

## **Les alternatives à la phénylpropanolamine dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à un dysfonctionnement du sphincter urétral.**

Un arrêté ministériel portant sur les médicaments contenant de la phénylpropanolamine a été récemment publié au Moniteur belge (A.M. du 27 juin 2002). Il y est stipulé que la délivrance des médicaments contenant de la phénylpropanolamine ou l'un de ses sels est suspendue pour une période d'un an à dater du 1<sup>er</sup> octobre 2002.

Cette nouvelle situation peut limiter le vétérinaire dans ses choix thérapeutiques visant à contrôler l'incontinence urinaire due à un dysfonctionnement du sphincter urétral, notamment chez la chienne ovariectomisée. Bien qu'il s'agisse d'une maladie multifactorielle, la baisse du taux d'œstrogènes semble, chez certains animaux, jouer un rôle important aboutissant à la diminution de la pression d'obturation, à l'atrophie de l'épithélium urétral, à la réduction de la fonction de stockage de la vessie et à l'atténuation de la sensibilité du sphincter à la stimulation adrénérgique.

L'administration de substances à activité oestrogénique est donc justifiée dans le traitement de l'incontinence urinaire due à une incompétence du sphincter urétral (SMI). Toutefois, chez le chat et le chien, les oestrogènes peuvent exercer une action toxique sur la moelle osseuse aboutissant à une aplasie médullaire. De la thrombocytopénie et une leucocytose précoces sont détectées lors du dépassement des doses thérapeutiques. Les oestrogènes sont aussi susceptibles d'entraîner une anémie normochrome et normocytaire. Lorsqu'elle est transitoire, la dépression de la moelle osseuse régresse dans les 30 à 40 jours suivant la dernière administration. Dans le cas contraire, elle progresse vers une anémie aplastique fatale. Des nausées, des vomissements et des saignements ont aussi été rapportés. De plus, les oestrogènes sont capables d'induire, à plus long terme, une hyperplasie endométriale kystique, des adénocarcinomes ovariens ainsi que des pyomètres dans les semaines qui suivent la thérapie selon le moment du cycle où ils sont injectés. Des signes d'œstrus, notamment un gonflement de la vulve, des pertes vaginales sanguinolentes et l'attraction des mâles sont le plus souvent associés à l'administration d'œstrogènes.

Pour répondre à cette indication particulière chez la chienne et réduire ces risques au maximum, une préparation à base d'estriol (Incurin<sup>®</sup>) a été mise sur le marché en médecine vétérinaire.

Jusqu'ici, la phénylpropanolamine était un traitement possible, hors RCP<sup>1</sup>, de l'incontinence liée à un dysfonctionnement du sphincter urétral (SMI<sup>2</sup>) et une alternative à

---

<sup>1</sup> RCP: *Résumé des Caractéristiques du Produit*

<sup>2</sup> SMI: *Sfincter Mechanism Incompetence*

l'hormonothérapie en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante. Par le biais de la stimulation, directe et indirecte, des récepteurs alpha-adrénergiques, ce principe actif renforce la fermeture du sphincter urétral. Les effets indésirables comme l'hypertension, la tachycardie, la nervosité et l'anorexie sont possibles. En médecine humaine, ils sont toujours redoutés et plus particulièrement les risques d'hémorragies cérébrales justifiant les décisions prises à l'égard de cette substance. Depuis l'interdiction de sa délivrance, le Centre Belge d'Information Thérapeutique a souvent été sollicité pour proposer d'autres solutions. Jusqu'ici, il n'en existe cependant pas d'évidentes qui pourraient donner les garanties d'efficacité et de sécurité au moins équivalentes à celles de la phénylpropanolamine.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier l'éphédrine, un autre agent alpha-adrénergique sympathicomimétique comme molécule de remplacement possible. Ce principe actif a été étudié expérimentalement chez la chienne ovariectomisée et présentant de l'incontinence urinaire suite à une insuffisance du sphincter urétral. Soixante quatre chiennes incontinentes ont été sélectionnées pour cet essai thérapeutique. Les délais d'apparition après la chirurgie étaient de 1 à 3 ans et les animaux étaient incontinents depuis une durée moyenne de 6 mois. Vingt-six de ces soixante quatre chiennes avaient bénéficiés d'une thérapie médicamenteuse (hormonale, homéopatique, antibiotique ou autre) dont l'efficacité avait été de courte durée, voire nulle. Après cet échec, deux groupes ont été constitués aléatoirement. Le premier groupe (n=30) a été traité avec de l'éphédrine alors que les animaux du second groupe (n=34) ont reçu de la phénylpropanolamine. L'éphédrine, administrée au départ à la dose de 1.2 à 1.7 mg/kg/jour pendant quatre jours et ensuite réduite jusqu'à la plus petite dose efficace, aurait fait ses preuves d'efficacité totale dans 70% des cas (guérison totale : 21 cas ; guérison partielle : 7 cas) contre 97% pour la phénylpropanolamine (guérison totale : 33 cas ; guérison partielle : 1 cas) avec un minimum d'effets secondaires. Le succès thérapeutique observé semble particulièrement élevé. Une entérite passagère (n=1), de la nervosité (n=4) et de l'apathie transitoire (n=3) ont été observés lors du traitement par l'éphédrine pendant une durée maximale de 6 jours. Une entérite et de la fatigue (n=2) ont été décrites suite à l'administration de phénylpropanolamine.

Ces résultats, encourageants, ne permettent pas de préconiser, sans aucune réserve, la mise en place d'un tel traitement notamment comme alternative à l'estriol qui reste actuellement le traitement de référence à instaurer en première ligne, du moins pour traiter les incontinenances hormonodépendantes. Toutefois un examen clinique et un contrôle hématologique annuel sont recommandés. L'expérience dont les résultats sont résumés ici ouvre des perspectives intéressantes mais est certainement insuffisante en regard des critères maintenant utilisés pour juger de l'efficacité et de la tolérance d'un médicament à usage vétérinaire. Les posologies restent très variables selon les sources. Dans la quatrième édition du Veterinary Drug Handbook de Donald C. Plumb, le sulfate d'éphédrine est préconisé dans le traitement de l'incontinence urétrale à la dose de 4 mg/kg PO toutes les 8 à 12h chez le chien ou encore à la dose de 5 à 15mg par chien PO toutes les 8 heures. Chez le chat, les doses de 2 à 4mg/kg PO toutes les 8 à 12h ou de 2 à 4 mg par chat PO toutes les 8h sont renseignées. Des effets secondaires comme l'hypertension, la tachycardie, l'agitation, l'anorexie et les hémorragies ne sont pas à exclure et l'efficacité reste à confirmer. L'éphédrine est contre-indiquée chez les animaux atteints d'insuffisance cardiaque et de troubles cardio-vasculaires et doit être employée avec beaucoup de précautions chez des sujets présentant un glaucome, une hypertrophie prostatique, de

l'hyperthyroïdisme ou un diabète sucré. De nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles, notamment avec les substances interférant avec le système neuro-végétatif. L'usage d'agonistes adrénergiques ou d'antagonistes cholinergiques risque de renforcer les effets de l'éphédrine. Il en est de même des antidépresseurs tricycliques, de la réserpine et des inhibiteurs des monoamine-oxydases dont l'emploi simultané doit être évité. L'effet hypertenseur semble pouvoir être renforcé par les A.I.N.S. L'alcalinisation des urines réduit l'élimination de l'éphédrine et peut conduire à un surdosage. Avant tout traitement, il est aussi nécessaire de s'assurer de l'absence d'anomalies morphologiques responsables de l'incontinence, comme par exemple des urètres ectopiques, particulièrement chez les jeunes animaux. Néanmoins, face à des cas pour lesquels aucune autre solution n'apparaît, le recours à l'éphédrine pourrait s'envisager, sous l'entière responsabilité du praticien.

---

D'après:

*Blendinger C., Blendinger K., Bostedt H. Die Harninkontinenz nach Kastration bei der Hündin. Tierärztl Prax , 1995, 23, 402-406.*

*Plumb D.C. Veterinary Drug Handbook (4e edition). Iowa State University Press, USA, 2002, 313-314; 327-329; 660- 601.*