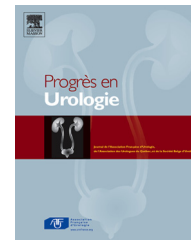




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

Stratégies thérapeutiques innovantes pour l'administration médicamenteuse intravésicale

Innovative therapeutic strategies for intravesical drug administration

C. Moch^{a,b}, D. Salmon^{a,b}, P. Rome^a, R. Marginean^a,
C. Pivot^a, M. Colombel^c, F. Pirot^{a,b,*,1}

^a Service pharmaceutique, fabrication et contrôle des médicaments, Pavillon X, groupement hospitalier Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^b Laboratoire de pharmacie galénique industrielle, EA 4169 « fonctions physiologiques et pathologiques de la barrière cutanée », faculté de pharmacie, université Claude-Bernard Lyon-1, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 03, France

^c Service d'urologie, groupement hospitalier Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

Reçu le 29 novembre 2012 ; accepté le 23 décembre 2012

MOTS CLÉS

Vessie ;
Administration
médicamenteuse ;
Biodisponibilité
vésicale ;
Ciblage
médicamenteux
physicochimique

Résumé

Introduction. – Les perspectives pharmaceutiques innovantes pour l'administration intravésicale de molécules ou d'agents pharmacologiques sont présentées sous la forme d'une revue réalisée depuis une analyse bibliographique récente.

Matériel et méthodes. – Une revue de la littérature en langue française et anglaise, effectuée en 2012, à l'aide des bases de données Pubmed et ScienceDirect et d'une vingtaine de mots clés a permis de retenir 34 articles. Le nombre d'articles référencés sur ScienceDirect s'est accru ces dernières années, soulignant l'intérêt des scientifiques sur la thématique de l'administration médicamenteuse par voie intravésicale et le souhait d'améliorer ces techniques et d'innover dans le domaine.

Résultats. – Différents modes d'administration intravésicale faisant appel à des techniques physiques (ex., iontophorèse, électroporation) ou chimiques (ex., enzyme, solvant, nanoparticules, liposomes, hydrogels) basés sur de nouveaux procédés de formulation sont en cours d'étude fondamentale. Enfin, l'essor des biomédicaments (ex., bacille de Calmette-Guérin, interféron α) et des thérapies géniques est également présenté et analysé dans cette revue.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Fabrice.pirotd@univ-lyon1.fr (F. Pirot).

¹ www.fripharm.com.

KEYWORDS

Bladder;
Drug delivery;
Vesical
bioavailability;
Physical and chemical
drug targeting

Conclusion. – Le travail réalisé permet d’appréhender synthétiquement les stratégies d’administration intravésicale émergentes en urologie, mettant en lumière des perspectives d’avenir nombreuses et intéressantes. La connaissance de l’ensemble de ces thérapeutiques permet aux praticiens de proposer une prise en charge spécifique et adaptée à chaque patient en limitant les effets indésirables systémiques.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – Perspectives for innovative pharmaceutical molecules and intravesical administration of pharmacological agents are presented in the present review carried out from a recent literature.

Materials and methods. – This review of the literature was built by using the PubMed and ScienceDirect databases running 20 keywords revealing 34 publications between 1983 and 2012. The number of referenced articles on ScienceDirect has increased in recent years, highlighting the interest of scientists for intravesical drug administration and the relevance of innovating drug delivery systems.

Results. – Different modalities of intravesical administration using physical (e.g., iontophoresis, electroporation) or chemical techniques (e.g., enzyme, solvent, nanoparticles, liposomes, hydrogels) based on novel formulation methods are reported. Finally, the development of biopharmaceuticals (e.g., bacillus Calmette-Guérin, interferon α) and gene therapies is also presented and analyzed in this review.

Conclusion. – The present review exhibits new development in the pipeline for emerging intravesical drug administration strategies. Knowledge of all these therapies allows practitioners to propose a specific and tailored treatment to each patient with limiting systemic side effects.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les traitements des pathologies vésicales s’avèrent souvent inefficaces par voie orale compte tenu d’une très faible biodisponibilité intravésicale, la fraction du médicament atteignant la vessie étant faible. Par ailleurs, ces traitements sont à l’origine de nombreux effets indésirables. Ainsi, près de la moitié des patients atteints d’hyperactivité vésicale et traités par des anticholinergiques systémiques manifestent des effets indésirables (bouche sèche, constipation, troubles de la vision) [1]. Une administration intravésicale permet de limiter ces effets indésirables systémiques.

La structure anatomique de la vessie, organe creux, facilite son exploration fonctionnelle et les possibilités de traitement local. L’administration intravésicale de médicaments est réalisée au moyen d’une sonde urinaire, permettant l’instillation ou l’irrigation vésicale. L’efficacité du traitement intravésical dépend du temps de résidence du médicament dans la vessie et de la capacité du principe actif à s’adsorber sur la paroi vésicale et à y pénétrer. Un traitement local permet de réduire la quantité de médicament administrée et la fréquence des administrations mais aussi, d’éviter une dégradation potentielle des molécules au niveau systémique et de limiter les effets indésirables systémiques. L’administration intravésicale présente néanmoins quelques inconvénients (i.e., dilution du médicament avec l’urine, perméabilité de l’urothélium) que de nombreuses études et l’élaboration de nouvelles formulations galéniques visent à diminuer. Cette revue de la littérature permet de faire un état des lieux des différentes stratégies

d’administration intravésicale actuelles et en développement.

Méthodologie

Une recherche bibliographique, réalisée entre janvier et novembre 2012, sur deux bases de données PubMed et ScienceDirect a permis de retenir 34 articles, permettant la réalisation de cette revue de la littérature. Les articles publiés sur ScienceDirect présentent davantage les éléments de recherche fondamentale alors que les articles publiés sur PubMed sont principalement orientés sur des éléments cliniques et médicaux. Pour ce faire, une vingtaine de mots clés («vessie», «cystite», «cancer vésical», «iontophorèse vésicale», «électroporation et vessie», «solvants et vessie», «DMSO et vessie», «enzyme et vessie», «hyaluronidase et vessie», «peptides et vessie», «toxine et vessie», «toxine botulique et vessie», «polymères et vessie», «chitosane et vessie», «dendrimères et vessie», «liposomes et vessie», «nanoparticules et vessie», «hydrogel thermosensible et vessie», «bacille de Calmette-Guérin (BCG) et vessie», «acide ribonucléique et vessie», «interféron et vessie», «thérapie cellulaire et vessie», «cellules souches et vessie») a été envisagée en français mais également en anglais. Afin de déterminer l’évolution du nombre de publications sur le sujet, le nombre d’articles correspondant à la requête *intravesical drug delivery* a été analysé dans le temps sur les trois dernières décennies. Le nombre d’articles correspondant à cette recherche a sensiblement augmenté dans les dernières années sur la base de données ScienceDirect,

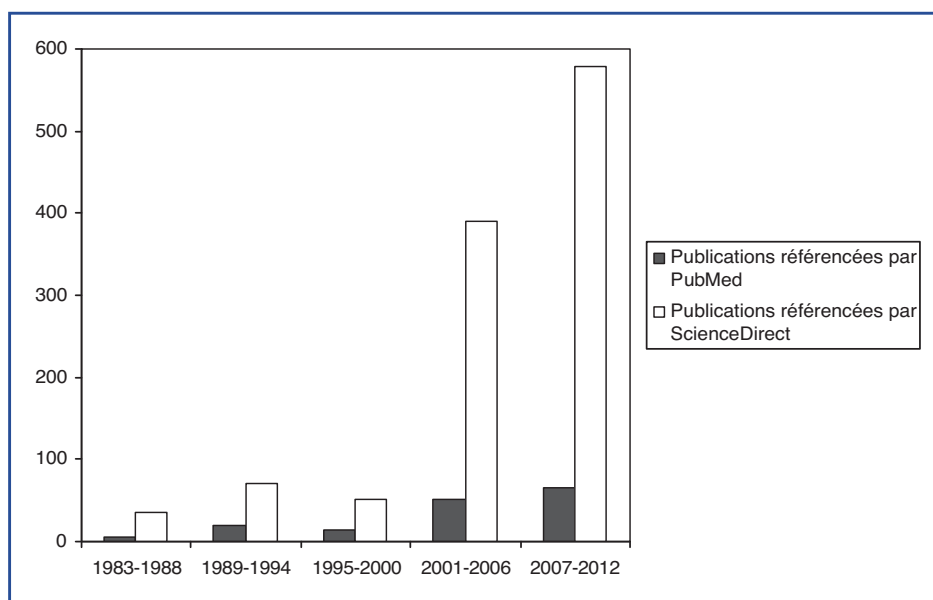


Figure 1. Nombre de références bibliographiques répondant à la requête *intravesical drug delivery*.

mettant en avant l'intérêt des auteurs avec le souhait de développer la recherche sur cette thématique (Fig. 1).

La vessie : organe réservoir et propriété barrière

La vessie est un organe de stockage sphérique d'une contenance de 400 à 600 mL et le réflexe de miction est stimulé dès 150 à 300 mL [2]. Des muscles régissent le remplissage et la vidange de l'urine par extension ou contraction de la paroi vésicale. Cette dernière est composée de plusieurs couches : l'adventice couvrant la surface extérieure, la musculuse, la sous-muqueuse et la muqueuse, partie au contact de l'urine. La muqueuse est constituée de la *lamina propria* et d'un épithélium transitionnel stratifié, l'urothélium.

L'urothélium constitue une couverture imperméable à l'intérieur de la vessie [2]. Il évite la diffusion des molécules présentes dans l'urine à travers la vessie. Il est formé de trois couches cellulaires : la couche de cellules basales germinales, la couche cellulaire intermédiaire et la couche superficielle constituée de cellules hexagonales pouvant s'étirer de 50 à 120 μm dites cellules « en ombrelle ». Ces cellules contiennent de nombreuses vésicules cytoplasmiques et leurs fibres cytosquelettiques coalescent pour former des desmosomes, assurant le transfert des informations entre les cellules [2]. L'ensemble de ces cellules forme des plaques polygonales qui, assemblées entre elles, créent un réseau dense très résistant. Les cellules basales se différencient en cellules intermédiaires puis en cellules épithéliales assurant le renouvellement constant de la paroi de la vessie. Enfin, l'imperméabilité est augmentée par une couche de glycosaminoglycanes (GAG), fortement chargés négativement, empêchant les principes actifs d'atteindre le cœur de l'urothélium. Leur hydrophilie et leur pouvoir anti-adhésif permettent d'éviter que des particules ne résident sur la paroi vésicale. Les jonctions serrées de l'urothélium constituent un autre effet « barrière » limitant le transport

paracellulaire des molécules au niveau de la paroi vésicale [3].

Stratégies d'administration intravésicale

Les techniques d'administration intravésicale nécessitent une étude de biodisponibilité tissulaire (i.e., pénétration intravésicale et perméation transvésicale). Ces techniques incluent classiquement des études ex vivo sur des modèles animaux en utilisant soit des méthodes horizontales (i.e., chambre de Ussing) soit des méthodes verticales (i.e., cellule verticale de diffusion statique [4], VitroPharma [5]).

Toutes les stratégies d'administration intravésicale sont présentées dans le Tableau 1 et sur la Fig. 2.

Méthodes conventionnelles

Méthodes physiques

La pénétration moléculaire dans la paroi vésicale est dépendante de facteurs physicochimiques (i.e., masse moléculaire, structure chimique de la molécule, cristalline ou amorphe, lipophilie, degré de dissociation au pH de la vessie) et physiologiques (i.e., temps de résidence dans la vessie, gradients de pression et de concentration, rythme de remplissage et de vidange des urines). Des techniques permettent d'améliorer le transport en modifiant certains de ces paramètres.

Iontophorèse vésicale

La technique la plus étudiée est l'iontophorèse vésicale ou *electromotive drug administration* (EMDA). Une électrode est placée à l'intérieur de la vessie grâce à un cathéter, le courant est établi avec une seconde électrode située sur le tissu cutané au niveau abdominal. On applique un courant de 20 mA pendant 30 minutes [2]. Les phénomènes d'électromigration et d'électro-osmose permettent, par conséquent, une pénétration plus importante de la

Tableau 1 Récapitulatif des stratégies d'administration intravésicale.		
Méthodes	Principes actifs	Références
<i>Physiques</i>		
EMDA	Béthanéchol Dexaméthasone Épinéphrine Lidocaïne Mitomycine C Oxybutynine Résinifératoxine	[1,2,6,7,12]
Électroporation	Plasmides de gènes marqueurs <i>Green fluorescent protein</i> (GFP) <i>Neuronal nitric oxide synthase</i> (nNOS) Mitomycine C	[10,11]
<i>Chimiques</i>		
DMSO	Paclitaxel Cisplatine Doxorubicine Pirarubicine Saponine Triamcinolone	[1,2,12,13]
Hyaluronidase	Mitomycine C	[14–16]
Peptides	<i>Peptide nucleic acid</i>	[1,12,17,18,34]
Toxine	Toxine botulique	[12,19,20]
Polymères		[2]
<i>Hydrogels thermosensibles</i>		
	Interleukine-2	[2,12]
<i>Nanotechnologies</i>		
Dendrimères	Acide 5-aminolévulinique	[22]
Liposomes	Capsaïcine Interféron- α L- α -phosphatidylcholine : cholestérol 2:1 Résinifératoxine (RTX) Toxine botulique	[2]
Nanoparticules	Docétaxel Doxorubicine Etoposide Paclitaxel	[1,2,12,23–25]
<i>Biomédicaments</i>		
	BCG Interféron α Acide ribonucléique	[12,31,32,35] [12] [12]

molécule au niveau de la paroi vésicale. Cette technique est utilisée pour améliorer la pénétration de molécules telles que la mitomycine C [6], l'oxybutynine, le béthanechol, et des agents anesthésiants (i.e., lidocaïne) lors de résections tumorales. Deux cas cliniques ont été rapportés après l'administration iontophorétique d'épinéphrine, de lidocaïne et de dexaméthasone dans la vessie [7]. Il est important d'effectuer une surveillance rapprochée des personnes de plus de 70 ans après EMDA et de réduire le temps d'application de 30 à 15–20 minutes, afin de ne pas altérer ni la structure chimique de la molécule ni la paroi de la vessie. L'électro-stimulation intravésicale est également étudiée pour réactiver le réflexe mictionnel [8]. Une

stimulation continue (1 à 10 mA, pendant 60 à 90 minutes, cinq jours par semaine) stimulant le déclenchement de la contraction vésicale sur les récepteurs de la paroi vésicale, permet au patient de contrôler sa miction. Cependant, sa place dans l'arsenal thérapeutique neuro-urologique souffre d'un manque d'études cliniques.

Électroporation vésicale

L'électroporation vésicale consiste en l'application brève d'un courant électrique (45 V, 1 Hz pendant 50 ms) de part et d'autre de la vessie et de la paroi abdominale, à l'origine de la formation de canaux de diffusion moléculaire au niveau des membranes cellulaires [9]. Une étude menée

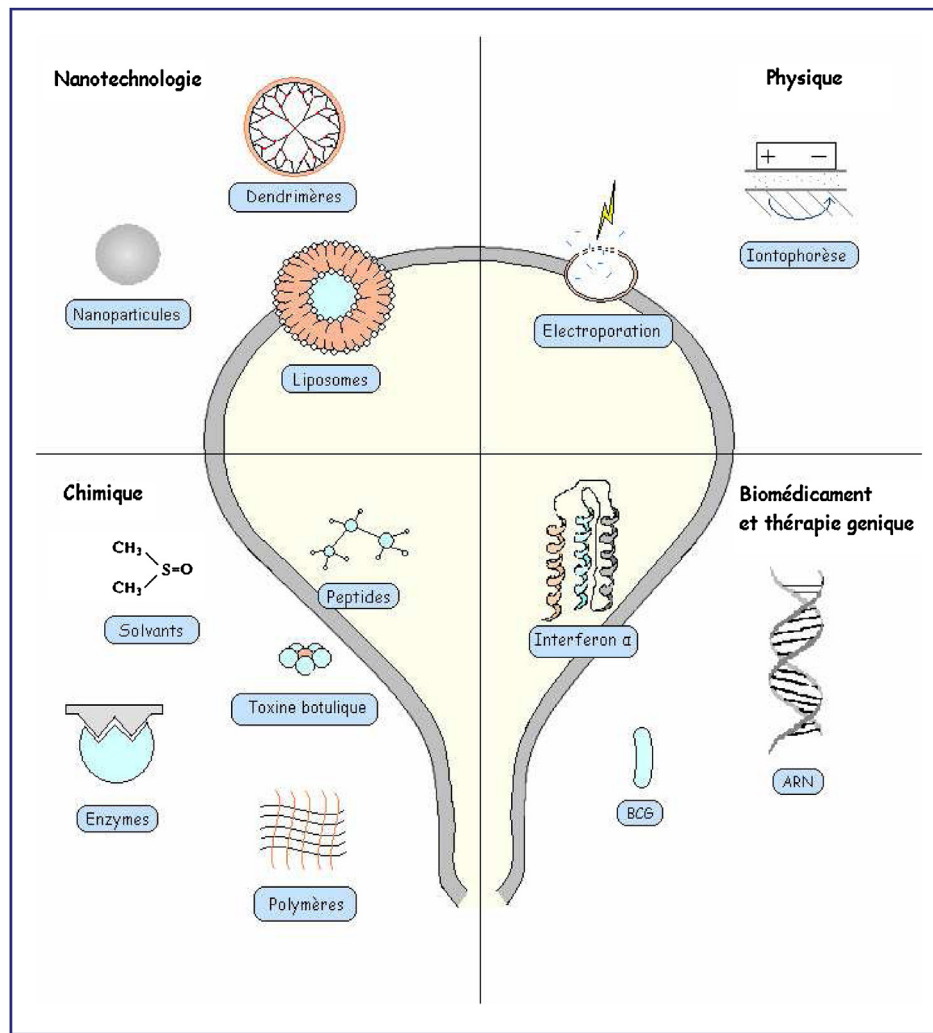


Figure 2. Stratégies d'administration intravésicale.

sur des rats montrait l'efficacité de l'électroporation pour l'administration de gènes codant pour la *green fluorescent protein* (GFP), la luciférase et la *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS) dans les muscles lisses de la paroi vésicale [10]. Par ailleurs, l'électroporation améliorerait la biodisponibilité intravésicale de molécules cytostatiques (i.e., mitomycine C) par perméabilisation des membranes cellulaires [11].

Méthodes chimiques

Solvants

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un solvant organique présentant des propriétés antibactérienne et anti-inflammatoire. Il est utilisé dans le traitement de la cystite interstitielle. Des études ont montré que le DMSO augmente l'absorption de molécules de chimiothérapie (cisplatine, doxorubicine) lors du traitement de tumeurs intravésicales [2, 12] ou de triamcinolone dans le traitement de vessie douloureuse [13]. Le DMSO provoquerait une vacuolisation des cellules superficielles avec pour conséquence une augmentation de la concentration en principes actifs dans la paroi vésicale [12].

Enzymes

Des études ont été menées avec la hyaluronidase, catalysant la destruction de l'acide hyaluronique, utilisée comme adjuvant lors de l'administration intravésicale de chimiothérapies. Elle est associée au traitement anticancéreux à base de mitomycine C. Elle diminuerait significativement le risque de récurrence de la tumeur. La hyaluronidase permettrait d'augmenter l'effet local de la mitomycine C en améliorant sa diffusion à travers la muqueuse et en agissant sur l'acide hyaluronique présent dans la couche de protection des cellules cancéreuses de l'urothélium [14–16].

Peptides

Les *cell penetrating peptides* (CPP) sont composés d'une courte séquence d'acides aminés cationiques qui leur permet d'être rapidement absorbés dans les cellules. Ils introduisent ainsi des molécules actives à l'intérieur des cellules habituellement imperméables grâce à la couche de GAG [17]. Un peptide, la *transactivating activator of transcription* (TAT), dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), est utilisé pour l'administration de molécules de masse moléculaire supérieure à 500 Da [18]. Ainsi, le peptide d'acide nucléique (PNA), doté d'une activité

anti-sens, se fixe aux ARNm surexprimés dans les cystites interstitielles, et réduit l'expression du *nerve growth factor* (NGF) [18].

Toxines

La cystite interstitielle se traduit par une détérioration du réflexe mictionnel associée à des douleurs aiguës et/ou chroniques. Les mécanismes complexes de transduction du signal nociceptif afférent de la vessie seraient gouvernés, d'une part, par la libération périphérique de peptides et de transmetteurs tels que l'adénosine triphosphate (ATP) suite à une stimulation du nerf efférent et, d'autre part, par les sécrétions urothéliales en réponse à des stimuli mécaniques, chimiques et osmotiques.

La toxine botulique, un inhibiteur de la libération de neurotransmetteurs (i.e., acétylcholine, ATP, noradrénaline, substance P), agirait au niveau vésical par blocage du signal afférent responsable des troubles mictionnels et de la sensation douloureuse [19].

Une étude a montré que la toxine botulique jouait un rôle dans l'amélioration des symptômes de la cystite interstitielle. La toxine botulique A (Botox® et Dysport®) a montré une amélioration clinique [20].

Polymères

Les agents chimiques, classiquement utilisés pour augmenter la perméabilité de la paroi vésicale, peuvent majorer le transfert systémique de toxiques présents dans les urines, engendrant des effets indésirables tels que l'incontinence, l'augmentation de la fréquence de la miction, des douleurs lors de la miction. La lutte contre ces effets indésirables justifie l'emploi de polymères car ils permettent d'augmenter la pénétration des médicaments en augmentant leur adhérence à la surface de l'urothélium et en désorganisant les cellules « en ombrelle ». Le chitosane est un polymère chargé positivement capable de se lier aux charges négatives de la muqueuse vésicale. Des couplages de mitomycine C au chitosane ont été réalisés afin d'optimiser la bioadhésion à la paroi vésicale [2].

L'acide hyaluronique est un composant de l'urothélium, ainsi le hyaluronate de sodium est utilisé dans le traitement de la cystite interstitielle pour réparer la couche de GAG. De plus, le hyaluronate de sodium inhibe la migration des leucocytes, leur agrégation et l'adhérence des complexes immuns aux polynucléaires, réduisant la réponse inflammatoire dans la cystite interstitielle.

Une étude menée, sur 31 patientes atteintes de cystite interstitielle et traitées par une instillation de hyaluronate de sodium (40 mg par semaine pendant 6 semaines), a montré une amélioration de l'urgenterie, de la pollakiurie et de la prise en charge de la douleur [21].

Méthodes innovantes

L'emploi de promoteurs chimiques d'absorption intravésicale et l'utilisation de techniques physiques de perméation présentent néanmoins certains effets indésirables (i.e., altération de la paroi vésicale) à l'origine de nouvelles voies de recherche relatives au ciblage moléculaire intravésical. Ce ciblage moléculaire est rendu possible par l'essor des nanotechnologies.

Nanotechnologies

Dendrimères

Les dendrimères sont des macromolécules composées de couches successives de monomères, formant une enveloppe polymérique entourant un cœur. Le nombre de couches polymériques peut être augmenté selon la taille de la molécule à inclure. Ils peuvent transporter un grand nombre de molécules différentes. Bien qu'ils aient des applications pour la voie orale, oculaire ou encore transdermique, la voie intravésicale reste actuellement non exploitée en thérapie. En revanche, lors de cystoscopies, des dendrimères combinés à l'acide 5-aminolevulinique ont montré une efficacité supérieure par rapport à la molécule seule pour le diagnostic de certains cancers de la vessie [22].

Liposomes

Les liposomes sont composés de phospholipides, assemblés entre eux pour former une bicouche lipidique autour d'un cœur hydrophile. Ils peuvent donc incorporer des molécules hydrophiles et lipophiles dans leur structure. Les liposomes ne contenant pas de substances pharmacologiquement actives peuvent malgré tout avoir des applications thérapeutiques. En effet, ils forment une couche lipidique protectrice sur la paroi vésicale permettant de réduire l'agression de l'urothélium lors de l'administration de médicaments toxiques [2]. L'instillation de liposomes contenant des médicaments (interféron α , taxol, amphotéricine, capsaïcine) permet une diminution de leur toxicité vésicale et une efficacité potentiellement plus importante grâce à la capacité des liposomes à être absorbés par endocytose dans les cellules. De plus, les liposomes peuvent bloquer le réflexe d'hyperactivité de la vessie [1,2].

Nanoparticules: lipidiques, protéiques, polymériques, magnétiques

Les nanoparticules lipidiques solides (SLN) sont des particules colloïdales formées de lipides qui constituent une matrice solide lipidique pour l'incorporation des médicaments. Les SLN sont biodégradables et biocompatibles. Comme les liposomes, ils forment une couche lipidique protectrice sur la paroi de la vessie et ont un potentiel thérapeutique dans le traitement de la cystite interstitielle et de l'hyperactivité vésicale. Elles sont utilisées pour l'administration de molécules anticancéreuses, telles que la doxorubicine [23], l'étoposide [24], le docetaxel [25] sans toutefois qu'il y ait d'application vésicale connue.

Les nanoparticules protéiques, formées de molécules biologiques, sont également biocompatibles et biodégradables et ne déclenchent pas de réaction antigénique. La présence de nombreux groupements aminés et acides carboxyliques à la surface de ces particules leur permet de reconnaître des cellules cibles. Elles ont donc été étudiées pour délivrer du paclitaxel au niveau de cancers vésicaux [26].

Les nanoparticules polymériques sont formées essentiellement de polymères biodégradables et biocompatibles et qui n'interagissent pas avec la molécule. Le poly(éthyl-2-cyanoacrylate) (PECA) a été utilisé pour former des nanoparticules incorporant de l'épirubicine [27]. Les études ont montré que le PECA augmente la pénétration de l'épirubicine dans les parois de la vessie. Ce polymère mucoadhésif permet de plus fortes liaisons avec les cellules et les tissus. D'autres nanoparticules sont utilisées:

les polyesters hydrophobes pour transporter des taxanes ; un copolymère de méthoxypolyéthylène glycol et de poly(L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA-mPEG) pour transporter du cisplatine ; ou encore des poly- ϵ -caprolactones, des polyacrylates, des acides poly-lactiques, des polyglycolides, qui sont autant de polymères biodégradables ayant le potentiel de transporter des médicaments pour des applications thérapeutiques intravésicales.

Les nanoparticules magnétiques et inorganiques ont un pouvoir intéressant de transporteur cible des médicaments. Elles sont formées d'un cœur métallique enrobé d'une enveloppe organique ou inorganique qui permet l'adsorption des médicaments ou leur attachement à des ligands spécifiques. Elles peuvent être utilisées pour transporter des agents de contraste afin de visualiser des tumeurs à l'IRM permettant un diagnostic plus précis des sites tumoraux et du suivi de la réaction de la tumeur à la thérapeutique [28]. Elles peuvent également transporter des médicaments à un site spécifique de l'organisme [2].

Hydrogels thermosensibles

L'utilisation d'hydrogels permet de déposer le médicament sur la paroi de la vessie et, selon leur propriété de mucoadhésion, ils peuvent résister au remplissage et à la vidange de la vessie.

Des études ont été réalisées avec des corps liquides à température ambiante et qui se gélifient à la température corporelle. Le poly(éthylène glycol)-Poly[lactic acid-co-glycolic acid]-Poly(éthylène glycol) (PEG-PLGA-PEG) a été modifié pour être plus hydrophobe sans pour autant provoquer d'obstruction urinaire ni altérer les médicaments qu'il contient. Il est biocompatible, biodégradable, et éliminable par un simple lavage avec une solution saline froide [2, 12].

D'autres systèmes ont été étudiés : des hydrogels de dextrans ont été utilisés pour délivrer des interleukines dans des tumeurs de souris, le poloxamer 407 [29].

La formulation de ces gels doit être très contrôlée afin qu'ils puissent être utilisés dans la vessie. Ils ne doivent pas perturber le flux urinaire, ne doivent pas obstruer l'uretère et leur dégradation doit être optimisée. Le Backstop™ est un nouveau gel thermosensible hydrosoluble. Il est liquide à 16 °C et devient un gel à température corporelle. Des essais ont été réalisés pour son utilisation dans l'uretère pour éviter la rétropulsion des calculs lors de leur éradication par lithotripsie [9]. Par ailleurs, un agoniste de récepteurs *Toll-like* couplé à un gel thermosensible a montré une toxicité moindre et une efficacité semblable à l'administration sans poloxamer [30].

Biomédicaments et thérapie génique

Bacille Calmette-Guérin

Le traitement de première intention du carcinome urothélial à haut risque de progression est l'instillation intravésicale hebdomadaire de BCG. Il permet de diminuer la progression tumorale et limite le recours à la cystectomie. Cependant, ce traitement présente de nombreux effets indésirables, notamment sur le muscle vésical et engendre un risque de réaction immunoallergique. Il entraîne une réaction inflammatoire immédiate puis une réaction immune retardée qui sont responsables de la toxicité, caractérisée par

un syndrome grippal, l'apparition de cystite, de nycturie, de pollakiurie. Ces effets secondaires entraînent une sous-utilisation de ce traitement et une observance non optimale malgré l'existence d'un traitement adjuvant à l'ofloxacine après chaque instillation permettant d'en diminuer l'importance [31].

Interféron α

En cas d'échec au BCG, une immunothérapie intravésicale associant BCG (1/3 dose) et interféron α (50 MU) a été réalisée. Il en a résulté une réponse complète sans récurrence à deux ans dans 45 à 48% des cas et 4% des patients seront cystectomisés dans les deux ans [32].

Acide ribonucléotidique

Des études ont montré que la surexpression d'ARNm du facteur du NGF dans la vessie est responsable de symptômes de cystite interstitielle. Un hybride complémentaire de l'ARNm pourrait par conséquent réguler l'expression du gène NGF [12]. L'ARNsi (*small interfering RNA*) pourrait bloquer les ARNm de l'enzyme PLK-1 impliquée dans la prolifération tumorale après traitement [12].

Perspectives

Modulation de la perméation des principes actifs dans la vessie

L'efficacité des médicaments au niveau de la vessie dépend de plusieurs critères. Si le principe actif doit agir au niveau vésical, il faut éviter sa dégradation en amont afin d'augmenter le temps de résidence au site d'action. Or, la vessie est un organe qui, de part sa fonction, entraîne de nombreuses contraintes pour la résidence des médicaments. Le remplissage et la vidange des urines, la composition des urines et leur concentration, sont autant de paramètres qui modifient le temps de résidence du médicament et donc sa durée d'action.

De plus, si les molécules doivent agir au niveau de la paroi vésicale, leur absorption doit être optimisée en fonction des caractéristiques physicochimiques. La modulation du pH, de la température, de l'osmolarité peut permettre de contrôler l'absorption des molécules et ainsi d'assurer l'efficacité du médicament.

Pansements vésicaux hydrocolloïdaux

Lors du traitement du cancer de la vessie, la résection tumorale est le traitement de référence. Cela peut entraîner des dégâts de la paroi vésicale. Pour pallier à ces effets délétères, il est donc intéressant de trouver un moyen de protéger la paroi vésicale ou de la reconstituer après l'opération. L'utilisation d'un gel thermosensible qui serait gélifié dans la vessie afin de protéger sa paroi tel un pansement hydrocolloïde pourrait être envisagé. De plus, en introduisant des agents cicatrisants dans le gel, la réparation de la paroi vésicale serait facilitée. Cette hypothèse permettrait potentiellement une amélioration la qualité de vie des patients en postopératoire.

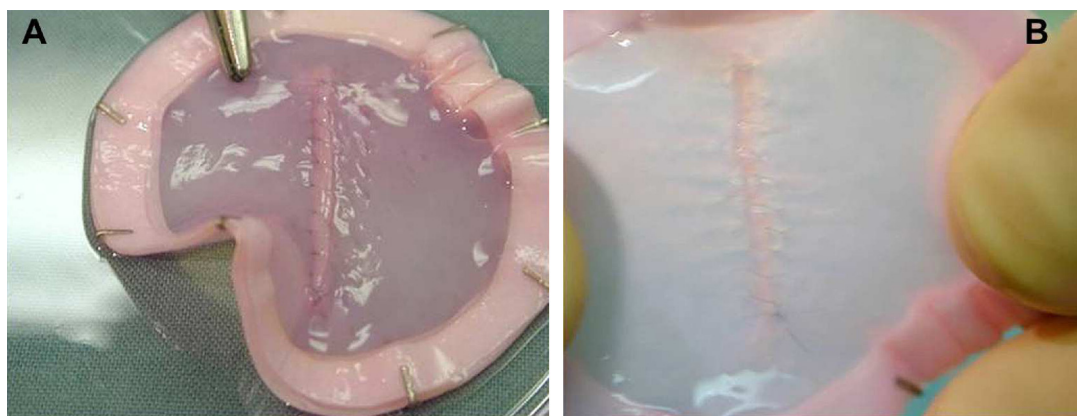


Figure 3. Vue macroscopique (A) et suture après incision (B) d'un modèle de culture dynamique de substitut vésical [33].

Thérapie cellulaire

Les cellules souches pourraient permettre la reconstruction de la paroi vésicale (Fig. 3) après résection tumorale [33]. Pour ce faire, des moyens de transport jusqu'à la vessie et de résidence contre la paroi doivent être mis en place. Un gel inerte, liquide à température ambiante et qui se gélifie à température corporelle pourrait permettre la culture cellulaire puis son transport jusqu'à la vessie. La gélification assurerait la résidence des cellules souches contre la paroi de la vessie.

Conclusion

Les pathologies vésicales sont fréquentes et variées et leur traitement entraîne des effets délétères. Aussi, les moyens d'optimiser l'efficacité des thérapeutiques tout en essayant de limiter les effets indésirables sont des perspectives intéressantes afin d'améliorer le confort des patients. D'après cette revue de la littérature, de nombreuses études sont menées et plusieurs méthodes semblent à développer ou à exploiter. En effet, des nouveautés telles que le gel thermosensible restent à développer et sont une source d'enrichissement des connaissances pour l'urologie.

Références

- [1] Tyagi P, Tyagi S, Kaufman J, Huang L, de Miguel F. Local drug delivery to bladder using technology innovations. *Urol Clin North Am* 2006;33:519–30.
- [2] GuhaSarkar S, Banerjee R. Intravesical drug delivery: challenges, current status, opportunities and novel strategies. *J Control Release* 2010;148:147–59.
- [3] Grabnar I, Bogataj M, Belic A, Logar V, Karba R, Mrhar A. Kinetic model of drug distribution in the urinary bladder wall following intravesical instillation. *Int J Pharm* 2006;28:52–9.
- [4] Samson G, Garcia de la Calera A, Dupuis-Girod S, Faure F, Decullier E, Paintaud G, et al. Ex vivo study of bevacizumab transport through porcine nasal mucosa. *Eur J Pharm Biopharm* 2012;80:465–9.
- [5] Salmon D, Pirot F, Rodriguez L, Padois K, Moch C, Bertholle V, et al. Dépôt de brevet n° 1000126168, assignée. Dispositif d'étude de la perméabilité de membranes biologiques, artificielles ou synthétiques. France ; 2011.
- [6] Oosterlinck W. Chemotherapy: electromotive mitomycin in superficial bladder cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:633–4.
- [7] Hinkel A, Pannek J. Transient ischemic attack after electromotive drug administration for chronic non-infectious cystitis: report of two similar cases. *Neurourol Urodyn* 2004;23:180–2.
- [8] Chartier-Kastler E, Ruffion A. L'électro-stimulation intravésicale. *Prog Urol* 2007;17:540–1.
- [9] Rane A, Bradoo A, Rao P, Shivde S, Elhilali M, Anidjar M, et al. The use of a novel reverse thermosensitive polymer to prevent ureteral stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy: a randomized controlled trial. *J Urol* 2010;183:1417–23.
- [10] Yoshida M, Iwashita H, Otani M, Masunaga K, Inadome A. Delivery of DNA into bladder via electroporation. *Methods Mol Biol* 2008;423:249–57.
- [11] Vasquez JL, Gehl J, Hermann GG. Electroporation enhances mitomycin C cytotoxicity on T24 bladder cancer cell line: a potential improvement of intravesical chemotherapy in bladder cancer. *Bioelectrochemistry* 2012;88:127–33.
- [12] Tyagi P, Wu PC, Chancellor M, Yoshimura N, Huang L. Recent advances in intravesical drug/gene delivery. *Mol Pharm* 2006;3:369–79.
- [13] Gafni-Kane A, Botros SM, Du H, Sand RI, Sand PK. Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-012-1832>.
- [14] Hobarth K, Maier U, Marberger M. Topical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin C and adjuvant hyaluronidase. *Eur Urol* 1992;21:206–10.
- [15] Maier U, Baumgartner G. Metaphylactic effect of mitomycin C with and without hyaluronidase after transurethral resection of bladder cancer: randomized trial. *J Urol* 1989;141:529–30.
- [16] Baumgartner G. Hyaluronidase in the therapy of malignant diseases. *Wien Klin Wochenschr Suppl* 1987;174:1–22.
- [17] Hsieh JT, Zhou J, Gore C, Zimmern P. R11, a novel cell-permeable peptide, as an intravesical delivery vehicle. *BJU Int* 2010;108:1666–71.
- [18] Tyagi P, Banerjee R, Basu S, Yoshimura N, Chancellor M, Huang L. Intravesical antisense therapy for cystitis using TAT-peptide nucleic acid conjugates. *Mol Pharm* 2006;3:398–406.
- [19] Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64:871–5.
- [20] Gamé X, Bart S, Castel-Lacanal E, De Sèze M, Karsenty G, Labat JJ, et al. Les traitements de recours dans la cystite interstitielle. *Prog Urol* 2009;19:357–63.
- [21] Van Agt S, Gobet F, Sibert L, Leroi AM, Grise P. Traitement de la cystite interstitielle par instillation intravésicale d'acide

- hyaluronique : étude prospective sur 31 patientes. *Prog Urol* 2011;21:218–25.
- [22] Francois A, Battah S, Macrobert AJ, Bezdetnaya L, Guillemin F, D'Hallewin MA. Fluorescence diagnosis of bladder cancer: a novel in vivo approach using 5-aminolevulinic acid (ALA) dendrimers. *BJU Int* 2012;1155–62.
- [23] Subedi RK, Kang KW, Choi HK. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded with doxorubicin. *Eur J Pharm Sci* 2009;37:508–13.
- [24] Reddy LH, Adhikari JS, Dwarakanath BS, Sharma RK, Murthy RR. Tumoricidal effects of etoposide incorporated into solid lipid nanoparticles after intraperitoneal administration in Dalton's lymphoma bearing mice. *AAPS J* 2006;8:254–62.
- [25] Xu Z, Chen L, Gu W, Gao Y, Lin L, Zhang Z, et al. The performance of docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles targeted to hepatocellular carcinoma. *Biomaterials* 2009;30:226–32.
- [26] Lu Z, Yeh TK, Tsai M, Au JL, Wientjes MG. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:7677–84.
- [27] Chang LC, Wu SC, Tsai JW, Yu TJ, Tsai TR. Optimization of epirubicin nanoparticles using experimental design for enhanced intravesical drug delivery. *Int J Pharm* 2009;376:195–203.
- [28] Chertok B, Moffat BA, David AE, Yu F, Bergemann C, Ross BD, et al. Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials* 2008;29:487–96.
- [29] Gou M, Li X, Dai M, Gong C, Wang X, Xie Y, et al. A novel injectable local hydrophobic drug delivery system: biodegradable nanoparticles in thermo-sensitive hydrogel. *Int J Pharm* 2008;359:228–33.
- [30] Hayashi T, Crain B, Corr M, Chan M, Cottam HB, Maj R, et al. Intravesical Toll-like receptor 7 agonist R-837: optimization of its formulation in an orthotopic mouse model of bladder cancer. *Int J Urol* 2010;17:483–90.
- [31] Colombel M, Picard A. Prévention des complications du Bacille de Calmette-Guérin. *Prog Urol* 2008;18:S105–10.
- [32] Pignot G. Actualités concernant la prise en charge et le suivi des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle en 2010. *Prog Urol* 2011;21:34–7.
- [33] Bouhout S, Gauvin R, Gibot L, Aube D, Bolduc S. Bladder substitute reconstructed in a physiological pressure environment. *J Pediatr Urol* 2011;7:276–82.
- [34] Schwarze SR, Dowdy SF. In vivo protein transduction: intracellular delivery of biologically active proteins, compounds and DNA. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:45–8.
- [35] Wallerand H. Instillations endovésicales et cancer de la vessie. *Prog Urol* 2009;19:868–71.