



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Instillations endovésicales pour les cystopathies chroniques inflammatoires et douloureuses : revue de la littérature et guide de la pratique clinique

Intravesical instillations for inflammatory and sensory chronic bladder diseases: Literature review and guide to clinical practice

F. Meyer^{a,b,*}, É. Chen^c, N. Berrogain^d, P.O. Bosset^e,
S. Campagne-Loiseau^f, V. Cardot^g, T. Charles^h,
X. Deffieuxⁱ, L. Donon^j, L. Even^k, F. Girard^l,
J.-F. Hermieu^m, S. Hurelⁿ, J. Klap^o, L. Peyrat^p,
C. Thuillier^q, B. Tibi^r, A. Vidart^e, L. Wagner^s,
J.-N. Cornu^t

^a Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, AP–HP, Paris, France

^b Ramsay générale de santé, hôpital privé des peupliers, Paris, France

^c Service de pharmacie, hôpital Saint-Louis, AP–HP, Paris, France

^d Clinique Ambroise-Paré, 31100 Toulouse, France

^e Service d'urologie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^f Service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Estaing, Clermont-Ferrand, France

^g Clinique de Meudon-Clamart, 3, avenue de Villacoublay, 92360 Meudon, France

^h Service d'urologie, CHU de La Miletrie, 86000 Poitiers, France

ⁱ Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, AP–HP, 92140 Clamart, France

^j Clinique de la Côte Basque, 64100 Bayonne, France

^k Cabinet d'urologie, espace santé 3, 521, avenue de Rome, 83500 La Seyne-sur-Mer, France

^l Service d'urologie, fondation Cognacq-Jay, clinique Oudinot, 2, rue Rousselet, 75007 Paris, France

^m Service d'urologie, hôpital Bichat, AP–HP, Paris, France

ⁿ Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP–HP, Paris, France

^o Service d'urologie, hôpital privé Claude-Galien, 91480 Quincy-sous-Sénart, France

^p Service d'urologie, clinique Turin, 75008 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.meyer@aphp.fr (F. Meyer).

<https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.12.011>

1166-7087/© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

^q Service d'urologie, CHU de Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

^r Service d'urologie, CHU de Nice, hôpital Pasteur 2, 30, voie Romaine – CS 51069, 06001 Nice cedex 1, France

^s Service d'urologie, CHU de Nîmes, place du Professeur Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

^t Service d'urologie, université de Rouen, hôpital Charles-Nicolle, 76000 Rouen, France

Reçu le 29 mars 2021 ; accepté le 27 décembre 2021

MOTS CLÉS

Syndrome douloureux vésical ;
Cystite interstitielle ;
Cystite radique ;
Cystites bactériennes récidivantes ;
Instillations endovésicales ;
Glycosaminoglycanes

Résumé

Introduction. — Les cystopathies chroniques inflammatoires et douloureuses sont des pathologies impactant lourdement la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Bien qu'avec des physiopathologies différentes, les cystopathies chroniques ont en commun une altération de la couche, faisant interface entre l'urine et l'urothélium, rendant appropriée l'utilisation d'agents topiques.

Objectifs. — Faire une revue de l'efficacité et de la tolérance des traitements endovésicaux pour ces pathologies, ainsi qu'un guide pratique pour l'utilisation des molécules actuellement disponibles sur le marché français.

Méthode. — Une revue narrative de la littérature a été effectuée en mars 2021 sur PubMed/MEDLINE et Google Scholar, ainsi qu'une revue des recommandations françaises et internationales. Les laboratoires et pharmacies ont été interrogés.

Résultats. — De nombreuses molécules ont été essayées au cours des 50 dernières années, mais ne sont disponibles, actuellement, que le diméthylsulfoxyde et les glycosaminoglycanes. Les résultats en sont prometteurs : leurs taux d'amélioration des douleurs vont jusqu'à 95 % et 84 % de réponse, respectivement dans le syndrome douloureux vésical. Dans les cystites bactériennes, les glycosaminoglycanes permettent de réduire le nombre moyen annuel de cystites de 2,56 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : -3,86 - -1,26 ; $p < 0,001$), avec une augmentation du délai avant récurrence de 130 jours (IC à 95 % : 5,84-254,26 ; $p = 0,04$). Dans la cystite radique, ils ont montré des résultats comparables à l'oxygénothérapie hyperbare sur l'amélioration de la douleur et de la pollakiurie ($-1,31 \pm 1,3$ points sur l'échelle EVA et $-1,5 \pm 1,4$ mictions par jour respectivement, à 12 mois, $p < 0,01$). La littérature reste cependant à faible niveau de preuve.

Conclusion. — Les cystopathies chroniques ont des options de traitement limitées. Les instillations endovésicales sont une option de traitement à ne pas négliger avec, pour limite, un coût non négligeable pour un résultat incertain.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Bladder pain syndrome;
Cystitis;
Interstitial;
Radiation injuries;
Urinary tract infections;
Administration;
Intravesical;
Glycosaminoglycans

Summary

Introduction. — Inflammatory and sensory chronic bladder diseases have a significant impact on quality of life. These pathologies share alteration of the layer between urine and urothelium, making the use of topical agents appropriate.

Objectives. — Review the efficacy and tolerance of intravesical treatments for these pathologies. Give practical guidelines for the use of agents currently available in France.

Method. — A narrative review was performed in March 2021 using PubMed/MEDLINE, Google Scholar and the international guidelines. Pharmaceutical companies and pharmacies were interviewed.

Results. — Although numerous molecules were tested over the last 5 decades, only dimethylsulfoxyde and glycosaminoglycans are available in France today. Results are promising: response rates are up to 95% and 84% respectively in bladder pain syndrome. In urinary tract infections, glycosaminoglycans could decrease annual number of cystitis by 2.56 (95% confidence interval (CI) -3.86, -1.26; $P < 0.001$) and increase the time to first cystitis recurrence by 130 days (95% CI: 5.84 - 254.26; $P = 0.04$). In radiation cystitis, results could be comparable to hyperbaric oxygen regarding pain and frequency of voiding (-1.31 ± 1.3 visual analogic scale et -1.5 ± 1.4 voiding per day, respectively, at 12 months, $P < 0.01$). However, literature has a low level of evidence.

Conclusion. – Chronic bladder diseases have limited treatment options. Intravesical agents are a good alternative, although their cost is significant and their outcome uncertain.
© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

| | |
|------|--|
| EVA | échelle visuelle analogique |
| SDV | syndrome douloureux vésical |
| AMM | autorisation de mise sur le marché |
| ECBU | examen cyto-bactériologique des urines |
| GAG | glycosamino-glycanes |
| CS | chondroïne sulfate |
| AH | acide hyaluronique |
| BCG | Bacille de Calmette et Guérin |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |

Introduction

Les cystopathies chroniques inflammatoires et sensitives sont des maladies difficiles à traiter, impactant lourdement la qualité de vie [1], et avec des moyens thérapeutiques limités. Syndrome douloureux vésical (SDV), cystite bactérienne récidivante et cystite radique ont été traités, au cours des décennies passées, par une large variété d'agents endovésicaux. Les instillations ont potentiellement de nombreux avantages [2] : traitement ciblé à haute concentration comparé à un traitement systémique, pas ou peu d'effets secondaires systémiques, possibilité d'y associer un traitement oral, diminution du recours aux antibiotiques et des résistances dans le cas des cystites bactériennes.

La progression des connaissances sur les cystopathies chroniques a permis l'émergence de nouvelles thérapies. Apparues à la fin des années 90, les glycosaminoglycanes endovésicaux sont devenus une des principales thérapies dans les différentes formes de cystopathies.

De nombreuses molécules ont été essayées, seules ou en association. Plusieurs formulations ont été commercialisées, à divers dosages. Certaines spécialités apparaissent ou disparaissent au gré des rachats de laboratoires, des politiques de remboursement... Ainsi, les urologues peuvent rencontrer des difficultés pour choisir le traitement optimal.

Cet article a pour but de faire une revue de l'efficacité et de la tolérance de ces molécules, ainsi qu'un guide pratique pour l'utilisation de celles actuellement disponibles sur le marché.

Matériel et méthodes

Une revue narrative de la littérature a été menée, en mars 2021, sur les bases de données PubMed/MEDLINE et Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : « interstitial

cystitis » ou « bladder pain syndrome » ou « painful bladder syndrome » et « intravesical », « urinary tract infection » ou « UTI » ou « recurrent cystitis » et « intravesical », et « radiation cystitis » et « intravesical ».

Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur ancienneté et de leur type. Les articles de revue et les méta-analyses les plus récents, publiés en français ou en anglais, ont été conservés. Les bibliographies de ces articles ont également été revues.

En complément, il a été effectué une revue des recommandations internationales et françaises. Une interrogation des laboratoires concernés et d'un échantillon de pharmacies hospitalières et de ville a permis d'obtenir la liste des produits actuellement disponibles, ainsi que les informations relatives à leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), leur prix, leur remboursement, leurs moyens d'obtention. Les laboratoires ont été spécifiquement interrogés sur leur recommandation de réalisation d'un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) avant instillation.

Résultats de la revue de la littérature et des recommandations internationales

Au total, 200 articles ont été retrouvés, et 45 sélectionnés. En premier lieu, on relèvera les limites de la littérature sur le traitement des cystopathies chroniques par instillations endovésicales, pourtant vieille de 30 ans ou plus. Les études sont, pour la plupart, de niveau de preuve faible ou intermédiaire, notamment en raison de faibles effectifs. Ceci s'explique, dans le cas des SDV et des cystites radiques, par la faible prévalence de la pathologie. Sur les nombreux essais publiés, peu sont contrôlés et randomisés. Les cohortes sont hétérogènes, les molécules essayées et les protocoles de traitement sont multiples, avec des durées de suivi faibles (limitées à 12 mois le plus souvent), le tout rendant les résultats souvent peu comparables.

Par ailleurs, les critères de jugement sont disparates et il n'existe pas de standardisation de l'évaluation de la douleur dans les SDV. Sont repris fréquemment, mais aléatoirement, les critères suivant : EVA (Échelle visuelle analogique), scores spécifiques ICSI, ICPI, PUF et GRA (*O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index*, *Interstitial Cystitis Problem Index*, *Pelvic Pain and Urgency/Frequency* et *Global Response Assessment*), scores de qualité de vie, paramètres cliniques (fréquence mictionnelle, pollakiurie nocturne, urgences) et urodynamiques (capacité vésicale, volume à la première miction).

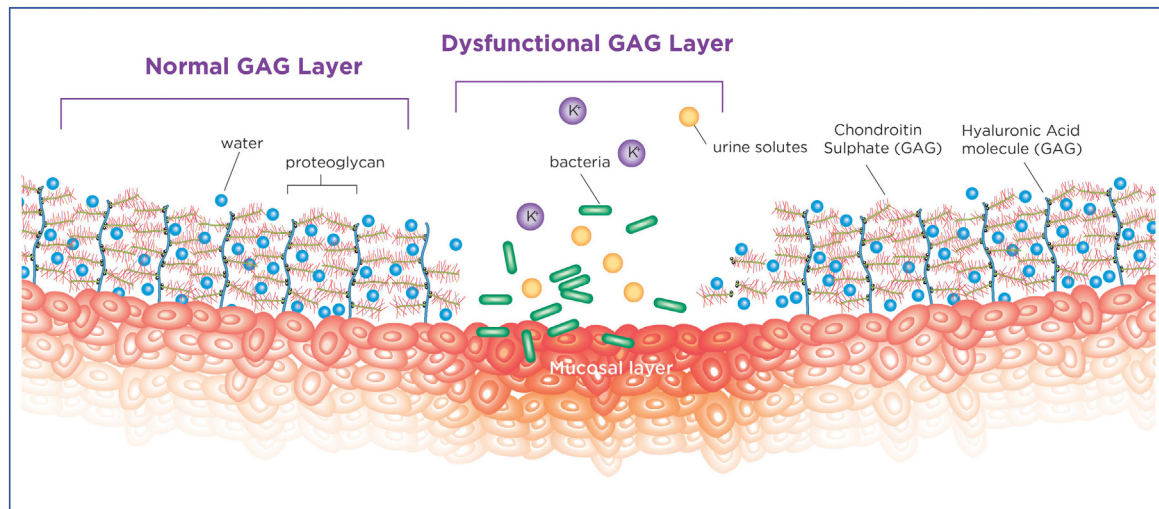


Figure 1. Rôle dans l'altération de la couche GAG dans les cystopathies chroniques (avec l'autorisation des laboratoires IBSA et Genévrier).

Syndrome douloureux vésical

Rationnel d'utilisation des instillations

L'étiologie et la physiopathologie du SDV sont mal connues, mais il existe un large consensus sur l'altération de la barrière entre urine et tissu vésical, liée à un défaut du revêtement protecteur de l'urothélium : la couche de glycosaminoglycanes (GAG). L'urothélium est alors exposé directement aux composants urinaires (ions H⁺, K⁺, Na⁺, Cl⁻, molécules toxiques, métabolites de médicaments, bactéries. Voir Fig. 1). L'inflammation sous-épithéliale chronique induite entraîne notamment l'activation de fibres C non myélinisées, de mastocytes, et l'expression de neuropeptides, substance P et d'histamine, impliqués dans les phénomènes d'hypersensibilité, d'allodynie, et d'hyperalgie, mais aussi pollakiurie et urgenterie [3].

Molécules utilisées – synthèse des résultats

De nombreuses molécules ont été essayées dans le SDV ; le Tableau 1 en présente les principales et leurs résultats. Il existe 4 familles de GAG : chondroïtine sulfate (CS), acide hyaluronique (AH), héparines et keratane sulfate. Leur utilisation en endovésical permettrait une restauration de la couche naturellement présente à la surface de l'urothélium, associée à des mécanismes anti-inflammatoires. CS et AH sont les chefs de file : apparus plus récemment, ils sont les plus étudiés et les plus utilisés. Leur efficacité reste variable, allant de 38 % à 84 % de bonne réponse, avec des baisses d'EVA variant entre 1 et 3,5 points [4,5]. Une étude contrôlée randomisée a montré de meilleurs résultats sur le score de qualité de vie HRQoL lors de leur association qu'administrés seuls (72,8 ± 3,3 pour AH, 73,6 ± 3,0 pour CS, 88,5 ± 1,5 pour l'association des deux, $p=0,02$) ; on notera, cependant, un biais d'attrition par l'exclusion de 9 patients sur 72 (3 dans chaque groupe) [6]. Aucune étude ne compare les différents dosages disponibles pour une même molécule. Leurs effets secondaires sont quasi inexistantes (hématurie, cystite post-sondage). L'héparine, utilisée depuis plus de 20 ans, a une efficacité qui semble comparable [7,8]. Le pentosane polysulfate, polysaccharide de structure similaire aux

GAG, plus connu sous le nom d'Elmiron® en per os, donne une amélioration plus modeste de l'ordre de 40 % [9] ; il n'est plus disponible en France sous forme endovésicale.

L'efficacité du diméthylsulfoxyde (DMSO, Rimso-50®), seule thérapie endovésicale approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans le SDV, a été récemment synthétisée par un article de revue [10]. Son mode d'action est mal compris, avec un probable effet anti-inflammatoire et de blocage nerveux. Les taux d'amélioration varient entre 61 et 95 %. La lidocaïne alcalinisée, le plus souvent utilisée en association avec d'autres agents, n'atteint seule que 40 % d'amélioration [11].

La résinifératoxine, vanilloïde désensibilisant les fibres C, apporte une amélioration modeste avec un effet *flare-up* sur les douleurs [12]. Le Bacille Calmette et Guérin (BCG), agissant par immunothérapie, a montré des résultats très contrastés, avec des symptômes irritatifs bien connus lors de son utilisation dans les tumeurs vésicales [13,14]. La toxine botulique A en instillation n'apporte qu'une augmentation du volume mictionnel de 38 %, sans modification des autres paramètres (notamment la douleur) [15]. Ces trois produits ne sont actuellement pas recommandés.

L'analyse globale des résultats met en lumière une grande variabilité des taux d'amélioration des symptômes, avec une dégradation dans le temps peu étudiée et des durées de suivi faibles souvent inférieures à 12 mois. Quatre méta-analyses sur l'ensemble des agents endovésicaux ont été publiées depuis 2012 [16,16–19], mais leurs résultats, résumés dans le Tableau 2, montrent bien qu'aucune molécule ne ressort nettement. Plusieurs éléments sont critiquables. Tout d'abord, les études sélectionnées varient et, sans que l'on ne sache pourquoi, certaines sont écartées. Se pose la question du *cherry picking*, en particulier pour l'étude de Barua, intégralement financée par Mylan, et qui conclut à la supériorité de son produit, le Cystistat. Par ailleurs, l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation pour définir le succès, la diversité des molécules prises en compte et les multiples associations et protocoles utilisés, pourraient également expliquer pourquoi ces méta-analyses ne parviennent pas à s'accorder.

Tableau 1 Résultats des agents endovésicaux dans le SDV.

| Agent | Méta-analyse/étude récente | Mode d'action | Efficacité | Effets indésirables |
|-----------------------|--|---|---|--|
| Chondroïtine sulfate | Steinhoff, 2002 ; Nordling, 2008 (cohorte prospective, 286 patients) ; Nickel, 2012 (ECR, 98 patients) | | | |
| Acide hyaluronique | Riedl, 2007 (cohorte prospective, 126 patientes) ; Engelhardt, 2011 (retrospectif, 70 patients) | | | |
| CS + AH | Ozkidik, 2019 (ECR à 3 bras) | | | |
| DMSO | Rawls, 2017 (revue sur 3 ECR, 8 études de cohorte, 389 patients) | | | |
| Héparine | Parsons, 1994 (cohorte prospective, 48 patients) ; Generali, 2013 (ECR, 28 patients) | | | |
| Lidocaïne alcalinisée | Nickel, 2009 (ECR, 102 patients) | | | |
| PPS | Bade, 1996 (ECR, 22 patients) | | | |
| BCG | Mayer, 2005 (ECR, 265 patients) ; Irani, 2004 (ECR, 30 patientes) | | | |
| Toxine botulique A | Lee, 2018 (méta-analyse sur 6 ECR, 248 patients) | | | |
| Resiniferatoxine | Guo, 2013 (méta-analyse sur 4 ECR) | Désensibilisation des fibres C afférentes de la vessie ; inhibition de la substance P | Amélioration significative mais très modeste : baisse de l'EVA de 0,42 ; pas d'amélioration des SBAU ou BUD | Gêne vésicale modérée durant moins d'une heure |

CS : chondroïtine sulfate ; AH : acide hyaluronique ; DMSO : dimethyl-sulfoxyde ; PPS : pentosan polysulfate ; BCG : bacille de Calmette et Guérin ; ECR : essai contrôlé randomisé ; EVA : échelle visuelle analogique ; SBAU : symptômes urinaires du bas appareil ; BUD : bilan urodynamique ; NS : non significatif.

Synthèse des recommandations internationales et françaises

Les recommandations les plus récentes, datant de 2020, sont celles de l'European Association of Urology (EAU). Les

instillations endovésicales arrivent en 3^e ligne, avec un grade de recommandation faible, après le traitement conservateur et le traitement médical oral. Trois agents sont proposés : les GAG, l'héparine et la lidocaïne alcalinisée. Le DMSO n'est pas évoqué.

Tableau 2 Méta-analyses récentes des résultats des agents endovésicaux dans le SDV.

| Références | Revue | N ^{bre} d'ECR retenues | N ^{bre} de patients | Molécules prises en compte | Méthodes d'évaluation | Résultats |
|-------------------------------|-------------------------|---|------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Liu, 2020 (Chine) | <i>Int Urogynecol J</i> | 11 | 902 | BCG ; toxine botulique ; lipotoxine ; CS ; AH ; CS + AH ; DMSO ; lidocaïne alcalinisée ; résinifératoxine (0,1 et 0,5 µM) | | |
| Zhang, 2016 (Chine) | | 16 | 905 | BCG ; toxine botulique ; oxybutinine ; CS ; PPS ; lidocaïne alcalinisée ; résinifératoxine (0,1 et 0,5 µM) | | |
| Barua, 2015 (Grande-Bretagne) | | 19 (dont 5 ECR prospectifs et 14 études NC) | 801 (228 dans un ECR) | CS ; AH ; CS + AH ; DMSO ; PPS | | |
| Matsuoka, 2012 (Brésil) | | 5 | 587 | Résinifératoxine ; BCG ; oxybutinine ; lidocaïne alcalinisée | Critères cliniques et urodynamiques | BCG : amélioration du score WICI, pas de la pollakiurie ; les autres : effet limité ou nul |

CS : chondroïtine sulfate ; AH : acide hyaluronique ; DMSO : dimethyl-sulfoxyde ; PPS : pentosan polysulfate ; BCG : bacille de Calmette et Guérin ; ECR : essai contrôlé randomisé ; EVA : échelle visuelle analogique ; ICPI : *Interstitial Cystitis Problem Index* ; ICSI : *Interstitial Cystitis Symptom Index* ; GRA : *Global Response Assessment* ; WICI : *Wisconsin Interstitial Cystitis Inventory*.

En 2014, l'*American Urological Association* (AUA) propose l'utilisation des instillations vésicales en 2^e ligne, au même plan que la rééducation et le traitement oral. Les trois agents recommandés sont le DMSO, l'héparine et la lidocaïne. Les GAG, qui n'ont pas l'autorisation de la FDA, ne sont pas même discutés dans le texte complet des recommandations.

L'Association française d'urologie n'a pas publié de recommandation sur la prise en charge des SDV. En revanche, son rapport de 2010 s'est intéressé aux douleurs pelvi-périnéales, notamment les SDV [20]. Le paragraphe de synthèse sur les instillations endovésicales commence désormais à dater ; il reprend 2 revues dépassées et les recommandations obsolètes de l'EAU de 2009.

Cystites bactériennes à répétition

Les instillations endovésicales pour combattre les cystites bactériennes récidivantes ont été tentées dès les années 60. La montée des bactéries multirésistantes, en partie liée à l'utilisation intensive ou inappropriée d'antibiotiques à large spectre, rend difficile le traitement de certains agents pathogènes, et pousse à trouver des traitements alternatifs.

Les facteurs prédisposant aux cystites à répétition sont nombreux (génétiques, biologiques, comportementaux), mais l'internalisation cellulaire des bactéries est un phénomène désormais bien étudié, leur permettant d'être protégées de l'hôte et des antibiotiques. Il se forme alors des réservoirs bactériens intracellulaires dormant, non détectables et sources d'infections récurrentes [21]. L'internalisation serait favorisée par l'atteinte de la couche de glycosaminoglycanes, protectrice de l'urothélium : sa suppression expérimentale chez des lapins a augmenté l'adhérence bactérienne d'un facteur 100, toutes bactéries confondues, avec une inversion du phénomène 24 h après sa restauration [22].

Molécules utilisées – synthèse des résultats

Les antiseptiques endovésicaux ont été essayés dès les années 60, notamment chez les patients aux autosoindages. La chlorhexidine a montré de bons résultats dans des études avec faibles effectifs, mais plusieurs limites ont été reportées lors des irrigations prolongées : hématurie, symptômes d'irritation vésicale, cystite érosive histologique (66 %) [23]. La povidone iodée a peu été utilisée, avec une

Tableau 3 Résultats des agents endovésicaux dans les cystites bactériennes à répétition.

| Agent | Méta-analyse/revue récente | Efficacité | Effets indésirables |
|---|---|---|---|
| Acide hyaluronique – chondroïtine sulfate | Goddard, 2017 (méta-analyse sur 8 études dont 2 ECR, 800 patients) | | |
| Antibiotiques intravésicaux | Pietropaolo, 2018 (revue sur 11 études dont 1 ECR, 285 patients : gentamicin, neomycin/polymyxin, neomycin or colistin) | Diminution du nombre de cystites de 78 %, 30 % de changement favorable du profil de résistance ; succès = éradication des bactéries ou changement de sensibilité permettant un traitement antibiotique oral | Allergie, gêne sus-pubienne, dysréflexie autonome, infection urinaire, diarrhée |

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; CS : chondroïtine sulfate ; AH : acide hyaluronique ; ECR : essai contrôlé randomisé.

récente cohorte prospective de 119 patients aux résultats encourageants : diminution de 99 % du taux d'infections symptomatiques chez des patients aux autosondages pour vessie neurologique, avec une instillation quotidienne, sans effet secondaire [24].

L'instillation d'antibiotiques a été l'objet en 2018 d'une revue de la littérature incluant 11 études, dont un essai contrôlé randomisé, en analyse groupée [25]. Les participants avaient majoritairement une vessie neurogène, une sonde à demeure ou des autosondages intermittents. Les agents utilisés étaient la gentamicine majoritairement, la néomycine (\pm polymyxine) ou la colistine, avec des effets secondaires mineurs. Au total, la diminution du nombre de cystite était de 78 %, avec des recul variables (médiane 22 semaines, extrêmes 6 – 273). Un changement favorable du spectre de sensibilité aux antibiotiques était de 30 % et 23 % dans les groupes d'instillations à visée curative et prophylactique respectivement. Les auteurs concluent à l'intérêt de ce type de traitement chez les patients à haut risque de récurrences chez qui les autres thérapeutiques ont échoué.

L'utilisation des GAG semble prometteuse. La méta-analyse la plus récente, de 2017 [26], sur 8 études, dont 2 essais contrôlés randomisés, montre une diminution du nombre moyen de cystites annuelles de 2,56 (IC à 95 % $-3,86$ – $-1,26$; $p < 0,001$), et une augmentation du délai moyen avant première récurrence de 130 jours (IC à 95 % : $5,84$ – $254,26$; $p = 0,04$), avec une excellente tolérance. Il est mis en évidence un avantage à l'utilisation de la combinaison d'AH et de CS comparé à l'AH ou le CS seuls, mais il faut noter que cette méta-analyse de niveau de preuve intermédiaire a été financée par IBSA, laboratoire fabriquant le ialuril®, un mélange AH + CS (Tableau 3).

Par ailleurs, les recommandations 2020 de l'EAU considèrent qu'il n'est pas possible de recommander les GAG dans cette indication. Elles se fondent sur une revue plus ancienne, de 2013 [27], qui conclue que des études à plus large échelle sont nécessaires instamment... mais cette revue n'est pas dédiée aux cystites bactériennes : elle s'intéresse à toutes formes de cystopathies chroniques et à l'hyperactivité vésicale.

Cystite radique

L'atteinte radique de la vessie comprend deux étapes : une phase initiale avec atteinte principalement de l'urothélium (inflammation, desquamation sans régénération entraînant des effractions de l'urothélium), puis une phase tardive avec atteinte vasculaire (occlusion, ectasies, nécrose, atrophie, fibrose) [28]. Ces modifications expliquent bien les symptômes de la cystite radique.

Molécules utilisées – synthèse des résultats

Plusieurs agents ont été instillés dans cette indication : les principaux sont repris dans le Tableau 4. La littérature reste pauvre sur le sujet. Historiquement utilisés dans le traitement de l'hématurie sur cystite radique, les sels d'aluminium, le formol et le nitrate d'argent sont actuellement abandonnés en raison notamment de leur toxicité.

Plus récemment étudiés, les GAG ont pour eux de ne présenter aucune toxicité, et d'avoir des résultats encourageants. Dans une étude prospective randomisée en simple aveugle sur 36 patients, leurs résultats en terme d'amélioration de la douleur ($-1,31 \pm 1,3$, puis $-1,5 \pm 1,21$ points sur l'échelle EVA à 12 mois puis 18 mois respectivement, $p < 0,01$) et de la pollakiurie ($-2,9 \pm 1,7$ puis $-1,5 \pm 1,4$ mictions par jour à 6 mois et 12 mois respectivement, $p < 0,01$) sont comparables à l'oxygénothérapie hyperbare [29]. Une étude comparative rétrospective sur 95 patients a montré une diminution significative à 5 ans de la sévérité de la toxicité de grade II après curiethérapie pelvienne [30]. Ils sont donc une option non négligeable dans une pathologie où peu d'alternatives existent.

Discussion et guide pratique

Le SDV, une maladie au traitement non univoque

Nous avons vu que l'analyse de la littérature montre un réel intérêt des agents endovésicaux pour la prise en charge des

Tableau 4 Résultats des agents endovésicaux dans les cystites radiques.

| Agent | Méta-analyse/étude récente | Efficacité | Effets indésirables |
|---|--|--|--|
| Acide hyaluronique | Samper Ots, 2009 Shao, 2012 | Toxicité vésicale grade II significativement moindre à 5 ans (2 % vs 13 %) après curiethérapie pelvienne ; résultats équivalents à l'oxygénothérapie hyperbare sur douleur, pollakiurie, hématurie | |
| Chondroïtine sulfate | Nordling, 2008 (15 patients) | 100 % de GRA positif (sur pollakiurie et urgenturie) | |
| Alun 1 % ; effet astringent | Kennedy, 1984 ; Goel, 1985 ; Seear, 1990 ; Kanwar 1996 | Excellents résultats sur des petites cohortes ([...] contrebalancés par le rapport de cas isolés de toxicité sévère) | |
| Formol 3–5 % ; occlusion et fixation des capillaires et télangiectasies | Donahue, 1989 (revue 123 cas) | 70–80 % de succès sur les hématuries | À faire sous AG, car très douloureux, fièvre, cystite chimique avec réduction de capacité, reflux avec sténose urétérale/nécrose tubulaire aiguë |
| Nitrate d'argent 0,5–1 % | Kumar, 1976 | Taux de succès de 68 % avec parfois nécessité de ré-instiller | Un cas d'insuffisance rénale |

GRA : *Global Response Assessment* ; AG : anesthésie générale.

SDV. Plusieurs questions devront être abordées à l'avenir pour améliorer cette dernière.

Faut-il traiter par instillation tous les SDV ? Dans le rapport de l'AFU 2010, deux catégories de patients sont présentées [31] : ceux avec altérations de la paroi vésicale, véritable maladie fibrotique évolutive avec réduction de la capacité vésicale, et ceux sans. Ces deux catégories pourraient donc être des maladies différentes avec un possible continuum, la première correspondant à la véritable cystite interstitielle et représentant 20 % des patients, la deuxième étant une simple hypersensibilisation vésicale. Il est donc rappelé que le traitement des SDV ne peut pas être univoque et doit être adapté à chaque malade. Cette idée a été centrale lors des débats du congrès 2019 de l'ESSIC (*International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome*), rappelant qu'un objectif central pour les futures études sera de sélectionner les patients pour le bon traitement. On notera ainsi que les études passées sur les instillations endovésicales ne font pas la distinction entre les différents types de SDV, et aucune étude de sous-groupes s'intéressant aux lésions endoscopiques n'est disponible.

Comment discriminer les types de SDV ? Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de critère clinique ou paraclinique permettant de distinguer des catégories de patients dont la réponse à certaines thérapies serait meilleure. Le test au KCl décrit par Parsons [32] permet d'étudier les anomalies de perméabilité épithéliale : l'instillation de potassium dans une vessie normale n'entraîne pas de douleur, alors qu'il peut provoquer douleurs et contractions vésicales en cas de

SDV. Certains auteurs considèrent qu'il pourrait être prédictif du résultat de l'hydrodistension [33] et de l'instillation d'acide hyaluronique [34]. Cependant, sa spécificité est discutée (Se = 70 % et Sp = 50 % selon Chambers [35]) et il n'est pas recommandé actuellement en pratique courante.

Aspects pratiques pour l'utilisation des instillations endovésicales

Agents disponibles en France et coût

Actuellement, seuls 3 agents sont disponibles sur le marché français : le DMSO, l'AH, le CS, une combinaison des deux derniers (Fig. 2). Le Tableau 5 résume les caractéristiques des produits disponibles. Le ialuril® (AH+CS), disponible depuis 2 ans, n'est pas encore bien connu des urologues : le produit sera officiellement lancé en 2021. L'Uracyst® (CS) a été retiré du marché en 2019. Le pentosane polysulfate est commercialisé en France uniquement sous forme orale.

Le Rimso-50® (DMSO), est un médicament sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative : le médecin prescripteur doit en faire la demande directement sur l'application e-Saturne de l'ANSM, ou auprès de la pharmacie de l'hôpital où il exerce. Son prix est d'environ 58€ le flacon, mais comme tout médicament sous ATU, il est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie : le patient n'avance pas les frais.

Les autres produits sont des GAG. Ce ne sont pas des médicaments, mais des dispositifs médicaux. Les laboratoires, jouant sur la définition du dispositif médical, ont



Figure 2. Agents endovésicaux actuellement disponibles en France.

Tableau 5 Traitements disponibles en France et leurs spécificités.

| Agent – DCI | Nom commercial | Fabricant – distributeur | Dosage | DM – médicament | Prix unitaire – par protocole | Protocole | Modalités d'utilisation | Comment s'en procurer ? |
|--|-------------------|--|------------|---|--|--|-------------------------|--|
| Hyaluronate de sodium | INSTYLAN | DIACO Biofarmaceutici – LIDDE THERAPEUTICS | | | | | | |
| | CYSTISTAT | MYLAN – CONTURA | | | | | | |
| Chondroïtine sulfate | GEPAN INSTILL | POHL BOSKAMP – INRESA | | | | | | |
| Hyaluronate de sodium + chondroïtine sulfate | INSTILLAMED | FARCO PHARMA – MELISANA PHARMA | | | | | | |
| | IALURIL (PREFILL) | IBSA – GENEVRIER | | | | | | |
| Diméthyl sulfoxyde (DMSO) | RIMSO-50 | MYLAN | 25 g/50 mL | Médicament en ATU : « Cystite interstitielle en échec aux traitements par amitriptylline ou Elmiron » | ATU nominative (non commercialisé) ; 58€ le flacon | 1 instillation toutes les 2 semaines jusqu'au soulagement des symptômes puis espacement des prises | Poudre à reconstituer | Disponible via le dispositif ATU selon les modalités détaillées par l'ANSM |

TTC : toutes taxes comprises.

certainement préféré éviter de faire passer leurs produits pour des médicaments, qui nécessitent un dossier épais et étayé pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Les dispositifs médicaux, eux, ne nécessitent qu'un dossier de marquage CE, beaucoup plus léger... mais qui n'assure pas le remboursement. Le Cystistat® et le ialuril® ont, cependant, fait l'objet d'un passage devant la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé de l'HAS (CNEDiMETS), avec un service attendu insuffisant, ne leur permettant pas de faire une demande de remboursement. Aucun des produits à base de GAG n'est actuellement remboursé.

Les produits à base de GAG sont disponibles en pharmacie de ville ou directement sur internet (à l'exception du Cystistat®). Une enquête auprès des laboratoires révèle qu'il est nettement plus avantageux pour les patients d'acheter directement leur produit en ligne plutôt qu'en officine. En effet, celles-ci prennent une marge, gonflant d'environ 35–40 % le prix déjà élevé (350 à 450 € environ pour un protocole de 6 instillations).

En ville, l'urologue qui effectue ce geste en consultation pourra coder JDL002 : 39,70 € en secteur 1 ou Optam-co, 32,71 € en secteur 2.

Pour éviter aux patients la multiplication des consultations, certains urologues leur apprennent la technique de l'autosondage pour pouvoir réaliser les instillations à domicile.

À l'AP-HP, ces produits sont hors marché : le prescripteur doit faire une demande justifiée pour que sa pharmacie hospitalière puisse en commander. En l'absence de remboursement, l'hôpital public est donc perdant. Par contre, le patient bénéficiera de ses instillations sans avance de frais : il aura donc tout intérêt à se faire instiller à l'hôpital public. Cependant, avec les restrictions budgétaires toujours plus strictes, cette souplesse des pharmacies hospitalières pourrait ne pas durer longtemps encore.

Comment réaliser les instillations ?

Les recommandations d'utilisation varient peu d'un produit à l'autre :

- réduire les apports liquidiens quelques heures avant instillation ;
- uriner avant l'instillation ;
- garder le produit dans la vessie 30 minutes à 2 heures ;
- la position est moins clairement définie, mais on peut se calquer sur le modèle du BCG : s'allonger et changer régulièrement de côté dans la mesure du possible.

Faut-il faire un ECBU avant instillation ?

Il n'existe pas de recommandation claire à ce sujet. Les données à notre disposition sont les suivantes :

- les études sur les instillations endovésicales pour cystopathies chroniques n'abordent pas la question et ne précisent pas pour la majorité s'il est réalisé un ECBU, ou si une bactériurie doit être traitée. Elles se contentent parfois de relever les épisodes de cystites, non fébriles, dont les taux ne dépassent pas les 10 % sur une série d'instillations ;
- dans une étude de cohorte prospective de 2012, Herr et al. ont suivi 1017 patients subissant une cystoscopie ou une

instillation de BCG sans antibiothérapie préalable, que leur ECBU soit stérile ou colonisé (bactériurie asymptomatique, quelle que soit la valeur de la leucocyturie). Les taux d'infections fébriles n'ont pas montré de différence significative. Toutes les infections fébriles ont été traitées en ville avec résolution sous 24 h. Les auteurs concluent à l'inutilité d'une antibiothérapie en cas de colonisation avant cystoscopie ou BCG-thérapie [36]. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition de colonisation urinaire [37] ;

- en 2015, la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française) concluait qu'« il est possible de dépister et traiter ou de ne pas dépister les bactériuries avant une cystoscopie diagnostique » [38] ;
- les fiches produits de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) précisent quant à elle : pour le BCG-Medac « L'infection urinaire doit être exclue avant chaque instillation vésicale de BCG. Une leucocyturie asymptomatique isolée et une bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications pour le traitement endovésical par BCG MEDAC, et une prophylaxie antibiotique n'est pas nécessaire [39] », et, pour l'amétycine : « Avant chaque instillation : les urines doivent être stériles (ECBU < 15 jours ou BU) au moment de l'instillation [40] » ;
- les laboratoires commercialisant les GAG et le DMSO ne donnent pas d'information. Interrogés sur la question, ils recommandent de vérifier la normalité de l'ECBU.

En l'absence de recommandation, la réalisation d'au moins un ECBU en début de série semble être une bonne pratique. Selon les équipes, sont actuellement pratiqués ensuite avant chaque instillation : un ECBU, une simple BU, ou rien si pas de modification de la symptomatologie urinaire.

L'adaptateur méatique en remplacement du sondage

En 2019, une équipe hongroise présente son invention, un embout adaptable sur une seringue et pouvant être inséré directement dans le méat urétral [41] (Fig. 3). Le laboratoire IBSA® en a acquis les droits pour 5 ans, et commercialise ce dispositif avec le ialuril®. L'étude de Lovász est observationnelle, non contrôlée, sur 270 malades, dont 27 hommes, et les instillations ont été faites sans ECBU préalable, avec seulement 2 % d'échec chez les femmes (0 % chez l'homme), sans complication et avec un taux de satisfaction élevé. Les avantages de ce dispositif sont la diminution du risque de complications liées au sondage, le traitement simultané de l'urètre, et la possibilité pour les patients d'effectuer des auto-instillations à domicile après éducation.

Conclusion

Pour traiter les différentes formes de cystopathies chroniques, de nombreuses molécules ont été essayées au cours des 50 dernières années. Actuellement, les seules molécules disponibles sur le marché français sont les GAG et le DMSO. La littérature est à faible niveau de preuve, mais leurs résultats sont encourageants, avec une amélioration des symptômes non négligeable dans la majorité des études pour ces produits. Les cystopathies, douloureuses en particulier,

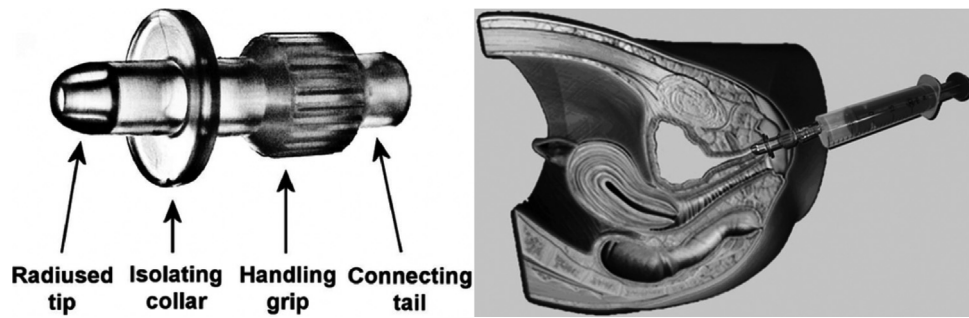


Figure 3. Adaptateur urétral pour instillations endovésicales (avec l'autorisation du Pr Sándor Lovász).

sont des pathologies encore mal comprises, pour lesquelles les instillations endovésicales ont probablement une place importante. Il sera particulièrement intéressant à l'avenir de mieux sélectionner les patients potentiellement répondeurs, dans l'entité hétérogène que sont les syndromes douloureux vésicaux. Une limite à ces traitements reste le coût de revient pour le patient ou la collectivité, avec un résultat incertain.

Déclaration de liens d'intérêts

François Meyer Intervention ponctuelle : activité de conseil pour les Laboratoires Genévrier.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Droupy S. The therapeutic approach to different forms of cystitis: impact on public health. *Urologia* 2017;84:8–15.
- [2] Mishra NN, Riedl C, Shah S, Pathak N. Intravesical tacrolimus in treatment of intractable interstitial cystitis/bladder pain syndrome – A pilot study. *Int J Urol* 2019;26(Suppl 1):68–72.
- [3] Lazzeri M, Hurle R, Casale P, Buffi N, Lughezzani G, Fiorini G, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. *Therap Adv Urol* 2016;8:91–9.
- [4] Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial Cystitis/Bladder pain syndrome. *Urology* 2012;79:1220–5.
- [5] Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J* 2008;19:717–21.
- [6] Özkidik M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Cent European J Urol* 2019;73:270–5.
- [7] Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504–7.
- [8] Generali JA, Cada DJ. Intravesical heparin: interstitial cystitis (painful Bladder syndrome). *Hosp Pharm* 2013;48:822–4.
- [9] Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, Th. van der Weele L, Mensink HJA. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:168–71.
- [10] Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review. *Neurourol Urodyn* 2017;36:1677–84.
- [11] Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;103:910–8.
- [12] Guo C, Yang B, Gu W, Peng B, Xia S, Yang F, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of storage lower urinary tract symptoms in patients with either interstitial cystitis or detrusor overactivity: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8:e82591.
- [13] Irani D, Heidari M, Khezari A. The efficacy and safety of intravesical Bacillus-Calmette-Guerin in the treatment of female patients with interstitial cystitis: a double-blinded prospective placebo controlled study. *Urol J* 2004;2:27–30.
- [14] Mayer R, Propert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus Calmette-Guerin fort treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:1186–91.
- [15] Lee HY, Doo SW, Yang WJ, Song YS, Sun HY, Nho EJ, et al. Efficacy and safety of noninvasive intravesical instillation of onabotulinum toxin-A for overactive bladder and interstitial Cystitis/Bladder pain syndrome: systematic review and meta-analysis. *Urology* 2019;125:50–7.
- [16] Liu S, Zhang C, Peng L, Lu Y, Luo D. Comparative effectiveness and safety of intravesical instillation treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J* 2021;32:1061–71.
- [17] Zhang W, Deng X, Liu C, Wang X. Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a network meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2017;28:515–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-016-3079-4>.
- [18] Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2016;27:1137–47.
- [19] Matsuoka PK, Haddad JM, Pacetta AM, Baracat EC. Intravesical treatment of painful bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2012;23:1147–53.
- [20] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat J-J. Traitements spécifiques du syndrome douloureux vésical. *Prog Urol* 2010;20:1044–53.
- [21] Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2018;15:750–76.
- [22] Parsons CL, Pollen JJ, Anwar H, Stauffer C, Schmidt JD. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated in the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpolysulfate). *Infect Immun* 1980;27:876–81.
- [23] Dray EV, Clemens JQ. Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy? *Transl Androl Urol* 2017;6:5163–70.

- [24] Moussa M, Chakra MA, Papatsoris AG, Dellis A, Dabboucy B, Fares Y. Bladder irrigation with povidone-iodine prevent recurrent urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. *Neurourol Urodyn* 2021;40:672–9.
- [25] Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and effectiveness of antimicrobial intravesical treatment for prophylaxis and treatment of recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a systematic review. *Curr Urol Rep* 2018;19:78.
- [26] Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018;29:933–42.
- [27] Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans – a review. *Neurourol Urodyn* 2013;32:9–18.
- [28] Giannitsas K, Athanasopoulos A. Intravesical therapies for radiation cystitis. *Curr Urol* 2014;8:169–74.
- [29] Shao Y, Lu G, Shen Z. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109:691–4.
- [30] Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, de Dios Sáez J, Delgado JM, Martín de Miguel M, et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol* 2009;11:828–34.
- [31] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat J-J. Approche symptomatique des douleurs vésicales chroniques. *Prog Urol* 2010;20:930–9.
- [32] Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barme G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998;159(6):1862–6.
- [33] Gülpinar Ö, Esen B, Akpınar Ç, Baklacı U, Gökce Mİ, Süer E, et al. Potassium sensitivity test predicts hydrodistention efficacy in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Turk J Urol* 2020;46:231–5.
- [34] Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int* 2005;96:1063–6.
- [35] Chambers GK, Fenster HN, Cripps S, Jens M, Taylor D. An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1999;162:699–701.
- [36] Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Inter* 2012;110:E658–60.
- [37] Bruyere F, Goux L, Bey E, Cariou G, Cattoir V, Saint F, et al. Urinary tract infections in adults: comparison of the French and the European guidelines. *Prog Urol* 2020;30:472–81.
- [38] SPILF 2015 : Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte n.d.
- [39] ANSM et BCG-Medac : résumé des caractéristiques du produit (août 2020); 2020 [<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60973899&typedoc=R&ref=R0358682.htm> (accessed January 21, 2021)].
- [40] ANSM et Amétycine : résumé des caractéristiques du produit (octobre 2019); 2019 [<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68915556&typedoc=R&ref=R0344549.htm> (accessed January 21, 2021)].
- [41] Lovasz S. Minimally invasive device for intravesical instillation by urological syringe adapter (MID-ii U.S.A.) for catheter-free instillation therapy of the bladder in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Inter J Urol* 2019;26:57–60.