

Les messages-clés

L'instauration du traitement de l'énucléose se fait après élimination d'une pathologie organique sous-jacente.

La prise en charge initiale repose avant tout sur des mesures éducatives et hygiéniques.

En cas d'échec de ces mesures, un traitement, soit médicamenteux, soit comportemental (système d'alarme), peut leur être associé. Le traitement est symptomatique.

Le traitement médicamenteux repose principalement sur une monothérapie à base de desmopressine par voie orale.

L'efficacité à long terme du traitement par les alarmes serait supérieure à celle de la desmopressine.

Cette mise au point ne concerne pas la prise en charge des autres troubles mictionnels de l'enfant.

Introduction

Des cas d'intoxication par l'eau ont été observés avec la desmopressine utilisée dans le traitement de l'énucléose nocturne, impliquant dans plus de 90% des cas, la voie endonasale.

Cette intoxication est le plus souvent liée à un surdosage qui peut s'observer :

- soit initialement, à l'instauration du traitement,*
- soit lors d'une augmentation de la posologie lorsque le traitement est jugé inefficace,*
- soit à l'occasion d'une manipulation inadaptée ou d'une inflammation nasale.*

L'absence de restriction hydrique ainsi que des facteurs de susceptibilité individuelle, notamment le jeune âge et le poids faible, pourraient également augmenter le risque d'hyponatrémie par dilution voire d'intoxication par l'eau.

A la lumière de ces nouvelles données, le rapport bénéfice/risque de la forme endonasale de la desmopressine dans l'indication « énucléose » a été jugé défavorable.

Cette indication a donc été supprimée pour la forme endonasale. Dans ce contexte, une réflexion a été menée pour faire le point sur le bon usage de la desmopressine par voie orale dont le bénéfice/risque a été jugé favorable et qui donc reste disponible dans cette indication.

Il est rappelé que l'énurésie nocturne est définie comme l'émission involontaire d'urines, à un âge où l'enfant est habituellement « sec » (au moins 5 ans ou niveau de développement équivalent), en l'absence de cause organique. L'énurésie nocturne est dite isolée lorsqu'elle n'est associée à aucun autre trouble (notamment miction impérieuse, fuite diurne, pollakiurie, dysurie).

L'énurésie nocturne isolée est un symptôme fréquent dont la prévalence à l'âge de 7 ans est estimée entre 6 et 10 %. La majorité des troubles s'améliore avec le temps : 15 % de guérison spontanée par an entre 5 et 10 ans.

Il n'y a pas d'indication thérapeutique chez l'enfant avant 6 ans.

Le point sur les traitements actuellement utilisés dans l'énurésie nocturne isolée

Le traitement médicamenteux de l'énurésie nocturne n'est pas systématique. *La prise en charge repose sur des mesures éducatives et hygiéniques.*

En cas de contrôle insuffisant par ces mesures, un traitement peut être associé :

- soit comportemental : systèmes d'alarme type « pipi-stop® ».
- soit médicamenteux : desmopressine, antidépresseurs tricycliques.

Les systèmes d'alarme

Leur activité repose sur la conduction électrique de l'urine. En cas de miction, ils émettent un signal qui doit être interrompu par l'enfant lui-même. Ils sont fondés sur l'anticipation et la prise de conscience du besoin (conditionnement). Il s'agit d'une thérapie comportementale, dont le principe est ancien¹. Ils ne sont pas abordés dans ce document.

La desmopressine

Cet analogue structural de l'hormone antidiurétique (ADH) agit sur la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur. Administré le soir, il permet de réduire le volume urinaire nocturne. La desmopressine est commercialisée sous le nom de Minirin®, comprimé et Minirinmelt®, lyophilisat oral, bientôt disponible en France. Les indications retenues par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché sont les suivantes :

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez le sujet âgé de plus de 6 ans et après élimination d'une pathologie organique sous jacente. La durée du traitement à dose minimale efficace détermi-

1- Evaluation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique : www.has.fr

minée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois.

- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.

Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine)

Certains antidépresseurs ont une indication pour le traitement de l'énurésie nocturne isolée chez l'enfant. Leur mode d'action est imperfectement connu. Ils agiraient en diminuant les contractions du détrusor et en renforçant le tonus du sphincter lisse urétral. En pratique, ils sont peu utilisés en France dans cette situation, en raison de leur marge thérapeutique étroite (toxicité notamment cardiaque). Ils sont réservés en dernière intention.

L'Oxybutynine n'a pas sa place dans le traitement de l'énurésie nocturne.

Prise en charge de l'énurésie nocturne isolée : avant d'initier le traitement

Il est rappelé que :

- l'énurésie est un symptôme et non une maladie ;
- elle est parfois plus mal vécue par la famille que par l'enfant lui-même ;
- elle peut avoir un impact psychologique, familial et social qui dans certains cas, peut requérir un avis psychothérapeutique afin de guider l'enfant et les parents pour le suivi ;
- la prise en charge doit impliquer l'enfant et les parents.

Il est recommandé :

- de confirmer le diagnostic en éliminant une pathologie organique sous-jacente (urologique, néphrologique ou neurologique) ;
- en cas de doute de demander un avis spécialisé.

Lorsque l'énurésie est confirmée, il est recommandé de :

- débuter la prise en charge par des méthodes éducatives comportementales : suppression des couches, gestion des draps mouillés avec les parents..., et établir un calendrier des nuits sèches ;
- restreindre l'apport hydrique en fin de journée.

En cas d'échec de ces mesures, un système d'alarme ou un traitement médicamenteux peut être associé.

Si un traitement par desmopressine est prescrit

Comment le mettre en route ?

Il est recommandé de débuter le traitement à base de desmopressine, par voie orale, à la dose de 0,2 mg/jour (120 µg/jour pour la forme lyophilisée) en une prise unique au coucher.

La desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal. En conséquence, la prescription doit toujours s'accompagner de mesures hygiéno-diététiques, pour limiter la rétention hydrique :

- limiter les apports hydriques : au minimum 1 heure avant et jusqu'à 8 heures après la prise de desmopressine ;
- ne pas boire la nuit.

La desmopressine ne doit jamais être prise de façon ponctuelle, ce qui exposerait à un risque majoré d'intoxication par l'eau. Il est recommandé d'anticiper les situations où un traitement est souhaité (par exemple séjour en collectivité), en débutant le traitement progressivement, au moins un mois avant le jour du départ.

Lors de la prescription, il est indispensable de bien expliquer ces recommandations à l'enfant ainsi qu'à l'entourage, y compris aux personnes en charge de la garde de l'enfant.

La prise du traitement doit se faire sous la surveillance d'un adulte.

Comment surveiller le traitement ?

Le suivi des patients nécessite une surveillance :

- en début de traitement,
- en cas d'augmentation de posologie.

Plus de 50 % des cas d'intoxication par l'eau observés avec les formes endonasales de desmopressine surviennent dans les 8 jours qui suivent le début ou l'augmentation du traitement et 25 % dans les 48 heures.

Les signes d'alarme d'une hyponatrémie par dilution sont :

- augmentation de poids supérieure à 5 % sur un délai court,
- fatigue inhabituelle,
- manque d'appétit avec nausées voire vomissements,
- céphalées accompagnées parfois de signes neurologiques traduisant un œdème cérébral : agitation, irritabilité, confusion mentale, somnolence, convulsions voire coma.

Ces signes peuvent ne pas être présents alors que l'hyponatrémie est installée. *Leur apparition impose l'arrêt du traitement et un avis spécialisé doit être demandé pour réaliser en urgence un bilan métabolique.*

Le traitement doit également être interrompu lors d'infections intercurrentes, qui peuvent se compliquer de troubles hydro-électrolytiques, en particulier : fièvre, gastroentérite, épisodes infectieux.

L'association à d'autres traitements médicamenteux, pouvant majorer le risque d'hyponatrémie, devra être prise en compte. La surveillance clinique et biologique devra être plus étroite/stricte en cas d'association aux médicaments suivants :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- carbamazépine,
- chlorpromazine.

Il est à noter que les antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, peuvent également entraîner une hyponatrémie.

Comment évaluer l'efficacité du traitement ?

La réponse au traitement s'évalue de la façon suivante :

- répondeurs complets : diminution du nombre de nuits mouillées > 90 % par rapport à la période avant traitement ;
- répondeurs partiels : diminution du nombre de nuits mouillées $\geq 50\%$ et $\leq 90\%$;
- non répondeurs : diminution du nombre de nuits mouillées $< 50\%$.

Le pourcentage de répondeurs (complets et partiels) sous traitement est compris entre 60 et 70 %. Le pourcentage de répondeurs complets est d'environ 30 %. La plupart des enfants rechute après l'arrêt du traitement.

En cas de réponse insuffisante, comment adapter le traitement ?

En cas de réponse insuffisante à la dose de 0,2 mg/jour (ou 120 µg/jour pour la forme lyophilisée), la posologie de desmopressine peut être augmentée progressivement par palier de 0,1 mg (60 µg) en respectant un intervalle d'au moins 1 semaine entre les paliers d'adaptation posologique, sans dépasser 0,4 mg/jour (ou 240 µg/jour) ; exceptionnellement jusqu'à 0,6 mg/jour (ou 360 µg/jour), en fonction de la réponse au traitement.

Le traitement sera poursuivi pendant 3 mois à la dose minimale efficace.

Quand et comment arrêter le traitement ?

En cas d'échec, le traitement peut être arrêté à tout moment.

En cas de réponse satisfaisante sous traitement, celui-ci doit être interrompu après 3 mois à dose minimale efficace, afin d'apprecier la capacité naturelle de l'enfant à se contrôler (normalisation du trouble sans traitement médicamenteux) :

- si l'enfant n'est plus énurétique, le traitement sera définitivement arrêté ;
- en cas de rechute, un traitement pourra éventuellement être à nouveau envisagé, soit par desmopressine, soit par système d'alarme, en respectant un délai d'au moins une semaine entre les 2 traitements.

Si le traitement par desmopressine est une nouvelle fois prescrit, il convient de respecter les mêmes règles d'initiation et d'arrêt du traitement (adaptation posologique, surveillance, durée) que lors de l'instauration initiale du traitement.

Que faire en cas d'échec ?

En cas d'échec de la desmopressine, un traitement par système d'alarme sera proposé s'il n'a pas déjà été utilisé.

En cas d'échec de la desmopressine, des systèmes d'alarme et de leur association, il est possible de prescrire un traitement avec des antidépresseurs tricycliques. Dans ce cas, le suivi du patient devra être effectué par un pédo-psychiatre ayant l'habitude de prescrire ces molécules chez l'enfant. Leur prescription doit prendre en compte l'ensemble du bénéfice attendu et des risques, et en particulier les risques de surdosage (cardiotoxicité). Il est rappelé que dans les études cliniques conduites chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs, il a été observé une augmentation du risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et de comportement hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère).

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts praticiens présidé par le docteur D. Armengaud (Paris) et composé de :

A. Arsan, J. Caron, A. Castot, A. Coquerel, N. Dumarcet, A. El Ghoneimi, K. Hider, C. Kreft-Jaïs,
B. de la Gastine, M.F. Le Heuzey, S. Nathanson, B. Porokhov, C. Rey-Quinio, M.H. Saïd, D. Vasmant, M.L. Veyries.

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 19 janvier 2006 présidée par le Pr D. Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet de l'Afssaps :

www.afssaps.sante.fr