

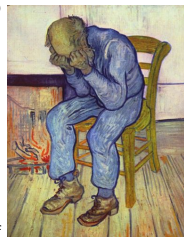
QUID 2014
Hyperactivité vésicale iatrogène
ANNECY, 21 Mars 2014

Stress, émotion et hyperactivité vésicale idiopathique

Jacques Kerdraon, Marylène Jousse

Le lien entre stress, émotion et HV est-il établi?


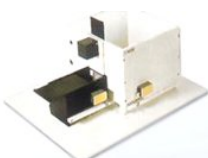
- Double définition physiologique et psychosociale du stress¹
 - Quels inducteurs (stressors)
 - Quels effets (Charge allostatique)
 - Etat de tension provoqué par une situation où l'on ne peut ni fuir ni attaquer (H.Laborit)
- Expression psychique (DSM-IV)
 - Etat inhabituel du sujet
 - Souffrance significative
 - Persistante
 - Présentant un impact fonctionnel significatif



¹Selye H. The Stress of Life. New York, NY: McGraw-Hill, 1976.

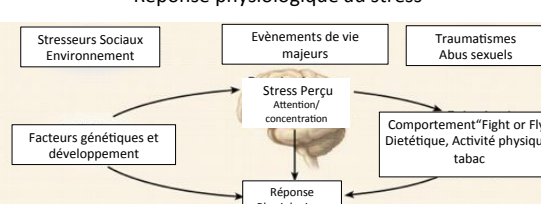
Critères d'évaluation du stress chronique

- Identification des inducteurs de stress (Stressors)
 - Biologiques:
 - Toxiques (Alcool, Substances psychoactives)
 - Diététiques (Caféine, Sucre)
 - Environnement
 - Isolement social
 - Contraintes physiques (Bruit, température)
 - Insécurité
 - Traumatismes psycho-émotionnels
- Echelles spécifiques de mesure du stress perçu:
 - Perceived Stress Scale^{1/} Echelle Toulousaine de stress
- Les modèles animaux de stress sont des modèles de dépression/anxiété
 - Défaite sociale
 - Réduction activité locomotrice
 - Privation sensorielle

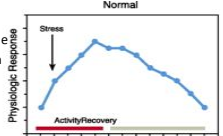



¹ Cohen S et al, J Health Soc Behav, 1983

Réponse physiologique au stress

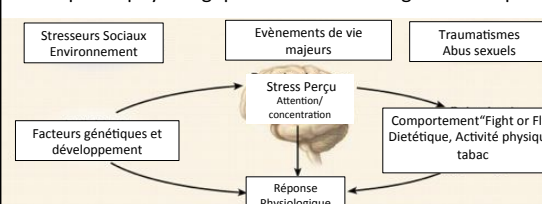
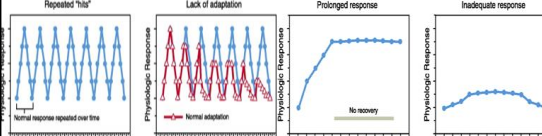


- Système nerveux autonome
- Système neuroendocrinien
- Système immunitaire



McEwen B S Physiol Rev 2007;87:873-904

Réponse physiologique au stress et charge allostatique

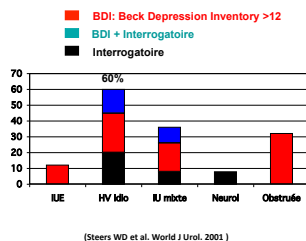



Des Hypothèses de départ

- L'HAV se distingue des autres maladies chroniques dans l'expression de troubles psycho-émotionnels.
- Il existe des déterminants spécifiques du psychisme (traitement des émotions, gestion du stress) propices à l'installation d'une HAV.
- Certains patients présentent une dysrégulation généralisée du contrôle psycho-émotionnel dont l'hyperactivité vésicale n'est qu'une des expressions.

Lien entre dépression et hyperactivité vésicale?

Etude	N	Age	p	95%CI
Zorn et al J Urol 1999	115	M=68	0,044	1,0-5,0
Black et al J Geront Biol 1998	258	Sup 65 ans	Inf. 001	1,46-2,59
Dugan et al 2000	668	Sup 60 ans	Inf 0,05	1,01-2,09



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

7

An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: Development of a psychological model

Sarah Perry^{1a}, Catherine W. McGrother² and Keith Turner³
 British Journal of Health Psychology (2006), 11, 463-482
 © 2006 The British Psychological Society

- Enquête prospective longitudinale questionnaire postal
- Age > 40ans, N=12568
- Suivi 1 an (Q1/V1)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Urinary symptom Questionnaire
- Hypothèses testées:
 1. Une minorité de patientes avec IHAV vont présenter des symptômes d'anxiété ou de dépression
 2. Les symptômes de dépression ou d'anxiété seront associés à des symptômes urinaires mais pas spécifiquement une IHAV.
 3. Le développement de symptômes dépressifs à 1 an est prédit par l'existence d'une IHAV
 4. Le développement de symptômes anxieux à 1 an est prédit par l'existence d'une IHAV
 5. Le développement d'une IHAV est prédit par des symptômes d'anxiété.

Measure	Question	Response categories
UI	Do you have such a strong desire to pass urine that you leak before reaching the toilet?	Several times a day Several times a week Several times a month Several times a year Never/ rarely
	Does any urine leak when you laugh, cough or exercise?	Several times a day Several times a week Several times a month Several times a year Never/ rarely
Frequency	During the daytime, how often do you usually go to the toilet to pass urine? About every:	Half hour 1 hour 2 hours 3 hours 4 hours Over 4 hours
	When you need to pass urine, how strong is the urge usually?	Strong Normal Weak Never have this sensation

An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: Development of a psychological model

Sarah Perry^{1a}, Catherine W. McGrother² and Keith Turner³
 British Journal of Health Psychology (2006), 11, 463-482
 © 2006 The British Psychological Society

Characteristic	Baseline sample N (%)	Women with UI N (%) (Exact N = 1861)	Women without UI N (%) (Exact N = 10272)
UI	1861 (15.5)	1236 (66.9)	625 (6.1)
SI	2141 (17.9)	1336 (72.5)	805 (7.8)
Urgency	791 (6.4)	488 (26.2)	302 (2.9)
Frequency	1058 (8.7)	462 (25.1)	586 (5.7)
Anxiety	4307 (35.3)	1228 (66.5)	3079 (30.0)
Anxiety score (HDR)	9.0 (4.2-9.9)	8.0 (4.2-11.0)	6.0 (4.2-9.9)
Depression	2325 (19.1)	481 (26.1)	1223 (11.9)
Depression score (HDR)	4.0 (2.2-7.0)	4.0 (2.2-7.0)	4.0 (2.2-7.0)
Anxiety and depression	1204 (10.0)	254 (13.7)	1230 (12.0)

	Odds ratio (95% confidence interval)	
	Anxiety (N = 4307)	Depression (N = 2325)
Age (increase in 1 year)	0.98 (0.97-0.99) p < .001	1.00
Long-term illness	No: 1.00 Yes: 1.42 (1.15-1.73) p < .001	No: 1.00 Yes: 2.71 (2.18-3.40) p < .001
UI	No: 1.00 Yes: 1.52 (1.17-1.96) p = .002	No: 1.00 Yes: 1.54 (1.16-2.04) p = .002
Frequency	No: 1.00 Yes: 1.58 (1.12-2.20) p = .007	No: 1.00 Yes: 1.58 (1.12-2.24) p = .01
Anxiety	No: 1.00 Yes: 1.10 (1.03-1.17) p < .001	No: 1.00 Yes: 1.13 (1.06-1.20) p < .001
Depression	No: 1.00 Yes: 2.22 (1.83-2.66) p < .001	No: 1.00 Yes: 1.36 (1.12-1.64) p = .002

Lien entre troubles thymiques et HV

- L'anxiété intervient comme risque et conséquence d'une hyperactivité vésicale
- L'IHAV est prédictive du développement de troubles anxieux et dépressifs mais pas l'IUE.
- Lien entre Dépression/Anxiété et Incontinence

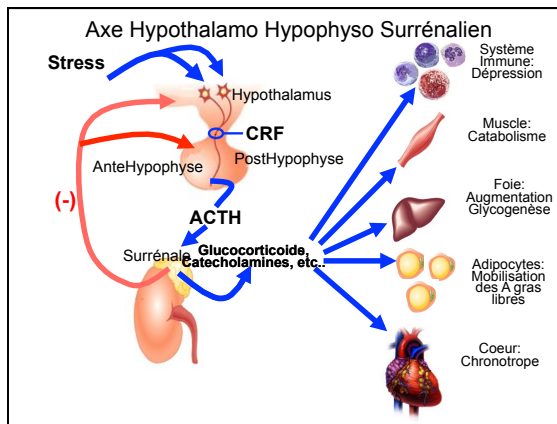
Experimental groups	Anxiety		Depression	
	+ association	No association	+ association	No association
Unspecified incontinence versus continent	MacCauley et al (1987), Timsit (1987)*		Chiverson et al (1996), Dugan et al (2000)*, Harzog et al (1988)*, MacCauley et al (1987), (1992)*, Timsit et al (1987)*, Vastar et al (1981)*, Vlasta et al (1995), Walters et al (1990)	Maggi et al (2001)*, Morris et al (1992)*
UI versus SI	Freeman et al (1985), MacCauley et al (1987)		Lagro-Janssen et al (1992), Norton et al (1990)	Zorn et al (1999)*, Freeman et al (1985), Méville et al (2002), Chiara et al (1998), MacCauley et al (1987), Walters et al (1990)

*Study includes men and women, other studies are women only

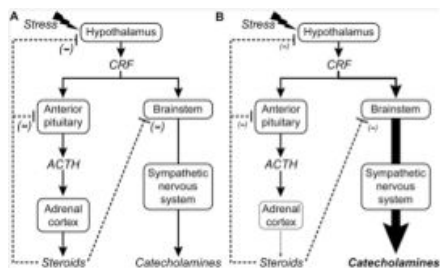
Un modèle animal d'hypersensibilisation viscérale induite par un stress psychologique

- Stress chronique génère une hypersensibilisation viscérale durable mais pas de modification durable de la nociception somatique¹
- Un stress social est en mesure d'induire une inflammation colique transitoire chez le rat naïf?
- Hypothèses physiopathologiques:
 - Un mécanisme périphérique: activation immuno stress induite de cytokines pro inflammatoires générant une sensibilisation périphérique des afférents
 - Un mécanisme central d'hypersensibilisation centrale au stress .
 - Médiation par le CRF(Corticotrophin Releasing Factor)
 - Structures cérébrales impliquées: le complexe amygdalien

(¹Bradesi et al, 2005, ²Santos J et al, 2001))



Modèle de cystite interstitielle induite par le stress chez le chat

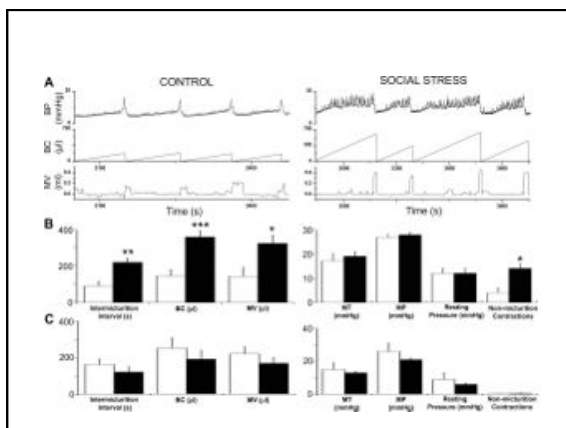
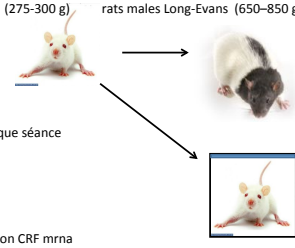


(Chew DJ et al, 2011)

Étude du stress social chez le rat sur le fonctionnement vésical

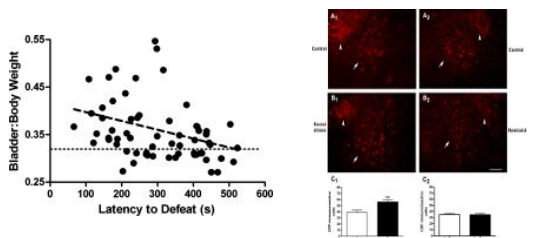
Social stress-induced bladder dysfunction : potential role of corticotropin-releasing factor
 Susan K. Wood, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009

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



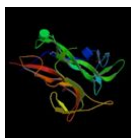
Résultats

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

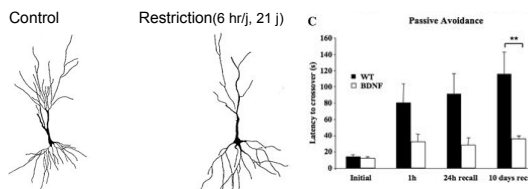


Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

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



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



Atrophie des branches apicales dendritiques des neurones pyramidaux CA3 de l'hippocampe → Déficit mémoire spatiale
 Même effets après élévation induite des glucocorticoïdes
 Les animaux transgéniques BDNF présentent un déficit mémoire Ct et Lg terme.

Magarinos and McEwen. Neuroscience (1998) Vol 89, p89-98

Effets des antidépresseurs sur la neuroplasticité ?

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

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

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

Malberg JE et al. J Neurosci. 2000 Dec 15;20(24):9104-10

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

Long-wang Wang · Xiao-min Han · Chao-hui Chen · Yao Xia · Bo-Hai Int Urol Nephrol (2014) 46:341-347

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

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

Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

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

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

Contrôle N=40
HAV N=37

- USS/IPSS

3 Mois
Réduction des apports
Mictions différées
Suppressions Caffeine, Sucre, Alcool

- USS
- Calendrier (Nbre Urgences)
- NGF/BDNF/GDNF

3 Mois
USS
Calendrier (Nbre Urgences)

- NGF/BDNF/GDNF

Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

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

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

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

Female healthy volunteers (n=20)
OAB patients (n=37)

Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

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

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

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

Baseline [n=37]
3 months [Lifestyle intervention] [n=24]
6 months [Antimuscarinic treatment] [n=21]

Urinary Neurotrophic Factors in Healthy Individuals and Patients with Overactive Bladder

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

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

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

$r = 0.736$
 $p < 0.001$

Thérapies non médicamenteuses de l'HV chez l'homme

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

En synthèse

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