

## LE SYNDROME DE LA DOULEUR VESICALE / CYSTITE INTERSTITIELLE

**C. SAUSSINE**

**Hôpitaux Universitaires  
STRASBOURG**

DIU NEURO URO 2013

### CAS CLINIQUE

- Solange, 50 ans,
- Mariée, 3 enfants, fonctionnaire
- N' en peut plus d' avoir mal
- En a assez de prendre tous ces médicaments qui ne changent rien
- Est fatiguée de se réveiller aussi souvent la nuit
- Vit très mal le fait de sortir souvent lors des réunions de bureau

### CAS CLINIQUE

- Cela fait 15 ans que cela dure
- Elle faisait depuis toujours des "cystites" et vous montre une pile d' ECBU
- Les ECBU des 5 dernières années sont négatifs
- Au début, son gynécologue lui prescrivait des antibiotiques mais actuellement ça ne marche plus

### CAS CLINIQUE

- Il l' a opéré d' un kyste de l' ovaire droit il y a 10 ans
- Il lui a ensuite parlé d' endométriose,
- Un traitement par piqûres pendant 6 mois n' a rien changé.
- Il a même fait une coelioscopie qui n' a rien trouvé
- Depuis sa préménopause, il lui donne un traitement hormonal substitutif

### CAS CLINIQUE

- Il y a 5 ans, elle a consulté un chirurgien qui l' a opérée d' une appendicectomie puis d' une hernie inguinale et lui a finalement dit qu' elle avait des adhérences
- Elle est allé voir un urologue qui lui a fait une dilatation de l' urètre sous anesthésie dont elle a terriblement souffert
- Elle vous montre des lettres qui parlent de coagulation du trigone et de nitrage

### CAS CLINIQUE

- Et puis elle souffre aussi d' une fibromyalgie (elle vous montre la lettre du rhumatologue)
- Malgré une coloscopie et un scanner normaux, son gastroentérologue lui a prescrit des traitements pour lutter contre une constipation opiniâtre
- Avec son mari ça se passe mal car les rapports sexuels aggravent les douleurs
- Elle ne veut plus voir son médecin de famille: il pense qu' elle est folle

## CAS CLINIQUE

- Elle vous montre ensuite une liste des médicaments pris ces dernières années et qui ne la soulagent pratiquement pas
  - Antibiotiques
  - Antiinflammatoires
  - Antalgiques
  - anticholinergiques

## CAS CLINIQUE

- Vous arrivez enfin à pouvoir lui demander ce qu'elle ressent exactement
- Elle se plaint en permanence d'une pression plus ou moins douloureuse de la région suspubienne
- Ces douleurs sont variables mais permanentes
- Elles irradient vers les fosses iliaques et parfois vers l'urètre

## CAS CLINIQUE

- Elle se plaint également d'avoir tout le temps envie d'uriner:
  - Le jour elle urine toutes les 20' parfois. Elle ne peut jamais se retenir plus de 1h30.
  - La nuit elle se lève 3 à 5 fois mais parfois plus.

## QUELS SONT LES ELEMENTS DE CE TABLEAU CLINIQUE EN FAVEUR D'UN SYNDROME DE LA DOULEUR VESICALE / CYSTITES INTERSTITIELLES?

- Femme
- Besoin mictionnel quasi permanent => PK
- Douleur suspubienne
- ECBU stériles
- Errance du diagnostic
- Durée des symptômes
- Association avec autre syndrome douloureux (fibromyalgie..)
- Inefficacité des traitements antibiotiques, antiinflammatoires, antalgiques, anticholinergiques

## QUELLES SONT LES QUESTIONS QU'IL FAUT POSER A CE STADE DE L'INTERROGATOIRE?

- Les douleurs et le besoin sont-ils soulagés par la miction?  
(Réponse oui si SDV / CI)
- Ressentez-vous des brûlures mictionnelles?  
(Réponse non si SDV / CI)
- Vos douleurs varient-elles selon des facteurs mécaniques, position, effort etc..?  
(Réponse non si SDV / CI)

## HISTORIQUE DE LA TERMINOLOGIE ET DES DEFINITIONS CONCERNANT LE SYNDROME DE LA DOULEUR VESICALE / CYSTITES INTERSTITIELLES (SDV / CI)

- 1915: description par Hunner des ulcérations liées au SDV / CI
- 1949: description par Hand de l'hémorragie sous-muqueuse liée au SDV / CI

## CRITERES CLINIQUES DU NIH (1988)

- CRITERES CLINIQUES POSITIFS
  - ENVIES MICTIONNELLES DOULOUREUSES SOULAGEES PAR MICTION => POLLAKIURIE D'ENTRAÎNEMENT
- CRITERES CLINIQUES NEGATIFS (exclusion)
  - < 18 ANS; - SYMPTOMES < 9 MOIS; - PKD < 8; - PAS de PKN
  - GUERISON OU AMELIORATION PAR AB, ANTISEPTIQUES URINAIRES, ANTICHOLINERGIQUES, ANTISPASMODIQUES
  - ATCD URO: CYSTITITE/PROSTATITE < 3 MOIS, TBC, CALCUL ou K VESSIE - URETHRE, CYSTITITE RADIQUE-CHIMIQUE,
  - ATCD GYNECO: HERPES, K GENITAL, VAGINITE

## CRITERES URODYNAMIQUES

- CRITERES URODYNAMIQUES POSITIFS
  - HYPERSENSIBILITE VESICALE
- CRITERES URODYNAMIQUES NEGATIFS
  - CAPACITE VESICALE > 350 cc (éveillé)
  - ABSENCE D'HYPERSENSIBILITE VESICALE POUR 150 cc REMPLIS A VITESSE ENTRE 30 ET 100 cc / min
  - CONTRACTIONS VESICALES NON INHIBEES

## CRITERES CYSTOSCOPIQUES

- CRITERES CYSTOSCOPIQUES:
  - PETECHIES MUQUEUSES DIFFUSES APRES REMPLISSAGE VESICAL A CAPACITE A 80 CM D'H2O, VIDANGE ET EXAMEN DE LA MUQUEUSE
  - ULCERE DE HUNNER (1915)
    - => BIOPSIES:
      - ELIMINE CIS, TBC, CYSTITITE A EOSINOPHILES
      - CHORION: INFILTRATION CELLULAIRE, LYMPHOCYTES, MASTOCYTES, NON PATHOGNOMONIQUES

## PROBLEMATIQUE

- En pratique clinique, l'application stricte des critères du NIH revenait à exclure 60% des patients pouvant correspondre à un SDV / CI  
*Hanno PM et al. J Urol 1999, 161: 553-7.*
- => En 2002 l'ICS a remplacé la terminologie de cystite interstitielle par:  
Cystite Interstitielle / Syndrome de la Vessie Douleuruse (CI / SVD)  
Ou en anglais: Interstitial Cystitis / Painfull Bladder Syndrome (IC / PBS)

## DEFINITIONS DU SYNDROME DE LA VESSIE DOULOUREUSE ET DE LA CYSTITITE INTERSTITIELLE selon ICS 2002 modifiées par ESSIC 2005 (ESSIC = European Society for the Study of IC/PBS)

- PBS ou le syndrome de la vessie douloureuse est la plainte d'une **douleur sus-pubienne** liée au remplissage vésical accompagné par d'autres **symptômes** comme la pollakiurie nocturne ou diurne en l'absence d'infection urinaire prouvée ou d'autre pathologie évidente.
- CI = syndrome de la vessie douloureuse (PBS) avec des caractéristiques typiques **cystoscopiques et/ou histologiques** en l'absence d'infection ou d'autre pathologie

## NOUVELLES MODIFICATIONS PROPOSEES PAR L'ESSIC EN 2008

- Retrait du terme cystite interstitielle
- Remplacement du terme syndrome de la vessie douloureuse par le terme syndrome de la douleur vésicale (Bladder Pain Syndrome) défini par:
  - une douleur pelvienne, une pression, ou 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.
  - Tous les symptômes associés doivent être recherchés et les autres diagnostics différentiels doivent être exclus.
  - En fonction des résultats du test d'hydrodistension et des biopsies vésicales, des sous groupes du syndrome de la douleur vésicale ont été définis

*Van de Merwe JP et al. Diagnostic criteria classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol 2008; 53: 60-7.*

Les 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'ESSIC faite en 2008.

		Cystoscopie avec hydrodistension			
		Non réalisée	Normale	Glomérlations	Lésions de Hünner
biopsie	non réalisée	XX	1X	2X	3X
	Normale	XA	1A	2A	3A
	Non contributive	XB	1B	2B	3B
	Positive	XC	1C	2C	3C

## Conséquences

- Harmonisation de la description des syndromes douloureux pelviens
  - Syndrome de la douleur urétrale
  - Syndrome de la douleur vulvaire
  - ...
- Création de sous-groupes du syndrome de la douleur vésicale (recherche clinique)
- Proposition de l'ESSIC: utilisation SDV ou SDV/CI
- ESSIC: International Society for the Study of BPS
- Adoption de ces terminologies et définitions
  - Hanno P et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2010; 29: 191-18.
  - Hanno P et al. AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* 2011; 185: 2162-70.
  - Rigaud J et al. [Diagnostic approach to chronic bladder pain]. *Prog Urol* 2010; 20: 930-9.

## QUEL BILAN FAIRE FACE A UNE SUSPICION DE SDV /CI?

- Interrogatoire
- Bilan diagnostique
- Test d'hydrodistension vésicale

## BILAN SDV /CI: interrogatoire

- Patient de sexe féminin le plus souvent
- Un besoin mictionnel permanent, gênant voire douloureux
- Une pollakiurie dont une nycturie avec au moins un lever
- Une gêne pelvienne, une dyspareunie, une douleur vésicale, pelvienne, périnéale, vaginale ou urétrale
- Un soulagement des douleurs et du besoin par les mictions
- Une absence de brûlures mictionnelles
- Des ECBU stériles
- Une inefficacité des traitements antibiotique, anti-inflammatoire, anti cholinergique
- Une association à d'autres syndromes comme la fibromyalgie, le syndrome de Sjögren ou le syndrome du colon irritable.

## Urgenturie ou pas

- Clemens JQ et al. *Perceptions of "urgency" in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome or overactive bladder. NeuroUrol Urodyn.* 2010 Nov 5.
  - Dans le SDV/CI urgenturie est due à la douleur, la pression, l'inconfort
  - Dans l'HV l'urgenturie est due à la peur de perdre des urines.
  - Mais 40% des OAB décrivent une urgenturie due à la douleur, pression ou inconfort
  - Et 60% dans les deux groupes ont des urgenturies brutales et non graduelles
- ESSIC: "Urgency" remplacée par "persistant urge to void"
  - Van de Merwe JP et al. *Eur Urol* 2008; 53: 60-7.

## Dysfonctions sexuelles

- Bogart LM et al. *Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Urology.* 2011; 77: 576-80.
  - 146231 femmes contactées par téléphone:
  - si suspicion SDV/CI: 2ème contact par tél. RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study high-specificity symptom criteria = 1469 patientes
  - 75% avec partenaire sexuel
    - 88% avec ≥1 symptôme sexuel.
    - 90% avec un symptôme sexuel spécifique à SDV/CI
    - Dysfonction sexuelle associée à: symptômes + sévères, jeune âge, syndrome dépressif, et perception d'une santé plus mauvaise.
    - En analyse multivariée les facteurs sont la race/ethnie, le mariage et les syndromes de dépression.
- Yoon HS et al. *Correlations of interstitial cystitis/painful bladder syndrome with female sexual activity. Korean J Urol.* 2010; 51: 45-9.
  - 87 SDV/CI; Bristol female lower urinary tract symptom questionnaire
  - PK, urgenturie et douleurs sont négativement corrélées avec activité sexuelle.
- Warren JW et al. *Sexuality and reproductive risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology.* 2011 Mar;77(3):570-5
  - SDV/CI associé à prise d'hormones, à moins de grossesse chez les patientes pré-ménopausées et à des syndromes extra-vésicaux.

## Associations

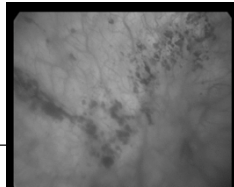
- **Gardella B et al. Interstitial Cystitis is Associated with Vulvodynia and Sexual Dysfunction-A Case-Control Study. J Sex Med 2011, sous presse.**
  - 47 SDV/CI vs 188 contrôles
  - Interview semi-structurée; Female Sexual Function Index (FSFI); examen gynécologique; Vaginal Health Index Score (VHIS);
  - ↑ prévalence de la vulvodynie chez les patientes récemment diagnostiquées avec un SDV/CI; répercussions importantes sur la fonction sexuelle;
  - Les facteurs significativement associés à la CI sont la ménopause la contraception et l'endométrirose confirmée histologiquement, évoquant un mécanisme dépendant des hormones sexuelles.
- **Bassaly R et al. Myofascial pain and pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2011; 22: 413-8.**
  - 186 SDV/CI; Questionnaires PUF, PFDI-20, et PFIQ-7;
  - Douleur myofasciale dans 78,3% avec points multiples chez 67,9%.
- **Nickel JC et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. J Urol. 2010;184:1358-63.**
  - 207 SDV/CI vs 117 contrôles
  - Batterie de questionnaires
  - Syndrome du colon irritable = 38,6% vs 5,2%; fibromyalgie = 17,7% vs 2,6%; fatigue chronique = 9,5% vs 1,7%; associations multiples = 20,2%.

## BILAN SDV /CI: bilan diagnostique

Diagnostic différentiel	Bilan à faire
Cancer de vessie, Carcinoma in situ	Cystoscopie avec biopsie vésicale
Infection urinaire banale	ECBU
Infection urinaire à germes atypiques : Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Corynebacterium urealyticum, Candida.	Culture spécifique à chaque germe
Mycobacterium tuberculosis	A suspecter si pyurie et ECBU stérile. Culture spécifique ou PCR.
Herpes génital (HSV) et Human Papilloma Virus (HPV)	Examen clinique : recherche lésions herpétiques ou condylomes au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin ou de l'urètre.
La cystite radique	Antécédents de radiothérapie.
La cystite médicamenteuse	Antécédents de chimiothérapie ou d'immunothérapie par cyclophosphamide
Une obstruction sous vésicale	Débitmétric et mesure du résidu post mictionnel, urétrocystoscopie.
Lithiase vésicale	Echographie ou cystoscopie
Diverticule urétral	Examen clinique, échographie endo-vaginale
Endométrirose pelvienne ou vésicale	Histoire clinique, IRM pelvienne, cystoscopie et biopsie de nodule bleu
Cancer vaginal, du col utérin ou de l'utérus	Examen clinique, consultation gynécologique, biopsie, échographie pelvienne
Hyperactivité vésicale	Clinique, bilan urodynamique si suspicion
Cancer prostatique	Touche rectal, PSA et Biopsie.
Hypertrophie bénigne prostatique	Débitmétric, étude pression-débit
Prostatite chronique	Histoire clinique, ECBU
Névalgie pudendale	Clinique, bloc anesthésique du tronc du nerf pudendal postif

## BILAN SDV /CI: Test d'hydrodistension vésicale

- Sous anesthésie générale
- Cystoscopie, poche sérum  $\Psi$  à 80 cm de hauteur
- Equilibration des pressions: 2 à 5 min (4h pour certains)
- Vidange vésicale
- Nouvel examen: pétéchies, ulcères
  - **Grade I** : muqueuse vésicale normale.
  - **Grade II** : pétéchies dans au moins 2 quadrants.
  - **Grade III** : large saignement sous muqueux (ecchymose).
  - **Grade IV** : rupture de la muqueuse sans ou avec saignement/œdème muqueux. (Lésions de Hunner).
- Biopsies vésicales profondes
  - Inflammation lamina propria
  - Mastocytes > 28/mm<sup>2</sup>
  - Fibrose intrafasciculaire
- Test diagnostic / vertus thérapeutiques



## BILAN SDV /CI: Test d'hydrodistension vésicale

		Cystoscopie avec hydrodistension			
		Non réalisée	Normale	Glomérulations	Lésions de Hunner
biopsie	non réalisée	XX	1X	2X	3X
	Normale	XA	1A	2A	3A
	Non contributive	XB	1B	2B	3B
	Positive	XC	1C	2C	3C

## La place des autres examens

1. Le catalogue mictionnel
2. Les autoquestionnaires de symptômes
3. Les autoquestionnaires de gêne
4. La bandelette urinaire
5. L'examen clinique
6. Le bilan urodynamique
7. Le test au KCL

## Le catalogue mictionnel

- Indispensable pour bien évaluer la pollakiurie
- Utile pour apprécier le résultat des traitements

## Autoquestionnaire des symptômes

AVANT TRT

EVALUATION DES SYMPTOMES pendant le mois écoulé

(entourer la réponse exacte)

1- Combien de fois avez-vous ressenti une importante envie d'uriner sans pouvoir attendre ?

- |                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0 = jamais                 | 3 = à peu près 1 fois sur 2 |
| 1 = moins que 1 fois sur 5 | 4 = plus que 1 fois sur 2   |
| 2 = moins que 1 fois sur 2 | 5 = presque continuellement |

2- Avez-vous eu 2 mictions séparées de moins de 2h ?

- |                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0 = jamais                 | 3 = à peu près 1 fois sur 2 |
| 1 = moins que 1 fois sur 5 | 4 = plus que 1 fois sur 2   |
| 2 = moins que 1 fois sur 2 | 5 = presque continuellement |

3- Habituellement, combien de fois vous levez vous pour uriner ?

- |            |                    |
|------------|--------------------|
| 0 = jamais | 3 = 3 fois         |
| 1 = 1 fois | 4 = 4 fois         |
| 2 = 2 fois | 5 = 5 fois ou plus |

4- Avez-vous ressenti des douleurs ou des brûlures dans votre vessie ?

- |                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| 0 = jamais           | 4 = vraiment souvent |
| 2 = quelquefois      | 5 = continuellement  |
| 3 = presque toujours |                      |

SCORE TOTAL

O'LEARY MP, SANT GR, FOWLER FJ, WHITMORE KE, SPOLARICH-KROLL J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology 1997; 49: 58-63

EVALUATION DE LA GENE pendant le mois écoulé  
(entourer la réponse exacte)

1- La fréquence de vos mictions pendant la journée, a représenté pour vous :

- |                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| 0 = aucun problème     | 3 = un problème moyen     |
| 1 = un problème minime | 4 = un problème important |
| 2 = un petit problème  |                           |

2- Vous lever la nuit pour uriner, a représenté pour vous :

- |                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| 0 = aucun problème     | 3 = un problème moyen     |
| 1 = un problème minime | 4 = un problème important |
| 2 = un petit problème  |                           |

3- Ressentir le besoin d'uriner sans pouvoir attendre, a représenté pour vous :

- |                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| 0 = aucun problème     | 3 = un problème moyen     |
| 1 = un problème minime | 4 = un problème important |
| 2 = un petit problème  |                           |

4- Les brûlures, les douleurs, l'inconfort ou la pesanteur dans votre vessie ont représenté pour vous :

- |                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| 0 = aucun problème     | 3 = un problème moyen     |
| 1 = un problème minime | 4 = un problème important |
| 2 = un petit problème  |                           |

SCORE TOTAL

Utile pour le suivi et l'évaluation des traitements

## POUR SOLANGE

- SCORE SYMPTOMES:14/20
- SCORE GENE: 16/16

Réf: O'LEARY MP, SANT GR, FOWLER FJ, WHITMORE KE, SPOLARICH-KROLL J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology 1997; 49: 58-63

- CATALOGUE MICTIONNEL:
  - 16 à 20 mictions par jour
  - 100 à 220 cc / miction
  - PKN = 3-10x
  - Pas d'urgenterie avec fuites

## Autres examens

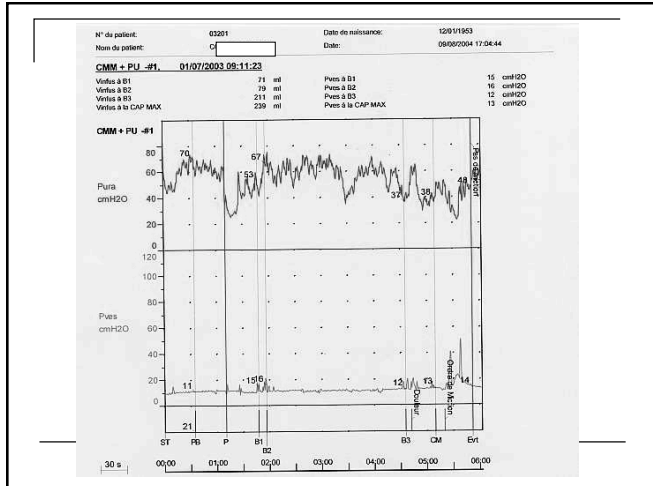
- Bandelette urinaire
  - GR et GB souvent +
- Examen clinique
  - Normal, sauf sensibilité vaginale
- Bilan Urodynamique
  - Recherche B3 précoce (< 300cc) et douloureux
  - Elimine hyperactivité du détrusor, hypertonie vésicale et instabilité urétrale

## Test au KCL

- **Réf:** PARSONS CL, STEIN PC, BIDAIR M, LEBOW D. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. NeuroUrol Urodyn 1994; 13: 515-520.
- 40ml de NaCl à 0,9%
- Puis 40ml d'une solution de 40mEq (0,4 M) de KCL / 100ml d'eau, instillés successivement dans la vessie par une sonde
- Evaluation sur une EVA de la douleur ressentie: positif si écart >1
- **Modifié :** DAHA LK, RIEDL C, HOHLBRUGGER G et al. 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.
- Instillation d'une solution de NaCl à 0,9% jusqu'à capacité
- Instillation d'une solution de 0,2M KCL jusqu'à capacité
- Test positif si: Volume NaCl – Volume Kcl = 30% de Volume NaCl

## POUR SOLANGE

- Bilan urodynamique
  - Débitmétrie: 16,9ml/sec pour 367cc; RPM=0
  - PCM= 65 cm d'H2O, fatigabilité à la toux
  - Cystomanométrie:
    - B3 précoce et douloureux à 211cc
    - CVF réduite à 240cc
- TEST Kcl
  - EVA eau = 4/10
  - EVA Kcl = 7/10
- Test hydrodistension: pétéchie +++

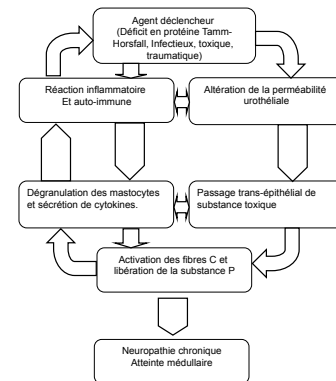


## Prévalence

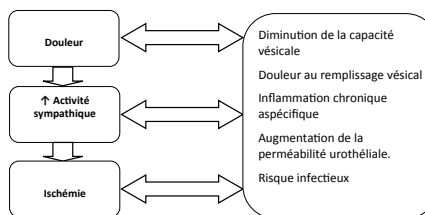
- Sibert L et al. Prog Urol 2010; 20: 872-85
- 239 à 306/100,000 pour SDV/CI
- 15,000 à 21,000/100,000 pour la douleur pelvienne chronique chez la femme (1/3 = endométriose)
- 10,000/100,000 pour le syndrome de la douleur pelvienne chronique / Prostatite chronique
- SDV/CI: 1 homme pour 9 femmes
- Prostatite = CI?
- En France: ???
- Pas d'étude d'incidence avec les nouvelles définitions!

## PATHOGENIE

- Altération des glycosaminoglycanes
- Pathologie de la cellule mastocytaire
- Maladie auto-immune à expression vésicale
- Origine infectieuse (bactéries, virus, mycobactéries)
- Origine toxique (antibiotique, substance urinaire...)
- Pathologie de l'innervation, de la neurotransmission
- Pathologie lymphatique, vasculaire
- Origine psychiatrique
- ...



### Mécanisme neurovasculaire



## La théorie épithéliale et du K+

- Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. BJU Int. 2011 Feb;107(3):370-5.

## PATHOGENIE données récentes

- KEAY S et al. Concentrations of specific epithelial growth factors in the urine of interstitial cystitis patients and controls J Urol 1997; 158: 1983-8.
- ZHANG CO et al. Comparison of APF activity and EGF levels in urine from Chinese, African-American and white American patients with interstitial cystitis. Urology 2003; 61: 897-901.
- ZHANG CO et al. APF, HB-EGF and EGF biomarkers in patients with ulcerative vs non ulcerative interstitial cystitis. BMC Urol 2005; 5: 7.
- JACOBS BL et al. Increased nerve growth factor in neurogenic overactive bladder and interstitial cystitis patients. Can J Urol 2010; 17: 4989-94.
- KEAY S et al. Normalization of proliferation and tight junction formation in bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome by d-proline and d-pipecolic acid, derivatives of antiproliferative factor. Chem Biol Drug Des. 2011 Feb 26.

**Biomarqueurs de la CI = APF, EGF, HB-EGF.**

## PATHOGENIE données récentes

- SUN Y, KEAY S, De DEYNE PG, CHAI TC. Augmented stretch activated ATP release from bladder uroepithelial cells in patients with interstitial cystitis. J Urol 2001; 166: 1951-6.

### Augmentation ATP dans urine et plus d'ATP après stretch

- SUN Y, CHAI TC. Up-regulation of P2X3 receptor during stretch of bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. J Urol 2004; 171: 448-52.

### L'ATP peut agir par l'intermédiaire du récepteur purinergique P2X3 pour transmettre le signal douloureux au SNC.

- SUN Y, CHAI TC. Augmented extracellular ATP signaling in bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. AM J Physiol Cell Physiol 2006; 290: C27-34.

**Possibilité de blocage par suramine et HB-EGF => Nouveaux Tts?**

## PATHOGENIE données récentes

- GRAHAM E, CHAI TC. Dysfunction of bladder urothelium and bladder urothelial cells in interstitial cystitis. Curr Urol Rep 2006; 7: 440-6.
  - **APF augmente perméabilité des cellules urothéliales vésicales**
  - **APF régule expression de: ↑ HB-EGF et ↓ EGF**
  - **Ces modifications augmentent l'activité purinergique (ATP) qui pourrait augmenter la sensibilité vésicale**
  - **Uroplakines jouent un rôle dans perméabilités des cellules urothéliales**
- SHIE JH et al. Higher levels of cell apoptosis and abnormal E-cadherin expression in the urothelium are associated with inflammation in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome.
  - Immunofluorescence tissu vessie de SDV / CI vs contrôles
  - ↑ cellules apoptotiques; ↑ activation des cellules mastoïdes; ↓ expression E-cadherine (protéine jonctionnelle)

## PATHOGENIE données récentes

- LIN XC et al. Caveolin-1 may participate in the pathogenesis of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. Urol Int. 2011;86(3):334-9.
- YANG W et al. Quantitative proteomics identifies a {beta}-catenin network as an element of the signaling response to frizzled-8 protein-related antiproliferative factor. Mol Cell Proteomics. 2011 Mar 21.
- Goo YA et al. Urinary proteomics evaluation in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a pilot study. Int Braz J Urol. 2010 Jul-Aug;36(4):464-78
  - Echantillons urinaires de 10 SDV/CI et 10 contrôles; biologie protéomique
  - alpha-1B-glycoprotéine (A1BG) and orosmucoïd-1 (ORM1) sont présent chez SDV/CI
  - Transthyretin (TTR) and hemopexin (HPX) sont présents chez les témoins et ↓ chez 60% des SDV/CI.
  - L'adhésion cellulaire et la réponse à des stimuli sont sous-régulés alors que l'inflammation, l'ulcération et la dégradation tissulaire sont sur régulés chez SDV/CI. L'activation de procédés neurophysiologiques dans l'inhibition synaptique et le manque de réparation de l'AND sont des témoins du SDV/CI.

## TRAITEMENTS

- Orais: Cimetidine, Pentosan polysulfate de sodium, amitriptyline, cyclosporine A, L-arginine,...
- Instillations vésicales: DMSO, Héparine, BCG, chondroïtine sulfate, lidocaïne plus sodium bicarbonate, Resiniferotoxine, Capsaïcine
- Neuromodulation sacrée
- Toxine botulique
- Oxygène hyperbare
- Kinésithérapie
- Mesures alimentaires
- ....

## COMMENT JE TRAITE UNE CI

- **CIMETIDINE (Tagamet®) 2X200mg/j à la sortie après THD**
  - Réf: SESHADRIP, EMERSON L, MORALES A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Urology, 1994; 44: 614-6.
  - Réf: Thilagarajah R et al. Orale cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder syndrome: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. BJU Int 2001; 87: 207-12.
  - si effet: poursuite Tagamet 3 mois
  - si pas effet à 1 mois: instillations DMSO
- **DMSO (Dimethyl Sulfoxide: 1977): 1X/sem pdt 6-8 sem / RIMSO**
  - Réf: Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical Dimethyl Sulfoxide (DMSO) For Interstitial Cystitis: A Practical Approach. Urology 1997; 49 (5a Suppl): 105-107.
  - Laboratoire Braun, flacon de 50cc mélangé à 40cc eau PPI: instillation de 50cc.
    - si effet: consolidation 1x/mois ou Elmiron
    - si pas effet: Elmiron



## COMMENT JE TRAITE UNE CI

- **ELMIRON® (Pentosan polysulfate de sodium):**
  - Réf: **PARSONS CL, SCHMIDT JD, POLLEN JJ. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. J Urol 1983; 130: 51-53.**
  - **3x100mg; Prescription ATU; plus la durée de traitement est longue plus e' est efficace (Nickel J Urol 2001)**
- **SI ELMIRON PAS D' EFFET OU MAL SUPPORTE**
  - **HEPARINE en instillations vésicales**
    - Réf: **PARSONS CL, HOUSLEY T, SCHMIDT JD et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol 1994; 73: 504-507.**
    - **10000UI à 40000UI dans 50cc serum physiologique; 1x/sem pendant 6 semaines. (1X/j)**

## AUTRES TRAITEMENTS

- **LES TRAITEMENTS PER OS**
  - **GABAPENTINE (Neurontin®)**
    - SASAKI K et al. Oral Gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. Tech Urol 2001; 7: 47-9.
  - **AMITRIPTYLINE (Elival®; Laroxy®)**
    - VAN OPHOVEN et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. J Urol 2004; 72: 533-6
    - NISHIJIMA S et al. Efficacy of tricyclic antidepressant is associated with beta2-adrenoceptor genotype in patients with interstitial cystitis. Biomed Res. 2006 Aug;27(4):163-7.
  - **SERTRALINE (Zoloff®)**
    - Papandreou C, Skapinakis P, Giannakis D, Sofikitis N, Mavreas V. Antidepressant drugs for chronic pelvic pain: an evidence-based review. Adv Urol. 2009 (sous presse)
  - **CORTICOIDES**
    - SOUCY F, GREGOIRE M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. J Urol 2005; 173: 841-3.

## AUTRES TRAITEMENTS

- **LES TRAITEMENTS PER OS**
  - **CYCLOSPORINE A**
    - SAIRANEN J et al. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. J Urol 2004; 171: 2138-41.
  - **OPIACES**
    - NICKEL JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11<sup>th</sup> world congress on pain. Urology 2006; 68: 697-701
  - **TANEZUMAB**
    - EVANS RJ. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. J Urol. 2011 May;185(5):1716-21
      - Anticorps monoclonal qui inhibe NGF: score douleurs et questionnaires.
      - 30 tanezumab vs 30 placebo: | douleurs, améliore lla réponse globale et | PK et urgence.
      - Tanezumab plus de céphalées et de paresthésies.

## AUTRES TRAITEMENTS

- **LES INSTILLATIONS ENDO-VESICALES**
  - **ACIDE HYALURONIQUE**
    - Riedl CR et al. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Int Urogynecol J Pelvic floor dysfunction 2007
      - 126 patients; Test RCL positif; Instillations Hyaluronan
      - Bons résultats = EVA > ou = 2;
      - 55% pas ou peu de symptômes; 84% = amélioration QDV; 34,5% retraitement dans les 5 ans
      - Bonne tolérance
    - Van Agt S et al. Traitement de la cystite interstielle par de l'acide Hyaluronique: une étude prospective sur 31 patients. Prog Urol. 2011;21: 218-25.
      - 31 patients; Instillation endovésicale de 40mg (50 ml) d'acide hyaluronique par semaine
      - Evaluations par questionnaires (O'Leary-Sant, PUF)
      - Résultats: bons = 45%; partiels = 7%; échec = 48%
    - Engelhardt PF et al. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2011; 22 : 401-5.
      - 48 / 70 SDV/CI traités par acide hyaluronique de 2001 à 2003. Résultat sur EVA; suivi moyen de 4.9 ans.
      - EVA: 3.15 à 2.71 après traitement et à 2.14 5 ans après; 50% en rémission complète; 41,7% sous traitement d'entretien par Acide Hyaluronique sont améliorés.

## AUTRES TRAITEMENTS

- **LES INSTILLATIONS ENDO-VESICALES**
  - **Chondroïtine sulfate**
    - Palylyk-Colewell E. Chondroitin sulfate for interstitial cystitis. Issues Emerg Health Technol. 2006 May;(94):1-4.
    - Hauser PJ, Buethe DA, Califano J, Sofinowski TM, Culkun DJ, HurstRE. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. J Urol. 2009; 182: 2477-82.
    - Nickel JC, Egerdier B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, Irvine-Bird K. 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; 103: 56-60.
  - **Resiniferatoxine**
    - Apostolidis et al. Effect of intravesical Resiniferatoxin (RTX) on lower urinary tract symptoms, urodynamic parameters, and quality of life of patients with urodynamic increased bladder sensation. Eur Urol. 2006 Dec;50(6):1299-305.
  - **BCG thérapie**
    - Propper KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. Follow up of Patients With Interstitial Cystitis Responsive To Treatment With Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Or Placebo. J Urol. 2008;179: 552-5.

## AUTRES TRAITEMENTS

- **LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX**
  - **NEUROMODULATION**
    - PETERS KM, KONSTANDT D. Sacral neuromodulation decreases narcotic requirements in refractory interstitial cystitis. BJU Int 2004; 93: 777-9.
    - MARINKOVIC SP et al. Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2011;22:407-12.
      - 34 SDV/CI femmes; EVA de 6,5 ±2,9 à 2,4 ± 1,1 avec suivi moyen de 86 ± 9 mois.
  - **STIMULATION ELECTRIQUE DU NERF TIBIAL POSTERIEUR**
  - **TOXINE BOTULIQUE**
    - SMITH CP et al. Botulinum toxin has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology 2004; 64: 871-5
    - GIANNANTONI A et al. Botulinum A toxin intravesical injections for painful bladder syndrome: impact upon pain, psychological functioning and Quality of Life. Curr Drug Deliv. 2010;7:442-6
      - Botox 200U | douleur, améliore état psychologique et le bien-être
  - **CYSTECTOMIES ET ENTEROCYSTOPLASTIES**
    - CHAKRAVARTI A et al. Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results. Eur Urol 2004; 46: 444-447.
    - ROSSBERGER J et al. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. Urology 2007; 70: 638-42.

## AUTRES TRAITEMENTS

### ■ THERAPIE INTRAVESICALE ANTISENSE

- **TYAGI P et al. Intravesical antisense therapy for cystitis using TAT-peptide nucleic acid conjugates. Mol Pharm. 2006 Jul-Aug;3(4):398-406.**

### ■ MASSAGES

- **OYAMA IA et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. Urology 2004; 64: 852-5**
- **PETERS KM, CARRICO DJ. Frequency, urgency and pelvic pain: treating the pelvic floor versus the epithelium. Curr Urol Rep 2006; 7: 450-5**

### ■ OXYGENE HYPERBARE

- **VAN OPHOVEN et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long term results of a prospective pilot study. Eur Urol 2004; 46: 108-13**
- **VAN OPHOVEN et al. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. J Urol. 2006; 176: 1442-6.**

■ ...

Contemporary management of the painful bladder: a systematic review  
Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel C, Proietti S, Wyndaele JJ. Eur Urol 2012; 61: 29-53.

- Littérature entre 1990 et 2010
- Articles originaux avec > 10 patients, précisant le traitement, rapportant des résultats sur les symptômes, patients avec CI, en anglais.
- Paramètres étudiés: ICSI Index, douleur, urgenterie, pollakiurie
- Résultats exprimés en différence standardisée moyenne (SMD) = la différence entre la moyenne des résultats des deux groupes divisée par la déviation standard
  - SMD = 0: pas de changement
  - SMD= 0,2: petite différence
  - SMD=0,5: différence moyenne
  - SMD= 0,8: grande différence
- Traitements comportementaux, oraux, intravésicaux, chirurgicaux et multimodaux
- Niveaux d'évidence et grade de recommandation selon EAU
- 86/299 articles avec critères d'inclusions (7709 patients); 29/86 = RCTs; 9/29 avec données sur les 4 paramètres ont donné lieu à une méta-analyse.

Contemporary management of the painful bladder: a systematic review  
Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel C, Proietti S, Wyndaele JJ. Eur Urol 2012; 61: 29-53.

Table 5: niveaux d'évidence et grade de recommandation selon RCTs

Traitements	Niveaux évidence	Grade recommandation	Commentaires
Amitriptyline	1b	A	SMD: Grande différence ICSI et PK ou douleur et Urgenterie
BCG intravésical (IV)	1b	A	SMD: Petite différence ICSI et douleur
BoNT/A + THD	1b	A	SMD: Différence moyenne ICSI, petite douleur
Chondroïtine sulfate IV	1b	A	SMD: Petite différence ICSI et douleur
Cyclosporine A	1b	A	SMD: Grande différence ICSI, douleur et PK
PPS + hydroxyisine	1b	A	SMD: Petite différence ICSI et douleur
L-arginine	1b	A	SMD: Petite différence ICSI, moyenne douleur
Lidocaine IV + bicarbonate Na	1b	A	SMD: Petite différence ICSI et douleur
O2 hyperbare	1b	A	SMD: Grande différence ICSI et douleur
PPS	1b	C	Effet reporté positif, données non disponibles
PPS + héparine s/cutanée	1b	A	SMD: Grande différence douleur
Neuromodulation sacrée	1b	C	SMD: Grande différence ICSI. Autres non reportés

SMD = différence moyenne standardisée; ICSI = Interstitial Cystitis Symptom Index; BCG = bacillus Calmette-Guérin; BoTH/A = toxine botulique sérotype A; PPS = Pentosan Polysulfate de Sodium; IV = intravésical.

Table 6 – Medical treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis

Drug	Level of evidence	Grade of recommendation	Comment
Analgesics	2b	C	Limited to cases awaiting further treatment
Hydroxyzine	1b	A	Standard treatment, even though limited efficacy shown in RCT
Amitriptyline	1b	A	Standard treatment
PPS	1a	A	Standard treatment: data contradictory
Cyclosporine A	1b	A	RCT showed superior to PPS but with more adverse effects

IC = interstitial cystitis; PPS = pentosan polysulfate sodium; RCT = randomised controlled trial.

Table 7 – Intravesical, interventional, alternative, and surgical treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis

Treatment	Level of evidence	Grade of recommendation	Comment
Intravesical PPS	1b	A	–
Intravesical hyaluronic acid	2b	B	–
Intravesical chondroitin sulphate	2b	B	–
Intravesical DMSO	1b	A	–
Bladder distension	3	C	–
Electromotive drug administration	3	B	–
Transurethral resection (coagulation and laser)	NA	NA	Hunner lesions only. See full text [1]
Nerve blockade/epidural pain pumps	3	C	For crisis intervention; affects pain only
Bladder training	3	B	Patients with little pain
Manual and physical therapy	3	B	–
Psychological therapy	3	B	–
Surgical treatment	NA	NA	Very variable data, ultima ratio, experienced surgeons only. See full text [1]

PPS = pentosan polysulfate sodium; DMSO = dimethyl sulfoxide; NA = type of evidence not applicable.

EUROPEAN UROLOGY 57 (2010) 35–48 41

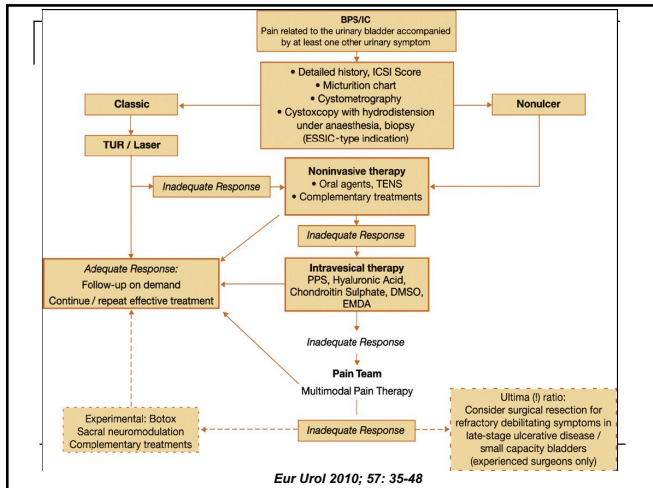
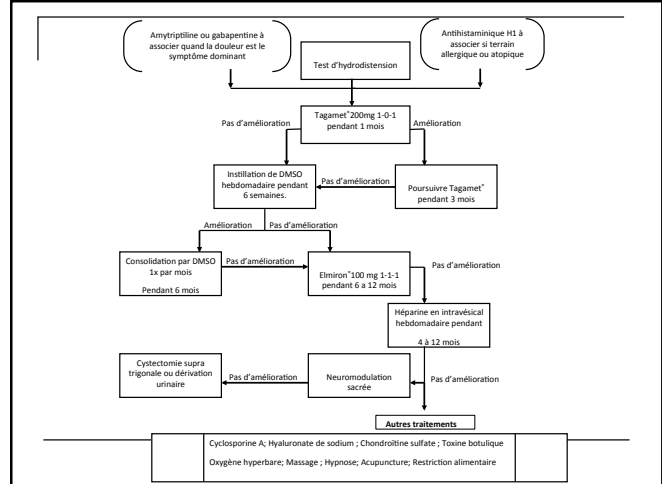
## Alimentation

- **FACTEUR SOUVENT DECRIT**
- **EVITER: Citrons, tomates, chocolat, café (riche en K+)**
- **Eviter plats épicés poivrés**
- **Utilisation d'agent chélateurs??**
- **Ref: Mouracade P, Saussine C. Nouvelle classification, nouvelle approche diagnostique et thérapeutique de la cystite interstitielle / Syndrome de la vessie douloureuse. Acta Endosc 2009; 39: ... ..**

Catégorie d'aliments (par ordre alphabétique)	Aliments à éviter (liste non exhaustive)	Aliments bien tolérés (liste non exhaustive)
Boissons	Alcools, boissons gazeuses, thé, café, jus d'agrumes, jus d'airelles, jus d'agrumes	Eau minérale plate, café décaféiné, thé sans théine, certaines tisanes
Céréales, hydrate de carbone	Pains de seigle ou au levain	Autres pains, pâtes, pommes de terre, riz
Conservateurs et additifs	Acide citrique, glutamate de monosodium, aspartam, saccharine, aliments avec des conservateurs ou des additifs, aliments artificiels	
Divers	Tabac, restauration rapide, produits minceurs, médicaments contenant de l'éphédrine ou de la pseudo-éphédrine, certaines vitamines (B ou C)	
Epices et assaisonnements	Mayonnaise, aliments épicés, sauce au soja, sauces préparées pour les salades, moutarde et vinaigre	Ail
Fruits	Ananas, pommes, abricot, avocat, banane, fraise, pamplemousse, nectarine, pêche, prunes, airelles, rhubarbe, agrumes, noix	Poire, melon, amandes, noix de cajou
Laitages / chocolat	Fromage affiné, crème fraîche, crème aigre, yahourts, chocolat	Chocolat blanc, fromage frais, lait
Légumes	Haricots verts, fèves, oignons, tofu, soja, tomates	Les autres légumes
Vianades / poissons	Produits traités, fumés ou en conserve, anchois, caviar, foie de volaille, corned-beef	Autres produits

## Facteurs de risque alimentaires

- **Tettamanti G et al. Influence of Smoking, Coffee, and Tea Consumption on Bladder Pain Syndrome in Female Twins. Urology 2011, sous presse**
  - 42852 jumeaux nés en Suède de 1959-1985
  - Questionnaire électronique (internet)
  - Thé associé à un risque accru de SDV/CI
  - Café n'est pas un facteur de risque
  - Tabagisme associé à un risque accru de SDV/CI mais confusion possible avec un risque familial
- **Li GZ et al. Risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome in patients with lower urinary tract symptoms: a Chinese multi-center study. Chin Med J (Engl). 2010 ; 123: 2842-6.**
  - 397 SDV/CI; questionnaire
  - Facteurs de risque SDV/CI: aliments épicés, troubles ano-rectaux et café chez l'homme seulement.



**Situation des traitements contre la CI en Europe**  
**Accessibles et remboursés par les systèmes de sécurité sociale**

Traitements contre la douleur	D Remb.	F Remb.	NL Remb.	A Remb.	B Remb.
Métamizole, Buscopan	x x	X X	X X	X X	X X
Tilidine	x x	X X	X X	X X	X X
Opioides (Lirica, fentanyl)	x x	X X	X X	X X	X X
Lidocaïne Instillation	x -	X X	X X	- -	X -
Traitements par voie orale	D Remb.	F Remb.	NL Remb.	A Remb.	B Remb.
Antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline)	x x	X x	X x	X x	X x
Antihistaminiques (Zyrtec)	x -	X X	X X	X X	X X
Pentosanpolysulfate 3x 100 mg (Elmiron®)	x -	X X	X -	X X	- -
Traitements par instillations vésicales	D Remb.	F Remb.	NL Remb.	A Remb.	B Remb.
Hyaluronate de sodium : Cystistat®	x -	x -	x X	X X	X X
Sulfate de chondroïtine : Uropol-S®, Gepan	x -	x -	x X	X X	X X
Hyaluronate de sodium + sulfate de Chondroïtine : Thelosan	x -	- -	x X	- -	X X
Uracyl	- -	- -	x X	- -	x -
DMSO (RIMSO-50)	x -	x -	x X	X X	X X
E.M.D.A. (Electro Motive Drug Administration)	x -	- -	x x	X X	- -

D = Allemagne; F = France; NL = Pays Bas; A = Autriche; B = Belgique  
 Remb. = Remboursé  
 Lettre de l'AFCI N°35; mai 2010

## LA REPONSE AU TRAITEMENT

- Pas de critères de guérison
- Variabilité des symptômes
  - Suite à un traitement au long cours
  - Suite à l'évolution spontanée
- Efficacité de certains traitements mais effets secondaires => suivi régulier
- Rôle du soutien psychologique ++

## CONCLUSION

- SDV / CI = maladie réelle, fréquente
- Pathogénie reste imprécise
- Diagnostic d'exclusion => bilan rigoureux
- Traitements sont efficaces sur les symptômes
- Pas de critères de guérison
- Evolution reste imprévisible