

# ETIOPATHOGÉNIE DE LA CYSTITE INTERSTITIELLE

Pascal RISCHMANN

ConStat, 1995, 3, 6-9

La cystite interstitielle (CI) est une affection qui touche 9 fois sur 10 la femme et dont l'incidence est plus élevée à l'heure actuelle dans les pays anglo-saxons. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont fait l'objet d'études récentes. Elles ne sont pas exclusives et peuvent se compléter pour tenter d'expliquer cette pathologie complexe.

## Hypothèse infectieuse

Keay (6) 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 pour lesquelles le diagnostic de CI avait été retenu : 11 patientes atteintes ont été comparés à un groupe contrôle de 7 patientes. Ont été recherchées : des bactéries "exigeantes", des mycobactéries, des mycoses et des virus. Les micro-organismes retrouvés ont été Coryne Bacterium, Klebsiella Pneumoniae, Lactobacillus, Streptocoque, Cytomegalovirus et Torelopsis Glabrata. Dans le groupe contrôle, la même recherche était toujours négative. L'existence de micro-organismes chez des patientes prélevées par ponction sus-pubienne paraît pouvoir innocenter la contamination uréthrale.

En conclusion, cette étude n'apporte pas la preuve que la cystite interstitielle est liée à un seul micro-organisme. Toutefois, elle confirme l'hypothèse d'une prévalence plus importante de micro-organismes, particulièrement des bactéries à basse concentration, par rapport aux sujets contrôles. La question reste de savoir si c'est une cause ou une conséquence de la maladie.

Domingue (3) a procédé à la même réflexion avec des outils différents : il a utilisé une PCR amplifiant un ARN ribosomal bactérien présent dans une grande variété de bactéries. Travaillant sur des biopsies de vessie, il a étudié également la présence de bactéries exigeantes par culture sur un milieu PPLO : il existe 100 % d'infection dans un groupe de 14 patientes supposées atteintes de CI alors que dans le groupe contrôle, sur 15 patientes 1 seule s'avère positive. Cette étude démontre pour la première fois la présence d'un germe de type Gram négatif à paroi déficiente (type Mycoplasme) chez toutes les patientes diagnostiquées comme cystite interstitielle selon les critères NIDDK.

Ce dernier papier semble aller dans le sens d'une hypothèse infectieuse : toutefois ce n'est pas la biologie moléculaire qui a permis d'étayer l'hypothèse mais des techniques bactériologiques plus classiques.

## Hypothèse immunologique

Ochs (10) a identifié et en partie caractérisé des anticorps sériques de 96 patientes présentant une CI selon les critères du NIDDK. Les sérums ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle de 17 femmes âgées de 30 à 60 ans et de 30 parturientes. Les techniques immunologiques utilisées ont été l'immunofluorescence indirecte sur des tissus non urothéliaux et sur des cellules épithéliales en culture (lignée T24). La caractérisation des antigènes a été faite par Blot.

Les résultats de cette étude montre que 35 des 96 patientes (36 %) ont un marquage nucléaire à la dilution de 1/40e contre seulement 8 % des sérums contrôles, ce qui paraît être significatif quoique non précisé dans cet article. Chez toutes les patientes on retrouve des anticorps de type IgG, dans 2 cas associés à des IgM et dans 2 cas à des IgA. Le marquage n'est pas spécifique du tissu urothélial. La majorité des marquages concerne le noyau, sans spécificité, et d'une façon générale aucune protéine spécifique n'a pu être mise en évidence. La même question n'est posée que pour l'hypothèse infectieuse : les anticorps présents sont-ils cause ou conséquence de la maladie ?

### **Les médiateurs de l'inflammation**

L'étude de ces facteurs prolonge les deux hypothèses précédentes.

Le premier travail (Felsen) (5) est multicentrique ayant divisé des patientes en 3 groupes : 54 patientes présentant les critères NIDDK, 32 patientes ayant les critères cliniques mais non endoscopiques et 10 patientes présentant une symptomatologie incomplète. Ont été étudiées : la présence et l'activité biologique du TNF et de l'Interleukine 6 et la concentration d'un certain nombre de Prostaglandines (E2, D2 et F2 alpha) ainsi que la thromboxane B2, et la présence d'un facteur chimiotactique dans les urines. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les trois groupes. Les auteurs ont noté l'existence d'un facteur inhibiteur de l'activité de l'IL 6, retrouvée également dans le groupe contrôle : cette inhibition ne peut donc pas être retenue comme hypothèse pathogénique.

Ainsi, la présence ou l'activité de médiateurs de l'inflammation dans les urines n'est pas un bon reflet des modifications tissulaires et n'a donc probablement aucun rôle diagnostique ou étiologique.

Lotz (7) s'est aussi intéressé à la présence d'IL 6 dans les urines de patientes atteintes de CI et obtient des résultats opposés avec des outils comparables : il s'agissait de 71 patientes (critères NIDDK) comparées à un groupe contrôle de 20 patientes. Le test utilisé mesure une activité biologique vis-à-vis d'un hybridome (B9) avec des dilutions successives d'urine centrifugée. Le contrôle de spécificité est démontré par l'inhibition de cette activité dans une proportion de 80 % par un anticorps spécifique anti-IL6.

Les résultats démontrent la présence d'un taux élevé d'IL 6 chez les patientes avec des niveaux moyens 5 fois supérieurs. En outre, il existe une corrélation statistiquement significative ( $p = 0,02$ ) entre le taux d'Interleukine et le score de la douleur. Il est donc établi une coexistence d'un syndrome inflammatoire et d'un taux élevé d'IL 6 dans les urines. Les auteurs se sont alors interrogés sur une origine vésicale plus spécifique de l'IL 6. Chez 6 patientes volontaires ayant des taux élevés d'IL 6 dans les urines, des prélèvements ont été faits au niveau de l'uretère qui montraient des taux bas. En outre, une étude par hybridation in situ a été réalisée sur 4 pièces de cystectomie partielle, réalisée en vue de cystoplastie d'agrandissement chez des patientes présentant des CI sévères : dans tous les cas, un marquage a été retrouvé positif dans les cellules urothéliales, stromales et endothéliales.

Au total, cette étude bien documentée souligne la présence d'une activité Interleukine 6 au niveau de la totalité de la paroi vésicale des patientes atteintes de CI : pour autant, il est impossible de conclure s'il s'agit là encore du simple témoin d'un phénomène inflammatoire ou d'une explication d'ordre étiologique.

L'IL 1B qui évolue souvent parallèlement à l'IL 6 est la première cytokine produite lors de la reconnaissance d'un antigène. Dans son étude, Martins (8) a dosé l'interleukine 1B par un test Elisa "sandwich" qui a été validé à partir d'un premier groupe contrôle de 56 patientes ayant permis de fixer un taux normal concernant 95 % de la population.

A ce groupe, ont été comparées 10 patientes présentant une CI (critères NIDDK) qui ne montrent pas de différence significative dans le dosage urinaire de l'IL 1B. Par contre, si l'on compare ces deux groupes à un groupe de 15 patientes présentant des cystites bactériennes, il existe une différence significative ( $p < 0,01$ ), de même que chez 42 % de patientes porteuses d'une tumeur de vessie. D'un point de vue méthodologique, il est intéressant de noter l'existence de groupe contrôle positif face à la population de CI considérées comme négatives, ce qui paraît valider les résultats.

Par contre, les conclusions de cette étude sont plus discutables : un tel dosage ne peut faire la part entre une cystite bactérienne méconnue et une cystite interstitielle (cf. plus haut). En outre, on ne peut considérer que l'absence d'IL 1B écarte de façon définitive toute modification immunologique au cours de la CI .

Steinert (13) a comparé les concentrations du complément C3 et de la protéine cationique éosinophile chez 19 patientes atteintes de CI, comparées à un groupe contrôle de 6 femmes d'âge similaire en bonne santé. Les mesures ont été effectuées deux fois, dans le sérum et dans l'urine, à trois mois d'intervalle. Il n'existe pas de différence significative, il n'y a pas non plus de corrélation entre l'intensité des symptômes et les taux relevés des protéines sériques étudiées.

Cet article conclut clairement que le complément C3 et la protéine éosinophile cationique n'interviennent pas dans le cours de la cystite interstitielle. A noter une grande variation intra-individuelle de l'évolution des taux pour lesquels aucune explication physiologique ou d'ordre méthodologique n'est donnée dans l'article.

Partant de l'hypothèse que la kallibréine est l'un des médiateurs de l'inflammation pouvant être responsable des phénomènes douloureux, Zuraw (15) a étudié l'activité du système kallibréine au cours de la CI, affection essentiellement marquée par des phénomènes douloureux. L'activité kallibréine a été mesurée dans les urines de 84 patientes chez lesquelles le diagnostic de CI avait été retenu comparées à 33 volontaires saines : les taux d'activité kallibréine sont significativement plus élevés dans le groupe pathologique chez les volontaires sains ( $p = 0,04$ ).

Il existe également une corrélation entre le niveau d'activité kallibréine et l'intensité des symptômes qui est corroborée par l'étude de l'évolution clinique après hydrodistension vésicale. De la même façon, les patients n'ayant pas répondu à l'hydrodistension présentent une persistance de taux élevés d'activité kallibréine dans les urines.

Un certain nombre de remarques peuvent être faites sur cette étude : d'une part on est surpris de la sévérité des CI rencontrées dans cette série, puisque 50 % des patientes présentaient des ulcères de Hunner, d'autre part un test de spécificité de l'action de la kallibréine sur le peptide de synthèse utilisé et un contrôle négatif utilisant un anticorps spécifique manquent pour valider le résultat.

Néanmoins, il reste intéressant de noter une évolution parallèle entre un test biologique et les symptômes. Il aurait été également intéressant de suivre les patientes, qui, le plus souvent, récidivent leurs douleurs, afin d'observer une éventuelle réélévation de l'activité kallikréine.

### **Hypothèse génétique**

Bushman (2) présente une étude des profils cytométriques de patientes considérées comme porteuses de CI. Les cellules sont obtenues par lavage vésical et marquées de façon classique par l'iodure de propidium et cytokératine. Seule l'analyse des populations nettement marquées a été retenue. C'est la raison pour laquelle sur 25 patientes étudiées, seules 14 furent finalement prises en compte. Parmi ces 14, 29 % avaient un pic aneuploïde avec un index de DNA à 1,2 minimum. Ce profil cytométrique n'a pas été retrouvé dans la population témoin. Par ailleurs, il existait un taux significatif de tétraploïdie (6/14) mais sans grande différence avec les contrôles (8/11). 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 difficile d'en tirer des conclusions étiopathogéniques. Il s'agirait tout au plus d'un retentissement au niveau de l'urothélium d'une maladie qui en principe est plus intense dans les tissus sous-jacents. Il est d'autant plus difficile d'accorder plus de crédit à cette étude que la population étudiée ne présente pas des critères bien stricts de diagnostic de CI, et qu'en outre elle a été sélectionnée en cours d'étude en fonction des résultats du test étudié.

### **Rôle des mastocytes**

Le rôle des mastocytes a été souvent souligné dans l'étude des CI. Pang (11) rapportant une aggravation des douleurs en fonction du cycle chez 50 % des patientes atteintes de CI, a cherché à préciser l'expression des récepteurs aux œstrogènes sur les mastocytes présents dans le stroma des vessies des malades atteintes. L'étude a été menée par immunohistochimie à partir de biopsies effectuées chez 6 patientes avec un groupe contrôle de 4 patientes volontaires. 2 anticorps différents ont été utilisés avec un contrôle positif (tumeur du sein). Une technique en double marquage utilisant en parallèle un antitryptase mastocytaire, montre l'existence d'un plus grand nombre de mastocytes reconnus par l'anticorps chez les patients souffrant d'une CI par rapport au groupe contrôle. L'hypothèse pathogénique ne concerne en fait que l'intensité de la douleur en fonction du cycle qui serait liée à une dégranulation accrue des mastocytes. Soulignons que cette étude souffre d'un recrutement trop faible et d'une population non suffisamment représentative. Ce défaut de population étudiée empêche d'accorder un grand crédit à l'analyse comparative du nombre de récepteurs dans les vessies normales et pathologiques car, compte-tenu de l'écart type, il y a en fait peu de variations. Ce travail pourrait cependant être intéressant pour expliquer une plus grande prévalence de la maladie chez les femmes et la variation des symptômes en fonction du cycle. L'idée d'un meilleur contrôle du taux d'œstrogènes circulant ou d'un autre type d'hormones féminines est évoquée comme possible traitement.

El-Mansoury (4) a étudié la variation du taux d'histamine dans les urines des patientes souffrant de CI. Dans son étude d'une population de 37 CI comparée à un groupe contrôle assez hétérogène, il met en évidence une augmentation significative du taux d'histamine et surtout de méthyl-histamine dans les urines et souligne l'intérêt potentiel de ce dosage comme outil diagnostique de la CI. Il s'agit d'un sujet controversé, la même étude ayant été déjà

réalisée par Yun (14) ayant établi la conclusion inverse. Toutefois, dans cette série, les malades avaient déjà été traitées, et la population était plus restreinte.

### **Hypothèse biochimique**

Une étude danoise (Beier-Holgersen) (1) s'est intéressée à l'hypothèse d'une cytotoxicité spécifique des urines, étudiées sur des lignées de cellules urothéliales et leucémiques avec des concentrations croissantes d'urine de CI : il n'existe pas de différence avec le groupe contrôle et la cytotoxicité urinaire ne peut être retenue comme seule cause de CI.

### **Hypothèse mécanique**

La CI correspond-elle à une anomalie de la perméabilité de l'urothélium ? Récemment, une étude a souligné le rôle des glycosaminoglycannes de surface dans la protection de l'épithélium vésical. Moskowitz (9) a étudié l'expression d'un composant de la glycoprotéine de surface (GP1). Il a comparé des biopsies réalisées chez 23 patientes ayant des critères de CI à 11 patientes d'un groupe contrôle recrutées parmi des patientes biopsiées au cours du traitement d'un calcul du haut appareil. Cette étude de la couche mucinique est menée par immunofluorescence indirecte. L'intensité du marquage a été gradué de 1 à 5. 100 % du groupe contrôle ont un marquage de degré supérieur (modéré à massif) alors que dans le groupe pathologique, 35 % des patientes ont un marquage négatif ou faible pour les autres. Ce papier est le premier à mettre en évidence la diminution de l'expression d'une glycoprotéine spécifique composante de la couche mucinique de la paroi de la vessie dans le cadre d'une cystite interstitielle. L'hypothèse pathogénique est que la perméabilité accrue de la muqueuse entraînerait une cytotoxicité. Cette hypothèse est certainement intéressante : toutefois il est difficile d'établir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie d'une part, et d'autre part il faut noter que les biopsies de vessie dans le groupe CI ont été réalisées en fin de séance d'hydrodilatation.

En complément de ce travail, Parsons (12) étudie le rôle du potassium comme agent cytotoxique en cas d'altération de l'épithélium. Il s'agit d'une étude clinique évaluant la symptomatologie provoquée par les instillations intra-vésicales de solution d'eau pure ou de solution riche en KCl, chaque patient recevant successivement ces 2 instillations à 5 minutes chacune. 33 patientes porteuses d'une CI active (critères NIDDK) et 11 patientes porteuses d'une CI en rémission depuis 24 mois ont été étudiées, ainsi qu'un groupe contrôle de 22 patientes et un groupe de cystite radique composé de 4 patientes. Dans aucun cas, l'eau distillée n'a provoqué de symptôme. En revanche, on met en évidence l'apparition de symptômes dans 70 % des cas de CI lors de l'instillation de sérum KCl. La différence avec le groupe contrôle est significative. Il est intéressant de noter que les patientes en rémission restent asymptomatiques dans 82 % des cas. Enfin, l'instillation dans des vessies radiques provoque une exacerbation de la symptomatologie dans 100 % des cas. Les auteurs ont conclu qu'il pourrait s'agir d'un test diagnostique intéressant pour la cystite interstitielle, dont la spécificité reste à établir. Cette étude permet d'établir un lien entre la symptomatologie fonctionnelle et la présence d'ions K<sup>+</sup> au contact de l'urothélium, en faveur de l'hypothèse d'un trouble de la perméabilité dans la pathogénie de la cystite interstitielle. Cependant, l'étiologie de ce trouble de la perméabilité reste à démontrer.

### **Références :**

1. BEIER-HOLGERSEN R., HERMANN G.C., MORTENSEN S.O., STEVEN K. : The in vitro cytotoxicity of urine from patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;151:206-207.
2. BUSHMAN W., GOOLSBY C., GRAYHACK J.T., SCHAEFFER A.J. : Abnormal flow cytometry profiles in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;152:2262-2266.
3. DOMINGUE G.J., GHONIEM G.M., BOST K.L., FERMIN C., HUMAN L.G. : Dormant microbes in interstitial cystitis. *J Urol*, 1995;153:1321-1326.
4. EL-MANSOURY M., BOUCHER W., SANT G.R., THEOHARIDES T.C. : Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;152:350-353.
5. FELSEN D., FRYE S., TRIMBLE L.A., BAVENDAM T.G., PARSONS C.L., SIM Y., VAUGHAN E.D. : Inflammatory mediator profile in urine and bladder wash fluid of patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;152:355-361.
6. KEAY S., LOVCHIK J.C., SCHWALBE R.S., JACOBS S., TRIFILLIS A.L., WARREN J.W. : A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls. *Adult Urology*, 1995;45(2):223-229.
7. LOTZ M., VILLIGER P., HUGLI T., KOZIOL J., ZURAW B.L. : Interleukin-6 and interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;152:869-873.
8. MARTINS S.M., DARLIN D.J., LAD P.M., ZIMMERN P.E. : Interleukin-1B: A clinically relevant urinary marker. *J Urol*, 1994;151:1198-1201.
9. MOSKOWITZ M.O., BYRNE D.S., CALLAHAN H.J., PARSONS C.L., VALDERRAMA E., MOLDWIN R.M. : Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (GP1) in interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;151(2):343-345.
10. OCHS R.L., STEIN T.W., PEEBLES C.L., GITTES R.F., TAN M. : Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;151:587-592.
11. PANG X., COTREAU-BIBBO M.M., SANT G.R., THEOHARIDES T.C. : Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1995;75:154-161.
12. PARSONS C.L., STEIN P.C., BIDAIR M., LEBOW D. : Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodyn*, 1994;13:515-520.
13. STEINERT B.W., DIOKNO A.C., ROBINSON J.E., MITCHELL B.A. : Complement C3, eosinophil cationic protein and symptom evaluation in interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;151:350-354.
14. YUN S.K., LAUB D.F., WEESE D.L., LAD P.M., LEACH G.E., ZIMMERN P.E. : Stimulated release of urine histamine in interstitial cystitis. *J Urol*, 1992;148:1145-1148.
15. ZURAW B.L., SUGIMOTO S., PARSONS C.L., HUGLI T., LOTZ M. KOZIOL J. : Activation of urinary kallikrein in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1994;152:874-878.