

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 63

ETAT DE L'ART SUR LES NOUVEAUTES  
THERAPEUTIQUES DE LA CYSTITE INTERSTITIELLE  
(REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Amal MOKHTARI  
Née le 26 Septembre 1990 à Sidi Slimane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES** : Cystite interstitielle – Actualités thérapeutiques – Nouvelles recommandations –  
Pronostic.

JURY

<b>M. A. IKEN</b> Professeur d'Urologie		PRESIDENT
<b>Mr. A. JANANE</b> Professeur d'Urologie		RAPPORTEUR
<b>Mr. Y. SEKKACH</b> Professeur de Médecine Interne	}	JUGES
<b>Mr. M. OUKABLI</b> Professeur d'Anatomie Pathologique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie (mise en disponibilité)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio - Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo - Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo - Phtisiologie



## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

## Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

## Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

## Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

## PROFESSEURS AGREGES :

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

\**Enseignants Militaires*



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines





*Dédicaces*

*A ma très chère maman, Amina Zineddine*

*A la douceur incarnée , à la plus merveilleuse de toutes les mamans .*

*A la personne qui m'a tout donné sans compter, qui m'a comblé avec son affection et son amour inconditionnel ,qui m'a toujours épaulé et soutenu , tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de me pousser à l'avant .*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour. Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné. Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*Je t'aime maman*

## *A mon papa chéri ,Abdeslam MOKHTARI*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui a su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour. J'espère être la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerais d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement. Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*Je t'aime papa*

*A la mémoire de mes grands parents ,maternels et paternels*

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Puisse Dieu, le miséricordieux, vous accueillir dans son éternel paradis.

*A mon très cher grand frère Otman*

*Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.*

*Merci pour l'amour et le soutien que tu ne cesses de me donner, merci pour tes précieux conseils, ta présence, merci pour la personne que tu es.*

*Tu es pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance. A travers ce modeste travail, je te remercie et prie dieu le tout puissant qu'il te garde en bonne santé et te procure une longue vie .*

*A mes très chères sœurs*

*Fatimazahra la voix de la sagesse, Meriem la douce au coeur si  
grand et Zineb ma complice et confidente*

*Mes sœurs, amies, confidentes et conseillères*

*Vous avez toujours su me motiver, me remonter le moral et surtout  
m'accompagner dans toutes les étapes de la vie .*

*Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre  
dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années  
d'étude.*

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse  
et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et  
que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A mes chers neveux Massenssen, Ali, Adam , Kamil et Yazid*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,  
Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.*

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à  
votre tour vos vœux les plus chers.*

*A ma chère belle sœur Sofia et mon cher beau frère Youssef*

*Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour, et je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle.*

*A ma meilleure amie*

*Nassima Ouguerzi*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour toi.*

*Merci pour ta bonté, ta générosité, ta pureté d'âme, ton cœur d'enfant et ta présence dans les bons et les mauvais moments. Tu es bien plus qu'une amie pour moi.*

*Je te remercie de mettre tant d'effort, de tendresse et d'imagination dans notre amitié, de partager et d'incarner les meilleurs des souvenirs possibles.*

*Que Dieu tout puissant te protège et t'accorde une longue vie heureuse.*

*A ma très chère amie*

*Meriem Mouharir*

*Merci pour l'aura positive que tu ne cesses de me transmettre, pour ta présence quand j'en ai besoin .*

*Pour avoir toujours été à mon écoute et pour les agréables moments partagés ensemble. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Que Dieu tout puissant te protège et t'accorde une longue vie heureuse.*

*A mes ami(es)*

*Rim Laaboudi, Nezha Elbahaoui, Lina Mezni, Talal Grimi, Zineb Toulbi, Mohamed Alae Touzani, Youness Jebbour , Marouane Laghmich, Safaa Elouadghiri, Nezha El Kamel, Anass Cherki El Idrissi , Kacem Ait Ouaal*

*A Ma Deuxième famille ШЕРПА*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs, des frères et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de randonnées et d'escapades.*

*A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*A tous mes enseignants de l'école primaire, du collège et du lycée. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



*Remerciements*

*A Notre Maître et président de thèse*

*Monsieur IKEN Ali*

*Professeur d'urologie A au CHU Avicennes Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A Notre Maitre et Rapporteur de thèse*

*Monsieur JANANE Abdellatif*

*Professeur d'urologie de l'HMIMV Rabat*

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail avec patience et disponibilité. Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*

*A Notre Maître et juge de thèse*

*Monsieur SEKKACH Youssef*

*Professeur de médecine interne A à l'HMIMV Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger notre thèse. Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre. Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos respects les plus distingués.*

*A Notre Maître et juge de thèse*

*Monsieur OUKABLI Mohamed*

*Professeur d'anatomie pathologique à l'HMIMV Rabat*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect. Veuillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.*



*Liste des abréviations*

<b>AboBTXA</b>	: Abobotulinum A
<b>ACH</b>	: Anticholinergiques
<b>AFU</b>	: Association française d'urologie
<b>AG</b>	: Anesthésie générale
<b>AH</b>	: Acide Hyaluronique
<b>AL</b>	: Anesthésique local
<b>AMM</b>	: autorisation de mise sur le marché
<b>APF</b>	: Facteur antiprolifératif
<b>AUA</b>	: American Urological Association
<b>B3A</b>	: Bêta 3 agonistes
<b>BCG</b>	: Bacille de Calmette et Guérin
<b>BHC</b>	: Barrière hémato-encéphalique
<b>BK</b>	: Bacille de Koch
<b>CI</b>	: Cystite interstitielle
<b>CPPS</b>	: chronic pelvic pain syndrome
<b>CS</b>	: sulfate de chondroïtine
<b>CyA</b>	: Cyclosporine A
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>DMSO</b>	: Diméthyle-sulfoxyde
<b>DMSO2</b>	: Dimethyl sulfone
<b>EAU</b>	: European Association of Urology
<b>EAU</b>	: European association of urology

<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>ECR</b>	: Essai contrôlé randomisé
<b>EMDA</b>	: L'administration de médicaments électromoteurs
<b>ESSIC</b>	: European Society for the Study of Intersitial cystitis /Bladder pain syndrom
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
<b>GAG</b>	: Glycosaminoglycanes
<b>GR</b>	: grade de recommandation
<b>HB-EGF</b>	: Heparin Binding-Epidermal Growth Factor
<b>HBO</b>	: Oxygène hyperbare
<b>HD</b>	: Hydrodistension
<b>ICCTG</b>	: Interstitial Cystitis Clinical Trials Group
<b>IC-PBS</b>	: interstitial cystitis-painful bladder syndrome
<b>ICS</b>	: International Continence Society
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>KCL</b>	: Chlorure de Potassium
<b>LTD4</b>	: Le leucotriène D4
<b>MMF</b>	: mycophénolate mofétil
<b>MSM</b>	: methyl-sulfonyl-méthane
<b>NaCl</b>	: Chlorure de sodium
<b>Nd-YAG</b>	: neodymium-doped yttrium aluminium garnet

<b>NGF</b>	: Nerve Growth Factor Facteur de croissance des nerfs
<b>NIDDK</b>	: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>NMS</b>	: Neuromodulation sacrée
<b>NP</b>	: Niveau de Preuve
<b>PDE-5</b>	: Phosphodiesterase 5
<b>PPS</b>	: Pentosan polysulfate de sodium
<b>PSA</b>	: Prostate Specific Antigen
<b>RTX</b>	: résinifératoxine
<b>SDV</b>	: Syndrome douloureux vésical
<b>SLU</b>	: Sphincter lisse urétral
<b>TB-A</b>	: Toxine botulique A
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TENS</b>	: Neurostimulation électrique transcutanée
<b>TRPV</b>	: Transient Receptor Potential Vanilloid
<b>VAS</b>	: visual analogue scale ( Echelle visuelle analogique )
<b>YAG</b>	: yttrium aluminium garnet



*Liste des illustrations*

## Liste des figures

**Figure 1** : morphologie externe de la vessie avec situation et projection à l'état de réplétion et de vacuité

**Figure 2** : A : vue supéro latérale de la vessie B : vue antérieure avec la partie antérieure de la vessie enlevée

**Figure 3** : A-Dissection paramédiane (sagittale) chez l'homme

B-Dissection paramédiane (sagittale) chez la femme

**Figure 4** : les rapports anatomiques de la vessie A: chez la femme B : chez l'homme

**Figure 5** : vascularisation du pelvis chez la femme

**Figure 6** : vascularisation du pelvis chez l'homme

**Figure 7** : innervation de la vessie chez l'homme

**Figure 8** : innervation de la vessie

**Figure 9** : Histologie normale de la vessie

**Figure 10** : coupe histologique de l'urothélium montrant les différents types de cellules

**Figure 11** : coupe histologique de la muqueuse vésicale

**Figure 12** : coupe histologique montrant les différentes couches de la paroi vésicale

**Figure 13** : Courbe montrant la variation de la pression intravésicale en fonction du volume de remplissage

**Figure 14** : Courbe illustrant l'effet de la volonté sur la pression intra-vésicale sur 10 secondes

**Figure 15** : Schéma montrant le mécanisme vésical de clôture

**Figure 16** : Courbe montrant la phase d'évacuation de l'urine (miction)

**Figure 17** : Figure montrant les circuits I et II de Bradley

**Figure 18 :** Figure montrant les circuits III de Bradley

**Figure 19 :** Figure montrant les voies du contrôle nerveux autonome de l'appareil vésico-urétral

**Figure 20 :** Glomérulations après test d'hydrodistension

**Figure 21 :** aspect typique d'un ulcère de Hunner avant le test d'hydrodistension

**Figure 22 :** aspect cystoscopique d'une lésion de Hunner

**Figure 23 :** Mécanismes d'action des anticholinergiques

**Figure 24 :** Mécanisme d'action des bêta-3 agonistes

**Figure 25 :** A. injection de toxine en 30 points. B. variantes techniques

**Figure 26: Neurostimulation sacrée**

**Figure 27 :** neuromodulation du nerf tibial postérieur

**Figure 28 :** Proposition d'algorithme thérapeutique de la CI/SDV

**Figure 29 :** Etiologies de la cystite interstitielle/SDV

**Figure 30 :** cellule mastocytaire avant et après dégranulation

**Figure 31:** Proposition d'arbre décisionnel de prise en charge pour le traitement du syndrome de la cystite interstitielle / syndrome douloureux vésical

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Scores d'O'Leary-Sant

**Tableau 2** : Lésions vésicales observées à l'issue du test d'hydrodistnsion

**Tableau 3** : Sous-groupes du syndrome de la douleur vésicale en fonction du résultat de la biopsie vésicale et du test d'hydrodistension, selon la proposition de l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), 2008

**Tableau 4** : Critères d'inclusion et d'exclusion du National Institute of Health (NIH) 1987

**Tableau 5** : Résumé des recommandations diagnostiques de la cystite interstitielle selon l'ESSIC

**Tableau 6** : Diagnostics différentiels et moyens d'exclusion, selon l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), 2016

**Tableau 7** : listes des divers groupes d'aliments et de boissons

**Tableau 8** : Résumé des données de la littérature sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical

**Tableau 9** : Résumé des recommandations sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical

**Tableau 10** : Médicaments ayant montré une efficacité dans la CI/SDV selon l'AFU

**Tableau 11** : Tableau montrant le Classement de l'AUA pour les thérapies d'instillation vésicale

**Tableau 12** : différentes modalités thérapeutiques dans la CI/SDV

**Tableau 13** : Critères 1998-2018 NIH pour le diagnostic de la cystite interstitielle

**Tableau 14** : prévalence de la CI/SDV par 100.000 femmes selon les différentes études

**Tableau 15** : Résumé des doses suggérées pour chaque option de traitement discutée



*Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappels</b> .....	4
Rappel anatomique .....	5
1-Situation .....	7
2-Rapports .....	9
a- Face supérieure .....	9
b-Face antéro-inferieure .....	9
c-La face postéro-inferieure .....	9
3-Vascularisation de la vessie .....	12
a-Vascularisation artérielle .....	12
b-Vascularisation veineuse .....	13
c-Vascularisation lymphatique.....	14
4-Innervation de la vessie .....	15
a-Innervation sensitive .....	15
b-Innervation motrice somatique .....	15
c-Innervation motrice végétative .....	16
Rappel histologique .....	19
1-L'urothélium .....	20
2-Le chorion ou lamina propria.....	21
3-Le plan musculaire (le détrusor) .....	22
4-L'adventice .....	22
Rappel physiologique .....	24
I. Phénomènes mécaniques de la continence urinaire et de la miction.....	24
A- Phase de remplissage.....	24
B- Phase de continence.....	27
C- Phase d'évacuation .....	28
II. Innervation et contrôle neurologique des fonctions vésico-sphinctériennes ...	30

A-Organisation des circuits neurologiques .....	30
1- Premier circuit .....	30
2- Deuxième circuit.....	30
3- Troisième circuit.....	32
4- Quatrième circuit .....	32
B- Le contrôle nerveux autonome.....	33
1- Système parasympathique .....	33
2- Système orthosympathique .....	33
C- Les réflexes mictionnels .....	34
Diagnostic positif.....	35
I-Clinique .....	37
1-interrogatoire .....	37
2-Examen clinique .....	40
II-Paraclinique .....	41
1-ECBU .....	41
2- Marqueurs urinaires .....	41
3- Radiologie .....	42
4-Bilan urodynamique .....	42
5- La cystoscopie et le test d'hydrodistension .....	43
6-Test au KCL .....	47
III-Critères diagnostiques.....	48
1-Critères de l'Institut National du Diabète ,des maladies Digestives et Rénales (NIDDK) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) ....	48
2-Critères des Instituts Nationaux de Santé NIH (National Institutes of Health) .	49
3-Critères de la Société Européenne de l'étude de la Cystite Interstitielle ESSIC(l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis).....	50
<b>Diagnostic différentiel</b> .....	54
Carcinome in situ .....	56

Dysplasie vésicale .....	56
Cystite tuberculeuse .....	56
Cystite radique .....	57
<b>Arsenal thérapeutique .....</b>	<b>58</b>
A-Objectifs .....	59
B -Moyens .....	60
I-Traitement préventif .....	60
1. Diététique et hygiène de vie .....	60
2. prise en charge psychologique .....	62
3-La thérapie comportementale .....	62
II-Traitements oraux .....	64
1-Pentosan polysulfate de sodium (Elmiron®) .....	64
2-Les antihistaminiques .....	65
2-1 –L’hydroxyzine (Atarax*) .....	66
2-2- La cimétidine :(TAGAMET*) .....	66
3-Anticholinergiques .....	67
4-Antidépresseurs .....	71
5-Les antiépileptiques : A visée antalgique centrale ( analgésiques centraux) ..	72
6-Les Immunosuppresseurs .....	72
6-1 Azathioprine .....	72
6-2 Méthotrexate .....	73
6.3-Ciclosporine A .....	73
7-Antagonistes des récepteurs de leukotriène D ( LTD4) .....	74
8-Suplatast .....	74
9-Quercetin (CystaQ, Cystoprotek) .....	74
10-L-Arginine .....	75
11-Corticothérapie orale .....	76
12-Inhibiteurs calciques .....	76

13-Le nalméfène .....	76
14. Antalgiques .....	77
15- Les bêta-3 agonistes (B3A) .....	78
16-Antibiotiques .....	81
17-Hormonothérapie locale (vaginale) par estrogènes .....	82
18- Synthèse des traitements par voie orale .....	82
III- Hydrodistension vésicale .....	86
IV-Traitements endovésicaux .....	89
1- Instillation de diméthyle-sulfoxyde (DMSO) .....	89
2-Instillation d'héparine .....	92
3-Instillation du bacille de Calmette et Guérin (BCG) .....	92
4-Pentosan polysulfate de sodium .....	94
5-Acide hyaluronique .....	95
6- Chondroïtine sulfate (Uracyst-S®) .....	96
7-La lidocaine .....	98
8- Neurotoxines vanilloïdes (Capsaïcine-résinifératoxine).....	98
9-Nitrate d'argent .....	100
10-La toxine botulique .....	100
11-Chloropactine WCS 90 ou Oxychlorosène de sodium .....	103
12-Multithérapie (associations d'instillations) .....	104
12-1 Association DMSO+corticoides .....	105
12-2 Association Héparine+corticoides .....	105
12-3 Association héparine + Lidocaine .....	106
12-4 Association héChondroïtine combinée + l'acide hyaluronique.....	106
13-Nouvelles thérapies à l'horizon .....	107
14-Synthèse des traitements par instillations endo-vésicales .....	108
15-Les défis de la thérapie intravésicale comprennent .....	110
IV-Traitement chirurgical.....	110

1. Traitements chirurgicaux non invasifs .....	111
1.1. Résection trans-urétrale ou électrocoagulation .....	111
1.2. Laser YAG .....	111
2. Traitement chirurgical invasif .....	113
2.1- Cystectomie sus-trigonale et entérocystoplastie d'agrandissement .....	113
2.2- Cystectomie sous-trigonale et entéroplastie d'agrandissement .....	114
2.3- Cystectomie et dérivation urinaire.....	114
V- Autres traitements .....	115
1- La neuromodulation ou électrostimulation .....	115
1.1- La neuromodulation des racines sacrées postérieures .....	115
1.2- La stimulation du nerf tibial postérieur (TENS).....	117
C -Indications .....	118
<b>Evolution naturelle</b> .....	120
<b>Matériels-Méthodes</b> .....	122
<b>Résultats</b> .....	124
<b>Discussion</b> .....	126
I- Historique .....	127
II- Epidémiologie .....	129
1- Prévalence .....	129
2- Age .....	130
3- Sexe .....	130
4- Race .....	130
5- Antécédents familiaux.....	131
6- Associations pathologiques .....	131
III- Physiopathogénie .....	132
1- Mécanisme infectieux .....	133
2- Altération de la perméabilité urothéliale.....	134
3- La réaction mastocytaire .....	135

4-Mécanisme neuronal .....	136
5-Mécanisme auto-immun .....	137
6- Autres hypothèses .....	138
IV-Traitement de la cystite interstitielle .....	140
A. Thérapies conservatrices .....	142
1. Éducation des patients et modifications alimentaires .....	142
2. Entraînement de la vessie .....	142
3. Techniques de gestion du stress et soutien psychologique .....	143
B. Techniques de physiothérapie .....	144
1. Physiothérapie et massage .....	144
2. Acupuncture.....	144
3. Injections de points de déclenchement.....	145
C. Traitement médical .....	145
C1. Traitements oraux .....	147
1-Amitriptyline .....	147
2-Cimétidine .....	148
3. Pentosan polysulfate (PPS) .....	148
4. Cyclosporine A .....	149
5. Gabapentine .....	150
6. Quercetin .....	150
C2. Thérapies intravésicales .....	151
1. Diméthylsulfoxyde.....	151
2. Héparine .....	152
3. Acide hyaluronique .....	153
4. Chondroïtine sulfate.....	153
5. Lidocaïne .....	154
6. Resiniferatoxin (RTX) .....	155
7. Bacille de Calmette-Guérin (BCG) .....	155

8. Polysulfate de pentosan intravésical (PPS).....	156
9. Oxybutynine intravésicale.....	156
D. Procédures chirurgicales mini-invasives .....	157
1. Hydrodistension (HD).....	157
2. Traitement des lésions de Hunner.....	157
3-Toxine botulique A .....	158
4-Neuromodulation sacrée .....	159
E. Chirurgie radicale.....	160
F-Thérapies émergentes.....	161
1. Oxygène hyperbare (HBO).....	161
2. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5).....	162
3. Anticorps monoclonaux contre le TNF-alpha .....	162
4. Cannabinoïdes.....	163
5.Liposomes intravésicaux .....	163
G. Thérapie multimodale dirigée par phénotype .....	163
<b>Conclusion</b> .....	168
<b>Résumés</b> .....	170
<b>Références</b> .....	174



Le bas appareil urinaire, constitué de la vessie et de l'urètre équipé de son système sphinctérien, a un rôle binaire : le stockage à basse pression de l'urine produite en permanence par les reins (phase de stockage 99,8 % du temps) et l'élimination de l'urine stockée de manière rapide complète et indolore (phase de vidange 0,2 % du temps). Le contrôle volontaire chez l'adulte sain de cette alternance entre stockage et vidange (cycle mictionnel) souligne le rôle déterminant et unique de la commande neurologique automatico-volontaire du système vésico-sphinctérien qui réalise la corticalisation d'une fonction viscérale.[1]

L'alternance remplissage/miction est sous la dépendance de la sensibilité proprioceptive transmettant de manière agréable une variation de volume et de pression .Cette fonction se trouve altérée en cas d'altération de la couche des glycosaminoglycanes.

La cystite interstitielle en est la parfaite illustration , cette affection qui se caractérise par une douleur vésicale et /ou pelvienne associée à des symptômes urinaires à type d'urgenterie et de pollakiurie , touche essentiellement la femme d'âge moyen mais peut survenir à tous les âges .Elle est causée par divers mécanismes immuno biologiques et histologiques .

La panoplie des hypothèses étiopathogéniques explique la myriade des thérapies qui ont été adoptés depuis la fin du 2eme millénaire et l'orée du temps .

La vessie n'est pas un simple réservoir, cet organe aurait une originalité fonctionnelle .en effet , il est doué d'une contractilité parfois excessive que l'on peut bloquer .

Les messages afférents à l'origine desquels elle se trouve ,sont vus comme les modulateurs de l'équilibre du cycle mictionnel [2]. L'urothélium et le sous-urothélium ont un rôle déterminant dans la genèse de ces messages. Les cibles thérapeutiques mieux connues (récepteurs muscariniques M2 et 3) ou récemment identifiées

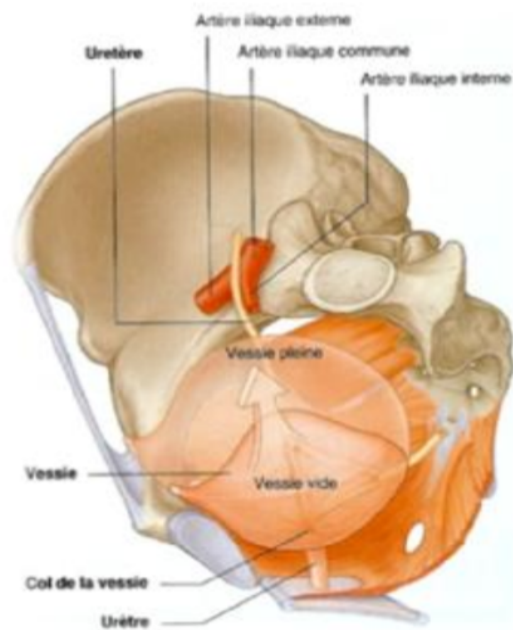
(récepteurs bêta-3 adrénergiques, purinergiques P2X, ou aux vanilloïdes TRPV) qui s'y trouvent ouvrent la voie à une modulation pharmacologique plus fine des dysfonctions d'origine vésicale du cycle mictionnel .Des anticholinergiques, dont le mode d'action n'a été que dernièrement mieux compris, aux toxines botuliniques en passant par de nouvelles classes thérapeutiques spécifiques (bêta-3 mimétique, inhibiteur de la phosphodiesterase 5) ou d'autres plus anciennes (amitriptyline, cimetidine, pentosan polysulfate, diméthyl sulfoxyde, hydroxyzine, ou autres agents endovésicaux).[3]

L'objectif de notre revue de littérature est d'illustrer , l'apport , les insuffisances et l'efficience de l'arsenal thérapeutique contemporain et avant gardiste .

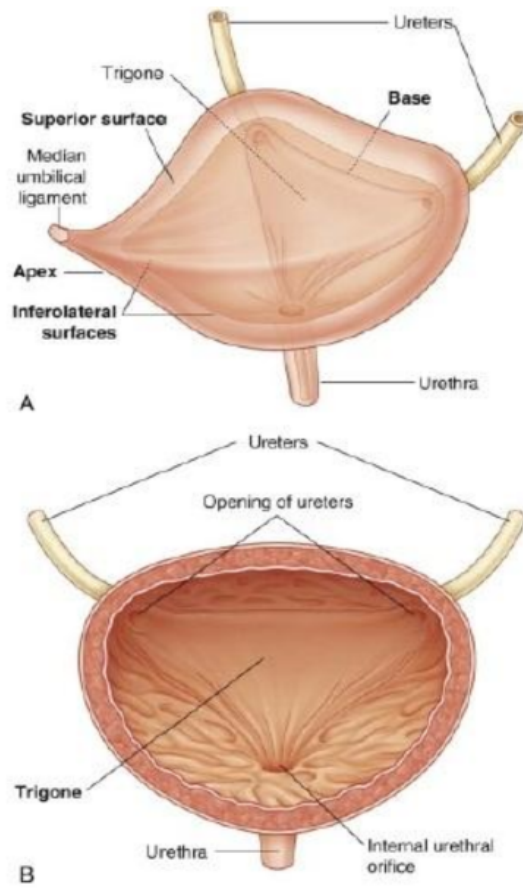


## Rappel anatomique

La vessie est un réservoir musculo-membraneux où s'accumule -dans l'intervalle des mictions -l'urine, sécrétée de façon continue par les reins. Elle se compose d'un socle trigonal fixe au contact du plancher pelvien, surmonté d'une calotte mobile. [4,6]



**Figure 1: morphologie externe de la vessie avec situation et projection à l'état de réplétion et de vacuité[5]**



**Figure 2: A : vue supéro latérale de la vessie B : vue antérieure avec la partie antérieure de la vessie enlevée[5]**

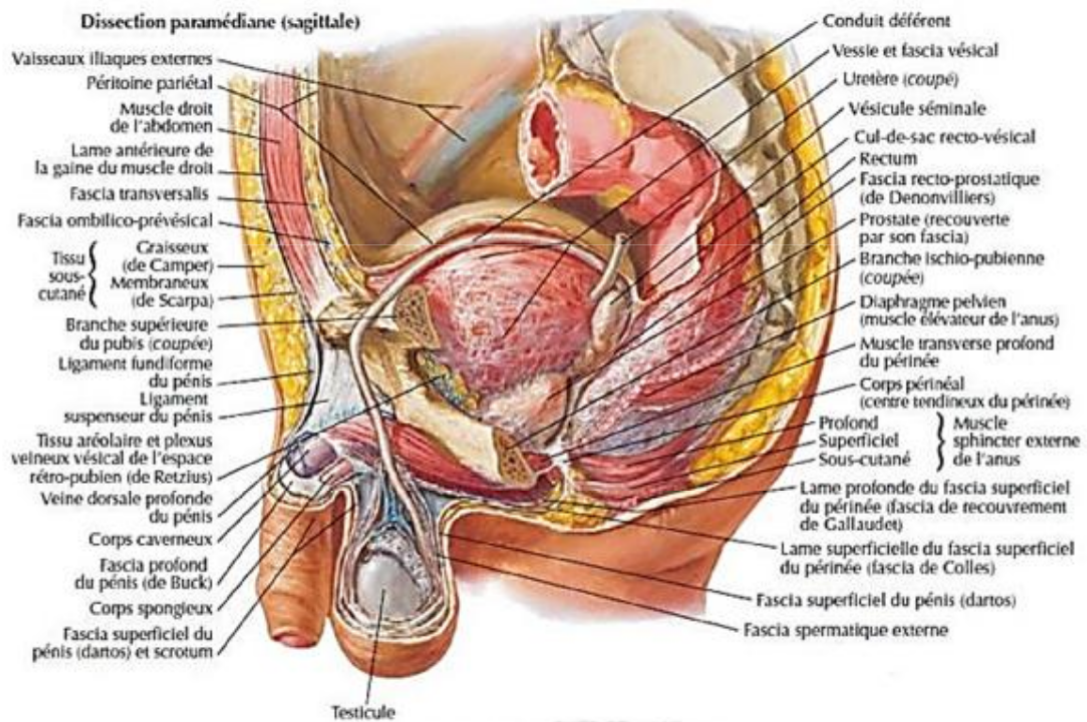
## **1-Situation :**

La vessie, chez l'adulte, quand elle est vide, est toute entière contenue dans la cavité pelvienne, en arrière de la symphyse pubienne et du pubis. Elle déborde en haut l'excavation pelvienne, quand elle est distendue, et fait saillie dans l'abdomen.

Chez l'homme elle est située au-dessus du plancher pelvien et de la prostate, en avant et au-dessus du rectum et des vésicules séminales. (Figure 2)

Chez la femme, elle est placée au-dessus du plancher pelvien, en avant de l'utérus et du vagin. (Figure 3) On distingue à la vessie vide trois faces : supérieure, antéro-inférieure et postéro -inférieure ou base, deux bords postérieurs et trois angles. Comme tout organe pelvien, la vessie comporte de larges différences morphologiques et topographiques chez l'homme et chez la femme.

A



B

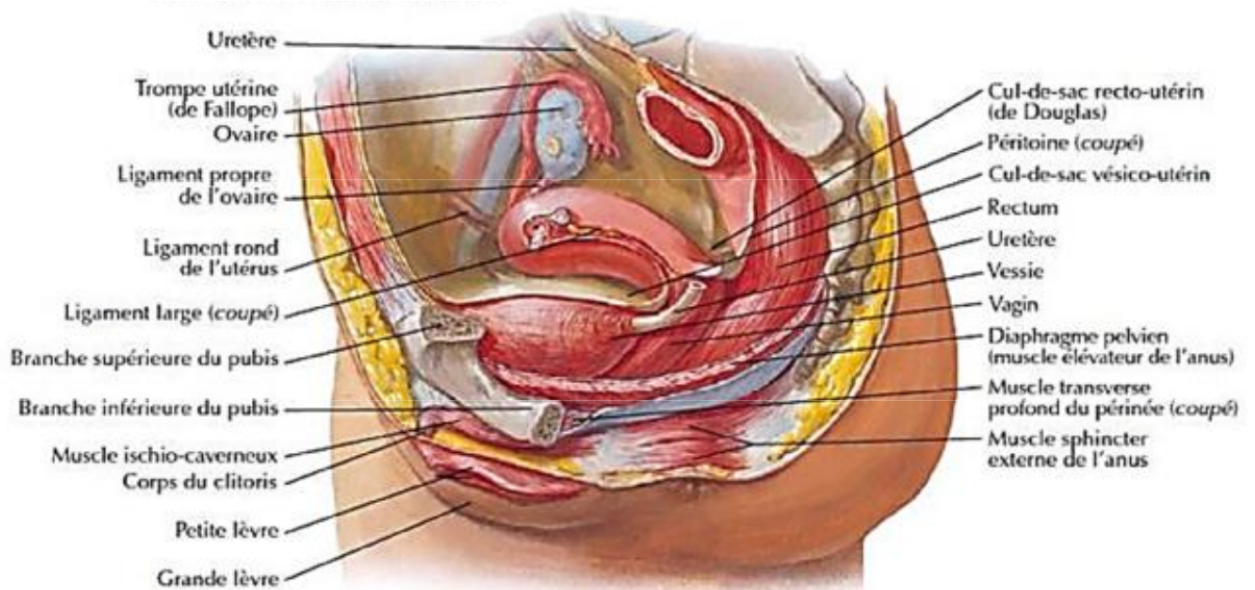


Figure 3 : A-Dissection paramédiane (sagittale) chez l'homme [4]

B-Dissection paramédiane (sagittale) chez la femme [4]

## **2-Rapports :**

### **a- Face supérieure :**

La face supérieure de la vessie est tapissée sur toute sa surface par le péritoine qui lui adhère au niveau de l'insertion ouraquienne.

En arrière, il existe un espace facilement décollable entre péritoine et vessie. Par l'intermédiaire de la séreuse péritonéale, la vessie répond aux anses grêles et au sigmoïde.

### **b-Face antéro-inferieure :**

La partie inférieure de la face antéro-inferieure de la vessie est unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux qui masquent de volumineuses veines pré prostatiques. Il n'existe pas de points de passage entre ces deux structures, le seul plan de clivage est situé à la face antérieure de l'urètre membraneux.

La face postérieure de l'aponévrose ombilico-prévésicale recouvre la face antérieure de la vessie, elle lui est faiblement unie par du tissu conjonctif lâche. En avant se trouve l'espace pré-vésical de RETZUIS contenant du tissu cellulo-graisseux lâche.

La partie supérieure et latérale de la face antéro-inferieure est en rapport avec les vaisseaux et les nerfs obturateurs qui vont sortir de la cavité pelvienne pour aborder la face médiale de la cuisse.

### **c-La face postéro-inferieure :**

#### **•Chez l'homme :**

On peut distinguer trois segments :

Un segment inférieur prostatique où la base de la vessie répond à la face supérieure de la prostate et lui est unie par un tissu cellulaire.

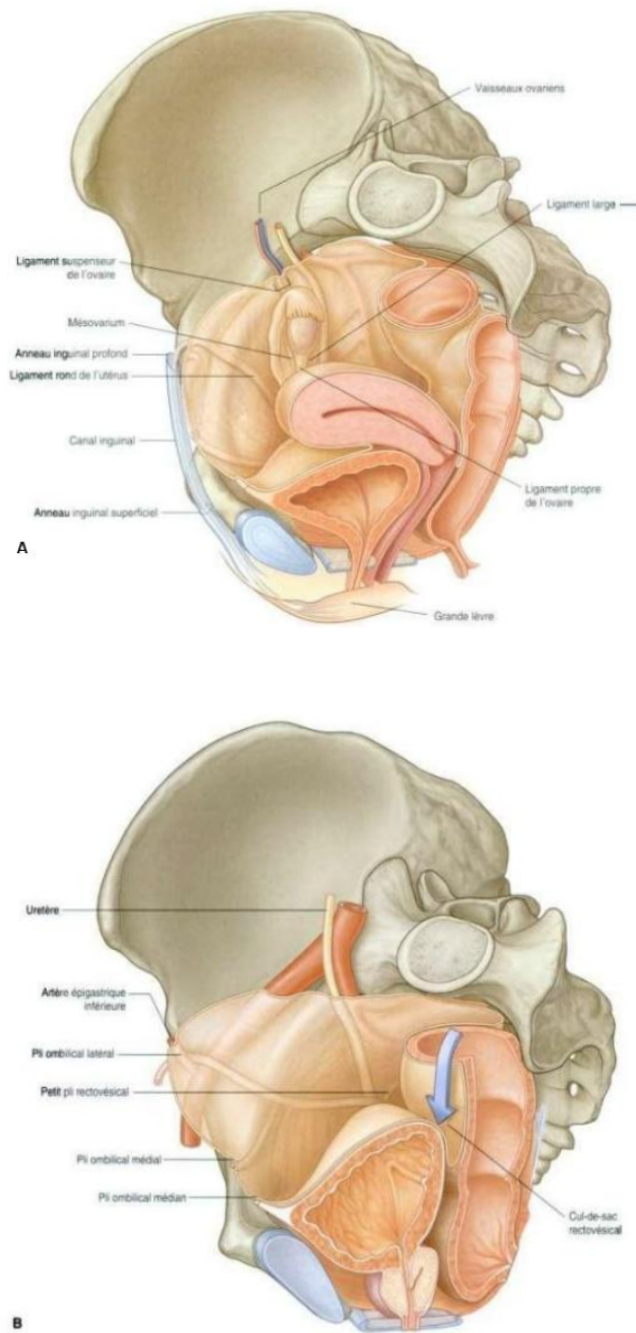
Un segment moyen spermatique qui répond aux vésicules séminales ; aux ampoules déférentielles ; aux uretères qui s'insinuent entre la paroi vésicale et les vésicules séminales.

Un segment supéro-péritonéal :le péritoine recouvre la partie supérieure de la base de la vessie puis descend sur la partie supérieure des ampoules déférentielles et des vésicules séminales puis se réfléchit en arrière sur la face antérieure du rectum en formant le cul de sac de douglas .

Il existe entre la face antérieure du rectum et la face postérieure des vésicules séminales et du déférent un espace facilement décollable qui conduit à la face postérieure de la prostate et en dessous d'elle à la face postérieure de l'urètre membraneux.

**•Chez la femme :**

La partie basse de cette face postérieure est unie par une lame de tissu conjonctif dense adhérente au vagin (fascia d'HALBAN) .les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin. Le tiers supérieur de la vessie répond à la partie supra vaginale du col de l'utérus



**Figure 4 :les rapports anatomiques de la vessie A: chez la femme B : chez l'homme [5].**

### **3-Vascularisation de la vessie :**

#### **a-Vascularisation artérielle :**

Elle est répartie chez l'homme comme chez la femme, en trois pédicules.

Le pédicule supérieur : est formé par trois ou quatre branches qui naissent de la partie perméable de l'artère ombilico-vésicale ainsi que quelques rameaux nés de l'artère obturatrice.

Le pédicule inférieur : le plus important, d'aspect et de constitution différente chez l'homme et chez la femme.

**Chez l'homme:** Formée au dépend de l'artère génito-vésicale (branche du tronc antérieur de l'artère hypogastrique) qui a un trajet oblique en bas, en avant et en dedans croisant l'uretère par en avant et se divise en deux branches terminales:

La vésiculo-déférentielle : qui se ramifie à la face postérieure des vésicules séminales

L'artère vésico-prostatique : se divise au contact de la base vésicale en une artère prostatique qui descend sur la base des faces latérales de la prostate et une branche vésicale qui s'applique sur la face postéro latérale de la vessie ; c'est essentiellement l'artère du trigone vésical.

**Chez la femme:** La vascularisation est assurée par les branches vésico-vaginales nées de l'artère utérine, cheminant dans la cloison vésico-vaginale elles se ramifient à la base vésicale. Ce pédicule est complété par quelques rameaux issus de l'artère vaginale longue et des artères cervico-vaginales.

Le pédicule antérieur : moins important, est formé par l'artère vésicale antérieure qui naît de l'artère honteuse interne, gagne la face antéro-inferieure de la vessie ou elle se ramifie .

## **b-Vascularisation veineuse :**

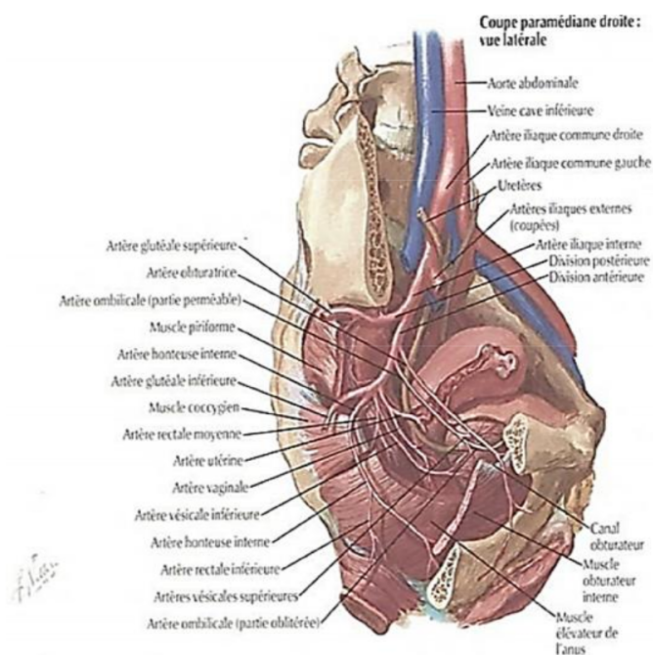
Les veines vésicales ont une disposition différente de celles des artères puisqu'il n'existe pas de veines ombilicales.

Elles naissent d'un réseau superficiel, particulièrement à la face antérieure de la vessie qui se regroupe en trois pédicules :

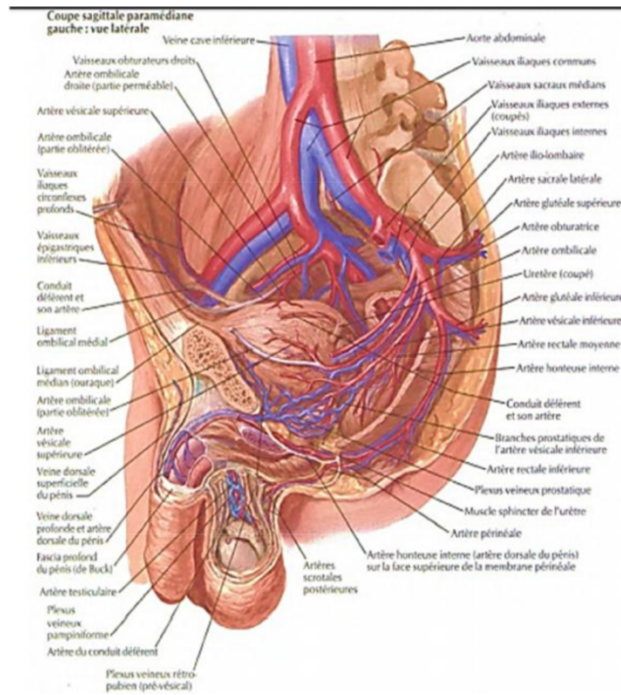
Le pédicule antérieur: formé par deux volumineuses veines paramédianes qui se déversent en bas dans le plexus veineux de Santorini.

Le pédicule latéral : le plus important qui se jette dans le plexus veineux vésico-prostatique ; de là il gagne les veines iliaques internes

Le pédicule postérieur : rejoignant les veines séminales et déférentielles chez l'homme, les veines vésico-utérines chez la femme pour rejoindre plus loin les veines iliaques internes.



**Figure 5: vascularisation du pelvis chez la femme [4]**



**Figure 6 : vascularisation du pelvis chez l'homme[3]**

### **c-Vascularisation lymphatique:**

La vascularisation lymphatique est schématisée selon le plan suivant :

Des réseaux d'origine sous muqueux et musculaires collectent la lymphe au profit d'un réseau profond. A partir du réseau péri-vésical, des tubes collecteurs suivent des trajets divers pour aboutir aux ganglions régionaux :

- Les lymphatiques de la paroi antérieure et de la calotte vont se jeter dans les ganglions iliaques externes.
- Ceux de la paroi postérieure se rendent aux ganglions de la bifurcation de l'hypogastrique.
- Ceux du trigone émergent en dedans des canaux déférents, et gagnent les ganglions du groupe iliaque externe, essentiellement à la chaîne interne et moyenne

## **4-Innervation de la vessie : [5,6]**

### **a-Innervation sensitive :**

La vessie est sensible à la distension. La sensibilité proprioceptive, captée par des mécanorécepteurs musculaires et transmise par des fibres myélinisées A delta, intervient comme un stimulus naturel du réflexe mictionnel. Alors que la sensibilité extéroceptive est transmise par des fibres C non myélinisées qui transmettent des informations sur la douleur et la température.

La plupart des neurones sensitifs gagnent la moelle sacrée par l'intermédiaire des nerfs érecteurs ou des nerfs honteux internes; seuls la sensibilité extéroceptive de la région du trigone gagne la moelle lombaire par les nerfs hypogastriques.

On connaît assez mal les voies sensibles ascendantes dans la moelle et le tronc cérébral, mais il semble que la voie extrallemniscule dans le cordon latéral soit fonctionnellement plus importante que la voie lemniscule dans le cordon postérieur.

Après un ultime relais dans les noyaux du thalamus, les neurones sensitifs se projettent sur le cortex pariétal controlatéral

### **b-Innervation motrice somatique :**

#### **• centres et voies centrales :**

Au niveau de moelle épinière, le centre somatique sacré se situe dans le noyau d'Onuf, plus précisément la corne antérieure de S2 à S4. Au niveau du tronc Cérébral, Deux centres ont été identifiés: un centre médian, dont la stimulation reproduit une miction réflexe, et un centre latéral dont la stimulation induit une forte contraction sphinctérienne et périnéale.

Le centre cérébral du contrôle volontaire est l'aire somatomotrice, située dans le gyrus précentral. Le faisceau pyramidal croisé relie ces centres entre eux.

- **Voies périphériques :**

Du plexus honteux, constitué par l'union des deuxième, troisième et quatrième racines sacrées, émanent les nerfs de l'élévateur de l'anus (S3 et S4), du muscle sacrococcygien (S4) et le nerf pudendal (S2, S3, S4) qui quitte le bassin et y revient, après avoir contourné l'épine sciatique, il longe ensuite la paroi latérale de la fosse ischiorectale, dans un dédoublement de l'aponévrose recouvrant le muscle obturateur interne, le canal d'Alcock, au contact du prolongement falciforme du ligament sacrotubéral [6]

### **c-Innervation motrice végétative :**

- **Centres et voies centrales :**

Les corps cellulaires occupent la corne latérale de la moelle de D11 à L2 pour le sympathique, et de S2 à S4 pour le parasympathique.

Les centres supra médullaires exercent, du diencéphale au tronc cérébral, des influences alternativement facilitatrices et inhibitrices sur le détrusor.

Les centres corticaux et sous-corticaux interviennent dans le contrôle volontaire ou semi-volontaire du réflexe mictionnel. Ces centres sont reliés entre eux par le réseau multisynaptique du faisceau extrapyramidal qui descend dans les cordons latéraux de la moelle.

- **Voies périphériques :**

La voie motrice périphérique est formée par la succession d'au moins deux neurones articulés dans un ganglion relais.

Classiquement, chaque système possède son propre ganglion, près de la moelle pour le sympathique et près des viscères pour le parasympathique. Les neurones sympathiques font synapse dans le plexus hypogastrique supérieur et forment les nerfs hypogastriques, alors que les neurones parasympathiques forment les nerfs pelviens

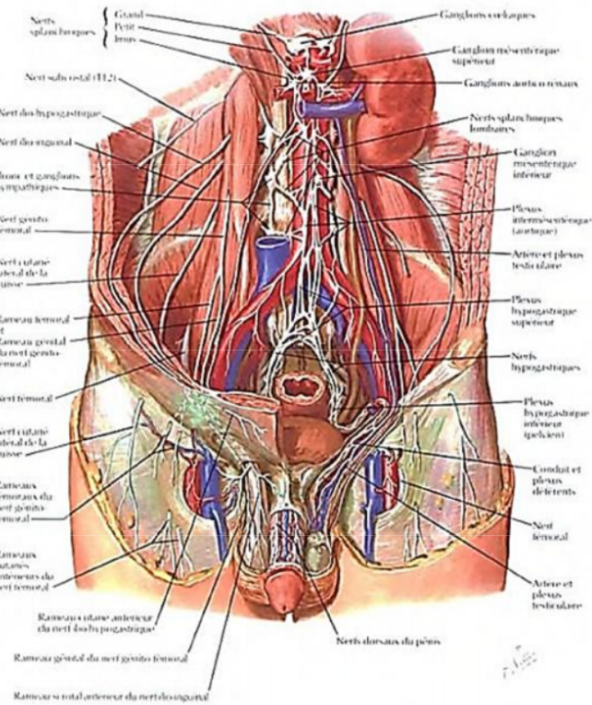
(ou érecteurs) et font synapse dans le ganglion hypogastrique inférieur au contact de la vessie.

• **Le système nerveux intrinsèque :**

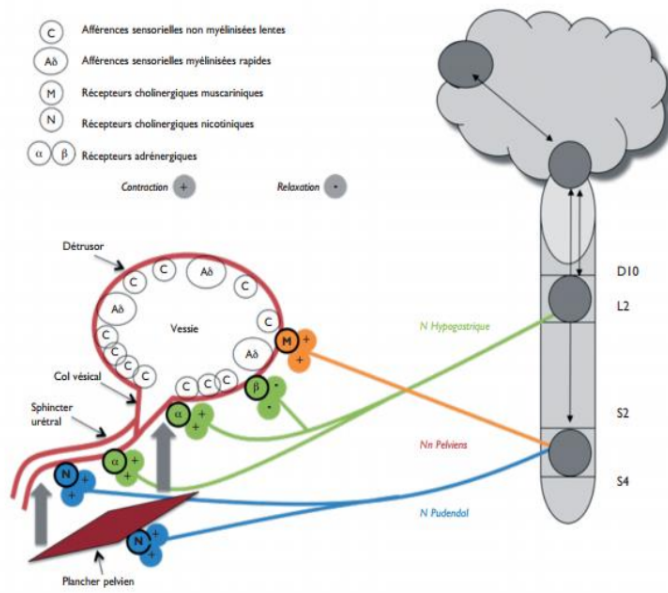
Il regroupe toutes les structures nerveuses situées au contact ou dans la paroi même de la vessie. Son organisation, très complexe, peut être schématisée ainsi:

Il existe des contacts périphériques au sein des ganglions et notamment dans le plexus hypogastrique inférieur, entre le sympathique et le parasympathique, ils permettent un ultime contrôle mutuel des deux systèmes en aval des centres médullaires. Des terminaisons sympathiques et parasympathiques sont retrouvées en tout point de la vessie et de l'urètre, mais leur densité et leur nature sont très différentes selon les régions :

- Le dôme et la base sont richement innervés, en rapport avec une innervation individuelle des cellules lisses; il s'agit presque exclusivement de terminaisons cholinergiques.
- Le col et surtout l'urètre sont pauvrement innervés par des terminaisons cholinergiques et adrénérgiques.



**Figure 7: innervation de la vessie chez l'homme[4]**



**Figure 8: innervation de la vessie[7]**

## Rappel histologique

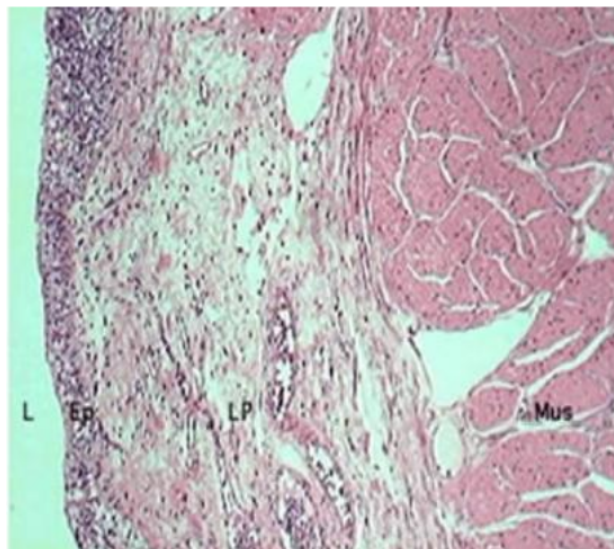
La paroi vésicale comporte 3 couches de dedans en dehors [8] :

-La muqueuse comportant:

- Un épithélium urothélial (appelé urothélium)
- Le chorion

-une musculuse épaisse appelée détroisor

-l'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.



**Figure 9: Histologie normale de la vessie (de gauche à droite) [8]**

-(L) lumière vésicale

-(Ep) épithélium de la vessie

-(LP) tissu conjonctif lâche sous l'épithélium et la lamina propria

-(Mus) muscle vésical

## 1-L'urothélium :

Il est composé de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince (lamina propria) et comporte 3 types de cellules, de la profondeur vers la surface (figure10) :

-une couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés

-une couche de cellules intermédiaires, formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont aussi appelées cellules « en raquettes ».

-une couche superficielle en contact avec la lumière vésicale composée de cellules de grande taille appelées cellules en parapluie car elles recouvrent plusieurs cellules intermédiaires, elles sont tapissées par une membrane plasmatique essentiellement constituée de glycosaminoglycanes.

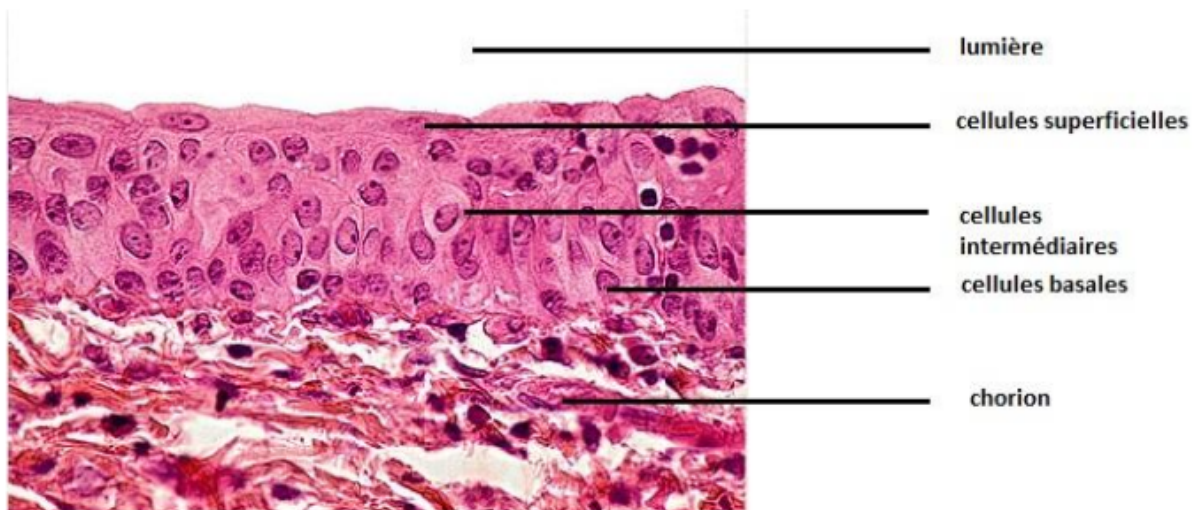


Figure 10: coupe histologique de l'urothélium montrant les différents types de cellules[9]

## 2-Le chorion ou lamina propria:

Le chorion est composé d'une lame de tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins, qui tapissent le plan musculaire sous-jacent ; d'épaisseur variable, très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme.

Il comporte deux parties :

l'une superficielle et l'autre profonde et qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae, située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculuse, qui ne doit pas être confondue avec la véritable couche musculaire de la vessie appelée détrusor. Elle est composée d'une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus (figure 11)

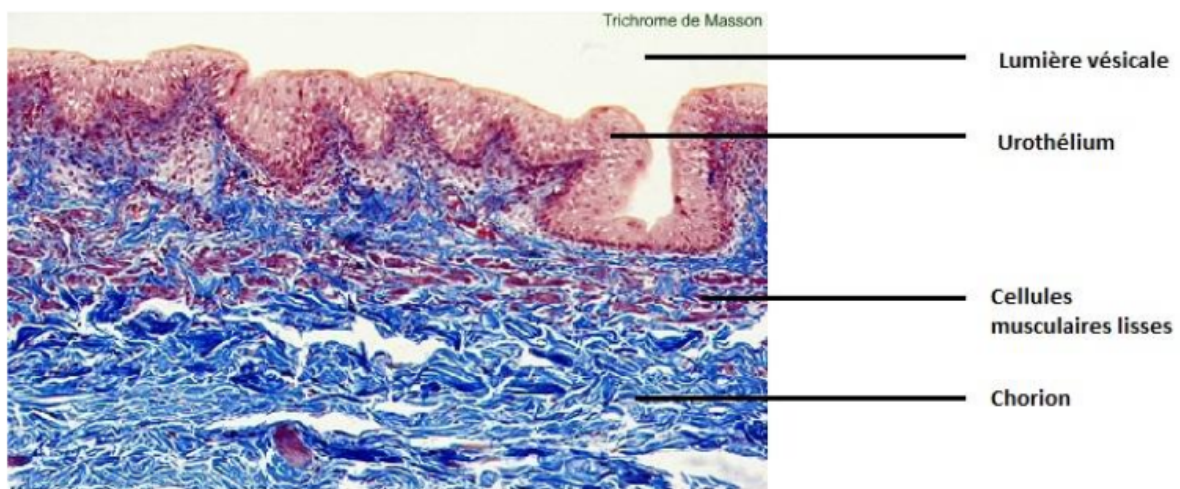


Figure 11: coupe histologique de la muqueuse vésicale [9]

### **3-Le plan musculaire (le détrusor) :**

Le détrusor est constitué de deux couches (longitudinale et circulaire) de faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

Au niveau du col vésical, la musculature est plus épaisse, le col est formé par la contribution du muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra mural et du muscle détrusor, ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de plus petite taille et moins ordonnés.

### **4-L'adventice :**

Correspond au tissu adipeux entourant le détrusor, tapissé d'un revêtement mésothélial (réflexion péritonéale) au niveau du dôme et de la face postérieure de la vessie. Cette couche extérieure se compose de graisse, de tissu fibreux et de vaisseaux sanguins .

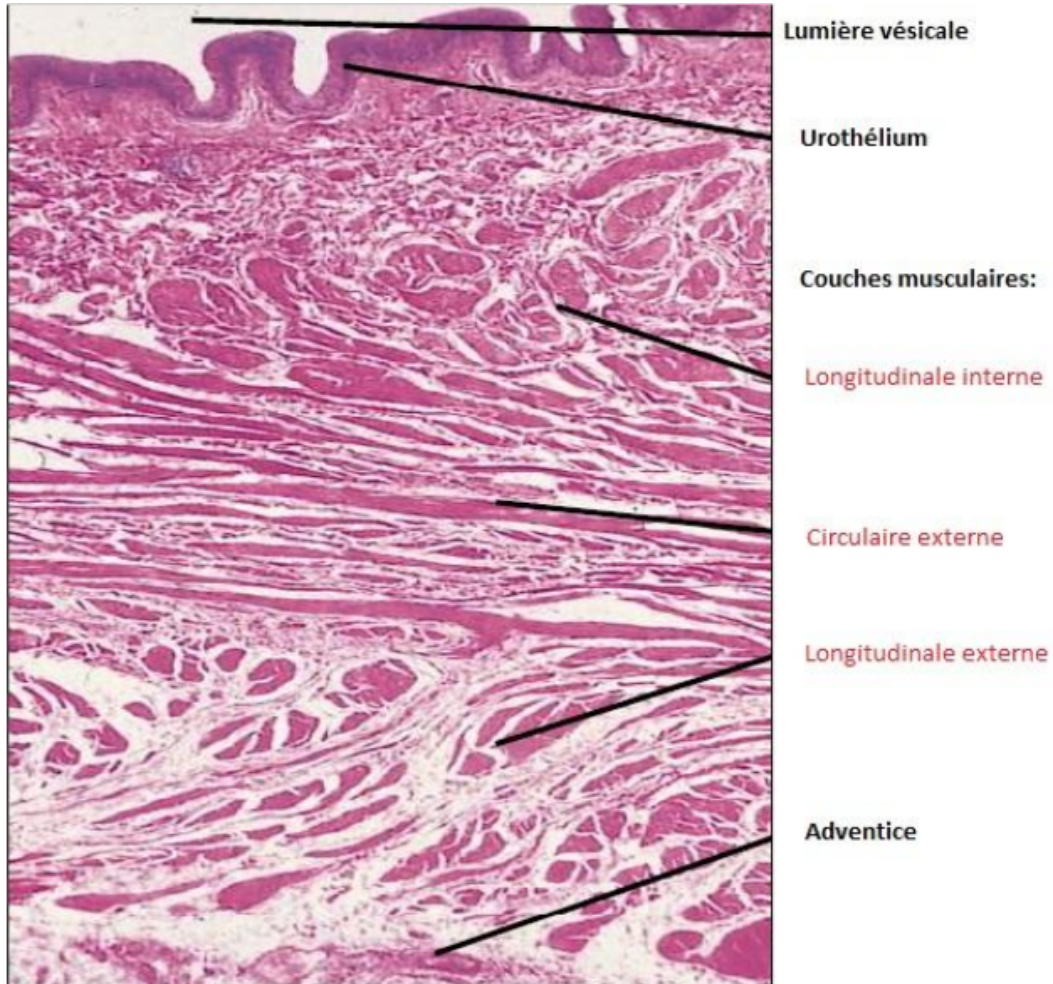


Figure 12: coupe histologique montrant les différentes couches de la paroi vésicale. [9]

## **Rappel physiologique**

L'urine est élaborée de façon continue mais irrégulière (varie selon les apports) au niveau des néphrons. Elle se déverse dans les bassinets et gagne la vessie par l'uretère et est éliminée par l'urètre lors de la phase de miction.

La diurèse quotidienne moyenne est de 800 à 1500mL. La miction est un acte réflexe et banal mais extrêmement complexe faisant intervenir système cérébro-spinal (système nerveux central) et le système végétatif (système sympathique). La miction a normalement lieu toutes les 3-4 heures le jour et rarement la nuit. Quand un sujet a plus de 7 phases de miction par 24 heures dont plus d'une au cours de la nuit une exploration de l'appareil urinaire est conseillée.[10,11]

### **I. Phénomènes mécaniques de la continence urinaire et de la miction:**

#### **A- Phase de remplissage**

Appelée phase diastolique ou phase de repos(analogie avec la phase de remplissage du cœur), c'est une phase passive et inconsciente durant laquelle la vessie se remplit. Cette phase est continue mais irrégulière (en fonction du cycle nyctéméral par exemple). Elle se fait grâce à la contraction péristaltique régulière de la musculature lisse des uretères qui amènent l'urine des reins vers la vessie. Elle se fait à une vitesse de 0,5 à 15 ml/minute.

La vessie se remplit et s'adapte progressivement à son contenu, c'est pourquoi la pression intra-vésicale demeure basse c'est-à-dire inférieure à 2 kPa.

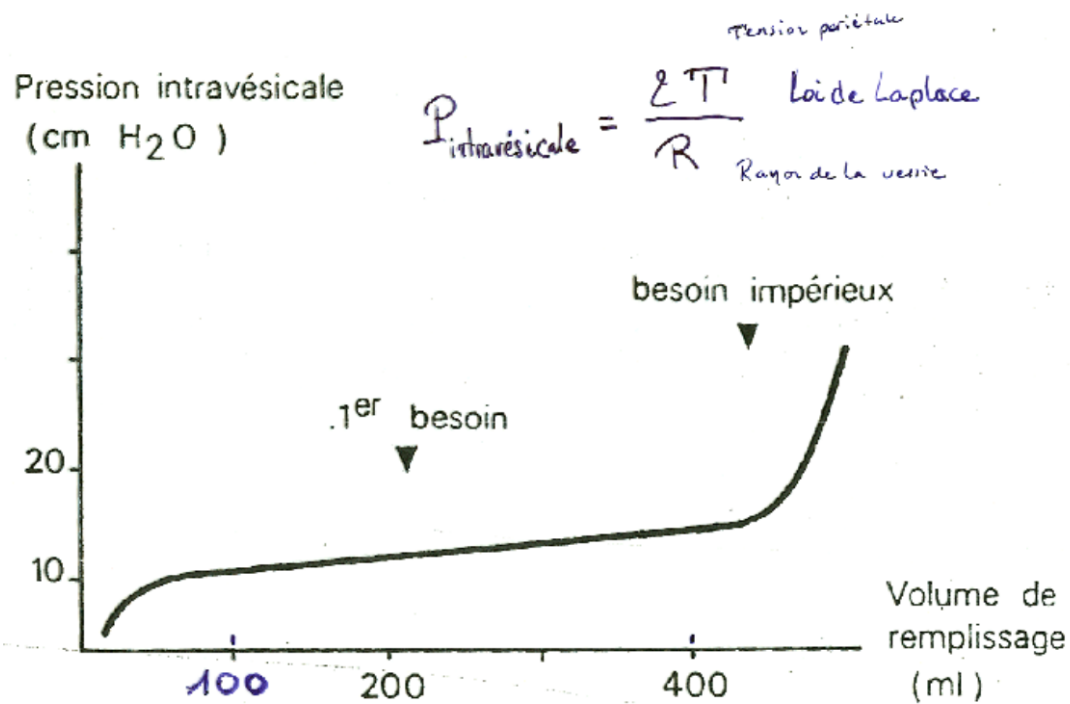


Figure 13 : Courbe montrant la variation de la pression intravésicale en fonction du volume de remplissage [10]

On observe une première augmentation de pression liée à l'augmentation de la pression abdominale. Entre 100 et 400 ml de remplissage la pression intra-vésiculaire augmente très peu : cela répond à la loi de Laplace pour les sphères qui dit que la tension pariétale croît avec le rayon de la vessie.

Les premiers besoins se font sentir à partir de 200 ml. Quand on atteint 400-450 ml la pression croît énormément car le rayon vésical a atteint son maximum : se fait alors sentir besoin impérieux, mécanique.

Ce modèle d'élasticité est le modèle des élastomères : la tension développée en réponse à un étirement n'est pas linéaire.

Illustration de l'effet de la volonté sur la pression intra-vésicale sur 10 secondes :

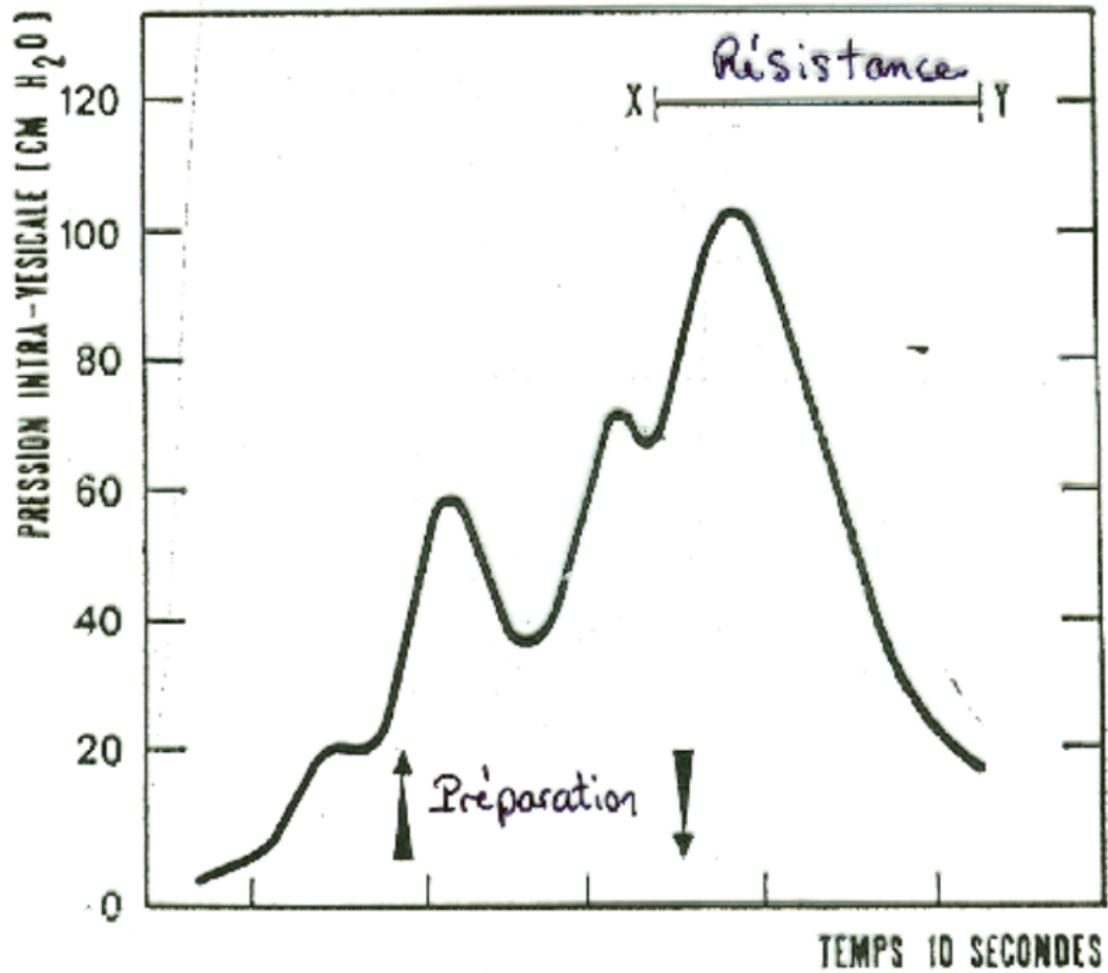


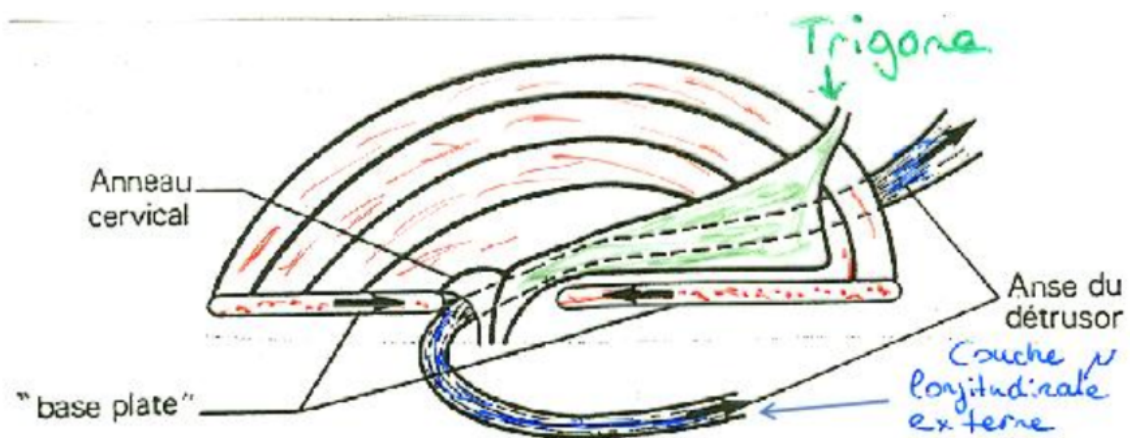
Figure 14: Courbe illustrant l'effet de la volonté sur la pression intra-vésicale sur 10 secondes [10]

A  $t=0$  la pression intra-vésicale est basse. Lorsque la personne se décide à aller uriner (sans que cela soit un besoin impérieux) la pression à l'intérieur de la vessie augmente. Si les toilettes sont occupées par exemple, la volonté est capable de faire chuter cette pression pour « attendre un moment plus propice »

## B- Phase de continence

C'est la phase la plus importante. Elle doit répondre à 2 conditions sine qua non. Tout d'abord l'urine ne doit pas refluer vers les uretères. Cette absence de reflux est réalisée grâce à 3 facteurs :

- la faible pression intra-vésicale
- les uretères qui arrivent tangentiellement à la vessie et ne débouchent pas simplement dans cette dernière mais circulent sur 2-3 cm à travers ses couches musculaires si bien qu'en cas de gonflement de la vessie la paroi comprimera les uretères, les obturant.
- une individualisation des fibres musculaires de la paroi du détrusor sous forme de pseudo sphincters



Mécanisme vésical (cervical) de clôture (1)

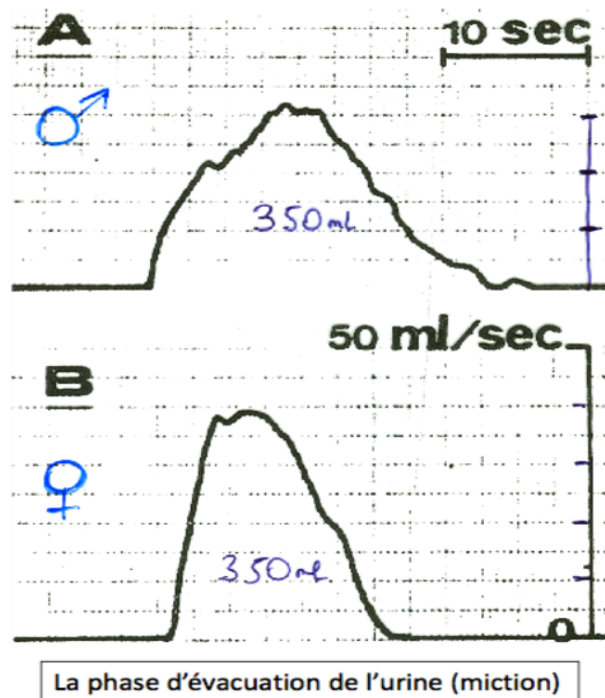
Figure 15 : Schéma montrant le mécanisme vésical de clôture [10]

Deuxième chose l'urine ne doit pas s'écouler par l'urètre. Pour cela il existe 2 mécanismes :

- le mécanisme vésical qui correspond à la fermeture du col vésical (ou cervical) qui est un réflexe alpha stimulant et au relâchement du détrusor qui est un réflexe bêta stimulant : ce mécanisme aboutit à l'obturation de l'orifice
- le mécanisme urétéral qui met en jeu le sphincter lisse urétral qui assure la continence passive (involontaire) représentant l'essentiel de la phase de continence et le sphincter externe strié qui n'intervient efficacement chez l'adulte que dans la continence active (volontaire) et dans l'urgence mictionnelle, capacité qui s'acquiert avec l'âge.

### **C- Phase d'évacuation**

Appelée aussi phase de miction ou phase systolique. Elle débute par le relâchement du sphincter externe (le fait d'uriner est volontaire) puis est suivie de la contraction iso-volumétrique du détrusor qui élève en quelques secondes la pression intra-vésicale d'une valeur 8 kPa. La poche pleine prend alors une forme d'entonnoir favorable à la vidange de la vessie. Enfin le sphincter lisse urétral, dont les fibres sont en continuité avec les fibres longitudinales de l'urètre, s'ouvre par traction radiaire.



**Figure 16 : Coubre montrant la phase d'évacuation de l'urine (miction) [10]**

A ce moment-là la pression intra-vésical forte, supérieure à la pression intra-urétral. S'en suit l'émission d'urine qui se fait suivant une courbe en cloche qui diffère entre l'homme et la femme : la miction dure plus longtemps chez l'homme et la vitesse de pointe est plus importante chez la femme. On dit que les conditions urodynamiques sont plus favorables chez la femme qui souffre de ce fait plus d'incontinence que l'homme alors que celui-ci a tendance à présenter des troubles de la rétention.

Cette phase d'évacuation peut-être accompagnée d'une contraction volontaire des muscles abdominaux et du diaphragme. Cela favorise la miction de façon non seulement mécanique mais surtout du fait de l'action de boucles réflexes.

La fin de la miction correspond au mécanisme inverse : relâchement rapide et iso-volumétrique du détrusor accompagnée d'une contraction du col vésical qui permet de chasser vers la vessie l'urine résiduelle proximale et d'une contraction du

sphincter externe. L'urine résiduelle distale s'écoule par gravité et favorisée chez l'homme par la contraction du muscle bulbo-caverneux.

Il est possible d'interrompre volontairement cette phase d'évacuation par contraction volontaire du col vésical et du sphincter externe.

## **II. Innervation et contrôle neurologique des fonctions vésico-sphinctériennes**

### **A-Organisation des circuits neurologiques**

Ils permettent un contrôle permanent et complexe des fonctions vésico-sphinctériennes. Il existe une dualité entre les circuits qui tendent à évacuer l'urine et à la conserver. Ces circuits à la fois cérébraux et médullaires sont appelés les circuits de Bradley.

Il existe 4 circuits que vont emprunter les différents réflexes.

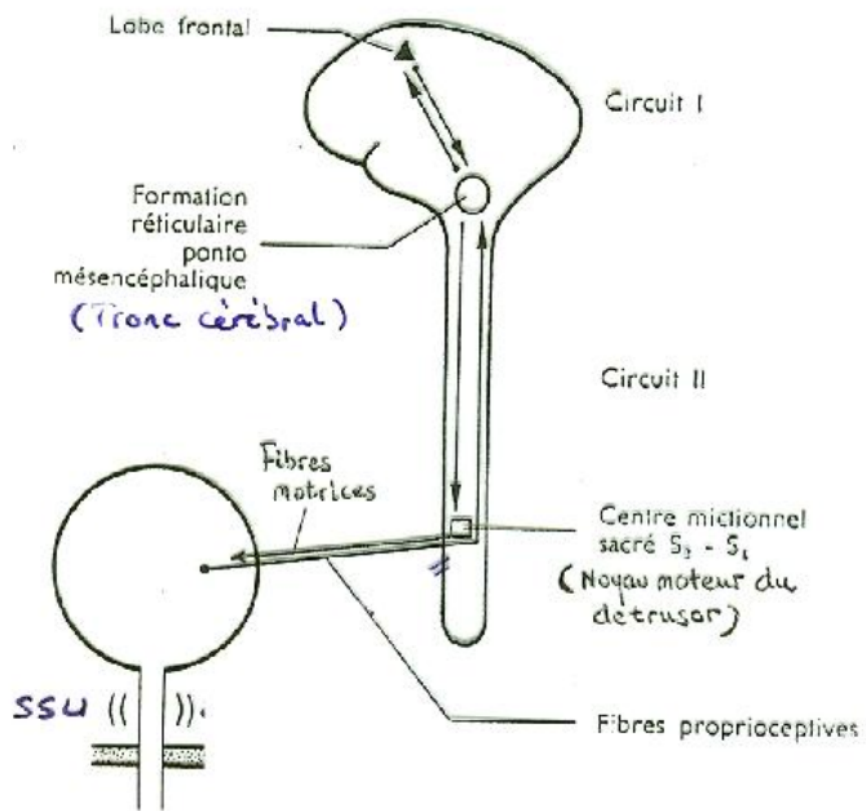
#### **1- Premier circuit**

Est situé entre le lobe frontal et le tronc cérébral, et a comme rôle le contrôle volontaire de l'activité du détrusor et du sphincter strié urétral .

#### **2- Deuxième circuit**

Est situé du tronc cérébral au centre sacré = noyau moteur du détrusor, il est constitué de fibres motrices et sensitives qui permettent une contraction du détrusor suffisamment longue et intense pour permettre l'évacuation complète de la vessie.

Et comme rôle principal , ce circuit permet l'évacuation de la vessie de façon automatique : grâce à lui on peut uriner et « penser à autre chose ».



Circuits I et II de Bradley

Figure 17 : Figure montrant les circuits I et II de Bradley [10]

### 3- Troisième circuit

Va du centre mictionnel sacré ,pour aller au noyau moteur honteux. Et a comme rôle la coordination entre la contraction du détrusor et le relâchement du sphincter strié urétral.

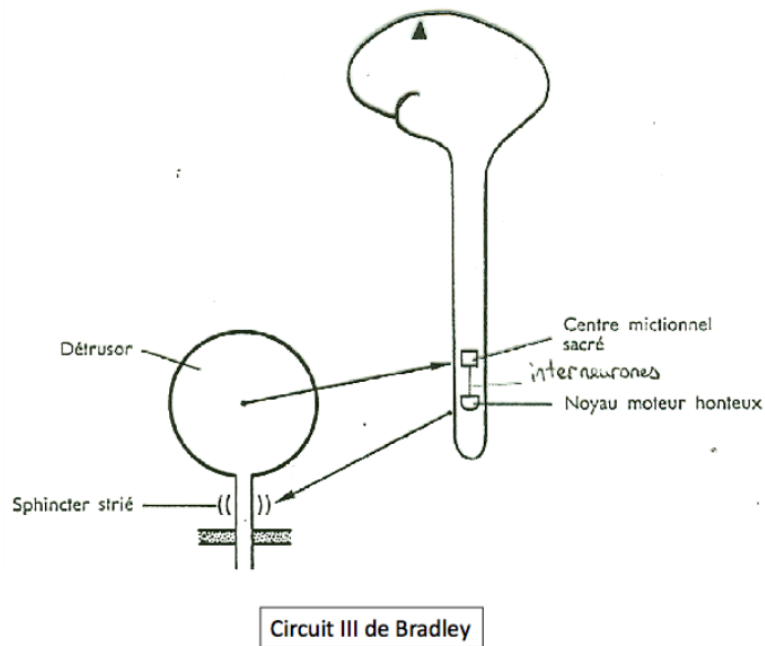


Figure 18 : Figure montrant les circuits III de Bradley

### 4- Quatrième circuit

Il part du lobe frontal, relaie au niveau noyau moteur honteux et se termine sur le sphincter strié. Il permet le contrôle volontaire du sphincter strié urétral pour interrompre la phase de miction ou la déclencher.

## B- Le contrôle nerveux autonome

Il permet également un contrôle permanent des fonctions vésico-sphinctériennes.

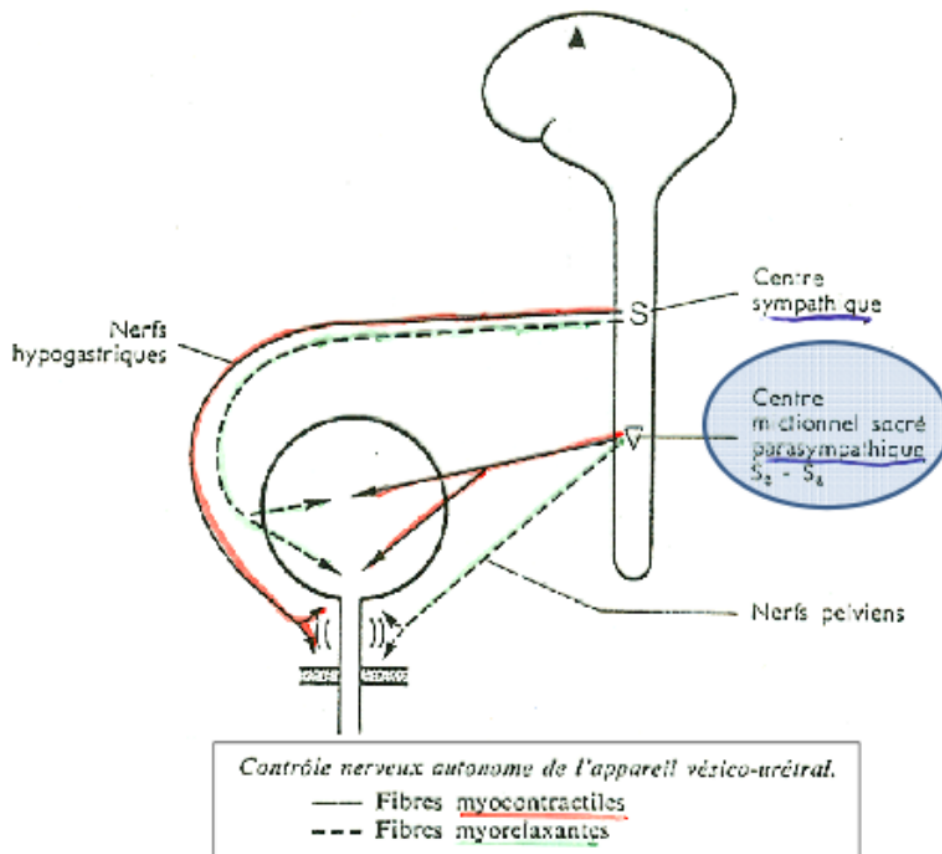


Figure 19 : Figure montrant les voies du contrôle nerveux autonome de l'appareil vésico-urétral

### 1- Système parasympathique

Il agit sur la phase de miction de part son action myorelaxante sur les fibres sphinctérienne et son action contractile au niveau du détrusor.

### 2- Système orthosympathique

Il sert au remplissage de la vessie par activation des récepteurs bêta (myorelaxants) qui prédomine dans détrusor et des récepteurs alpha(contractiles) au niveau de la base vésicale et SLU.

## **C- Les réflexes mictionnels**

Ils sont au nombre de 12 classés en 4 groupes. Ils empruntent les circuits de Bradley.

1- Les réflexes facilitant la continence

2- Les réflexes favorisant le début de la miction

3- Les réflexes permictionnels

4- Le réflexe d'interruption de la miction



Le diagnostic de la cystite interstitielle ( ou nouvellement appelée cystite interstitielle /syndrome douloureux vésical) repose sur un ensemble d'éléments issus de la clinique (syndrome irritatif et douloureux), des examens paracliniques (glomérulations/ulcère à l'endoscopie) ainsi que l'absence objective d'autres pathologies. Mais il reste généralement basé sur l'expérience et l'avis de chaque urologue. [12,22]

En effet ,la difficulté dans le diagnostic de la CI/SDV résidait dans l'absence de définition standard et des critères diagnostiques facilement utilisables en pratique courante. La définition établie par l'ICS(International Continence Society)et modifiée par l'ESSIC 2005 (European Society for the Study of interstitial cystitis )a permis d'établir des critères considérés comme indispensables pour le diagnostic de la CI/SDV.[13]

Désormais, pour poser le diagnostic de CI/SDV, il suffit de faire un bon interrogatoire à la recherche d'une douleur sus-pubienne, en relation avec le remplissage vésical, associée à une pollakiurie diurne et une nycturie, d'éliminer toute autre pathologie pouvant expliquer ces symptômes et de réaliser un test d'hydrodistension avec des biopsies vésicales à la recherche de modifications cystoscopiques ou histologiques typiques.[14,22]

Les autres examens complémentaires tels que le bilan urodynamique, le test au KCl et les questionnaires n'interviennent que de façon optionnelle dans le diagnostic de CI/SDV [22]

Toutefois , il semble exister deux formes cliniques différentes : Ceux qui ont des forme « majeures » avec un tableau urinaire invalidant évoluant parfois vers des fibrose pariétales avec des anomalies endoscopiques importantes et des défauts de compliance et ceux ayant des formes « mineures » ayant un tableau urinaire moins invalidant mais entrant dans le cadre « d'hypersensibilité globale » et avec des lésions moins évolutives.

**Tableau typique d'une CI/SDV [23]:**

Patiente qui vient consulter pour des douleurs associées aux mictions évoluant depuis plusieurs années, qui a eu recours à plusieurs spécialistes et plusieurs traitements médicamenteux antalgiques, antibiotiques ou anti-inflammatoires mais sans amélioration, qui dit souffrir de façon chronique de sa vessie et être obligée d'uriner fréquemment, voire tout le temps, même la nuit et dont l'examen clinique ne retrouve aucune anomalie, en dehors parfois d'un profil psychologique particulier (type anxiodépressif).

**I-Clinique :**

Le diagnostic de la cystite interstitielle est avant tout un diagnostic clinique et cystoscopique. Les autres éléments de la démarche diagnostique servent plus à rechercher un diagnostic différentiel.

**1-interrogatoire :**

Cet interrogatoire doit être systématisé à la recherche d'une douleur pelvienne, d'une pression, ou d'un inconfort chronique (évoluant depuis plus de 6 mois) perçus comme étant en relation avec la vessie et accompagnés par au moins un des symptômes urinaires tels que la pollakiurie ou une envie mictionnelle permanente.

La symptomatologie de la CI/SDV est souvent riche. Les symptômes pour lesquels les patients consultent comprennent la pollakiurie, importante, avec en moyenne 16 mictions par jour[14], la nycturie, la douleur pelvienne, la gêne pelvienne, les spasmes vésicaux, la dyspareunie et la dysurie.

Le mode d'installation de la douleur est souvent insidieux mais on retrouve parfois une notion de « stress post traumatique » ou de traumatisme pelvien qui peut être en rapport avec une intervention chirurgicale locale ou un examen endoscopique pelvien. [2,22]

La douleur est ressentie au niveau vésical en sus-pubien mais peut intéresser le vagin, l'urètre, le périnée ou même le rectum. Beaucoup de symptômes sont aggravés par la menstruation et la plupart des patients rapportent une aggravation de leurs symptômes par les rapports sexuels.

Pour confirmer l'origine vésicale de la douleur, cette douleur doit augmenter lors du remplissage vésical et s'améliorer après vidange de la vessie.

La douleur est décrite à type de brûlure ou de tiraillement, plus ou moins déclenchée par le remplissage vésical et calmée par la miction. Les patients sont réveillés la nuit par la douleur et le besoin d'uriner.

Les douleurs évoluent souvent par crises, avec des périodes de plusieurs jours très douloureuses et des périodes où la douleur est plus supportable mais toujours présente.

Il faut rechercher comme signes associés, une atteinte douloureuse plus globale pelvienne avec des signes de côlon irritable, dyspareunie, vulvodynie, un syndrome myofascial.

Le symptôme urinaire constant est l'envie persistante et forte d'uriner (persistente urge). Elle peut être associée à une pollakiurie diurne et nocturne, les patients peuvent avoir des impériosités mictionnelles avec quelques fuites. Classiquement, il n'y a pas d'hématurie.

Il est important d'éliminer une éventuelle hyperactivité vésicale avec des impériosités qui sont non douloureuses.

Beaucoup de symptômes et en premier lieu la douleur sont aggravés par la menstruation et les rapports sexuels, ce qui conduit les patientes à les raréfier, voire les interrompre définitivement.

*A retenir :*

*Éléments du tableau clinique à rechercher par l'anamnèse pour évoquer une CI/SDV[23]*

- *Patient de sexe féminin majoritairement*
- *Besoin mictionnel permanent, gênant, voire douloureux*
- *Pollakiurie dont une nycturie avec au moins un lever la nuit*
- *Gêne pelvienne, dyspareunie, douleur vésicale, pelvienne, périnéale, vaginale ou urétrale*
- *Soulagement des douleurs et du besoin par les mictions*
- *Absence de brûlures mictionnelles*
- *ECBU stérile*
- *Inefficacité des traitements antibiotique, anti-inflammatoire, anticholinergique*
- *Association à d'autres syndromes comme la fibromyalgie, le syndrome de Sjögren ou le syndrome du côlon irritable*

Afin de mieux évaluer la symptomatologie chez les patients souffrant de CI/SDV, O'Leary [15] a développé en 1997 un questionnaire de symptômes et de gêne spécifique pour la CI. Le questionnaire (tableau 3) comporte cinq questions pour évaluer les symptômes et quatre questions pour évaluer la gêne.

En 1998, un autre questionnaire de symptômes a vu le jour, celui de l'inventaire de l'université de Wisconsin [14,2], ce questionnaire comporte sept questions avec un choix allant de zéro (jamais) jusqu'à six (continuellement) et un score maximal de 42. Les deux questionnaires sont validés.

**Tableau 1: Scores d'O'Leary-Sant[15]**

<b>Score des symptômes d'O'Leary-Sant</b>	<b>Score de gêne d'O'Leary-San</b>
Évaluation des symptômes avant traitement <u>Pendant le mois écoulé :</u> <b>Combien de fois avez-vous ressenti une importante envie d'uriner sans pouvoir attendre ?</b> 0 = Jamais 1=moins que 1 fois sur 5 2= moins que 1 fois sur 2 3 = à peu près 1 fois sur 2 5= presque continuellement <b>Avez-vous eu 2 mictions séparées de moins de 2 heures ?</b> 0= jamais 1= moins que 1 fois sur 5 2= moins que 1 fois sur 2 3 = à peu près 1 fois sur 2 4= plus que 1 fois sur 2 5= presque continuellement <b>Habituellement, combien de fois vous levez-vous pour uriner ?</b> 0= jamais 1=1 fois 2=2 fois 3=3 fois 4=4 fois 5=5 fois ou plus <b>Avez-vous ressenti des douleurs ou des brûlures dans votre vessie ?</b> 0 = jamais 2= quelquefois 3= presque toujours 4= vraiment souvent 5= continuellement Score total = /2	Évaluation de la gêne avant traitement Pendant le mois écoulé : <b>La fréquence de vos mictions pendant la journée, a représenté pour vous :</b> 0= aucun problème 1= un problème minime 2= un petit problème 3= un problème moyen 4= un problème important <b>Vous lever la nuit pour uriner, a représenté pour vous :</b> 0= aucun problème 1= un problème minime 2= un petit problème 3= un problème moyen 4= un problème important <b>Les brûlures, les douleurs, l'inconfort ou la pesanteur dans votre vessie ont représenté pour vous :</b> 0= aucun problème 1= un problème minime 2= un petit problème 3= un problème moyen 4= un problème important Score total = /16

## **2-Examen clinique :**

L'examen clinique comprend un examen abdominal, un examen gynécologique complet vaginal et du plancher pelvien et également un examen du bassin et du rachis.

L'examen clinique sera tout à fait normal en dehors parfois d'une sensibilité accrue de la paroi vaginale antérieure et de l'urètre, ou une douleur à la palpation hypogastrique chez certains patients.

Cependant il est important de rappeler que le diagnostic de la cystite interstitielle doit être suspecté par le clinicien sur les données de l'interrogatoire surtout. La confirmation de ce diagnostic, qui reste un diagnostic d'élimination, repose sur une série d'examens dont le but est d'écarter d'autres pathologies. Aucun test pathognomonique de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical n'est disponible.

Il est important de rechercher les signes cliniques des pathologies fréquemment associées à la cystite interstitielle afin d'avoir une vue globale de la pathologie. Ces pathologies sont : Le syndrome de l'intestin irritable, la vulvodynie, le lupus, la fibromyalgie, le stress post-traumatique.[16,78]

## **II-Paraclinique :**

### **1-ECBU :**

L'examen cyto bactériologique des urines ainsi que la cytologie urinaire sont effectués en première intention afin d'éliminer une infection urinaire ou un carcinome urothélial des voies urinaires. Hanash et Pool [17] ont réalisé un ECBU chez 20 patients atteints de CI/SDV, qui est resté stérile ainsi que les ECBU de contrôle. Toutefois, une infection urinaire concomitante peut être présente.

### **2- Marqueurs urinaires :**

Un bon marqueur urinaire doit avoir une bonne sensibilité et une bonne spécificité afin de pouvoir différencier les patients avec une cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical, des patients sains.

Deux marqueurs urinaires ont été identifiés pour atteindre ce but: la glycoprotéine-51 (GP-51) et le facteur antiprolifératif (APF).

La GP-51 est une glycoprotéine produite et sécrétée par les cellules excréto-urinaires. Les études montrent que le taux urinaire de la GP-51 est diminué chez les patients avec CI/SDV par rapport aux patients sains [18]

Le facteur antiprolifératif (APF) empêche la prolifération des cellules urothéliales cultivées, en inhibant la production du Heparin Binding-Epidermal Growth Factor (HB-EGF). Dans les urines de patients avec CI/SDV, l'activité de l'APF est augmentée permettant un diagnostic de CI/SDV avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 95%. [19]. Le taux urinaire du APF est inversement proportionnel à celui du HB-EGF.

Ces marqueurs urinaires restent encore du domaine de la recherche clinique et ne sont pas encore commercialisés. L'APF sera probablement le futur marqueur diagnostique de la CI/SDV.

### **3- Radiologie :**

Il n'y a aucun examen radiologique qui permet de confirmer le diagnostic. Cependant il est important d'éliminer une cause organique aux douleurs pelviennes.

Une échographie peut être réalisée pour éliminer une autre pathologie : lithiase, tumeur, dilatation des cavités rénales. De une TDM abdomino pelvienne ainsi qu'une IRM peuvent être réalisées . En cas de CI/SDV, ce bilan est normal.

En cas de défaut de compliance vésicale, qui peut se voir dans les formes évoluées, une échographie du haut appareil urinaire permet de rechercher une éventuelle dilatation des cavités rénales.

### **4-Bilan urodynamique :**

Le bilan urodynamique n'est pas obligatoire dans l'évaluation des patients avec CI/SVD, il est indiqué pour éliminer d'autres pathologies comme une obstruction sous vésicale ou une hyperactivité du détrusor .

Même si certaines mesures peuvent rendre le diagnostic de CI peu probable, comme, par exemple, un B1 supérieur ou égal à 150cc ou une capacité vésicale maximale supérieure ou égale à 350cc.

L'hyperactivité du détrusor ne fait normalement pas partie du tableau d'une CI même si certaines études ont montré son association à la CI dans 14% des cas.

Le signe le plus évocateur de la CI/SVD en urodynamique, est la présence d'un B3 précoce (inférieur à 300cc) et douloureux. Steinkohl et Leach ont montré que chez les patientes avec une CI/SVD, la capacité vésicale fonctionnelle moyenne est de 265cc et le B1 moyen est de 74cc[12].

### **5- La cystoscopie et le test d'hydrodistension :**

La cystoscopie sous anesthésie générale, permet une exploration urétrale et vésicale aisée et permet d'éliminer d'autres pathologies. Le test d'hydrodistension est réalisé en remplissant la vessie avec du sérum physiologique ou de l'eau avec une pression de 80 à 100cm H<sub>2</sub>O jusqu'à ce que le débit de remplissage cesse par équilibration des pressions.

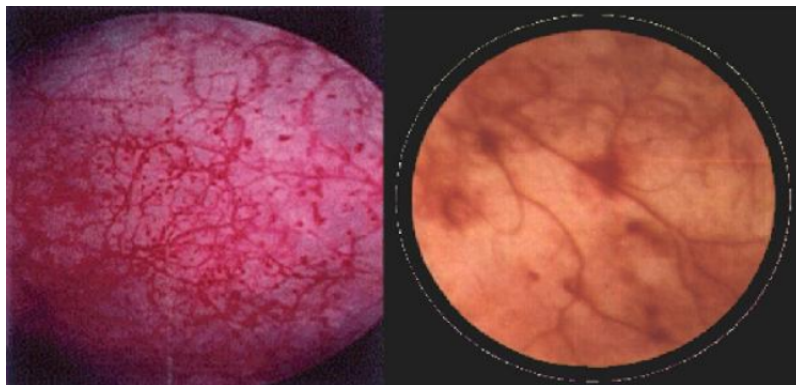
Selon les critères du NIH(National Institutes of Health), la distension vésicale doit être maintenue pendant deux à cinq minutes. Lors de la vidange vésicale, la vessie est explorée à la recherche de lésions de Hunner (11%) ou de glomérulations[23,12]qui sont considérées comme les signes les plus spécifiques de la CI/SDV.

Ces signes se caractérisent respectivement par des fissures et des pétéchies hémorragiques de la muqueuse vésicale. Les pétéchies doivent être diffuses et exister dans au moins trois quadrants de la vessie .

- les glomérulations: ce sont des hémorragies pétéchiales sous-muqueuses, Parfois confluentes, ressemblant à des glomérules rénaux(figure 20)

- Les ulcères de Hunner: Il s'agit d'une zone blanchâtre, se détachant du reste de la vessie et pouvant être confondue avec une cicatrice de biopsie vésicale. Les ulcères sont peu nombreux, siégeant sur les parties mobiles de la vessie, surtout sur le bas fond et les faces latérales, assez loin du trigone. Parfois le centre de la lésion présente un enduit fibrineux qui lui donne alors un véritable aspect d'ulcère.(figure 21)

Le test d'hydrodistension peut être thérapeutique dans 30 à 50% des patients avec une réduction de l'intensité des symptômes de CI/SDV. Un test d'hydrodistension vésicale prolongée sur plusieurs heures a été proposé par certains, à visée thérapeutique[19,12]



**Figure 20: Glomérulations après test d'hydrodistension[20]**



**Figure 21: aspect typique d'un ulcère de Hunner avant le test d'hydrodistension[21]**

À l'issue du test, les lésions observées sont classées en quatre grades (tableau 2)

**Tableau2: Lésions vésicales observées à l'issue du test d'hydrodistnsion[20]**

<b>Grade 0</b>	Muqueuse normale
<b>Grade 1</b>	Pétéchies dans moins de 2 quadrants
<b>Grade 2</b>	Saignement sous-muqueux important (ecchymose)
<b>Grade 3</b>	Saignement diffus global de la muqueuse
<b>Grade 4</b>	Déchirure de la muqueuse avec ou sans saignement/œdème

Après le test d'hydrodistension vésicale et jamais avant, des biopsies vésicales profondes, incluant le muscle détrusor sont réalisées sur les zones les plus perturbées au moins au nombre de trois.

Les prélèvements biopsiques doivent être fixés au formol. L'examen anatomopathologique sert en priorité à écarter le carcinome vésical et notamment le carcinome in situ, mais recherche aussi des signes évocateurs de CI/SDV comme la

présence d'une inflammation de la lamina propria, la présence d'une mastocytose détrusorienne avec plus de 28 mastocytes/mm<sup>2</sup> et la présence d'une fibrose intrafasciculaire [20].

Ce test d'hydrodistension vésicale avec biopsies vésicales est indispensable, désormais pour, selon l'ESSIC (European Society for the Study of IC/PBS) [61], classer les patients en sous-groupes du syndrome de la douleur vésicale selon les résultats obtenus. (Tableau 5)

**Tableau 3: Sous-groupes du syndrome de la douleur vésicale en fonction du résultat de la biopsie vésicale et du test d'hydrodistension, selon la proposition de l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), 2008[20]**

Biopsies	Cystoscopie avec hydrodistension			
	Non faites	Normale	Glomerulations (grade 2 ou 3)	Lesion de Hunner
Non faites	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Non contributive	XB	1B	2B	3B
Positive <sup>a</sup>	XC	1C	2C	3C

<sup>a</sup>Une infiltration inflammatoire et/ou une infiltration de mastocytes dans le muscle vésical et/ou une fibrose intrafasciculaire et/ou un tissu de granulation.

Les cystites interstitielles = SDV de type XC, 1C, 2 (X, A, B ou C) ou 3 (X, A, B ou C)

a: Cystoscopie: Glomérulations grade 2 - 3

b: Avec ou sans glomérulations

c: L'histologie met en évidence une infiltration inflammatoire et/ou une infiltration de mastocytes dans le muscle vésical et/ou une fibrose intra-fasciculaire et/ou un tissu de granulations

## 6-Test au KCL :

Le test au KCL est basé sur la théorie de l'altération de la perméabilité urothéliale. Ce test a été proposé par Parsons comme test diagnostique de la CI/SDV. Le potassium, en se diffusant dans la paroi vésicale, irrite les terminaisons nerveuses et peut expliquer la douleur ressentie par les patients lors de ce test . [25,26]

Le test est réalisé en remplissant la vessie avec 40ml d'une solution de KCl (40mEq de KCL dans 100cc de solution). L'intensité douloureuse est reportée après cinq minutes, sur une échelle de zéro (pas de douleur) à cinq (douleur intense) et comparée avec la douleur ressentie avec un remplissage équivalent par du sérum physiologique.

Une différence de score de deux points rend le test positif [25]. Un test de KCl positif permet d'identifier les patients qui pourront bénéficier d'un traitement par le polysulfate d'héparine et le pentosan polysulfate de sodium(PPS).

À noter que des faux négatifs (25%) associés à ce test ont été rapportés, ainsi que des faux positifs (4%) [27].

Plus récemment, ce test a été modifié pour comparer le volume de remplissage vésical à capacité (en arrêtant le remplissage lorsqu'une douleur s'installe) entre du sérum physiologique et une solution contenant du potassium (0,2M KCL). Une différence de volume 30% en défaveur du remplissage au KCL fait considérer le test comme positif.

### **III-Critères diagnostiques:**

#### **1-Critères de l'Institut National du Diabète ,des maladies Digestives et Rénales (NIDDK) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)**

Des critères ont été proposés par le NIDDK en 1987, dans le but essentiel de définir des groupes homogènes de patients lors des études scientifiques, mais ils ne permettent pas de poser le diagnostic de CI/SDV précisément. Le critère majeur et suffisant, est la constatation d'un classique ulcère sous-muqueux de Hunner à la cystoscopie [28] mais il reste peu fréquent (10 à 50 % des cas).

Les autres critères positifs, sont la douleur lors du remplissage de la vessie et son soulagement par la miction, l'existence de douleurs sus-pubiennes, pelviennes, uréthrales, vaginales ou périnéales, la constatation d'hémorragies sous-muqueuses (glomérulations) lors de la cystoscopie réalisée avec hydro-distension ou la constatation d'un défaut de compliance vésicale lors de la cystomanométrie. Deux facteurs positifs sont nécessaires au diagnostic.

Les autres critères sont des critères d'exclusion permettant d'éliminer toutes les pathologies endovésicales. L'application stricte des critères du NIDDK exclurait du diagnostic 60 % des patientes reconnues comme ayant la maladie [29].

## 2-Critères des Instituts Nationaux de Santé NIH (National Institutes of Health) :

Des critères ont été proposés par le NIH en 1988, dans le but essentiel de définir des groupes homogènes de patients lors des études scientifiques, mais ils ne permettent pas de poser le diagnostic de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical précisément (Tableau 3). L'application stricte de ces critères exclurait du diagnostic 60% des patientes reconnues comme ayant la maladie.

**Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion du National Institute of Health (NIH) 1987[30,31]**

<p><b>Les critères d'inclusion</b></p> <p><b>Critères cliniques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleurs au remplissage de la vessie et soulagées par la vidange vésicale</li> <li>• douleurs pelviennes, vaginales, périnéales, abdominales</li> <li>• impériosités mictionnelles</li> </ul> <p><b>Critères cystoscopiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pétéchies diffuses (&gt; 10 par quadrant) dans au moins 3 quadrants.</li> <li>• ulcère de Hunner.</li> </ul>
<p><b>Les critères d'exclusion</b></p> <p><b>Critères cliniques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patient de moins de 18 ans</li> <li>• symptômes depuis moins de 9 mois</li> <li>• pollakiurie diurne &lt; 8</li> <li>• pollakiurie nocturne &lt; 2</li> </ul> <p><b>Critères paracliniques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostic de cystite bactérienne ou de prostatite dans les trois mois</li> <li>• Tumeurs vésicales</li> <li>• Traitement par cyclophosphamide, cystite chimique, tuberculeuse ou radique</li> <li>• cancer utérin, cervical, vaginal ou urétral de &lt; 5 ans</li> <li>• présence d'un calcul dans la vessie ou le bas uretère</li> <li>• diverticule de l'urètre</li> <li>• Herpès actif, infection génitale</li> <li>• apparition de symptômes soulagés par les antimicrobiens, les anticholinergiques ou les antispasmodiques</li> <li>• capacité vésicale &gt; 350 (sans anesthésie)</li> <li>• Absence d'urgence mictionnelle avant 150cc d'eau au remplissage vésical (30 – 100ml/mn)</li> <li>• présence de contractions vésicales involontaires en cystomanométrie</li> </ul>

### **3-Critères de la Société Européenne de l'étude de la Cystite Interstitielle ESSIC (l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis):**

L'ESSIC a proposé en 2008 d'autres critères diagnostiques [13]. En effet, les critères du NIDDK, datent de 1988 et ont été établis initialement pour l'inclusion dans des protocoles et non pour une pratique clinique quotidienne. De plus, le concept de cystite interstitielle / syndrome douloureux vésical a évolué depuis, imposant de nouveaux critères et une nouvelle prise en charge. [32,60]

Les critères cliniques diagnostiques sont:

- Douleur pelvienne chronique depuis plus de six mois;
- Pression ou inconfort perçu en relation avec la vessie;
- Accompagné par au moins un symptôme urinaire: envie persistante et forte d'uriner ou pollakiurie;
- Recherche d'une autre pathologie pour exclure le diagnostic;
- Antécédents;
- Examen clinique;
- ECBU et cytologie urinaire;
- PSA si homme de plus de 40ans;
- Débitmétrie;
- Résidu post-mictionnel estimé par échographie;
- Cystoscopie et biopsie

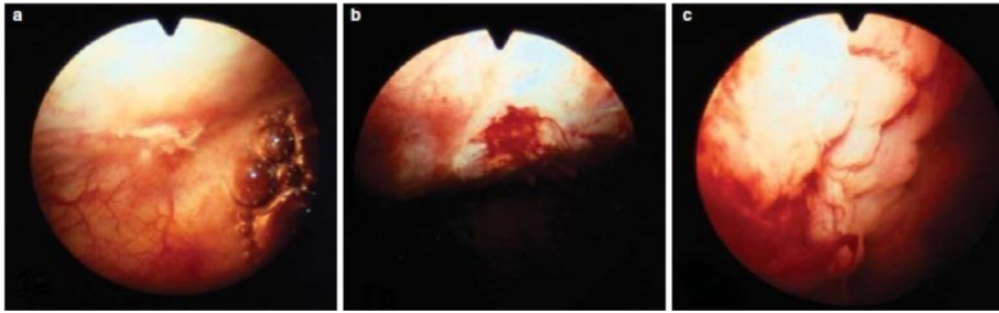
Le diagnostic et la classification de la cystite interstitielle/ syndrome douloureux vésical, est surtout basé sur l'examen endoscopique de la vessie, avec la réalisation d'une hydrodistension associée si nécessaire à des biopsies. Une nouvelle classification endoscopique de la cystite interstitielle/ syndrome douloureux vésical a été proposée (Tableau 2)

Pour porter le diagnostic, il faut au moins des glomérulations de grade 2-3 ou une lésion de Hunner ou les deux. Les signes à la biopsie en faveur du diagnostic sont une infiltration inflammatoire et/ou une infiltration de mastocytes dans le muscle vésical et/ou une fibrose intra-fasciculaire et/ou un tissu de granulation.

Le terme d'ulcère de Hunner a été remplacé par celui de lésion de Hunner, sur le principe du fait d'une confusion, étant donné qu'il n'y a pas de véritable lésion ulcéreuse qui peut être vue sans distension mais qu'il s'agit bien d'une lésion inflammatoire avec une rupture de la muqueuse et de la sous muqueuse lors de la distension vésicale. Il semble exister une corrélation entre la lésion de Hunner et une diminution de la capacité vésicale sous anesthésie [33].

La lésion de Hunner a été redéfinie comme étant une:

«lésion qui se présente typiquement comme circonscrite, sous l'aspect d'une muqueuse rouge avec des petits vaisseaux radiaires centrés sur une cicatrice, avec des dépôts de fibrine ou un caillot fixé sur la zone. Cette lésion de rupture, augmente avec la distension vésicale, avec un suintement pétéchial de sang provenant de la lésion et de la muqueuse autour, sous la forme de cascade d'eau. De manière plus typique, un léger œdème bulleux qui se développe après la distension avec une extension périphérique qui varie» [23,34]



**Figure 22: aspect cystoscopique d'une lésion de Hunner[33]:**

**a: Avant l'hydrodistension**

**b:Lors de l'hydrodistension : rupture de la muqueuse avec saignement au niveau de la lésion**

**c:Développement d'un oedème après hydrodistension**

Afin de conclure , voilà un résumé des recommandations diagnostiques de la cystite interstitielle selon l'ESSIC (synthèse des guidelines de l'EAU :European Association of Urology ) .

**Tableau 5 :Résumé des recommandations diagnostiques de la cystite interstitielle selon l'ESSIC [35]**

Résumé des recommandations diagnostiques	GR
Le diagnostic de syndrome douloureux vésical ne peut être porté qu'après avoir éliminé les autres atteintes vésicales (carcinome in situ, infection, tuberculose).	A
Le diagnostic de syndrome vésical nécessite de classer les patients selon les données endoscopiques et histologiques et selon le phénotype clinique	A
L'analyse des symptômes et de la qualité de vie à l'aide de scores devrait faire partie de l'évaluation initiale et du suivi des patients	B
La recherche de pathologies associées doit être systématique lors de l'évaluation initiale	A
La mesure de l'impact négatif du syndrome douloureux vésical sur le comportement individuel, relationnel, émotionnel, social ainsi que sur la sexualité du patient doit faire partie de l'évaluation initiale	A

GR: grade de recommandation .

Au total l'évaluation diagnostique d'une Cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical doit comporter, outre l'interrogatoire et l'examen clinique, un ECBU, des cytologies urinaires, une cystoscopie avec hydrodistension et biopsies vésicales, un calendrier mictionnel (Grade de recommandation A).

Une évaluation des symptômes, avec des scores symptomatiques dans le cadre d'une approche globale de la pathologie avec un système de phénotype clinique, permet de mieux classer les patients et guider le traitement (grade de recommandation B).[35,36]



*Diagnostic différentiel*

Le diagnostic de la CI/SDV est un diagnostic d'élimination, puisque celui-ci ne peut être envisagé qu'après avoir éliminé les autres cystopathies . Il est impératif que les praticiens prennent en compte la CI/SDV dans leurs diagnostics différentiels de telle façon que peu de patients soient sous diagnostiqués ou non traités.

Le Tableau suivant résume les diagnostics différentiels de la CI/SDV et leurs moyens d'exclusion (tableau6)

**Tableau 6 : Diagnostics différentiels et moyens d'exclusion, selon l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), 2016[23]**

<b>Diagnostic différentiel</b>	<b>Bilan à faire</b>
Cancer de vessie, carcinome in situ	Cystoscopie avec biopsie vésicale
Infection urinaire banale	ECBU
Infection urinaire à germes atypiques : <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Candida</i>	Culture spécifique à chaque germe
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	À suspecter si pyurie et ECBU stérile Culture spécifique ou PCR
Herpès génital (HSV) et HPV	Examen clinique : recherche des lésions herpétiques ou des condylomes au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin ou de l'urètre
Cystite radique	Antécédents de radiothérapie
Cystite médicamenteuse	Antécédents de chimiothérapie ou d'immunothérapie par cyclophosphamide
Obstruction sous-vésicale	Débitmètre et mesure du résidu postmictionnel, urétrocystoscopie
Lithiase vésicale	Échographie ou cystoscopie
Diverticule urétral	Examen clinique, échographie endovaginale
Endométriose pelvienne ou vésicale	Histoire clinique, IRM pelvienne, cystoscopie et biopsie de nodule bleuté
Cancer vaginal, du col utérin ou de l'utérus	Examen clinique, consultation gynécologique, biopsie, échographie pelvienne
Hyperactivité vésicale	Clinique, bilan urodynamique si suspicion

Les principaux diagnostics différentiels à éliminer sont :

### **Carcinome in situ :**

C'est le principal diagnostic différentiel surtout chez l'homme. Utz et Zincke [7] ont insisté sur ce point dans leur étude en montrant que 23% des hommes et 1,3% des femmes étiquetés CI/SDV présentaient, en fait, un carcinome in situ [27]. D'où l'importance de la cytologie urinaire et de la biopsie vésicale qui doivent être systématiquement pratiquées, surtout chez les hommes.

Il a été noté l'intérêt de l'étude par cytométrie de flux de la muqueuse vésicale. En cas de CI/SDV, l'étude par cytométrie de flux doit montrer un pic diploïde. Tout pic aneuploïde, même avec un faible pourcentage de cellules, doit faire craindre l'existence d'un cancer in situ.[38]

### **Dysplasie vésicale :**

Aux frontières de la CI/SDV se situe la dysplasie vésicale. Il s'agit d'un aspect peu connu des cystopathies chroniques.

Il s'agit là d'un diagnostic purement anatomopathologique, selon les critères morphologiques définis par MURPHY [39].

La preuve de son entité anatomo-clinique reste à trouver, de même que sont à préciser les risques évolutifs vers une tumeur vésicale.

### **Cystite tuberculeuse :**

La recherche de BK dans les urines selon un protocole bien établi est un point essentiel.

## **Cystite radique :**

Elle donne, elle aussi, un tableau clinique identique. Il peut exister des lésions hémorragiques lors de la distension vésicale et des glomérulations à la biopsie vésicale.

En outre, plusieurs diagnostics peuvent être évoqués devant une pollakiurie, une miction impérieuse et ou une douleur pelvienne (Tableau 6)

Cliniquement, le praticien est contraint à considérer tous ces diagnostics alternatifs potentiels avant de porter le diagnostic de CI/SDV sur un patient, d'autant plus que l'implication du diagnostic de CI/SDV est profonde, étant donné qu'il s'agit d'une pathologie chronique sans traitement universellement efficace.



*Arsenal thérapeutique*

Parmi les nombreux traitements proposés pour traiter la CI /SDV, très peu ont été soumis à des essais contrôlés. Aucun traitement actuel ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

En outre, la cause de la maladie étant inconnue, il n'y a pas vraiment de traitement de fond, et les traitements utilisés sont empiriques et non spécifiques. Ils sont plutôt palliatifs que curatifs. Néanmoins il convient d'utiliser les traitements les moins agressifs en première intention. Il n'est pas rare d'essayer plusieurs traitements avant de trouver celui qui convient le mieux au patient.

Le choix du traitement doit se faire après une évaluation précise des symptômes et de la plainte du patient, en pesant les bénéfices et les risques des thérapeutiques. Il doit s'accompagner d'un suivi attentif et régulier.[3,40]

La cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical, constitue la première cause de vessie douloureuse. Sa prise en charge repose en premier lieu sur l'hydrodistension, les traitements oraux et les instillations endovésicales. En cas d'échec de ces thérapies, dites de première ligne, peuvent être proposées des thérapeutiques dites de recours. Ces dernières sont constituées de la neuromodulation des racines sacrées postérieures, de la stimulation du nerf tibial postérieur (TENS), de l'instillation d'agents vanilloïdes et des injections intradétrusoriennes de toxine botulique. Elles constituent une étape supplémentaire avant d'envisager une prise en charge chirurgicale qu'elle soit conservatrice ou d'exérèse. La plupart de ces traitements a fait l'objet d'une évaluation très limitée et parfois contradictoire de son efficacité dans la prise en charge de la cystite interstitielle.[1,61]

### **A-Objectifs :**

- Restaurer la qualité de vie des patients.
- Assurer un quotidien compatible avec les activités de routine et l'interaction sociale.

-Récupérer une miction et une phase remplissage les plus proches de la physiologie .

-Réparer l'altération de la couche des glycosaminoglycanes.

## **B -Moyens :**

### **I-Traitement préventif :**

#### **1. Diététique et hygiène de vie :**

Il faut conseiller aux patients atteints de CI /SDV, une bonne hygiène de vie en évitant notamment les voyages qui aggravent ou déclenchent les crises, en leur apprenant à bien gérer leur temps et stress tout en menant, si possible, un régime spécial pour éliminer tous les excitants vésicaux.

De nombreux patients atteints de CI/SDV ont remarqué que certains aliments pouvaient exacerber leurs symptômes et que la modification du régime alimentaire suffisait à soulager significativement ces symptômes. Cependant, d'un patient à l'autre, ce ne sont pas les mêmes aliments qui aggravent les symptômes. D'autres, en revanche, n'ont constaté qu'une influence minime de cette diète sur leur état clinique. (Tableau 7)

**Tableau 7 : listes des divers groupes d'aliments et de boissons [23]**

<b>Groupe d'aliments</b>	<b>A éviter</b>	<b>Tolérés</b>
Lait/laitages	Fromage affiné, crème fraîche, crème aigre, yaourt, chocolat	Chocolat blanc, fromage frais, lait
Légumes	Haricots verts, fèves, oignons, tofu, soja (et dérivés), tomates	Tous les autres légumes
Fruits	Ananas, pomme, abricot, avocat, banane, fraise, pamplemousse, nectarine, pêche, prune, airelles, rhubarbe, agrumes et jus d'agrumes	Poire, la plupart des melons
Hydrates de carbone, céréales	Pain de seigle, pain au levain	Autres pains ,pâtes , pomme de terre , riz
Viandes et poissons	Viandes et poissons fumés, traités ou en conserve, anchois, caviar, foie de volaille, corned-beef	Autres volailles, poissons ou viandes
Noix	La plupart des noix	Amandes ,noix de cajou
Boissons	Boissons alcoolisées, bière, boissons gazeuses, café, thé, jus d'airelles, vin Attention : contrairement aux cystites bactériennes, pour lesquelles il est conseillé de boire du jus d'airelles (canneberge), ce dernier peut considérablement aggraver les symptômes des patients atteints de SDV/CI	Eau minérale non gazeuse, café décaféiné, thé sans théine, quelques tisanes (attention : certains patients ne supportent pas certaines tisanes telles que la camomille)
Epices et assaisonnements	Mayonnaise, aliments épicés (cuisine chinoise, indienne, mexicaine ou thaïlandaise), sauce soja, sauces salades préparées, moutarde, vinaigre	Ail, tout ce qui n'a pas été cité à éviter
Conservateurs et additifs	Acide citrique, glutamate de monosodium, aspartame, saccharine, aliments contenant des conservateurs, des additifs et autres éléments artificiels	
Divers	Tabac, caféine, produits minceur, restauration rapide, médicaments contre les refroidissements et les allergies contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, ainsi que certaines vitamines (C et B)	

## **2. prise en charge psychologique :**

La plupart des patients consultent pendant des mois et des années plusieurs médecins généralistes, gynécologues et urologues avant d'obtenir le bon diagnostic. En outre, on leur laisse parfois sous-entendre qu'il s'agit d'un problème psychologique. De plus, la multiplicité des examens et le début du traitement jusqu'à l'obtention d'une amélioration est une période longue qui nécessite de nombreuses consultations à l'hôpital. La chronicité de la maladie, la nécessité de suivre un traitement pendant des années, la limitation des activités physiques et le retentissement sur la vie quotidienne sont autant de poids difficiles à porter.

Dans les cas sévères de la maladie, les patients peuvent avoir une douleur incessante, une pollakiurie pouvant atteindre 60 fois par jour et une pollakiurie nocturne très fréquente, responsable d'une privation du sommeil.

Dans une étude faite par Koziol et al. [39] 60% des patients atteints de CI/SDV ont confirmé le stress comme facteur causal de la recrudescence de leur maladie. De telles contraintes de la vie, font que le patient est souvent incapable de travailler, de remplir des activités de la vie quotidienne et, dans les cas sévères de la maladie, carrément incapable de quitter son domicile. Une prise en charge psychologique est indispensable au succès thérapeutique, car l'attention que peut prêter le médecin au côté psychologique de la maladie et son soutien peuvent améliorer fortement la réponse thérapeutique.

## **3-La thérapie comportementale :**

Elle correspond à l'auto-rééducation vésicale et au traitement du dysfonctionnement du plancher pelvien. D'une façon générale, si le patient tolère bien la thérapie comportementale, un essai de 3 à 6 mois est justifié, avant de passer aux thérapies plus invasives et plus coûteuses sachant que cette décision d'abandonner ou

de modifier ces thérapies revient au patient et à son médecin lorsqu'il n'y a pas d'amélioration symptomatique.

• **Auto rééducation vésicale:**

- L'auto rééducation vésicale est systématique dans la CI/SDV. Elle a pour but d'augmenter la capacité vésicale, en augmentant l'intervalle inter-mictionnel. Elle a été utilisée avec succès chez les patients ayant une vessie hyperactive. Dans trois études [79] on a observé une réduction de 50 à 75% des symptômes chez au moins 50% des sujets. Par ailleurs, le succès de cette thérapie dans la prise en charge de la pollakiurie et de l'impériosité mictionnelle dans la CI/SDV a été démontré par plusieurs auteurs.

Dans une étude, Parson et al. ont utilisé l'entraînement vésical chez des patients atteints de CI/SDV. 71% ont connu une diminution de 50% de leurs symptômes.

Dans une autre étude, Chaiken et al. [42] ont rapporté une augmentation significative de la moyenne des intervalles intermictionnels .

L'indication de l'entraînement vésical est représentée par les formes pollakiuriques non algiques. Elle est facile dans les formes pollakiuriques non algiques, mais très difficile dans les formes algiques sans hydrodistension préalable.

• **Traitement du dysfonctionnement du plancher pelvien :**

- Les patients atteints de CI/SDV avec douleurs pelviennes peuvent manifester des spasmes au niveau du plancher pelvien, ce qui peut aggraver leur symptomatologie. Le dysfonctionnement à tension élevée du plancher pelvien ,connu aussi sous le nom de coccygodynie ou de syndrome du spasme du muscle releveur du coccyx, serait une réaction aux infections anales, aux états inflammatoires de la vessie, aux traumatismes chroniques, à l'hypochondrie ou à la neuropsychose.

Lilius [41] a rapporté que 81% des patients avec CI/SDV avaient un spasme et une fragilité des muscles releveurs de l'anus. Dans une étude [41] réalisée à ce sujet, la physiothérapie dont le but est d'aligner le pelvis et maintenir le support musculaire pelvien avait des bénéfices à court terme.

Des traitements adaptés, tels que la réhabilitation du plancher pelvien, le biofeedback [43] visant à restaurer le fonctionnement normal et le tonus physiologique des muscles du plancher pelvien, peuvent être très utiles. Les risques de cette technique sont très minimes.

## **II-Traitements oraux :**

### **1-Pentosan polysulfate de sodium (Elmiron®) :**

C'est un polysaccharide de structure similaire à celle du sulfate d'héparine et donc des glycosaminoglycanes (GAG). Le mécanisme d'action suppose un effet direct en restaurant la couche de mucine de l'urothélium vésical, et un mécanisme indirect en liant des substances toxiques de l'urine. 2% à 6 % de la dose absorbée sont secrétés, inchangés dans l'urine[44, 67].

Quelques études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du PPS. Parsons et Mulholland ont rapporté une amélioration significative de la douleur, de la pollakiurie nocturne et de l'impériosité mictionnelle ainsi que le volume mictionnel moyen chez les patients sous PPS.

Dans une étude de Parsons et al. [45], 32% des patients sous PPS ont connu une amélioration de 50% de leurs symptômes.

Dans l'étude de Mulholland et al. [46], 28% d'entre eux ont connu une amélioration symptomatique. Toutefois, Holm-Bentzen et al. n'ont constaté aucun bénéfice du traitement chez leurs patients. En 1997, Hwang et al. [47] ont réalisé une méta-analyse, à partir de ces 4 essais cliniques sus-cités. Ils ont affirmé que le PPS est plus efficace que le placebo dans le traitement de la CI/SDV. Cependant, une méta-

analyse [48] effectuée récemment n'a pas permis de conclure de manière définitive quant à l'efficacité du traitement.

La dose quotidienne est de 100 mg trois fois par jour, à distance des repas. Il peut être prescrit aussi à raison de 200mg 2 fois par jour, pour une meilleure compliance thérapeutique. Quant à la durée, un traitement à long terme est nécessaire, puisque l'effet optimal n'est atteint qu'après 6 à 12 mois de traitement.

Les effets secondaires sont rares, de l'ordre de 1 % à 4 % et sont surtout digestifs: on note chez certains patients une diarrhée, une dyspepsie ou encore des douleurs abdominales. Plus rarement, on retrouve une alopecie réversible, des céphalées, un rash cutané.

Il a été montré que l'introduction du traitement par pentosan polysulfate de sodium dans les 6 mois du début des symptômes permet une meilleure amélioration des symptômes [49]. Le risque du traitement est la rechute à l'arrêt.

Une surveillance de la coagulation semble souhaitable, même si le risque de passage systémique est faible.

Par ailleurs, le PPS peut être utilisé en association avec d'autres médicaments. Certains auteurs [50] se sont intéressés à l'efficacité et la sécurité de l'association du PPS par voie orale et l'injection sous cutanée de l'héparine à faible dose. Ils ont noté une amélioration significative de l'intensité de la douleur et ont donc conclu que l'administration simultanée d'une faible dose d'héparine et du PPS oral est une modalité efficace dans le traitement de la CI/SDV et qui peut être utilisée en toute sécurité.

## **2-Les antihistaminiques :**

Les mastocytes sécrètent localement de l'histamine, pouvant jouer un rôle local dans l'inflammation. Par conséquent, des traitements à base d'antihistaminiques ont été proposés[51].

## **2-1 –L’hydroxyzine (Atarax\*):**

C’est un antagoniste du récepteur H1, qui bloque ainsi l’activation neuronale des mastocytes en inhibant la sécrétion de sérotonine. Il est utilisé en débutant à la dose de 25 mg/jour le soir, puis en augmentant progressivement à la dose de 75 mg/jour. L’effet n’est atteint qu’après 3 mois de traitement. Les premières études non contrôlées ont mis en évidence un bénéfice clinique [51].

Cependant, une étude randomisée conduite par l’Interstitial Cystitis Clinical Trials Group (ICCTG) [44] sur 121 patients a mis en évidence une amélioration de 31 % dans le groupe hydroxyzine ou pentosan-polysulfate versus 20 % dans le groupe placebo. La différence a été non significative mais l’étude a manqué de puissance statistique.

En revanche, le traitement combiné par hydroxyzine et pentosan-polysulfate a mis en évidence une réponse dans 40 % des cas contre 13 % dans le groupe placebo.[44]

## **2-2- La cimétidine :(TAGAMET\*)**

La cimétidine (Tagamet®) est un antagoniste des récepteurs H2, utilisé initialement dans le traitement des ulcères gastroduodénaux. Cette molécule semble avoir fait preuve de son efficacité dans le traitement des CI/SDV.

En effet, Seshardi et al. [52] étaient les premiers à rapporter une amélioration des symptômes après traitement par cimétidine chez neuf patients avec une CI/SDV, bénéfice retrouvé dans d’autres séries, dont une amélioration clinique chez 74 % des patients traités par cimétidine après un suivi de 30 mois [53].

En 2001, une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôle versus placebo, a permis de confirmer l’intérêt de la cimétidine dans le traitement de la CI/SDV en améliorant surtout la cystalgie et la nycturie [44]. La dose habituelle est de 200 mg deux fois par jour.

Comme effets indésirables, la cimétidine peut être responsable de céphalées, gynecomastie ou nausées.

### **3-Anticholinergiques :**

Au nombre de sept molécules sont commercialisées dans le monde pour traiter l'hyperactivité vésicale (oxybutinine, toltérodine, propivérine, chlorure de trospium, darifénacine, solifénacine, fésotérodine), 5 ont l'AMM en France, on associe le flavoxate, bien qu'il soit dépourvu d'une action anticholinergique aux doses thérapeutiques[54]

Les agents anticholinergiques, tels que l'oxybutynine et la toltérodine employés pour détendre le muscle vésical, ont été utilisés pour traiter la pollakiurie chez les patients atteints de CI/SDV [50].

L'oxybutynine (Ditropan®) est un antagoniste des récepteurs muscariniques. Administré par voie orale, il présente les inconvénients de provoquer une somnolence, des troubles de la vision et un grave dessèchement des muqueuses buccales et nasales .

La toltérodine (Detrusitol®), elle, est un antimuscarinique développé pour le traitement des vessies hyperactives, réputée pour provoquer moins d'effets secondaires (comme la bouche sèche) et peut être utilisée chez les patients en phase initiale.

En outre, le chlorure de trospium (Ceris®), un médicament appliqué dans le traitement des vessies hyperactives, peut aussi se révéler utile pour traiter le symptôme d'impériosité mictionnelle chez les patients atteints de CI/SDV. Bien que tous ces médicaments puissent avoir un effet sédatif sur la vessie chez certains patients, il a été démontré [50] que leur usage prolongé pouvait causer des problèmes de rétention vésicale.

En outre, ces traitements peuvent diminuer la vidange vésicale et donc exacerber la douleur pelvienne. Leur utilisation dans la CI/SDV doit donc être prudente .

Les formulations à libération prolongée offrent un meilleur profil d'efficacité et de tolérance que celle à libération immédiate [55,56]. La méta-analyse la plus récente [56] comportant une modélisation originale des résultats en réseaux portant sur l'ensemble des molécules et formulations, observe un meilleur compromis efficacité/tolérance .

pour le chlorure de trospium 40 mg/j (2 prises), le gel transdermique d'oxybutinine 100 mg/j, la fésotérodine 4 mg/j (une prise), la solifénacine 5 mg/j, le trospium 60 mg/j (3 prises), l'oxybutinine 15 mg libération prolongée/j (une prise) (seul le trospium 20 mg et la solifénacine 5 mg sont disponibles en France en juin 2013).

L'intensité des effets centraux (vertiges, céphalées, somnolence, troubles cognitifs) dépend de l'intensité du passage hémato-encéphalique et du terrain : fonction hépatique et rénale, comédications. L'amplitude des effets sur la cognition est sous-étudiée, et probablement sous-évaluée [57], particulièrement chez les sujets âgés pour lesquels malgré la forte prévalence de la CI/SDV l'efficacité et la tolérance des ACH sont rarement étudiées, quand cette tranche d'âge n'est pas exclue des études. La co-médication avec des médicaments à effet anticholinergiques associés, est fréquente (notion de charge anticholinergique) et responsable d'une altération cognitive [57]. Les propriétés pharmacologiques du chlorure de trospium (amine quaternaire non lipophile lui conférant un faible passage de la BHC) le désignent comme molécule de première intention chez la personne âgée.

Seule une étude récente a été dédiée aux sujets > 70 ans avec altération cognitive préexistante et conclut à la supériorité à court terme (3 semaines) de la solifénacine 5 mg sur l'oxybutinine 5 mg 2/j pour préserver l'état cognitif [58].

On retiendra que les ACH agissent principalement comme modulateurs des messages afférents(besoin) et non comme des bloqueurs de la contraction vésicale [54] (figure 23)

### **Efficacité :**

L'efficacité des ACH dans la CI/SDV, est confirmée par de nombreuses études de niveau 1 et plusieurs méta-analyses récentes [59-62]. L'amélioration dans le cadre de la CI/SDV, porte sur le nombre d'épisodes d'incontinence par jour ( $-0,7$  épisode [global]/j );( $-2,25$  fuites par urgenturie/j), le nombre d'épisodes d'urgenturie ( $-0,9$  épisode/j), le nombre de mictions et le volume/miction ( $-1,59$  miction/j) ; le nombre de mictions/ nuit ( $-0,24$ /nuit).

L'amplitude d'effet est modeste avec un effet placebo important jusqu'à 41 %. L'efficacité insuffisante reste la première cause d'abandon, avant les effets indésirables, avec seulement 36 % de patients poursuivant le traitement à 1 an , ce qui témoigne de critères de jugement objectifs (nombre de fuites, de mictions ou d'épisodes d'urgenturie) faiblement corrélés avec l'impression d'amélioration ou de guérison.[54]

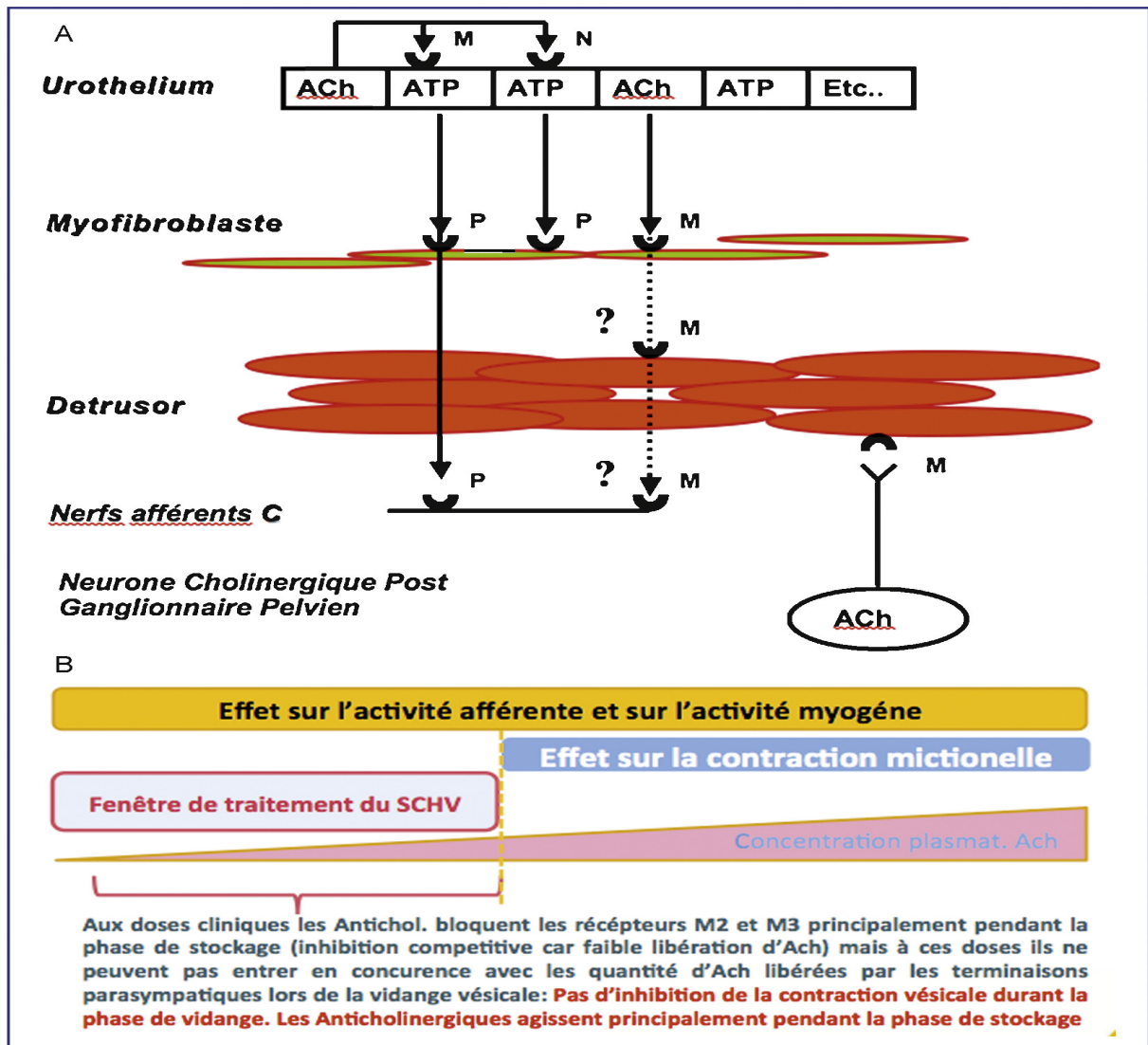


Figure 23: Mécanismes d'action des anticholinergiques[54]

Les anticholinergiques (ACH) bloquent par un mécanisme d'antagonisme compétitif les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine dont il existe 5 types (M1 à 5). L'effet des ACH se fait sentir essentiellement pendant la phase de stockage de l'urine : réduction de l'urgence, augmentation de la capacité vésicale, or durant cette phase l'activité parasympatique et la libération d'acétylcholine neuronale sont absentes, en revanche l'urothélium et le sous urothélium libèrent de l'acétylcholine en réponse à la distension de la paroi vésicale. Ces observations désignent l'intervention des récepteurs muscariniques situés au niveau de l'urothélium et du sous-urothélium (M2 et M3), activés par l'acétylcholine d'origine non neuronale, comme des modulateurs de l'activité afférente du réflex mictionnel ainsi que de l'intégration périphérique du besoin. Ce blocage déterminerait aussi une modulation de l'activité d'autres voies de signalisation (récepteurs purinergiques P2X, vanilloïdes TRPV) impliquées dans les différents cadres physiopathologiques de l'hyperactivité vésicale. Aux doses usuelles, les anticholinergiques ont un effet mineur sur la contraction mictionnelle du detrusor. ACh : acétylcholine ; N : nicotinique ; P : récepteur purinergique (P2X3, P2Y).[90]

### **Les contre-indications absolues des ACH sont :**

le glaucome par fermeture de l'angle, la rétention urinaire et la myasthénie. Durant la grossesse, aucun ACH ne peut être recommandé[51,54].

### **4-Antidépresseurs :**

Les antidépresseurs jouent un rôle dans le traitement de la CI/SDV, en grande partie dû à leur mode d'action comme neuromodulateur de la douleur. Ils sont prescrits à faibles doses car leurs effets secondaires peuvent être débilitants. Le traitement peut être initié tôt au cours de la maladie, en particulier si la douleur est le symptôme dominant.[63]

L'amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®) est généralement prescrite à des doses initiales de 10 ou 25 mg par jour, 1 heure avant le coucher, et peut être augmentée jusqu'à 75 mg, si elle est bien tolérée. Elle peut améliorer la symptomatologie de la CI/SDV chez 64 % à 90 % des patients [64].

Ses effets secondaires sont la prise de poids, la fatigue, la diminution de la libido, les palpitations et, rarement, une hépatotoxicité ou une aplasie médullaire.[64]

Avec la fluoxétine (Prozac®), la dose initiale est de 20 mg par jour et peut être augmentée à 40 mg si nécessaire. [64]

La sertraline (Zoloft®) est un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, qui peut être employée et est bien tolérée. Le traitement est initié à 50 mg par jour et peut être augmenté jusqu'à 100 mg par jour. [64]

Les effets thérapeutiques des antidépresseurs sont multifactoriels : ils améliorent la qualité du sommeil et, en conséquence, diminuent la nycturie ; ils ont un effet neuromodulateur sur la douleur en augmentant son seuil de perception, ainsi qu'un effet anticholinergique sur le detrusor.[64]

Cependant, une revue de la littérature récente n'a relevé que deux études randomisées pour l'amitriptyline, et deux études randomisées pour la sertraline avec des résultats discordants ne permettant pas d'affirmer avec certitude l'utilité des antidépresseurs dans le traitement des CI/SDV [65]

**5-Les antiépileptiques :** A visée antalgique centrale ( analgésiques centraux)

Gabapentine (Neurontin®) est un antiépileptique qui est de plus en plus utilisé dans la prise en charge des douleurs chroniques. On suppose qu'il a un effet neuromodulateur de la douleur en augmentant le seuil de cette dernière. Il est efficace chez les patients dont la douleur est le symptôme dominant [66] et il est utilisé en seconde ligne de traitement.

Une étude a été menée par Sasaki et al. [68] sur des patients ayant une douleur génito-urinaire réfractaire, traités par gabapentine. 10 patients d'entre eux ont rapporté une amélioration de la douleur.

La dose initiale est de 100 mg en trois doses journalières. L'effet secondaire de la gabapentine est la fatigue.[68,69]

**6-Les Immunosuppresseurs :**

Dans l'idée d'un rôle immunitaire dans la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical, plusieurs traitements immunosuppresseurs ont été proposés :

**6-1 Azathioprine :**

L'azathioprine fut un traitement prometteur de la CI/SDV, il est prescrit à la dose de 50 à 100mg par jour, mais n'a jamais connu de popularité, probablement à cause de ses multiples effets secondaires.

Une étude menée par ORAVISTO et ALFTHAN [70] a montré la disparition de la douleur dans 22 cas et de la pollakiurie dans 20 cas parmi 38 malades traités avec

l'azathioprine pendant une ou 2 semaines. Malheureusement, les effets secondaires ont été importants. Dans la même étude, la chloroquine a aussi montré de bons résultats, puisque sur 22 patients, 50% ont vu leur douleur disparaître, mais chez 12% seulement, la pollakiurie et l'impériosité se sont améliorées.

### **6-2 Méthotrexate :**

Dans une étude [72] portée sur un groupe restreint de patients atteints de CI/SDV, il a été noté que la méthotrexate avait un effet favorable sur la diminution de la douleur mais aucun effet sur les troubles urinaires. L'efficacité et la sécurité d'utilisation du méthotrexate ont été étudiées sur 9 patientes avec une cystite interstitielle réfractaire. 45% de ces patientes ont connu une diminution significative de la douleur, mais aucune réduction de la pollakiurie ou du volume mictionnel n'a été relevée.

### **6.3-Ciclosporine A :**

La cyclosporine A est un immunodépresseur. Elle est en général utilisée pour éviter les réactions de rejet après une greffe d'organe, ou dans le traitement de certaines maladies tel le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde et bon nombre d'autres maladies autoimmunes.[3]

Plusieurs études préliminaires ont testé la place de la cyclosporine A, avec des résultats intéressants [100,101]. Une étude plus récente prospective randomisée, a comparé l'intérêt de la cyclosporine A (1,5 mg/kg × 2/jour) versus un traitement par pentosan polysulfate (100 mg × 3/jour) pendant six mois chez 64 patients [73].

La cyclosporine A a été supérieure en termes de diminution de la pollakiurie, diminution du score symptôme, meilleur taux de réponse globale. Cependant, il y avait plus d'effets secondaires. De plus, même si elle est prescrite à une petite dose, elle nécessite une surveillance attentive de la fonction rénale et cardiaque.

L'arrêt du médicament a entraîné une recrudescence des symptômes chez la plupart des patients. Les bons résultats de ces études ne permettent, toutefois, pas

d'utiliser la cyclosporine en pratique courante, car ce médicament est potentiellement toxique.[3,73]

### **7-Antagonistes des récepteurs de leukotriène D ( LTD4) :**

Le Montelukast (Singulair®) est un antagoniste des récepteurs du Leukotriène D, pouvant être utile chez les patients avec mastocytose vésicale ou antécédents d'allergie documentés, puisqu'il est impliqué dans l'asthme et l'inflammation. [74]

Une première étude danoise [75], a montré que l'administration d'une dose quotidienne de Montelukast aux patients atteints de CI avait pour effet d'opérer un soulagement sensible de l'impériosité mictionnelle et de la douleur.

Une autre étude [76] portée sur 10 patientes atteintes de CI/SDV et traitées par Montelukast a montré une réduction significative de la pollakiurie nocturne et de la douleur chez ces patientes.

D'autres traitements dans cette catégorie tel que le Zafirlukast ne sont pas autant utilisés que le Montelukast étant donné leurs effets secondaires importants .

### **8-Suplastast :**

Il a été montré que le Suplastast tosilate (un anti-allergique commercialisé au Japon) inhibe la production des IgE.

Dans une étude pilote [76], des patientes sous Suplastast par voie orale durant un an (300 mg / jour) ont connu une augmentation significative de leur capacité vésicale et une amélioration de leurs symptômes sans apparition d'effets secondaires.

### **9-Quercetin (CystaQ, Cystoprotek) : [74,76]**

Le Quercetin est un produit bioflavonoïde naturel, retrouvé à forte concentration dans le vin rouge, les oignons, le thé vert, les plantes et les graines. Il inhibe la prolifération des mastocytes et leur sécrétion de l'histamine. Cet effet du Quercetin serait synergique dans la CI/SDV quand il est combiné à l'acide hyaluronique et le sulfure de chondroïtine (Cystoprotek®).

Dans une étude [76], le traitement par CystaQ de 20 patients a amélioré les symptômes de la CI/SDV. Dans une autre étude, 37 patientes traitées par 6 capsules par jour de Cytoprotec ont connu une amélioration symptomatique.

Par ailleurs, il a été démontré récemment que le Quercetin est efficace dans le traitement de la prostatite chronique, pathologie qui partage plusieurs parallélismes avec la CI/SDV.

Toutes ces études ont montré une amélioration significative des symptômes sous Quercetin, avec peu d'effets secondaires. Les stratégies visant à augmenter réponse thérapeutique dans la CI/SDV devraient prendre en considération l'association des agents immunomodulateurs avec d'autres substances actives, afin d'obtenir une approche multimodale.

### **10-L-Arginine :**

La L-arginine est un acide aminé, qui représente l'une des unités structurales élémentaires des protéines. C'est un précurseur naturel de l'oxyde nitrique. Le déficit en ce dernier pourrait avoir un rôle fondamental dans les anomalies inflammatoires et urodynamiques présentes dans la CI/SDV. Des études avaient montré que le taux d'oxyde nitrique urinaire était diminué dans la CI/SDV. Afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement dans la CI/SDV, cinq études [39] ont été réalisées. La posologie quotidienne de la L-arginine a varié entre 1,5 à 2,4 g

pendant 1 à 6 mois. Toutes ces études ont montré une réduction relative des symptômes de la CI/SDV, sauf une seule où il n'y a eu aucun changement des symptômes ou du taux d'oxyde de nitrique. Aucun effet secondaire n'a été observé dans cette étude. L'usage de la L-arginine reste controversé et des études récentes [75] ont suggéré que son effet se soit révélé minime en matière de CI/SDV.

## **11-Corticothérapie orale :**

Peu d'études ont été réalisées sur l'utilisation des corticoïdes alors que son action immunosuppressive et anti-inflammatoire pourrait être intéressante. Une étude prospective non randomisée a été réalisée sur 14 patients avec forme ulcéreuse sous une dose quotidienne de 25 mg de prednisone. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration de la douleur dans 69% des cas.

L'équipe conclut que la corticothérapie devrait être prise en compte chez les patients ayant une forme ulcéreuse de la CI/SDV et ne répondant pas aux traitements conventionnels [77].

## **12-Inhibiteurs calciques: [78,79]**

La Nifédipine, est utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. Les inhibiteurs calciques se sont avérés plus efficaces que les anticholinergiques sur la contractilité du muscle détrusor.

De plus, la nifédipine déprime l'immunité à médiation cellulaire contrairement aux autres inhibiteurs calciques, ce qui justifie son choix dans le traitement de la CI/SDV.

Fleischman [79] dans sa première étude portée sur 10 patientes, n'a vu qu'une seule patiente sans amélioration et 3 avec disparition totale de leurs symptômes. À la suite, en traitant 16 patientes selon le même protocole, il a montré une amélioration de 81% de ces patients.

Il faut savoir que plusieurs mois de traitement, sont parfois nécessaires pour observer une diminution de la pollakiurie.

## **13-Le nalméfène :**

Le nalméfène, est un nouvel antagoniste opiacé administré per os qui inhibe l'activité des cellules mastocytaires. L'idée d'utiliser un antagoniste opiacé dans la

CI/SDV, est basée sur le fait que les cellules mastocytaires activées, libèrent l'histamine et les autres médiateurs de la réponse immunitaire quand leurs récepteurs endogènes opiacés sont stimulés.

Pourtant, des traitements essayés auparavant n'avaient pas été concluants dans la CI/SDV.

Stone [80] a réalisé une étude sur 27 patientes atteintes de CI/SDV avec mastocytose traitées par le nalméfène. 58% des patientes ont ressenti une nette amélioration de la douleur après 15 mois de traitement. Le traitement n'était pas sans effets secondaires :insomnie surtout, mais aussi nausées. Ces effets secondaires ont disparu totalement au 3ème mois de traitement.

C'est un médicament intéressant dans le traitement de la CI/SDV; mais des études randomisées avec un suivi à long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants.

#### **14. Antalgiques :**

Tous les analgésiques de tous les paliers peuvent être utilisés pour la prise en charge. et sont souvent utilisés en automédication par les patients pour agir sur le versant douloureux de la maladie. Cependant, les analgésiques standards restent peu efficaces dans le traitement de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical. Des opioïdes peuvent être utilisés de manière transitoire en cas d'exacerbation des douleurs, mais pas en traitement continu sur le long terme.

Le phénazopyridine (Pyridium®) est un analgésique de l'appareil urinaire, utilisé pour le soulagement de douleurs brèves dans la vessie. Il n'est pas indiqué pour les traitements à long terme car il peut s'accumuler dans l'organisme et provoquer de graves effets secondaires.

Typiquement, les auteurs [41] utilisent l'oxycodone ou l'hydrocodone à action courte au cours des épisodes d'inconfort significatif. La posologie initiale est de 10mg,

deux fois par jour. L'administration d'antalgiques morphiniques doit être réservée aux formes rebelles et très symptomatiques. Ils doivent au mieux être mis en place dans le cadre d'une consultation spécialisée antidouleur.

### **15- Les bêta-3 agonistes (B3A) :[81,45]**

Le mirabegron (nom commercial européen : Betmiga ; 25 et 50 mg en comprimé à libération prolongée), est la première molécule de la nouvelle classe thérapeutique des bêta-3 agonistes ou bêta-3-mimétiques utilisés en urologie, C'est un agoniste spécifique des récepteurs bêta-3 adrénergiques présents dans la paroi vésicale, dont l'activation induit une relaxation des muscles lisses de la vessie.

C'est une molécule qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché(AMM) européenne en décembre 2012[54].

#### **Mode d'action (Figure 24)**

Le principe d'action des B3A repose sur l'activation des adrénorécepteurs-3 présents dans la paroi vésicale (sousurothélium, détrusor). Les effets des bêta-3 adrénergiques sont une inhibition des mécanismes afférents lors de la phase de remplissage, phénomène prédominant dans l'hyperactivité vésicale sans action importante sur le message efférent, coordonnant la contraction du détrusor lors de la miction [82].

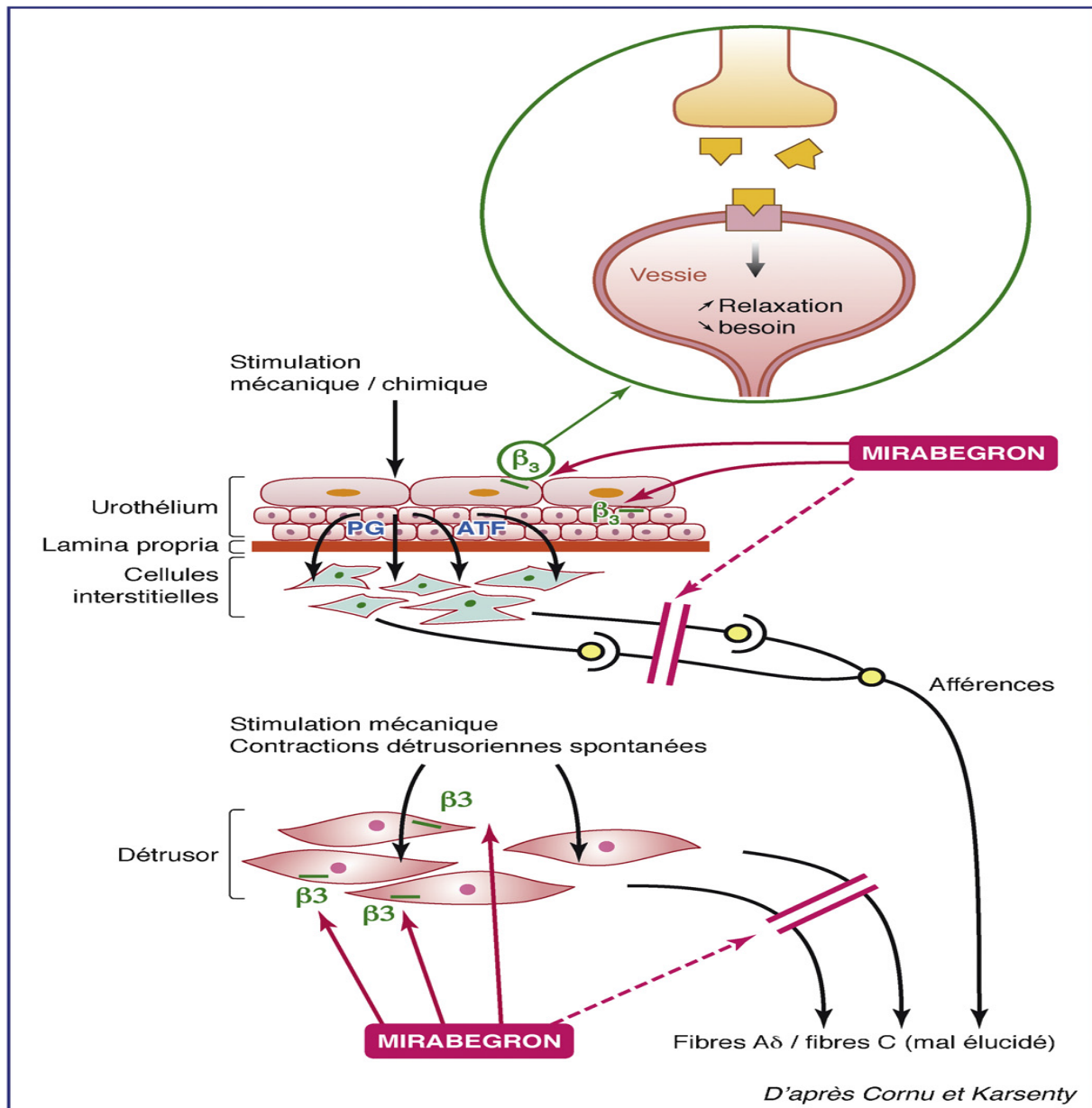


Figure 24 : Mécanisme d'action des bêta-3 agonistes [54]

L'activation des adrénorécepteurs-3 présents dans la paroi vésicale (sous-urothélium détroisor) aurait pour effet une inhibition des signaux afférents lors de la phase de remplissage (phénomène prédominant dans l'hyperactivité vésicale).

Un effet sur le detrusor favorisant la relaxation de celui-ci (réduction de l'activité myogène spontanée possible). Il n'y a en revanche pas ou peu d'action sur le message efférent coordonnant la contraction du detrusor lors de la phase mictionnelle.

De ce fait , Le principe d'action des B3A repose sur l'activation des adrénorécepteurs  $\beta_3$  présents dans la paroi vésicale (sous-urothélium, détrusor). Les effets des bêta-3 adrénergiques sont une inhibition des mécanismes afférents lors de la phase de remplissage, phénomène prédominant dans l'hyperactivité vésicale sans action importante sur le message efférent coordonnant la contraction du détrusor lors de la miction .

L'**efficacité** du mirabegron a été évaluée dans deux essais cliniques de phase III, incluant un total de près de 3000 patients. Une amélioration de l'incontinence et une réduction de la fréquence des mictions a été observée en comparaison avec un placebo, avec des différences significatives qui restent toutefois peu marquées.

Dans la première étude [83] les patients randomisés entre le mirabegron à 50 mg, à 100 mg et un placebo ont observé, après 12 semaines de traitement, une réduction du nombre de fuite urinaire respectivement de 1,47/ 1,63 et 1,13 par 24 heures et du nombre de miction de 1,66/ 1,75 et 1,05 par 24 heures.

La deuxième étude[84] réalisée en parallèle avec le même protocole, a également montré un effet significatif avec une baisse du nombre de fuite urinaire respectivement de 1.79,1.46 et 1.17 par 24 heures et du nombre de miction de 1.93/ 1.77 et 1.34 par 24 heures.

Une prolongation du traitement, évaluée dans une troisième étude[85] a montré, à un an, une efficacité maintenue et un profil de tolérance favorable, le mirabegron ne générant qu'une très faible hausse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Seuls 6 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires.

Les **effets indésirables** les plus fréquemment notés sont : la tachycardie , l'hypertension artérielle, l'infection urinaire, la constipation, les céphalées et le catarrhe naso-pharyngé.D'autres effets rares ont été notés, en l'occurrence: les palpitations,

l'infection vaginale, la dyspepsie, la gastrite, les arthralgies, le prurit vulvo vaginal, l'arythmie cardiaque, des troubles de la vision, la fatigue, des nausées.[81,54]

L'usage du mirabegron est déconseillé dans les cas suivants : femme enceinte et allaitement, pression artérielle supérieure à 180/110 mmHg, insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min) ou insuffisance hépatique sévère (stade C de Child-Pugh).

Le mirabegron est un inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) CYP2D6, plus faiblement du CYP3A ainsi que du transporteur du flux sortant glycoprotéine P (P-gp), une utilisation prudente en association avec les médicaments agissant sur ces voies métaboliques est recommandée (notamment les Inhibiteurs CYP3A tel que le Itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, ou les Inhibiteurs CYP2D6 tel que Thioridazine, antiarythmiques 1C (flécaïnide, propafénone), antidépresseurs tricycliques (imipramine, désipramine).

### **16-Antibiotiques :**

L'équipe de la faculté de Maryland [86] a réalisé une étude à propos de l'antibiothérapie orale dans le traitement de la CI/SDV. Dans cette étude 50 patients ont été traités par antibiothérapie et placebo. La rifampicine ainsi qu'une séquence de doxycycline (100 mg), érythromycine (500 mg), métronidazole (300 mg), clindamycine (500 mg), amoxicilline (250 mg) et ciprofloxacine ont été employées pendant 3 semaines pour chaque antibiotique, en plus de 300mg de rifampicine administrés quotidiennement pendant les 18 semaines. Le choix de ces antibiotiques a été initialement basé sur l'étude de Durier [86] qui a connu un taux de réussite élevé dans l'éradication des symptômes de la CI/SDV

Toutefois, ceci ne représente pas un progrès majeur dans le traitement de la CI/SDV, et l'utilisation d'antibiothérapie serait réservée au traitement des infections urinaires concomitantes.

## **17-Hormonothérapie locale (vaginale) par estrogènes :**

la cystite interstitielle ou syndrome de la vessie douloureuse est fréquemment associée à une dyspareunie profonde ainsi, une hormonothérapie locale pourrait pallier à ce problème[87].

A côté de cela, les oestrogènes ont également une action sur la vessie et l'urètre. Ils agissent sur le bas appareil urinaire au niveau de la vessie(vascularisation, densité des récepteurs alpha adrénergiques et cholinergiques, contractilité et inflammation), de l'urètre (vascularisation, contractilité longueur anatomique et fonctionnelle) ainsi que de sa commande neurologique (modulation des fibres afférentes capsaïcine sensible, régénération neuronale, expression du NGF: Facteur de croissance des nerfs ,et sensibilisation viscéroviscérale) [88].

Les résultats de la méta-analyse de la Cochrane de 2012 suggèrent que l'hormonothérapie locale par estrogène améliore l'incontinence urinaire (effort et/ou urgence) de la femme ménopausée alors que l'hormonothérapie par voie systémique entraînerait une aggravation de celle-ci [89].

L'hormonothérapie locale est recommandée par l'AFU(association française d'urologie) pour le traitement de l'incontinence urinaire féminine, qu'elle soit par effort ou par urgenturie [54]. On dispose de peu de données sur la durée optimale du traitement, la posologie exacte (nombre d'applications/semaine), la forme la plus adaptée (ovule, crème, pessaire).

## **18- Synthèse des traitements par voie orale :**

La plupart des médicaments proposés, chacun pour des raisons physiopathologiques spécifiques, ont été testés sur de petits nombres de patients et pas toujours encadrés par des essais prospectifs randomisés. Les thérapeutiques étudiées concernent les analgésiques, les corticoïdes, les antihistaminiques, les antidépresseurs, le Pentosane-polysulfate (Elmiron®), les immunosupresseurs, les antiépileptiques, les

bioflavonoïdes. En résumé, seul le Pentosane-polysulfate entraîne un bénéfice à la fois sur la douleur et les autres symptômes de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical.

Les traitements utilisant la cimétidine, les prostaglandines, la L-arginine, les anticholinergiques, et la clorpactine n'ont pas fait l'objet d'études récentes.

Au total, Seul le Pentosane-Polysulfate entraîne un bénéfice, qui reste modeste. Pour les autres traitements, il n'y a pas suffisamment de preuve statistique pour conclure à un réel bénéfice avec des limites méthodologiques des études. [90]

**Tableau 8 : Résumé des données de la littérature sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical [90] EAU**

<b>Résumé des données de la littérature sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical</b>	<b>NP</b>
Il n'existe pas une prise en charge univoque pour tous les patients	4
Les analgésiques standards restent peu efficaces. Les opiacés peuvent contrôler la douleur de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical.	2b
L'Hydroxyzine (Atarax) a une efficacité limitée dans les essais prospectifs randomisés. Son efficacité est par contre démontrée pour améliorer la symptomatologie de pathologies associées telles que le syndrome de l'intestin irritable, la migraine et les syndromes allergiques.	1b
Les données disponibles sur l'efficacité de la cimétidine sont limitées.	2b
L'Amitriptyline (Laroxyl) est efficace sur la douleur et les autres symptômes du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle.	1b
Les corticoïdes ne sont pas recommandés en traitement au long cours.	3
L'administration orale de Pentosane Polysulfate est efficace sur la douleur et les autres symptômes de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical .	1a
L'association de Pentosane Polysulfate par voie orale et d'injection sous cutanée d'héparine est efficace sur la douleur et les autres symptômes de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical, notamment chez les patients faibles répondeurs au Pentosane-Polysulfate par voie orale isolé.	1b
L'efficacité des antibiotiques est très peu documentée.	2b
Les données disponibles concernant l'efficacité des prostaglandines sont insuffisantes. Les effets secondaires sont fréquents.	3
L'efficacité globale de la Cyclosporine A est supérieure à celle du Pentosane-Polysulfate, mais il y a plus d'effets secondaires	1b
L'efficacité de l'Oxybutynine est limitée et les données sont rares	3
Les données disponibles concernant l'efficacité de la Gabapentine(Neutontin) et du Tosilate de Suplataste( immunorégulateur) sont insuffisantes	3
Des données préliminaires suggèrent l'efficacité de la Quercétine	3
La Duloxétine(Cymbalta, Yentrévé) est inefficace et mal tolérée	2b

**NP= Niveau de preuve**

**Tableau 9 :Résumé des recommandations sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical [90]**

<b>Résumé des recommandations sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical</b>	<b>GR</b>
L'approche thérapeutique doit être orientée en fonction du phénotype clinique et de la classification de l'ESSIC(sous-types selon les données endoscopiques et histologiques)	A
Une approche multi-modale incluant les thérapies comportementales, rééducatives, psychologiques , doit toujours être envisagée parallèlement aux traitements oraux ou plus invasifs.	A
Les opiacés peuvent être utilisés en cas de poussée évolutive. Leur emploi au long cours ne peut être envisagé qu'après échec de tous les autres traitements	C
Les corticoïdes au long cours ne sont pas recommandés	C
L'hydroxyzine(Atarax) est recommandée	A
La cimétidine(Tagamet) est une option thérapeutique envisageable avant d'utiliser les traitements plus invasifs	B
L'Amitriptyline est recommandée	A
Le Pentosane-Polysulfate est recommandé	A
L'association de Pentosane Polysulfate et l'injection sous-cutanée d'héparine est recommandée en particulier chez les patients faibles répondeurs au Pentosane-Polysulfate isolé	A
L'antibiothérapie peut être proposée en cas d'infection présente ou suspectée	C
Les prostaglandines ne sont pas recommandées en raison de données insuffisantes et du risque d'effets secondaires importants	C
La Cyclosporine A est une option thérapeutique validée mais le risque élevé d'effets secondaires importants	B
La Gabapentine, l'Oxybutinine par voie orale peuvent être utilisés	C
La Duloxétine n'est pas recommandée	C

Quant à l'AFU (association française d'urologie), elle a regroupé l'ensemble des médicaments ayant démontré une efficacité dans la CI/SDV sur niveaux de preuve 1 ou 2 (tableau 10)

**Tableau 10 : Médicaments ayant montré une efficacité dans la CI/SDV selon l'AFU[54]**

DCI Nom commercial	NDP : ICS/EAU Reco : ICS/EAU	Mode d'action/Efficacité	Effets indésirables
Amitriptiline Laroxyl, Elavil 10 à 100 mg/j, palliers de 25 selon tolérance	2/1b B 2010/1b 2012	Anticholinergique/inhibiteur du message nociceptif/sédatif 2 RCT vs placebo (50 + 271 pts 4 mois et 12 mois) À 4 mois : A > P O'leary Sant, douleur urgenturie. A = P Fréquence mictionnelle, capacité vésicale À 12 mois : amélioration globale A55 % = P45 % (P = 0,12). Parmi les améliorés, amélioration de tous les critères si dose > 50 mg	Contre-indication : glaucome à angle fermé IDM (< 3 mois), TdR cardiaque, en association avec les IMAO non sélectifs ou médicaments contenant du sultropide (risque de torsades de pointes) EI Cf. anticholinergiques + Troubles sexuels, hypotension orthostatique, sommolence prise de poids
Cimetidine Tagamet 200 mg ×2/j	3/2B C 2010/B 2012	Inhibiteur rH2 de l'histamine. Action inconnue dans SDV 1 RCT vs placebo (36 pts 4 mois) Diminution d'un score de symptôme non validé (0/35) 19,7 à 11,7 pour C vs 19,4 à 18,7 pour P	EI Céphalées (2,1–3,5%) Gynécomastie (0,3–3,4%) Nausée (1 à 10%)
DMSO instil* Rimso-50 1 instil. (1 flacon) de 30/60 min/6 semaines	2/1b B2010/A2012	Les hypothèses effet anti-inflammatoire, analgésique, dissolution des fibres croisées du collagène et libération mastocytaire d'histamine 1 étude contrôlée en cross over vs placebo (33 pts 4 mois) 53 % vs 18 % de repondeurs subjectifs ; 93 % des repondeurs subjectifs avaient une amélioration objective des symptômes contre 35 % dans le groupe placebo	EI : haleine et odeur corporelle de l'ail, cystite chimique transitoire (flare up à la première instillation)
Héparine instil* 10 000 unités 1 ×/mois	2/1b B2010/A2012	Analogue des glycosamino-glycanes présents à la surface de l'urothélium aurait un rôle de réparation 1 étude comparative vs placebo (instil. NaCl) 50 pts 20 % vs 59 % de rechute à 12 mois	Pas de données en instillation endovésicale
Cyclosporine A Neoral 1,5 mg/kg 2×/j	2/2 (Grade C AUA seulement)	Immunomodulateur action exacte dans le SDV flou 1 RCT Cyclo A vs PPS (65 pts, 6 mois) Global Response Assessment 75 % vs 19 % Les patients atteints de formes ulcéreuses seraient meilleurs répondeurs	Els fréquents Insuffisance rénale (aiguë réversible ou chronique par fibrose interstitielle) HTA, perturbation bilan hépatique, hyperuricémie, hyperlipidémie, hypertrichose, œdème du visage et retention hydrosodée, hypertrophie gingivale, troubles gastro-intestinaux

### III- Hydrodistension vésicale :

Elle fait partie intégrante du diagnostic de la CI/SDV mais a également un effet thérapeutique. Elle s'effectue sous anesthésie générale au décours de la cystoscopie, le volume de distension est variable en fonction de la capacité vésicale de chaque malade mais, il faut essayer de distendre avec une pression de 80 à 100cmH<sub>2</sub>O. Les capacités vésicales initiale et finale sont mesurées.

Cependant, l'aggravation initiale de la symptomatologie impose parfois l'hospitalisation pendant une nuit. Son efficacité doit être entretenue par le calendrier mictionnel et les instillations endovésicales.

Le traitement d'entretien après l'hydrodistension thérapeutique repose sur le traitement endovésical. Les instillations sont débutées 20 à 30 jours après l'hydrodistension.[3,91]

Initialement, c'est sous une forme brève et sans anesthésie que la distension vésicale fut proposée tout particulièrement dans le traitement des ulcères de Hunner. Mais la douleur limitait les possibilités de distension de sorte qu'en 1930 Bumpus publia une technique d'hydrodistension sous anesthésie générale[91]

Cette technique aurait théoriquement **2 mécanismes d'action** :

- La destruction mécanique ou ischémique du plexus nerveux sous muqueux et des barorécepteurs de la vessie .
- La dispersion de la dégranulation mastocytaire avec épuisement des médiateurs de l'inflammation.

**Le but** de cette technique est d'obtenir un délai plus long entre deux mictions.

Pour certains auteurs [92], elle permet une amélioration clinique dans plus de 60% des cas et serait efficace aussi bien dans les formes pollakiuriques qu'algiques.

Dunn [92], par exemple, rapporte dans son étude que 16 sur les 25 patients traités, sont devenus asymptomatiques.

Toutefois, Sant [93] n'a rapporté qu'environ 20% d'amélioration de ses patients. Par ailleurs, Hanno et Wein [3,41] ont rapporté les résultats d'hydrodistension de 82 patients avec capacité vésicale élevée (supérieure à 600 ml) et de 38 patients avec capacité vésicale diminuée (inférieure à 600ml). 12% du groupe à capacité élevée, et

26%des patients à capacité faible, ont eu une excellente réponse. Cependant, l'amélioration symptomatologique est à court terme.

En cas d'échec du traitement d'entretien endovésical, les hydrodistensions thérapeutiques peuvent être répétées si les récives sont espacées. On note toutefois une diminution de l'efficacité au fur et à mesure des hydrodistensions. [93]

**L'indication** de l'hydrodistension est une capacité vésicale réduite et sans fibrose. Toutefois, cette technique n'est pas sans risque.

Peu de **complications** sont décrites dans la littérature. Il s'agit essentiellement de problème technique avec en particulier des ruptures du ballon de distension, qui reste encore un « bricolage » car il n'existe pas de sonde performante commercialisée. Il s'agit tout de même d'une complication mineure imposant juste de faire une cystoscopie pour extraire les fragments de ballon resté dans la vessie. Ce taux de complication est estimé entre 20 et 30 % [3,91].

On note également la rupture sous péritonéale mais qui reste très rare. À l'extrême, une complication grave mais heureusement très exceptionnelle est la nécrose vésicale. Un premier cas a été rapporté par Grossklaus et Franke et il est théoriquement possible qu'en cas d'infection associée, puisse survenir une gangrène de la vessie. Plus récemment Zabihi et al. ont rapporté trois cas supplémentaires dont le traitement a consisté en une cystectomie sus-trigonale avec entérocytoplastie.[43]

La grande difficulté pour apprécier les résultats de la distension, est le manque d'uniformisation de la pratique de l'hydrodistension. En effet pour certains, seule l'hydrodistension courte est réalisée et les protocoles d'hydrodistension prolongée diffèrent d'un centre à l'autre. De même, il existe peu de séries rapportant les résultats dans la littérature. Enfin le problème est également de savoir quel est le critère de jugement pour parler d'efficacité du traitement : est-ce la pollakiurie, les douleurs, les

impériosités, la qualité de vie. Aucun consensus n'existe, ce qui rend encore plus difficile l'analyse et la comparaison.

#### **IV-Traitements endovésicaux :**

Des instillations de différents produits ont été proposés pour traiter localement les douleurs vésicales avec l'avantage de fournir des concentrations élevées de thérapies ,localement dans la vessie, tout en évitant les effets secondaires systémiques associés aux médicaments par voie orale.

Mais malheureusement , très peu de grandes études contrôlées randomisées en double aveugle existent dans ce domaine . Ceci est dû, en grande partie à la difficulté des participants à double insu et à l'absence d'une mesure objective de la réponse au traitement ,le succès d'un traitement est subjectif à l'évaluation personnelle d'un traitement .Ceci s'ajoute à la nature exacerbante et rémittente de la maladie .

Cependant, l'inconvénient est de devoir faire des sondages urinaires, avec le risque traumatique et septique en plus de celui de faire intervenir une tierce personne.

##### **1- Instillation de diméthyle-sulfoxyde (DMSO) :**

Le DMSO est un solvant organique utilisé dans la CI/SDV depuis les années soixante .

Son action n'est pas entièrement connue, mais on pense qu'il s'agit d'un piège de radicaux hydroxyles intracellulaires -qui sont supposés être des déclencheurs importants de la réponse inflammatoire. DMSO a également été signalé pour stimuler la libération d'oxyde nitrique des neurones afférents ce qui reflète la désensibilisation des voies nociceptives dans les voies urinaires(effet analgésique) .

Ces mécanismes agissent pour réduire l'inflammation ,détendre le muscle détrusor ,inhiber les mastocytes et dissoudre le collagène. Il peut également causer une lésion urothéliale temporaire, permettant potentiellement une meilleure pénétration

pour d'autres agents intravésicaux et, est de plus en plus utilisé en conjonction avec d'autres agents. Jusqu'à présent, aucune combinaison d'agents n'a été trouvée supérieure à une autre. Actuellement, c'est le traitement intravésical de choix dans la CI/SDV.[21,94]

Le protocole d'instillation est empirique[94].Trois à quatre semaines après biopsie, et si les urines sont stériles, 50 cc d'une solution aqueuse à 50% de DMSO sont instillés. La solution doit être gardée au moins 15 minutes dans la vessie. Le traitement est répété tous les 15 jours pendant une période de 6 à 8 semaines en moyenne. Quatre à huit instillations sont réalisées.

Initialement les patients peuvent remarquer une poussée de symptômes, mais une amélioration se dessine vers la troisième ou quatrième instillation.

Seuls deux essais contrôlés randomisés ont été réalisés jusqu'à présent pour évaluer les résultats du DMSO. Perez-Marrero et al. randomisés 33 patients avec CI/SDV à 50 ml de traitement 50% DMSO ou un placebo salin [95].Par la suite, des instillations bimensuelles ont été données, pour un total de quatre séances, puis les participants ont été évalués. Les principaux résultats mesurés étaient la douleur, l'urgence et la capacité vésicale. 93% des patients sous DMSO vs 35% des patients sous placebo ont noté des améliorations objectives. Subjectivement 53% des patients mis sous DMSO ont noté une amélioration significative par rapport à 13% des patients sous placebo. Cette étude de 1988 a établi l'usage du DMSO dans le traitement de la CI/SDV .

Par ailleurs, une étude [39] a utilisé le DMSO dans le traitement des pathologies inflammatoires génito-urinaires incluant la CI/SDV. 54 des 100 patients traités avec une forme classique de la CI/SDV, ont eu d'excellents résultats. Dans l'expérience de l'équipe de l'hôpital Cifuenté Delatte [96], la réponse dans les six premiers mois a été satisfaisante avec disparition des symptômes chez 40% des malades. En général, bien

que le traitement ait été maintenu, cette expérience a montré que pour la majorité de ces malades, il a été nécessaire de recourir à d'autres traitements complémentaires.

Les récurrences quelques mois après l'arrêt du traitement sont assez fréquentes. Dans ce cas, un traitement de fond ou l'association à l'héparine ou à des corticoïdes intravésicaux ont été proposés.

Le DMSO est éliminé par les alvéoles des poumons, causant une haleine à l'odeur d'ail, gêne qui ne dure pas plus de 24 à 48 heures, cela peut être l'une des limitations à son utilisation.

Pour cela, le docteur Stanley Jacob [39], pionnier dans ce domaine, s'est intéressé au méthyl-sulfonyl-méthane (MSM), connu aussi sous diméthyl sulfone (DMSO<sub>2</sub>). Le MSM paraissait être mieux toléré, car il n'a pas la même odeur que le DMSO. Il est estimé qu'à peu près 80% des patients se sont améliorés sous MSM, même si ce dernier n'a pas encore été sujet d'essais cliniques.

En outre, d'autres effets secondaires du DMSO ont été rapportés, telle une sensation de brûlure et de douleurs pelviennes. Ces dernières ont été signalées dans une étude [75] dans 10% des cas traités par DMSO et se manifestent par des spasmes vésicaux. Par ailleurs, des doses massives de DMSO ont provoqué, chez les animaux, des opacités du cristallin et des modifications de l'indice de réfraction. Et après une application locale de DMSO sur la peau chez l'homme, il a été constaté des troubles de la vision des couleurs, photophobie, céphalées, nausées et diarrhées. Dans ces cas, une surveillance ophtalmologique est souvent recommandée.

Bien que le traitement par DMSO soit sans danger, peu coûteux, efficace et dénué de toxicité locale ou systémique, sa nature et son obtention ont été la cause de son abandon progressif.

## **2-Instillation d'héparine :**

L'héparine est un polysaccharide qui est l'un des composants de la couche GAG, similaire au pentosan polysulfate sodique. L'héparine agit comme un GAG endogène lorsqu'il est instillé par voie intravésicale, il rétablit une partie de la fonction naturelle de l'urothélium de la vessie, en renforçant le rôle protecteur de la couche de mucine qui couvre l'urothélium vésical .

Une cure typique d'héparine consiste à instiller 10 000-40 000 unités de sulfate d'héparine diluée dans 10 ml de sérum physiologique, 3 fois par semaine avec un temps de rétention d'une heure. Les patients sont traités pendant 3 mois et d'autres traitements d'entretien sont proposés si une amélioration est constatée [97].

En 2004, Parsons et al. ont traité 48 patients avec le régime d'héparine intravésicale ci-dessus[98]. Les résultats ont été positifs avec 56% signalant une amélioration, bien qu'aucun suivi à long terme n'ait été enregistré. Aucune étude contrôlée randomisée n'a été réalisée sur l'héparine en monothérapie pour vérifier ces résultats.

Les instillations d'héparine ont été évaluées avec succès dans une étude prospective comparative, comme traitement d'entretien après un traitement initial de DMSO, en diminuant le taux de récurrence des douleurs sans pour autant augmenter le risque d'effet secondaire, en particulier hémorragique .

L'héparine peut être absorbée en cas de CI/SDV, d'où la surveillance hebdomadaire de la coagulation et des plaquettes sanguines .

## **3-Instillation du bacille de Calmette et Guérin (BCG) :**

Le BCG est une souche atténuée du *Mycobacterium bovis* dont le mécanisme d'action exact n'est pas encore clair. Cet agent est utilisé dans le traitement du carcinome urothélial pour ses propriétés immunomodulatrices.

Les instillations sont réalisées à la même dose que pour la prise en charge des tumeurs de vessie, à savoir une instillation par semaine pendant six semaines à la dose de 81mg.

Un premier essai randomisé prospectif sur 30 patients a mis en évidence une réponse du BCG dans 60 % versus 27 % dans le groupe placebo mais sans atteindre le seuil de significativité ( $p = 0,06$ ) [99].

Une autre étude prospective en double insu avec crossover a comparé le BCG avec le DMSO sans différence significative [100].

De nombreuses études ont été réalisées, mais la dernière étude contrôlée randomisée de 265 participants ne trouvait aucune différence entre le traitement BCG intravésical et le placebo [101]. Les patients ont été randomisés en 6 instillations hebdomadaires de placebo (50 mL de solution saline normale) ou de BCG (1 mL de BCG dans 49 mL de solution saline) et suivis pendant 34 semaines. Bien qu'il y ait eu de petites améliorations notées, ces différences avaient peu de signification statistique. De plus, les participants ont fréquemment constaté des symptômes systémiques défavorables (par exemple, l'arthrite) qui se sont apaisés une fois que le traitement a cessé. Dans de rares cas, le BCG a provoqué des réactions septiques potentiellement mortelles [94].

Avec des risques significatifs et un bénéfice thérapeutique faible, le traitement par BCG a été progressivement éliminé en tant que moyen efficace de traitement des CI/SDV. Comme le montre le tableau 12, l'American Urological Association (AUA) a classé cela comme une A-thérapie, recommandant contre son utilisation en raison de ces chutes [97]. Parmi les agents intravésicaux, c'est peut-être celui qui a été le plus étudié, soulignant le stade précoce de l'évolution de cette maladie et de ses thérapies.

**Tableau 11 : Tableau montrant le Classement de l'AUA pour les thérapies d'instillation vésicale**  
[97]

Treatment	AUA grade of evidence
DMSO	C (low)
Heparin	C (low)
Lidocaine	B (moderate)
Resiniferatoxin	–A (recommended against)
BCG	–A (recommended against)

**AUA: American Urological Association ( Association Américaine d'Urologie)**

**DMSO :Diméthyl Sulfoxyde**

**BCG :Bacille de Calmette Guerin**

#### **4-Pentosan polysulfate de sodium :**

Il s'agit d'un polysaccharide dont la structure est similaire à celle des GAG, pouvant donc restaurer la couche de la muqueuse urothéliale . Les instillations intravésicales permettent d'avoir une concentration locale plus importante étant donné sa faible biodisponibilité par voie orale.

l'instillation intravésicale se fait à dose de 200-300 mg de PPS oral dissous dans 30cc de solution saline normale , cette solution est administrée une fois par semaine pendant un total de 6 semaines,avec un traitement complémentaire administré selon les besoins .[94]

Davis et al.ont réalisé un essai en aveugle, impliquant 41 femmes qui ont été réparties au hasard pour recevoir du PPS oral ou intravésical, ou du PPS oral et un

placebo intravésical de solution saline normale [102]. Six semaines de traitement intravésical hebdomadaire ont été administrées et la PPS orale a été poursuivie pendant 12 semaines dans les deux groupes. L'indice O'Leary Sant a été utilisé pour mesurer les résultats. Une réduction de 46% du score O'Leary Sant a été notée dans le groupe thérapeutique, contrairement à la réduction de 24% dans le groupe témoin. À la semaine 18, cette amélioration a été notée dans le groupe de traitement.

De même, Daha et al. publié une étude ouverte et non contrôlée portant sur 29 femmes qui ont subi une thérapie intravésicale à base de PPS [103]. Des améliorations du score O'Leary Sant (tableau 3) ont été notées après 10 traitements bihebdomadaires de 300 mg de PPS intravésical.

Cela confirme la théorie selon laquelle le PPS intravésical peut avoir une valeur thérapeutique, bien que des recherches plus poussées soient nécessaires.

### **5-Acide hyaluronique :**

L'acide hyaluronique (Cystistat®, SI-7201®), est un composant mucopolysaccharidique majeur de la matrice extracellulaire de la plupart des tissus, et constitue en grande partie la couche de GAG qui tapisse la muqueuse vésicale.

Comme l'héparine et le PPS, il est censé restaurer temporairement le revêtement GAG défectueux et, en conséquence, soulager les symptômes.

L'instillation intravésicale d'AH s'est révélée prometteuse dans de petits essais de cohorte, mais aucune étude multicentrique contrôlée à double insu, n'a montré de bénéfice statistiquement significatif.

En 2013, Lai et al. mené une étude prospective randomisée comparant différents régimes de traitement HA [104]. Soixante patients ont été assignés pour recevoir 4 instillations hebdomadaires, suivies par 5 instillations mensuelles (groupe HA-9) ou 12 instillations par quinzaine (groupe HA-12). Les deux groupes ont montré une amélioration des scores O'Leary Sant, du score VAS (échelle visuelle analogique) et de

la qualité de vie. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les régimes, bien que les données ci-dessous montrent une tendance à l'amélioration de tous les paramètres avec un nombre croissant d'instillations.

Récemment, l'acide hyaluronique a été montré comme plus efficace que l'héparine en termes de prolongation de l'effet de l'hydrodistension vésicale dans une étude comparative non randomisée chez des patients ayant subi un test d'hydrodistension vésicale [23].

En raison de l'étiologie multifactorielle de la CI/SDV, les patients sont de plus en plus traités avec une thérapie intravésicale combinée pour potentialiser le bénéfice thérapeutique des traitements. Lv et al. comparé l'efficacité de l'acide hyaluronique(AH) combinée avec l'anesthésique local(AL), à deux groupes témoins de monothérapie [105] Quarante-cinq femmes ont été randomisées, le groupe HA + AL ayant démontré une amélioration significative à la semaine 2 qui s'est poursuivie jusqu'à l'achèvement de l'essai à 48 semaines. L'AL en monothérapie a montré une amélioration à 2 semaines, mais le bénéfice thérapeutique a cessé à la 24ème semaine, tandis que l'AH en monothérapie a eu un début plus tardif à 4 semaines, mais est resté bénéfique jusqu'à la fin de l'étude.

#### **6- Chondroïtine sulfate (Uracyst-S®) :**

La chondroïtine sulfate est une substance présente à l'état naturel dans le revêtement vésical. Ce traitement est censé remédier à la carence de cette substance dans la protection GAG.

La chondroïtine sulfate a fait l'objet d'une étude in vivo chez un modèle de souris dont la barrière urothéliale est endommagée et a prouvé sa capacité à la réparer et à restaurer son imperméabilité [106].

Son utilisation dans le traitement de la CI/SDV a été récemment introduite. Les premières études [75] menées à ce sujet au Canada semblent prometteuses. Une étude

[39] a comparé les chondroïtines sulfates chez des sujets atteints de CI/SDV et des sujets témoins. Elle a montré une différence significative de la prévalence des couches de chondroïtines chez les patients atteints de CI/SDV.

Récemment, Nickel et al. dans une étude ouverte en 2009, ont traité 53 patients avec de la chondroïtine sodique une fois par semaine pendant 6 semaines, puis tous les mois pendant 4 mois, soit un total de 10 traitements [107]. Les résultats ont été comparés à la fonction initiale et 60,4% des patients ont noté une amélioration de la douleur, de l'urgence et de la fréquence à 24 semaines, démontrant ainsi l'efficacité potentielle de ce traitement.

Nickel et al. ont par la suite examiné l'efficacité de la chondroïtine sodique dans une cohorte randomisée en double aveugle, en comparant les résultats à un groupe témoin de solution saline normale inactive [108].

Les patients ont été traités avec des instillations hebdomadaires pendant 6 semaines, puis suivis pendant 6 semaines supplémentaires. Une amélioration a été notée chez 22,6% des patients du groupe contrôle contre 39,4% dans le groupe chondroïtine

Une deuxième étude de contrôle randomisée a ensuite été réalisée par Nickel et al. en 2012 avec une plus grande cohorte de 98 femmes [109]. Ils ont été randomisés pour recevoir un traitement par la chondroïtine sodique ou un contrôle inactif pendant 8 semaines. Trente-huit pour cent du groupe actif a noté une amélioration par rapport à 31,3% dans le groupe témoin. Comme ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, il ne semble pas y avoir de bénéfice pour cette monothérapie.

Par ailleurs, la prise orale de la chondroïtine sulfate à la dose quotidienne de 1200 mg a été utilisée cliniquement avec des résultats moyens et sans effets secondaires[39].

## **7-La lidocaïne :**

La lidocaïne (xylocaïne ou lignocaïne) est un anesthésique topique commun qui présente actuellement des preuves de niveau B pour la CI/SDV (lignes directrices de l'AUA). Il s'est montré prometteur en tant qu'analgésique à courte durée d'action dans les CI, avec des effets qui durent rarement deux semaines.[94]

La lidocaïne est censée anesthésier les nerfs afférents de la vessie qui causent la douleur des voies urinaires inférieures associée à la CI/SDV. Elle est généralement alcalinisée pour contrer la nature acide de l'urine. Une fois instillée, la solution est tamponnée par le tissu environnant et pénètre dans la muqueuse de la vessie en la transformant en une forme de base liposoluble.[94]

L'une des plus importantes études multicentriques, à double insu et contrôlées contre placebo a été réalisée par Nickel et al. en 2008 [110]. Un total de 102 patients ont été randomisés pour recevoir 200 mg de lidocaïne alcalinisée ,dans 10cc de serum salé (AL) ou de solution saline pendant 5 jours consécutifs. Les patients étant suivis jusqu'à 29 jours après l'instillation. 30% des patients expérimentaux ont noté une amélioration immédiate après l'administration de lidocaïne contre 9,6% dans le groupe contrôle, mais l'efficacité est revenue au point de départ au 10 ème jour . La lidocaïne est de plus en plus utilisée en association avec d'autres traitements intravésicaux. héparine particulière dont il est question plus loin dans ce chapitre.

## **8- Neurotoxines vanilloïdes (Capsaïcine-résinifératoxine)**

Les neurotoxines comme la capsaïcine et la résinifératoxine (RTX) appartiennent au groupe des « vanilloïdes » et ont été testées dans la CI/SDV pour leur effet dénervant.

Le potentiel des vanilloïdes (c'est-à-dire la résinifératoxine, la capsaïcine) a été suggéré pour la première fois par des données in vitro, qui démontraient que les fibres C entraient dans un état réfractaire et devenaient désensibilisées après la stimulation

vanilloïde [111]. Cette désensibilisation dans les fibres de la douleur était censée se traduire par une prise en charge clinique de la CI/SDV.

Une étude [112] a montré une amélioration significative de la pollakiurie chez les patients sous capsaïcine, contre aucune amélioration dans le groupe placebo. Cependant, l'utilisation de l'instillation intravésicale de la capsaïcine dans la CI/SDV a été réduite, à cause de la sensation de brûlures sévères.

Concernant la résinifératoxine, ce puissant analogue de la capsaïcine, qui a été trouvée dans des modèles animaux pour améliorer l'efficacité des récepteurs de la fibre de la douleur, une étude canadienne a trouvé une amélioration des scores du questionnaire d'Oleary-Sant après instillation de résinifératoxine, mais n'a pas permis de montrer une diminution de la douleur ou de la pollakiurie [63]

En 2005, Payne et al. Au total, 163 participants ont reçu une dose intraveineuse de 50 mL de résinifératoxine (à des doses différentes de 0,01, 0,05 et 0,10 mcg) ou d'un placebo [113]. Douze semaines après l'instillation intravésicale, les patients ont été évalués en utilisant le Global Response Assessment (GRA). À la fin de l'étude, les patients traités par résinifératoxine ne présentaient aucune amélioration des symptômes. De plus, une douleur post-instillation significative a été notée avec de la résinifératoxine qui correspondait à la dose administrée. Cela suggère que les vanilloïdes ne sont peut-être pas un traitement approprié.

L'étude de Payne et al. Est la plus grande étude sur la résinifératoxine à ce jour. Une méta-analyse réalisée en 2013 par Guo et al. [111], a examiné six autres études avec des cohortes plus petites entre 18-54 participants. Ces études n'ont trouvé aucune amélioration de la fréquence urinaire, de la nycturie, de l'incontinence ou de la capacité vésicale, mais la douleur vésicale s'est avérée réduite.

## **9-Nitrate d'argent :**

Le nitrate d'argent est souvent administré en association avec une hydrodistension de la vessie. Appliqué à l'époque par Hunner, le traitement intravésical de la cystite interstitielle, avec le nitrate d'argent remonte à 1928.

L'activité du nitrate d'argent dépend de sa concentration et du temps de contact dans la vessie. Le temps de contact varie entre 2 et 10 min. L'intervalle entre deux cures est de 6 à 8 semaines. Il est très souvent associé à une hydrodistension vésicale.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement par nitrate d'argent, Pool [105] a retrouvé une amélioration de la symptomatologie chez 89% des patients avec un taux de rechute de 31%. En moyenne, le taux de succès de ce traitement après un an, est d'environ 50 %. Toutefois, ce traitement n'est pas sans risque, même s'il ne pénètre pratiquement pas à travers la muqueuse. Une « fuite » dans le péritoine ou le rétropéritoine peut être dangereuse et même fatale.

Le reflux vésico-urétéral est une contre-indication.

## **10-La toxine botulique :**

La toxine botulique compte parmi les plus puissants des poisons naturels. C'est une neurotoxine produite par une bactérie à Gram négatif, sporulée, anaérobie stricte, naturellement présente dans l'environnement, nommée *Clostridium botulinum*. Il existe sept sérotypes de la toxine botulique. La toxine botulique A (TB-A) est la plus fréquemment utilisée en urologie. Elle bloque la libération de l'acétylcholine et entraîne une paralysie prolongée des organes ainsi dénervés.

La toxine botulique A (TB-A) a été supposée comme ayant une action multifactorielle en améliorant la dysfonction urothéliale, en réduisant l'activation des cellules inflammatoires et en modulant la fonction sensorielle [114]. En plus des effets sensoriels, des études animales ont montré que la toxine botulique A (TB-A) inhibe la

libération de neuropeptides sensoriels chez les rats inflammatoires, ce qui suggère un bénéfice clinique potentiel dans la réduction de l'inflammation neurogène [114].

La technique d'injection générale utilise une dose de 100 ou 200 U de la toxine botulique A (TB-A) injectées en sous-muqueux dans 20 à 30 sites (figure 25). Un essai contrôlé randomisé (ECR) comparant ces doses, a révélé que les taux d'effets indésirables étaient plus élevés dans le groupe 200 U sans différence significative d'efficacité [115]. Il n'y a pas de consensus sur le site des injections optimales dans SDV [116]. La discussion concernant les injections dans le trigone a été d'une importance accrue dans CI/SDV, étant donné la forte densité d'afférences de la vessie nociceptive dans le trigone [117].

En 2009, la FDA (food and drug administration) a introduit de nouveaux noms de médicaments pour la toxine botulique de type A afin de refléter les différences de puissance. Alors que toutes les toxines botulinum A - onabotulinumtoxine A, abobotulinumtoxinA et rimabotulinumtoxine B intrinsèquement ont toutes des puissances différentes et, par conséquent, des indications d'utilisation différentes [94].

La preuve actuelle est non concluante. Il n'y a également aucune preuve suggérant que cette thérapie est durable. L'efficacité est réduite avec des injections répétées soulevant des inquiétudes pour la sûreté à long terme et la résistance avec l'administration répétée.

En 2014, Manning et al. publié une étude randomisée en double aveugle portant sur 54 femmes atteintes de cystite interstitielle grave [118]. Les participants ont été répartis au hasard soit hydrodistension + instillation intravésicale de Abobotulinum A (AboBTXA) ou hydrodistension + instillation intravésicale de solution saline normale. Les résultats ont été examinés à 3 mois via le questionnaire O'Leary-Sant. À la fin de l'étude, cinq participants d'AboBTXA ont montré une amélioration de > 50% par rapport à deux participants au placebo. L'étude a conclu que l'abobotulinumtoxine A, ne présentait aucune amélioration globale chez les patients souffrant de cystite

interstitielle réfractaire sévère, mais un bénéfice significatif a été noté chez un petit nombre de patients.

l'inverse, une étude rétrospective plus vaste réalisée en 2015 par Gao et al. Les résultats ont été positifs après l'instillation de la botulinumtoxine A [119]. Un total de 124 femmes sur une période de 10 ans [2003-2013] ont été revues rétrospectivement; 66 femmes ont été traitées avec 100 U de Botulinumtoxin A tandis que 58 ont subi une hydrodistension de la vessie + instillation de hyaluronate de sodium .

Encore une fois, les participants ont été évalués avec le score O'Leary-Sant ou VAS. Après une semaine, une efficacité de 92,2% a été notée après une dose unique, bien que l'efficacité soit tombée à 75% à 3 mois. À 12 mois, après une dose unique, les symptômes sont revenus à la valeur initiale, ce qui démontre l'absence de viabilité de ce traitement, mais un soulagement à court terme était réalisable. L'efficacité de la Botulinumtoxin A était similaire à celle de l'hyaluronate utilisé comme témoin.

Les deux études ont leurs mérites différents, mais pour établir si la Botulinumtoxine A est utile dans les CI/SDV, un plus grand essai contrôlé randomisé en double aveugle est nécessaire.

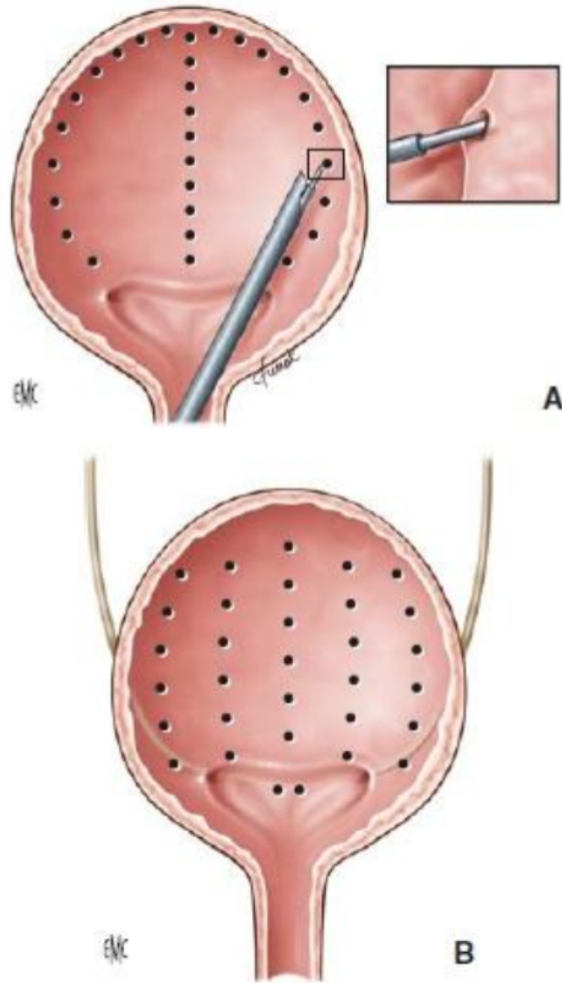


Figure 25 : A. injection de toxine en 30 points.

B.variantes techniques[94]

### 11-Chloropactine WCS 90 ou Oxychlorosène de sodium :

La chloropactine W.C.S 90 ou l'oxychlorosène de sodium est un traitement à base d'acide hypochlorique qui a une activité germicide et d'acide sulfonique. Elle exerce une action « détergente » sur la muqueuse vésicale. Pour certains auteurs, les bénéfices de ce traitement reviennent à la distension hydraulique.[94]

Par ailleurs, il a été noté une amélioration de l'apparence de la muqueuse vésicale vue en cystoscopie. En effet, on a constaté une diminution des pétéchies et de la "pluie sanguine" pathognomonique de la CI/SDV.

La prescription de la chloropactine en instillation vésicale, a été étudiée par Messing et Stamey [120]. La technique est simple, mais il n'existe pas de protocole uniforme : l'instillation est réalisée à travers un cathéter urétéral, à une pression de 10 cm d'eau jusqu'à ce que la vessie soit pleine. La concentration allant de 0,2 à 0,4 %, le volume de solution (250 cc à 500 cc) dépend de la capacité vésicale. Le temps de contact du produit, est d'environ 5 minutes. La vessie est, ensuite, vidée et les instillations répétées jusqu'à ce qu'un litre de solution d'oxychlorozène ait été utilisé. Ceci est réalisé pendant 4 à 6 semaines sous anesthésie générale ou régionale, l'instillation étant très douloureuse. Chez la plupart des patients, les jours qui suivent l'instillation de chloropactine sont marqués par une majoration des symptômes.

Pour cette raison, un cathéter de Foley, est souvent laissé durant les 48 heures qui suivent l'instillation. Théoriquement, les cures répétées entraînent une morbidité due aux AG et une atteinte de la muqueuse vésicale. Cependant, Sant [121] a réalisé chez plus de 60 patients, 8 à 10 cures sous AG et il n'a noté aucune atteinte de la muqueuse vésicale, de réduction de la capacité vésicale, de reflux urétéral ou de morbidité liée aux anesthésies répétées.

Ce traitement n'est indiqué qu'en cas de récurrence sous DMSO ou sous nitrate d'argent. La durée du soulagement symptomatique est très variable.

### **12-Multithérapie (associations d'instillations) :**

Certains urologues [122] proposent une multithérapie intravésicale pour le traitement des patients avec une CI/SDV ne répondant pas à la monothérapie intravésicale. Ils considèrent que l'instillation de multiples agents intravésicaux est théoriquement plausible, et a un succès anecdotique dans le traitement de la

CI/SDV. L'administration simultanée de ces produits potentialise l'effet thérapeutique et la synergie.

### **12-1 Association DMSO+corticoides :**

Ghoniem et al. [123] ont associé le DMSO, l'héparine et le prednisolone pour le traitement de 25 patients atteints de CI/SDV. 92% des patients, ont eu une rémission. Par ailleurs on a trouvé que l'association du DMSO avec l'hydrocortisone était bénéfique. Mais, ce traitement a été, en fin de compte, abandonné à cause des effets secondaires inévitables qu'entraîne la corticothérapie à forte dose.

### **12-2 Association Héparine+corticoides :**

PARSON [124], a récemment étudié l'efficacité d'une nouvelle solution thérapeutique intravésicale dans le traitement de la CI/SDV. Une solution d'héparine, de 1% ou de lidocaine et de 8,4% de bicarbonate de sodium, a été administrée en intravésical chez des patients ayant une CI/SDV.

Après une seule instillation, il a été noté une amélioration symptomatique Immédiate de ces patients. Parson a conclu aussi que la solution d'héparine associée à la lidocaine alcalinisée était responsable d'une amélioration immédiate et durable de la douleur et de la pollakiurie.

Dans le traitement de la CI/SDV, cette nouvelle solution pourrait être utile dans l'intervalle avant que la thérapie par héparine atteint entièrement son effet.

D'autres associations peuvent être utilisées. Une équipe d'urologues [41], par exemple, utilise un cocktail de gentamicine, d'héparine, de bupivacaïne, de bicarbonate de sodium et d'hydrocortisone.

En général, l'association héparine corticoïdes est indiquée dans les formes à prédominance pollakiurique et l'association bicarbonate de sodium et lidocaine est indiquée dans les formes à prédominance algique.

### **12-3 Association héparine + Lidocaïne**

Le traitement par l'héparine intravésicale ne procure pas de soulagement immédiat des symptômes, de sorte qu'il est de plus en plus associé à la lidocaïne, ce qui procure un soulagement à court terme dans l'intervalle. La lidocaïne est alcalinisée pour éviter l'ionisation avec l'urine acide. La lidocaïne est postulée pour diffuser facilement à travers l'épithélium de la vessie et anesthésier les fibres C sensorielles afférentes. L'héparine potentialise l'efficacité de la lidocaïne en recouvrant la paroi de la vessie et en bloquant l'efficacité du potassium.[94]

Parsons et al. mené en 2012 une étude multicentrique prospective, en double aveugle, croisée avec l'héparine + lidocaïne avec des résultats positifs [94]. Dix-huit patients ont été randomisés pour recevoir 50 000 unités d'héparine, 200 mg de lidocaïne et 420 mg de bicarbonate de sodium dans 15 mL d'eau ou 420 mg de bicarbonate de sodium dans 15 mL d'eau. Une réduction de 42% de la douleur a été notée au cours de la période immédiate.

### **12-4 Association héChondroïtine combinée + l'acide hyaluronique**

Bien qu'il n'y ait aucun soutien pour l'efficacité de la chondroïtine sodique, le traitement combiné de 1,6% d'hyaluronique et de 2% d'instillation intravésicale de chondroïtine s'est révélé prometteur. Il est actuellement commercialisé sous le nom d'iAluRil.

Un traitement par iAluRil consiste en 40 mL de hyaluronique sodique à 1,6% et en sulfate de chondroïtine à 2% dans du sérum physiologique normal. Ce mélange est instillé par voie intravésicale chaque semaine pendant 8 semaines, puis au besoin [94].

Une étude prospective, ouverte et non contrôlée réalisée en 2008 par Cervigni et al. A suivi 23 femmes qui ont reçu des instillations hebdomadaires d'iAluRil pendant 20 semaines, suivies par des instillations mensuelles pendant 3 mois [94]. Les patients ont ensuite été suivis pendant 5 mois après l'achèvement du traitement pour déterminer

la durabilité. Les résultats ont été mesurés à l'aide de l'indice O'Leary-Sant, des calendriers de miction et des échelles visuelles analogiques. Des améliorations ont été notées dans la fréquence, l'urgence et la douleur.

### **13-Nouvelles thérapies à l'horizon :**

La dernière avancée dans la thérapie intravésicale pour la cystite interstitielle implique l'utilisation de liposomes intravésicaux. Dans d'autres aspects de la médecine, on a trouvé que les liposomes avaient des propriétés de cicatrisation en fournissant un film d'humidité sur la plaie, sans favoriser une réaction inflammatoire. Des études biophysiques ont montré que les liposomes peuvent être adsorbés, fusionner ou transférer des lipides à la membrane cellulaire, ainsi que l'endocytose à l'intérieur des cellules. Certains constituants des liposomes ont été démontrés pour contribuer à l'imperméabilité de la membrane épithéliale, ainsi que pour moduler l'inflammation.[94]

#### **Liposomes :**

La thérapie liposomale est devenue de plus en plus prometteuse pour une application grand public potentielle [125]. Les liposomes sont essentiellement des bulles de graisse formées par des bicouches de phospholipides qui contiennent de l'eau.

Ils créent théoriquement un film sur l'urothélium de la vessie lorsqu'il est instillé, formant une barrière mécanique. Il a été trouvé pour diminuer l'inflammation et l'irritation dans les vessies atteintes de CI [126] et est postulé pour restaurer la couche de GAG avec un taux de réponse de 50% [97].

Le régime actuel pour le traitement des liposomes, est une instillation hebdomadaire de 80 mg de lyophilisat de sphingomyéline préliposomique avec 40 ml d'eau stérile [127] pendant 4 semaines. La solution est retenue dans la vessie pendant 30 minutes ou plus avant d'être évacuée par le patient après l'ablation du cathéter.

Deux études prometteuses ont été réalisées avec des liposomes, le premier étant Chuang et al. en 2009 [128] où la réponse du traitement par liposome intravésical a été comparée à celle du PPS oral. Vingt-quatre patients ont été suivis prospectivement, la moitié avait 80 mg de thérapie liposomale instillée pendant 4 semaines tandis que l'autre groupe de traitement a reçu 300 mg de PPS par voie orale par jour. Les résultats ont été mesurés en utilisant le score O'Leary Sant, l'analogue visuel et les GRA à 4 et 8 semaines après le traitement. Des améliorations statistiquement significatives (50% des participants) dans l'urgence urinaire et la douleur ont été notées à 4 semaines, qui sont restées efficaces à 8 semaines. Les scores de fréquence urinaire et de nycturie étaient comparables à ceux du groupe PPS

En l'absence d'effets secondaires à signaler et un taux de réponse relativement élevé, la thérapie liposomale nécessite une étude plus approfondie pour déterminer si le taux de réponse de 50% est répétable dans une étude de contrôle randomisée plus large. Avec des taux de réponse similaires à ceux du PPS, l'instillation intravésicale de liposomes fournit une voie qui contourne les effets secondaires systémiques potentiels ou les allergies tout en fournissant des concentrations locales élevées de médicament sur le site de la lésion.[94]

#### **14-Synthèse des traitements par instillations endo-vésicales :**

Une revue de la Cochrane Database a été réalisée et publiée par Dawson et Jamison [130], en 2007. Ils ont retenu neuf études randomisées ou quasi-randomisées comprenant au total 616 patients ayant une cystite interstitielle traitée par des instillations endovésicales.

Les conclusions ont été que les preuves pour l'utilisation des instillations endovésicales dans le traitement de la cystite interstitielle sont limitées. Les instillations de BCG ou d'oxybutinine sont raisonnables et bien tolérées avec des résultats encourageants.

Cependant, la conclusion de l'étude prospective conduite par Propert et al. a été de ne pas recommander les instillations de BCG du fait d'un faible taux de réponse et de l'absence d'efficacité à long terme [131]. Les instillations de resiniferatoxine n'ont pas d'effet. Il existe peu d'évidence statistique favorable pour l'utilisation des autres produits instillés.

Dans la revue systématique des traitements pharmacologiques réalisée par Dimitrakov et al., en 2007 [131], seul les instillations de DMSO semblent intéressantes mais le problème est que le placebo, n'est pas adéquate car il utilise du sérum physiologique, ce qui peut faire varier les résultats contrairement à l'utilisation éventuelle d'instillation d'eau stérile. En effet, le sérum physiologique pourrait avoir une efficacité sur la vessie par la concentration de NaCl.

Les guidelines de l'EAU publiées en 2015 ont établies des niveaux de preuve et des recommandations pour l'utilisation des instillations endovésicales qui sont résumé dans le Tableau 11 .

**Tableau 11: Niveau de preuve et grade de recommandation des instillations intravésicales (Guidelines EAU ) [90]**

<b>Médicament</b>	<b>Niveau de preuve</b>	<b>Recommandation</b>
Anesthésie	3	C
Pentosane-polysulfate	1b	A
Héparine	3	C
Acide hyaluronique	2b	B
Chondroïtine sulfate	2b	B
DMSO	1b	A
Bacille de Calmette et Guérin (BCG)	1b	Pas recommandé
Clorpactine	3	Pas recommandé
Vanilloïdes	1b	C

**Tableau 12: différentes modalités thérapeutiques dans la CI/SDV [23]**

<b>Médicament</b>	<b>Dosage</b>
Pentosan polysulfate de sodium (Elmiron®)	100 mg 3 ×/j
Amitriptyline (Élavil®, Laroxy®)	10 à 25 mg/j, 1 h avant le coucher
Fluoxétine (Prozac®)	20 à 40 mg/j
Gabapentine (Neurontin®)	100 mg 3 ×/j
Ciclosporine A (Néoral®)	1,5 mg/kg 2 ×/j
Hydroxyzine (Atarax®)	10 à 75 mg au coucher
Cimétidine (Tagamet®)	200 mg 2 ×/j
Diméthylsulfoxyde (DMSO) Intravésical	50 ml de DMSO à 50 %
Héparine intravésicale	10 à 40 000 UI d'héparine diluées dans 10 ml
Hyaluronate de sodium (Cystistat®)	40 mg/50 ml
Résinifératoxine (RTX)	50 ml d'une solution de 0,01 µ M

### **15-Les défis de la thérapie intravésicale comprennent :**

I-La courte durée d'action

II-Manque de perméabilité de l'épithélium de la vessie

III-Manque d'absorption des médicaments par la vessie

### **IV-Traitement chirurgical:**

Pour la plupart des patients, les traitements conservateurs sont suffisants, mais ils échouent chez environ 10% des patients qui peuvent alors bénéficier d'un traitement chirurgical.

La chirurgie ne représente que 1 à 5% du traitement de la CI/SDV et elle doit être évitée le plus longtemps possible. Le retentissement de la maladie sur la qualité de vie du patient est décisif dans l'indication d'un traitement chirurgical. Il faut évaluer le degré de retentissement sur la vie professionnelle ou familiale, le degrés de la pollakiurie, et l'intensité de la douleur.

D'une façon générale, ce traitement ne s'adresse qu'aux patients atteints de CI/SDV avec formes majeures, de douleurs invalidantes rebelles et de capacité vésicale réduite, ou après échec du traitement médical et en accord avec le patient.[1]

## **1. Traitements chirurgicaux non invasifs :**

### **1.1.Résection trans-urétrale ou électrocoagulation :**

La résection trans-urétrale des lésions Hunneriennes est pratiquée, après avoir averti le malade que l'amélioration serait passagère. Elle s'adresse, avant tout, aux patients pour lesquels les lésions sont uniques ou peu nombreuses. Son mode d'action serait la suppression des terminaisons nerveuses intramurales affectées par le processus inflammatoire. La résection des zones avec une réaction inflammatoire importante diminuerait, en effet, la production locale d'un grand nombre de médiateurs inflammatoires.

Kerr [132] a réalisé une résection trans-urétrale de l'ulcère de Hunner chez un patient qui a eu une amélioration immédiate et une réponse prolongée. Greenberg et al. [133] ont utilisé cette méthode pour traiter 28 patients qui ont tous connu une amélioration avec recrudescence chez seulement 4 d'entre eux.

Il est en tout cas nécessaire d'essayer ce traitement avant toute chirurgie majeure, il permet au moins de retarder l'échéance.

### **1.2.Laser YAG :**

L'ablation des ulcères de Hunner peut se faire aussi par l'utilisation du neodmium-doped yttrium aluminium garnet (Nd :YAG). Ce traitement est utilisé en urologie depuis 1960 pour le traitement des tumeurs vésicales ainsi que pour d'autres pathologies telles que le rétrécissement urétral et l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Ce traitement est en cours d'évaluation et semble intéressant dans les formes hyperalgique de la CI/SDV ou avec ulcère de Hunner. En effet, l'irradiation des tissus

par ce laser, les fait blanchir et fait élever la température de la surface vésicale jusqu'à 60 à 70 °C. Ceci permet d'éviter les dommages thermiques de la muqueuse vésicale et des fibres élastiques sous-jacentes qui restent intactes et donc d'éviter la contracture vésicale et les cicatrices au niveau de la vessie, et ce malgré plusieurs séances de traitement par laser. En théorie, les zones inflammatoires ou les ulcères de Hunner seraient détruits par la photoradiation tandis que la muqueuse vésicale resterait intacte. En outre, lors du traitement des cancers vésicaux par laser, il a été noté que la capacité n'a pas été modifiée, élément important pour l'application du traitement de la CI/SDV.

Les patients doivent être prévenus des dangers provoqués par l'énergie délivrée qui peut entraîner une perforation intestinale. Le laser ne doit pas être utilisé au-delà de 25 W. La durée des impulsions est de 3 secondes maximum. Il est bon de répéter le traitement au bout de 2 à 3 semaines plutôt que d'insister lors de la première séance. L'intérêt du laser YAG est de pouvoir répéter les séances sans danger, car il n'y a pas d'effets dose- dépendants Shamberg et Malloy [134] ont étudié au total 76 patients atteints de CI/SDV (27 avec ulcère de Hunner et 49 sans) ayant bénéficié d'un traitement par laser YAG. Sur es27 patients avec ulcère, 21 ont ressenti immédiatement après la séance de laser, une très nette amélioration de leurs symptômes avec une récurrence à 18 mois dans 12 cas. Pour les 49 patients sans ulcère de Hunner, une amélioration des symptômes a été notée dans 33 % des cas avec une récurrence à un an dans 10 cas. Dans cette même étude, 2 cas de perforation intestinale minime ont été notés. Une étude New-yorkaise [135] a été réalisée sur un total de 24 patients atteints de CI/SDV, ayant subi auparavant une résection des ulcères de Hunner. Tous les patients ont eu une amélioration symptomatique. Il n'y a pas eu de complications.

Les auteurs concluent que le traitement par laser YAG est une excellente méthode peu invasive dans le traitement de la CI/SDV, étant donné qu'il est bien toléré, avec peu de complications et une amélioration symptomatique rapide.

Toutefois, le laser Nd-YAG n'est pas une cure; il donne juste l'opportunité aux patients d'avoir un soulagement de leurs symptômes pour une durée prolongée et peut être répété si nécessaire.

## **2.Traitement chirurgical invasif :**

Le traitement chirurgical invasif est utilisé en dernière intention.

Trois types de chirurgie ont été décrits:

- la cystectomie sus-trigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement ;
- la cystectomie « sous-trigonale » avec résection partielle du trigone ne laissant que le col et réimplantation urétérale associée
- la cystectomie totale avec résection urétrale complète et réalisation d'une dérivation urinaire.

### **2.1-Cystectomie sus-trigonale et entérocystoplastie d'agrandissement**

Il s'agit de la technique chirurgicale la plus utilisée. La première description de cette technique par von Garrelts, en 1966, rapporte d'excellents résultats pour huit des 13 patients opérés avec un suivi allant de 12 à 72 mois [136]. Les séries rapportées sont toutes rétrospectives, comportent peu de patients, et hétérogènes en termes de technique opératoire, de segment intestinal utilisé et de suivi. Il apparaît toutefois que l'exérèse vésicale se doit d'être la plus large possible. Concernant le segment de tube digestif utilisé, les résultats rapportés sont relativement similaires [137], même si le segment iléocœcal semble donner de meilleurs résultats fonctionnels [138].

D'une manière générale, l'amélioration se porte sur la fréquence des mictions, la dysurie, la capacité « vésicale » fonctionnelle et les scores de douleurs. L'échec est lié à la persistance des douleurs ce qui est souvent le cas en cas de douleurs urétrales prédominantes [138] et peut nécessiter l'exérèse de la portion vésicale restante et imposer la réalisation d'une dérivation urinaire cutanée continente ou non continente.

Peeker et al. rapportent que le traitement chirurgical de la cystite interstitielle avec ulcère a un meilleur résultat fonctionnel [139,140]. Dans leur expérience, sur 13 patients opérés, seuls les trois patients présentant une cystite interstitielle sans ulcères présentaient une récurrence douloureuse [139].

## **2.2-Cystectomie sous-trigonale et entéroplastie d'agrandissement**

Cette technique a peu été utilisée du fait notamment du risque de complications urologiques liées à la dissection des uretères.

Linn et al. rapportent une série composée de deux groupes de patients (cystectomie sus- et sous-trigonale) avec un suivi moyen de 31 mois. Les deux groupes étaient améliorés en termes de capacité vésicale et de douleurs [141]. De plus, ils montrent que la réalisation d'une cystectomie sous trigonale n'empêche pas la persistance des douleurs et des problèmes de défaut de vidange de l'entérocystoplastie.

## **2.3-Cystectomie et dérivation urinaire**

Cette technique est peu utilisée et réservée aux patients en échec (douleurs persistantes) après entérocystoplastie d'agrandissement [139]. Le trigone est alors réséqué et la dérivation urinaire réalisée, le plus souvent, par tubulisation de la plastie [142].

Les traitements de recours de la cystite interstitielle sont multiples et ont tous montré une certaine efficacité. Toutefois, l'ensemble de ces thérapies manque à ce jour d'une évaluation suffisante et de résultats avec des niveaux de preuves suffisamment élevés pour faire partie de l'arsenal thérapeutique de routine de la cystite interstitielle .

Concernant la chirurgie, traitement ultime de la cystite interstitielle, la technique la plus fréquemment proposée est la réalisation d'une cystectomie sus-trigonale associée à une entérocystoplastie d'agrandissement. Toutefois, malgré la chirurgie, les douleurs peuvent persister.

## **V- Autres traitements :**

### **1-La neuromodulation ou électrostimulation :**

Le principe de la neuromodulation n'est pas nouveau. Elle a été utilisée dans le traitement de la douleur depuis les années 60. Elle opère un reconditionnement des nerfs affectés au contrôle de la fonction vésicale. Il en résulte une inhibition des contractions intempestives et une restauration du fonctionnement normal de la vessie. Le bon état de la racine des nerfs du système périphérique soumis à la stimulation constitue une condition essentielle de réussite de l'opération. Ils existent plusieurs techniques de neuromodulation:

#### **1.1-La neuromodulation des racines sacrées postérieures :**

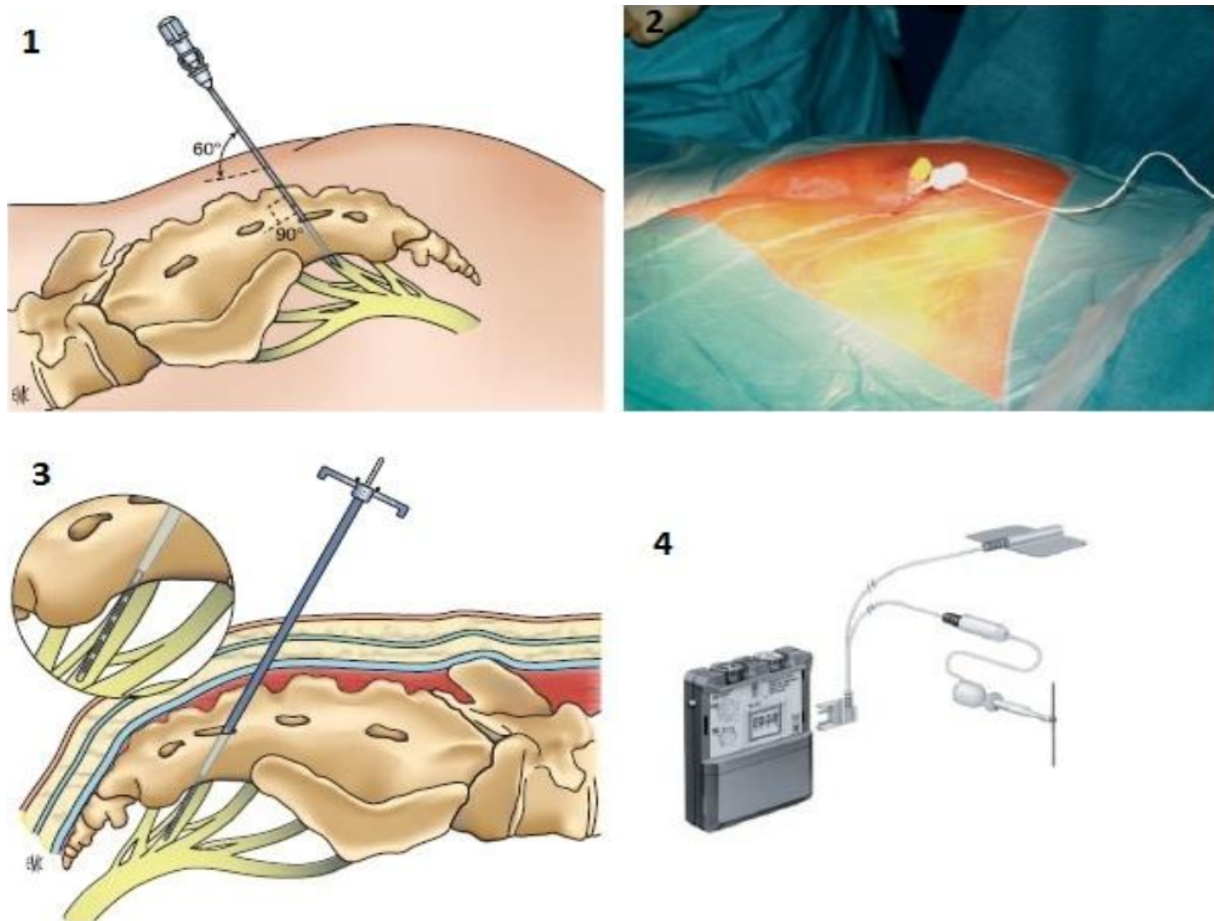
La neuromodulation sacrée a été testée chez les patients souffrant de SDV/CI avec des résultats encourageants. L'intervention se fait en deux temps par implantation d'une électrode percutanée dans le trou sacré S3, le boîtier permanent n'étant implanté qu'en cas d'amélioration clinique notée avec le boîtier de stimulation externe.

La stimulation électrique des racines nerveuses périphériques est efficace à la fois dans le traitement de la douleur et dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. C'est donc tout naturellement que certains auteurs ont évalué les résultats de la neuromodulation des racines sacrées postérieures dans la cystite interstitielle. La majorité des équipes rapportent une efficacité de ce traitement dans la cystite interstitielle. Ainsi, le taux de réponses au test de neuromodulation avec un seuil de positivité établi dans chaque cas à 50% d'amélioration s'étend de 67 à 91,7%[143,144].

Ces tests étaient selon le cas ,réalisés avec une électrode test ou une électrode définitive. Dans ce dernier cas le taux d'efficacité était supérieur[143]. Le fait de faire le test de manière bilatérale ne semblait pas améliorer de manière significative les résultats du test. Toutefois aucune étude comparative n'a été rapportée. Enfin,

l'ensemble des études a utilisé à la fois des catalogues mictionnels et des questionnaires validés pour évaluer les résultats des tests. Dans chaque cas, les résultats étaient significativement améliorés lors de la stimulation.

Par ailleurs, Chai et al. ont montré que, chez les patients traités par neuromodulation, la concentration urinaire de l'« heparin-binding epidermal growth factor » et l'activité de l'« antiproliferative factor » se normalisaient [145].



**Figure 26: neurostimulation sacrée [146] :**

- 1. Insertion de l'aiguille au niveau du 3eme trou sacré,**
- 2. Connexion du crochet du cable du boitier externe de neurostimulation à l'aiguille,**
- 3. Insertion de l'électrode,**
- 4. Connexion au neurostimulateur externe.**

## **1.2.La stimulation du nerf tibial postérieur (TENS):**

La TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator) ou neurostimulation électrique transcutanée se fait à l'aide d'un appareil délivrant un courant électrique de faible tension. Cet appareil est relié à d'autres électrodes placées sur le nerf tibial postérieur. Ce traitement est réalisé par le patient à domicile, par deux séances quotidiennes de 20 minutes pendant plusieurs mois. Il est indolore, non invasif et peu onéreux.

Seules trois études ont évalué l'impact de la stimulation du nerf tibial postérieur sur le SDV/CI, Fall [114] a mené une étude sur 60 patients (33 avec ulcère de Hunner et 27 sans). 54% des patients avec ulcère ont été nettement améliorés par le traitement. De plus, l'examen endoscopique notait que les lésions vésicales avaient totalement ou quasiment disparu et que la distension n'entraînait pas de saignement. La capacité vésicale avait également considérablement augmenté. Dans le groupe sans ulcère de Hunner, 27% seulement des patients ont été améliorés. Ces résultats n'ont pas été confirmés par les deux autres études, plus récentes, dont une réalisée contre placebo qui rapportent l'absence d'impact des TENS sur le SDV/CI [1].

Récemment, Danisman et al. [1] ont montré que les TENS diminuaient le nombre de mastocytes dans les urines des patients ayant un SDV/C .



Figure 27: neuromodulation du nerf tibial postérieur[49]

### **C -Indications :**

En guise d'indications thérapeutique de première intention , un algorithme a été mis en place par l'association française d'urologie , pour la pratique courante dans la prise en charge de la cystite interstitielle .

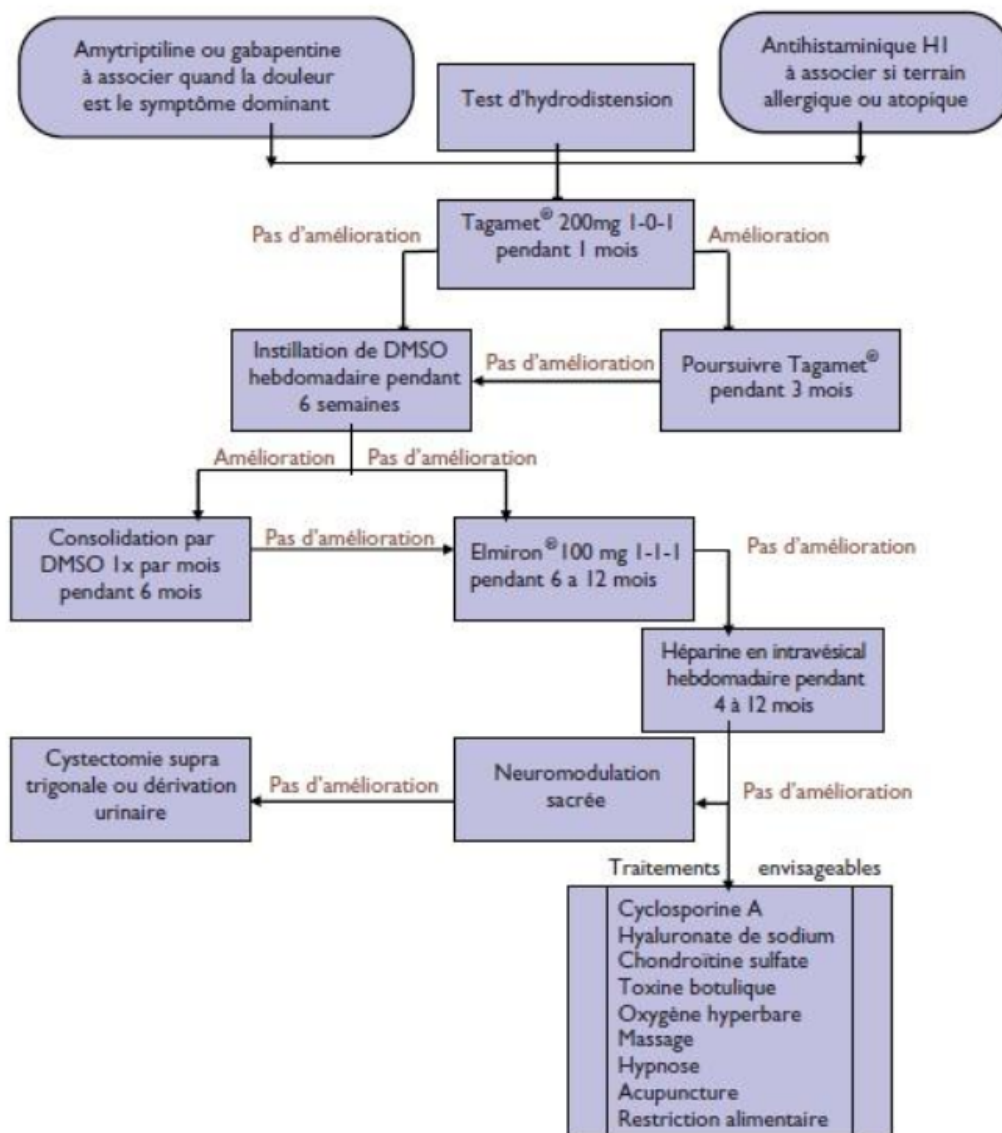


figure 28: Proposition d'algorithme thérapeutique de la CI/SDV [12]

### Suivi clinique et cystoscopique

Le suivi post thérapeutique des patients atteints de cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical se fera à titre mensuel : Consultation mensuelle avec une évaluation du score de qualité de vie et à titre trimestriel avec une cystoscopie à réaliser tous les 3 mois .



Classiquement, les signes cliniques légers apparaissent progressivement, mais sur un temps court, puis la maladie atteint rapidement un stade chronique où les lésions vont se stabiliser pour des années.

L'évolution de la CI/SDV se fait par phases d'aggravation- rémission après lesquelles, les symptômes deviennent plus sévères et plus constants.

La plupart des patients souffrent, au début, de pollakiurie et d'impériosité mictionnelle. Plus la maladie évolue, plus la douleur augmente d'intensité et devient le symptôme le plus dominant et le plus invalidant.

L'évolution rapide et la rémission spontanée et définitive sont rares, ainsi que la progression rapide vers la petite vessie.

Les formes mineures restent mineures, sans altération du haut appareil urinaire. Elles peuvent évoluer vers une cystite ulcéreuse de façon exceptionnelle bien que ces deux formes de Cystite interstitielle semblent distinctes et sans rapport.

Les formes majeures, par contre, se compliquent parfois d'une atteinte du haut appareil urinaire, et une réduction du volume de la vessie. Mais c'est habituellement la gravité des symptômes, plus que le retentissement sur le haut appareil, qui impose un acte chirurgical : Agrandissement vésical ou dérivation urinaire.



*Matériels-Méthodes*

Nous avons exploité les données de la littérature récente de 2008 jusqu'à 2018 , figurant sur le PubMed, le ScienceDirect et sur le site UroFrance.

Nous avons fait une analyse des Guidelines des sociétés savantes ,en l'occurrence l'EAU ,l'AUA, la CANADA association of Urology, et l'AFU.



Nous avons répertoriés plus de 500 articles (Anglais-Français); nous avons retenu les articles les plus pertinents sur le plan méthodologique , analytique et statistique .

Nous avons ainsi retenu le socle de notre bibliographie .

La revue exhaustive de la littérature montre une efficacité qui reste modeste ,de ces différents traitements plus ou moins spécifiques.



## **I-Historique :**

La cystite interstitielle fut initialement décrite par SKENE en 1878 chez des femmes présentant une inflammation intra murale, interstitielle de la paroi vésicale.

En 1907, NITZE lui attribue le terme de cystitis parenchymatosa. C'est HUNNER [147] en 1915 puis 1918 qui décrit la forme ulcéreuse et l'ulcère érosif chez des femmes présentant des douleurs vésicales associées à des urgences mictionnelles. Cette description popularise la cystite interstitielle.

En 1978 MESING et STAMEY [120] affirment qu'il existe des formes non ulcéreuses de cystite interstitielle et que les glomérulations vésicales sont indispensables au diagnostic.

Aux USA dans les années 80 est créée l'association de malades, ICA (Interstitial Cystitis Association) visant à populariser et à vulgariser auprès du grand public et dans le milieu médical la cystite interstitielle.

En 1998 [31] la conférence de consensus des Instituts Nationaux de Santé américains a établi les critères diagnostiques de la cystite interstitielle, qui sont toujours valables à nos jours (Tableau 13)

**Tableau 13. Critères 1998-2018 NIH pour le diagnostic de la cystite interstitielle [30,31]**

**(2 critères positifs pour l'inclusion)**

<b>- Inclusion systématique :</b> Ulcère de Hunner
<b>- Facteurs positifs :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• douleurs au remplissage vésical, soulagées par la vidange vésicale</li><li>• douleurs : pelviennes, vaginales, périnéales, abdominales</li><li>• glomérulations au remplissage vésical sous anesthésie (2 hydrodistensions à 80-100 cm d'eau x 1-2 mn)</li><li>• perte de la compliance vésicale à la cystomanométrie</li></ul>
<b>- Exclusions systématiques :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ancienneté des signes &lt; 9 mois</li><li>• absence de pollakiurie nocturne</li><li>• amélioration par les antimicrobiens, anticholinergiques ou antipasmodiques</li><li>• pollakiurie diurne &lt; 8/j</li><li>• cystite infectieuse ou prostatite &lt; 3 mois</li><li>• capacité vésicale &gt; 350 cc (sans anesthésie)</li><li>• absence d'urgence mictionnelle avant 150 cc d'eau au remplissage vésical (30- 100 ml/mn)</li><li>• contractions vésicales involontaires en cystomanométrie autres cystites : tuberculeuse, radique, chimique</li><li>• herpès actif</li><li>• néoplasie : utérus, vagin, urètre, prostate</li><li>• tumeurs vésicales</li><li>• calculs, diverticules urétraux</li><li>• infection génitale</li><li>• âge &lt; 18 ans</li></ul>

**(2 critères positifs pour l'inclusion)**

Il a été démontré que l'application de ces critères, dans la pratique clinique courante, excluait 60 % des patients avec une CI [29].

Dans ces conditions, l'International Continence Society (ICS) a remplacé la terminologie CI par celle de cystite interstitielle-syndrome de la vessie douloureuse (en anglais : interstitial cystitis–painful bladder syndrome [IC–PBS]). Cette terminologie a été définie ainsi selon l'ESSIC (European Society for the Study of IC–PBS) depuis 2005 jusqu'à nos jours (2018).

Le syndrome de la vessie douloureuse se caractérise par une douleur suprapubienne en relation avec le remplissage vésical et accompagnée de symptômes tels qu'une pollakiurie et/ou une nycturie, en l'absence d'autres pathologies telles qu'une infection urinaire.

La CI/SDV fait partie des syndromes de la vessie douloureuse avec en plus des caractéristiques typiques cystoscopiques et/ou histologiques.

quant au SDV à lui seul, il est diagnostiqué sur la base d'une douleur pelvienne, de pression ou d'inconfort chronique (> 6 mois) perçue comme étant en relation avec la vessie et accompagnée par au moins un des symptômes urinaires tels que la pollakiurie ou une envie mictionnelle permanente. Tous les symptômes associés doivent être recherchés et les autres diagnostics différentiels doivent être exclus. Par contre, L'American Urological Association(AUA) définit le SDV comme une sensation désagréable (douleur pelvienne, une pression, inconfort) en relation avec la vessie durant plus de 6 semaines, en l'absence d'infection ou d'autres causes identifiables [147].

## **II-Epidémiologie :**

La maladie, bien reconnue aux USA grâce aux associations de patientes très efficaces, a une incidence qui ne cesse d'augmenter en France, du fait probablement d'un meilleur diagnostic. Elle affecte plus particulièrement les femmes jeunes. Les chiffres précis ne sont pas connus en France. [149]

### **1-Prévalence :**

La définition de la CI/SDV ayant récemment évolué par rapport à celles utilisées auparavant dans les différentes études épidémiologiques disponibles, une estimation de sa prévalence est impossible. Cependant, il semble raisonnable de retenir dans l'immédiat un intervalle entre 1,2 et 4,5 cas pour 1000 femmes, avec une nette prédominance féminine (10 femmes pour 1 homme). Cette estimation est susceptible

de changer dans la mesure où, désormais, une définition standardisée existe avec la prise en compte d'une population plus large et répartie en sous-groupes selon des critères endoscopiques et histologiques [23]. Selon Lechevallier [19], elle est fréquente dans les pays anglo-saxons et les pays du nord de l'Europe et très rare dans les pays en voie de développement.

Au Maroc, il n'y a pas de statistiques permettant de faire une évaluation. L'incidence est, en tout cas, en augmentation du fait de la sensibilisation actuelle des patients et des praticiens. Il est, cependant, difficile de savoir si cette situation est due aux vraies différences de régions et de races ou au manque de moyens diagnostiques ou encore à la distinction de certaines sous-populations dans les pays industriels développés.

## **2-Age :**

La cystite interstitielle/SDV concerne des patients d'âge moyen (âge médian des 200 cas de PARSONS: 44ans)[150]Cependant l'âge de début des signes est bien plus jeune, 42 ans pour KOZIOL [24].

## **3-Sexe:**

les femmes sont plus atteintes de la cystite interstitielle/ SDV que les hommes , un sexe ratio de 10 femmes pour un homme.Les symptômes chez les hommes peuvent imiter une cystite interstitielle mais sont le plus souvent liés à une prostatite [151]

## **4-Race :**

Selon, Rovner [43], 94% de patientes atteintes de CI/SDV sont de race blanche.

D'après le staff de la Mayo Clinic [28], les personnes de race blanche et ayant les cheveux roux sont les plus prédisposés à avoir la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical.

On a signalé, aussi, que la majorité des femmes ayant une CI/SDV sont d'origine caucasienne. Pour certains auteurs, la CI/SDV paraît rare chez la population noire américaine et, au contraire, 4 fois plus fréquente parmi les juifs d'après Lechevallier [19].

### **5-Antécédents familiaux:**

Le facteur familial a été peu étudié. Seule une étude récente de l'université du Maryland [43] indique une apparition plus élevée de la cystite interstitielle chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes, suggérant que la maladie ait au moins une prédisposition génétique partielle .

### **6-Associations pathologiques :**

Jusqu'à nos jours, la CI/SDV a été étudié par des urologues qui ont mis essentiellement l'accent sur la vessie. Une association entre la CI/SDV et d'autres syndromes douloureux comme la fibromyalgie, douleur musculaire chronique, le syndrome du côlon irritable ou le syndrome de Sjögren a été retrouvée. [151]

En 1997, Clauw et al. [152] ont montré que la fréquence de certains symptômes courants, était la même dans une cohorte de patients avec une fibromyalgie que dans une cohorte de patients avec la CI/SDV. La même année, une enquête réalisée par Alagiri et al [153] sur plus de 6 700 personnes retrouvait que les individus avec une CI/SDV étaient 100 fois plus susceptibles d'avoir une maladie inflammatoire de l'intestin et que les allergies, le syndrome du côlon irritable et la fibromyalgie étaient significativement associés à la CI/SDV.

L'hypothèse pour expliquer cette association est que la CI/SDV rentre dans le cadre d'une maladie systémique plutôt qu'une maladie localisée de la vessie [154].

Pour autant, la CI/SDV demeure un véritable enjeu de santé publique, puisqu'on estime que son coût représente chaque année 100 millions de dollars aux États-Unis

[155]. Il ne semble y avoir aucune association avec les infections urinaires ni avec l'intoxication tabagique puisque 80% des patients sont non-fumeurs. Par contre, pour Parsons [156], il semble exister une corrélation négative avec le diabète sucré.

**Tableau 14 :prévalence de la CI/SDV par 100.000 femmes selon les différentes études [157]**

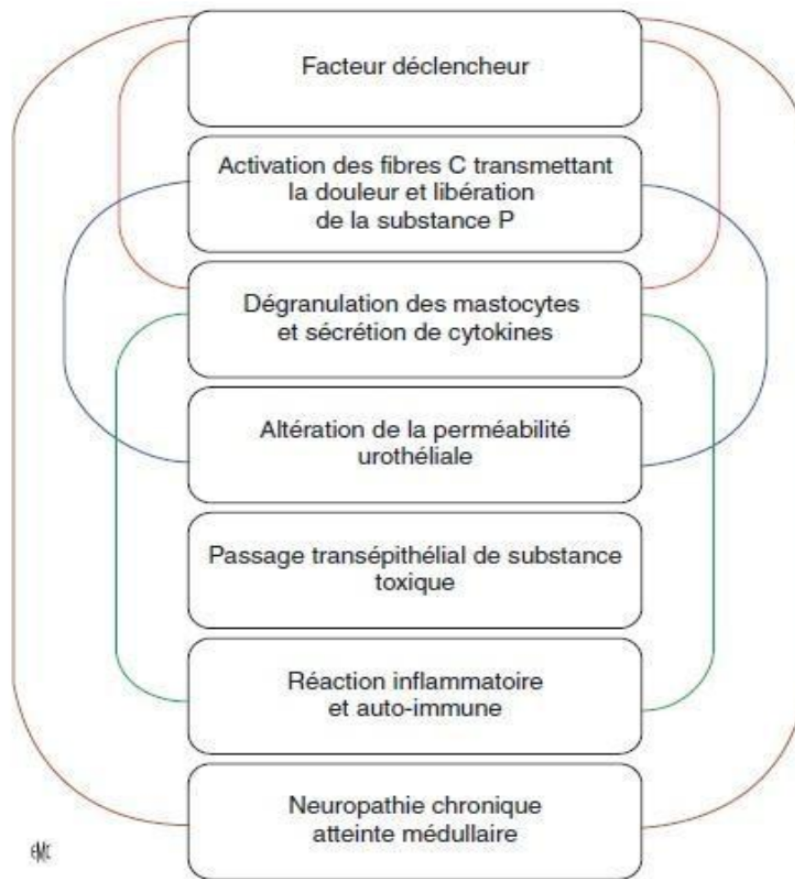
<b>Etude</b>	<b>Prévalence</b>
Oravisto, 1975 (Finlande)	18
Jones, 1989 (USA)	500
Held et al, 1990 (USA)	30
Bade et al, 1995 (Pays-Bas)	12
Curhan et al, 1999 (USA)	60
Ito et al, 2000 (Japon)	4.5
Roberts et al, 2003 (USA)	1.6
Leppilahti et al, 2005 (Finlande)	300
Clemens, 2007b (USA)	197
Temml et al, 2007 (Autriche)	306
Song et al, 2009 (Chine)	100
Berry et al, 2011 (USA)	2700

### **III-Physiopathogénie :**

Les différentes études suggèrent que la pathophysiologie de la cystite interstitielle est multifactorielle. Différentes théories ont été proposées pour expliquer cette pathophysiologie.[151]

De ce fait, les auteurs anglo-saxons parlent plus de syndrome que de maladie. La pathogénie fait intervenir le système immunitaire, des agents infectieux ou toxiques spécifiques, le stress et le système nerveux autonome.

Mais la théorie la plus courante [158] considère l'association probable à des degrés divers de cinq mécanismes (Fig.29)



**Figure 29: Etiologies de la cystite interstitielle/SDV [23]**

### **1-Mécanisme infectieux :**

Les tentatives pour déterminer une étiologie infectieuse à la CI sont anciennes. Wilkins [37] a mis en évidence la présence de *Gardnella vaginalis* et de *Lactobacillus* dans des cultures de biopsies vésicales provenant de patientes atteintes de CI. Son hypothèse était que ces infections bactériennes chroniques étaient responsables d'une altération de la couche des GAG et entraînaient une vulnérabilité à d'autres micro-organismes ordinaires non pathogènes.

Dans le même sens, Maskell [159] a réalisé des cultures d'urines chez 20 malades avec SDV/CI. Il a démontré la présence de bactéries saprophytes

spécialement *Gardnerella vaginalis* et suggéré que le syndrome urétral et la CI seraient des stades différents d'un même processus pathologique.

Tait [159], a étudié l'urine obtenue par cathéter sus-pubien à la recherche de bactéries (y compris *Mycoplasma*, *Chlamydiae trachomatis* et germes anaérobies). Il a montré la présence de germes tels que le *Lactobacillus* et l'*uréaplasma urealyticum* chez 4 patientes atteintes de CI sur 31.

De plus, Domingue [160] a montré qu'il existait 100 % d'infection dans un groupe de 14 patientes supposées atteintes de CI, alors que dans le groupe placebo, une seule patiente sur 15 s'avère positive.

Cette étude démontre, pour la première fois, la présence d'un germe de type Gram négatif (type *Mycoplasme*) chez toutes les patientes avec une CI.

Par ailleurs, Keay [161] a procédé, de façon prospective, à l'étude de tous les micro-organismes présents dans les urines et la paroi de la vessie chez des patientes atteintes. Il a isolé comme micro-organismes : *Klebsiella*, *Pneumoniae*, *Lactobacillus*, *Streptocoque*, *Cytomegalovirus*... alors que dans le groupe placebo la même recherche était toujours négative. Cette étude confirme l'hypothèse d'une prévalence plus importante de micro-organismes, mais n'apporte pas la preuve que la CI est liée à un seul micro-organisme.

Plus récemment, Fall et al. [162] ont cherché à mettre en évidence les virus du groupe hérpès. Aucune différence entre les patientes atteintes de CI et une population témoin n'a été détectée. L'étiologie virale de la CI paraît donc improbable ; mais, il faut noter qu'aucune étude n'a été publiée portant sur les provirus, les rétrovirus ou les virus à développement lent.

## **2-Altération de la perméabilité urothéliale:**

La muqueuse vésicale est couverte par une couche de mucine qui est composée de nombreux glycosaminoglycanes (GAG) et de glycoprotéines [163,164]. Ces GAG

ont comme caractéristique de posséder une charge négative leur permettant de former une barrière hydrophile imperméable. Cette couche mucineuse empêche ainsi l'urine et ses constituants de pénétrer dans l'urothélium [27]. Chez les patients avec CI, cette couche est défectueuse et l'urothélium est anormalement perméable ; par conséquent, les substances potentiellement toxiques dans l'urine pénètrent la couche musculuse de la paroi vésicale et dépolarisent les nerfs sensitifs entraînant les symptômes de la CI.

L'un des constituants de l'urine est l'ion potassium ( $K^+$ ) qui est fortement toxique pour la sous-muqueuse et la musculuse de la paroi vésicale, d'où l'idée des investigateurs de développer le test au KCL comme test de diagnostic de CI [27]

Cette théorie est à l'origine de l'utilisation des produits composés de glycosaminoglycanes (GAG) comme le polysulfate d'héparine ou le pentosan polysulfate sodique (PPS), pour traiter la CI [27].

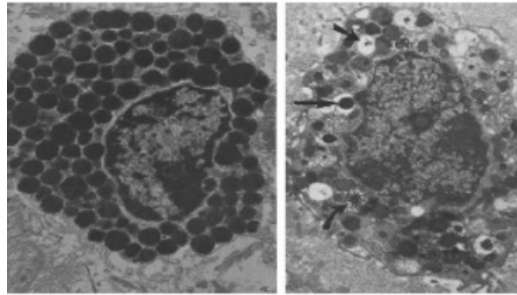
### **3-La réaction mastocytaire:**

Les mastocytes sont des cellules ubiquitaires du tissu conjonctif et des sous muqueuses. Ils ont un rôle dans l'hypersensibilité et l'inflammation. Leur action sur les fibres musculaires lisses, l'épithélium vasculaire et dans l'inflammation est due à la libération des produits de leurs granules de sécrétion tels que l'histamine, la prostaglandine, le leucotriène et certaines enzymes (Figure 30). Selon certains auteurs [166], ce sont ces granulations, notamment l'histamine qui pourraient expliquer les manifestations cliniques et histologiques de la CI. Cependant, les stimuli de la dégranulation des mastocytes ne sont pas connus. Il pourrait s'agir de substances toxiques urinaires, de neurotransmetteurs du système nerveux autonome, d'allergènes, d'immunoglobulines (récepteurs aux IgE), de facteurs mécaniques ou de cytokines.

Simmons, en 2006, était le premier à montrer que les mastocytes jouent un rôle dans l'étiologie de la CI [166]. Ces cellules mastocytaires ont été trouvées dans la paroi de la vessie de 30 à 65% des patients atteints de CI. Il a été suggéré qu'une

numération de cellules mastocytaires dans le détrusor vésical supérieur à 20cellules/mm<sup>2</sup> possède une spécificité et une sensibilité pour la CI de 88 et 95%, respectivement[166].

Actuellement, les voies de recherche sur la pathogénie de la CI s'orientent vers le dosage urinaire des produits de dégranulation des mastocytes (PgE<sub>2</sub>, histamine et métabolites).



**Figure 30: cellule mastocytaire avant et après dégranulation**

Des fibres nerveuses contenant la substance P ont été trouvées à côté des mastocytes lors de biopsies de vessie chez les patients avec CI.

Certains auteurs ont trouvé un taux élevé d'histamine et de ses métabolites dans l'urine des patients avec CI [166]. D'autres n'ont trouvé aucune différence dans le taux urinaire d'histamine chez les patients avec CI et le groupe contrôle [165] Ces résultats contradictoires expliquent que le rôle éventuel primaire ou secondaire des mastocytes dans l'étiologie de la CI/SDV reste débattu.

#### **4-Mécanisme neuronal :**

C'est le processus par lequel les nerfs arrivent à sécréter des médiateurs locaux de l'inflammation. Ce mécanisme est décrit dans la CI/SDV aussi bien que dans d'autres syndromes douloureux.

Le composant majeur de ce mécanisme est la substance P; peptide à chaîne courte qui agit comme neurotransmetteur nociceptif dans le système nerveux central et périphérique et en tant que médiateur de l'inflammation.

La substance P libérée par les nerfs périphériques (les fibres C ou les fibres associées à la transmission de la douleur), une cascade inflammatoire se produit aboutissant à la dégranulation des cellules mastocytaires. Cette théorie s'appuie sur la présence d'une concentration importante de substance P et d'un nombre important de fibres nerveuses contenant de la substance P dans la paroi de la vessie de patients atteints de CI/SDV [163]

De façon intéressante, il a été montré que la concentration urinaire en substance P est proportionnelle au degré de douleur [167].

### **5-Mécanisme auto-immun :**

Le rôle exact du mécanisme auto-immun dans la CI demeure controversé.

L'auto-immunité évoquée par certains auteurs [168] ne semble pas pouvoir être incriminée dans l'origine de la cystite interstitielle (absence d'immunisation croisée, absence d'anti-corps spécifique, absence de corrélation avec des groupes HLA) .Le rôle de la protéine de Tamm-Horsfall avancé par certains auteurs [1 2] ne semble en fait concerner qu'une minorité des cystites interstitielles [168]

L'altération de la perméabilité urothéliale peut avoir comme conséquence des réactions inflammatoires et auto-immunes pouvant expliquer la pathogénie de la CI/SDV.

Abdel-Mageed et Ghoniem étaient les premiers à révéler l'existence du facteur kappaB nucléaire activé dans les biopsies de vessie des patients porteurs d'une CI [169].

Ce facteur a été également trouvé dans d'autres maladies auto-immunes, y compris l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'asthme bronchique.

L'activation de ce facteur nucléaire s'est avérée responsable de la production de cytokines [169].

## **6- Autres hypothèses :**

### **Hypothèse des toxines urinaires:**

L'existence d'une toxine urinaire qui serait impliquée dans l'étiopathogénie de la CI/SDV a été proposée par de nombreux auteurs. Pour Lechevallier [166] par exemple, il pourrait exister dans les urines vésicales des produits toxiques exogènes ou endogènes, responsables de l'altération de la perméabilité urothéliale ou de l'activation de la réponse inflammatoire par l'intermédiaire de certains facteurs comme les facteurs chimiotactiques des PNN. D'autres auteurs [58], ont analysé les effets de l'urine sur des cultures de cellules urothéliales. Le taux de mort cellulaire était apparu significativement élevé chez les patientes atteintes de CI/SDV. Les résultats de cette étude semblaient démontrer l'étiologie toxique de la CI/SDV, d'autant que les auteurs avaient isolé une substance de poids moléculaire 3500 D uniquement présente dans les urines de CI/SDV.

Cependant, une étude récente comparant également la toxicité cellulaire in vitro de l'urine de 10 sujets atteints de CI/SDV n'a pas confirmé ces résultats [59].

En outre, une étude danoise réalisée par Beier-Holgersen [31] s'est portée sur des lignées de cellules urothéliales et leucémiques avec des concentrations croissantes d'urine de CI/SDV. Elle conclue qu'il n'existe pas de différence avec le groupe placebo et que la cytotoxicité urinaire ne peut être retenue comme seule cause de CI/SDV.

Par ailleurs, certains médicaments ont été également impliqués dans la pathogénie des CI/SDV, mais ces hypothèses ont toujours été infirmées par des études donnant des résultats contraires.

### **Hypothèse psychosomatique :**

Certains auteurs ont insisté sur l'origine psychosomatique des troubles vésicaux quelle qu'en soit leur étiologie. On peut se demander d'ailleurs si de tels troubles vésicaux ne sont pas plutôt la cause que la conséquence des troubles psychologiques.

Dans le cadre de la CI/SDV, cette hypothèse s'appuie sur le fait que beaucoup de patients ont un profil psychologique particulier. Pour certains auteurs, la CI/SDV semble résulter de la détresse psychosociale. Pour Wkfrewn [60], la CI/SDV serait due à un cercle vicieux de mauvaises habitudes mictionnelles. Un facteur externe (infection) serait responsable de mictions fréquentes qui seraient ensuite entretenues par la patiente, aboutissant à une perte de la capacité vésicale.

Des études récentes basées sur des tests psychologiques avant et après traitement, sont, d'ailleurs, en faveur de cette hypothèse.

Cependant, pour Schwartz [49], psychiatre du rapport du NIADDKD, la CI/SDV est un trouble physique ayant des conséquences psychologiques variables en fonction des individus.

### **Hypothèse de l'obstruction lymphatique ou vasculaire:**

Etant donné que les aspects pathologiques principaux de la CI/SDV concernent l'infiltration inflammatoire non spécifique, l'œdème et la vasodilatation de la sous muqueuse et des couches du détrusor. Des auteurs [60] ont supposé que les anomalies de l'obstruction lymphatique et vasculaire seraient à l'origine de la CI. Pourtant, les modèles expérimentaux sur l'animal n'ont pas pu justifier ces théories et les patients ayant eu des interventions chirurgicales visant à interrompre le support lymphatique ou vasculaire de la vessie n'ont pas connu de soulagement symptomatique.

### **Hypothèse génétique :**

Bushman [41] a mené une étude présente des profils cytométriques chez des patientes considérées comme porteuses de CI/SDV. Parmi ces patientes, 29 % avaient

un pic aneuploïde avec un index de DNA minimum à 1,2. Ce profil cytométrique n'a pas été retrouvé dans la population témoin. Par ailleurs, il existait un taux significatif de tétraploïdie, mais sans grande différence avec les contrôles. Cette étude n'est en réalité que descriptive, soulignant la possibilité d'anomalies du caryotype dans certains cas de CI, en l'absence de tout processus tumoral. (Toutes les cytologies sont négatives). Il est donc difficile d'en tirer des conclusions étiopathogéniques.

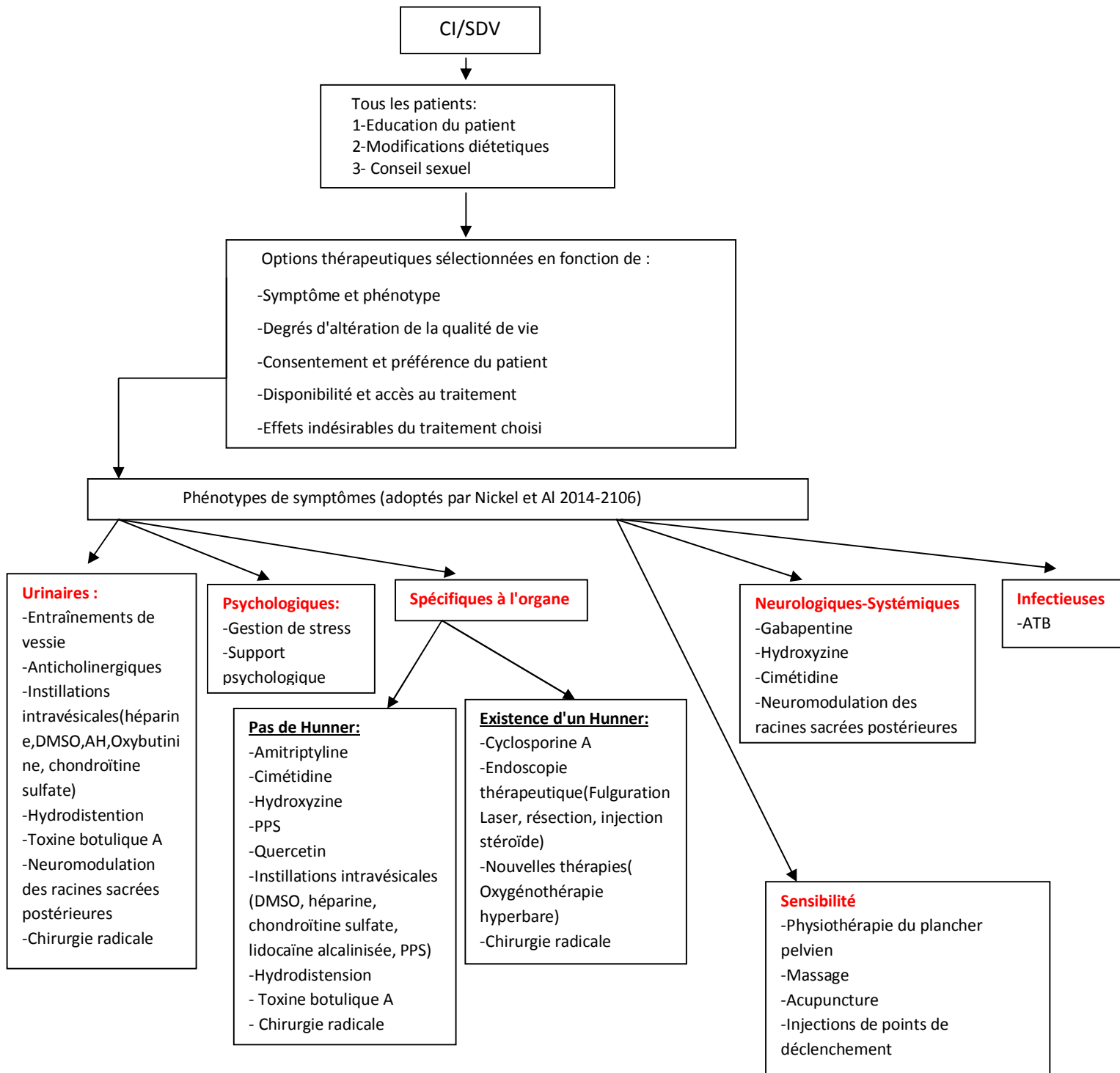
#### **IV-Traitement de la cystite interstitielle :**

Les principaux objectifs du traitement doivent être de maximiser le contrôle symptomatique et la qualité de vie tout en évitant les événements indésirables et les complications du traitement, en reconnaissant qu'il n'y a pas de traitement curatif qui soit propre à cette pathologie.

Les buts de la thérapie doivent être réalistes et convenus d'un accord commun entre le médecin et le patient. La CI peut même inclure les symptômes en dehors de la vessie, et l'identification et le traitement de ces affections associées à la CI ainsi qu'une référence précoce à d'autres spécialistes pour la gestion multidisciplinaire, est d'une importance primordiale.

Le traitement doit être individualisé pour chaque patient, en mettant l'accent sur le complexe symptomatique spécifique ou le phénotype de ce patient. L'application d'une approche algorithmique pour le traitement de tous les patients peut conduire à des résultats infructueux

L'arbre décisionnel (figure 31) est fourni pour aider le clinicien avec une approche au traitement du patient atteint de CI/SDV, en reconnaissant que suivre un seul algorithme n'est pas actuellement approprié pour le traitement de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical.



**Figure 31 : Proposition d'arbre décisionnel de prise en charge pour le traitement du syndrome de la cystite interstitielle / syndrome douloureux vésical [108]**

Note: Non destiné à être un algorithme uniforme, le traitement doit être individualisé; CS: sulfate de chondroïtine; DMSO: diméthylsulfoxyde; HA: acide hyaluronique; PPS: Pentosan polysulfate de sodium.

## **A. Thérapies conservatrices :**

### **1. Éducation des patients et modifications alimentaires**

Basé sur les meilleurs principes de preuve, la gestion initiale devrait se concentrer sur des stratégies conservatrices. Ceux-ci incluent l'éducation du patient, les changements de régime et de style de vie, et l'entraînement de vessie pour tous les patients. Des améliorations significatives chez 45-50% des patients peuvent être attendues avec seulement des conseils et un soutien, comme le démontrent deux essais randomisés bien conçus. [108] Bosch et al ont développé une liste standard CI/SDV de conseils pratiques afin que tous les sujets de santé soient discutés avec le patient.

Jusqu'à 90% des patients présentent une exacerbation de leurs symptômes après avoir ingéré certains aliments ou certaines boissons[108] .D'après des études d'enquête, les facteurs déclenchants courants comprennent le café, le thé, les agrumes, les boissons gazeuses et alcoolisées, les bananes, les tomates, édulcorants, vitamine C et produits de blé.

Un seul essai contrôlé randomisé et contrôlé par placebo (ECR) sur l'effet du régime alimentaire sur les patients atteints de CI/SDV a été publié, mais n'a pas rapporté d'association significative. Les modifications alimentaires, telles qu'un apport régulier d'eau pour diluer l'urine et réduire la constipation[108] et un essai de régime d'élimination ont été préconisés. Il n'existe aucun protocole normalisé, mais la pratique courante consiste à demander aux patients d'éviter tous les aliments de la liste pendant une période variant d'une semaine à trois mois, puis de réintroduire méthodiquement un aliment à la fois, avec une période d'attente de trois jours délinquants potentiels. [108]

### **2. Entraînement de la vessie**

L'entraînement de la vessie peut être initié avec d'autres modifications du style de vie. Le but est de réduire la fréquence des mictions, d'augmenter potentiellement la

capacité de la vessie et de réduire le besoin d'uriner en réponse à l'urgence ou à la douleur, La miction minutée ou la miction programmée implique d'uriner à des intervalles réguliers qui ne tiennent pas compte de l'envie normale d'uriner. Avec la stratégie de suppression de l'envie, les patients sont invités à retarder la miction en augmentant graduellement l'intervalle entre le moment où l'envie est ressentie et le moment où ils devraient uriner. Des techniques de distraction (compter à rebours) ou de relaxation (respiration profonde) peuvent être utilisées. Le protocole le plus approprié n'est pas clair à ce stade. Ce sont des techniques assez anodines, mais chronophages, qui nécessitent un patient très motivé. L'efficacité d'un tel programme de modification du comportement est confirmée par des données prospectives montrant une amélioration des symptômes de 45-88% des cohortes [108].

### **3. Techniques de gestion du stress et soutien psychologique**

En raison de sa nature chronique, l'impact psychologique de la CI/SDV sur la qualité de vie du patient devrait être spécifiquement traité comme une partie intégrante du traitement. Un nombre important de patients avec CI/SDV ont déclaré souffrir de dépression, d'anxiété, de détresse et de divers degrés d'incapacité . Comme le stress est connu pour exacerber les symptômes des stratégies de réduction du stress telles que l'exercice, le bain, la réduction du temps de travail, la méditation, le yoga et l'imagerie guidée peuvent être bénéfiques. [108]

Le dysfonctionnement sexuel devrait être abordé, car il peut aggraver les symptômes de la CI/SDV. Cependant, le traitement de la dysfonction sexuelle féminine (DSF) est difficile. Les stratégies de prise en charge peuvent inclure le conseil, la physiothérapie, les médicaments complémentaires, les traitements pharmacologiques (hormonaux et non hormonaux) ou même les options chirurgicales.

Les dernières directives (guidelines) basées sur un grand nombre de publications et l'absence d'effets secondaires, les thérapies conservatrices, y compris l'éducation des patients, les modifications alimentaires, la rééducation vésicale et la gestion du stress sont recommandées comme traitement de première intention des CI/SDV. [108]

## **B. Techniques de physiothérapie :**

### **1. Physiothérapie et massage**

De nombreux patients atteints de CI/SDV ont un dysfonctionnement musculaire du plancher pelvien . Les patients qui ont une sensibilité à l'examen physique pourraient bénéficier de diverses techniques de thérapies physiques, y compris: la physiothérapie ( $\pm$  biofeedback); libération des points sensibles myofasciaux ou massages pelviens. Diverses techniques ont été décrites qui impliquent des manœuvres habiles et manuelles orientées vers la relaxation, l'allongement, l'étirement et le massage des muscles serrés. Physiothérapeutes avec une expertise dans la relaxation des muscles du plancher pelvien devraient être impliqués. Les preuves soutenant cette option de prise en charge dans la CI/SDV sont plus robustes, les essais contrôlés randomisés(ECR) et les séries de cas prospectifs rapportent une amélioration modérée ou marquée des symptômes chez 50-62% des patients et une complète résolution des symptômes chez 21% des patients ,en une seule étude [108].

### **2. Acupuncture**

Selon une revue systématique de 23 ECR, l'insertion d'aiguilles fines dans certains points du corps semble être un traitement efficace pour soulager les symptômes de la CI/SDV[.Cependant, il n'a pas été possible de déterminer si l'efficacité était supérieure à l'effet placebo en raison d'incohérences dans les protocoles à travers les études. Il reste une modalité relativement non-invasive qui pourrait être utilisée en complément de la médecine allopathique. [108]

### **3. Injections de points de déclenchement**

Des injections de points de déclenchement du plancher pelvien à l'aide d'une aiguille de calibre 22 ou 25 avec 1-5 mL d'anesthésique local, avec ou sans glucocorticoïde, ont également été décrites, mais seules des preuves anecdotiques suggèrent qu'elle pourrait être efficace dans le traitement des CI/SDV [108].

Quant aux dernières directives (guidelines), Selon les preuves de niveau 1, la physiothérapie du plancher pelvien peut être recommandée chez les patients atteints de dysfonctionnement du plancher pelvien, tandis que certaines preuves de niveau 2 suggèrent que les techniques de massage, l'acupuncture et les injections ponctuelles sont des options pour les patients atteints de CI/SDV.[108]

#### **C.Traitement médical :**

Les deux seuls traitements officiellement approuvés par Santé Canada pour la CI/SDV sont le PPS(pentsan polysulfate) oral et le diméthylsulfoxyde intravésical (DMSO). Tous les autres traitements discutés sont des utilisations hors AMM(autorisation de mise en marché). Le tableau 15 fournit un résumé des doses suggérées pour chaque option de traitement discutée.

**Tableau 15 : Résumé des doses suggérées pour chaque option de traitement discutée[108]**

Médicament	Dosage
Amitriptyline	25-75 mg per os
Cimétidine	400mg per os
Hydroxyzine	10-50 mg per os
Pentosan Polysulfate oral	200 mg PPS mélangé à 30 ml de solution saline
Cyclosporine A	2-3 mg/kg
Gabapentine	300-2100 mg po
Quercetin	500 mg po
DMSO	50 mL solution de 50% DMSO (Rimso-50) pour 30-60 minutes, 1 fois/semaine pdt 6 semaines
Héparine intravésicale	20 000-40 000 IU d'heparine diluée dans 10 mL de Ss pdt 30-60 minutes, chaque semaine pdt 4-6 semaines
Acide hyaluronique intravésical	40 mg/50 mL vial (Cystistat®), instillations hebdomadaire pdt 4-12 cures, puis chaque mois jusqu'à ce que les symptômes disparaissent
Choindoïtine sulfate intravésicale	20 mL vial of 2.0% CS (Uracyst®), maintenues pdt 30 minutes chaque semaine pdt six semaines, puis chaque mois jusqu'à ce que les symptômes disparaissent
Lidocaïne intravésicale alcalinisée	200 mg lidocaine, alcalinisée avec une instillation de 8.4% NaHCO <sub>3</sub> solution, pour un volume final de 10 mL (Urolieve®, PSD597)
Oxybutinine intravésicale	10 mg d'oxybutynine diluée dans 500 mL de SS instillée toutes les semaines pendant six semaines, puis chaque mois pdt 3 mois
Hydrodistension (HD)	H <sub>2</sub> O pour sa capacité et sa distension, est maintenue pdt 2 minutes pas plus ; la vessie est ensuite drainée et sa capacité mesurée
Injection de triamcinolone (stéroïde) pour les lésions de Hunner	Flacon de 1 mL de triamcinolone (40 mg / mL) dilué dans 9 mL NS (total de 10 mL), à injecter en aliquotes de 1 mL
Toxine botulique A	Injection suburothéliale 100U ± trigone

## **C1.Traitements oraux :**

### **1-Amitriptyline :**

Des études observationnelles ont montré une amélioration des symptômes de CI/SDV avec l'utilisation de l'amitriptyline. Deux ECR ont démontré un bénéfice de l'amitriptyline par rapport au placebo. Van Ophoven et al ont rapporté une amélioration statistiquement significative dans les symptômes de O'Leary Sant de la CI et des scores d'indice de problèmes par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par amitriptyline vs placebo ( $p = 0,05$ ).

Dans l'ensemble, 63% vs 4% du groupe de traitement par rapport au groupe placebo ont été considérés comme significativement améliorée à quatre mois de suivi. Les effets secondaires étaient courants, avec un taux déclaré de 92% contre 21% dans le groupe traité versus placebo, respectivement.

Plus récemment, Foster et al ont rapporté une amélioration statistiquement significative de l'évaluation de la réponse globale chez les patients traités par amitriptyline versus placebo, mais seulement à une dose de 50 mg ou plus (66% vs 47%,  $p = 0,01$ ). Sur la base de l'analyse en intention de traiter, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (55% contre 45%,  $p = 0,12$ ). Il convient de noter que moins de 50% des patients ont toléré une dose de 50 mg et que les deux groupes ont reçu des conseils standardisés en matière d'éducation et de modification du comportement, ce qui peut avoir contribué au taux de réponse élevé dans le groupe placebo. Les effets secondaires étaient courants, observés dans 88% et 72% des groupes de traitement et placebo, respectivement. [108]

Et donc comme dernières directives (guidelines) selon les preuves de niveau 1 et 2, l'amitriptyline serait une option pour le traitement des CI/SDV après l'échec des traitements conservateurs. [108]

## **2-Cimétidine :**

Deux très petits essais observationnels et un RCT contrôlé par placebo ont montré une amélioration des symptômes de la CI/SDV avec la cimétidine à diverses doses. Thilagarajah et al [193] ont randomisé 36 patients à la cimétidine 400 mg par voie orale deux fois par jour contre placebo et ont rapporté une amélioration significative des symptômes dans les groupes cimétidine vs placebo, respectivement. La douleur suprapubienne et la nycturie se sont révélées les plus améliorées avec la cimétidine. Aucun effet secondaire n'a été signalé. [108]

Quant aux recommandations, basés sur de rares preuves de niveau 1, 2 et 3, la cimétidine 400 mg par voie orale deux fois par jour est une option pour le traitement des CI/SDV après l'échec des traitements conservateurs. [108]

## **3. Pentosan polysulfate (PPS)**

Il existe des ECR contrôlés par placebo multiples comparant le PPS au placebo rapportant des résultats contradictoires. Une méta-analyse comprenant des données sur 448 patients a résumé les résultats de quatre de ces essais[.Le résultat principal du succès a été défini comme une amélioration de 50% ou plus des symptômes, y compris la douleur, l'urgence, la fréquence et la nycturie. Le taux de succès global du PPS était: douleur 37%; urgence 28%; fréquence 54%; et nycturie 48%. Tous ont été significativement améliorés par rapport au placebo, à l'exception de la nycturie.

Les essais d'observation ont évalué les avantages à long terme du PPS avec des résultats variables. Après un suivi moyen de 22 mois, Alzharani et al ont constaté que 54,2% des patients traités par PPS présentaient une amélioration de 50% des symptômes, alors que Jepsen et al ont rapporté que seulement 6,2-18,7% des patients maintenaient un bénéfice après 18 mois de traitement.

Nickel et al<sup>93</sup> ont étudié l'effet de l'augmentation de la dose de PPS dans un ECR qui n'a pas été contrôlé par placebo. Ils ont comparé 300 mg vs 600 mg vs 900 mg de

PPS par jour chez 380 sujets. À 32 semaines, 49,6%, 49,6% et 45,2% des patients ont signalé une amélioration de plus de 50% des symptômes, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre les doses, mais surtout, il a été constaté que les taux de réussite s'amélioraient avec la durée du traitement. Les effets secondaires communs inclus: diarrhée (25%); mal de tête (18,2%); la nausée (15%); douleur pelvienne (13%); douleur abdominale (13%); et alopécie (5%). Vingt-deux pour cent des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires. [108]

Plus récemment, Nickel et al ont rapporté les résultats de 368 patients randomisés pour un placebo vs 100 mg de PPS une fois par jour contre 100 mg de PPS trois fois par jour pendant 24 semaines. Le paramètre principal était défini comme une réduction de 30% ou plus du score total de l'ICSI; 40,7%, 39,8% et 42,6% du groupe placebo, 100 mg de PPS une fois par jour et 100 mg de PPS trois fois par jour, ont atteint le critère principal sans différence significative entre les groupes.

Les dernières recommandations sont basées sur de nouvelles preuves contradictoires de niveau 1 et 2, le PPS peut être offert comme une option pour le traitement des CI/SDV; Cependant, les bénéfices attendus sont prédits être marginaux chez la majorité des patients. [108]

#### **4. Cyclosporine A**

Des essais observationnels multiples de petites tailles d'échantillon suggèrent un effet positif du traitement par CyA pour CI/SDV. Les patients présentant des lésions de Hunner semblent obtenir une meilleure réponse que ceux sans lésions de Hunner (68% contre 30%, respectivement).

Un ECR(essai contrôlé randomisé)unique comparant CyA à PPS a montré une amélioration significative des symptômes CI/SDV avec traitement par CyA comparé au PPS (59% vs 13%,  $p < 0,001$ ) Cet essai n'a pas été contrôlé par placebo et des effets

secondaires ont été observés. % de patients atteints de CyA et 56% de patients atteints de PPS. [108]

Selon la théorie selon laquelle la CI/SDV peut être causée par une réaction auto-immune / inflammatoire, le mycophénolate mofétil (MMF) a également été étudié dans un ECR contrôlé par placebo. Malheureusement, l'étude a été interrompue prématurément, mais les résultats intermédiaires sur 56 patients n'ont montré aucune différence de réponse entre les groupes traités et placebo (15% vs 16%,  $p = 0,67$ ).

Les dernières recommandations basées sur les données probantes de niveau 3, la CyA peut être considérée comme une option de traitement pour la CI/SDV. La surveillance étroite du patient, y compris la tension artérielle, les niveaux de Cr et de CyA sont nécessaires. En raison du risque d'effets secondaires graves, la CyA doit être réservée aux patients sévères réfractaires aux autres options de traitement. [108]

### **5. Gabapentine**

Basé sur le succès dans le traitement d'autres conditions de douleur neuropathique, la gabapentine a été utilisée pour le traitement de la CI/SDV. Seuls deux rapports de cas et trois petits essais d'observation existent. Le seul essai qui a utilisé la gabapentine seule a montré une amélioration de 48% de la douleur pelvienne. [108]

Les dernières recommandations sont basées sur de rares preuves de niveau 3, la gabapentine peut être une option dans le traitement des CI/SDV réfractaires aux thérapies conservatrices. [108]

### **6. Quercetin**

Quercetin a été utilisé pour traiter avec succès le syndrome de la douleur pelvienne chronique chez les hommes. Un petit essai d'observation a révélé une amélioration symptomatique chez 19/22 patients avec CI/SDV après quatre semaines

de complexe Cysta-Q (équivalent à 500 mg de quercétine par voie orale deux fois par jour) [108] .

Les dernières recommandations sont basées sur des preuves de niveau 3 rares, la quercétine peut être une option dans le traitement des CI/SDV. [108]

## **C2. Thérapies intravésicales :**

Plusieurs agents ont été étudiés, seuls ou en combinaison, pour instillation dans la vessie pour le traitement de la CI/SDV. Les traitements peuvent être administrés dans un hôpital ou à la maison dans certains cas. Les effets secondaires courants comprennent un inconfort temporaire, une hématurie et une infection urinaire. L'utilisation d'un tube d'alimentation pédiatrique de 8 Fr associé à de la lidocaïne intrauréthrale peut aider à améliorer la tolérance à la procédure [108].

### **1. Diméthylsulfoxyde**

Le DMSO est un solvant organique aux propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Théoriquement, il peut provoquer la dissolution du collagène qui pourrait causer une fibrose de la vessie s'il est utilisé à long terme. Les données les plus solides à l'appui de son utilisation proviennent de cinq petits ECR. Perez-Marrero et al ont comparé le DMSO à une solution saline normale (NS) et ont montré une amélioration objective de 93% et une amélioration subjective de 53% contre respectivement 35% et 18% chez les témoins. Deux ECR comparaient le DMSO à Bacillus Calmette-Guerin (BCG ), l'un préférant le DMSO (taux de réponse de 30% comparé à 10% pour le BCG,  $p < 0,05$ ) et l'autre ne concluant aucun bénéfice avec l'un ou l'autre régime. Enfin, deux autres ECR comparaient le DMSO au sulfate de chondroïtine (CS) ou au CS plus l'acide hyaluronique, avec des performances significativement meilleures des groupes CS par rapport au DMSO pour les résultats objectifs et subjectifs (14-53% pour le DMSO contre 73% pour le GAG,  $p$

<0,05)[209]. D'autres études observationnelles ont décrit l'utilisation du DMSO en association avec les corticoïdes, bicarbonate, ou héparine[108].

Dans l'ensemble, le DMSO a un profil de sécurité favorable. Les effets secondaires typiques comprennent une mauvaise haleine (respiration semblable à l'ail, car il est éliminé par les poumons) et une recrudescence potentielle après la première instillation, qui s'améliore généralement après la première seconde. Elle est administrée sous forme d'une solution de 50 ml de DMSO à 50% avec un temps de séjour de 30-60 minutes, une fois par semaine pendant six semaines. Des doses d'entretien mensuelles peuvent être considérées. [108]

Les dernières recommandations affirment qu'après les données probantes de niveau 2, le DMSO est une option thérapeutique pour la CI/SDV[108].

## **2. Héparine**

L'héparine, en tant qu'analogue GAG, peut être instillée de manière intravésicale avec pratiquement aucune absorption systémique. Il peut être utilisé seul en mélangeant entre 20 000 et 40 000 UI d'héparine diluée dans 10 mL de solution saline normale une fois par semaine pendant quatre à six semaines et conservé pendant 30 à 60 minutes. À partir de deux études prospectives non contrôlées, l'héparine, en tant que composant d'instillation unique, a amélioré l'amélioration des symptômes chez 56 à 73% des patients à trois mois avec peu d'effets indésirables rapportés.

De nos jours, il est le plus souvent utilisé dans divers cocktails, mélangés avec de la lidocaïne, du bicarbonate ou d'autres composants, rendant difficiles les comparaisons entre les études. Combinée au DMSO, elle réduit et retarde les rechutes par rapport au DMSO seul, chez 32% des patients. Associées à la lidocaïne et au bicarbonate de sodium, trois études observationnelles ont rapporté des résultats positifs chez 65 à 94% des patients entre deux et quatre semaines après la dernière instillation. Enfin, dans un essai croisé multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo,

Parsons et al ont montré qu'une association de lidocaïne alcalinisée et d'héparine procurait jusqu'à 12 heures de soulagement de l'urgence et de la douleur chez 42% des patients.

Les dernières recommandations sont basées sur des preuves de niveau 3, l'héparine intravésicale, seule ou en combinaison, est une option thérapeutique pour IC / BPS. [108]

### **3. Acide hyaluronique**

L'acide hyaluronique est censé aider à améliorer ou recréer la couche de GAG de la vessie défectueuse dans la CI/SDV. Plusieurs études d'observation ont rapporté un large éventail de taux de réponse, de 30-87% [216] La thérapie de combinaison avec HA et sulfate de chondroïtine a également montré des résultats encourageants jusqu'à trois ans dans de petites cohortes de patients.

Cependant, l'efficacité de l'acide hyaluronique intravésicale a été mise en doute dans trois ECR rapportés, mais non publiés, qui n'ont trouvé aucune amélioration significative des symptômes par rapport au placebo. Peu d'effets indésirables ont été rapportés sauf pour les symptômes irritatifs légers. [108]

Les dernières recommandations sont basées sur des preuves publiées de niveau 3, l'acide hyaluronique intravésicale peut être considérée comme faisant partie du traitement multimodal pour la CI/SDV Cependant, il convient de garder à l'esprit que trois essais négatifs ont été achevés sans résultats publiés. [108]

### **4. Chondroïtine sulfate**

En théorie, le traitement avec la chondroïtine sulfate (CS) peut aider à reconstituer la couche de GAG de la vessie. Un certain nombre de petites études monocentriques non contrôlées ont suggéré que la CS intravésicale pourrait améliorer les symptômes chez certains patients atteints de la CI/SDV et un récent essai clinique prospectif et multicentrique «réel» a confirmé les avantages potentiels de ce

traitement. Deux ECR sous-puissants regroupant 163 patients ont récemment été rapportés avec une tendance à des réponses favorables avec traitement par la chondroïtine sulfate comparé au placebo (38-39% vs 23-31%), mais l'ampleur du bénéfice observé n'a pas pu justifier son utilisation en monothérapie de la CI/SDV.

Une méta-analyse plus puissante de tous les patients traités dans ces études a montré un bénéfice par rapport au placebo, mais comme toutes les thérapies intravésicales, l'ampleur des bénéfices suggère qu'elle ne devrait être utilisée que dans le cadre d'une stratégie planifiée de traitement multimodal. Dans un petit essai contrôlé randomisé de 15 patients, une préparation à faible concentration de chondroïtine sulfate a obtenu seulement 17% de taux de satisfaction du traitement par rapport à 63% avec l'acide hyaluronique. [108]

les dernières recommandations affirment que La chondroïtine sulfate ne devrait pas être utilisée en monothérapie, mais peut être considérée comme faisant partie du traitement multimodal pour la CI/SDV. [108]

## **5. Lidocaïne**

La lidocaïne intravésicale est mieux absorbée par la vessie humaine lorsqu'elle est alcalinisée avec du bicarbonate de sodium. Plusieurs études observationnelles ont indiqué un potentiel thérapeutique dans le traitement des poussées aiguës de CI/SDV. Dans un essai contrôlé randomisé multicentrique de phase 2 de 102 patients, Nickel et coll Nickel et al ont rapporté une amélioration significative des symptômes par rapport au placebo après une cure de cinq jours de lidocaïne tamponnée trois jours après la dernière instillation (30% vs 10%,  $p = 0,012$ ), qui n'était plus statistiquement significative à 10 jours (24% contre 12%,  $p = 0,102$ ) [108].

L'administration de médicaments électromoteurs (EMDA), une modalité utilisée pour augmenter l'absorption de médicament par l'urothélium par transport actif, et le

système intravésical de libération de lidocaïne (LiRIS), un dispositif à libération contrôlée qui prolonge le temps de séjour, ont également été récemment essayés[108]

Selon les dernières recommandations basées sur des preuves de niveau 2, l'installation sur une base quotidienne ou hebdomadaire de lidocaïne alcalinisée est une option pour le soulagement des symptômes de CI/SDV à court terme, principalement la douleur de la vessie. [108]

### **6. Resiniferatoxin (RTX)**

RTX est un puissant analogue de l'extrait de piment capsaïcine, une neurotoxine qui désensibilise les neurones afférents des fibres C qui transmettent la douleur et, ainsi, pourraient soulager la douleur dans la CI/SDV. Dans une revue systématique, Mourtzoukou et al ont conclu que les six études actuellement disponibles (trois ECR, deux études prospectives et une série de cas) sont contradictoires quant à l'efficacité de RTX. Avec des problèmes de tolérabilité importants, principalement la douleur après instillation, les données sont actuellement insuffisantes pour conclure à son efficacité thérapeutique quant au traitement de la CI/SDV. [108]

Les dernières recommandations sont basées sur des preuves de niveau 2 contradictoires et le profil d'effets secondaires défavorables, RTX n'est pas recommandé pour le traitement de la CI/SDV. [108]

### **7. Bacille de Calmette-Guérin (BCG)**

Le BCG, instillé dans la vessie pour stimuler une réponse immunologique et atténuer les symptômes de la CI/SDV a été étudié. Le BCG a été testé dans un grand ECR de 265 patients avec un taux de réponse de 21% (contre 12% pour le placebo,  $p = 0,062$ ). Un autre essai prospectif de 30 patients suivis pendant huit mois a montré un taux de réussite de 60 % contre 27% pour le placebo, mais n'a pas atteint la signification statistique ( $p = 0,06$ ) [108]. Dans une étude prospective de 21 patients

avec un design croisé, les auteurs n'ont pas démontré de bénéfice du BCG sur le DMSO[108]

Les dernières recommandations basées sur des données probantes de niveau 2 ne montrent aucune amélioration significative des symptômes et du profil d'effets indésirables, le BCG n'est donc pas recommandé pour le traitement des CI/SDV [108]

### **8. Polysulfate de pentosan intravésical (PPS)**

La raison de l'utilisation intravésicale du PPS, un analogue faible de l'héparine qui peut reconstituer la couche GAG déficiente, est que seulement 1-3% de PPS oral atteint la vessie. Il a été testé dans deux petits ECR.

Bade et coll. Ont observé une amélioration des symptômes chez 40% des patients comparativement au placebo, une hématurie rare étant signalée comme le seul événement indésirable. Davis et ses collaborateurs ont obtenu un taux de réponse de 62% à la semaine 18 pour les patients traités par PPS oral et intravésical. Enfin, dans une étude ouverte non contrôlée, le PPS intravésical encapsulé dans des liposomes a montré une efficacité et une innocuité chez huit patients pendant trois mois. [108]

Les dernières recommandations affirment que ,d'après les données probantes de niveau 2, le PPS intravésical, administré seul ou en association avec le PPS administré par voie orale, constitue une option thérapeutique pour la CI/SDV. [108]

### **9. Oxybutynine intravésicale**

Dans un petit ECR, Barbalias et coll. Ont montré une efficacité de l'oxybutynine intravésicale avec l'entraînement vésical comparativement à l'entraînement de vésical seul(avec instillations salines) pour améliorer la capacité vésicale, la fréquence et la qualité de vie. Aucun événement indésirable n'a été rapporté. L'oxybutynine intravésicale est bien tolérée et possède à la fois des propriétés anticholinergiques et des propriétés anesthésiques sur la paroi vésicale[108].

Recommandations basées sur des preuves limitées de niveau 2 et un profil d'effets secondaires favorable, l'oxybutynine intravésicale est une option pour le traitement de la CI/SDV. [108]

## **D. Procédures chirurgicales mini-invasives**

### **1. Hydrodistension (HD)**

Malgré le manque de données randomisées pour soutenir l'utilisation de l'hydrodistension à basse pression et de courte durée, elle reste l'un des traitements les plus couramment utilisés pour la CI/SDV.[232] Des études observationnelles ont montré des taux d'efficacité allant de 30 à 54% à un mois ; 18-56% à deux ou trois mois; et 0-37% entre cinq et six mois.19,164,165

Il y a un manque de protocole standardisé tout au long des études. Les complications de hydrodistension comprennent la poussée des symptômes (9%), rupture de la vessie, et la nécrose de la vessie. hydrodistension prolongée, où la vessie est distendue avec un ballon de quelques minutes à quelques heures, ne devrait pas être encouragée en raison d'un taux élevé de complications .Le taux de complication à long terme des hydrodistensions répétées est inconnu.

Les recommandations basées sur des preuves de niveau 3, la HD à basse pression et de courte durée est une option de traitement pour la CI/SDV. [108]

### **2. Traitement des lésions de Hunner**

Plusieurs séries de cas ont rapporté divers traitements endo-urologiques pour les lésions de Hunner. La résection transurétrale des lésions de Hunner avec une cautérisation en boucle a été décrite pour la première fois en 1971 Dans la plus grande série rapportée par Peeker et al, 90% des 103 patients avaient un soulagement symptomatique après résection, qui a duré plus de trois ans pour 40% des patients . La fulguration avec une électrode Bugbee est une autre option qui a conduit à une

amélioration symptomatique dans 76-90% des 150 cas décrits. La coagulation transurétrale utilisant le néodyme: laser yttrium-aluminium-grenat (Nd: YAG), a été rapportée dans deux petites série d'observation avec des améliorations à court terme de 78% et 100% . Pour prévenir la perforation de la vessie ou de l'intestin, faible volume de remplissage de la vessie et réglage de faible puissance (10-15 W), tirant pendant 1-3 secondes en mouvement constant jusqu'à ce que l'ulcère soit blanchi, sont recommandés. Cox et al ont décrit l'injection directe de triamcinolone dans les ulcères chez 30 patients. Ils ont montré une amélioration significative pour 70%, avec une réponse durable entre 7 et 12 mois.

Les complications de ces procédures comprennent la perforation de la vessie, l'hémorragie, les lésions de l'intestin et la fibrose vésicale. Les lésions ont tendance à se reproduire et un retraitement sera probablement nécessaire au fil du temps. [108]

Les dernières recommandations sont basées sur des preuves cohérentes de niveau 3, le traitement endoscopique des lésions de Hunner est recommandé pour les patients atteints de CI/SDV présentant des lésions de Hunner. [108]

### **3-Toxine botulique A**

De nombreuses petites études observationnelles ont démontré de façon constante une amélioration significative de la douleur, des symptômes urinaires et de la qualité de vie après l'instillation intravésicale de la toxine botulique A.

Deux petits ECR en double aveugle ont été menés. Manning et al n'ont trouvé aucune différence globale significative entre les patients randomisés , traités par hydrodistension plus injection de solution saline normale vs hydrodistension plus 500 U Dysport ®. Cependant, Kuo et al ont rapporté un taux de succès de 72% contre 48% chez les patients randomisés au Botox ® (100 ou 200 U) plus hydrodistension contre hydrodistension seule (p = 0,032) à trois mois. 100 U semblent être aussi efficaces que

200 U avec moins d'effets secondaires. Malheureusement, il est difficile de commenter l'effet de BTX-A seul, car tous les groupes incluaient l'hydrodistension. [108]

L'innocuité et l'efficacité des injections répétées de BTX-A ont été démontrées dans des études d'observation. La durée (environ 9-10 mois) et l'intensité de la réponse semblent être maintenues avec des injections répétées et une faible fréquence d'événements indésirables.[43]

Les effets secondaires associés à la BTX-A comprennent les infections urinaires, l'hématurie, un résidu post-mictionnel élevé et le besoin éventuel d'un cathétérisme intermittent propre temporaire.

Les dernières recommandations sont basées sur des preuves cohérentes de niveau 3, l'utilisation de BTX-A intravésicale est une option pour le traitement des CI/SDV chez les patients réfractaires à d'autres traitements. Les injections répétées sont sécuritaires. La thérapie est coûteuse et peut ne pas être largement disponible dans tous les centres. Les patients doivent être conseillés sur les effets secondaires potentiels, en particulier la possibilité de rétention urinaire et le besoin de cathétériser.

#### **4-Neuromodulation sacrée**

La NMS n'est pas encore approuvée par Santé Canada ou la FDA pour le traitement des CI/SDV, mais elle est indiquée pour le syndrome de fréquence d'urgence et l'incontinence urinaire d'urgence. Aucun ECR n'a été complété pour évaluer l'effet de la NMS sur les symptômes de la CI/SDV. Cependant, de nombreuses études observationnelles ont été rapportées, incluant un suivi à long terme de  $86 \pm 9,8$  mois. Toutes les études incluaient des patients réfractaires aux multiples options de traitement CI/SDV.

Selon des études observationnelles, 42 à 95% des patients présentent une amélioration d'au moins 50% des symptômes urinaires globaux, y compris la douleur. Peters et al [192] ont trouvé une diminution statistiquement significative de l'usage de

stupéfiants après l'opération (de 81,6 à 52 mg / jour). ,  $p = 0,015$ ) avec 4 patients sur 18 arrêtant complètement l'usage de stupéfiants. [108]

Les effets secondaires potentiels de la NMS comprennent l'incapacité à améliorer les symptômes, une stimulation douloureuse, des sensations désagréables, une douleur au site de la batterie, un sérome, une infection, un dysfonctionnement mécanique et une migration du plomb. Il y a un taux de révision chirurgicale de 27-50% .[3]

Les recommandations sont basées sur des preuves cohérentes de niveau 3, la NMS peut être proposée en tant qu'option pour le traitement des CI/SDV chez les patients présentant des symptômes réfractaires à de multiples autres traitements. La thérapie est coûteuse et peu disponible dans tous les centres. Les patients doivent être conseillés sur les effets secondaires potentiels, en particulier la nécessité de futures révisions chirurgicales. [108]

## **E. Chirurgie radicale**

Il existe des séries de multiples cas sur l'utilisation de techniques chirurgicales invasives pour la dérivation urinaire, avec ou sans cystectomie, chez les patients réfractaires sévères. Une cystectomie supratrigonale avec cystoplastie d'augmentation (cystoplastie de substitution) a été rapportée bénéfique dans de nombreuses séries pour améliorer la douleur, les symptômes urinaires et la qualité de vie.

[43] Dans une série récente, Anderson et coll. ont rapporté que 74% des patients étaient indolores à la suite d'une dérivation urinaire et 68% étaient satisfaits. Huit des 36 patients (22%) qui n'avaient pas eu de cystectomie lors de la chirurgie initiale ont subi une cystectomie pour symptômes résiduels [108]. Rossberger et al ont rapporté 47 patients subissant une diversion urinaire sans cystectomie. Une cystectomie secondaire a été réalisée chez 17% des patients pour traiter une douleur sus-pubienne persistante.

Sur la base de ces séries rétrospectives, les patients avec une maladie de la vessie identifiée, comme ceux avec des lésions de Hunner [108] et ceux avec une capacité

anesthésique maximale diminuée, 197,201 étaient plus susceptibles d'avoir une amélioration de la douleur et des symptômes des voies urinaires inférieures en postopératoire.

Recommandations : Sur la base de preuves de niveau 3, chirurgie majeure avec cystoplastie de substitution ou dérivation urinaire ± cystectomie sont des options pour le traitement des CI/SDV chez les patients réfractaires à toutes les autres options de traitement avec une qualité de vie diminuée due aux symptômes urinaires et à la douleur. En raison du caractère invasif de la chirurgie, de la nature bénigne des CI/SDV et des multiples autres options de traitement disponibles, une chirurgie majeure doit être considérée comme un dernier recours absolu.[3, 108]

## **F-Thérapies émergentes**

De nouveaux traitements apparaissent pour le traitement des CI/SDV. Les traitements expérimentaux comprennent l'oxygène hyperbare, le sildénafil, les anticorps monoclonaux, les cannabinoïdes et les liposomes intravésicaux.

### **1. Oxygène hyperbare (HBO)**

L'OHB a été étudiée dans une série de cas et deux petits ECR pilotes. Tanaka et al [104] ont rapporté des résultats positifs chez 7 patients sur 11 traités par HBO pendant 2 à 4 semaines. Les améliorations de la douleur, de l'urgence, de la fréquence, de la capacité et des scores aux symptômes ont été maintenues jusqu'à 12 mois ( $p < 0,05$  par rapport aux valeurs initiales).

Les effets indésirables comprenaient un dysfonctionnement transitoire de la trompe d'Eustache et trois cas d'otite moyenne. Gallego-Villar et al[245] et van Ophoven et al[108] ont tous deux rapporté de petits ECR pilotes. Van Ophoven et al ont trouvé des répondeurs de 3/14 contre 0/7 dans le groupe de traitement contre le groupe témoin ( $p < 0,05$ ). Gallego-Villar et al ont rapporté un succès chez 10/10 contre 4/10 patients traités avec HBO après instillations DMSO vs traitement fictif après

DMSO, respectivement. La durée de la réponse était de 9,3 mois contre 3,1 mois dans le groupe traitement versus groupe témoin ( $p = 0,022$ ).

Recommandations: Selon les preuves de niveau 2 et 3 (avec de petits nombres), l'OHB peut être envisagée dans le traitement des CI/SDV chez les patients informés réfractaires à d'autres options. [108]

## **2. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5)**

Un essai randomisé contrôlé à double insu et contrôlé contre placebo a comparé le sildénafil à 25 mg par voie orale une fois par jour ( $n = 24$ ) à un placebo ( $n = 24$ ) chez des femmes présentant une CI/SDV non ulcéreuse. Ils ont constaté une amélioration significative des symptômes dans les bras de traitement contre placebo ( $P < 0,05$ ).<sup>205</sup> Les effets secondaires étaient minimes et comprenaient bouffées de chaleur et maux de tête.

Recommandations: Sur la base de données probantes minimales de niveau 2, les inhibiteurs de la PDE-5 peuvent être envisagés pour le traitement de patients avec CI/SDV, informés. [108]

## **3. Anticorps monoclonaux contre le TNF-alpha**

L'adalimumab, facteur alpha de nécrose antitumorale, a été étudié pour la CI/SDV dans un ECR de phase 3. Le tanezumab intraveineux, un facteur de croissance anti-nerf, a démontré une diminution statistiquement significative du score de douleur quotidien et une amélioration de l'évaluation de la réponse globale dans un ECR de phase 2.<sup>207</sup> Une méta-analyse de toutes les patientes ayant reçu un diagnostic de "CPPS" urologique a montré un bénéfice significatif avec le traitement par le tanezumab comparé au placebo.

Recommandations: Les anticorps monoclonaux ne sont pas disponibles ou recommandés pour la CI/SDV à ce stade, mais d'autres études sont nécessaires. [108]

#### **4. Cannabinoïdes**

Les cannabinoïdes peuvent réduire la douleur grâce à diverses interactions avec les systèmes de neurotransmetteurs et ont également des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.[3] Pour les CI/SDV, seules les études sur les animaux et les cas d'analgésie cannabinoïde sont rapportés pour la prise en charge des douleurs chroniques. Les rapports sont disponibles mais il semble être une avenue prometteuse et des études futures sont nécessaires pour évaluer son efficacité et son innocuité. [108]

Recommandations: L'utilisation de l'analgésie cannabinoïde n'est pas recommandée pour la CI/SDV à ce stade, mais d'autres études sont nécessaires. [108]

#### **5. Liposomes intravésicaux**

Les liposomes intravésicaux, vésicules de bicouche de phospholipides, peuvent servir de « lotion » pour la muqueuse de la vessie blessée. Avec un taux de réponse d'environ 50% dans deux études observationnelles, cela reste expérimental, mais semble prometteur pour les poussées symptomatiques.

Recommandations: L'utilisation de liposomes intravésicaux n'est pas recommandée pour la CI/SDV à ce stade, mais d'autres études sont nécessaires. [108]

### **G. Thérapie multimodale dirigée par phénotype**

La CI/SDV est une maladie hétérogène difficile à traiter pour les cliniciens, sans traitement qui soit efficace pour tous les patients. Les patients peuvent être identifiés avec des modèles phénotypiques caractéristiques basés sur les mécanismes proposés et les complexes de symptômes et, nous l'espérons dans le futur, les biomarqueurs.

Une catégorisation de ce groupe hétérogène de patients est le système de classification phénotypique UPOINT, qui a été décrit pour caractériser les patients avec CI/SDV et guider les thérapies potentielles.[48] Récemment, il a été appliqué

comme une approche de traitement dans un essai observationnel prospectif de 100 patients. À un suivi moyen de 18,3 mois, une amélioration clinique majeure par rapport au départ a été observée dans 26,9% des cas et une amélioration significative dans 47,2% des cas; Cependant, il a été noté que presque tous les patients étaient satisfaits de l'approche thérapeutique. [108]

Une stratégie de traitement raisonnée consisterait à caractériser cliniquement les patients individuels en ce qui concerne les symptômes et les mécanismes possibles, puis à diriger la thérapie la plus appropriée vers chacun des domaines phénotypiques.

**Tableau 8: Résumé des données de la littérature sur les traitements par voie orale du syndrome douloureux vésical [90] EAU**

<b>Résumé des données de la littérature sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical</b>	<b>NP</b>
Il n'existe pas une prise en charge univoque pour tous les patients	4
Les analgésiques standards restent peu efficaces. Les opiacés peuvent contrôler la douleur de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical.	2b
L'Hydroxyzine (Atarax) a une efficacité limitée dans les essais prospectifs randomisés. Son efficacité est par contre démontrée pour améliorer la symptomatologie de pathologies associées telles que le syndrome de l'intestin irritable, la migraine et les syndromes allergiques.	1b
Les données disponibles sur l'efficacité de la cimétidine sont limitées.	2b
L'Amitriptyline (Laroxyl) est efficace sur la douleur et les autres symptômes du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle.	1b
Les corticoïdes ne sont pas recommandés en traitement au long cours.	3
L'administration orale de Pentosane Polysulfate est efficace sur la douleur et les autres symptômes de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical .	1a
L'association de Pentosane Polysulfate par voie orale et d'injection sous cutanée d'héparine est efficace sur la douleur et les autres symptômes de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical, notamment chez les patients faibles répondeurs au Pentosane-Polysulfate par voie orale isolé.	1b
L'efficacité des antibiotiques est très peu documentée.	2b
Les données disponibles concernant l'efficacité des prostaglandines sont insuffisantes. Les effets secondaires sont fréquents.	3
L'efficacité globale de la Cyclosporine A est supérieure à celle du Pentosane-Polysulfate, mais il y a plus d'effets secondaires	1b
L'efficacité de l'Oxybutynine est limitée et les données sont rares	3
Les données disponibles concernant l'efficacité de la Gabapentine(Neutontin) et du Tosilate de Suplataste( immunorégulateur) sont insuffisantes	3
Des données préliminaires suggèrent l'efficacité de la Quercétine	3
La Duloxétine(Cymbalta, Yentrévé) est inefficace et mal tolérée	2b

**NP= Niveau de preuve**

**Tableau 9 :Résumé des recommandations sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical [90]**

<b>Résumé des recommandations sur les traitements par voie orale de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical</b>	<b>GR</b>
L'approche thérapeutique doit être orientée en fonction du phénotype clinique et de la classification de l'ESSIC(sous-types selon les données endoscopiques et histologiques)	A
Une approche multi-modale incluant les thérapies comportementales, rééducatives, psychologiques , doit toujours être envisagée parallèlement aux traitements oraux ou plus invasifs.	A
Les opiacés peuvent être utilisés en cas de poussée évolutive. Leur emploi au long cours ne peut être envisagé qu'après échec de tous les autres traitements	C
Les corticoïdes au long cours ne sont pas recommandés	C
L'hydroxyzine(Atarax) est recommandée	A
La cimétidine(Tagamet) est une option thérapeutique envisageable avant d'utiliser les traitements plus invasifs	B
L'Amitriptyline est recommandée	A
Le Pentosane-Polysulfate est recommandé	A
L'association de Pentosane Polysulfate et l'injection sous-cutanée d'héparine est recommandée en particulier chez les patients faibles répondeurs au Pentosane-Polysulfate isolé	A
L'antibiothérapie peut être proposée en cas d'infection présente ou suspectée	C
Les prostaglandines ne sont pas recommandées en raison de données insuffisantes et du risque d'effets secondaires importants	C
La Cyclosporine A est une option thérapeutique validée mais le risque élevé d'effets secondaires importants	B
La Gabapentine, l'Oxybutinine par voie orale peuvent être utilisés	C
La Duloxétine n'est pas recommandée	C

Quant à l'AFU (association française d'urologie), elle a regroupé l'ensemble des médicaments ayant démontré une efficacité dans la CI/SDV sur niveaux de preuve 1 ou 2 (tableau 11)

**Tableau 10 : Médicaments ayant montré une efficacité dans la CI/SDV selon l'AFU[54]**

DCI Nom commercial	NDP : ICS/EAU Reco : ICS/EAU	Mode d'action/Efficacité	Effets indésirables
Amitriptiline Laroxyl, Elavil 10 à 100 mg/j, palliers de 25 selon tolérance	2/1b B 2010/1b 2012	Anticholinergique/inhibiteur du message nociceptif/sédatif 2 RCT vs placebo (50 + 271 pts 4 mois et 12 mois) À 4 mois : A > P O'leary Sant, douleur urgenturie. A = P Fréquence mictionnelle, capacité vésicale À 12 mois : amélioration globale A55% = P45% (P = 0,12). Parmi les améliorés, amélioration de tous les critères si dose > 50 mg	Contre-indication : glaucome à angle fermé IDM (< 3 mois), TdR cardiaque, en association avec les IMAO non sélectifs ou médicaments contenant du sultropide (risque de torsades de pointes) EI Cf. anticholinergiques + Troubles sexuels, hypotension orthostatique, sommolence prise de poids
Cimetidine Tagamet 200 mg x2/j	3/2B C 2010/B 2012	Inhibiteur rH2 de l'histamine. Action inconnue dans SDV 1 RCT vs placebo (36 pts 4 mois) Diminution d'un score de symptôme non validé (0/35) 19,7 à 11,7 pour C vs 19,4 à 18,7 pour P	EI Céphalées (2,1–3,5%) Gynécomastie (0,3–3,4%) Nausée (1 à 10%)
DMSO instil* Rimso-50 1 instil. (1 flacon) de 30/60 min/6 semaines	2/1b B2010/A2012	Les hypothèses effet anti-inflammatoire, analgésique, dissolution des fibres croisées du collagène et libération mastocytaire d'histamine 1 étude contrôlée en cross over vs placebo (33 pts 4 mois) 53% vs 18% de repondeurs subjectifs ; 93% des repondeurs subjectifs avaient une amélioration objective des symptômes contre 35% dans le groupe placebo	EI : haleine et odeur corporelle de l'ail, cystite chimique transitoire (flare up à la première instillation)
Héparine instil* 10 000 unités 1 x /mois	2/1b B2010/A2012	Analogue des glycosamino-glycane présents à la surface de l'urothélium aurait un rôle de réparation 1 étude comparative vs placebo (instil. NaCl) 50 pts 20% vs 59% de rechute à 12 mois	Pas de données en instillation endovésicale
Cyclosporine A Neoral 1,5 mg/kg 2x/j	2/2 (Grade C AUA seulement)	Immunomodulateur action exacte dans le SDV flou 1 RCT Cyclo A vs PPS (65 pts, 6 mois) Global Response Assessment 75% vs 19% Les patients atteints de formes ulcéreuses seraient meilleurs répondeurs	Els fréquents Insuffisance rénale (aiguë réversible ou chronique par fibrose interstitielle) HTA, perturbation bilan hépatique, hyperuricémie, hyperlipidémie, hypertrichose, œdème du visage et retention hydrosodée, hypertrophie gingivale, troubles gastro-intestinaux

**Tableau 11: Niveau de preuve et grade de recommandation des instillations intravésicales  
(Guidelines EAU ) [115]**

Médicament	Niveau de preuve	Recommandation
Anesthésie	3	C
Pentosane-polysulfate	1b	A
Héparine	3	C
Acide hyaluronique	2b	B
Chondroïtine sulfate	2b	B
DMSO	1b	A
Bacille de Calmette et Guérin (BCG)	1b	Pas recommandé
Clorpactine	3	Pas recommandé
Vanilloïdes	1b	C



La cystite interstitielle reste une pathologie méconnue par le monde médical et le grand public, elle constitue un déficit pour tous les médecins et urologues en particulier.

Aucune étiologie précise de la CI n'a pu être identifiée jusqu'à présent, les différentes études suggèrent que sa physiopathologie est multifactorielle

C'est en effet la méconnaissance de sa physiopathologie qui rend les traitements empiriques. La réponse au traitement varie en fonction du patient, et il est fréquent d'essayer de nombreux médicaments avant d'en trouver un qui soulage.

la CI peut être responsable de douleurs sus-pubiennes liées au remplissage vésical et de symptômes urinaires parfois très invalidants, responsables d'une altération parfois majeure de la qualité de vie quotidienne et de l'état psychologique des patients qui en souffrent.

Certains médicaments peuvent avoir des effets bénéfiques assez importants, mais souvent au bout de quelques mois, et malheureusement pendant une période limitée, pourtant il serait difficile de dire si une amélioration a été causée par un médicament ou simplement par une rémission spontanée.

Il est fréquent que le traitement devienne de moins en moins efficace au cours du temps et que les symptômes réapparaissent.

Il est important de noter que le choix d'un traitement repose sur une évaluation précise des besoins du malade par le médecin, qui pèse consciencieusement le pour (amélioration de l'état du patient) et le contre (effets indésirables). La prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'organisme.

La chirurgie est réservée aux formes très invalidantes et après échec de toutes les autres thérapeutiques. La technique la plus fréquemment proposée est la réalisation d'une cystectomie le plus souvent sus-trigonale avec entérocystoplastie.

Cette maladie mieux connue des urologues depuis quelques années (mais très peu des généralistes) sera dans l'avenir plus souvent et plus précocement diagnostiquée. Ce qui améliorera la qualité de vie des patients et permettra à la recherche d'avancer.



# RESUME

**Titre : Etat de l'art sur les nouveautés thérapeutiques de la cystite interstitielle**

**Auteur : Amal MOKHTARI**

**Mots clés : cystite interstitielle - actualités thérapeutiques - nouvelles recommandations - Pronostic**

La cystite interstitielle est une affection de la vessie qui touche essentiellement la femme.

Elle est définie comme étant une douleur pelvienne chronique évoluant depuis plus de 6 mois, entraînant un inconfort perçu en relation avec la vessie et accompagné par une urgenturie et une pollakiurie. De nombreux traitements ont été proposés pour la prise en charge de la cystite interstitielle allant de la prévention, des traitements oraux, des instillations endovésicales jusqu'au traitement chirurgical comme dernier recours.

L'objectif de notre travail, qui porte sur les nouveautés thérapeutiques de la cystite interstitielle, est d'illustrer l'apport, les insuffisances et l'efficacité de l'arsenal thérapeutique contemporain et avant-gardiste.

Dans notre travail, nous avons exploité les données de la littérature récente de 2008 jusqu'à 2018 figurant sur le PubMed, Science Direct, et le site Urofrance .

Nous avons donc répertorié plus de 500 articles desquels nous n'avons retenus que les plus pertinents sur les plans méthodologique, analytique et statistique. Nous avons donc fait une analyse des Guidelines des sociétés savantes pour chaque traitement.

Actuellement, aucun traitement ne dispose d'une spécificité propre à la pathologie, et l'application d'une approche algorithmique pour traiter tous les patients demeure infructueuse, par conséquent le traitement doit être individualisé pour chaque patient en mettant l'accent sur le complexe symptomatique spécifique ou le phénotype de ce patient.

La cystite interstitielle reste un défi pour tous les médecins et les urologues en particulier. Les recherches, qui se sont intensifiées ces dernières, années s'orientent essentiellement vers les traitements de la maladie. Pourtant, ils sont souvent peu efficaces et restent empiriques et palliatifs.

## ABSTRACT

**Title: State of the science on the new therapeutics of interstitial cystitis**

**Author :Amal MOKHTARI**

**Keywords : Interstitial cystitis- Therapeutic novelties - New recommendations - prognosis**

Interstitial cystitis is a bladder pathology that affects primarily women. Defined as a chronic pelvic pain present for more than 6 months, causing discomfort perceived as being related to the bladder and accompanied by a persistent and strong urge to urinate or a high urinary frequency. Many treatments have been proposed for the management of interstitial cystitis ranging from prevention, oral treatment, endovesical instillation, and surgical treatment as a last resort.

The aim of our work, which focuses on the therapeutic novelties of interstitial cystitis, is to illustrate the contribution, insufficiency and efficiency of the contemporary and future therapeutic arsenal.

In our work, we have used data from the recent literature from 2008 to 2018 appearing on PubMed, Science Direct, and UroFrance.

We have therefore listed more than 500 articles from which we have retained only the most relevant : methodologically, analytically and statistically. So we did an analysis of the Guidelines of learned societies for each treatment.

Currently, no treatment is specific to the pathology, and the application of an algorithmic approach to treat all patients remains unsuccessful. Therefore, the treatment must be individualized for each patient with a focus on the specific symptomatic complex or the phenotype of this patient.

Interstitial cystitis remains a challenge for all doctors and particularly urologists. The researches, that have been intensified in recent years, are mainly focused on the treatment of the disease. However, they are often not very effective and remain empirical and palliative.

# ملخص

**العنوان:** المستجبات العلاجية لالتهاب المثانة الخلالي

**المؤلف:** أمال مختاري

**الكلمات الأساسية:** التهاب المثانة الخلالي-المستجبات العلاجية-التوصيات الجديدة-التكهن

إلتهاب المثانة الخلالي هو أحد أمراض المثانة الذي يصيب النساء بصفة أساسية. يتميز بألم مزمن في الحوض تتعدى مدته ستة أشهر و يؤدي إلى حالة عدم إرتياح بالمثانة، بالإضافة إلى الرغبة القوية و الملحة في التبول عدة مرات. تم إقتراح عدد من العلاجات لإلتهاب المثانة الخلالي، بدءاً من الوقاية، الأدوية عن طريق الفم، التقطير المثاني، وصولاً إلى العلاج الجراحي كملاد أخير.

الهدف من هذا العمل، الذي يركز على المستجبات العلاجية لإلتهاب المثانة الخلالي هو توضيح مساهمة، أوجه القصور و كفاءة الترسانة العلاجية المعاصرة و الطليعية.

في عملنا هذا، تم استغلال معطيات المنشورات الحديثة التي صدرت منذ سنة 2008 إلى غاية سنة 2018 والمتواجدة في بوب ميد، سيونس ديريكيت و أورو فرانس.

قمنا بانتقاء أكثر من 500 مقال و استخلاص المقالات الأكثر دقة على الصعيد المنهجي، التحليلي و الإحصائي. قمنا إذا بتحليل شامل للقواعد الإرشادية لأهم الجمعيات العلمية، لكل طريقة من طرق لعلاج.

حاليا، لا يوجد علاج له خصوصية محددة لهذا المرض، وتطبيق نهج حسابي لعلاج جميع المرضى لا يزال غير ناجح، وبالتالي يجب أن تكون فردية العلاج لكل مريض مع التركيز على مجموعة محددة من الأعراض أو النمط الظاهري لهذا المريض.

التهاب المثانة الخلالي يبقى تحديا لجميع الأطباء وأخصائيي المسالك البولية على وجه الخصوص. وركزت البحوث، التي تكثفت في السنوات الأخيرة، أساسا على علاج المرض ومع ذلك، فإنه غالبا ما يكون غير فعال.



- [1] X. Gamé, S. Bart S, E. Castel-Lacanal, M. De Sèzed, G. Karsentye, J.-J. Labatf, J. Rigaudf, M.C. Scheiber-Nogueirag, A. Ruffiong, Les traitements de recours dans la cystite interstitielle .comité de neuro-urologie de l'Association française d'urologie. Progrès en urologie (2009) 19, 357—36
- [2] J. Rigaud, D. Delavierre, L. Sibert, J.-J. Labat Approche symptomatique des douleurs vésicales chroniques .Prog Urol, 2010, 20, 12, 930-939
- [3] Meng E1, Hsu YC2,3, Chuang YC4. Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC). 2018 Jan;10(1):3-11. doi: 10.1111/luts.12214
- [4] F. H. Netter, MD, « Atlas d'Anatomie humaine » planches d'anatomie .6 ème édition
- [5] Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M Mitchell. Gray's Anatomy for Students. Elsevier Masson. 2014.
- [6] BENOIT G., AL YOUSSEF I., RICHARD F., JARDIN A. Etude neuro-anatomique de la miction. Ann.Urol., 1996, 20 : 158-165
- [7] N. Veit-Rubin S. Meyer C. Achartari : Syndrome de la vessie hyperactive chez la femme: un défi de santé publique, Revue Médicale Suisse 28 octobre 2015
- [8] Alcides Chaux, M.D., Johns Hopkins University School of Medicine (see Reviewers page), bladder Normal histology; Revised: 12 June 2011, last major update April 2011 Copyright: (c) 2003-2011, PathologyOutlines.com, Inc

- [9] Faculté de médecine Pierre & Marie Curie. Histologie de l'appareil urinaire. Site <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/urin.html> (Webographie) consulté le 16/01/2018 à 22h
- [10] Alisée MENEU & Jean-Baptiste HAMONIC .PHYSIOLOGIE DE LA CONTINENCE URINAIRE ET DE LA MICTION , publié le 30/11/11
- [11] Comperat E., Reitz A., Mozer P., Robain G., Denys P., Chartier-Kastler E. Innervation sensitive de la vessie : implications cliniques et thérapeutiques . Prog Urol, 2007, 17, 5-11
- [12] P. Mouracade, C. Saussine ,Prog Urol, 2008, 18, 7, 418-425 .La cystite interstitielle en 2008
- [13] Mouracade, H. Lang, D. Jacqmin, C. Saussine , Prog Urol, 2008, 18, 10, 674-677 .Utilisation des nouveaux critères diagnostiques de la cystite interstitielle dans la pratique quotidienne : à propos de 156 cas
- [14] Keller L, McCarthy DO, Neider RS. Measurement of symptoms of interstitial cystitis: a pilot study. Urol Clin North Am 1994;21:67.
- [15] O'Leary MP, Sant GR, Fowler Jr FJ, Whitmore KE, SpolarichKroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology 1997;49(suppl. 5A):58—63
- [16] N.Mathieu .Somatic comorbidities in irritable bowel syndrome: fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and interstitial cystitis February 2009, Pages S17-S25
- [17] CHITRIT P. La cystite interstitielle à propos de 20 patients.Paris.1997

- [18] Byrne DS, Sedor JF, Estojak J. The urinary glycoprotein GP-51 as a clinical marker for interstitial cystitis. *J Urol* 1999;161:178690
- [19] LECHEVALLIER E. Cystite interstitielle : Prise en charge. Questions d'actualité. 2004.
- [20] R.Caremel P.Grise Aspects pratiques de l'hydrodistension courte dans le bilan d'un syndrome douloureux vésical , *Progrès en urologie \_FMC* 2013, 23:F7-F11
- [21] Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters-Campbell-Walsh *Urology*. Elsevier (2015).
- [22] Parsons CL, Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology* 1991;37: 207-12.
- [23] Mouracade P., Saussine C. Syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle : physiopathologie, diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Urologie*, 18-220-A-10, 2010
- [24] KOZIOL J.A., CLARK D.C., GITTES R.F., TAN E.M.: The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J. Urol.*, 1993, 149, 465-469.
- [25] Parsons CL, Stein PC, Bidair M, Lebow D. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodyn* 1994;13:515—20.
- [26] Daha LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pflüger H. Comparative assessment of maximal bladder capacity, 0.9% NaCl versus 0.2M KCl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study. *J Urol* 2003;170: 807—9.

- [27] Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barne G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998;159:1862—7
- [28] Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. *J Urol* 2004;171(1):20
- [29] Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, et al (1999) The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health interstitial cystitis data base study. *J Urol* 161: 553–7
- [30] GILLENWATER J.Y., WEIN A.J.: Summary of the NI of arthritis, diabetes, digestive and kidney diseases. Workshop of I.C. - N.I.H. - Bethesda M.D, August 28-29, 1987. *J. Urol.*, 1988, 140, 203-206.
- [31] SANT G.R.: Interstitial cystitis. *Monographs in Urology*, 1991, 12, 3, 37-62.
- [32] Nickel JC1, Moldwin R2.FDA Brudac 2018 Criteria for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Clinical Trials: Future Direction for IC/BPS Research.
- [33] Peeker R, Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol* 2002;167(6):2470—2
- [34] Differences in Urodynamic Parameters According to the Presence of a Hunner Lesion in Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome.
- [35] Synthèse des guidelines de l’EAU face aux particularités françaises, chapitre XVIII Douleurs pelviennes chroniques ,Dominique DELAVIERE, Louis SIBERT syndrome douloureux vésical 2016, p 360

- [36] EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain, European Association of Urology, edition 2016, <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/> consulté le 17/01/2018 à 9h
- [37] Utz DC, Zincke H. The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. *J Urol.* 1974 Feb;111(2):160-1.
- [38] Barr S1. Diagnosis and management of interstitial cystitis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Sep;41(3):397-407. doi: 10.1016/j.ogc.2014.04.001. Epub 2014 Jul 9
- [39] MARSHALL K, MS, ND. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. *Alternative medicine review.* Vol 8, n°4.2003.
- [40] Lusty A, Kavalier E and al . *Can Urol Assoc J.* 2018 Jan;12(1):E1-E5. Epub 2017 Dec 1. Treatment effectiveness in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Do patient perceptions align with efficacy-based guidelines?
- [41] Lukban JC, Whitmore KE, Sant GR. Current management of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 2002 Aug;29(3):649-60
- [42] Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* Jun 1993;149(6):1445-8.
- [43] Rovner E. Interstitial cystitis. *eMedicine.*2005.
- [44] J. Rigaud, D. Delavierre, L. Sibert, J.-J. Labat Traitements spécifiques du syndrome douloureux vésical ; *Prog Urol*, 2010, 20, 12, 1044-1053
- [45] Parsons CL, Benson G, Childs SJ. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosan polysulfate. *J Urol* 1993;150:845-8.

- [46] Mulholland SG, Hanno PM, Parsons CL. Pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1990;35:552-8.
- [47] Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*. 1997 Jul;50(1):39-43.
- [48] HAAB F, HERMIEU JF, AMARENCO G. Cystite interstitielle. *La revue du praticien* 2002,52.
- [49] van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005 Oct;66(4):707-11.
- [50] Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin NorthAm* 1994;21:89-91.
- [51] *Am Fam Physician*. 2015 Jan 15;91(2):116-7. Dancel R, Mounsey A, Handler L. Medications for treatment of interstitial cystitis.
- [52] Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994;44:614-6.
- [53] Lewi H. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis: 30-month follow-up. *Br J Urol* 1998;81:42a
- [54] R. Caremel, J.-N. Cornu, and al Karsenty .Les médicaments de la vessie, *Prog Urol*, 2013, 23, 15, 1271-1286

- [55] Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, FicarraV, et al. A systematic review and meta-analysis of randomi-zed controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;54:740—63.
- [56] Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012;62:1040—60.
- [57] Anger JT, Zabihi N . Treatment choice, duration, and cost in patients with interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2011 Apr;22(4):395-400
- [58] BUZELIN JM. La pathologie de l'inhibition vésicale. Part 2 : la symptomatologie et les conséquences de l'hyperréflexivité vésicale. *J Urol* 1981 ; 87 : 561-586.
- [59] Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, FicarraV, et al. A systematic review and meta-analysis of randomi-zed controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;54:740—63.
- [60] P. Mouracade, Quel bilan face à une suspicion de cystite interstitielle? *Progrès en urologie* (2009)19, 881—884
- [61] Rahnama'i MS1, Marcelissen T1 and Al . The efficacy of botulinum toxin A and sacral neuromodulation in the management of interstitial cystitis (IC)/bladder pain syndrome (BPS), what do we know? *Neurourol Urodyn*. 2018 Jan 24. doi: 10.1002/nau.23493.

- [62] Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012;62:1040—60
- [63] Pascal Mouracade, Christian Saussine , La cystite interstitielle : quel traitement en 2008 , *Progrès FMC*, 2008, 18, 3, 5-10
- [64] Diniz S, Dinis P, Bladder pain syndrome/interstitial cystitis: present and future treatment perspectives. *Minerva Urol Nefrol*. 2013 Dec;65(4):263-76.
- [65] Papandreou C, Skapinakis P, Giannakis D, Sofikitis N, Mavreas V. Antidepressant drugs for chronic pelvic pain: an evidence-based review. *Adv Urol* 2009;2009:797031.
- [66] Lee JW1, Han DY . Bladder pain syndrome treated with triple therapy with gabapentin, amitriptyline, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int Neurourol J*. 2010 Dec;14(4):256-60.
- [67] J. Curtis Nickela, Sender Herschorn . Pentosan Polysulfate Sodium for Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Insights from a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study . *The Journal of Urology* . Volume 193, Issue 3, March 2015, Pages 857-862
- [68] Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. *Tech Urol*. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. 2001 Mar;7(1):47-9.
- [69] Takatani J, Takeshima N. A case of perineal pain related to interstitial cystitis which was supposed to be relieved with gabapentin. *J Anesth*. 2009;23(3):474-5.

- [70] Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*. 1976;2(2):82-4.
- [71] Moran PA, Dwyer PL, Carey MP, et al: Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 39: 468 – 471, 1999.
- [72] Moran PA, Dwyer PL, Carey MP, et al: Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 39: 468 – 471, 1999.
- [73] Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005;174(6):2235—8.
- [74] Andersson KE, Birder L. Current Pharmacologic Approaches in Painful Bladder Research: An Update. *Int Neurourol J*. 2017 Dec;21(4):235-242.
- [75] MEIJLINK J M .La cystite interstitielle. IICPN FOUNDATION. 2004
- [76] Theoharides TC, Sant GR. Immunomodulators for treatment of interstitial cystitis. *Urology* 2005, Volume 65, Issue 4 :633-638
- [77] Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173(3):841—3
- [78] MARSHALL K, MS, ND. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. *Alternative medicine review*. Vol 8, n°4.2013.
- [79] Fleischmann J. Calcium channel antagonists in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994 Feb;21(1):107-11.

- [80] Stone NN. Nalmefene in the treatment of interstitial cystitis.. *Urol Clin North Am.* 1994Feb;21(1):101-6.
- [81] Di Lena M1, Tolls V , Mirabegron as adjuvant treatment for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J.* 2017 Dec 22.
- [82] Kanai A, Zabbarova I, Oefelein M, Radziszewski P, Ikeda Y, Andersson KE. Mechanisms of action of botulinum neuro-toxins, beta3-adrenergic receptor agonists, and PDE5 inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladders: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31:300—8.
- [83] Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3) adrenoceptor agonist, in patient with overactive bladder : results from a randomised european-australian phase 3 trial, *European urology*, février 2013, Vol 63, Issue 2, pp 238-95
- [84] airanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2138—41
- [85] Caremel R, Oger-Roussel S, Behr-Roussel D, randomized double-blind active-controlled phase III study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3) adrenoceptor agonist, in overactive bladder, *Europe Urology* 2013, 63:296-305
- [86] Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC.. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1685-8.
- [87] Tonyali S1, Yilmaz M1. Sexual Dysfunction in Interstitial Cystitis. *Curr Urol.* 2017 Nov;11(1):1-3.

- [88] Game X, Rischmann P, Arnal JF, Malavaud B. [Role of estrogens in lower urinary tract physiology and physiopathology]. *Prog Urol* 2013;23:502—10.
- [89] Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
- [90] Synthèse des guidelines de l'EAU face aux particularités françaises, chapitre XVIII Douleurs pelviennes chroniques, Dominique DELAVIERE, Louis SIBERT syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle 2016, p 360
- [91] J. Rigaud, D. Delavierre, L. Sibert, J.-J. Labat, L'hydrodistension vésicale dans la prise en charge thérapeutique du syndrome douloureux vésical, *Prog Urol*, 2010, 20, 12, 1054-1059
- [92] Gunn M, Ramsden PD, Roberts JBM, Smith JC, Smith PJB. Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distension. *Br J Urol*. 1977;49:641–5.
- [93] Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology*. 2000 Dec 20; 56(6): 940-5.
- [94] Tanya Ha, Jie Hua Xu. Interstitial cystitis intravesical therapy, Urology Department, Royal Perth Hospital, Perth, Australia. 2017 Jul; 6(Suppl 2): S171–S179.
- [95] Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140:36-9. 10.1016/S0022-5347(17)41478-9 [PubMed]

- [96] VELA NAVARRETE R, CALAHORRA J, GARCIA DE LA PENA E, R-MINON... Comment je traite une cystite interstitielle. *Prog Uro* 1995;6 suppl,2,80-87.
- [97] Colaco MA, Evans RJ. Current recommendations for bladder instillation therapy in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Curr Urol Rep* 2013; [PubMed]
- [98] Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 2004;73:504
- [99] Paterson DL, Patel A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: review of complications and their treatment. *Aust N Z J Surg* 1998;68:340-4.
- [100] Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, et al. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo-controlled trial. *J Urol* 1997;157(6):2090—4.
- [101] Mayer R, Propert KJ, Peters KM, et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:1186-91. [PubMed]
- [102] Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008
- [103] Daha LK, Lazar D, Simak R, et al. The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008

- [104] Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens. *Int J Urol* 2013
- [105] Lv YS, Zhou HL, Mao HP, et al. Intravesical hyaluronic acid and alkalinized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012
- [106] Hauser PJ, Buethe DA, Califano J, Sofinowski TM, Culkin DJ, Hurst RE. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. *J Urol* 2009;182:2477-82
- [107] Nickel JC, Egerdie B, Downey J, et al. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009
- [108] Ashley Cox, Nicole Golda, CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome *Can Urol Assoc J.* 2016 May-Jun; 10(5-6): E136–E155.
- [109] Nickel JC, Hanno P, Kumar K, et al. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012
- [110] Nickel JC, Moldwin R, Lee S, et al. Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009

- [111] Guo C, Yang B, Gu W, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of storage lower urinary tract symptoms in patients with either interstitial cystitis or detrusor overactivity: a meta-analysis. *PLoS One* 2013
- [112] Chancellor M, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63 (Suppl A):85-92.
- [113] Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005
- [114] Fall M, Lindstrom S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21:131—9
- [115] Jhang JF, Kuo HC. Botulinum Toxin A and Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Mechanisms of Action. *Toxins (Basel)* 2016;8:120. 10.3390/toxins8040120
- [116] Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary Management of Lower Urinary Tract Disease With Botulinum Toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011
- [117] Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010
- [118] Manning J, Dwyer P, Rosamilia A, et al. A multicentre, prospective, randomised, double-blind study to measure the treatment effectiveness of abobotulinum A (AboBTXA) among women with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J* 2014;25:593-9. 10.1007/s00192-013-2267-8

- [119] Gao Y, Liao L. Intravesical injection of botulinum toxin A for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: 10 years of experience at a single center in China. *Int Urogynecol J* 2015;26:1021-6. 10.1007/s00192-015-2631-y
- [120] MESSING E.M., STAMEY T.A.: Interstitial cystitis. Early diagnosis, pathology and treatment. *Urology*, 1978, 12, 381- 392
- [121] Sant GR, La Rock DR: Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol. Clin. North.Am.* 1994 ;21 : 73-83.
- [122] Forrest JB, Dell JR. Successful Management of Interstitial Cystitis in Clinical Practice. *Urology*. 2007 Apr;69(4 Suppl):82-6.
- [123] Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to single-agent therapy. *World J Urol.* 1993;11(3):178-82.
- [124] Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009
- [125] Tyagi P, Kashyap M, Hensley H, et al. Advances in intravesical therapy for urinary tract disorders. *Expert Opin Drug Deliv* 2016;13:71-84. 10.1517/17425247.2016.1100166
- [126] Tyagi P, Chancellor M, Yoshimura N, et al. Activity of different phospholipids in attenuating hyperactivity in bladder irritation. *BJU Int* 2008;101:627-32. 10.1111/j.1464-410X.2007.07334.x

- [127] Peters KM, Hasenau D, Killinger KA, et al. Liposomal bladder instillations for IC/BPS: an open-label clinical evaluation. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2291-5. 10.1007/s11255-014-0828-5
- [128] Chuang YC, Lee WC, Lee WC, et al. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2009;182:1393-400. 10.1016/j.juro.2009.06.024
- [129]: Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2010
- [130] Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD006113
- [131] Propert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Follow-up of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J Urol* 2008;179(2):552—5
- [132] Kerr WS Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. *J Urol*. 1971 May;105(5):664-6.
- [133] Greenberg E, Barnes R, Stewart S, Furnish T. Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol*. 1974 Jun;111(6):764-6.
- [134] Malloy TR, Shanberg AM. Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994 Feb;21(1):141-4.

- [135] Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):134-6
- [136] von Garrelts B. Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. *Acta Chir Scand* 1966;132:436—43
- [137] Guillonneau B, Toussaint B, Bouchot O, Buzelin JM. Treatment of interstitial cystitis with sub-trigonal cystectomy and ente-rocystoplasty. *Prog Urol* 1993;3:27—31.
- [138] van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167:603—7
- [139] Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J Urol* 1998;159:1479—82
- [140] Rossberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007;70:638—42.
- [141] Inn JF, Hohenfellner M, Roth S, Dahms SE, Stein R, Hertle L, et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol* 1998;159:774—8.
- [142] Elzawahri A, Bissada NK, Herchorn S, Aboul-Enein H, Ghoneim M, Bissada MA, et al. Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: ii. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? *J Urol* 2004;171:1559—62

- [143] Peters KM. Neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002;4:S36—43.
- [144] Zabihi N, Mourtzinos A, Maher MG, Raz S, Rodriguez LV. Short-term results of bilateral S2—S4 sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis, painful bladder syndrome, and chronic pelvic pain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007.
- [145] Chai TC, Zhang C, Warren JW, Keay S. Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2000;55: 643—6.
- [146] Regusci S. Neurostimulation sacrée : technique d'implantation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Urologie, 41-260, 2009
- [147] HUNNER G.L.: A rare type of bladder ulcer in women: Report of cases . *Boston Med. Surg.*, 1915, 172, 660-665.
- [148] Chrysanthopoulou EL, Doumouchtsis SK. Challenges and current evidence on the management of bladder pain syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2014 Nov;33(8):1193- 201.
- [149] Association française d'urologie 10 Mars 2011
- [150] PARSONS C.L.: Management of interstitial cystitis and painful voiding problems in women. IC n°71 - AUA Office of Education - AUA 87th Annual Meeting - Washington -May

- [151] By Mayo Clinic staff Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); Nov. 17,2017
- [152] Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *JPsychiatryRes* 1997;31:125-31
- [153] AlagiriM, ChottinerS, RatnerV. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997; 49:52
- [154] Warren JW, Howard FM, Cross RK, Good JL, Weissman MM, WesselmannU, et al. Antecedent nonbladdersyndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2009; 73:52-7.
- [155] Hanno PM, Wein A. Interstitial cystitis. *Epidemiology of interstitial cystitis*. London: Springer Verlag; 1990.
- [156] PARSONS C.L.: Management of interstitial cystitis and painful voiding problems in women. IC n°71 - AUA Office of Education - AUA 87th Annual Meeting - Washington - May 1992.
- [157] Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters-Campbell-Walsh *Urology*. Elsevier (2015)
- [158] Moldwin RM, Evans RJ, Edward J Stanford, Matt T Rosenberg. Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007;69:73—81.
- [159] Wilkins E, Payne S, Pead P : Interstitial cystitis and the urethral syndrome : a possible answer. *Br. J. Urol.* 1989, 64: 39-43.

- [160] Domingue GJ, Ghoniem GM, Bost KL, Fermin C, Human LG. Dormant microbes in interstitial cystitis. *J Urol*. 1995 Apr;153(4):1321-6.
- [161] RISCHMANN P, Etiophogénie de la cystite interstitielle. *ConStat*, 1995, 3, 6-9.
- [162] Fall M, Johanson SL, Vahlne A A : Clinicopathological and virological study of interstitial cystitis. *J. Urol*. 1985; 133: 771-773
- [163] Hurst RE, Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surface. *J Urol* 1994;152:1641—5.
- [164] Hurst RE, Rhodes SW, Adamson PB, et al. Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface. *J Urol* 1987;138:433—7.
- [165] Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994;12:3—10.
- [166] LECHEVALLIER E. La cystite interstitielle. *Prog Urol* 1995, 5, 21-30
- [167] Chen Y, Varghese R, Chiu P, et al. Urinary substance P is elevated in women with interstitial cystitis. *J Urol* 1999; 161:26.
- [168] BULLOCK A.D., BEICICH M.J ., KLUTKE C .G., RAT I FT.L.: Experimental autoimmune cystitis: a potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. *J. Urol.*, 1992, 148,1951-1956.
- [169] Abdel-Mageed A, Ghoniem G. Potential role of Rel/nuclear factor kappaB in the pathogenesis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998;160:2000—3.

# *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 63

سنة : 2018

## المستجدات العلاجية لالتهاب المثانة الخلالي (استعراض الأدبيات)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: أمال مخطاري

المزودة في: 26 شتنبر 1990 بسيدي سليمان

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إلتهاب المثانة الخلالي - المستجدات العلاجية - التوصيات الجديدة - التكهين.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: علي إكن

مشرف

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: يوسف سكاش

أعضاء

أستاذ في الطب الباطني

السيد: محمد أقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق