volume 43, 283-295

⁶ Sink KM, Thomas J, Xu H, Craig B, Kritchevsky S, Sands PD. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 56:847-853, 2008

⁷ Brostrom S, Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. *Eur. J. Clin. Pharmacol* (2009) 65: 309-314

Il n'y a aucune donnée nouvelle versus traitement actif.

Seront présentées dans ce document :

- les données issues de la méta-analyse de Chapple,
- celles issues des PSUR,
- les conclusions du rapport du CRPV,
- Et à titre d'information, une étude à long terme versus traitement actif⁸ déjà disponible lors du précédent examen par la Commission de la transparence de la spécialité CERIS dans le cadre du renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et incluse dans la méta-analyse de Chapple pour laquelle une vérification de la prise en compte exhaustive de l'ensemble des études individuelles disponibles a été réalisée.

4.1. Résultats d'efficacité

La méta-analyse de Chapple⁵, qui a inclus 73 études, a comparé l'efficacité des traitements antimuscariniques versus placebo dans l'hyperactivité vésicale sur les critères suivants : absence d'incontinence, nombre d'épisodes d'urgenterie, fréquence des mictions. Cette méta-analyse comporte certains biais : non exhaustivité de la recherche des données, absence d'ajustement du fait des comparaisons multiples et de test d'hétérogénéité.

Le seul résultat disponible pour CERIS concerne le critère « absence d'incontinence » comparé à un placebo (RR=2,0 IC 95% [1,4 ; 2,9] p<0,01). Ce résultat est proche de celui observé pour les comparateurs⁹ (RR de 1,3 à 3,5; p<0,01).

L'étude Halaska⁸ randomisée 3 :1, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du cholure de trospium administré à la dose de 20 mg 2 fois par jour à celles de l'oxybutynine administrée à la posologie de 5 mg 2 fois par jour sur une durée de 52 semaines chez 357 patients atteints d'hyperactivité vésicale (267 dans le groupe chlorure de trospium, 90 dans le groupe oxybutynine) et âgés en moyenne de 53,7 ans.

Aucune hypothèse n'a été formulée. Aucun critère de jugement n'a été défini. L'analyse de l'efficacité et de la tolérance a été descriptive. Les résultats sont donc présentés à titre d'information mais aucune conclusion ne peut être tirée formellement.

En termes d'efficacité, les résultats, à 52 semaines, sont les suivants :

- sur le critère « épisodes d'incontinence par 24 h » : une diminution d'un épisode a été observée dans chaque groupe de traitement (à l'inclusion, il y avait 1,5 épisode dans le groupe chlorure de trospium, 2,1 épisodes dans le groupe oxybutynine)
- sur le critère « épisodes d'urgenterie par 24h » : il y a eu une diminution de 3,5 épisodes dans le groupe chlorure de trospium et de 3,6 dans le groupe oxybutynine (nombre d'épisodes à l'inclusion : 10,2 dans le groupe trospium, 11,0 dans le groupe oxybutynine)
- sur le critère « réduction moyenne du nombre de mictions par 24h » : il a été observé une réduction de 3,5 mictions par 24 h pour le chlorure de trospium et de 4,2 pour l'oxybutynine (nombre de mictions par 24 h à l'inclusion : 11,4 dans le groupe trospium, 12,5 dans le groupe oxybutynine).

⁸ Halaska M et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. World J Urol. 2003; 20(6):392-399

⁹ RR=1,51 IC 95% [1,26 ; 1,82] pour la solifénacine 5 mg, RR=1,60 IC 95% [1,34 ; 1,93] pour la solifénacine 10 mg et RR=3,53 IC 95% [1,94 ; 6,41] pour l'oxybutynine.

4.2. Données de tolérance

Compte tenu de son effet pharmacologique anticholinergique, une sécheresse buccale, une dyspepsie et une constipation peuvent apparaître au cours du traitement par chlorure de trospium.

4.2.1. issues de la méta-analyse de Chapple (2008)

L'effet indésirable décrit et le plus rapporté a été la sécheresse buccale (29,6% des patients traités par anticholinergiques, 7,9% des patients sous placebo).

Tableau 3. Événements indésirables des anti-muscariniques comparés au placebo

	Trospium 40 mg/j versus placebo	Oxybutynine 5 mg/j versus placebo	Oxybutynine 7.5-10 mg /j versus placebo	Oxybutynine 15 mg /j versus placebo	Oxybutynine 20 mg /j versus placebo	Solifenacine 5 mg/j versus placebo	Solifenacine 10 mg/j versus placebo
Tout effet Indésirable	RR=1.30 [1.15; 1.45] P<0.01 N=1 409		RR=1.72 [1.38; 2.14] P<0.01 N=289	RR=1.29 [1.19; 1.40] P<0.01 N=748		RR=1.23 [1.10; 1.37] P<0.01 N=1 230	RR=1.32 [1.06; 1.66] P=0.02 N=488
Sécheresse buccale (toute sévérité)	RR=3.17 [2.37; 4.24] P<0.01 N=1 389	RR=1.08 [0.90; 1.29] P NS N=57	RR=2.96 [2.46; 3.55] P<0.01 N=923	RR=4.42 [3.53; 5.53] P<0.01 N=1 006	RR=2.9 [1.73; 4.87] P<0.01 N=62	RR=3.32 [2.55; 4.32] P<0.01 N=3 691	RR=5.90 [4.59; 7.59] P<0.01 N=2 951
Arrêts de traitement pour effet indésirable	RR=1.27 [0.86 – 1.88] P NS N=1 490	RR=1.5 [0.27 – 8.34] P NS N=60	RR=1.91 [1.189 – 3.1] P=0.01 N=488	RR=1.89 [1.23 – 2.9] P<0.01 N=743		RR=1.16 [0.79 – 1.72] P NS N=3575	RR=1.53 [1.02 – 2.3] P=0.04 N=2 689

Aucune différence n'a été observée entre les traitements anticholinergiques et le placebo en termes de survenue d'événements indésirables sérieux ou de pourcentage de patients ayant arrêté le traitement, quelque soit la cause.

Les arrêts de traitements pour effets indésirables ont été significativement plus importants sous oxybutynine (administré à une posologie de 7,5, 10 ou 15 mg par jour) que sous placebo (RR=1,33 IC 95% [1,01 ; 1,76], p=0,04).

Cette méta-analyse, qui a comparé la tolérance des traitements antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale^{10, 11}, suggère une meilleure tolérance de la solifénacine par rapport à l'oxybutynine. En effet, les arrêts de traitement pour effets indésirables lors des études randomisées versus placebo avec la solifénacine plaident en faveur d'une tolérance meilleure de la solifénacine lorsqu'on la compare indirectement à l'oxybutynine (RR = 1,53 [1,02 ; 2,3], p=0,04 pour la solifénacine 10 mg ; RR = 1,91 [1,18 ; 3,1], p=0,01 pour des posologies d'oxybutynine de 7,5 à 10 mg par jour, RR = 1,89 [1,23 ; 2,9], p<0,01 pour une posologie de 15 mg d'oxybutynine). Ce n'est pas le cas pour le chlorure de trospium pour lequel aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les arrêts de traitement pour effets indésirables lors des études randomisées versus placebo.

¹⁰ Chapple C, et al, The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis, European Urology 48 (2005) 5–26

¹¹ Chapple et al. The Effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. European urology 2008;54:543–62

4.2.2 issues de l'analyse des PSUR

L'analyse des données du dernier PSUR international (couvrant la période décembre 2007 – décembre 2009) de CERIS est en accord avec l'information sur la tolérance tel qu'elle figure dans l'AMM actuelle.

Néanmoins, au cours de cette période, il a été observé 43 événements indésirables, dont 10 étaient graves et attendus, 14 non graves et inattendus, 19 graves et inattendus. Parmi ces 19 événements graves et inattendus, 7 ont été considérés comme possiblement liés au traitement par chlorure de trospium. Ces événements ont été d'ordre cutané (un cas de syndrome de Stevens-Johnson, un cas de purpura d'Henoch-Schoenlein), psychiatrique (deux cas de confusion mentale), neurologique (un cas de myasthénie), oculaire et rénal (un cas de rétention urinaire).

4.2.3 issues du rapport du CRPV d'Amiens

Suite à la notification d'un cas de confusion mentale sous CERIS, l'Afssaps a souhaité harmoniser la rubrique 4.8. *Effets indésirables* du RCP de CERIS avec celle des autres médicaments anticholinergiques et plus particulièrement en ce qui concerne les effets centraux (confusion, hallucinations, agitation). Pour CERIS, ne figuraient dans cette rubrique pour les effets indésirables relatifs au système nerveux central que « céphalées et vertiges ».

Un rapport a été demandé par l'Afssaps au CRPV d'Amiens dont la conclusion a été la suivante : « Il paraît important pour la bonne information des professionnels de santé que la mention des effets indésirables confusion, hallucinations, agitation figure dans le RCP de façon à ce que la survenue de ces effets soit rapportée comme possiblement liée à la prise du médicament et que son arrêt puisse être envisagé. En termes de fréquence, les données disponibles ne permettent que de parler de quelques rares cas rapportés (de fréquence non évaluable ou non déterminée).

Les informations concernant le caractère *a priori* très limité du passage à travers la barrière hémato-encéphalique sont recevables et pourraient figurer, après demande spécifique et expertise, à la rubrique « pharmacocinétique » du RCP.

Ce faible passage a été démontré sur des modèles expérimentaux, voire en situation clinique, mais ne correspondant pas à des patients très âgés avec de multiples pathologies associées, en particulier les insuffisants rénaux (en général, information manquante). Ces facteurs sont susceptibles d'altérer la barrière hémato-encéphalique et de la rendre particulièrement perméable y compris à des substances qui, dans les conditions normales, ne passent pas à travers celle-ci. »

4.2.4 issues de l'étude Halaska (analyse exploratoire)

A 26 et 52 semaines, un interrogatoire (sur la base d'une liste à 20 items) a été réalisé pour identifier les effets indésirables de type anti-cholinergiques (intensité notée d'après une échelle à 4 niveaux, de nulle à sévère).

A 1 an, la tolérance jugée par les médecins a été qualifiée de « bonne » pour 63% des patients sous chlorure de trospium et 42% des patients sous oxybutynine.

Des événements indésirables ont été observés chez 64,8% des patients traités par chlorure de trospium (173/267) et 76,7% des patients traités par oxybutynine (69/90). Les principaux événements indésirables ont été sécheresse buccale (33% des patients sous chlorure de trospium, 50% sous oxybutynine).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 25% des patients traités par chlorure de trospium (n=67) et 26,7% des patients traités par oxybutynine (n=24). Aucune information quant à ces effets indésirables n'est disponible.

Le temps de survenue d'un effet indésirable et le risque de survenue d'un événement indésirable par patient par semaine a été analysé. Pour ce résultat, il est présenté un risque relatif avec une valeur de « p » seulement pour le temps de survenue d'un effet indésirable sans intervalle de confiance. Il n'y a pas d'information quant à la méthode d'analyse de ces critères.

4.3. Conclusion

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, on ne dispose pas de nouvelles études cliniques mais la taille d'effet de l'ensemble des anticholinergiques est modeste dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Le principal événement indésirable retrouvé dans les données de la littérature (correspondant à celui des antimuscariniques et dose-dépendant) est la sécheresse buccale. Les résultats de la méta-analyse de Chapple, qui a comparé la tolérance des traitements antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale, ne permettent pas de conclure à une meilleure tolérance du chlorure de trospium par rapport aux autres antimuscariniques.

La Commission ne dispose d'aucune étude nouvelle postérieure à sa dernière évaluation comparant directement CERIS à un autre traitement médicamenteux. Aucun ne peut être recommandé préférentiellement.

Les conclusions que l'on peut tirer des comparaisons directes avec l'oxybutinine et indirectes avec la solifénacine sont peu informatives pour des raisons méthodologiques. D'après les données de la littérature et l'expérience clinique, CERIS serait équivalent à la solifénacine (VESICARE) et à l'oxybutynine (DITROPAN) en termes d'efficacité. En ce qui concerne les effets indésirables de type centraux les comparaisons indirectes ne permettent pas de conclure au bénéfice de l'une ou l'autre des molécules. Cependant, d'après l'expérience clinique, les spécialités CERIS et VESICARE semblent être associées à une meilleure tolérance que DITROPAN.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrépessible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée.

L'hyperactivité vésicale est une affection qui entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et une évolution possible vers un handicap social.

CERIS entre dans le cadre du traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CERIS est moyen, comme pour l'ensemble des anticholinergiques ayant la même indication.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'hyperactivité vésicale est faible.

Le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert, compte tenu notamment :

- d'une efficacité modeste des médicaments anti-cholinergiques et de leurs effets indésirables qui peuvent conduire à des arrêts de traitement ;
- du fait que les alternatives non médicamenteuses ne sont pas envisageables chez certains patients.

Au vu des données disponibles, il n'y a pas d'impact populationnel supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie avec la spécialité CERIS par rapport aux autres traitements anti-cholinergiques.

CERIS n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin thérapeutique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'y a pas d'intérêt de santé publique rendu pour la spécialité CERIS.

Le service médical rendu par CERIS est modéré.

5.2. Réévaluation de l'Amélioration du service médical rendu

Depuis la dernière évaluation de la Commission de la transparence, il n'y a pas de données permettant de conclure à une efficacité supérieure et/ou à une meilleure tolérance du chlorure de trospium (CERIS) par rapport à la solifénacine (VESICARE). En conséquence, la Commission de la transparence considère que CERIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VESICARE chez les patients ayant une hyperactivité vésicale.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{12, 13}

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité.

Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) et la rééducation périnéo-sphinctérienne sont recommandés (grade C). Ces différentes modalités peuvent être associées afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales. Elles peuvent être proposées en première intention.

Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut également être proposé en première intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation (grade B).

Il est prescrit :

- après élimination d'une infection urinaire et d'une rétention urinaire ;
- en l'absence de contre-indications à l'utilisation des anticholinergiques et en l'absence d'un traitement par anticholinestérasiques déjà en cours.

Il peut être associé à la tenue d'un calendrier mictionnel et à des mesures éducatives (répartition des boissons dans la journée, adaptation des horaires de prise des médicaments diurétiques).

L'oxybutynine ou la toltérodine ou le chlorure de trospium sont recommandés (grade B). Ils ont montré une efficacité modérée, mais significativement supérieure à un placebo pour faire disparaître ou soulager l'incontinence urinaire par impériosité (diminution moyenne d'environ 1 épisode d'incontinence urinaire par période de 48 heures). Il est probable que la toltérodine et le chlorure de trospium soient mieux tolérés que l'oxybutynine mais cette probabilité n'est pas étayée par des données suffisamment robustes sur le plan méthodologique.

Compte tenu du risque de rétention vésicale sous oxybutine, toltérodine et chlorure de trospium, il est recommandé de surveiller l'apparition d'un globe vésical, surtout chez les patients âgés fragilisés. Si un traitement par anticholinergique est envisagé, les patients doivent être prévenus des effets secondaires (sécheresse buccale, constipation, troubles cognitifs), du délai d'apparition de l'efficacité maximale (qui peut aller jusqu'à 5 à 8 semaines) et de la nécessité de consulter en l'absence d'efficacité après ce délai (surtout s'il s'agit d'un traitement anticholinergique « d'épreuve » prescrit sans bilan urodynamique préalable) ou en cas d'infection urinaire ou de difficultés à uriner.

Ces recommandations antérieures à l'AMM de VESICARE ne citent donc pas la solifénacine comme traitement de l'incontinence urinaire.

Comme VESICARE, CERIS constitue une option thérapeutique dans la prise en charge de l'incontinence urinaire et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

¹² Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Services des recommandations professionnelles Mai 2003 ; 136 p.

¹³ Pr François Haab (Université Paris VI, Hôpital Tenon, Paris). Rapport sur le thème de l'incontinence urinaire remis à Mr Philippe Bas (Ministère de la Santé et des Solidarités). Avril 2007

5.4. Population cible

La population cible correspond à l'ensemble des patients adultes ayant une hyperactivité vésicale.

Selon une étude européenne¹⁴ (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Espagne), la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 16,6% dans la population âgée de plus de 40 ans. En France, la prévalence dans cette population¹⁵ serait de 12%, soit environ 3,8 millions de personnes atteintes.

La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2,3 millions de patients.

Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne, seulement 27% ayant eu recours aux soins, étaient sous traitement médicamenteux.

En appliquant ces résultats à la population française, la population susceptible d'être traitée par médicament pour hyperactivité vésicale serait de l'ordre de 625 000 patients.

¹⁴ Milsom et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001 ; 87 : 760-766.

¹⁵ Population âgée de 40 ans et plus au 1^{er} janvier 2010 : 32 122 030. INSEE pyramide des âges 2010

Annexe

quelques définitions¹⁶

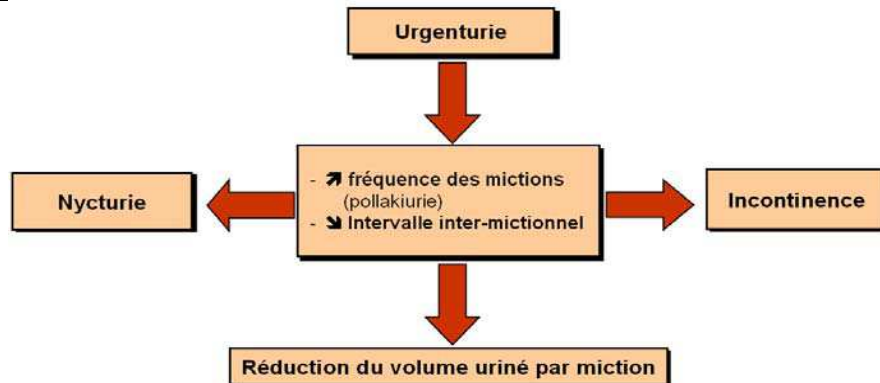
Hyperactivité vésicale : syndrome clinique caractérisé par une urgenturie, avec ou sans incontinence, le plus souvent associée à une pollakiurie et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes.

Pollakiurie : augmentation de la fréquence des mictions (généralement ≥ 8 mictions par 24h).

Urgenturie (anciennement impériosité) : désir soudain, impérieux et fréquemment irrépressible d'uriner.

Incontinence urinaire : perte d'urine soudaine et involontaire

Figure 1 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale



¹⁶ Haab et al. Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire : adaptation française de la terminologie de l'International Continence Society. Prog Urol 2004;14:1103-11