

Comment je traite une cystite interstitielle ?

R. VELA NAVARRETE, J. CALAHORRA, E. GARCIA DE LA PENA,
J.L. R-MINON CIFUENTES, C. GONZALEZ ENGUITA

Dpto. de Urología, Fundación Jimenez Diaz, Universidad Autónoma, Madrid.

Malgré l'enthousiasme pour l'étude de la cystite interstitielle (C.I.) au cours des dernières années, cette maladie reste presque aussi mystérieuse qu'elle l'a été au début du siècle quand NITZE et HUNNER en ont décrit les premières manifestations.

La C.I. est caractérisée par une douleur chronique qui motive d'innombrables consultations aboutissant à un

certain désespoir du malade et du médecin. Sur le plan clinique, le tableau est fait de pollakiurie, miction impérieuse, tenesme et de douleurs vésicales et pelviennes.

Cette maladie affecte principalement les femmes de 40 à 50 ans, un certain terrain psychologique particulier est souvent retrouvé. Il est intéressant de noter que les diabétiques, les non fumeurs et les personnes de race noire paraissent peu atteintes par cette maladie. La fréquence se situe autour de 10 cas pour 100.000 habitants.

Tableau 1 : Cystite interstitielle, variabilité des critères diagnostiques.

Messing-Stamey 1978

- Symptômes de cystite chronique.
- Absence d'une autre maladie.
- Signes endoscopiques caractéristiques

Holm-Bentzen 1990

- Symptômes de cystite chronique.
- Urines stériles et cytologie négative.

DIAGNOSTIC

Les critères diagnostiques de la C.I. ont changé au cours des années. En 1978, MESSING et STAMEY ont insisté sur la triade caractéristiques : cystite chronique, absence objective d'autres maladies et les signes endoscopiques caractéristiques. Au cours

des dernières années, l'école nord-américaine a introduit un concept pathologique : la mastocytose du détrusor comme élément confirmatif bien que non exclusif (Tableau 1). On considère actuellement qu'il existe deux formes de C.I. :

- La forme précoce dominante aux USA qui correspond sur le plan anatomo-clinique à la fibrose sous-muqueuse (Luis CIFUENTES 1947).
- La forme classique, ulcérate (ulcère de Hunner) plus fréquente en Europe et spécialement dans les pays nordiques.

Dans son approche diagnostique, le clinicien doit replacer la C.I. dans le cadre du syndrome de la "vessie douloureuse", il doit quantifier la gêne de manière précise d'après des questionnaires déjà publiés (PARSON et al. 1993) [18] et il doit se baser plus particulièrement sur les signes endoscopiques (Tableau 2).

L'examen endoscopique est douloureux chez ces patients et une sédation doit être utilisée.

Tableau 2 : Cystite interstitielle, diagnostic, sémiologie endoscopique

- Réduction de volume et oedème
-

Les études urodynamiques n'apportent pas d'aide au diagnostic de cette maladie. L'examen histologique est en faveur du diagnostic quand il retrouve une mastocytose du détrusor ou de la muqueuse (on considère 28 mastocyte par mm² comme limite inférieure pour le diagnostic, sachant que seuls 30% des malades satisfont à ce critère. La détermination de certains marqueurs dans les urines (protéine cationique spécifique et les métabolites de l'histamine) reste sujet à controverse [11, 13].

Il est important de signaler que malgré la sensibilisation importante de l'opinion urologique au cours de ces dernières années, le diagnostic de la C.I. est toujours fait d'une façon tardive. Cette maladie continue à être confondue avec les autres formes de cystalgie, et en particulier avec le carcinome in situ de la vessie.

PATHOGENIE DE LA C.I.

Le traitement de la C.I. est resté fondamentalement symptomatique. Chaque nouvelle théorie pathogénique a conduit à un nouveau traitement. Le Tableau 3 résume les théories pathogéniques les plus fréquemment invoquées.

Tableau 3 : Cystite interstitielle, théorie pathogénique

- La théorie microbienne
- La théorie inflammatoire :
dérégulation du processus inflammatoire.
- Perméabilité épithéliale altérée
- Dystrophie sympathique réflexe

Les malades avec C.I. peuvent avoir des infections urinaires et des cultures positives mais il n'a pas été possible de démontrer une relation entre C.I. et la présence de bactéries, virus, mycoplasmes ou mycoses. MASKELL [14] a réalisé des cultures à partir des urines de prélèvements urétraux et de biopsies vésicales chez 20 malades avec C.I. Il a démontré la présence de bactéries saprophytes spécialement *Gardnerella vaginalis*, et suggère que le syndrome urétral et la C.I. seraient des stades différents d'un même processus pathologique. Ceci est loin d'être établi, d'autant que la réponse décevante de la C.I. aux antibiotiques même en traitement continu ne confirme pas cette hypothèse.

Il est admis que la C.I. est une pancystite où domine le phénomène inflammatoire. Un agent toxique [13] présent dans le sang ou dans les urines a été rendu responsable de

cette inflammation. Cet agent activerait les mastocytes et libérerait les médiateurs chimiques comme l'histamine, ce qui provoque la réponse inflammatoire avec vaso-dilatation et contraction du muscle lisse. Ceci augmente la perméabilité vasculaire et provoque une chimio-taxie des éosinophiles et des neutrophiles et active le complément. Normalement, les éosinophiles ont un effet positif sur la réponse inflammatoire, et ceci en libérant les granules contenant des produits comme la protéine cationique spécifique et en phagocytant les mastocytes. Ce phénomène physiologique serait altéré dans la C.I., conduisant à "une dérégulation du phénomène inflammatoire", ce qui conduit à la destruction tissulaire, l'inflammation chronique et la fibrose.

En effet, la protéine cationique spécifique est augmentée chez les malades avec C.I. Comme la dégranulation des mastocytes et l'activation des éosinophiles constitue une étape typique de la réaction d'hyper-sensibilité provoquée par les I.G.E., il a été suggéré, mais ceci n'a pas été confirmé, que la C.I. pourrait être une variété de maladie allergique.

Une autre théorie pathogénique passionnante considère que la C.I. est une conséquence de "l'altération de la

perméabilité de l'épithélium". L'urothélium est normalement couvert par une couche de mucine (uromucoïde ou glucosaminoglycane) qui joue un rôle important dans le mécanisme de défense contre les bactéries et autres substances toxiques en contribuant à l'étanchéité de la paroi vésicale vis-à-vis d'une extravasation des urines au niveau du tissu interstitiel (Leak). Il a été postulé que chez les malades avec C.I. existerait une déficience quantitative et qualitative de cette couche protectrice, et spécialement des composants qui portent un groupe sulphoné (SO₃) comme l'héparine et les polysulphonades (PARSON et al. 1983) [17].

Enfin, il faut mentionner la théorie qui considère la C.I. comme une forme de "dystrophie sympathique réflexe". Cette théorie se base sur le fait que la douleur chronique est due fondamentalement à une activité sympathique anormale. Cette dérégulation sympathique aurait deux conséquences fondamentales : une hyper-sensibilité des récepteurs sensitifs périphériques et une augmentation du tonus vasomoteur. Ceci réduit le flux sanguin, provoquant ainsi une douleur ischémique et des phénomènes trophiques comme la faiblesse de la paroi musculaire, la fragilité capillaire, la diminu-

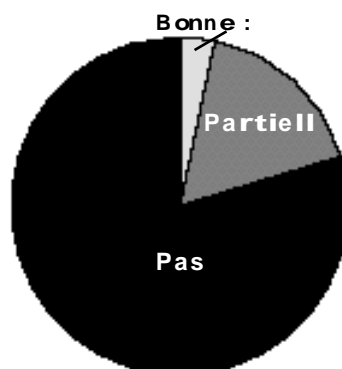
tion des mécanismes de défense contre les infections, l'altération de la perméabilité vasculaire et épithéliale, etc. Les travaux de CHRISTMAS et al. (1990) [3] et d'HOHENFELLNER et al. (1988) [9] a apporté des arguments en faveur de cette hypothèse.

TRAITEMENT

Le nombre impressionnant de traitements divers proposés est un argument majeur en faveur de leur relative inefficacité, du moins à long terme. Nous passerons en revue les traitements les plus efficaces qui ont été utilisés en nous basant sur notre expérience de 60 malades traités pour la plupart à long terme et qui,

Tableau 4 : Traitement pharmacologique systémique

Réponse à 6 mois



d'une certaine façon, résumant l'expérience de trois générations d'urologues dans le même hôpital. Beaucoup de ces malades ont reçu successivement des traitements divers. Pour des raisons pratiques, nous allons classer les différentes modalités thérapeutiques en 4 groupes différents :

1. Traitement médical administré par voie systémique.
2. Traitement médical administré par voie endo-vésicale.
3. Traitement chirurgical non invasif.
4. Traitement chirurgical invasif.

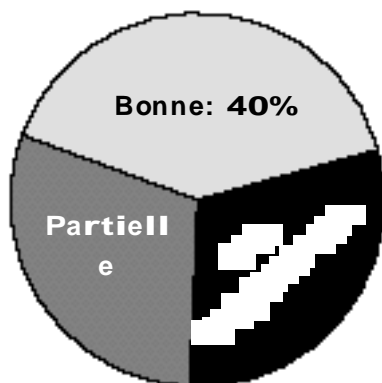
1. Traitement médical administré par voie systémique

Le recours aux anti-inflammatoires

Tableau 5 : Traitement pharmacologique endovésical

Réponse à 6 mois

Nombre de patients: 20



stéroïdiens, seuls ou associés à des anti-histaminiques, est un traitement fréquemment utilisé avec des résultats imprévisibles et peu durables. L'héparine a été employée par voie sous-cutanée dans une étude limitée (LOSE et al. 1985) [13] avec des résultats contradictoires. La suspicion du caractère auto-immun de la C.I. a motivé l'utilisation des immuno-suppresseurs; ORAVISTO et ALFTHAN (1976) [16] ont traité 38 malades avec l'azatioprine pendant une ou deux semaines avec disparition de la douleur dans 22 cas et de la pollakiurie dans 20 cas. Malheureusement, les effets secondaires ont été importants.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, toujours largement utilisés, donnent des résultats satisfaisants mais peu durables (WALSH 1977) [20].

Les anti-dépressifs tricycliques provoquent une action anti-cholinergique centrale et périphériques, bloquent la recaptation présynaptique des amines neuro-transmettrices et ont un effet sédatif. Pour ces raisons, ils ont été utilisés par HANNO et WEIN (1989) [7] chez des malades chez lesquels la distension vésicale et des instillations ultérieures de DMSO ont été inefficaces. Ces malades ont reçu 25 mg

avec augmentation progressive des doses jusqu'à 75 mg par jour d'amitriptiline. Chez les 25 malades traités de cette façon, des résultats satisfaisants ont été obtenus.

Dans un groupe similaire de malades qui n'ont pas répondu à un premier traitement par distension et DMSO intra-vésicale, les antagonistes des canaux calciques ont été aussi utilisés (FLEISCHMAN et al. 1991) [5] avec une amélioration symptomatique.

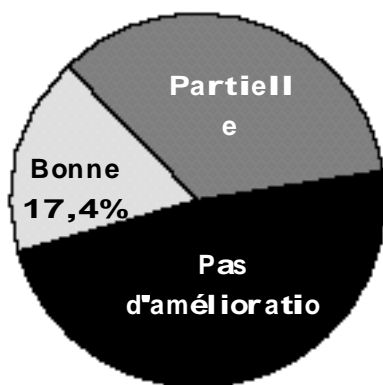
Un médicament qui mérite une mention spéciale pour sa large utilisation actuelle est le pentose polysulfate sodique (PPS ou Elmiron). Il renforce la couche protectrice uro-mucoïde de la vessie. Divers protocoles ont été

utilisés : PARSON et al (1983) [17] a administré 200 à 300 mg par jour chez 24 malades. 20 d'entre eux ont présenté une diminution symptomatique de 80%. HOLM-BENTZEN et al. (1987) [10] n'ont pas pu reproduire cette réponse dans un groupe plus important de malades dans le cadre d'une étude contrôlée contre placebo.

La majorité des traitements mentionnés ont été employés chez nos malades de façon séparée, combinée ou séquentielle, en fonction de la réponse. Un résumé des résultats est reproduit dans le Tableau 4. En général, la réponse a été limitée en intensité et en durée, de façon qu'à six mois la majorité des malades se retrouvent dans une situation symptomatique similaire à celle du début du traitement; une réponse complète a été obtenue seulement dans 3,6% des cas et partielle dans 16,9%.

Tableau 6 : Traitement chirurgical non-invasif

Réponse à 6 mois



2. Médicaments administrés par voie endo-vésicale

Depuis de nombreuses années le nitrate d'argent, l'oxychlorosène sodique, l'orgotéine (Ontosein®-nom de spécialité en Espagne), le chromoglicite disodique, la lidocaïne, l'héparine, et plus récemment le BCG ont été utilisés. Aucun de ces traitements n'a

passé l'épreuve du temps. Une mention spéciale mérite d'être faite en ce qui concerne le diméthyl sulfoside (DMSO). Diverses études (FOWLER 1981) [6], PEREZ MARRERO et al. 1988 [19]) ont démontré une réponse symptomatique à ce produit supérieure à d'autres médicaments.

Dans notre expérience (Tableau 5), la réponse dans les six premiers mois a été satisfaisante avec disparition des symptômes chez 40% des malades traités, une amélioration relative chez 30% et échec chez les autres 30%. En général, bien que le traitement ait été continué, notre expérience montre que pour la majorité de ces malades il était nécessaire de recourir à d'autres traitements complémentaires.

3. Traitement chirurgical non invasif : résection trans-urétrale et distension vésicale

La résection trans-urétrale de l'ulcère, quand il existe, nous a donné des résultats immédiats spectaculaires. Cette intervention est pratiquée après avoir averti le malade que l'amélioration serait passagère et en effet la majorité de ces malades récidivent sur le plan symptomatique dans une période qui ne dépasse pas un an. Dans certains cas, il est indiqué de

pratiquer une nouvelle résection trans-urétrale et dans ce cas nous l'associons à une distension vésicale avec un ballon sous anesthésie épidurale. La distension ne doit pas dépasser 100 cm d'eau durant une période de 5 à 6 heures, temps durant lequel se maintient l'anesthésie épidurale. Bien que des résultats très satisfaisants aient été obtenus avec cette technique (DUNN et al. 1977) [4], notre expérience a été moins satisfaisante et les résultats sont signalés dans le Tableau 6. Les résultats ont été bons dans 17,4% des cas, moyens dans 34,8% et sans effet dans 47,8% d'une série totale de 46 cas traités comme décrit précédemment.

4. Traitement chirurgical invasif : dérivation vésicale, entéro-cystoplastie, dérivation urinaire

La douleur étant le syndrome dominant de la C.I., il était logique de proposer la dénervation de la vessie comme traitement de cette affection. Dans notre hôpital, CIFUENTES DELATTE [2] a publié en 1953 la guérison d'ulcères vésicaux et la disparition de la douleur après avoir interrompu l'innervation sympathique vésicale par section trans-péritonéale des nerfs pré-sacrés hypogastriques.

Cette opération est différente de celle de RICHER, où l'on inclut la section des nerfs érecteurs. La section exclusive des nerfs hypogastriques peut être pratiquée aussi par voie trans-vaginale selon la technique de INGELMAN-SUNDBERG. Cette technique est indiquée dans les cas où domine le syndrome douloureux par rapport à la rétraction vésicale. En plus de la dénervation tronculaire déjà signalée, il a été proposé des dénervations limitées exclusivement à la vessie : (cystolyse, section vésicale) et des dénervations vésicales associée à une entéro-cystoplastie. Il existe de sérieux doutes sur le fait que la dénervation trans-murale est possible théoriquement ou présente un effet positif sur l'évolution de cette maladie. En effet, quand elle est associée à une entéro-cystoplastie, la douleur du malade persiste et s'exacerbe avec le temps malgré une amélioration de la capacité vésicale objective. Les dénervations tronculaires, bien