

Session Mai 2018

REMERCIEMENTS

A Mes Chers Maîtres

Monsieur le Professeur Moulay Hassan FARJH,

Monsieur le Professeur Mohamed Jamal EL FASSI

Monsieur le Professeur Abdelhak KHALLOUK

Monsieur le Professeur Mohammed Fadl TAZI

Monsieur le Professeur Jalal Eddine EL AMMARI

Monsieur le Professeur Soufiane EL MELLAS

Monsieur le Professeur Mustapha AHSAINI

Je tiens à vous remercier très cordialement pour votre soutien et pour les efforts que vous n'avez cessé de déployer pour nous accompagner et nous garantir une qualité de formation tant sur le plan pratique que théorique. Vos qualités humaines et professionnelles, votre sens de responsabilité ainsi que votre rigueur scientifique ont toujours suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Pour tout cela, je vous serais éternellement reconnaissant et sincèrement respectueux.

A Mon rapporteur, Monsieur le Professeur Mohammed Fadl TAZI

Vous avez été à l'initiative de ce travail. Vos conseils précieux, votre encadrement permanent et vos qualités pédagogiques ont permis sa réalisation. Veuillez trouver dans ce mémoire, l'expression de ma plus grande estime, mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Mes parents,

Je vous remercie pour les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour notre formation et notre bien être. Nul mot ne saura exprimer l'immense amour que je porte pour vous et la gratitude que je vous témoigne. Puisse dieu le tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant notre chemin et afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A ma chère femme Zhour

Tu étais constamment une source de force et de motivation pour moi. Ton soutien et ta présence m'ont énormément aidé à me réaliser. Je tiens à te remercier et à t'exprimer mon grand amour et ma reconnaissance pour tous les sacrifices que tu fais pour notre petite famille. Que dieu préserve notre union et nous procure un bonheur infini et un avenir radieux,

A mon petit trésor, ma fille «Ines»

Tu as rempli notre vie d'amour et de bonheur. Ta présence est notre source de motivation pour tout ce que nous entreprenons. Puisse dieu le tout puissant nous aider à te garantir une vie joyeuse et un avenir prospère.

A mon Grand frère et ami Hicham, son adorable femme rania,

et leurs princesses Rim et Ghita

A mon petit et adorable frère Youssef

A Mes Beaux Parents

A Toute Ma Famille et Belle Famille.

Hommage de Vous dire combien je vous aime. Puisse le bon Dieu Vous garder en bonne santé et vous procurer bonheur, prospérité et jouissance.

A la mémoire de mes grands parents, mes oncles Hassan et Ahmed.

Que dieu le tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde et vous accueille dans son saint paradis.

Liste des abbréviations :

SDV : syndrome douloureux vésicale

CI : cystite interstitielle

ICA : interstitial cystitis association

NIH : national institutes of health

NIDDK : National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases

ICS : international continence society

ESSIC : European Society for the Study of IC/PBS

IASP : International Association for the Study of Pain

EAU : European Association of Urology

MAPP : The Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain

PC : Prostatite Chronique

SDPC : Syndrome douloureux pelvien chronique

SICJ : Society of Interstitial Cystitis of Japan

SVH : Syndrome de la vessie hypersensible

AUA : American Urological Association

ICIC : International Consultation on Interstitial Cystitis

GAG : Glycoaminoglycanes

MEC : Matrice extra-cellulaire

ATP : Adénosine triphosphate,

ACh : Acétylcholine

PG : Prostaglandines

NO : Oxyde nitrique

APF : Antiproliférative factor

PCR : Polymerase chain reaction

NB : Nanobactéries

TNF α : Tumor necrosis factor α

CRH : Corticotropin-releasing hormone

NF-kb : Nuclear factor-kappa B

EGF : Epidermal Growth Factor

HB-EGF : Heparin-binding EGF-like growth factor

NGF : Nerve growth factor

IgE : Immunoglobulines E

CRP : C-reactive protein

GP51 : Glycopeptide 51

IL : Interleukine

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

PSA : Prostate specific antigen

IRM : Imagerie par resonance magnétique

Cis : Carcinome in situ

IRS : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

PPS : Pentosan polysulfate

FDA : Food and Drug Administration

ICCTG : The ICSI Critical Care Trials Group

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AINS : Antiinflammatoires non stéroïdien

PEA : Palmitoyéthanolamide

ATB : Antibiotique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

TVNIM : Tumeur vésicale non infiltrant le muscle

RTX : Résinifératoxine

TB-A : Toxine botulique A

RTU : résection transurétrale

Nd -YAG : Laser au néodyme Yag

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

BSUG : British Society of Urogynaecology

Plan

INTRODUCTION	11
I. Rappel anatomique	13
A. Généralités	13
1. La situation	13
2. La forme	13
3. Les dimensions	13
4. La capacité	13
5. La structure	14
6. Configuration interne	18
B. Moyens de fixité	19
1. Le fascia vésical (ou tunique adventice)	19
2. Le fascia ombilico-prévésical	19
3. Les ligaments	19
4. Le diaphragme pelvien et le périnée	20
C. Rapports	20
1. Le corps vésical	20
2. Le fundus vésical (ou base vésicale)	21
3. L'apex vésical	22
4. Le col vésical	22
D. Vascularisation	22
1. Les artères	22
2. Les veines	22
3. Les lymphatiques	23
E. Neuroanatomie vésicale	27
II. Rappel histologique	31
III. Historique et évolution des définitions et des critères diagnostiques	36
IV. Epidémiologie	45
A. Incidence et prévalence	45
B. Données démographiques	46

C.	Facteurs familiaux	47
D.	Comorbidités	47
V.	Physiopathologie	48
A.	Théorie des glycosaminoglycanes	48
B.	Perméabilité épithéliale	49
C.	Théorie microbienne / infectieuse	50
D.	Mastocyte et théorie neuroendocrine	51
E.	Inflammation neurogène	53
F.	Hypoxie	54
G.	Interaction entre les facteurs pathogènes	54
VI.	Diagnostic	56
A.	Stratégie diagnostique	56
B.	Clinique	57
1.	Interrogatoire	57
2.	Examen clinique	59
3.	Catalogue mictionnel	59
4.	Questionnaires pour l'évaluation des symptômes	60
C.	Paraclinique	61
1.	Examens biologiques	61
2.	Biomarqueurs	62
3.	Bilan urodynamique	64
4.	Examens radiologiques	64
5.	La cystoscopie	65
6.	Biopsie / Anatomopathologie	71
7.	Test au potassium	72
8.	Test anesthésique	73
D.	Diagnostic différentiel	74
VII.	Traitement	76
A.	Mesures hygiéno-diététiques	76
1.	Éducation du patient	76
2.	Modification du régime	77

3. Mode de vie	78
B. Traitements oraux	79
1. Antidépresseurs	80
2. Antagonistes des récepteurs de l'histamine	81
3. Pentosan polysulfate de sodium (PPS)	81
4. Les antispasmodiques et les anticholinergiques	83
5. Anticonvulsants	84
6. Les antiinflammatoires	84
7. Analgésiques	86
8. Immunosuppeurs	88
9. L-Arginine	89
10. Prostaglandines.....	89
11. Suplatast tosilate (IPD-1151T)	89
12. Antibiotiques	90
13. Traitements Investigationnels	90
C. Injections sous cutanées	93
D. Instillations vésicales	93
1. DMSO (dimethylsulfoxyde)	94
2. Héparine	95
3. Pentosan polysulfate sodium	96
4. La chondroïtine sulfate	96
5. Hyaluronate de Sodium (Acide hyaluronique/hyaluronan)	97
6. Instillation du bacille de Calmette et Guérin (BCG)	98
7. Oxychlorosène sodique (Chlorpactin®)	99
8. Lidocaïne	99
9. Bupivacaine	100
10. Corticostéroïdes	100
11. Neurotoxines vanilloïdes	100
12. Oxybutynin chloride	101
13. Antibiotique	101
14. Disodium cromoglycate	101

15. Nitrate d'argent	101
16. Multithérapies (associations d'instillations)	102
17. Traitements expérimentaux	103
E. Injections intramurales	105
1. Toxine botulique A	105
2. Triamcinolone	106
3. Traitements expérimentaux	107
F. Oxygénothérapie hyperbare	107
G. Traitements chirurgicaux :	108
1. Ablation au Laser, électrocoagulation ou résection trans uréthrale (RTU) de la lésion de Hunner	108
2. Hydrodistension vésicale	108
3. Neuromodulation / Electrostimulation	110
4. Chirurgie invasive	112
5. Synthèse des recommandations actuelles pour le traitement du SDV/CI	114
CONCLUSION.....	120
RESUME.....	122
REFERENCES	125

INTRODUCTION

Le syndrome douloureux vésicale/cystite interstitielle (SDV/CI) est une cystopathie bénigne qui touche essentiellement la femme. Initialement connue sous le terme de cystite interstitielle, cette terminologie est nouvelle. Les définitions et les critères diagnostiques ont beaucoup évolués dans le temps et continuent à être sujette de modifications.

Sa physiopathologie est jusqu'à présent obscure. De nombreuses hypothèses étiologiques sont avancées.

Ce syndrome associe une douleur pelvienne chronique ressentie comme étant en rapport avec la vessie, à d'autres symptômes urinaires tels que l'urgenterie et la pollakiurie. Il convient d'écarter les différentes étiologies possibles pour retenir le diagnostic notamment le carcinome in situ et la tuberculose urogénitale. Des biomarqueurs sont à l'étude actuellement et s'avèrent prometteurs pour le diagnostic et la classification des SDV/CI.

Il est admis actuellement qu'il existe deux formes cliniques : une forme à lésion de hunner ou cystite interstitielle et une forme sans lésion de hunner.

En l'absence de traitement étiologique, plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées.

De nombreuses molécules sont à l'étude en traitement oral, injectable et en instillations et dont certaines sont prometteuse et pourraient apporter une aide à certains sous types de cette pathologie.

Nous revenons dans ce travail, à travers une large revue de la littérature, sur l'évolution des définitions et des critères diagnostiques dans le temps, les théories physiopathologiques et l'actualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette pathologie ainsi que les dernières recommandations des principales sociétés savantes.

I. Rappel anatomique (1) :

La vessie est un organe musculo-membraneux, intermédiaire aux uretères et à l'urètre, et dans lequel l'urine s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions.

A. Généralités :

1. La situation : (figures 1, 2)

La vessie, à l'état de vacuité, est pelvienne. Elle est située en arrière de la symphyse pubienne et du pubis. Lorsqu'elle se remplit, sa paroi supérieure ascensionne et déborde le bord supérieur de la symphyse pubienne.

Chez l'homme elle est en avant des vésicules séminales et du rectum et au-dessus de la prostate. Chez la femme, elle est en avant de l'utérus et du vagin, et au-dessus du diaphragme pelvien.

2. La forme (figure 3)

La vessie est piriforme. Elle comprend :

- un corps globuleux à l'état de réplétion, et aplati à l'état de vacuité, avec une face supérieure et deux faces inféro-latérales
- un apex antérieur
- une base postérieure (ou fundus)
- un col qui se continue par l'urètre.

3. Les dimensions

Vide, la vessie mesure environ 6 cm de longueur et 5 cm de largeur. Pleine, la vessie double ses dimensions.

4. La capacité

La compliance vésicale est importante et dépend essentiellement de sa face supérieure.

Chez l'adulte, la capacité anatomique maximale est de 2 à 3 litres alors que la capacité physiologique est d'environ 150 ml pour le premier besoin d'uriner (B1) et

de 300 ml pour le besoin normal (B2). La capacité vésicale est plus importante chez la femme que chez l'homme.

5. La structure

Vide, l'épaisseur de la paroi vésicale est de 8 à 15 mm; pleine, elle n'est plus que de 2 à 5 mm.

Elle est composée de :

- **La tunique externe** : comprend la tunique adventice ou fascia vésical inexistante sur la face supérieure, et la séreuse dépendante du péritoine qui adhère à la face supérieure vésicale.
- **La tunique moyenne ou detrusor urinae** : constituée de 3 couches de faisceaux musculaires lisses (longitudinal interne, circulaire moyenne, et longitudinale externe) formant un muscle plexiforme. Contient également du tissu conjonctif et des ganglions intramuraux.

L'augmentation du conjonctif (avec l'âge, l'infection chronique, la radiothérapie, ...) diminue la compliance de la vessie.

- **La tunique interne** : constituée de l'urothélium reposant sur une lamina propria.

Femme : coupe sagittale médiane

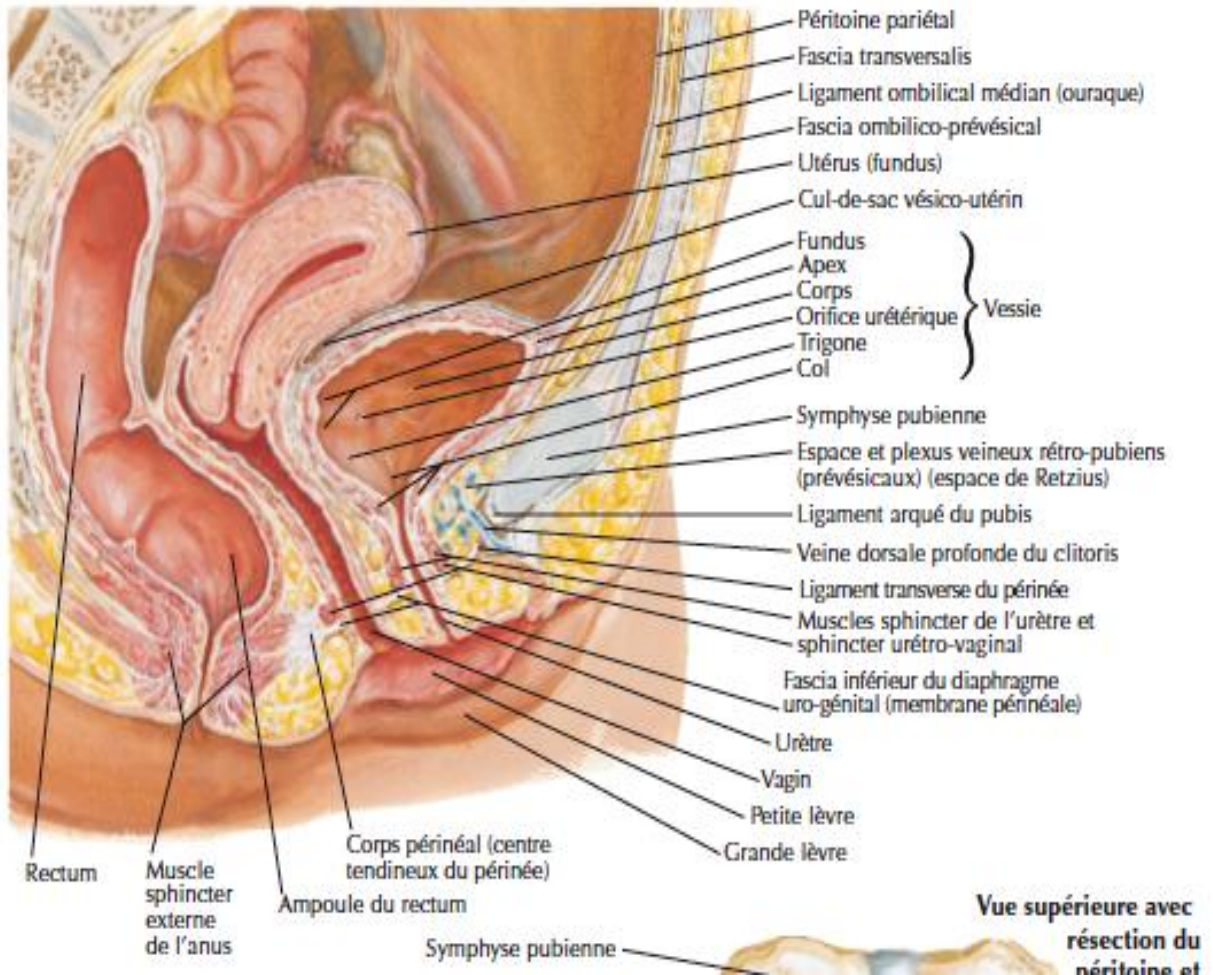


Figure 1 : situation et rapports de la vessie chez la femme (2)

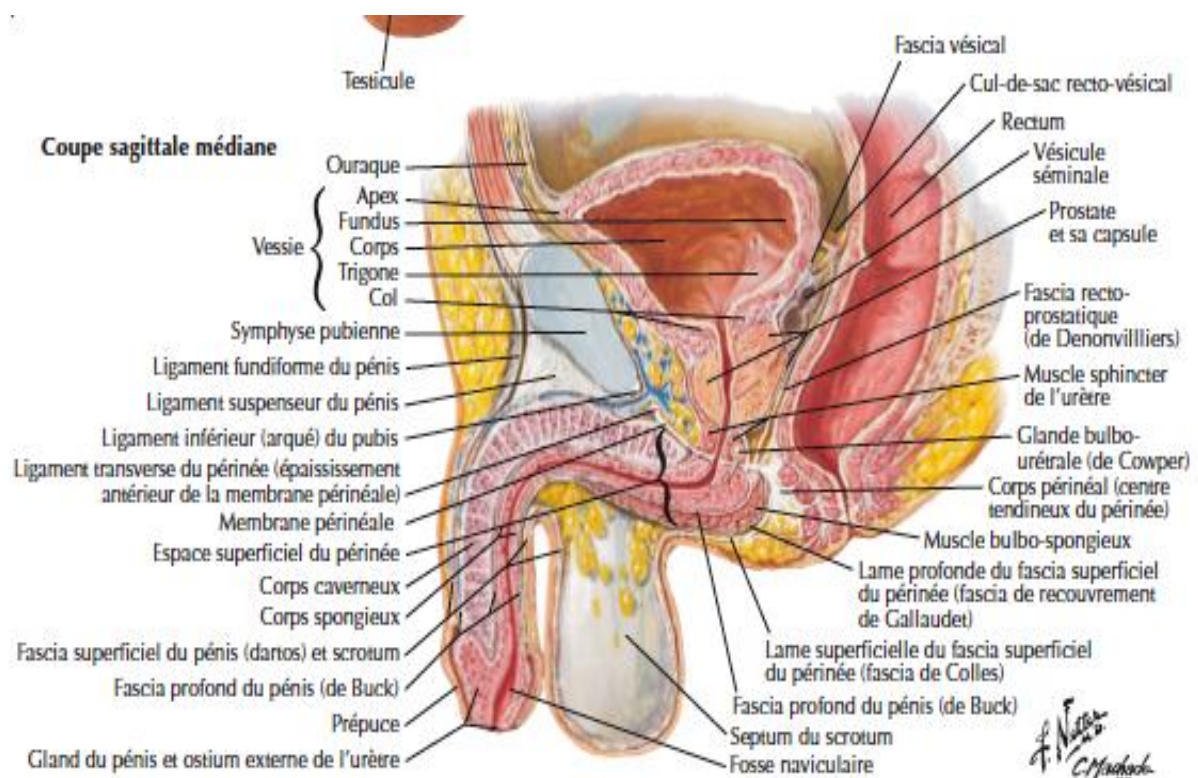


Figure 2 : situation et rapports de la vessie chez l'homme (2)

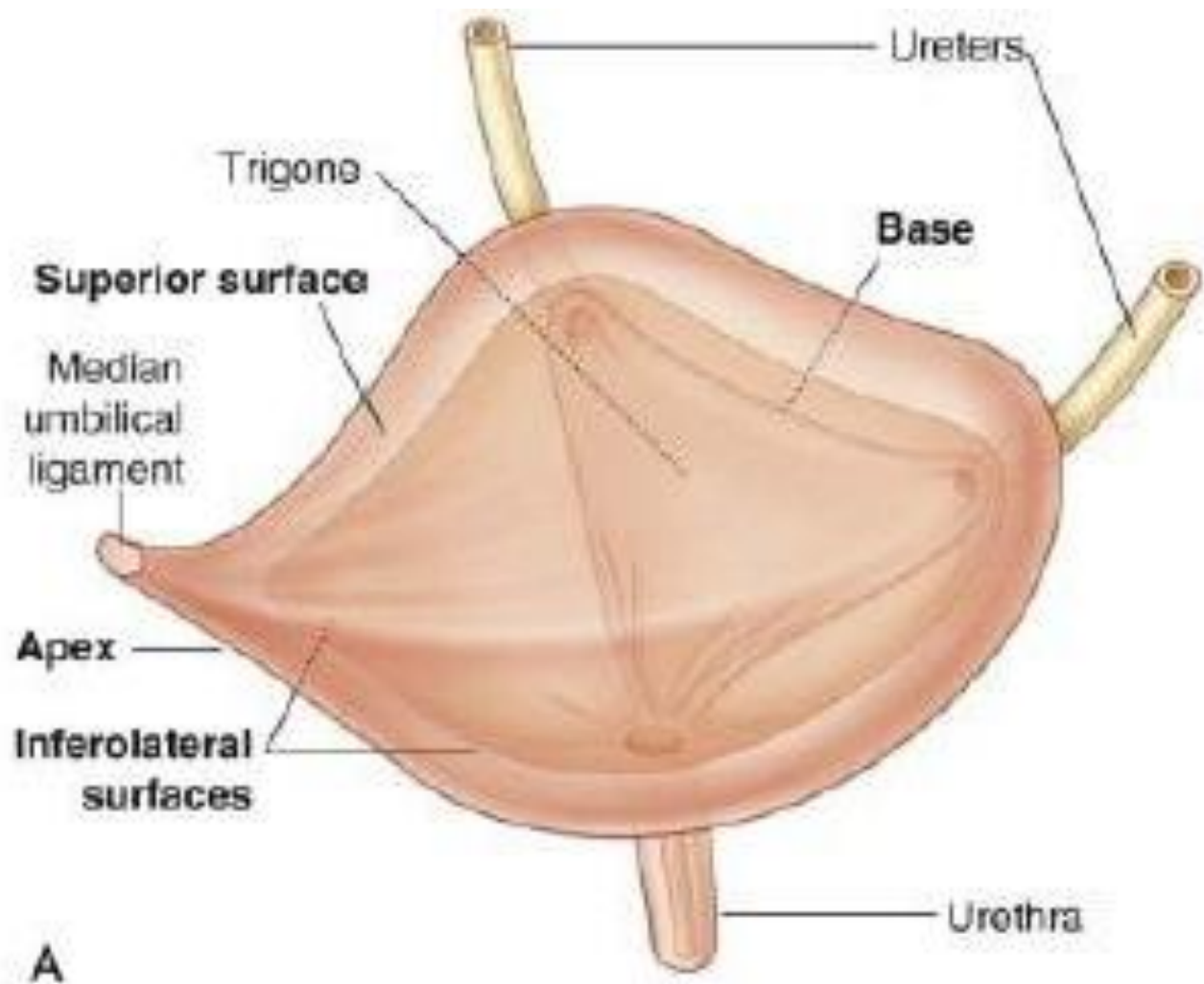


Figure 3 : illustration de la forme globale de la vessie (3)

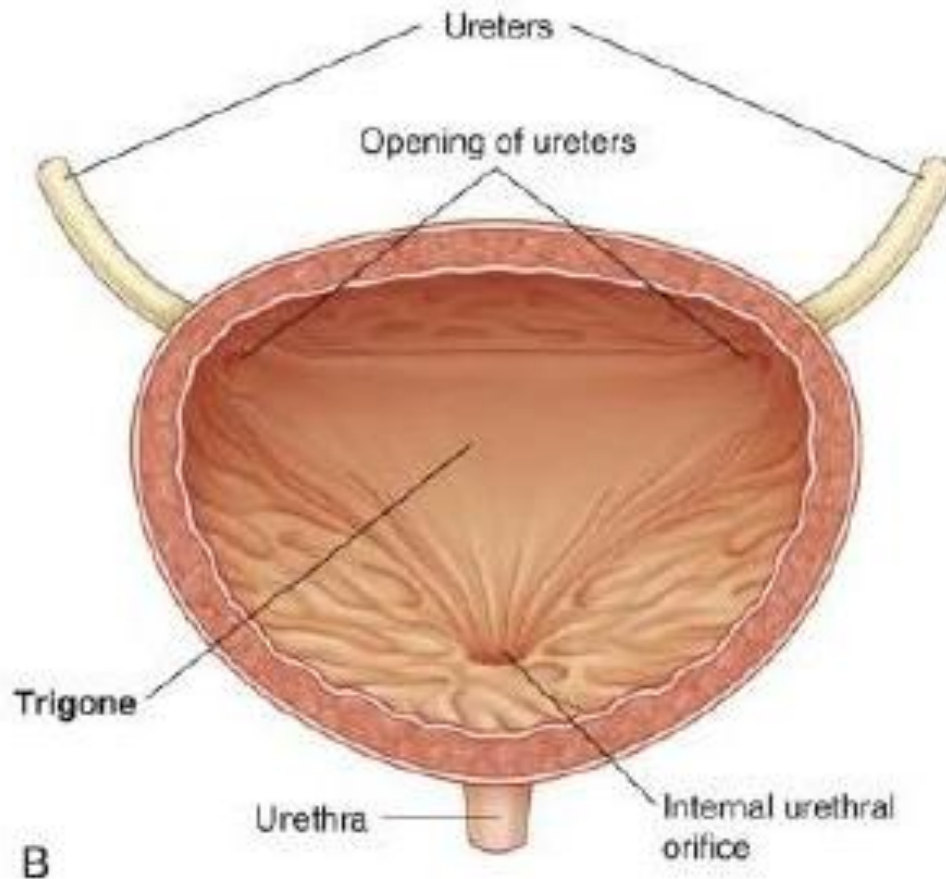


Figure 4 : configuration interne de la vessie (3)

6. Configuration interne : (figure 4)

À la cystoscopie, la paroi intérieure est régulière et lisse chez l'enfant. Elle présente chez l'adulte des saillies qui s'accroissent avec l'âge, pour donner chez le sujet âgé des colonnes qui s'anastomosent entre-elles. Le fundus vésical (ou base de la vessie) est subdivisé en deux régions :

- **Le trigone vésical** : qui revêt la forme d'un triangle limité par les ostiums interne de l'urètre et urétériques.

Les ostiums urétériques sont postérieurs et latéraux et ont l'aspect de petites fentes rouges. Ils sont situés à 2,5 cm environ l'un de l'autre et à 2 à 3 cm en arrière de l'ostium urétral interne. Entre ces deux orifices s'étend un pli transversal le pli interurétérique peu prononcé chez la femme.

L'ostium interne de l'urètre, est situé en avant et en bas. Il a la forme d'une fente transversale et constitue le point le plus déclive de la vessie. Chez l'homme, la lèvre postérieure présente parfois un repli muqueux, l'uvule vésicale, qui disparaît lorsque la vessie est distendue.

- **La fosse rétrotrigonale** : (ancien bas fond vésical) située en arrière du pli interurétérique et dont la profondeur s'accroît avec l'âge.

B. Moyens de fixité :

La vessie est bien maintenue, à l'exception de sa face supérieure, par des fascias, des ligaments, le diaphragme pelvien et le périnée.

1. Le fascia vésical (ou tunique adventice)

Il recouvre les faces inféro-latérales et la base de la vessie. Sa partie fundique (fascia rétrovésical) contient chez la femme l'uretère terminal, chez l'homme les glandes séminales, les ampoules des conduits déférents et l'uretère terminal.

2. Le fascia ombilico-prévésical :

Il a la forme d'un demi-cornet à concavité postérieure. Ses bords supérieurs contiennent les ligaments ombilicaux médiaux et les artères ombilicales.

Il forme la limite interne des espaces rétropubiens en avant et paravésicaux latéralement.

3. Les ligaments :

a. Le ligament ombilical médian :

Vestige de l'ouraque, il est tendu de l'apex vésical à l'anneau ombilical. C'est un cordon fibreux de 2 mm de diamètre et de 12 cm de longueur.

b. Les ligaments vésicaux antérieurs :

Ils sont dénommés ligament pubo-vésical chez la femme, et ligament pubo-prostatique chez l'homme. Ils naissent de la face postérieure du pubis et se terminent sur le col vésical chez la femme, sur le col vésical et sur la prostate chez

l'homme.

Chaque ligament est traversé par une veine dorsale profonde du pénis ou du clitoris.

c. Les ligaments vésicaux latéraux :

Ils se détachent des faces inféro-latérales de la vessie et sont organisés autour des artères vésicales supérieures. Chez l'homme, ils se perdent, en arrière, sur le fascia pelvien pariétal. Chez la femme, ils rejoignent le fascia pelvien pariétal et les paracervix.

d. Les ligaments génito-sacraux chez l'homme.

Tendus du fascia rétrovésical au sacrum et au rectum. Leurs parties médiales contiennent les muscles recto-vésicaux.

e. Les ligaments vésico-utérins chez la femme.

Tendus de la base vésicale à la partie supravaginale du col utérin.

4. Le diaphragme pelvien et le périnée

Ils constituent les moyens de fixité les plus importants.

Chez l'homme, le muscle pubo-prostatique et le périnée maintiennent efficacement la prostate qui soutient la vessie.

Chez la femme, la vessie repose sur le vagin qui est solidement soutenu au niveau de sa face postérieure par le muscle pubo-vaginal et le périnée.

C. Rapports (figures 1 et 2):

1. Le corps vésical :

a. La face supérieure :

Elle est recouverte par le péritoine et répond aux anses intestinales, au côlon sigmoïde et, chez la femme, au corps utérin. Entre la face supérieure de la vessie et la paroi pelvienne, le péritoine déprimé forme les fosses paravésicales, plus profondes lorsque la vessie est pleine. La fosse paravésicale droite peut répondre au

caecum et à l'appendice vermiforme.

b. Les faces inféro-latérales :

Elles sont recouvertes du fascia ombilico-prévésical et répondent à la paroi pelvienne par l'intermédiaire des espaces rétropubien en avant et paravésical latéralement.

Les faces latérales sont en rapport avec les muscles élévateur de l'anus et obturateur recouverts du fascia pelvien pariétal sur lequel cheminent le nerf et les vaisseaux obturateurs.

2. Le fundus vésical (ou base vésicale) :

Incliné en bas et en avant, est recouvert du fascia rétrovésical et marqué par l'abouchement des uretères qui délimite deux parties, trigonale, en bas, et rétrotrigonale, en haut.

- Chez l'homme :

- La partie rétrotrigonale répond aux conduits déférent et au fundus des glandes séminales. Le péritoine vésical qui les recouvre se réfléchit sur le rectum en formant le cul-de-sac recto-vésical (de Douglas).
- La partie trigonale répond aux glandes séminales, et aux ampoules des conduits déférents. Le septum recto-vésical sépare ces organes du rectum

- Chez la femme Le péritoine se réfléchit à la limite supérieure du fundus sur l'utérus en formant le cul-de-sac vésico-utérin.

- La partie rétrotrigonale répond à la partie supravaginale du col utérin par l'intermédiaire du septum vésico-utérin.
- La partie trigonale répond à la paroi vaginale antérieure que sépare le septum vésico-vaginal. Le trigone vaginal est en regard du trigone vésical. Les uretères traversent les parties latérales et supérieures du

septum vésico-vaginal.

3. L'apex vésical :

Il se prolonge par le ligament ombilical médian qui détermine sous le péritoine le pli ombilical médian.

4. Le col vésical :

Il est entouré chez l'homme par la prostate à laquelle il est uni par du tissu conjonctif. Chez la femme, il répond latéralement au muscle pubo-vaginal.

D. Vascularisation :

1. Les artères (figure 5 et 6)

- **Les artères vésicales supérieures** : Au nombre de 1 à 4, naissent de l'artère ombilicale et irriguent les parois supérieure et latérale du corps de la vessie.
- Chez l'homme, l'**artère vésicale inférieure**, branche de l'iliaque interne ou de l'artère glutéale inférieure, irrigue les parties inférieures du corps et de la base, ainsi que le col vésical et l'**artère du conduit déférent**, branche de l'artère ombilicale ou de l'iliaque interne, irrigue la partie supérieure de la base.
- Chez la femme, l'**artère utérine** irrigue, par ses branches vésico-vaginales et cervico-vaginales, la partie supérieure de la base et du col de la vessie.
- **Les artères pudendale interne, obturatrice et vaginales** participent à la vascularisation de la partie inférieure de la vessie.

2. Les veines (figure 7)

- **Le réseau veineux sous-muqueux**, plus important au niveau de la base vésicale, forme un plexus trigonal qui se prolonge par un tissu pseudo-érectile cervical.
- **Les veines des parois vésicales** se jettent dans un riche réseau périvésical

qui rejoint:

- en avant, le plexus rétropubien qui se draine lui même dans les veines pudendales internes et parfois dans les veines obturatrices ;
- latéralement, les plexus vésicaux qui se drainent par les veines vésicales dans les veines iliaques internes.

3. Les lymphatiques

Les collecteurs lymphatiques sont souvent interrompus par les lymphonoeuds paravésicaux, latéro-vésicaux et rétrovésicaux.

Ils se drainent dans les lymphonoeuds iliaques externes médiaux, obturateurs, iliaques internes et interiliaques.

Chez l'homme, des lymphatiques du col et du trigone se rendent aussi dans les lymphonoeuds sacraux.

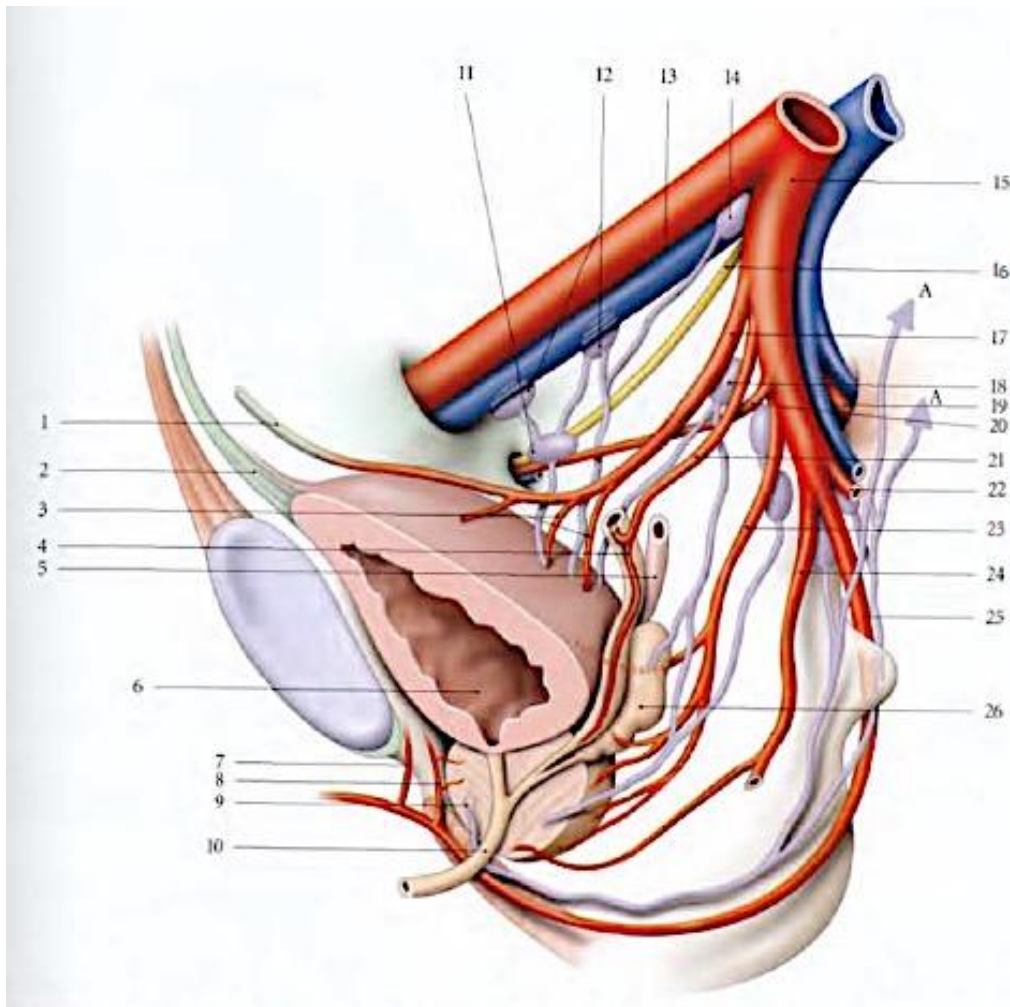


Figure 5 : vascularisation artérielle et lymphatique de la vessie chez l'homme- vue médiale et postérieure (1)

A.vers les lymphonoeuds sacraux

1. ligament ombilical médial
2. ligament ombilical médian
3. artères vésicales supérieures
4. conduit déférent
5. Urètre
6. Vessie
7. artère rétrosymphysaire
8. artère vésicale antérieure
9. prostate
10. Urètre
11. Lymphonoeud obturateur
12. lymphonoeuds iliaques externes médiaux
13. Artère et veine iliaques externes
14. Lymphonoeud interiliaque
15. Artère et veine iliaques internes
16. Nerf obturateur
17. Artère ombilicale
18. lymphonoeuds iliaques internes
19. Artère et veine glutéales supérieures
20. Artère obturatrice
21. Artère du conduit déférent
22. Artère et veine glutéales inférieures
23. Artère vésicale inférieure
24. Artère rectale moyenne
25. Artère pudendale interne
26. Glande séminale

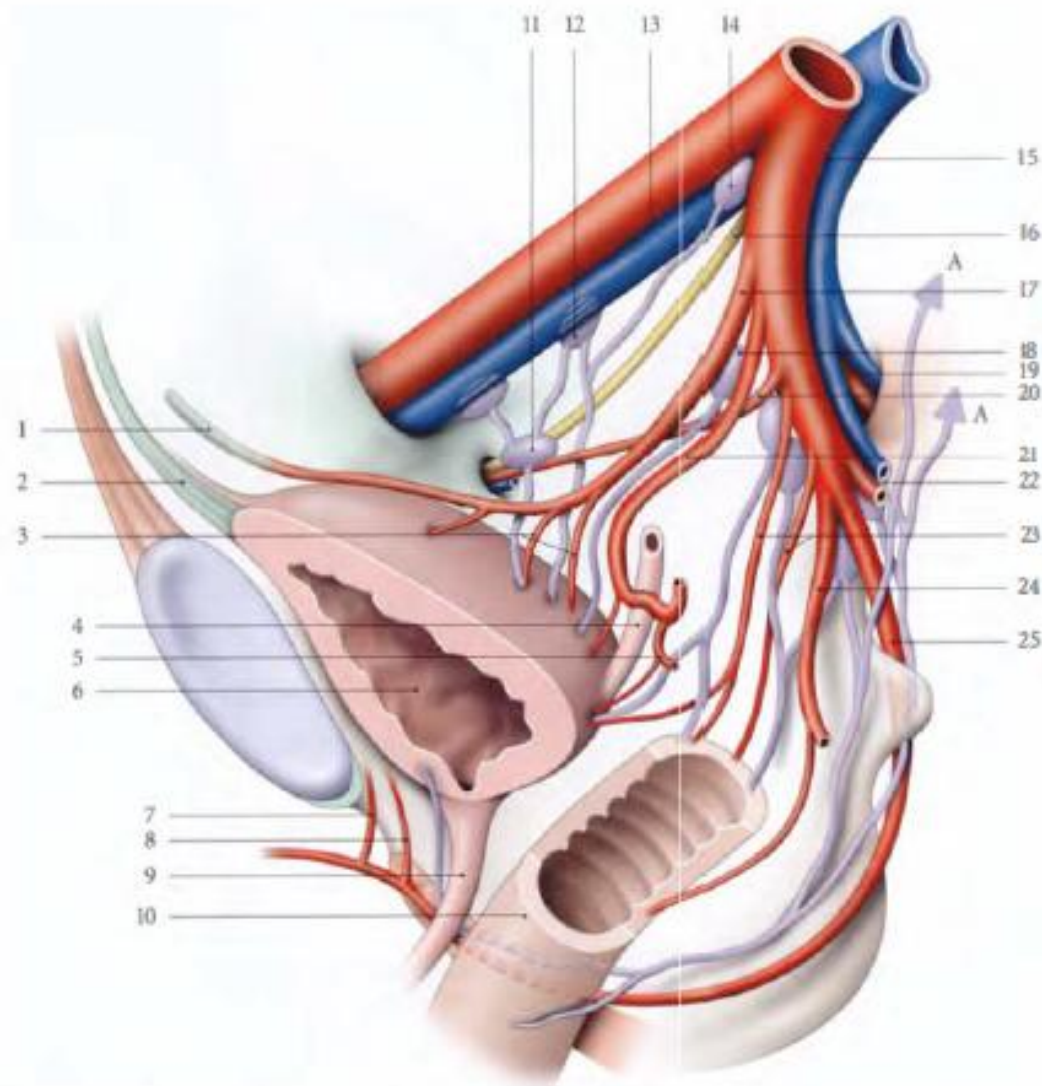


Figure 6 : vascularisation artérielle et lymphatique de la vessie chez la femme – vue médiale et postérieure (1)

A.vers les lymphonoeuds sacraux

1. ligament ombilical médial 2. ligament ombilical médian 3. artères vésicales supérieures
 4. Uretère 5. Artère vésico-vaginale 6. Vessie 7. artère rétrosymphysaire 8. artère
 vésicale antérieure 9. Urètre 10. Vagin 11. Lymphonoeud obturateur 12. lymphonoeud
 iliaque externe médial 13. Artère et veine iliaques externes 14. Lymphonoeud interiliaque
 15. Artère et veine iliaques internes 16. Nerf obturateur 17. Artère ombilicale
 18. lymphonoeuds iliaques internes 19. Artère et veine glutéales supérieures 20. Artère
 obturatrice 21. Artère utérine 22. Artère et veine glutéales inférieures 23. Artères
 vaginales 24. Artère rectale moyenne 25. Artère pudendale interne

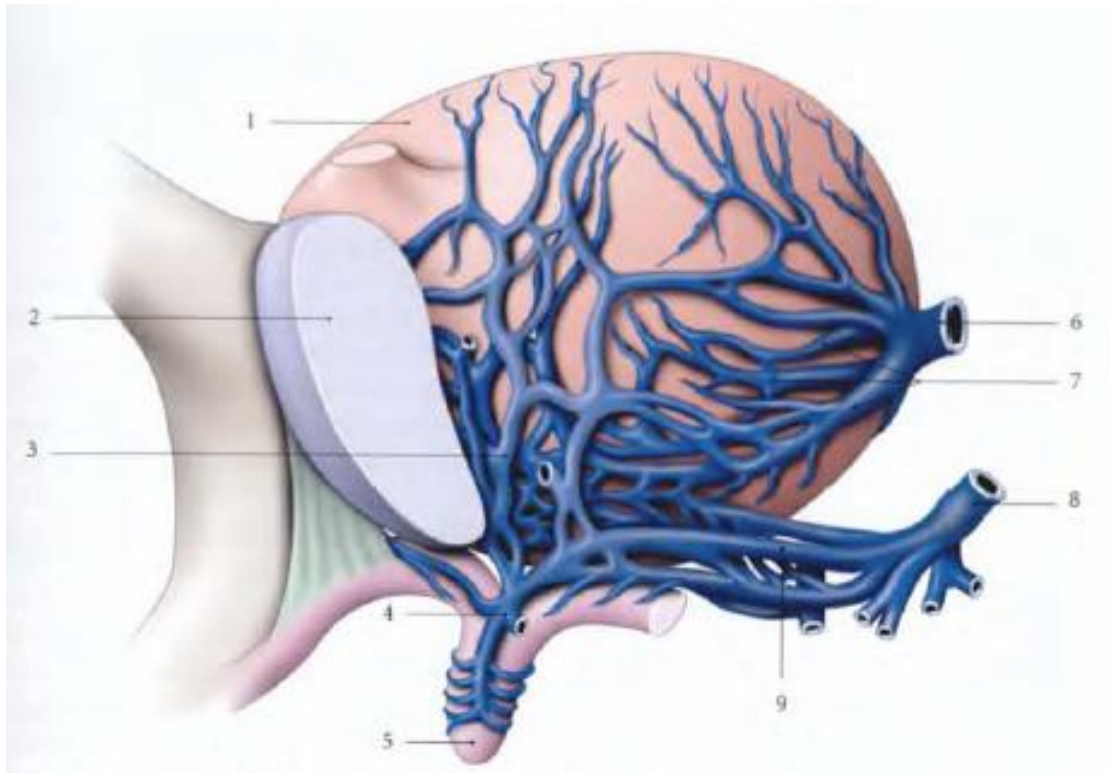


Figure 7 : drainage veineux de la vessie – vue antéro latérale (1)

1. vessie 2. Symphyse pubienne 3. Plexus veineux rétropubien 4. Veine dorsale profonde du clitoris 5. clitoris 6. Veine vésicale 7. Plexus veineux vésical 8. Veine pudendale interne 9. branches de la veine pudendale interne

E. Neuroanatomie vésicale :

- Innervation sensitive :

La vessie est sensible à la distension. La sensibilité proprioceptive, captée par des mécanorécepteurs musculaires et transmise par des fibres myélinisées A delta intervient comme un stimulus naturel du réflexe mictionnel. Alors que la sensibilité extéroceptive est transmise par des fibres C non myélinisées qui transmettent des informations sur la douleur et la température.

La plupart des neurones sensitifs gagnent la moelle sacrée par l'intermédiaire des nerfs érecteurs ou des nerfs honteux internes, seuls la sensibilité extéroceptive de la région du trigone gagne la moelle lombaire par les nerfs hypogastriques.

On connaît assez mal les voies sensibles ascendantes dans la moelle et le tronc cérébral, mais il semble que la voie extralemniscale dans le cordon latéral soit fonctionnellement plus importante que la voie lemniscale dans le cordon postérieur.

Après un ultime relais dans les noyaux du thalamus, les neurones sensitifs se projettent sur le cortex pariétal controlatéral.

- Innervation motrice somatique :

○ Centres et voies centrales :

Au niveau de la moelle épinière, le centre somatique sacré se situe dans le noyau d'Onuf, plus précisément la corne antérieure de S2 à S4.

Au niveau du tronc Cérébral, deux centres ont été identifiés : un centre médian, dont la stimulation reproduit une miction réflexe, et un centre latéral dont la stimulation induit une forte contraction sphinctérienne et périnéale.

Le centre cérébral du contrôle volontaire est l'aire somatomotrice, située dans le gyrus précentral. Le faisceau pyramidal croisé relie ces centres entre eux.

○ Voies périphériques :

Du plexus honteux, constitué par l'union des deuxième, troisième et

quatrième racines sacrées, émanent les nerfs de l'élévateur de l'anus (S3 et S4), du muscle sacrococcygien (S4) et le nerf pudendal (S2, S3, S4) qui quitte le bassin et y revient, après avoir contourné l'épine sciatique, il longe ensuite la paroi latérale de la fosse ischiorectale, dans un dédoublement de l'aponévrose recouvrant le muscle obturateur interne, le canal d'Alcock, au contact du prolongement falciforme du ligament sacrotubéral [4]

- Innervation motrice végétative :

○ Centres et voies centrales :

Les corps cellulaires occupent la corne latérale de la moelle de D11 à L2 pour le sympathique, et de S2 à S4 pour le parasympathique.

Les centres supra médullaires exercent, du diencéphale au tronc cérébral, des influences alternativement facilitatrices et inhibitrices sur le détrusor.

Les centres corticaux et sous-corticaux interviennent dans le contrôle volontaire ou semi-volontaire du réflexe mictionnel. Ces centres sont reliés entre eux par le réseau multisynaptique du faisceau extrapyramidal qui descend dans les cordons latéraux de la moelle.

○ Voies périphériques :

La voie motrice périphérique est formée par la succession d'au moins deux neurones articulés dans un ganglion relais.

Classiquement, chaque système possède son propre ganglion, près de la moelle pour le sympathique et près des viscères pour le parasympathique. Les neurones sympathiques font synapse dans le plexus hypogastrique supérieur et forment les nerfs hypogastriques, alors que les neurones parasympathiques forment les nerfs pelviens (ou érecteurs) et font synapse dans le ganglion hypogastrique inférieur au contact de la vessie.

- Le système nerveux intrinsèque :

Il regroupe toutes les structures nerveuses situées au contact ou dans la paroi même de la vessie. Son organisation est très complexe. Il existe des contacts périphériques entre le sympathique et le parasympathique au sein des ganglions et notamment dans le plexus hypogastrique inférieur qui permettent un ultime contrôle mutuel des deux systèmes en aval des centres médullaires.

Des terminaisons sympathiques et parasympathiques sont retrouvées en tout point de la vessie et de l'urètre, mais leur densité et leur nature sont très différentes selon les régions :

- Le dôme et la base sont richement innervés, en rapport avec une innervation individuelle des cellules lisses ; il s'agit presque exclusivement de terminaisons cholinergiques.
- Le col et surtout l'urètre sont principalement innervés par des terminaisons adrénérgiques et pauvrement innervés par des terminaisons cholinergiques.

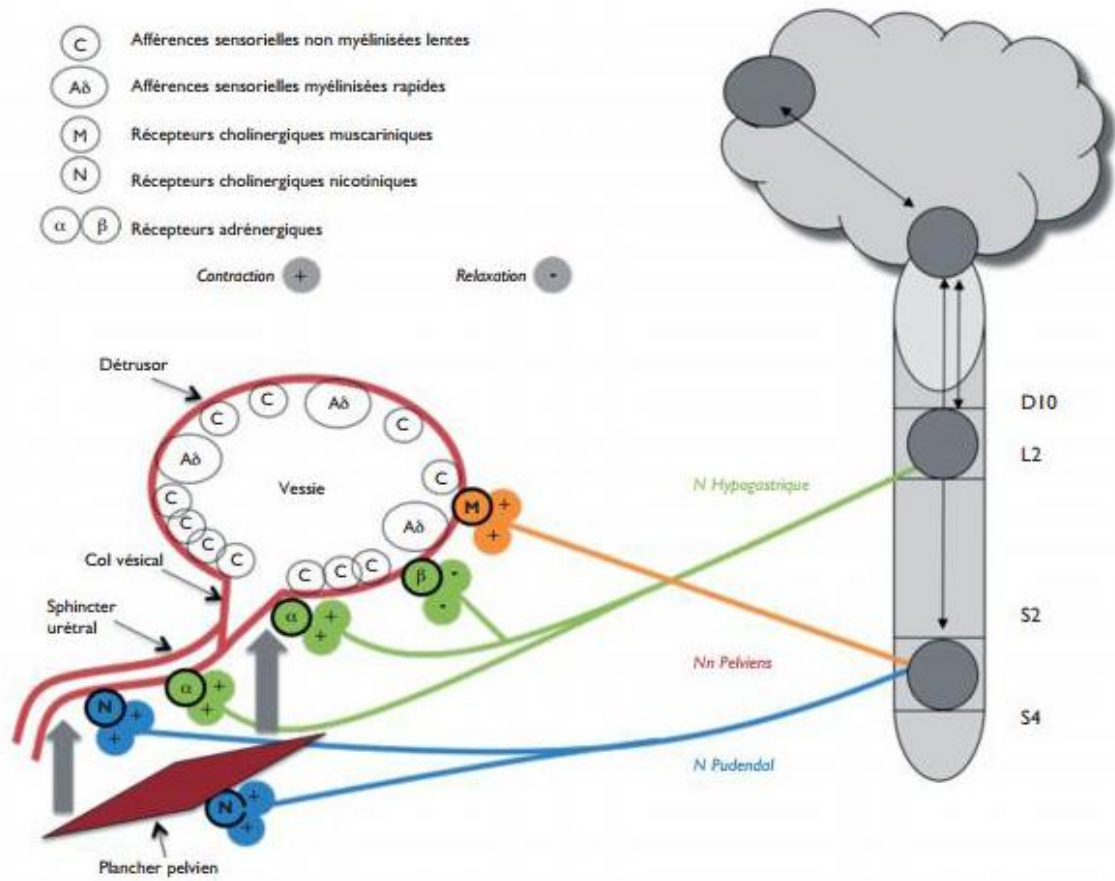


Figure 8 : schématisation de la neuroanatomie vésicale (5)

II. Rappel histologique (6,7):

La paroi vésicale est composée de 3 couches de dedans en dehors :

- La muqueuse qui comprend l'urothélium et la lamina propria
- La muscularis propria,
- L'adventice couverte d'une séreuse (péritoine) au dôme vésicale

Urothélium :

Anciennement appelé épithélium transitionnel, il est composé de 5 à 7 couches cellulaires épaisses lorsque la vessie est contractée et de 2 à 3 cellules épaisses lorsqu'elle est distendue.

Il est composé de 3 parties :

- L'urothélium superficiel composé d'une couche unique de cellules parapluies, qui sont de grandes cellules elliptiques avec un cytoplasme éosinophile abondant et souvent une binucléation ou des nucléoles proéminents. Chaque cellule parapluie recouvre plusieurs cellules sous-jacentes. Elles deviennent discrètes lorsque la vessie est distendue.

Elles contiennent une membrane unitaire tri laminaire asymétrique composée de deux couches denses d'épaisseur inégale et d'une couche centrale claire, et de plaques apicales contenant des uroplakines. Elles sont tapissées à leur partie apicale par une membrane plasmique essentiellement constituée de glycosaminoglycanes.

- L'urothélium intermédiaire composé de cellules cuboïdes à cylindriques avec des limites bien définies et un cytoplasme amphophile riche en glycogène. Les noyaux sont régulièrement disposés, ovoïdes avec un grand axe perpendiculaire à la surface, la chromatine est finement granulaire, elles comportent de petits nucléoles, et habituellement pas de figures mitotiques.

- La partie basale composée de cellules plus cylindriques, qui peuvent devenir plates lorsque la paroi de la vessie est étirée, certaines ont des stries nucléaires longitudinales. Elles reposent sur la lame basale.

Lamina propria:

Ou chorion est située entre la membrane basale de la muqueuse et la muscularis propria et contient principalement du tissu conjonctif lâche, des nerfs, des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques

Son épaisseur est variable à différents endroits de la vessie : elle est plus épaisse au dôme (1,0–3,1 μm) et plus mince au niveau du trigone (0,5–1,6 μm)

La lamina propria contient une couche irrégulière et discontinue de fibres musculaires lisses appelées muscularis mucosae qui est habituellement associée à des artères et des veines de taille intermédiaire, cette couche est continue et bien développée uniquement dans 5% des vessies.

Le tissu adipeux est souvent présent dans la lamina propria profonde, habituellement sous la forme de petits agrégats localisés, et est contigu à la graisse de la couche muscularis propria

Muscularis propria:

Également appelée "muscle profond" ou "muscle detrusor", constitue la majeure partie de la paroi vésicale et se compose de trois couches de faisceaux musculaires lisses qui se contractent pendant la miction :

- une couche longitudinale interne,
- une couche circulaire moyenne
- et une couche longitudinale externe.

Elle peut également contenir du tissu adipeux entre les faisceaux musculaires et des paraganglions.

Les couches musculaires sont distinctes essentiellement près du col de la vessie, dans les zones restantes, les couches longitudinales et circulaires se mélangent librement sans orientation définie.

L'Adventice:

Correspond au tissu adipeux entourant le détrusor, tapissé d'un revêtement mésothélial (réflexion péritonéale) au niveau du dôme et de la face postérieure de la vessie. Cette couche extérieure se compose de graisse, de tissu fibreux et de vaisseaux sanguins.

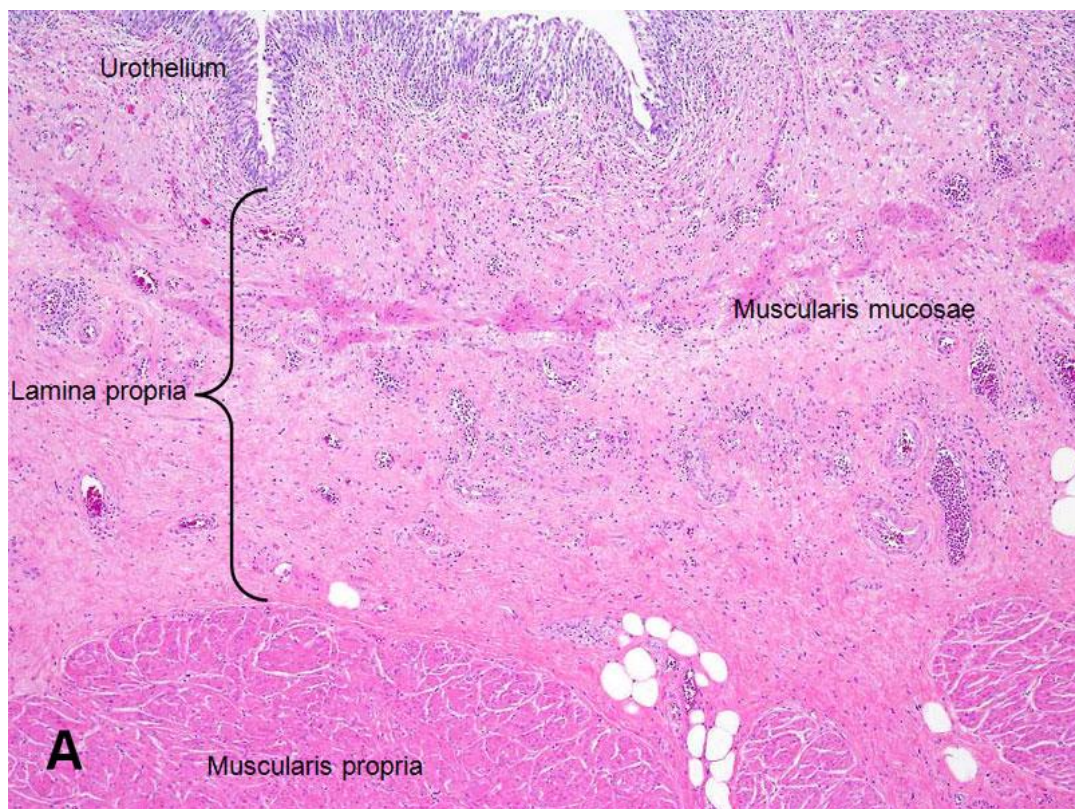


Figure 9 : histologie de la vessie (6)

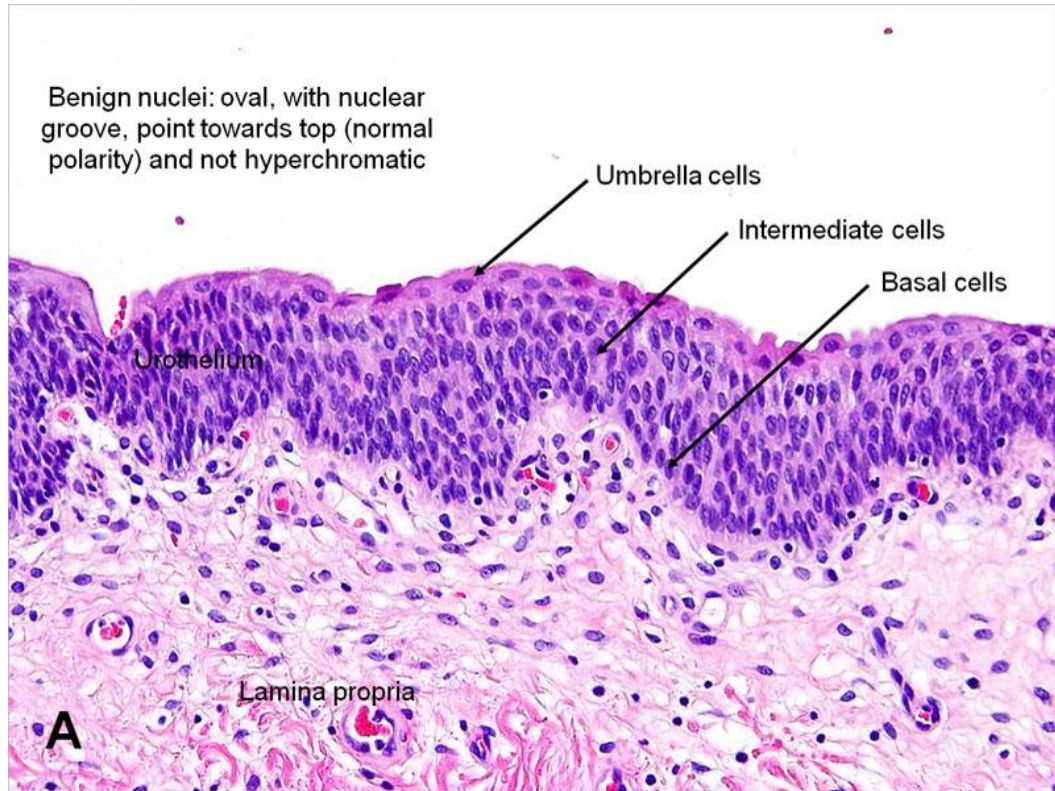


Figure 10 : coupe histologique de la muqueuse vésicale (6)

III. Historique et évolution des définitions et des critères diagnostiques : (8–10)

La première description du terme cystite interstitielle a été faite par Samuel Gross en 1876 dans son traité « A Practical Treatise on the Diseases, Injuries and Malformations of the Urinary Bladder, the Prostate Gland and the Urethra » (11)

2 ans plus tard, en 1878, le terme cystite interstitielle réapparaît dans le livre de J.C. Skene à propos des pathologies de l'urètre féminin et de la vessie. Il décrit cette pathologie comme une inflammation intramurale interstitielle de la paroi vésicale. (12)

En 1907, Maximilian Nitze lui attribue le terme de cystitis parenchymatosa.

Guy Leroy Hunner, un gynécologue de Boston, décrit en 1914 la forme ulcéreuse chez des femmes présentant des douleurs vésicales associées à des urgences mictionnelles. Cette description popularise la cystite interstitielle. (13)

Alors qu'il y avait beaucoup de publications sur ce trouble en anglais, français et allemand en cette période, c'est qu'en 1949 que John R. Hand publia le premier article très complet sur le sujet avec un rapport de 223 cas (204 femmes et 19 hommes). (14)

En 1951, J.P. Bourque utilise pour la première fois le terme «vessie douloureuse». Il emploie ce terme pour désigner tous les troubles causant des douleurs dans la vessie, y compris les cystites interstitielles.

En 1978, Anthony Walsh a consacré tout un chapitre à la cystite interstitielle dans son livre l'urologie de Campbell (15). Walsh a estimé que le terme d'ulcère de Hunner devrait être abandonné car il est trompeur et son absence à la cystoscopie fait rater le diagnostic chez de nombreux cas réels. Walsh semble être le premier à décrire les points rouges ponctués à la cystoscopie comme des «glomérulations», mais s'interroge sur leur spécificité puisqu'elles ont été observées dans d'autres

pathologies. Cependant, malgré les doutes, les glomérulations ont continué à être considérées comme pathognomonique de la cystite interstitielle jusqu'au milieu des années 1990, lorsque leur valeur diagnostique a été remise en question une fois de plus. Walsh a décrit la cystite interstitielle comme "une vessie irritable chez un patient irritable"

Toujours en 1978, Messing et Stamey (16) ont rapporté de façon très détaillée une revue rétrospective de 52 patients atteints de CI et ont estimé que la majorité des patients ne présentaient pas un ulcère de Hunner. Comme Walsh, ils ont considéré que l'ulcère de hunner n'est pas essentiel au diagnostic et que cette association historique a fait sous diagnostiqué et traité plusieurs patients pendant plusieurs décennies.

Aux USA en 1984 est créée l'association de patients atteints de cystite interstitielle, l'ICA (Interstitial Cystitis Association), visant à populariser et à vulgariser cette pathologie auprès du grand public et dans le milieu médical.

En 1987, Fall et ses collègues ont décrit la cystite interstitielle comme un «syndrome hétérogène». Ils ont observé des différences cliniques marquées entre la cystite ulcéreuse et la cystite interstitielle non ulcéreuse et ont signalés que: «Ces deux conditions semblent représenter des entités distinctes et devraient être évaluées séparément dans des études cliniques» (17)

Toujours en 1987, la conférence de consensus des Instituts Nationaux de Santé américains (NIH) (National Institutes of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIDDK)) établit des critères diagnostiques cliniques et cystoscopiques de la cystite interstitielle. (18)

Cependant ces critères vont s'avérer trop exhaustifs par la suite. Leur application excluait 60% des patients atteints de cette pathologie. (19) Par conséquent ils ne sont plus utilisés. Nous les rappelons tout de même à titre

indicatif. (tableau 1)

Tableau 1. Critères 1988 – NIH pour le diagnostic de la cystite interstitielle .

(2 critères positifs pour l'inclusion)

Les critères d'inclusion
Critères cliniques • douleurs au remplissage de la vessie et soulagées par la vidange vésicale • douleurs pelviennes, vaginales, périméales, abdominales • impériosités mictionnelles Critères cystoscopiques • Pétéchies diffuses (> 10 par quadrant) dans au moins 3 quadrants. • ulcère de Hunner.
Les critères d'exclusion
Critères cliniques • patient de moins de 18 ans • symptômes depuis moins de 9 mois • pollakiurie diurne < 8 • pollakiurie nocturne < 2 Critères paracliniques : • diagnostic de cystite bactérienne ou de prostatite dans les trois mois • Tumeurs vésicales • Traitement par cyclophosphamide, cystite chimique, tuberculeuse ou radique • cancer utérin, cervical, vaginal ou urétral de < 5 ans • présence d'un calcul dans la vessie ou le bas uretère • diverticule de l'urètre • Herpès actif, infection génitale • apparition de symptômes soulagés par les antimicrobiens, les anticholinergiques ou les antispasmodiques • capacité vésicale > 350 (sans anesthésie) • Absence d'urgence mictionnelle avant 150cc d'eau au remplissage vésical (30 – 100ml/mn) • présence de contractions vésicales involontaires en cystomanométrie

Bien que le terme de vessie douloureuse ait existé depuis le début des années 50, il n'a été introduit dans la terminologie standard qu'en 2002 par l'International Continence Society (ICS), le définissant comme «la plainte d'une douleur sus-pubienne liée au remplissage de la vessie, accompagnée d'autres symptômes tels que l'augmentation de la fréquence urinaire diurne et nocturne, en l'absence d'infection urinaire avérée ou d'autres pathologies évidentes». L'ICS a réservé le terme de cystite interstitielle aux patients présentant des «caractéristiques cystoscopiques et histologiques typiques». Cependant, l'ICS n'a malheureusement pas précisé exactement quelles étaient ces caractéristiques typiques. Cela a conduit à l'utilisation du terme combiné CI/SDV, en raison du fait que la définition de l'ICS ne facilitait pas le diagnostic car les médecins avaient du mal à comprendre ce que la distinction était censée être entre CI et SDV, en particulier dans les pays où il n'est pas d'usage d'effectuer une cystoscopie et / ou une biopsie chez tous les patients.

J. Warren a montré que cette définition du SDV n'avait qu'une sensibilité de 64%. (20)

En 2006, la Société Européenne pour l'Etude du SDV/CI (ESSIC) a conçu un système de classification en sous types selon les résultats de la cystoscopie et de la biopsie et a fait polémique en annonçant qu'elle préférait utiliser le nom du syndrome de la douleur vésicale (SDV) tiré de la taxonomie de la douleur urogénitale (classification) de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), une taxonomie qui avait déjà été utilisée dans les recommandations de l'EAU pour la douleur pelvienne chronique.

La définition de l'ESSIC en 2008 était la suivante (21) : le SDV désigne précisément une douleur pelvienne, une pression, ou un inconfort chronique (évoluant depuis plus de 6 mois) perçus comme étant en relation avec la vessie et accompagnée par au moins un des symptômes urinaires tels que la pollakiurie ou

une envie mictionnelle permanente. Tous les symptômes associés doivent être recherchés et les autres diagnostics différentiels doivent être exclus. Une classification du SDV pourrait être effectuée selon les résultats de la cystoscopie avec hydrodistension et les résultats anatomopathologiques des biopsies vésicales. La présence de symptômes d'autres organes ainsi que les symptômes cognitifs, comportementaux, émotionnels et sexuels doivent être abordés. (21)

En 2008, le NIDDK a lancé un programme de recherche multicentrique intitulé «L'approche multidisciplinaire de l'étude de la douleur pelvienne chronique» (MAPP) (22). Ce projet de recherche est destiné à étudier à la fois le SDV/CI et la prostatite chronique/syndrome douloureux pelvien chronique (PC/SDPC) dans un cadre systémique plus large, explorant plus en détail les relations et les chevauchements avec des troubles qui coexistent souvent : fibromyalgie, syndrome du côlon irritable, fatigue chronique et vulvodynie, et se demander si ces troubles associés peuvent fournir des informations supplémentaires sur la CI/SDV ou PC/SDPC. Les principaux objectifs du MAPP comprennent : la compréhension de la physiopathologie et des facteurs de risque par des études épidémiologiques ciblées et l'utilisation d'échantillons biologiques; et fournir une base pour le développement de thérapies.

Une partie importante de ces études est le phénotypage (caractérisation clinique en types) des patients participant aux études. L'objectif est d'arriver à un traitement optimal pour chaque patient et d'éviter l'approche actuelle «au hasard» . Dans le cadre de cette étude, un nouveau terme a été récemment introduit par le NIDDK : les syndromes douloureux pelviens chroniques urologiques (UCPPS) comprenant le SDV/CI et la PC/SDPC.

L'hypothèse du «flocon de neige» est apparue en 2009 pour la cystite interstitielle et la prostatite chronique, en partant du principe que deux patients ne sont pas pareils, tout comme les flocons de neige qui sont tous différents mais qui

restent des flocons de neige. Cela a conduit à un système pilote de phénotypage clinique développé par Nickel, Shoskes et Irvine–Bird connu sous le nom de UPOINT. Le but de ce système de phénotypage est de classer les patients porteurs de SDV/CI en fonction de domaines cliniquement pertinents ou sous-types (phénotypes) dans le but ultime d'optimiser le traitement et d'améliorer les résultats. Ces domaines UPOINT sont : **Urinary** (urinaire), **Psychosocial**(psychosocial), **Organ Specific** (spécifique d'organe), **Infection**, **Neurologic/Systemic** (Neurologique / Systémique), **Tenderness** (sensibilité). (23).

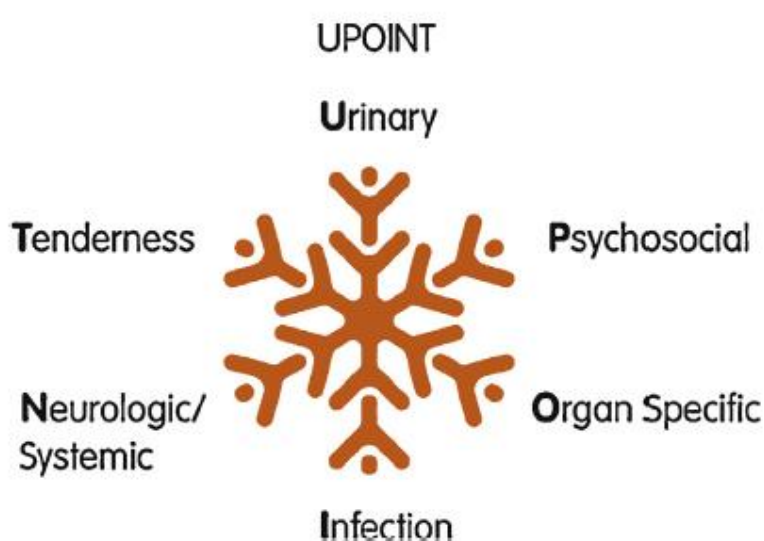


Figure 11 : système de phénotypage UPOINT (23)

La Société de la Cystite interstitielle du Japon (SICJ) et un groupe de pays d'Asie de l'Est (Japon, Corée, Taiwan) ont tous deux publié des recommandations détaillées en 2009 (24), dans lesquelles ils proposaient un nouveau syndrome, le Syndrome de la vessie hypersensible (SVH). Il s'agit d'une entité clinique plus inclusive que les syndromes douloureux, puisqu'elle intègre des patients avec et sans douleur. Le concept SVH a été légèrement ajusté en 2013. Ils définissent la cystite interstitielle comme une maladie de la vessie diagnostiquée par trois conditions :

- Symptômes du bas appareil urinaire, tels que l'hypersensibilité vésicale, la fréquence urinaire, l'inconfort vésical et la douleur de la vessie;
- Une pathologie vésicale, comme l'ulcère de Hunner et le saignement muqueux après une hydrodistension; et
- L'exclusion d'autres pathologies telles que l'infection, les tumeurs et les calculs des voies urinaires.

Ils ont créé le terme général de « syndrome de pollakiurie / urgenturie » intégrant le syndrome de la vessie hyperactive, vessie hypersensible et d'autres conditions associées à la pollakiurie et l'urgenturie.

En 2011, l'American Urological Society (AUA) a décidé d'adopter le terme CI/SDV dans ses recommandations « diagnostic et traitement de la cystite interstitielle / syndrome douloureux vésical ». Pour le diagnostic, l'AUA met l'accent sur les symptômes du patient et l'exclusion des autres diagnostics différentiels. La définition adoptée est la suivante:

"Une sensation désagréable (douleur, pression, inconfort) perçue comme étant liée à la vessie, associée à des symptômes du bas appareil urinaire de plus de six semaines, en l'absence d'infection ou d'autres causes identifiables ». (25)

Dans ces recommandations de l'AUA, les termes CI et SDV sont utilisés comme synonymes.

Dans sa mise à jour sur les douleurs pelviennes chroniques en 2012, l'EAU utilise les termes de syndrome de la douleur vésicale ou syndrome douloureux vésical avec la définition suivante (26) : « le syndrome de la douleur vésicale doit être diagnostiqué sur la base d'une douleur, d'une pression ou d'un inconfort associés à la vessie, accompagnée d'au moins un autre symptôme, comme la pollakiurie et/ou la nycturie; les autres pathologies pouvant générer les mêmes symptômes doivent être exclues, et, si elle est indiquée, une cystoscopie avec hydrodistension et biopsie

». Le terme cystite interstitielle est réservé à la lésion de Hunner en tant que type spécifique d'inflammation chronique de la vessie. La taxonomie est basée sur la structure axiale utilisée par l'IASP dans sa mise à jour de 2012 (27).

L'ESSIC a publié en 2013 son livre «bladder pain syndrome, a guide for clinicians». (28)

Lors de la réunion conjointe de la 3rd International Consultation on Interstitial Cystitis (ICICJ3) et le meeting annuel de l'ESSIC tenue à Kyoto au Japon en mars 2013, il a été recommandé de séparer la lésion de Hunner et de l'appeler ainsi par son nom historique de cystite interstitielle, réservant ainsi le terme de syndrome douloureux vésical pour les patients qui ne présentent pas de lésions. Cependant, les pays d'Asie de l'Est n'aiment pas l'utilisation du terme douleur, car ils estiment que les patients n'interprètent pas l'inconfort, la pression et les sensations désagréables comme étant de la douleur et utilisent pour cette raison le terme de vessie hypersensible. Il a été souligné que les glomérulations ne devraient pas être considérées comme favorables au diagnostic, qu'elles ne sont pas spécifiques aux SDV/CI et que personne ne sait actuellement quelles sont les causes ou quelle est leur signification. Il a également été souligné que le phénotypage / sous-typage est essentiel pour de nouveaux progrès dans la recherche et le traitement.

En 2015, Wennevik et ses collègues ont conclu qu'il n'existe aucune donnée convaincante démontrant que la présence de glomérulations est spécifiquement liée au SDV/CI. (29)

Le manque de consensus international sur le nom et la définition est en effet un problème car la cohérence dans l'utilisation de la terminologie est une condition de base pour une communication claire dans n'importe quel domaine de la médecine. Un phénotypage plus poussé devrait aider à comprendre quelle maladie ou maladies nous essayons de communiquer et à trouver le bon chemin.

Entre-temps, dans un souci de continuité et de clarté, les organisations de patients continuent principalement à utiliser le nom traditionnel de cystite interstitielle, parfois associé au syndrome de la douleur vésicale ou syndrome douloureux vésical et dans les pays d'Asie de l'Est vessie hypersensible.

IV. Epidémiologie :

A. Incidence et prévalence

La fréquence réelle du SDV/CI est difficile à préciser vu l'absence de marqueurs diagnostiques validés, la multitude de théories physiopathologiques, et les critères diagnostiques et méthodologiques en constante modifications et qui sont différents d'une étude à l'autre.

Les principaux taux de prévalence rapportés dans la littérature sont résumés dans le tableau 2. (30)

Tableau 2 : Taux de prévalence par 100000 habitants dans les différentes études
(31–42)

Etude	Prévalence	Référence
Oravisto, 1975 (Finlande)	18	31
Jones, 1989 (USA)	500	32
Held et al, 1990 (USA)	30	33
Bade et al, 1995 (pays-bas)	12	34
Curhan et al, 199 (USA)	60	35
Ito et al, 2000 (Japon)	4,5	36
Roberts et al, 2003 (USA)	1,6	37
Leppilahti et al., 2005 (Finlande)	300	38
Clemens, 2007 (USA)	197	39
Temmi et al, 2007 (Autriche)	306	40
Song et al, 2009 (Chine)	100	41
Berry et al, 2011 (USA)	27000	42

Il existe de grandes variations de prévalence entre les études. Cependant, les études les plus récentes montrent des taux plus élevées. Le SDV/CI ne doit plus être considéré comme une maladie rare. (43)

L'incidence du SDV/CI est peu rapporté dans la littérature. Clemens en 2005 a rapporté une incidence de 210 / 100000 habitants par an chez les femmes et 4 /100000 habitants par an chez les hommes aux USA (44) . Patel en 2008 a rapporté un taux d'incidence de 15/100 000 femmes par an (45). Inoue en 2009 a rapporté une incidence de 265/100000 femmes par an au japon . (46)

B. Données démographiques :

La prédominance féminine est nette avec un ratio d'environ dix femmes atteintes pour un homme (31,44, 47,48)

Pour certains, l'atteinte serait plus répandue parmi la population caucasienne (48), mais globalement, il n'y a pas de différence de prévalence en fonction de la race et de l'origine ethnique (39 ,41, 46).

L'âge moyen au moment du diagnostic se situe dans la tranche 40—59 ans (39,41,45,46,49,50).

Cependant, d'après certaines séries récentes mais avec de petits effectifs, la cystite interstitielle est une étiologie possible chez les patientes jeunes et les adolescentes présentant des douleurs pelviennes chroniques (51).

La prévalence chez l'homme est mal connue. Des travaux suggèrent que le pourcentage d'hommes potentiellement atteints de cystite interstitielle n'est pas négligeable (52,53). Mais en l'absence de marqueurs validés, il est souvent difficile de distinguer un syndrome douloureux vésical/ cystite interstitielle d'un syndrome douloureux pelvien chronique/prostatite chronique.

C. Facteurs familiaux :

Un nombre croissant de données sont en faveur d'une prédisposition génétique au syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle.

Dans la série de Parsons et al. (54), 35 % des 466 patients atteints d'un syndrome douloureux vésical rapportaient l'existence de problèmes d'urgenterie et pollakiurie chez leurs apparentés de sexe féminin.

Warren et al. (55) ont mis en évidence une incidence élevée de la cystite interstitielle parmi les apparentés du premier degré d'une cohorte de 2058 sujets eux-mêmes atteints. Parmi les co-jumeaux de huit jumeaux monozygotes, cinq étaient atteints, alors qu'aucun des co-jumeaux de 26 jumeaux dizygotes n'avait de symptômes évocateurs (56).

D. Comorbidités :

Les patients atteints de SDV/CI présentent significativement plus de problèmes psychologiques et de troubles mentaux (syndromes dépressifs, syndromes de panique, prises d'antidépresseurs) que les sujets de la population générale (57,60)

Par ailleurs, le SDV/CI est associé de façon significative à d'autres conditions pathologiques qui altèrent d'autant la morbidité de la maladie et la qualité de vie des patients. Les plus fréquemment rapportées sont les allergies, la sinusite, le syndrome du côlon irritable et les autres atteintes digestives inflammatoires, la fibromyalgie, l'endométriose, les douleurs vulvaires (47, 61–63). Des syndromes douloureux peu spécifiques tels que maux de tête, dorsalgies, douleurs articulaires, nausées, palpitations sont également mentionnées de façon fréquente (60,64,65). Une association avec le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Goujerot-Sjogren est également rapportée (63).

V. Physiopathologie :

Les dysfonctionnements dus au SDV/CI proviennent généralement de la vessie, des organes pelviens adjacents, et/ou des parties du système nerveux qui contrôlent leur fonction. (66)

L'analyse du tissu vésical des patients atteints de SDV/CI objective que chacune des couches cellulaires vésicales présentait des formes anormales dans certaines présentations, comprenant :

- un amincissement de la couche urothéliale (67,68),
- une réduction de la capacité de stockage (69),
- des cellules musculaires lisses atypiques (70),
- une augmentation de la densité microvasculaire (71),
- une diminution des glycosaminoglycanes (72)
- et une forte densité de mastocytes (70) et de fibres nerveuses (73).

Au fil des années, de nombreuses théories physiopathologiques concernant l'étiologie des SDV/CI ont été avancées (74) sans qu'aucune ne soit prouvée ou admise comme facteur étiologique unique (75). Il est possible que l'un ou l'autre de ces facteurs soit l'élément déclenchant chez un patient et qu'il existe des implications et des interactions de ces différents facteurs (76).

A. Théorie des glycosaminoglycanes :

Les GAG sont une famille de molécules de mucopolysaccharides qui forment la structure de base de la matrice extracellulaire (MEC), avec le collagène, l'élastine, la fibronectine et la laminine (77). Dans la vessie, les GAG les plus fréquemment retrouvées comprennent l'hyaluronate, le sulfate de kératane, le sulfate de dermatane, le sulfate de chondroïtine, l'héparine et l'héparane sulfate (76,78).

La couche de GAG joue un rôle de barrière mécanique en agissant comme un coussin de "gel hydraté" s'opposant aux forces de compression (76) et de barrière chimique (79).

Une altération de la couche des GAG qui recouvre l'épithélium vésical a été observée dans plusieurs études (80). L'urine infiltrée induit une inflammation sous-muqueuse, stimule les fibres nerveuses sensorielles et provoque la pollakiurie et la douleur (72). Cependant, la raison pour laquelle la couche GAG devient défectueuse est inconnue. (79)

L'étude des protéines de la MEC serait importante pour comprendre l'étiologie des SDV/CI, car ces protéines, principalement les GAG et plusieurs autres (collagène, fibronectine, etc.), sont impliquées dans la physiopathologie à différents niveaux de la progression de la maladie (81, 82).

B. Perméabilité épithéliale :

Une fonction essentielle de l'urothélium est de créer une barrière pour défendre les tissus sous-jacents contre l'urine et également créer un mouvement spécifique et sélectionné des molécules à travers la paroi vésicale grâce notamment aux jonctions serrées entre les cellules ainsi qu'aux protéines membranaires spécifiques telles que les aquaporines, les transporteurs d'urée et d'ions et les récepteurs hormonaux (minéralcorticoïdes, œstrogènes, androgènes) qui remplissent cette fonction, permettant le passage de l'eau, des solutés et des signaux chimiques (83, 86).

La lamina propria ainsi que la couche interne du détrusor rejoignent la couche muqueuse dans son rôle. L'intercommunication entre ces couches est cruciale pour comprendre comment l'urothélium endommagé ou altéré conduit à une altération de la fonction du détrusor. (66)

La fragilité de la muqueuse vésicale est quasi constante dans le SDV/CI, souvent visualisée par l'hydro-distension avec des lésions d'autant plus importantes que la forme est ulcéreuse. Un élargissement des jonctions intercellulaires et une augmentation de la perméabilité urothéliale ont été démontrés par les études en microscopie électronique (87) .

Plusieurs stimuli chimiques ou physiques appliqués sur la paroi de la vessie peuvent stimuler de nombreux neurotransmetteurs (comme l'adénosine triphosphate (ATP), acétylcholine (ACh), les prostaglandines (PG) ou l'oxyde nitrique (NO)) qui sont capables de moduler l'activité vésicale (88–90). L'ATP et l'ACh par exemple, provenant de l'urothélium, transmettent des signaux physiologiques au système nerveux central comme la sensation de remplissage, et participent à la régulation du flux sanguin et à la corégulation de la contraction du detrusor.

Par conséquent, une modification de la perméabilité de l'urothélium peut conduire à une altération de la communication neuro médiatisée entre la muqueuse, la couche musculaire et le système nerveux afférent et être responsable du SDV/CI. (66)

Par ailleurs, les facteurs antiprolifératifs (APF) détectés dans l'urine des patients atteints du SDV/CI, sous régulent l'expression des gènes qui stimulent la prolifération des cellules épithéliales de la vessie et sur régulent les gènes qui inhibent la prolifération, conduisant à une sous-maturation et un dysfonctionnement urothélial.(91,92) L'APF pourrait être un biomarqueur diagnostique spécifique du SDV/CI.

C. Théorie microbienne / infectieuse :

Les patients ayant un SDV/CI ont souvent des antécédents d'infections urinaires, et 50 % d'entre eux voient débiter leur maladie dans les suites d'un épisode infectieux. (75)

L'infection de la lumière de la vessie entraîne des modifications de la structure et de la composition des GAG, entraînant une modification de la perméation, une auto-immunité et une inflammation.

De nombreux experts ont considéré durant le temps le SDV/CI comme une maladie infectieuse (d'origine bactérienne, virale ou même fongique possible) (93–98).

Cependant, des investigations poussées dans plusieurs cas de SDV/CI étiquetées comme liées aux pathogènes infectieux (via PCR, microscopie électronique, détection d'anticorps ...) ont été effectuées, et l'implication de microorganismes (dans le processus inflammatoire ou l'étiologie de la maladie) n'est pas établie (97, 99–103).

Une étude publiée récemment a suggéré le rôle possible d'agents pathologiques récemment découverts, appelés nanobactéries (NB), dans l'apparition du SDV/CI chez certains patients (99). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour fournir plus d'informations sur le lien pathologique des NB avec les symptômes ou l'apparition du SDV/CI.

Cependant au final, les différentes études ne sont pas concluantes ni dans un sens ni dans l'autre, le rôle potentiel de l'infection comme étant un élément déclencheur reste encore un mystère et il n'y a pas suffisamment de données pour établir un lien évident. (75)

D. Mastocyte et théorie neuroendocrine :

Les mastocytes sont impliquées dans une certaine mesure dans les réponses immunitaires auto-immunes et neurogènes, ainsi que dans l'immunité innée (104–107). Ils sécrètent plusieurs molécules biologiquement actives que sont l'histamine, l'héparine, la sérotonine, les kinines, les protéases, les phospholipases, les facteurs chimiotactiques, les cytokines et le peptide intestinal vasoactif, ainsi que d'autres

molécules comme l'interleukine-6 (IL6), les leucotriènes, le facteur d'activation plaquettaire, les prostaglandines, les thromboxanes, NO et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α) (108-110).

Chez les patients atteints du SDV/CI, les mastocytes peuvent être activés par plusieurs facteurs déclencheurs, tels que les micro-organismes (bactéries, virus, etc.), les neuropeptides (substance P), l'ACh, les kinines, etc.

Un urothélium endommagé ou dysfonctionnel est un puissant activateur des mastocytes et est considéré parmi les facteurs capables d'induire une inflammation, une douleur, une vasodilatation, une fibrose et une contraction des muscles lisses qui sont associés aux SDV/CI (108 - 112).

L'histamine et ses métabolites ont été détectés à des concentrations plus élevées dans l'urine des patients atteints du SDV/CI, ce qui permet de confirmer leur rôle dans cette pathologie (112-114). Ceci a été avancé pour la première fois par Simmons et Bunce (115).

Par ailleurs (116) , l'excrétion de prostaglandine E2 (PGE2) et la densité des leucocytes éosinophiles sont plus élevés chez les patients atteints du SDV/CI. En outre, un amincissement épithélial et des niveaux élevés de protéines urinaires sont également positivement corrélés avec la haute densité de mastocytes.

Fait intéressant, Lundeborg et al. (117) ont trouvé que les nombres de mastocytes étaient en corrélation avec le nombre de fibres nerveuses présentes dans la couche sous-urothéliale et le muscle détrusor des patients atteints du SDV/CI, ce qui renforce la théorie de lien entre le système nerveux et l'inflammation.

Chez les patients atteints du SDV/CI, une densité élevée de mastocytes est une caractéristique histologique commune, en particulier dans le muscle détrusor (118,119). Certains la considéraient comme pathognomonique à la pathologie (120,121). Cette augmentation n'est en effet pas spécifique à la CI et n'est pas claire

dans le type non-ulcéreux de SDV/CI. (118,119,122). La forme ulcéreuse du SDV/CI présente en effet une présence de mastocytes plus significative, une teneur en histamine plus élevée et une augmentation de l'expression de NO synthase, par rapport à la forme non-ulcéreuse (117, 122-125).

Globalement, il semble exister tout de même un rôle important des ces cellules mastocytaires dans le syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle sans pour autant être pathognomonique de la pathologie. Beaucoup de recherches sont axées sur la compréhension de l'activation de ces cellules et leur responsabilité dans la symptomatologie. (75)

E. Inflammation neurogène :

Une anomalie dans le système nerveux est une potentielle étiologie importante du SDV/CI. Le système nerveux est affecté chez les patients atteints (126-128) : par exemple, on note une prédominance du système nerveux sympathique, augmentation de la tyrosine hydroxylase, activation des nerfs purinergiques et diminution de l'expression de la famille S-100 dans les cellules de Schwann. (129-132) L'histopathologie ultrastructurale montre des caractéristiques de l'inflammation neurogène dans la CI. (133)

L'existence d'une inflammation neurogène locale pourrait être à l'origine d'une cascade de réactions en chaîne s'apparentant à une « algodystrophie vésicale » (134) en expliquant ainsi l'ensemble des différentes réactions inflammatoires et mastocytaires locales et régionales.

Anomalies auto-immunes

Cinq pour cent des patients porteurs du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle sont atteints d'une maladie auto immune: lupus, thyroïdite, sclérodermie, polyarthrite, syndrome de Goujerot-Sjogren. Un certain nombre de travaux argumentent pour des modifications immunitaires dans le syndrome

douloureux vésical/cystite interstitielle (135) (présence d'auto-anticorps, anticorps antinucléaires) permettant d'évoquer une auto-immunité.

Mais aucune étude n'est concluante et les modifications des réponses immunitaires ne sont pas spécifiques et pourraient n'être que secondaires aux altérations tissulaires vésicales (136).

F. Hypoxie:

Une diminution de la densité microvasculaire dans la couche sous-muqueuse est retrouvée dans le SDV/CI (137). La perfusion vasculaire de la vessie est réduite par le remplissage vésicale dans le SDV/CI alors qu'elle est plutôt augmentée chez les témoins. (138) La thérapie hyperbare est reconnue pour soulager les symptômes Du SDV/CI. Il est concevable que la circulation sanguine altérée dans la vessie soit liée au SDV/CI.

G. Interaction entre les facteurs pathogènes :

Aucun facteur parmi les étiologies mentionnées ci-dessus pourrait expliquer l'ensemble du processus de la pathogenèse du SDV/CI. Des constats récents indiquent que l'étiologie est une interaction complexe entre les systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien.

Par exemple, l'activation des mastocytes par les terminaisons nerveuses adjacentes peut être affectée par l'œstradiol et l'hormone libérant la corticotrophine (CRH) .(76) Les niveaux urinaires de tryptase, de facteur de croissance nerveuse, de neurotrophine-3 et de facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale augmentent dans Le SDV/CI.(139) La co-expression du facteur des cellules souches et de l'interleukine-6 (IL-6) est impliquée dans la migration épithéliale des mastocytes (119). Une sous-unité du facteur nucléaire kappa bêta (NF-kb) est surproduite et l'expression du gène IL-6 augmente 5 fois après l'activation du NF-kb.(140)

Une voie hypothétique serait que les événements tels que l'urothélium déficient et / ou la lésion par des substances toxiques ou des cellules immunopotentes puissent initier des réactions inflammatoires incluant la surproduction et/ou la sous-dégradation des cytokines et des facteurs de croissance, infiltration de cellules immunocompétentes telles que mastocytes et une surregulation des nerfs sensoriels, formant un cercle vicieux qui augmente l'inflammation dans l'interstitium de la vessie. (141)

À cet égard, le SDV/CI serait un trouble neuro-immuno-endocrinien de la vessie. (79)

VI. Diagnostic :

Le diagnostic du SDV/CI constitue en soit un soulagement pour le patient. En effet, beaucoup de patients auront vu de nombreux médecins et spécialistes avant d'avoir enfin le bon diagnostic. Les patients qui, en dépit de voir d'innombrables médecins différents, n'ont toujours aucun diagnostic peuvent devenir absolument désespérés et frustrés par la douleur et la fréquence mictionnelle au point d'être suicidaires. Beaucoup auront entendu à maintes reprises que "tout est dans la tête". Le fait de diagnostiquer un SDV/CI représente un immense soulagement pour eux, une maladie qui a vraiment un nom. Les patients estiment que leur longue histoire de douleur et de symptômes débilitants est enfin prise au sérieux par la profession médicale.

A. Stratégie diagnostique :

À l'heure actuelle, en raison de l'absence de tests ou de marqueurs spécifiques, le diagnostic du SDV/CI repose essentiellement sur la symptomatologie et l'exclusion des différents diagnostics différentiels :

- La symptomatologie : douleur, inconfort, pression ou autre sensation désagréable, accompagnée d'autres symptômes urologiques tels que l'urgenterie, la pollakiurie et la nycturie. La durée de la symptomatologie varie selon les définitions entre 6 semaines, 3 mois et 6 mois.
- l'exclusion des différents diagnostics différentiels pouvant causer les mêmes symptômes. Néanmoins, il convient de garder en tête que le diagnostic d'une autre pathologie n'exclut pas nécessairement un diagnostic de SDV/CI. Les 2 pathologies peuvent coexister.
- Le diagnostic peut être soutenu par :
 - des constatations cystoscopiques
 - les résultats de la biopsie

- des tests spécifiques pour confirmer que la vessie est la source des symptômes

La stratégie diagnostique varie d'un pays à l'autre et peut être dictée par des considérations économiques, comprenant le type de système de soins et d'assurance maladie en vigueur, ainsi que par les installations médicales disponibles. Dans certaines parties du monde, il existe une tendance à fonder le diagnostic initial sur les symptômes et l'exclusion des diagnostics différentiels, tandis que d'autres pays effectuent régulièrement des examens plus approfondis, tels que la cystoscopie avec ou sans hydrodistension, avec ou sans biopsie.

Il n'existe toujours pas de tests diagnostique spécifique pour le SDV/CI. Cependant, la recherche dans le domaine des marqueurs semble prometteuse et pourrait éventuellement produire une analyse diagnostique urinaire ou sanguine.

Il est admis actuellement qu'il existe 2 entités distinctes de SDV/CI :

- SDV/CI à lésion de hunner ou cystite interstitielle
- SDV/CI sans lésion de hunner

B. Clinique :

1. Interrogatoire :

Les antécédents doivent être recherchés soigneusement et de manière détaillée tout en prêtant une attention particulière à la chirurgie pelvienne antérieure, toute histoire d'infection des voies urinaires, de maladie urologique ou d'infection sexuellement transmissible, de maladies auto-immunes, d'autres pathologiques chroniques (fibromyalgie, syndrome du côlon irritable, reflux gastro-œsophagien, vulvodynie, migraine, douleur faciale / trouble de l'articulation temporo-mandibulaire), toute radiothérapie pelvienne antérieure, chimiothérapie, prises médicamenteuses pouvant provoquer des symptômes vésicaux similaires au SDV/CI (acide tiaprofénique, cyclophosphamide, l'abus de kétamine de rue

entraînant une cystite à la kétamine), notion d'abus sexuel ...

L'interrogatoire recherche les symptômes et précise leurs caractéristiques :

La douleur :

Son mode d'installation est souvent insidieux mais on retrouve parfois une notion de « stress posttraumatique » ou de traumatisme pelvien déclencheur qui peut être en rapport avec une intervention chirurgicale locale ou un examen endoscopique pelvien.

Sa topographie est vésicale sus-pubienne avec des irradiations vers l'urètre mais peut toucher aussi le vagin, le périnée, le rectum, le pelvis, le sacrum...

C'est une douleur à type de brûlure ou de tiraillement plus ou moins déclenché par le remplissage vésical et calmé par la miction. Les patients sont réveillés la nuit par la douleur et le besoin d'uriner.

Il n'y a pas de facteurs aggravants hormis des aliments ou des boissons spécifiques

L'évolution se fait souvent par crise avec des périodes de plusieurs jours très douloureuses et des périodes où la douleur est plus supportable mais toujours présente.

Elle peut rentrer dans le cadre d'une atteinte douloureuse plus globale pelvienne avec des signes de colon irritable, dyspareunie, vulvodynie, un syndrome myofascial ...

Les symptômes urinaires associés :

Le symptôme urinaire constant est l'envie persistante et fortes d'uriner (persistente urge).

Elle peut être associée à une pollakiurie diurne et nocturne. Les patients peuvent avoir des impériosités mictionnelles avec quelques fuites.

Classiquement, il n'y a pas d'hématurie.

Il est important d'éliminer une éventuelle hyperactivité vésicale avec des impériosités qui sont non douloureuses.

Un syndrome obstructif urodynamique associé a été mis en évidence dans 48% des cas de SDV/CI qui serait la conséquence du dysfonctionnement mais non la cause du fait d'un spasme périnéal induit par la douleur (142).

2. Examen clinique :

Il est souvent pauvre mais doit s'attarder à rechercher une cause locale ou régionale pouvant expliquer les douleurs.

L'examen clinique comprend un examen abdominal, un examen gynécologique complet vaginal et du plancher pelvien et également un examen des hanches et du rachis.

Chez l'homme un toucher rectal doit être pratiqué également.

Cependant il est important de rappeler que le diagnostic de syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle est un diagnostic d'exclusion qui est porté après avoir éliminé toutes les autres causes de douleurs d'origine vésicale. Le bilan étiologique doit donc être complet.

Il est important de rechercher les signes cliniques des pathologies fréquemment associées au syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle afin d'avoir une vue globale de la pathologie. Ces pathologies sont : syndrome de l'intestin irritable, vulvodynie, lupus, fibromyalgie, stress post-traumatique (58, 62–64, 143).

3. Catalogue mictionnel :

Il est important de demander au patient de tenir un calendrier mictionnel sur plusieurs jours.

Cela permet d'avoir des valeurs objectives de la fréquence mictionnelle diurne et nocturne mais également d'avoir le volume mictionnel avec la capacité vésicale

fonctionnelle.

En effet on peut avoir deux cas de figure de syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle, soit avec des volumes mictionnels faible et constant, soit avec des volumes mictionnelles variables dans la journée ce qui n'exclut pas le diagnostic mais évoque dans ce cas plus une hypersensibilité vésicale qu'une cystite interstitielle vraie avec anomalie de la paroi. On peut demander également lors de la tenue du calendrier mictionnelle d'évaluer la douleur (échelle numérique analogique) avant la miction et quelques minutes après la miction afin de voir si la miction rythme les douleurs.

(75).

Tableau 3 : Type de calendrier mictionnel pour l'évaluation d'un SDV (75)

Heure de miction	Volume uriné (ml)	Intensité de la douleur avant la miction (de 0 à 10)	Intensité de la douleur dans les 15' suivant la miction (de 0 à 10)
Total Nombre de mictions	Volume moyen/total	ENA moyen pré- mictionnel	ENA moyen post- mictionnel

4. Questionnaires pour l'évaluation des symptômes :

Plusieurs questionnaires, spécifique ou pas, ont été évalués et validés pour apprécier la qualité de vie chez les patients porteurs d'un SDV/CI. Vinaya en 2017 (144) dans sa revue de la littérature a pu répertorié les questionnaires suivants :

- O'Leary-Sant/Interstitial Cystitis Symptom (ICS) and Problem (ICP) Questionnaire – 1997 (145,146)
- University of Wisconsin Interstitial Cystitis Inventory (WICI) – 1998 (147)

- Medical Outcomes Study 36 Item Short-Form Health Survey (SF-36) – 2000 (148)
- Pelvic Pain and Urinary Frequency Patient Symptom Scale (PUF) – 2000 (149)
- UPOINT – 2009 (150)
- RAND Bladder Symptom Impact Scale (BSI-6) – 2012 (151)
- NIH – Chronic Prostatitis Symptom Index – 2013 (152)
- Kings Health Questionnaire – 2015 (153)

Ces questionnaires ne permettent pas de poser un diagnostic mais ont pour objectifs :

- l'évaluation de la sévérité des symptômes;
- l'appréciation de la gêne liée aux symptômes et du retentissement sur la qualité de vie;
- le suivi de l'évolution et de la réponse thérapeutique.

Cependant, il n'existe pas une approche standardisée et ces questionnaires ne sont pas disponibles en plusieurs langues ce qui rend difficile leur utilisation de manière unifiée.

C. Paraclinique :

1. Examens biologiques :

Une bandelette urinaire et des cultures urinaires seront effectuées à la recherche d'une infection bactérienne ou d'autres maladies infectieuses, comprenant la tuberculose.

Des tests spéciaux d'urine, de sang ou d'écouvillons peuvent être nécessaires pour vérifier la présence d'autres agents infectieux tels que Ureaplasma, Chlamydia et Candida qui ne sont pas détectables par des tests urinaires normaux.

Chez les hommes, le liquide prostatique peut être examiné à la recherche de

signes d'infection.

Des tests de cytologie urinaire sont effectués à la recherche de cellules malignes et afin d'exclure le cancer de la vessie.

Un dosage du taux de PSA sera réalisé chez tout patient de sexe masculin de plus de 40 ans.

2. Biomarqueurs :

Il n'existe toujours pas de tests diagnostique spécifique pour le SDV/CI mais la recherche dans le domaine des marqueurs semble prometteuse et pourrait éventuellement produire une analyse diagnostique urinaire ou sanguine.

Les marqueurs urinaires pourraient aider à mieux définir les différents sous types de syndrome douloureux vésical, voire à sélectionner les options thérapeutiques adaptées à chaque cas.

Près d'une vingtaine d'études ont été réalisées à ce jour. Trois grandes catégories de marqueurs ont été étudiées : les protéines impliquées dans la croissance des cellules épithéliales (epidermal growth facteur (EGF), Heparin binding EGF (HBEGF), antiproliférative factor (APF) ...), les médiateurs de l'inflammation (IL-6, IL-8, ...) et les neurotrophines (essentiellement le NGF). Tous étaient significativement augmentés ou diminués chez les patients souffrant de cystite interstitielle, mais l'APF plus particulièrement, et l'EGF et l'HBEGF étaient les marqueurs ayant les résultats les plus prometteurs. (154)

L'APF a été découvert en 1996 et était considéré comme un "facteur toxique" (155). C'est un sialoglycopeptide thermostable dont le rôle est principalement l'inhibition de la prolifération urothéliale, en coopération avec d'autres facteurs prolifératifs. Il modère également le cycle cellulaire par blocage en phase G2. L'APF a été détecté dans l'urine de 95% des patients atteints de CI contre 9% dans un groupe témoin négatif. D'autres études rapportent également une sensibilité et une

spécificité élevées dans le diagnostic. (156)

Jhang et Kuo en 2016 ont cité les principaux potentiels biomarqueurs urinaires et sanguins pour le diagnostic du SDV/CI. (157)

Tableau 4: les potentiels biomarqueurs urinaires et sanguins pour le diagnostic du SDV/CI (157)

Protéine	Source	Preuve d'activité	Référence
APF	urine	APF modifie le modèle de l'expression des gènes cellulaires vers un phénotype comme celui du SDV/CI	158
		Le traitement APF a diminué l'expression des protéines de jonction serrée ZO-1 et occludines	159, 160
HB-EGF	urine	Les taux d'HB-EGF dans l'urine étaient significativement plus bas chez les patients atteints du SDV/CI . Les taux d'APF et de HB-EGF étaient similaires dans les IC / BPS ulcéreuses et non ulcéreuses.	159
EGF	urine	Les taux d'EGF étaient significativement plus élevés dans le SDV/CI	159
NGF	urine	Augmentation des niveaux de NGF dans le SDV/CI et la sensation d'urgenterie	161
		La diminution du taux de NGF urinaire a été associée à une réduction plus importante de la douleur et à une réponse efficace au traitement.	162
IL-2, IL-6, IL-8	urine	Des élévations significatives des scores symptomatiques et de l'IL-2, de l'IL-6 et de l'IL-8 ont été trouvées dans les SDV/CI actifs	163
ATP	urine	Augmentation de l'ATP urinaire et augmentation de la libération par les cellules urothéliales d'ATP activée par l'étirement de la vessie	164
Chemokines	urine	Une augmentation significative de cinq fois à vingt fois de CXCL-10 et 1, IL-6 et NGF en cas de CI ulcéreuse	165
GP51	urine	Taux faibles de GP51 dans l'urine chez les patients IC / BPS par rapport aux témoins normaux	166
CRP	sérum	Les niveaux de CRP sérique étaient significativement plus élevés dans le SDV/CI	167
IgE	sérum	Niveau élevé d'IgE sérique dans le SDV/CI	168
NGF	sérum	Le NGF sérique était élevé chez les patients porteurs d'un SDV/CI	169
IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8	sérum	Cytokine pro-inflammatoire sérique et chimiokine significativement plus élevée chez les patients avec un SDV/CI que le groupe contrôle	170

3. Bilan urodynamique:

Le bilan urodynamique est un examen du bilan d'évaluation mais n'est pas indispensable pour le diagnostic. Certains le considère tout de même comme obligatoire chez les hommes (8).

La vitesse de remplissage conseillée est de 50 ml/minutes (171). Il permet d'apprécier le volume vésical au premier besoin, de rechercher un éventuel syndrome obstructif sous vésical à la cystomanométrie avec également une mesure du résidu post-mictionnel et de la débitmétrie. Il recherche une éventuelle hyperactivité vésicale plus ou moins associé.

Il permet également d'apprécier la capacité vésicale sans anesthésie et recherche un défaut de compliance éventuel.

Généralement on retrouve une diminution de la capacité vésicale avec une compliance normale et une vessie hypersensible. Il peut exister une hyperactivité du détrusor associée.

Sastry et al. ont cherché à établir un lien entre le bilan urodynamique et l'examen cystoscopique des patients ayant un SDV/CI(172). Ils ont mis en évidence une diminution du volume de tous les paramètres urodynamiques en cas d'anomalie à la cystoscopie.

4. Examens radiologiques :

Il n'y a aucun examen radiologique qui permet de porter le diagnostic. Cependant il est important d'éliminer une cause organique aux douleurs pelviennes.

Une échographie peut être réalisée pour éliminer une autre pathologie : lithiase, tumeur, dilatation des cavités rénales, résidu postmictionnel.

De même un bilan d'imagerie pelvienne initial peut être réalisé tel qu'une tomodensitométrie pelvienne ou une IRM pelvienne. En cas de SDV/CI, ce bilan est normal.

En cas de défaut de compli­ance vésicale qui peut se voir en cas de forme évoluée, une échographie du haut appareil urinaire permet de rechercher une éventuelle dilata­tion des cavités rénales.

5. La cystoscopie :

Elle permet d'explorer l'intérieur de la vessie et effectuer un certain nombre de tests.

Elle est réalisée soit sous anesthésie locale sans hydrodistension, ou bien sous rachianesthésie ou anesthésie générale avec hydrodistension.

La cystoscopie est recommandée comme explora­tion standard pour le SDV/CI dans de nombreuses parties du monde. Dans certains pays, y compris aux Etats-Unis, même la cystoscopie sous anesthésie locale n'est pas pratiquée systématiquement. Elle est souvent réalisée uniquement si le patient présente une hématurie pour exclure essentiellement une pathologie maligne, ou si le patient ne répond pas à des mesures conservatrices ou à un traitement de première ligne (8).

La cystoscopie sous anesthésie locale est réalisée principalement afin d'exclure d'autres étiologies dans le cadre du bilan du diagnostic différentiel. Elle peut détecter par ailleurs une cicatrice, une fissure ou des plaques rouges de la paroi vésicale qui pourraient correspondre à une lésion de Hunner au test d'hydrodistension.

La cystoscopie sous anesthésie générale ou rachidienne, largement considérée comme obligatoire en Europe et en Asie de l'Est, est réalisée en cas de suspicion de SDV/CI pour réaliser une hydrodistension dont l'intérêt principal réside dans le diagnostic de la lésion de Hunner, et pour réaliser des biopsies vésicales (171, 173)

Une cystoscopie rigide est préférée à la fibroscopie souple afin de faciliter la réalisation des biopsies.

Un remplissage vésical par gravité doit être réalisé avec une poche de

glycocolle positionné à 80 cm au-dessus de la symphyse pubienne afin d'obtenir une pression intra-vésicale de 80 cm d'H₂O. Le remplissage est réalisé jusqu'à l'équilibre des pressions entre la poche et la vessie. Si nécessaire, une obstruction au doigt autour de l'urètre peut être faite pour éviter les fuites.

Une cystoscopie avant la distension est réalisée pour éliminer une cause locale (lithiase, tumeur, carcinome in situ. . .). L'inspection de la muqueuse vésicale doit être continue durant la phase de remplissage puis après l'hydrodistension. Elle recherche des glomérulations, un ulcère de Hunner, une cicatrice, un oedème, une réaction inflammatoire, une déchirure de la muqueuse ou un saignement diffus de la paroi vésicale (vessie « qui pleure le sang »).

Lorsque la capacité vésicale est atteinte à une pression de 80 cm d'H₂O, on maintient la distension durant 3—5 minutes afin de réaliser une hydrodistension courte.

On vide ensuite la vessie en mesurant, à l'aide d'un verre gradué stérile, la capacité de la vessie sous anesthésie générale qui peut être différente de la capacité vésicale sans anesthésie et qui correspond à la capacité vésicale maximale.

Puis on remplit à nouveau la vessie en inspectant l'aspect de la paroi. Les glomérulations ou autres saignements de la muqueuse sont souvent plus importants lors de ce deuxième remplissage vésical mais la vision est souvent plus limitée. (75)

Nordling a proposé en 2004 une classification des lésions endoscopiques du SDV/CI (tableau 5).

Tableau 5 : classification des lésions endoscopiques du SDV d'après Nordling (171)

Grade 0	Muqueuse normale
Grade 1	Pétéchies dans moins de 2 quadrants
Grade 2	Saignement sous muqueux important (ecchymose)
Grade 3	Saignement diffus global de la muqueuse
Grade 4	Déchirure de la muqueuse avec ou sans saignement/oedème

Les **glomérulations** sont des hémorragies pétéchiales ponctuelles, observées seulement après distension de la vessie. Elles ont parfois été décrites comme une «cascade» ou également comme une «vessie pleurant le sang». Elles ont été d'abord mentionnées par Walsh dans l'Urologie de Campbell en 1978, et étaient autrefois considérées comme typiques du SDV/CI. Elles n'ont plus de valeur diagnostique pour le SDV/CI actuellement car elles ont été retrouvées chez des patients ayant des vessies normales, et chez des patients ayant eu par exemple une radiothérapie, un cancer de la vessie, une exposition à la chimiothérapie ou à des médicaments toxiques, alors que certains patients présentant tous les symptômes du SDV/CI n'ont aucun signe de glomérulation dans leur vessie (29).

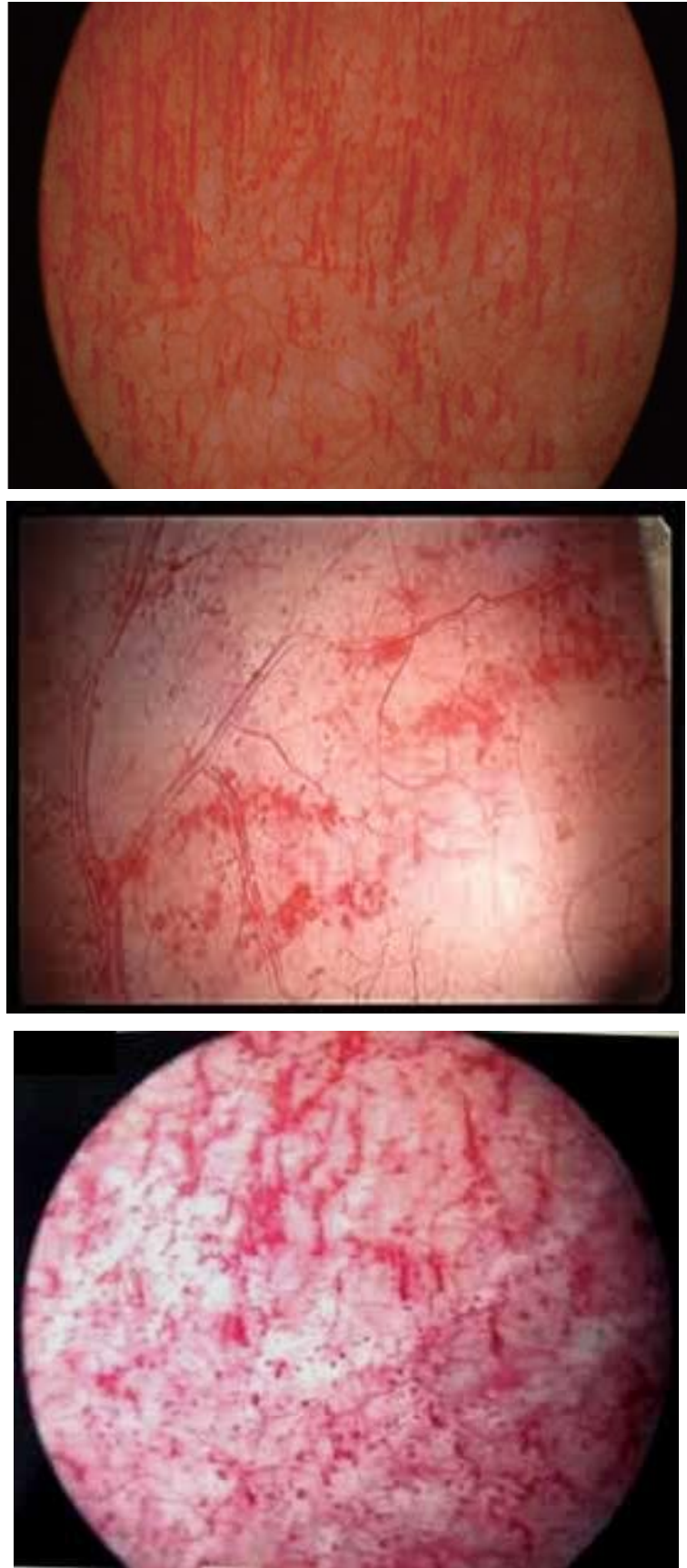


Figure 12 : Images cystoscopiques montrant la présence de glomérulations

La lésion de Hunner (anciennement connue sous le nom d'ulcère de Hunner) représente actuellement un sous-type de SDV /CI. Le terme historique «ulcère» est trompeur et déroutant puisqu'il ne s'agit pas d'un véritable ulcère, mais d'une lésion inflammatoire. La distension de la vessie y provoque des fissures et des saignements. La définition de l'ESSIC proposée par le Professeur suédois Magnus Fall est la suivante : "La lésion de Hunner se présente généralement comme une zone muqueuse rouge et circonscrite par de petits vaisseaux irradiant vers une cicatrice centrale, avec un dépôt de fibrine ou un coagulum attaché à cette zone. Ce site se rompt avec une hydrodistension croissante de la vessie, avec un suintement pétéchiail de sang de la lésion et des bords de la muqueuse, en cascade. Un signe plutôt typique est un œdème légèrement bulleux qui se développe après la distension avec une extension variable en périphérie » (28).

Bien que l'on pense que ce type de SDV/CI est moins commun que le type sans lésion, s'il est présent, il sera mieux identifiable pendant une cystoscopie avec hydrodistension. Il est possible que ces lésions soient sous-diagnostiquées. L'imagerie à bande étroite (NBI) a été proposée pour améliorer le taux de diagnostic. Elle est actuellement utilisée en Asie de l'Est et au Japon pour mieux détecter les lésions. (8)

Il est particulièrement important que ces lésions soient identifiées tôt chez les patients présentant des symptômes de SDV/CI car ce type de lésion de Hunner répond bien à des types spécifiques de traitement.

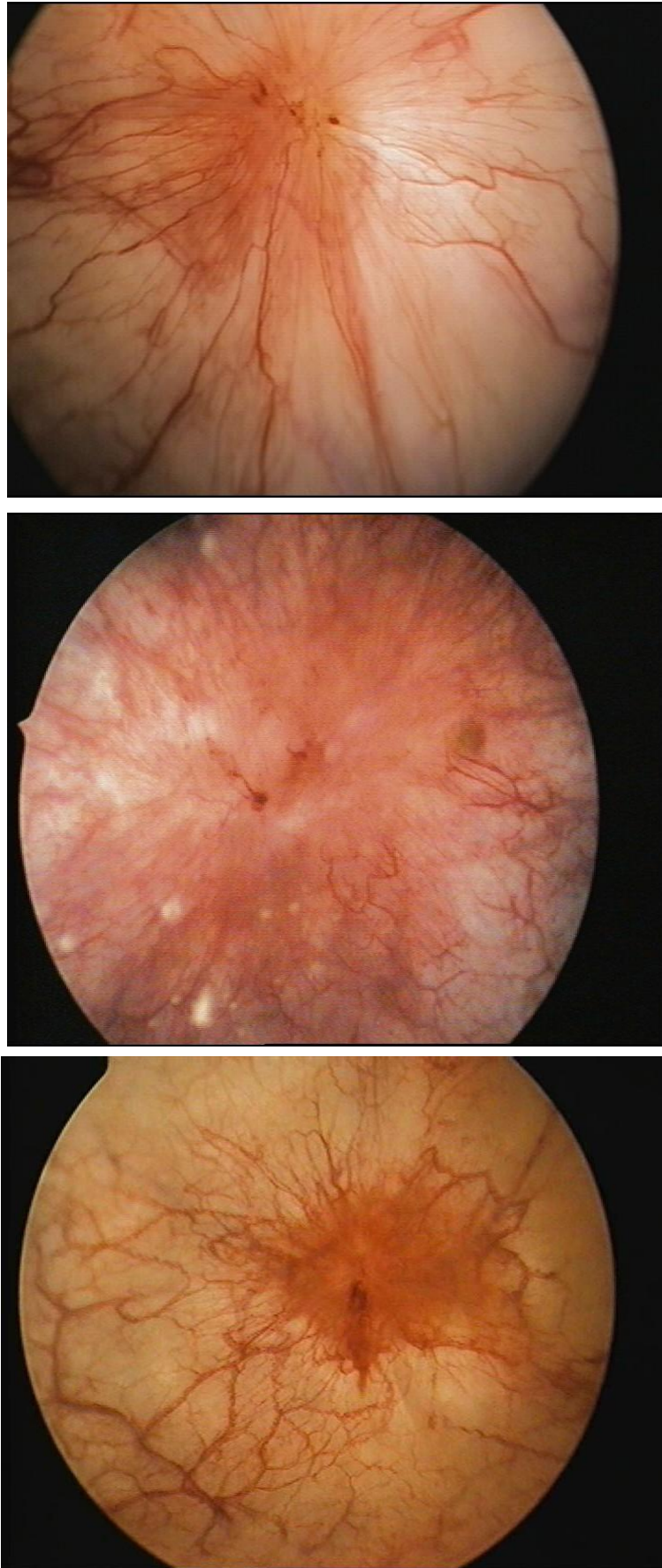


Figure 13 : images cystoscopiques objectivant la présence de lésion de Hunner

6. Biopsie / Anatomopathologie :

Une biopsie vésicale est généralement réalisée après l'hydrodistension pour éviter la perforation (75). Elle consiste à prélever au moins trois petits échantillons de tissu à différents niveaux de la paroi vésicale et doit contenir du muscle détrusor. Elle peut être réalisée à la pince froide ou au résecteur.

Elle doit concerner les zones d'anomalies cystoscopiques (ulcère de Hunner, glomérulations, lésions suspectes de Cis).

Il n'est pas indispensable d'avoir des prélèvements à l'état frais, les prélèvements peuvent être fixés au formol (75).

La biopsie est effectuée plus régulièrement en Europe et au Japon qu'aux États-Unis par exemple. Bien que le coût puisse jouer un rôle ici, il est également considéré comme une procédure invasive par certains et ne sera alors effectué que si les symptômes ne répondent pas au traitement conservateur de première ligne (8).

Il n'y a pas d'image spécifique à l'histologie pouvant affirmer le diagnostic. L'objectif principal est surtout d'éliminer une autre pathologie et en particulier le carcinome in situ.

L'examen histologique cherche à mettre en évidence une infiltration du détrusor par des cellules mastocytaires et à les dénombrer. Cependant il est important de rappeler que ces cellules ne sont pas pathognomoniques du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle.

En fonction de la densité de mastocyte, on détermine ou non l'infiltration mastocytaire (171) :

- inférieur à 20 mastocytes/mm² : pas d'infiltration ;
- 20—28 mastocytes/mm² : zone grise ;
- 28 mastocytes/mm² : infiltration

L'ESSIC avait établi en 2008 une classification en plusieurs sous groupes en fonction des résultats de la cystoscopie et de la biopsie (21). La cystite interstielletel que connu auparavant correspond aux groupes XC, 1C, 2(X,A,B,C), 3(X,A,B,C).

Tableau 6 : classification de l'ESSIC du SDV/CI en sous groupes en fonction des résultats de la cystoscopie et de la biopsie (21)

		Cystoscopie avec hydrodistension			
		Non faite	Normale	Glomérulations	Lésion de Hunner
Biopsie	Non faites	XX	1X	2X	3X
	Normal	XA	1A	2A	3A
	Non contributive	XB	1B	2B	3B
	Positive	XC	1C	2C	3C

7. Test au potassium :

Le test au KCl décrit initialement par Parsons permet d'étudier la perméabilité épithéliale (54). Une instillation de KCl dans une vessie normale ne provoque pas de douleur ni de symptôme urinaire. En revanche, en cas de troubles de la perméabilité épithélial que l'on voit en cas de syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle, l'instillation de KCL entraîne des douleurs et une stimulation avec des contractions vésicales.

Pour ce faire, on instille 40 ml, de deux solutions dans la vessie du patient à l'aide d'une sonde urinaire pendant trois à cinq minutes. La première solution contient du sérum physiologique et la deuxième contient une solution de KCl à 0,4 M. On demande au patient ensuite de quantifier la douleur en fonction des solutions instillées entre 1 et 5. Une augmentation de l'intensité de la douleur d'au moins deux points avec l'instillation de KCl par rapport à une solution de sérum physiologique témoigne d'un test positif.

Le test au KCl a été modifié (171) et peut être réalisé sous la forme d'une instillation avec remplissage vésical à 50 ml/minute de 500 ml de sérum physiologique jusqu'à la capacité maximale de la vessie. Après vidange de la vessie, une deuxième instillation à la même vitesse de 500 ml de KCl à 0,2M est ensuite réalisée également jusqu'à obtenir la capacité maximale de la vessie sans douleur. La différentielle de capacité vésicale est calculée entre les deux solutions instillées. Le test est considéré positif en cas de différentiel supérieur à 30 % avec une réduction de la capacité en cas d'instillation de KCl.

Le problème du test au KCl est qu'il n'est pas spécifique du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle.

En effet, il peut être négatif chez 27 à 39 % des patients ayant des symptômes. À l'inverse, il peut être positif jusqu'à 50 % chez des patients ayant un autre diagnostic (174–176). De plus, les résultats de la prise en charge thérapeutique ne sont pas dépendants du résultat du test ce pourquoi il n'est pas recommandé en pratique (177).

8. Test anesthésique :

Un test anesthésique local comme décrit par Nickel et ses collègues (178) peut être réalisé et indiquer si l'origine de la douleur est située dans la muqueuse vésicale.

Il est réalisé généralement lors d'une cystoscopie mais peut être réalisé par une sonde vésicale.

La vessie est remplie par du sérum physiologique ou de l'eau stérile jusqu'à l'apparition des symptômes. Le remplissage est immédiatement arrêté, la vessie est vidangée et le volume mesuré. Un petit volume d'anesthésique local alcalinisé est ensuite instillé dans la vessie et laissé pendant dix minutes. Après cette période, la vessie est remplie de nouveau jusqu'à ce que les mêmes symptômes réapparaissent.

Le second volume vésical est vidé et mesuré. Une augmentation de plus de 50% du volume initial suggère une pathologie de la muqueuse vésicale. Autrement, une pathologie pelvienne externe à la vessie ou une pathologie neuropathique chronique pourrait être la cause de la douleur pelvienne. (179)

Les résultats du test anesthésique local ne doivent pas être rigoureusement retenus si le traitement échoue, des traitements alternatifs devraient être essayés et le clinicien devrait être sensible à cela.

Il est important de rappeler que des résultats négatifs des différents tests ne signifient pas nécessairement qu'un patient n'a pas un SDV/CI. Certains patients peuvent ne présenter aucune anomalie au cours des différentes investigations, tout en présentant néanmoins tous les symptômes caractéristiques de la cystite interstitielle. (8)

D. Diagnostic différentiel :

Plusieurs examens complémentaires visent à éliminer les différents diagnostic différentiels : infections des voies urinaires, calculs rénaux ou vésicaux, cancer de la vessie, infections vaginales, infections sexuellement transmissibles, cystite radique , cystite chimique (causée par des médicaments), cystite éosinophile, tuberculose, schistosomiase, endométriose (chez les femmes), prostatite (chez les hommes), troubles neurologiques, y compris le syndrome pudendal ou d'autres compression nerveuse, infections à faible bactériurie dont le diagnostic peut être manqués par les tests de bandelettes réactives, et la cystite associée à la kétamine. Le tableau a été proposé par l'ESSIC et reprend les différents diagnostics différentiels ainsi que leur modalité diagnostiques (21).

Tableau 7 : Diagnostiques différentiels et moyen diagnostiques selon l'ESSIC

Diagnostic différentiel	Bilan à faire
Cancer de vessie, carcinome in situ	Cystoscopie avec biopsie vésicale
infection urinaire banale	ECBU
Infection urinaire à germes atypiques : <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Candida</i>	Culture spécifique à chaque germe
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	A suspecter si pyurie et ECBU stérile Culture spécifique ou PCR
Herpès génital (HSV) et HPV	Examen clinique : recherche des lésions herpétiques ou des condylomes au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin ou de l'urètre
Cystite radique	Antécédents de radiothérapie
Cystite médicamenteuse	Antécédents de chimiothérapie ou d'immunothérapie par cyclophosphamide
Obstruction sous-vésicale	Débitmètre et mesure du résidu post-mictionnel, urétrocystoscopie
Lithiase vésicale	Échographie ou cystoscopie
Diverticule urétral	Examen clinique, échographie Endovaginale
Endométriose pelvienne ou Vésicale	Histoire clinique, IRM pelvienne, cystoscopie et biopsie de nodule Bleuté
Cancer vaginal, du col utérin ou de l'utérus	Examen clinique, consultation gynécologique, biopsie, échographie pelvienne
Hyperactivité vésicale	Clinique, bilan urodynamique si suspicion
Cancer prostatique	Toucher rectal, PSA et biopsie
Prostatite chronique	Histoire clinique, ECBU
Néuralgie pudendale	Clinique, bloc anesthésique du tronc du nerf pudendal positif

VII. Traitement :

Une fois le diagnostic de SDV/CI établi, il est important d'expliquer au patient que le traitement vise à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie et que malgré toutes les recherches et études qui ont été menées jusque-là, aucun traitement curatif n'a encore été trouvé. Néanmoins, il y a beaucoup d'options différentes à essayer.

Le traitement est individuel car chaque patient est différent. Un médicament qui a un effet bénéfique sur les symptômes d'un patient n'a parfois aucun effet sur un autre patient.

Un traitement personnalisé adapté à l'individu et sa symptomatologie est le mot clé.

L'espoir pour l'avenir est que la recherche actuelle sur le phénotypage produise finalement des phénotypes qui aideront à un traitement plus efficace pour chaque phénotype.

À l'heure actuelle, les patients sont fondamentalement divisés en ceux avec la lésion de Hunner et ceux sans lésions de Hunner.

A. Mesures hygiéno-diététiques :

1. Éducation du patient :

L'éducation des patients joue un rôle important dans tout trouble chronique. En apprenant plus sur leur pathologie grâce à l'information, les sites Web et les groupes de soutien, les patients peuvent mieux comprendre leurs symptômes et sont rassurés de ne pas être la seule personne souffrant de ce trouble. Cela peut être un premier pas pour l'acceptation, l'apprentissage et l'autonomisation du patient. Les patients informés sont également susceptibles de mieux comprendre pourquoi ils reçoivent un traitement spécifique et ce que ce traitement vise à atteindre.

2. Modification du régime :

Beaucoup de patients découvriront de leur propre expérience que certains aliments et boissons semblent exacerber leurs symptômes. En éliminant ces aliments connus, ils peuvent éviter une exacerbation inutile de leurs symptômes. Certains patients avec un SDV/CI léger peuvent même trouver que la modification de régime est le seul traitement dont ils ont besoin.

Une étude sur les effets de la nourriture et des boissons a été publiée en juillet 2007 (180).

Il y est mentionné que l'effet des aliments sur la vessie est très individuel, mais les aliments qui semblent exacerber le plus les symptômes sont :

- Les aliments / boissons contenant de la caféine
- Les agrumes et jus de fruits
- Les autres aliments acides comme les tomates, le vinaigre, etc.
- Les édulcorants artificiels
- Les boissons alcoolisées
- Les boissons gazeuses / soda
- La nourriture très épicée contenant notamment du piment fort

Par ailleurs, certains patients éprouvent un soulagement en prenant des agents alcalinisants tels que le glycérophosphate de calcium, ou du bicarbonate de soude.

Un deuxième article sur l'alimentation des patients atteints de SDV/CI a été publié en 2012 (181). Les auteurs y suggèrent d'utiliser une méthode contrôlée pour déterminer les sensibilités diététiques, telles qu'un régime d'élimination en commençant par un régime très fade et en ajoutant progressivement des aliments un à la fois. Ils suggèrent également de prendre en compte les comorbidités car elles peuvent influencer les sensibilités alimentaires.

Certains patients constatent également que leurs symptômes vésicaux augmentent lorsqu'ils prennent certains médicaments comme les antibiotiques ou des compléments alimentaires comme la vitamine C. Tout médicament devant être pris au long court et qui exacerbe les symptômes vésicaux doit au mieux être changé pour autre chose.

Il est important de maintenir un apport hydrique équilibré. En effet, les patients ont tendance à limiter leur consommation de liquide dans certaines situations ce qui provoque une déshydratation et une concentration des urines qui peut aggraver la symptomatologie.

La constipation doit être évitée également puisqu'elle peut exacerber les symptômes en provoquant une pression dans le plancher pelvien. L'alimentation doit contenir suffisamment de fibres, en plus de boire suffisamment de liquide et de faire suffisamment d'exercice. De nombreux patients souffrent également du syndrome du côlon irritable, des laxatifs légers peuvent être utilisés chez eux si le régime riche en fibre aggrave leur symptomatologie digestive.

3. Mode de vie :

- Changements comportementaux, réduction du stress et thérapie de relaxation :

Les patients apprennent rapidement qu'en plus de l'alimentation, les symptômes peuvent également être exacerbés par un stress physique ou émotionnel. Ils ont donc besoin d'apprendre à se mettre au pas et d'essayer d'éviter les situations qui les épuisent physiquement ou émotionnellement, tout en faisant suffisamment d'exercice physique.

Le traitement des symptômes les plus gênants peut également aider à réduire le stress.

Certains patients peuvent avoir recours à un conseil professionnel pour faire

face à l'impact de la maladie sur leur vie et réduire le stress, la dépression et l'anxiété que cause la maladie.

Les techniques de relaxation, le yoga et la méditation peuvent tous aider.

- **Vêtements et hygiène**

Les patients atteints d'un SDV/CI se sentent souvent plus à l'aise dans les vêtements amples et particulièrement dans les sous-vêtements en coton, pas dans les sous-vêtements synthétiques. Ils doivent éviter l'utilisation de produits parfumés près de la zone uro génitale (tampons, gel douche, ...) ainsi que les détergents et les assouplissants parfumés.

- **Relations et intimité :**

La thérapie sexuelle et/ou le counseling relationnel peuvent aider certains patients à faire face à des problèmes d'intimité.

B. Traitements oraux :

Divers traitements par voie orale sont utilisés pour le SDV/CI chacun pour des raisons physiopathologiques spécifiques s'accordant avec celle du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle. L'avantage du traitement oral est qu'il est facile à administrer et non invasif. Cependant, il existe également un certain nombre d'inconvénients. Le médicament met du temps à arriver à la cible et des concentrations souvent élevées sont nécessaires pour atteindre l'objectif thérapeutique. Des effets secondaires peuvent également se produire.

Certains médecins préfèrent l'approche dite multimodale visant à soulager les différents symptômes (douleur, pollakiurie, urgenturie) par un cocktail de médicaments oraux, d'autres préfèrent essayer un seul médicament à la fois, en commençant souvent par de faibles doses et en augmentant progressivement jusqu'au niveau de tolérance maximum. Cette approche serait meilleure chez les patients présentant des problèmes d'intolérance aux médicaments.

Le traitement oral peut consister en un ou plusieurs des traitements suivants :

1. Antidépresseurs :

Les antidépresseurs tricycliques, maintenant largement utilisés dans le traitement des douleurs chroniques et neuropathiques, sont utilisés dans le traitement des SDV/CI.

Ils bloquent la libération de l'histamine, la recapture de la sérotonine et la norépinéphrine et les canaux sodiques, ont une action anticholinergique périphérique et soulagent la douleur.

Les patients qui ont une capacité vésicale raisonnable semblent mieux répondre à ce médicament. (8)

L'**amitriptyline**, la molécule la plus largement utilisée, est actuellement recommandée comme traitement oral standard de première intention contre la douleur du SDV/CI, elle est peu coûteuse et largement disponible. Elle permet l'amélioration de la qualité du sommeil, le soulagement de la douleur, et présente un effet anticholinergique et neuromodulateur.

Il est habituel de commencer par une dose faible (10 mg ou moins) et d'augmenter progressivement jusqu'au niveau de tolérance optimal pour chaque patient (jusqu'à 75 mg maximum).

Les effets secondaires peuvent être un inconvénient majeur et comprennent la constipation, la sécheresse buccale, la rétention urinaire, la prise de poids, les palpitations et la somnolence diurne.

Elle permet l'amélioration des symptômes chez 64% à 90% des patients (182)

D'autres molécules d'antidépresseurs peuvent être utilisées : tricycliques (la nortriptyline, la doxépine) et les IRS (La fluoxétine (Prozac®) à la dose initiale de 20 mg/j qui peut être augmentée à 40 mg/j, La sertraline (Zoloft®) à la dose de 50 mg/j et qui peut être augmentée jusqu'à 100 mg/j. (182)

2. Antagonistes des récepteurs de l'histamine :

Hydroxyzine: c'est un antagoniste des récepteurs H1 qui inhibe la libération de l'histamine par les mastocytes et possède des propriétés sédatives. Ce type de traitement peut être utile chez les patients ayant des antécédents d'allergies. Il faut jusqu'à trois mois pour qu'un effet soit visible (8). Elle est débutée à la dose de 10 à 25 mg tous les soirs au coucher pendant une semaine, puis la dose est augmentée jusqu'à 75 mg par jour. (75)

Son efficacité dans le SDV/CI a été remise en cause par une étude randomisée (183) et une revue de la littérature pointant les insuffisances méthodologiques des études publiées (184).

Cimétidine et Ranitidine : ce sont des antagonistes des récepteurs H2 utilisés principalement dans le traitement des ulcères peptiques et de l'indigestion d'acide. Ils semblent être utiles pour soulager la douleur et les symptômes du SDV/CI et sont recommandés dans de nombreuses recommandations.

La première étude ouverte ayant montré une efficacité de la cimétidine dans le SDV/CI ne concernait que neuf patients (185). Cette efficacité s'est avérée durable puisque dans une autre étude, 74 % des patients traités par cimétidine restaient améliorés après un suivi de 30 mois (186). En 2001, une étude randomisée en double aveugle contre placebo a permis de confirmer l'intérêt de la cimétidine dans le traitement du SDV en améliorant surtout la cystalgie et la nycturie (187). La dose utilisée était de 200 mg deux fois par jour.

3. Pentosan polysulfate de sodium (PPS) :

Le PPS est un polysaccharide de structure similaire à celle du sulfate d'héparine et donc des glycosaminoglycanes. Son mécanisme d'action passe par un effet direct de restauration de la couche de mucine de l'urothélium vésical et un mécanisme indirect en liant des substances toxiques contenues dans l'urine (188).

Il s'agit du seul médicament par voie orale ayant l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA). (75)

Deux pour cent à 6 % de la dose absorbée seraient secrétées, inchangés dans l'urine.

Le PPS est souvent utilisé en association avec l'amitriptyline et l'hydroxyzine en tant que traitement «multimodal». (8)

Les différentes études prospectives randomisées versus placebo ont mis en évidence une efficacité du traitement dans 28 à 49 % des cas contre 13 à 16 % pour le placebo (189–191). Le PPS a été plus efficace dans les formes non ulcéreuses (192). Il n'existe pas d'effet de dose si on augmente la posologie mais, en revanche, il existe un effet sur la durée du traitement avec 50 % de patients répondeurs à 32 semaines de recul (193).

L'essai conduit par l'ICCTG (194) sur 121 patients a mis en évidence une amélioration de 31 % dans le groupe hydroxyzine ou PPS versus 20 % dans le groupe placebo, sans différence significative mais avec des problèmes de puissance statistique. En revanche, le traitement combiné par hydroxyzine et PPS a mis en évidence une réponse dans 40 % des cas contre 13 % dans le groupe placebo.

Il est généralement utilisé comme traitement de deuxième intention, lorsque les autres médicaments administrés par voie orale n'ont montré aucune amélioration. Certaines études indiquent un meilleur effet de ce traitement s'il est introduit dans les 6 premiers mois d'évolution du SDV/CI (195).

Ce médicament est difficile à obtenir dans certains pays dont le maroc.

Les effets secondaires sont rares, de l'ordre de 1 % à 4 % (196). Ils comprennent une alopécie réversible, la douleur gastro-intestinale, la dyspepsie, la diarrhée, la nausée, les éruptions cutanées et les vertiges.

La dose quotidienne est de 100 mg trois fois par jour, à distance des repas. Il

peut être prescrit aussi à raison de 200mg 2 fois par jour pour une meilleure compliance thérapeutique. Quant à la durée, un traitement à long terme est nécessaire, puisque l'effet optimal n'est atteint qu'après 6 à 12 mois de traitement.

Le risque du traitement est la rechute à l'arrêt. En France, ce médicament a une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Une surveillance de la coagulation semble souhaitable, même si le risque de passage systémique est faible.

Certains auteurs se sont intéressés à l'efficacité et la sécurité de l'association du PPS par voie orale et l'injection sous cutanée de l'héparine à faible dose. Ils ont noté une amélioration significative de l'intensité de la douleur et ont donc conclu que l'administration simultanée d'une faible dose d'héparine et du PPS oral est une modalité efficace dans le traitement de la CI et qui peut être utilisée en toute sécurité (197).

4. Les antispasmodiques et les anticholinergiques :

Les antispasmodiques et anticholinergiques sont utilisés pour détendre le muscle vésical. Les médicaments couramment utilisés dans cette catégorie comprennent : la darifénacine (Emselex®, Enablex®), la solifénacine (Vesicare®), la tolérodine (Detrusitol®), le trospium chloride (Ceris®), l'oxybutynine (Ditropan®) (également disponible actuellement sous forme de patch transdermique et comprimés à libération prolongée), la propiverine (Mictonet®) et le plus récent, le fumarate de fésotérodine (Toviaz®) . Ce sont des médicaments standard pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, mais peuvent être efficaces chez certains patients porteurs d'un SDV/CI dans le cadre d'un traitement combiné, en particulier chez les patients présentant les 2 pathologies.

Bien que ces médicaments puissent avoir un effet sédatif sur la vessie chez certains patients, l'utilisation à long terme peut entraîner une rétention vésicale et une difficulté à uriner chez les patients ce qui peut exacerber la douleur. Tous les

médicaments de ce groupe ont tendance à avoir des effets secondaires gênants, dont les plus courants sont la sécheresse buccale, oculaire, nasale la vision floue, les maux de tête, la constipation, la somnolence, les vertiges et les palpitations. Des effets secondaires cognitifs peuvent également se produire et sont particulièrement un problème chez les personnes âgées. La dose maximale de traitement médicamenteux est généralement déterminée par la tolérance du patient aux effets secondaires. Les nouveaux médicaments et les médicaments à prise unique ont moins d'effets secondaires.

5. Anticonvulsants:

La **gabapentine (Neurontin®)** est un médicament anticonvulsivant utilisé pour contrôler certains types de crises d'épilepsie qui s'est avéré utile dans le traitement de la douleur neuropathique et de la névralgie post-zostérienne en augmentant le seuil de perception de la douleur. Expérimentalement utilisé pour le SDV/CI et d'autres douleurs génito-urinaires, il peut avoir de bons résultats chez certains patients essentiellement ceux avec une douleur sévère (198) et réduire la dépendance aux opioïdes. Elle est généralement utilisée en 2^{ème} ligne à la dose initiale de 100 mg trois fois par jour (196).

La **prégabaline (Lyrica®)** est une nouvelle molécule dans cette catégorie qui est également utilisée dans le SDV/CI.

Un effet secondaire commun de ces médicaments est la somnolence / sédation.

Les différentes études concernent très peu de patients et sont ouvertes non contrôlées. Il semble tout de même exister une efficacité qui mérite d'être confirmée par des études prospectives randomisées [198,199].

6. Les antiinflammatoires :

Alors qu'il semble y avoir un sous-type de patients SDV/CI sans inflammation

qui ne répondent pas aux médicaments anti-inflammatoires, l'inflammation de la vessie a toujours été considérée comme une caractéristique typique des SDV/CI. Plusieurs groupes différents de médicaments anti-inflammatoires sont disponibles :

- **Les corticostéroïdes** (par exemple l'hydrocortisone, la prednisolone et la dexaméthasone) sont un groupe de médicaments ayant un fort effet anti-inflammatoire. Bien que l'utilisation prolongée puisse entraîner des effets secondaires graves, ces médicaments peuvent être très bénéfiques pour certains patients. La prednisolone peut être très efficace pour le contrôle de la douleur chez les patients réfractaires avec des lésions de la vessie, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune associée. Une étude prospective non randomisée a été réalisée sur un petit effectif de patient avec de la prednisone montrant des résultats encourageants (200)
- **Le Montélukast** (par exemple Singulair®), est un antagoniste des récepteurs de leukotriène D (LTD4) utilisé pour traiter l'asthme, il inhibe la libération des leucotriènes par les mastocytes et d'autres types de cellules et prévient ainsi l'inflammation. Il serait utile chez les patients avec mastocytose vésicale ou antécédent d'allergie documentée. Des études danoises (201) ont montré que le traitement avec une dose quotidienne de montelukast permet une amélioration significative de la pollakiurie et de la douleur. Cependant, plus d'essais cliniques avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour que son mécanisme soit mieux compris dans le SDV/CI.
- **Les AINS** ont un effet anti-inflammatoire en inhibant la production de prostaglandines et un effet antalgique. Ils peuvent entraîner des effets indésirables tels que des ulcères gastro-intestinaux, des saignements, la

rétenction d'eau et l'hypertension. La plupart des AINS augmentent le risque de maladie vasculaire ischémique. On peut citer comme molécules l'aspirine, le diclofénac, le naproxène et l'ibuprofène. Les nouveaux AINS (les coxibs) ont moins d'effets secondaires gastro-intestinaux. L'acide tiaprofénique peut causer chez certaines personnes des symptômes semblables à ceux du SDV/CI.

- **Quercetin** : Le Quercetin est un produit bioflavonoïde naturel, retrouvé à forte concentration dans le vin rouge, les oignons, le thé vert, les plantes et les graines. On pense qu'il a des effets anti-inflammatoires et inhibe l'activation des mastocytes. Il est souvent combiné à d'autres molécules comme l'acide hyaluronique, le sulfate de chondroïtine et l'hyaluronate de sodium (Cystoprotek®, CystaQ®). Il a montré des résultats prometteurs (202), et peut être considéré comme une alternative thérapeutique pour le traitement du SDV/CI.

7. Analgésiques :

La gestion de la douleur est un aspect très important du traitement des patients atteints du SDV/CI. Tous les analgésiques de tous les paliers peuvent être utilisés pour la prise en charge. Cependant, les analgésiques standards restent peu efficaces dans le traitement du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle. Des opioïdes peuvent être utilisés de manière transitoire en cas d'exacerbation des douleurs mais pas en traitement continu sur le long terme. L'arsenal thérapeutique comprend :

- **Les analgésiques en vente libre** sans prescription peuvent aider si la douleur est légère.
- **Methotrexate** il a été proposé dans un essai ouvert sur neuf patients avec un résultat encourageant (203). Il a montré une amélioration significative

de la douleur, mais n'a aucun effet sur l'urgenturie ou la pollakiurie.

- **AINS** comme niveau suivant du traitement antalgique après les analgésiques en vente libre
- **Opioides** : En cas de douleur extrême qui ne répond pas aux autres traitements, des opioïdes à action prolongée peuvent être nécessaires (tramadol, morphine, oxycodone, oxymorphone, hydromorphone, fentanyl). Les opioïdes sont des analgésiques puissants et sont utilisés pour soulager les douleurs les plus sévères mais peuvent causer des effets secondaires comme la fatigue, la constipation, les nausées et la dépendance. La thérapie chronique aux opioïdes doit être considérée comme un dernier recours et peut être mieux prise en charge dans un centre de gestion de la douleur.
- **Le palmitoyéthanolamide (PEA) (Normast®)** est un analgésique relativement nouveau qui a des effets anti-inflammatoires et antalgique pour traiter les douleurs chroniques. Ces effets secondaires sont négligeables.
- **La phénazopyridine (Pyridium®)** est un analgésique des voies urinaires utilisé pour le soulagement à court terme de la douleur dans la vessie. Il n'est pas recommandé pour un traitement à long terme car il peut s'accumuler dans le corps et provoquer des effets secondaires nocifs.
- **Tapentadol** est un nouvel analgésique opioïde disponible sous forme de comprimé à libération standard pour les douleurs aiguës modérées à sévères et sous forme de comprimé à libération prolongée pour les douleurs chroniques sévères. Il aurait moins d'effets secondaires que les médicaments à base d'opiacés comparables.
- **Kétamine** : c'est un médicament anesthésique et antalgique. Certaines études ont montré que l'utilisation abusive de la « kétamine de rue »

comme drogue peut causer une cystite à la kétamine caractérisée par un tableau comparable à celui du SDV/CI à savoir douleurs pelviennes/vésicales, petite vessie érythémateuse avec cystite ulcéreuse, urgenturie et pollakiurie. L'utilisation clinique de la kétamine (à des doses beaucoup plus faibles que la kétamine de rue) n'aurait pas d'effet néfaste sur la vessie, mais devrait néanmoins être utilisée avec prudence.

8. Immunosuppeurs :

- **Cyclosporine A (Néoral®)** c'est un immunosupprimeur qui réduit la capacité du système immunitaire à produire certaines réactions pouvant provoquer une inflammation et des lésions tissulaires. Ce médicament est normalement utilisé pour prévenir le rejet des greffes d'organes et comme traitement pour le psoriasis sévère, la polyarthrite rhumatoïde et de nombreuses autres maladies auto-immunes.

De petites études avec de la cyclosporine A à faible dose ont montré qu'elle peut être efficace dans le SDV/CI (204,205), mais ne devrait être utilisée que dans les cas les plus sévères n'ayant pas répondu à d'autres traitements car les effets secondaires peuvent être sévères. Même à petite dose, elle nécessite une surveillance attentive de la fonction rénale et cardiaque. Dans une étude comparative, la cyclosporine A à faibles doses (1,5 mg/kg deux fois par jour) avait une meilleure action sur les symptômes de patients atteints de SDV/CI que le pentosan polysulfate (206). L'arrêt du médicament a entraîné une recrudescence des symptômes chez la plupart des patients. Toutefois, les bons résultats de ces études ne permettent pas d'utiliser la cyclosporine en pratique courante car ce médicament est potentiellement toxique.

- **Tacrolimus** est actuellement utilisé dans certaines études et peut être prometteur chez certains patients.

- **Azathioprine** fut un traitement prometteur de la CI, mais n'a jamais connu de popularité, probablement à cause de ses multiples effets secondaires. Il est prescrit à la dose de 50 à 100 mg par jour. Une amélioration de la symptomatologie a été notée sur un petit nombre de patient (207).

9. L-Arginine :

Est un acide aminé produit naturellement dans le corps et constitue l'un des blocs de construction de la protéine. Il joue un rôle dans l'approvisionnement du corps en oxyde nitrique utilisé pour maintenir les vaisseaux sanguins dilatés et améliorer la vascularisation. Son utilisation est controversée, certaines études ont montré qu'il avait un effet minime dans le SDV/CI (208,209). Cependant, il a récemment réapparu dans des études de recherche, et ne devrait pas être écarté de l'arsenal thérapeutique.

10. Prostaglandines:

Le Misoprostol est un analogue oral de la prostaglandine E1 utilisé pour traiter les ulcères gastriques secondaires à l'utilisation de certains AINS. Il s'est également montré efficace dans le traitement du SDV/CI.

11. Suplatast tosilate (IPD-1151T) :

Un agent anti-allergique commercialisé au Japon, efficace pour les maladies allergiques, qui inhibe la libération de l'histamine et du TNF alpha.

Alors que les premiers rapports japonais suggéraient une augmentation de la capacité vésicale et une amélioration des symptômes, sans effets secondaires sérieux (210), une étude ultérieure n'a montré aucune différence significative entre ce traitement et le placebo. Cependant, cela est le cas pour de nombreux traitements du SDV/CI. Ce médicament est toujours utilisé et peut être utile chez les patients allergiques.

12. Antibiotiques :

Les antibiotiques ont un rôle limité dans la cystite interstitielle une fois qu'elle est installée. Les prélèvements d'urines doivent être stériles pour porter le diagnostic même s'il existe un rôle possible d'une infection urinaire dans la pathogénie de cette maladie.

Une étude pilote randomisée versus placebo sur 50 patients a mis en évidence une amélioration de la symptomatologie douloureuse et de l'urgenturie après un traitement antibiotique séquentiel (211). En effet, la rifampicine ainsi qu'une séquence de doxycycline (100 mg), érythromycine (500 mg), métronidazole (300 mg), clindamycine (500 mg), amoxicilline (250 mg) et ciprofloxacine ont été employées pendant 3 semaines pour chaque ATB, en plus de 300mg de rifampicine administrés quotidiennement pendant les 18 semaines. Le choix de ces ATB a été initialement basé sur l'étude de Durier (212). Toutefois, ceci ne représente pas un progrès majeur dans le traitement de la CI et les antibiotiques ne sont actuellement plus recommandées pour traiter le SDV/CI.

13. Traitements Investigationnels :

a. IP 751 (acide ajulémique):

C'est un analgésique expérimental anti-inflammatoire, dérivé de la marijuana, actuellement développé pour diverses affections spécifiques, y compris les SDV/CI. L'IP 751 est un cannabinoïde synthétique non psychoactif qui semble supprimer l'inflammation et la douleur. Contrairement à de nombreux AINS, l'IP 751 ne semble pas causer d'ulcération gastro-intestinale. (8)

b. MN-001

Il s'agit d'un composé anti-inflammatoire oral développé aux Etats-Unis pour le traitement des CI et de l'asthme bronchique. (8)

c. Les anticorps anti-NGF :

Le **Tanezumab** est un anticorps monoclonal humanisé anti-facteur de croissance nerveux (NGF), qui est administré par voie intraveineuse à dose unique et qui a fait l'objet d'essai clinique avec des résultats positifs (213). Cependant, dans une étude initiale du tanezumab dans l'ostéoarthrose, des effets secondaires graves ont été rapportés (nécrose osseuse) et le médicament a été suspendu temporairement (214).

Le **fulranumab** est une autre molécule utilisée pour le traitement des douleurs ostéoarthrosiques modérée à sévère. (215) Une étude multicentrique en double aveugle a été menée par Wang et al. chez les patients avec SDV/CI (216) mais a été arrêté prématurément pour les mêmes raisons que le tanezumab. Les résultats n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes mais les auteurs estiment qu'un bénéfice pourrait être obtenu dans une population plus large ou plus spécifique (216). Le NGF paraît un facteur physiopathologique important dans le SDV/CI. Cependant, même si les résultats avec le tanezumab fournissent des preuves que l'inhibition du NGF peut être efficace pour le traitement du SDV/CI, les problèmes de sécurité liés à l'administration systémique doivent être clarifiés. Cela ouvre la voie à des approches locales telles que la thérapie intravésicale à base de liposomes ciblant le NGF (217,218).

d. AQX-1125 :

C'est une nouvelle molécule activatrice du SHIP1 qui est une protéine intracellulaire ayant un effet régulateur négatif sur de nombreux processus de signalisation inflammatoires du système immunitaire, et a des rôles documentés dans le contrôle des fonctions cellulaires vitales telles que le développement, la prolifération, l'activation, la sécrétion de cytokines et la migration (219). L'activation de SHIP1 a un effet anti-inflammatoire (220) et constitue une nouvelle approche

thérapeutique pour plusieurs maladies inflammatoires (220–222).

L'AQX-1125 a été étudié dans une étude de phase II, randomisée, contrôlée par placebo, à court terme, incluant des patients avec SDV/CI modérés à sévères, certains avec des lésions de Hunner (Aquinox Trial) (223). 37 femmes ont été traitées par ce composé et 32 par placebo. Les femmes traitées avec AQX-1125 ont montré une réduction significative de la douleur vésicale et une amélioration des symptômes à 6 semaines par rapport aux femmes traitées par placebo (223).

Ce traitement anti-inflammatoire pourrait potentiellement être une option utile pour le traitement du SDV/CI, en particulier ceux ayant des lésions inflammatoires vésicales comme les lésions de Hunner (224).

e. Antagonistes des récepteurs P2X3 :

La distension vésicale stimule l'urothélium à libérer certains facteurs, tels que l'ATP, de ses surfaces muqueuses et séreuses (225). L'ATP active ensuite les récepteurs P2X3 dans les afférences vésicales pour moduler l'activité vésicale comme en témoignent des études expérimentales sur des souris knock-out (226). Dans le SDV/CI, l'expression urothéliale du P2X3 est augmentée et le mécanisme ATP stimulant est surrégulé (164,227–229). Il semble donc logique de s'attendre à ce que l'inhibition de la libération de l'ATP ou le blocage des récepteurs P2X3 soient des moyens efficaces de bloquer l'activité afférente impliquée dans la génération des symptômes.

L'AF-219 est une petite molécule par voie orale antagoniste des récepteurs P2X3 qui, dans une étude à double insu contrôlée par placebo, sur deux périodes, était efficace comme antitussif (230). Moldwin et al. (231) ont réalisé un essai clinique contrôlé par placebo avec l'AF-219 chez des femmes traitées pour SDV/CI, 36 traitées avec le médicament et 38 avec un placebo. Les patients traités avec AF-219 pendant 4 semaines présentaient une amélioration des principaux symptômes

tels que les scores de douleur, l'urgenturie et l'évaluation de la réponse globale, par rapport aux patients traités par placebo. Il y avait 5 patients (4 dans le bras AF-219 et 1 dans le bras placebo) avec des lésions de Hunner sur cystoscopie.

Ainsi, le ciblage de l'ATP et du récepteur P2X dans la vessie peut être une stratégie prometteuse pour le traitement des SDV/CI avec ou sans lésions de Hunner.

C. Injections sous cutanées :

Il s'agit de traitements investigationnels.

L'adalimumab est un agent anti-inflammatoire étudié pour le SDV/CI (232). C'est un médicament injectable administré par voie sous-cutanée (233) qui inhibe le facteur de nécrose tumorale (TNF) qui est une cytokine pro inflammatoire libérée par les cellules immunitaires et qui serait impliquées dans l'inflammation aigue et chroniques dans les maladies autoimmunes (233). Il est approuvé depuis la fin 2002 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (234), du psoriasis, de la spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn. Son utilisation comme alternative thérapeutique pour le traitement du SDV/CI n'est pas encore claire, d'autres études contrôlées sont nécessaires (235).

L'Omalizunab est anti-IgE utilisé pour le traitement des cas d'allergies sévères et fait actuellement l'objet d'une étude pour utilisation dans le SDV/CI en injection sous-cutanée (8).

D. Instillations vésicales :

L'avantage des instillations est d'avoir une application directe du produit au contact de la muqueuse avec des hautes concentrations et des effets secondaires plus limités que le traitement per os.

Cependant, l'inconvénient est de devoir faire des sondages urinaires avec le risque traumatique et septique en plus de celui de faire intervenir une tierce

personne.

Les médicaments utilisés pour l'instillation intravésicale peuvent être utilisés seuls ou en cocktail avec combinaison de plusieurs principes actifs.

Certains médicaments utilisés visent à reconstituer un déficit suspecté dans la couche de GAG. D'autres ciblent plutôt le soulagement de la douleur.

La plupart des médicaments utilisés pour l'instillation doivent rester dans la vessie pendant 15 à 60 minutes pour obtenir un effet adéquat. Le temps varie en fonction du médicament utilisé.

Différents produits existent:

1. DMSO (dimethylsulfoxyde) :

Le DMSO est un produit utilisé depuis les années 1960 pour le traitement de la CI. C'est un solvant qui pénètre la membrane cellulaire. Il a une action antiinflammatoire, analgésique en agissant sur les fibres C, collagénolytique et relaxante musculaire (75). Cependant, la dissolution du collagène peut se traduire à long terme par une fibrose vésicale et expliquer la résistance au traitement après plusieurs cycles de DMSO. (196)

C'est l'un des médicaments les plus couramment utilisés comme instillation et est l'un des deux seuls médicaments approuvés par la Food and Drug Administration américaine (FDA) pour le traitement du SDV/CI. C'est souvent le premier médicament à essayer en instillation vu ses propriétés.

Le protocole d'instillation est empirique : 3 à 4 semaines après les biopsies, 50 cc d'une solution aqueuse à 50% de DMSO sont instillés après cathétérisme urétral. La solution doit être gardée au moins 15 minutes, mais elle peut être gardée 60 voire 90 minutes. Ces instillations sont réalisées toutes les 1 à 2 semaines. Quatre à 8 instillations sont réalisées.

Après une phase initiale d'aggravation des douleurs survenant dans 10 à 15 %

des cas (75), 50 à 90 % des patients sont améliorés mais avec une récurrence en cas d'arrêt des instillations dans 50—60 % (236–239). Un traitement d'entretien par des instillations mensuelle d'héparine semble préférable pour éviter la récurrence (240).

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité du traitement en fonction de l'aspect du syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle ulcéreuse ou non (238)

Les effets secondaires sont rares (15%) (236) et dominés par des manifestations irritatives ou infectieuses vésicales.

Ce traitement est responsable d'une haleine caractéristique à l'odeur d'ail du fait d'une élimination pulmonaire du DMSO qui peut persister jusqu'à 72h après le traitement.

2. Héparine :

L'héparine est une GAG similaire au pentosan polysulfate sodique. Elle permet de renforcer le rôle protecteur de la couche de mucine, a également une action anti-inflammatoire, et inhibe l'angiogénèse et la prolifération de fibroblaste dans le muscle lisse.

C'est un traitement relativement peu coûteux et largement disponible.

Le schéma idéal d'instillation n'a pas été établi. Parmi les schémas proposés, l'instillation hebdomadaire de 20 000 à 40 000 UI d'héparine diluée dans 10 ml de sérum physiologique pendant 4 à 6 semaines (191) , ou encore l'instillation de 10 000 à 25000 UI deux à trois fois par semaine pendant trois mois (75). Le produit doit être retenu pendant 30 à 45 minutes.

L'utilisation chronique de l'héparine est bénéfique, 4 à 12 mois seraient nécessaires avant de noter une amélioration des symptômes (241).

Ce type d'instillation n'a aucun effet sur la crase sanguine.

L'héparine peut être instillée également en cocktail en association avec d'autres

molécules.

Plusieurs études non contrôlées ont mis en évidence une amélioration de la symptomatologie après instillation d'héparine dans 60—80 % des cas mais sur un faible effectif (241,243). Les instillations d'héparine ont été évaluées avec succès dans une étude prospective comparative comme traitement d'entretien après un traitement initial de DMSO en diminuant le taux de récurrence des douleurs sans pour autant augmenter le risque d'effet secondaire en particulier hémorragique (240).

3. Pentosan polysulfate sodium :

Il est également utilisé comme instillation vésicale et semble avoir sous cette forme un effet encore meilleur que la forme orale avec moins d'effets secondaires. Ses principales propriétés seraient le renforcement de la couche de GAG, la réduction de la douleur et un effet anti-inflammatoire. Comme il ne semble pas être très efficace pour les autres symptômes du SDV/CI, il est généralement utilisé dans un cocktail avec d'autres agents (8).

4. La chondroïtine sulfate :

La chondroïtine sulfate est une substance naturellement présente dans la couche des GAG. Le traitement à la chondroïtine sulfate, disponible en différentes concentrations sous les noms de marque Uracyst® (2,0%) et Gepan® Instill (0,2%), est censé reconstituer la chondroïtine sulfate déficiente dans la couche de GAG et empêcher les produits irritants de l'urine de pénétrer dans la paroi vésicale. Son efficacité a été mise en évidence dans deux études pilotes non-randomisées et non-contrôlées. Steinhoff (244) a traité 18 patients en instillant 40 ml de chondroïtine sulfate une fois par semaine pendant quatre semaines, puis une fois par mois pendant 12 mois. Une réponse a été observée dans 12 cas sur 18, soit 66 %, avec un recul de trois à 12 semaines, avec une réponse jugée bonne dans 46 % des cas. Sorensen (245) a traité 24 patients avec des instillations de chondroïtine sulfate avec

une concentration de 2 % deux fois par semaine pendant deux semaines, puis avec une concentration de 0,2 % une fois par semaine pendant quatre semaines, puis une fois par mois pendant un an. 20 patients ont eu le schéma complet de traitement. L'amélioration des symptômes a été observée dans 73 % des cas avec une réponse maximale entre quatre et six mois. Porru et al. (246) ont mis en évidence une amélioration significative des scores PUF et des scores symptômes (ICSI) et de gêne (ICPI), de la douleur et de l'urgenterie chez 23 patients avec 12 semaines de recul. Cervigni et al. (247) ont proposé une combinaison d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate avec des résultats encourageants chez 23 patients.

Plus récemment, un essai multicentrique a été conduit par Nickel et al. (248) chez 53 patients. Les patients ont été traités par des instillations de chondroïtine sulfate à 2 % une fois par semaine pendant six semaines, puis une fois par mois pendant 16 semaines (soit un total de dix instillations). Une amélioration des symptômes a été observée dans 60 % des cas à 24 semaines.

5. Hyaluronate de Sodium (Acide hyaluronique/hyaluronan) :

Le hyaluronate de sodium est un dérivé de l'acide hyaluronique qui est une GAG de la couche mucineuse de la vessie. Son administration intravésicale renforce la protection urothéliale de la vessie contre les produits toxiques de l'urine.

C'est le même mécanisme que celui du sulfate de chondroïtine, l'héparine et le PPS.

Il est également utilisé pour d'autres pathologies vésicales comme la cystite radique, la cystite chimique, l'hyperactivité vésicale et la cystite bactérienne chronique.

2 principaux produits sont disponibles : Le Cystistat® et le Hyacyst®.

Son mode d'administration est une instillation de 40 mg / 50ml d'acide hyaluronique par semaine pendant 4 à 12 semaines (75).

Différentes études non-contrôlées sur des petits nombres de cas ont mis en évidence une réponse transitoire et modeste dans 20 à 30 % des cas sur les douleurs et la pollakiurie sans toxicité significative (249-253).

Des études ont indiqué que la sélection des patients susceptibles de répondre à ce traitement peut être réalisée en utilisant le test de sensibilité au potassium modifié.

Récemment, l'acide hyaluronique a montré plus d'efficacité que l'héparine en termes de prolongation de l'effet de l'hydrodistension vésicale dans une étude comparative non randomisée chez des patients ayant subi un test d'hydrodistension vésicale (253).

6. Instillation du bacille de Calmette et Guérin (BCG) :

Le BCG est le vaccin de la tuberculose. Son mode d'action reste encore mal connu mais est utilisé pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) à risque de récurrence ou de progression. Il a une action immunologique avec une stimulation des lymphocytes TH1.

Les instillations sont réalisées à la même dose que pour la prise en charge des tumeurs de vessie à savoir une instillation par semaine pendant six semaines à la dose de 81 mg. Un premier essai randomisé prospectif sur 30 patients a mis en évidence une réponse du BCG dans 60 % versus 27 % dans le groupe placebo mais sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0,06$) (254).

Une autre étude prospective en double insu avec crossover a comparé le BCG avec le DMSO sans différence significative (255).

Une étude récente, conduite par l'ICCTG, randomisée prospective en double insu versus placebo a été réalisée chez 265 patients sans montrer de différence significative. La réponse globale a été de 21 % dans le groupe BCG versus 12 % dans le groupe placebo avec un recul de 34 semaines ($p = 0,062$) (256). La série a été

réactualisée chez les patients initialement répondeurs (12 dans le groupe placebo et 19 dans le groupe BCG) avec un suivi plus long de 68 semaines. Il n'a pas été observé de persistance de l'effet (257). De même, une seconde série d'instillation de BCG a été proposée aux 156 patients non répondeurs de cette première étude avec un taux de réponse faible à 18 % (258).

Par conséquent, au vu de l'ensemble des résultats de cette étude, les auteurs ont conclu que les instillations de BCG ne sont pas recommandées en pratique clinique pour le traitement de la cystite interstitielle.

7. Oxychlorosène sodique (Chlorpactin®) :

C'est une substance utilisée à l'origine pour traiter la tuberculose en raison de ses propriétés antimicrobiennes. La solution à 0,4% associée à l'hydrodistension fréquemment utilisée dans le passé provoque une douleur tellement importante qu'elle ne peut être appliquée que sous anesthésie.

Une concentration à 0,2% sans hydrodistension est recommandée pour les patients atteints de SDV/CI. Cependant, l'oxychlorosène sodique a été largement remplacé par des traitements moins douloureux et est considéré comme un traitement inutilement sévère. Il n'est plus recommandé et considéré comme obsolète.

8. Lidocaïne :

C'est un anesthésique local qui est utilisé pour le traitement de la douleur, soit avec seulement du bicarbonate de sodium (pour alcaliniser la lidocaïne et permettre une meilleure absorption (178)) ou en cocktail avec d'autres médicaments tels que l'héparine dans le cadre d'un traitement multimodal.

La lidocaïne alcalinisée est généralement utilisée dans le test anesthésique vésicale mais peut également être utilisée comme un traitement de secours pour le soulagement de la douleur sévère.

Des rapports récents ont objectivés une meilleure absorption de la lidocaïne en utilisant le système d'administration électromotrices des médicaments (EMDA).

Un nouveau système d'administration de lidocaïne est actuellement à l'étude (LiRIS® ou système intravésicale libérant la lidocaïne). Cet appareil ressemble à un minuscule bretzel qui est inséré à l'intérieur de la vessie par cystoscopie et libère de la lidocaïne lentement pendant une période de temps donnée. Il est toujours en cours d'essai.

9. Bupivacaine :

C'est un médicament anesthésique local qui peut fournir un contrôle local de la douleur à long terme dans la vessie. Il est parfois utilisé chez les patients qui ne répondent pas à la lidocaïne intravésicale. Il est plus lipophile et puissant que la lidocaïne. (20 ml de bupivacaine à 0,5%). Il peut être utilisé seul ou en cocktail, parfois combiné avec de l'héparine (10 000 UI d'héparine, 10 ml de bupivacaine). Des études ont également montré qu'il est efficace dans le traitement des spasmes de la vessie. (8)

10. Corticostéroïdes :

Ils peuvent être également utilisés en instillations endovésicales soit seules ou en cocktails.

11. Neurotoxines vanilloïdes :

Les neurotoxines comme la capsaïcine (un extrait de piments chili) et la résinifératoxine (RTX) ont été testées dans la cystite interstitielle. Elles appartiennent au groupe des vanilloïdes ; leur effet dénervant est recherché dans le traitement de l'hyperactivité du détrusor réfractaire.

Une étude comparative réalisée en 2005 n'a pas permis de retrouver un bénéfice dans la CI (259). Néanmoins, une étude canadienne a trouvé une amélioration des scores du questionnaire d'Oleary-Sant après instillation de RTX,

mais n'a pas permis de montrer une diminution de la douleur ou de la pollakiurie (260).

La RTX est plus puissante comme analgésique que la capsaïcine, et provoque beaucoup moins de brûlure et d'irritation. Le protocole est une instillation hebdomadaire de 50 ml d'une solution de RTX à 0,01 μ M pendant 4 semaines. (191)

12. Oxybutynin chloride :

C'est un ancien médicament couramment utilisé pour la vessie hyperactive, qui est également utilisé parfois comme instillation vésicale lors de SDV/CI, souvent en cocktails. Il réduit la pollakiurie en augmentant la capacité vésicale et en contrôlant les spasmes de la vessie. Avec le traitement intravésical, les effets secondaires sont moins fréquents qu'avec la forme orale.

13. Antibiotique :

un antibiotique est parfois ajouté aux cocktails vésicaux pour aider à prévenir une infection due au cathétérisme. Cependant, l'utilisation à long terme devrait être évitée en raison du risque de résistance.

14. Disodium cromoglycate :

C'est une substance qui inhibe les mastocytes. Les urologues ont utilisé ce médicament pendant un certain temps comme instillation endovésicale avec un succès variable. Cependant, toute amélioration des symptômes est généralement de courte durée et les symptômes recidivent rapidement.

15. Nitrate d'argent :

C'est un traitement très ancien et dépassé avec un effet caustique, antiseptique et astringent sur la vessie. Ce traitement remonte à 1928 et a été utilisé par Hunner essentiellement pour les vessies hémorragiques. Il n'est plus recommandé actuellement, principalement à cause de ces risques. En effet, même s'il ne pénètre pratiquement pas à travers la muqueuse, une « fuite » dans le

péritoine ou le rétropéritoine peut dangereuse voire même fatale.

16. Multithérapies (associations d'instillations) :

Des multithérapies intravésicales ou cocktails ont été proposées pour le traitement du SDV/CI soit d'emblée ou après échec d'une monothérapie. L'administration simultanée des produits potentialise l'effet thérapeutique et la synergie. Nous en citons quelques unes :

- Association 1 (261):

- 2% Lidocaine gel
- 0.5% Marcaine
- 10,000–20,000 IU Sulfate d'héparine
- 40 mg Triamcinolone
- → Traitements administrés 2–3 fois par semaine

- Association 2 (262) :

- 0.5% bupivacaine (Marcaine, 20 mL)
- 10,000 IU heparin (10 mL)
- 100 mg hydrocortisone (5 mL of normal saline)
- 40 mL sodium bicarbonate 48 mmol

- Association 3 (261):

- 50% DMSO 50cc
- Triamcinolone 40mg
- Sulfate d'héparine 10,000–20,000 IU
- Sodium bicarbonate 44 meq
- +/- Gentamicine

→ en 6 à 8 cycles hebdomadaires

- Association 4 (247) :

- acide hyaluronique

- chondroïtine sulfate

→ récemment combinés en un seul traitement intravésical avec des résultats prometteurs.

De nouvelles marques exclusives sont en cours de développement dans ce sens:

- **URG101** : Une nouvelle instillation vésicale expérimentale utilisant de la lidocaïne pour réduire la douleur, l'urgenterie et le spasme musculaire, et l'héparine pour recouvrir la paroi vésicale. ENGAGE24 est une étude multicentrique de phase 2a, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'URG101 par rapport aux composants individuels lidocaïne et héparine chez les sujets atteints de cystite interstitielle / syndrome de la vessie a donné des résultats initiaux positifs.
- **PSD597** : c'est de la lidocaïne alcalinisée intravésicale qui a montré dans une étude préliminaire son efficacité pour une amélioration soutenue des symptômes avec une bonne tolérance (178). D'autres études sont en cours.

17. Traitements expérimentaux :

- **Doxorubicine (Adriamycin®) :**

C'est une chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer. Elle a été utilisée expérimentalement comme instillation vésicale chez les patients porteurs d'une CI avec une lésion de Hunner sévère avec des résultats positifs.

- **Tacrolimus**

C'est un agent immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet d'organes transplantés et est actuellement étudié expérimentalement comme thérapie intravésicale pour les patients IC / BPS, en particulier dans une étude en Inde.

- **Liposomes :**

Ce sont des vésicules lipidiques composées d'une bicouche de phospholipides

entourant un noyau aqueux (263). La structure bicouche lipidique facilite leur adhérence à la surface de la membrane apicale des cellules luminales vésicales. Les liposomes sont absorbés par une endocytose médiée par la clathrine, facilitée par leur forme vésiculaire (218).

Les liposomes sont utilisés soit vides soit combinés à d'autres médicaments.

Les liposomes vides créent un film temporaire sur la muqueuse de la vessie qui peut empêcher la pénétration de substances irritantes de l'urine et favoriser également la cicatrisation.

Lorsqu'ils sont combinés à d'autres médicaments, ils facilitent leur pénétration à travers l'urothélium et modulent la neurotransmission afférente. Les recherches en cours portent sur les liposomes avec la toxine botulique (264,265) et les liposomes avec des médicaments ciblant le NGF (217,218).

Des études récentes mais à faible effectifs montrent l'intérêt des liposomes (266–268).

Le traitement par liposomes intravésicaux, à la fois avec des liposomes vides mais surtout avec des liposomes porteurs de médicaments actifs, semble être une approche prometteuse pour le traitement des patients IC / BPS. Cependant, l'efficacité doit être évaluée dans de grands essais contrôlés randomisés.

- RDP58 :

C'est un peptide immunomodulateur expérimental avec des effets anti-inflammatoires actuellement étudiés comme traitement intravésical potentiel pour l'inflammation vésicale auto-immune comme ce serait le cas du SDV/CI (269). Une étude récente a indiqué qu'il inhibe l'inflammation de la vessie à médiation cellulaire dans un modèle de cystite auto-immune (270).

E. Injections intramurales :

1. Toxine botulique A :

La toxine botulique compte parmi les plus puissants des poisons naturels. C'est une neurotoxine produite par une bactérie à Gram négatif, sporulée, anaérobie stricte, naturellement présente dans l'environnement, nommée *Clostridium botulinum*. Il existe sept sérotypes de la toxine botulique. La toxine botulique A (TB-A) est la plus fréquemment utilisée en urologie. Elle bloque la libération de l'acétylcholine et entraîne une paralysie prolongée des organes ainsi dénervés.

La toxine botulique est largement utilisée en neuro-urologie et trouve une place en cas d'hyperactivité vésicale rebelle. La dose habituelle utilisée varie entre 100 et 200 unités injectées en sous muqueux dans 20 à 30 sites.

Quelques études ont rapporté un bénéfice de la toxine botulique dans la cystite interstitielle.

Une première étude pilote sur 13 patients ayant reçu entre 100 et 200 unités de toxine botulique a mis en évidence une amélioration globale des symptômes dans 69 % des cas avec un recul de trois mois (271).

Une autre étude prospective sur 15 cas recevant 200 unités de toxine botulique a mis en évidence une amélioration dans 86 % des cas à un et trois mois, puis de 26 % à cinq mois avec une disparition de l'effet à 12 mois (0 % d'amélioration) (272).

Une mise à jour avec deux ans de recul a mis en évidence la nécessité de refaire régulièrement des injections avec un intervalle de 5,25 mois entre deux injections mais avec un effet persistant dans le temps sans effet secondaire systémique (273)

Une équipe de Taiwan a publié deux articles sur l'intérêt de réaliser une injection de toxine botulique en plus d'une hydrodistension vésicale deux semaines

plus tard (274,275). Dans la série randomisée toxine + hydrodistension versus hydrodistension seule (275), ils ont mis en évidence une amélioration significative de la douleur et de la capacité vésicale dans le groupe recevant de la toxine botulique.

Une étude ouverte récente chez 26 patients ayant une injection de 100 unités de toxine botulique par dix injection de dix unités en sustrigonal a confirmé les mêmes données avec une amélioration significative des symptômes et de la capacité vésicale à un et trois mois. Le traitement a été efficace dans plus de la moitié des cas avec un recul de neuf mois.

Une diminution du NGF et du brain-derived neurotrophic factor (BDNF) a également été observée (276).

Il est à noter tout de même un risque de dysurie important durant les premiers mois avec parfois la nécessité de réaliser des autosondages (14 %) (272).

Une étude récente menée à Taïwan a montré que ce traitement est efficace dans SDV/CI sans lésion, mais pas chez les patients présentant des lésions de Hunner.

2. Triamcinolone :

Son injection sous-muqueuse a été étudiée pour le traitement de la lésion de Hunner avec de très bons résultats. Sous anesthésie générale, la triamcinolone (40mg /cc) est injectée avec une aiguille endoscopique avec des volumes allant de 5-10 cc (selon le nombre et la taille des lésions) dans l'espace sous-muqueux du centre et de la périphérie de la lésion. Il a été bien toléré chez 66% des patients de ce sous-type Hunner. Cette étude est en cours et continue de produire des résultats positifs (277).

3. Traitements expérimentaux :

La thérapie biolistique : (gene-gun therapy) Une thérapie expérimentale visant à supprimer les réponses douloureuses de la vessie par des narcotiques en utilisant une méthode de transfert biolistique dans les nerfs périphériques de la vessie (278).

F. Oxygénothérapie hyperbare :

Le patient est placé dans une chambre de traitement et respire 100% d'oxygène. C'est un traitement qui a déjà été utilisé avec succès pour les patients atteints de cystite radique. Il semble sûr mais reste coûteux et de disponibilité limitée.

Des études sur l'oxygénothérapie hyperbare ont donné des résultats encourageants dans le SDV/CI. Van Ophoven et al. (279) ont réalisé une première étude pilote chez six patients traité par 30 séances d'oxygénothérapie hyperbare. Avec un suivi de 15 mois, ils ont observé un excellent résultat dans quatre cas sur six avec amélioration de la capacité vésicale, la pollakiurie, l'urgenterie et la douleur. Ils ont par la suite réalisé une étude randomisée chez 21 patients traité par 30 séances de 90 minutes d'oxygénothérapie hyperbare à 2,4 atmosphère à 100 % d'O₂ ou à 1,3 atmosphère d'air normal (bras contrôle). Ils ont mis en évidence une amélioration significative de la douleur et de l'urgenterie dans le bras traité.

G. Traitements chirurgicaux :

1. Ablation au Laser, électrocoagulation ou résection trans uréthrale (RTU) de la lésion de Hunner :

Réservées aux patients présentant une lésion de Hunner. Le mode d'action se base sur la suppression des terminaisons nerveuses intramurales affectées par le processus inflammatoire ce qui diminuerait la production locale d'un grand nombre de médiateurs de l'inflammation.

Ils ont un effet temporaire atténuant la douleur pendant plusieurs mois ou même plusieurs années, et peuvent être répétés si nécessaire.

La RTU a montré une amélioration considérable de la douleur et la pollakiurie chez de nombreux patients présentant ces lésions (280,281). Elle s'adresse, avant tout, aux patients pour lesquels les lésions sont uniques ou peu nombreuses. Des séances répétées de résection ou des résection étendues peuvent être responsables d'une rétraction vésicale.

Le traitement au laser au néodyme Yag (Nd -YAG) a permis une bonne amélioration des symptômes dans les études (282,283), il est essentiel que les patients soient traités par des chirurgiens expérimentés car ce traitement comporte des risques de complications comme une perforation intestinale accidentelle. Le laser ne doit pas être utilisé au-delà de 25 W. La durée des impulsions est de 3 secondes maximum. Il est bon de répéter le traitement au bout de 2 à 3 semaines plutôt que d'insister lors de la première séance. L'intérêt du laser YAG est de pouvoir répéter les séances sans danger, car il n'y a pas d'effets-dose dépendants.

2. Hydrodistension vésicale :

Elle reste encore un sujet de controverse dans la prise en charge d'un SDV et il n'a pas été mis en évidence de facteur prédictif de la réponse thérapeutique (284).

La proportion de patients améliorés et la durée de l'amélioration après

distension vésicale ne sont pas bien connues car les séries sont petites, et les techniques de distension, les critères d'inclusion, d'évaluation de l'efficacité, de suivi sont souvent hétérogènes.

La physiopathologie et le mécanisme d'action de l'hydrodistension sur la capacité vésicale et les douleurs restent inconnus. Parmi les hypothèses, un rôle suggéré de la nécrose ischémique des fibres nerveuses dans la paroi vésicale (285) ou des modifications de la microvascularisation vésicale (71) .

L'hydrodistension peut être courte ou longue :

- L'hydrodistension vésicale courte est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie souvent dès lors que le diagnostic est évoqué. Réalisée sur une durée de deux à dix minutes à une pression intravésicale atteignant 80 à 100 cm H₂O.
- L'hydrodistension vésicale prolongée est réalisé au bloc opératoire sous anesthésie avec soit une distension prolongée lors d'une cystoscopie (20 à 30 minutes) pouvant être répétées 3 à 4 fois avec un intervalle de 5 min (286), soit avec la mise en place d'une sonde vésicale avec ballonnet de distension permettant de maintenir la pression sur plusieurs heures (3 ou 6 heures) (287).

Il semble que les distensions prolongées sur plusieurs heures soit plus efficace en termes de durée dans le temps de la distension sur la symptomatologie. En ce qui concerne le volume, il faut garder une pression artérielle moyenne et ne pas augmenter la pression intravésicale au-dessus au risque de voir une nécrose vésicale par obstruction vasculaire. Il n'y a donc pas de durée ou de volume précis de distension (287).

Peu de complications sont décrites dans la littérature. Il s'agit essentiellement de problème technique avec en particulier des ruptures du ballon de distension qui

reste encore un « bricolage » car il n'existe pas de sonde performante commercialisée. Elle surviendrait dans 20 à 30 % des cas et nécessite une cystoscopie pour extraire les fragments résiduels (288,289).

La rupture sous-péritonéale est une complication plus rare qui survient dans 2 à 8 % des cas, classiquement sur les vessies de petites capacités et lors d'hydrodistension prolongée a fortiori si elle a été précédée de biopsies de vessie dans le même temps opératoire. (290–292). Sa prise en charge consiste en un drainage vésical sur une durée d'environ une semaine. La rupture intrapéritonéale n'a pas été rapportée dans la littérature. À l'extrême, une complication grave mais très exceptionnelle est la nécrose vésicale(292–293) et il est théoriquement possible qu'en cas d'infection associée, puisse survenir une gangrène de la vessie (294). Le traitement consiste en une cystectomie sus-trigonale avec entérocystoplastie.

3. Neuromodulation / Electrostimulation :

La neuromodulation des racines nerveuses sacrées ou pudendales constitue un développement important pour le traitement du dysfonctionnement vésical et de l'incontinence urinaire. La neuromodulation est une thérapie potentiellement importante pour certains patients, mais reste une option coûteuse qui n'est ni disponible ni abordable dans de nombreux pays. Le principe de la neuromodulation n'est pas nouveau. La stimulation électrique a été utilisée comme traitement de la douleur depuis les années 1960. Elle fonctionne en reconditionnant les nerfs qui contrôlent la fonction vésicale. Les contractions indésirables de la vessie sont inhibées et la fonction vésicale normale est rétablie.

Le bon état de la racine des nerfs du système périphérique soumis à la stimulation constitue une condition essentielle à la réussite de l'opération.

Il existe plusieurs techniques de neuromodulation:

- **Stimulation nerveuse électrique transcutanée :**

C'est la forme la plus ancienne de stimulation nerveuse. Elle est non-invasive, peu coûteuse, n'a pas d'effets secondaires sérieux et ne nécessite pas de chirurgie. Des impulsions électriques douces sont transmises dans le corps du patient en plaçant des électrodes sur la région sus-pubienne ou le bas du dos. La stimulation électrique est générée par une petite unité portable. La stimulation des fibres nerveuses bloquerait les signaux douloureux transmis au cerveau et permettraient également d'augmenter la sécrétion des endorphines secrétées par le corps pour soulager la douleur.

Récemment, il a été démontré que la stimulation nerveuse électrique transcutanée diminuait le nombre de mastocytes dans les urines des patients ayant une cystite interstitielle (295).

- **La stimulation percutané du nerf tibial :**

C'est une forme simple de stimulation nerveuse via une aiguille électrode fine insérée près du nerf tibial près de la cheville. La stimulation électrique est appliquée en utilisant un générateur d'impulsions externe à basse tension. Cela envoie un léger courant électrique via le nerf tibial postérieur aux nerfs sacrés qui contrôlent la fonction de la vessie et du plancher pelvien.

Cette forme de stimulation est réalisée par des séances de 30 minutes une fois par semaine pendant 12 semaines, et a montré des résultats très positifs chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale. L'amélioration lorsqu'elle est obtenue peut être maintenue au long cours par des thérapies occasionnelles en moyenne 1 fois par mois.

- **La stimulation du nerf sacré, interstim® :**

Ce traitement a été utilisé pendant plus de 10 ans maintenant et a un taux de réussite à long terme d'environ 70% chez les patients ayant une évaluation positive

du test percutané. Ces dernières années, l'expérience a également été acquise dans le traitement des patients atteints du SDV/CI et des résultats encourageants ont été publiés (296,297).

- **La stimulation du nerf pudendal :**

Elle est réalisée de manière similaire. La procédure se déroule en deux temps : un test de stimulation et l'implantation : Pendant le test de stimulation, une électrode temporaire est implantée en bas du dos du patient (trou sacré S3 généralement). Cette électrode est connectée à un stimulateur externe. Pendant la période de test (3 à 7 jours), l'effet de la stimulation est enregistré quotidiennement. Un implant définitif sera proposé s'il y a une amélioration des symptômes. Lorsque l'implantation définitive a lieu, une électrode permanente est implantée dans la région lombaire et connectée à générateur d'impulsions alimenté par batterie qui fournit un courant continu, très faible et doux aux nerfs concernés. C'est une technique qui est toujours en évaluation.

- **Bion:**

Le Bion est un microstimulateur expérimental implantable alimenté par une batterie de la taille d'une allumette, implanté sous la peau près du bassin et à proximité du nerf pudendal pour la stimulation du nerf pudendal. Cet appareil utilise une faible quantité de courant électrique pour stimuler le nerf et est censé remplacer les signaux anormaux qui contrôlent la fonction de la vessie. Principalement utilisé pour l'incontinence par urgenturie.

4. Chirurgie invasive:

Le traitement chirurgical invasif est utilisé en dernier recours après échec des autres alternatives conservatrices. Globalement, le geste consiste en une ablation de la paroi vésicale qui peut être soit une cystectomie sus-trigonale, soit une cystectomie sous-trigonale, soit une cystectomie totale avec urétrectomie. Par la

suite, la mode de reconstruction peut être soit une entérocytoplastie, soit une dérivation urinaire externe.

L'indication est quasi formelle en cas de défaut de compliance vésical avec retentissement sur le haut appareil (dilatation pyélique et insuffisance rénale). Elle est discutée, après échec des autres traitements, en cas de capacité fonctionnelle vésicale faible ($< 100 \text{ cm}^3$) ou en cas de douleur essentiellement vésical (pas de syndrome douloureux complexe).

Il existe dans la littérature que des séries rétrospectives sur des petits nombres de patients et pour lequel le niveau de preuve reste faible avec des résultats très variable en moyenne de 75 % d'amélioration mais allant tout de même de 0 à 100 % d'efficacité sur les douleurs (298–306).

Globalement, le traitement chirurgical le plus réalisé est une cystectomie sus-trigonale avec entérocytoplastie d'agrandissement (iléale ou colique), ce qui permet de préserver au mieux la continence urinaire. L'amélioration se fait sur la pollakiurie et la capacité vésicale mais avec un risque de persistance des douleurs pouvant être lié au fait de laisser en place le trigone et l'urètre. Ces douleurs persistantes peuvent imposer pour certain un geste plus radical avec exérèse sous-trigonale et urétrale qui peut être réalisée dans un second temps mais imposant alors une dérivation urinaire externe. Cependant, Linn et al. (307) n'ont pas mis en évidence de différence en termes de résultat sur les douleurs en fonction du geste réalisé cystectomie sus-trigonale versus cystectomie sous-trigonale.

Tout le problème est de sélectionner au mieux les bons candidats à un geste de cystectomie qui reste une intervention lourde pour une pathologie bénigne mais très invalidante sans pour autant garantir un succès fonctionnel. En effet, le patient peut continuer à ressentir les douleurs même après que l'organe défectueux ait été enlevé : "Syndrome de la vessie fantôme". Ces dossiers doivent, au préalable, être

discutés en staff pluridisciplinaire et la chirurgie reste un traitement de dernier recours après échec des autres alternatives.

Il semblerait que les résultats de la chirurgie soient meilleurs en cas de syndrome douloureux vésical/cystite interstitielle avec des lésions d'ulcère de Hunner par rapport à ceux n'ayant pas d'ulcère (307,308). De même, les résultats de la chirurgie sont fonction de la capacité vésicale initiale avec des meilleurs résultats en cas de capacité vésicale sous anesthésie inférieur à 400 (309) ou 200 cm³ (310).

5. Synthèse des recommandations actuelles pour le traitement du SDV/CI : (311-314)

Les meilleures pratiques actuelles sont définies par trois guidelines publiées récemment : les recommandations de l'association américaine d'urologie (AUA) 2014 (312) , les recommandations du Collège royal des obstétriciens et gynécologues (RCOG) en collaboration avec la société britannique des urogynécologues (BSUG) 2016; (313) et les recommandations de l'Association européenne d'urologie (EAU) mises à jour en mars 2017 (314).

Les recommandations de l'AUA ont été rédigées après une revue systématique de la littérature qui a abouti à 117 articles pertinents sur le traitement des SDV. Les recommandations sont fournies sous la forme d'une échelle de traitement comprenant six niveaux.

- Le premier niveau stipule que l'éducation du patient et la compréhension des résultats probables du traitement sont primordiales, en plus des mesures conservatrices.
- Les traitements de deuxième ligne sont la thérapie physique, la gestion de la douleur et le traitement pharmaceutique par voie orale et intravésicale. Les exercices du plancher pelvien ne sont pas recommandés. Les options thérapeutiques orales comprennent l'amitriptyline, la cimétidine, le

pentosane polysulfate et l'hydroxyzine; les traitements intravésicaux sont, par exemple, le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'héparine et la lidocaïne.

- Les traitements de troisième intention comprennent les interventions endoscopiques telles que l'hydrodistension et la fulguration des lésions de Hunner si présentes éventuellement suivie d'une injection de triamcinolone.
- En quatrième ligne, l'injection intravésicale de toxine botulique A ou un essai de neurostimulation.
- La cinquième ligne est l'utilisation de la cyclosporine A par voie orale.
- La sixième ligne est la chirurgie majeure, comme la dérivation urinaire avec ou sans cystectomie. Il est essentiel que les patients qui atteignent ce stade de la prise en charge soient informés de la possibilité de la persistance des douleurs en postopératoire.

L'échelle devrait être utilisée par étapes, à moins que les symptômes et la qualité de vie du patient ne justifient une intervention plus agressive à un stade précoce et également lorsqu'une petite vessie fibreuse est détectée tôt.

Les recommandations de l'AUA précisent également les traitements qui ne sont pas recommandés. Il s'agit d'antibiotiques à long terme, d'instillation de BCG, de glucocorticoïde oral et d'hydrodistension prolongée à haute pression.

L'utilisation de ces recommandations permet aux cliniciens d'adopter une approche thérapeutique structurée du SDV/CI pour optimiser le contrôle des symptômes et la qualité de vie tout en minimisant les effets indésirables. Il peut également être nécessaire d'utiliser plusieurs traitements simultanément.

L'optimisation de la prise en charge implique également le suivi des résultats du traitement – par exemple, avec un questionnaire validé.

Les auteurs déclarent catégoriquement qu'aucun traitement unique ne profite

à la totalité ou à la plupart des patients atteints de SDV, sauf pour la fulguration des lésions de Hunner.

Les recommandations du RCOG / BSUG ont été publiées en décembre 2016. Les recommandations initiales correspondent à celles des recommandations de l'AUA, c'est-à-dire appliquer des mesures conservatrices dès le départ. Cependant, le contrôle de la douleur est également inclus dans la prise en charge initiale.

L'étape suivante concerne les médicaments par voie orale et, en particulier, l'amitriptyline et la cimétidine. Dans ces recommandations, les médicaments conservateurs et oraux devraient avoir échoué avant d'envisager un traitement intravésical, avec de fortes preuves pour la lidocaïne, l'héparine et l'injection de toxine botulique A. De plus, les praticiens de soins primaires sont encouragés à prendre en charge ces patients.

La prise en charge suivante est alors appelée «autres options thérapeutique» et précise qu'un traitement additionnel devrait être instauré après la consultation d'un spécialiste de la douleur et la discussion multidisciplinaire. Ces options sont la fulguration des lésions de Hunner, la neuromodulation tibiale postérieure ou sacrée, la cyclosporine A, l'hydrodistension et enfin la chirurgie majeure, en dernier recours.

Les lignes directrices RCOG / BSUG diffèrent des lignes directrices de l'AUA en ce qui concerne l'hydroxyzine et le pentosane polysulfate, qui ne sont pas recommandés car ils ne semblent pas être efficaces. Les recommandations du RCOG / BSUG mettent fortement l'accent sur le rôle du physiothérapeute, d'une équipe de soutien de la douleur, d'un soutien psychologique, d'un conseil et une discussion lors d'une réunion multidisciplinaire. Ils recommandent également l'adoption d'une entente de prise en charge partagée entre les équipes de douleur et d'urogynécologie avant de reprendre le suivi des soins primaires.

Les recommandations de l'EAU sur la douleur pelvienne chronique sont les plus récentes. Ces recommandations sont détaillées et mettent l'accent sur une approche holistique centrée sur le patient. Au début, l'éducation des patients est prioritaire.

L'étape suivante est la physiothérapie. Des preuves sont fournies pour appuyer l'utilisation de la kinésithérapie, en particulier la thérapie manuelle transvaginale des muscles du plancher pelvien, les injections ponctuelles spécifiques et la physiothérapie myofasciale.

Cependant, il est reconnu que cela dépend de la disponibilité de physiothérapeutes qualifiés. Les patientes en particulier peuvent bénéficier d'un aiguillage précoce pour des relations et des conseils sexuels. Il existe peu de données probantes sur l'utilisation d'autres thérapies physiques, telles que les thérapies électromagnétiques, les micro-ondes, les ondes de choc extracorporelles et la stimulation nerveuse. La stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS), cependant, n'a aucune preuve convaincante pour soutenir ou contester son utilisation.

En ce qui concerne les agents pharmacologiques, les recommandations de l'EAU stipulent que la plupart des patients n'obtiendront pas de contrôle symptomatique en monothérapie et il est probable qu'un traitement multimodal dirigé contre les principaux symptômes sera nécessaire. Les antagonistes des récepteurs de l'histamine sont utilisés avec des résultats variables. L'amitriptyline est l'antidépresseur tricyclique le plus couramment utilisé, et lorsque son utilisation est limitée par des effets secondaires sédatifs, la nortriptyline est une alternative. Le pentosane polysulfate est associé à une amélioration subjective des symptômes. L'effet s'améliore avec la durée du traitement et peut être amélioré par l'utilisation concomitante d'héparine sous-cutanée. L'azathioprine a démontré son efficacité

dans la réduction de la douleur et des symptômes des voies urinaires inférieures.

La cyclosporine A et le méthotrexate aident à soulager la douleur, mais ils n'améliorent ni l'urgenterie ni la pollakiurie. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés.

Les traitements intravésicaux peuvent être utilisés pour des médicaments non actifs par voie orale et pour obtenir une concentration intravésicale élevée, minimisant ainsi les effets secondaires systémiques. Cela doit être contrebalancé par les inconvénients des cathétérismes et des traitements répétés, le risque d'infection et le coût. Les agents thérapeutiques comprennent les anesthésiques locaux, l'acide hyaluronique ou le sulfate de chondroïtine et l'héparine. Une combinaison d'héparine, de lidocaïne et de bicarbonate de sodium s'est révélée efficace à 94% et a montré un soulagement soutenu chez une proportion élevée de patients. La preuve de l'utilisation de l'acide hyaluronique ou du sulfate de chondroïtine est limitée, malgré une utilisation et un bénéfice relativement répandus.

Les recommandations énumèrent un certain nombre d'autres agents qui ont des preuves plus limitées. Ceux-ci comprennent l'oxygénothérapie hyperbare, la cimétidine, les prostaglandines, la L-arginine, l'oxybutynine, la duloxétine, la clorpactine, le DMSO et le BCG.

La prise en charge chirurgicale inclut l'hydrodistension, qui est recommandée comme outil de diagnostic plutôt que comme mesure thérapeutique en raison du manque de preuves.

Cependant, lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec la toxine botulique A, les effets sont supérieurs à l'hydrodistension seule. La résection transurétrale, la fulguration ou le laser des lésions de Hunner lorsqu'elles sont présentes est efficace.

La chirurgie ouverte est considérée comme un dernier recours chez les patients réfractaires à d'autres traitements. Les procédures utilisées sont la

déviation urinaire sans cystectomie, la cystectomie supratrigonale avec aggrandissement de la vessie, la cystectomie soustrigonale et la cystectomie avec confection de conduit iléal.

Les recommandations de l'EAU fournissent une stratégie de gestion moins didactique par rapport aux recommandations de l'AUA, ce qui reflète peut-être la nécessité de gérer chaque patient de manière individuelle.

CONCLUSION

Le SDV/CI est une pathologie en perpétuelle évolution.

Sa physiopathologie n'est pas encore élucidée mais elle semble être multifactorielle impliquant des mécanismes allergique, inflammatoire neurogène, infectieux et d'aléтарation de la couche des GAG et de la perméabilité urothéliale.

À l'heure actuelle, le diagnostic du SDV/CI repose essentiellement sur la symptomatologie et l'exclusion des différents diagnostics différentiels. La réalisation systématique de la cystoscopie est discutée et les glomérulations ne sont plus en faveur du diagnostic.

Des marqueurs urinaires et sanguins sont à l'étude pour le diagnostic et la classification. L'APF, l'EGF et l'HBEGF urinaires sont les marqueurs ayant les résultats les plus prometteurs.

Plusieurs options thérapeutiques sont proposées pour soulager les symptômes en allant des traitements physiques et les mesures hygiénodietétique au traitement chirurgical radical, et en passant par les traitements médicaux oraux, les instillations endovésicales, les injections intramurales, la neurostimulation, l'hydrodistension, et l'ablation des lésions de hunner.

De nombreuses molécules prometteuses sont à l'étude en traitement oral, injectable et en instillations et pourraient apporter une aide à certains patients.

La difficulté réside dans la grande hétérogénéité de la pathologie et l'absence de traitement efficace chez tout les patients. La stratégie de phénotypage qui a été proposée récemment ainsi que les recherches dans le domaine de la physiopathologie pourrait dans l'avenir aider à proposer une gestion plus codifiée.

RESUME

Le syndrome douloureux vésicale/cystite interstitielle (SDV/CI) est une cystopathie bénigne et rare qui touche essentiellement la femme. Initialement connue sous le terme de cystite interstitielle, c'est en 2008 que le SDV/CI a remplacé l'ancienne terminologie. Il est défini par l'association d'une douleur pelvienne chronique ressentie comme étant en rapport avec la vessie, à d'autres symptômes urinaires tels que l'urgenterie et la pollakiurie. Il est admis actuellement qu'il existe deux formes : une forme à lésion de hunner ou cystite interstitielle et une forme sans lésion de hunner.

Sa physiopathologie est jusqu'à présent obscure. De nombreuses hypothèses étiologiques ont été avancées sans qu'aucune ne soit prouvée. C'est une pathologie dont l'origine serait probablement multifactorielle.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui n'est retenu qu'après avoir écarté les différents diagnostics différentiels notamment le carcinome in situ et la tuberculose urogénitale. Des biomarqueurs sont à l'étude actuellement pour le diagnostic et la classification des SDV/CI avec des résultats prometteurs.

En l'absence de traitement étiologique, plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées pour soulager les symptômes en allant des traitements physiques et les mesures hygiénodietétique au traitement chirurgical radical, et en passant par les traitements médicaux oraux, les instillations endovésicales, les injections intramurales, la neurostimulation, l'hydrodistension, et l'ablation des lésions de hunner. De nouvelles molécules ont vu le jour ces dernières années en traitement oral et en instillations vésicales, d'autres sont encore en cours d'étude et pourraient apporter une aide pour certains sous type de cette pathologie.

La difficulté réside dans la grande hétérogénéité de cette pathologie et l'absence de traitement efficace chez tout les patients. Une stratégie de

phénotypage des patients a été proposée récemment et pourrait dans l'avenir définir des sous groupes dont la gestion sera plus codifiée.

Nous revenons à travers ce travail sur les théories physiopathologiques et l'actualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette pathologie ainsi que les dernières recommandations des principales sociétés savantes.

REFERENCES

- [1]. Kamina, anatomie clinique 2 ème édition, tome 4, système endocrine, organes urinaires et génitaux, pelvis, coupes du tronc, Maloine
- [2]. Frank H. Netter, MD, atlas d'anatomie humaine, 5ème édition
- [3]. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M Mitchell. Gray's Anatomy for Students. Elsevier Masson. 2014.
- [4]. BENOIT G., AL YOUSSEF I., RICHARD F., JARDIN A. Etude neuro-anatomique de la miction. Ann.Urol., 1986, 20 : 158–165.
- [5]. N. Veit–Rubin S. Meyer C. Achdari : Syndrome de la vessie hyperactive chez la femme: un défi de santé publique, Rev Med Suisse 2015; volume 11. 2016–2021
- [6]. Gladell P. Paner, MD. Pathology and Section of Urology, Surgery. Normal Histology and Important Histo-anatomic Structures : Urinary Bladder. AUA (University of Chicago) August 2012
- [7]. Alcides Chaux, M.D. Bladder General Normal histology (c) 2003–2016, PathologyOutlines.com, Inc.
- [8]. Meijlink JM. Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome, An overview of Diagnosis & Treatment. INTERNATIONAL PAINFUL BLADDER FOUNDATION
- [9]. Meijlink JM, Van Kerrebroeck P. Chapter 28 : Interstitial Cystitis : from Enigma to International Consensus. In: Milestones in Urology. Eds Felderhof E, Mattelaer JH, Moll F, Schultheiss D, Van Kerrebroeck P. Published by EAU, Davidsfonds Uitgeverij. 2015
- [10]. Meijlink JM. Interstitial cystitis and the painful bladder: a brief history of nomenclature, definitions and criteria. Int J Urol. 2014 Apr;21 Suppl 1:4–12. doi: 10.1111/iju.12307. Review.
- [11]. Samuel D. Gross. A practical treatise on the diseases, injuries and malformations of the urinary bladder, the prostate gland, and the urethra.

3d ed., rev. and ed. by Samuel W. Gross. Published by H. C. Lea in Philadelphia, 1876.

- [12]. Skene AJC. Diseases of the bladder and urethra in women. New York: William Wood; 1878.
- [13]. Hunner G.L.: A rare type of bladder ulcer in women: Report of cases . Boston Med. Surg., 1915, 172, 660–665.
- [14]. Hand JR (1949) Interstitial cystitis: report of 223 cases (204 women and 19 men). J Urol 61: 291–310
- [15]. Walsh A (1978) Interstitial cystitis. In: Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, Walsh PC (eds) Campbell's Urology, 4th edn. Saunders, Philadelphia
- [16]. Messing EM, Stamey TA Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. Urology (1978); 12 : 381–392
- [17]. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis : a heterogeneous syndrome. J. Urol. 1987 ; 137 : 35 – 8
- [18]. GILLENWATER J .Y., WEIN A.J.: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Work–shop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health.– Bethesda M.D, August 28–29 , 1987. J .Urol., 1988, 140, 203–206.
- [19]. Hanno PM, Landis JR, Matthews–Cook Y, et al (1999) The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health interstitial cystitis data base study. J Urol 161: 553–7.
- [20]. Warren JW, Meyer WA, Grennberg P, Horne L, Diggs C, Tracy JK, Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. Urology. 2006 Jun;67(6):1138–42; discussion 1142–3.

- [21]. Van De Merwe JP, Jorgen Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK. Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an Essic proposal. *Eur Urol* 2008;53:60–7.
- [22]. J Quentin Clemens, Chris Mullins, John w Kusek, Ziya Kirkali, Emeran A Mayer, Larissa V Rodriguez, David J Klumpp, Anthony J Schaeffer, Karl J Kreder, Dedra Buchwald, Gerald L Andriole, M Scott Lucia, J Richard Landis, and Daniel J Claw. The MAPP Research Network Study Group. The MAPP research network : a novel study of urologic chronic pelvic pain syndromes. *BMC Urol*. 2014; 14: 57.
- [23]. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical Phenotyping in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Interstitial Cystitis: A Management Strategy for Urologic Chronic Pelvic Pain Syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:177–83
- [24]. Yukio Homma, Tomohiro Ueda, Takaaki Ito, Mineo Takei and Hikaru Tomoe. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *International Journal of Urology* (2009) 16, 4–16
- [25]. American Urological Association. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. [Cited 4 August 2013.] Available from URL: <http://www.auanet.org/education/guidelines/ic-bladder-pain-syndrome.cfm>
- [26]. Engeler D, Baranowski AP, Elneil S et al. European Association of Urology Guidelines on Chronic Pelvic Pain. [Cited 4 August 2013.] Available from URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/24_Chronic_Pelvic_Pain_LR%20II.pdf
- [27]. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249.

- [28]. Nordling, J., wyndaele, j.j., van de Merwe, J.P., Bouchelouche, P., Cervigni, M., Fall, M. Bladder Pain Syndrome : A Guide for Clinicians. Springer 2013
- [29]. Wennevik GE, Meijlink JM, Hanno P, Nordling J. The role of glomerulations in Bladder Pain Syndrome – A review. J Urol 2016 Jan 01;195(1)19–25
- [30]. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters–Campbell–Walsh Urology. 11th edition. Elsevier (2015)
- [31]. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn 1975;64(2):75–7.
- [32]. Jones CA, Nyberg L. Epidemiology of interstitial cystitis. Urology 1997;49(5A Suppl.):2–9.
- [33]. Held PJ, Hanno PM, Wein J, et al. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, et al, editors. Interstitial cystitis. New York, NY: Springer–Verlag; 1990. p. 29–48.
- [34]. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in the Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. J Urol 1995;154(6): 2035–7.
- [35]. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. J Urol 1999;161(2):549–52.
- [36]. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. BJU Int 2000; 86(6):634–7.
- [37]. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, et al. Incidence of physician–diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community–based study. BJU Int 2003;91(3):181–5.
- [38]. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. J Urol 2005;174(2):581–3.

- [39]. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, et al. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol* 2007;177(4):1390–4.
- [40]. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007;51(3):803–8.
- [41]. Song Y, Zhang W, Xu B, et al. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn* 2009;28(1):22–5.
- [42]. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011;186(2):540–4.
- [43]. L. Sibert, J. Rigaud, D. Delavierre, J.-J. Labat Épidémiologie et aspects économiques des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Progrès en urologie* (2010) 20, 872—885
- [44]. Clemens JQ, Meenan RT, O’Keeffe Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol* 2005;174:576—80.
- [45]. Patel R, Calhoun EA, Meenan RT, O’Keeffe Rosetti MC, Kimes T, Clemens JQ. Incidence and clinical characteristics of interstitial cystitis in the community. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1093—6.
- [46]. Inoue Y, Mita K, Kakehashi M, Kato M, Usui T. Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. *Neurourol Urodyn* 2009;28:214—8.
- [47]. Koziol JA. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:7—20.

- [48]. Forrest JB, Schmidt S. Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men: a common and frequently identical clinical entity. *J Urol* 2004;172:2561—2.
- [49]. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 2004;64:866—70.
- [50]. Rosenberg MT, Page S, Hazzard MA. Prevalence of interstitial cystitis in a primary care setting. *Urology* 2007;69(Suppl. 4A):48—52.
- [51]. Rackow BW, Novi JM, arva LA, Pfeifer SM. Interstitial cystitis is an etiology of chronic pelvic pain in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:181—5.
- [52]. Miller JL, Rothman I, Bavendam TG, Berger RE. Prostatodynia and interstitial cystitis: one and the same? *Urology* 1995;45:587—90.
- [53]. Novicki DE, Larson TR, Swanson SK. Interstitial cystitis in men. *Urology* 1998;52:621—4.
- [54]. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology* 2001;57:428—32.
- [55]. Warren JW, Jackson T, Meyers D, Xu J. Fishbein/Interstitial cystitis association (ICA) survey of interstitial cystitis among family members of ICA members: preliminary analysis. *Urology* 2001;57(6 Suppl. 1):126—7.
- [56]. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology* 2001;57(6 Suppl. 1):22—5.
- [57]. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A, Kreder KJ. Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167:1763—7.

- [58]. Weissman MM, Gross R, Fyer A, Heiman GA, Gameroff MJ, Hodge SE, et al. Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:273—9.
- [59]. Novi JM, Jeronis S, Srinivas S, Srinivasan R, Morgan MA, Arya LA. Risk of irritable bowel syndrome and depression in women with interstitial cystitis: a case-control study. *J Urol* 2005;174:937—40.
- [60]. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008;180:1378—82.
- [61]. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz P, Bresette J. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res* 1997;31:125—31.
- [62]. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997;49:52—7.
- [63]. Buffington CA. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol* 2004;172:1242—8.
- [64]. Erickson DR, Morgan KC, Ordille S, Keay SK, Xie SX. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2001;166:557—61.
- [65]. Clemens JQ, Meenan RT, O’Keeffe Rosetti MC, Kimes TA, Calhoun EA. Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. *J Urol* 2008;179:2222—5.
- [66]. Sourav Sanchit Patnaik, Antonio Simone Laganà, Salvatore Giovanni Vitale, Salvatore Butticè, Marco Noventa, Salvatore Gizzo, Gaetano Valenti, Agnese Maria Chiara Rapisarda, Valentina Lucia La Rosa, Carlo Magno, Onofrio

Triolo, Vani Dandolu. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome Arch Gynecol Obstet 2017 Jun;295(6):1341–1359.

- [67]. Graham E, Chai TC (2006) Dysfunction of bladder urothelium and bladder urothelial cells in interstitial cystitis. Curr Urol Rep 7:440–446
- [68]. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Stamey TA (1990) The histology of interstitial cystitis. Am J Surg Pathol 14:969–976.
- [69]. Lewis SA (2000) Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. Am J Physiol Renal Physiol 278:F867–F874
- [70]. Horn T, Holm NR, Hald T (1998) Interstitial cystitis. Ultrastructural observations on detrusor smooth muscle cells. APMIS 106:909–916
- [71]. Rosamilia A, Cann L, Dwyer P, Scurry J, Rogers P (1999) Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis. J Urol 161:1865–1870.
- [72]. Parsons CL, Lilly JD, Stein P (1991) Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol 145:732–735
- [73]. Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC (1995) Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. Br J Urol 75(6):744–750.
- [74]. Yoshimura N, Chancellor MB. Interstitial Cystitis and Bladder Research: progress and future directions: highlights of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) and the Interstitial Cystitis Association (ICA) International Research Symposium October 19—20, 2000 Minneapolis, MN. Rev Urol 2001;3(3):146—51.

- [75]. J. Rigaud,*, D. Delavierre, L. Sibert, J.-J. Labat. Approche symptomatique des douleurs vésicales chroniques. *Progrès en urologie* (2010) 20, 930—939
- [76]. Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:619—34.
- [77]. Esko JD, Kimata K, Lindahl U (2009) Proteoglycans and Sulfated Glycosaminoglycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD et al. (eds) *Essentials of Glycobiology*, 2nd edn. Cold Spring Harbor, New York.
- [78]. Hurst RE, Moldwin RM, Mulholland SG (2007) Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers, and interstitial cystitis. *Urology* 69:17-23.
- [79]. Yukio Homma, Tomohiro Ueda, Takaaki Ito, Mineo Takei and Hikaru Tomoe. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis *International Journal of Urology* (2009) 16, 4-16
- [80]. Parsons CL, Hurst RE. Decreased urinary uronic acid levels in individuals with interstitial cystitis. *J Urol* 1990;143(4):690—3.
- [81]. Richter B, Roslind A, Hesse U, Nordling J, Johansen JS, Horn T, Hansen AB (2010) YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology* 57:371-383.
- [82]. Treutlein G, Dorsch R, Euler KN, Hauck SM, Amann B, Hartmann K, Deeg CA (2012) Novel potential interacting partners of fibronectin in spontaneous animal model of interstitial cystitis. *PloS one* 7:e51391.
- [83]. Acharya P, Beckel J, Ruiz WG, Wang E, Rojas R, Birder L, Apodaca G (2004) Distribution of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin-4, –

- 8, and -12 in bladder epithelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F305–F318.
- [84]. Pochynyuk O, Tong Q, Staruschenko A, Ma HP, Stockand JD (2006) Regulation of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) by phosphatidylinositides. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F949–F957.
- [85]. Rubenwolf PC, Georgopoulos NT, Kirkwood LA, Baker SC, Southgate J (2012) Aquaporin expression contributes to human transurothelial permeability in vitro and is modulated by NaCl. *PloS one* 7:e45339
- [86]. Shyr CR, Chen CC, Hsieh TF, Chang CH, Ma WL, Yeh S, Messing E, Li TH, Li FY, Chang C (2013) The expression and actions of androgen receptor in upper urinary tract urothelial carcinoma (UUTUC) tissues and the primary cultured cells. *Endocr* 43:191–199.
- [87]. Anderstrom CR, Fall M, Johansson SL. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1989;63(3):270—5.
- [88]. Hanna–Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S, Kanai AJ, de Groat WC, Birder LA (2007) Non–neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci* 80:2298–2302.
- [89]. Downie JW, Karmazyn M (1984) Mechanical trauma to bladder epithelium liberates prostanoids which modulate neurotransmission in rabbit detrusor muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 230:445–449
- [90]. Fernandes VS, Hernandez M (2016) The role of nitric oxide and hydrogen sulfide in urinary tract function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 119(Suppl 3):34–41.
- [91]. Keay S, Kleinberg M, Zhang CO, Hise MK, Warren JW. Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce an inhibitor of heparin–

binding epidermal growth factor-like growth factor production. *J. Urol.* 2000; 164: 2112–18.

- [92]. Keay S, Seillier-Moiseiwitsch F, Zhang CO, Chai TC, Zhang J. Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. *Physiol. Genomics* 2003; 14: 107–15.
- [93]. Keay S, Schwalbe RS, Trifillis AL, Lovchik JC, Jacobs S, Warren JW (1995) A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls. *Urology* 45:223–229.
- [94]. Warren JW (1994) Is interstitial cystitis an infectious disease? *Med Hypotheses* 43:183–186.
- [95]. Heritz DM, Lacroix JM, Batra SD, Jarvi KA, Beheshti B, Mittelman MW (1997) Detection of eubacteria in interstitial cystitis by 16 S rDNA amplification. *J Urol* 158:2291–2295.
- [96]. Winnard KP, Dmitrieva N, Berkley KJ (2006) Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R1592–R1601.
- [97]. Atug F, Turkeri L, Atug O, Cal C (2004) Detection of *Helicobacter pylori* in bladder biopsy specimens of patients with interstitial cystitis by polymerase chain reaction. *Urol Res* 32:346– 349.
- [98]. Agarwal M, Dixon RA (2003) A study to detect *Helicobacter pylori* in fresh and archival specimens from patients with interstitial cystitis, using amplification methods. *BJU Int* 91:814– 816.
- [99]. Zhang QH, Shen XC, Zhou ZS, Chen ZW, Lu GS, Song B (2010) Decreased nanobacteria levels and symptoms of nanobacteria- associated interstitial

cystitis/painful bladder syndrome after tetracycline treatment. *Int Urogynecol J* 21:103–109.

- [100]. Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH, Tincello DG (2005) Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 174(1):151–154.
- [101]. Duncan JL, Schaeffer AJ (1997) Do infectious agents cause interstitial cystitis? *Urology* 49:48–51.
- [102]. Haarala M, Jalava J, Laato M, Kiilholma P, Nurmi M, Alanen A (1996) Absence of bacterial DNA in the bladder of patients with interstitial cystitis. *J Urol* 156:1843–1845.
- [103]. Haq A, Mattocks S, Wong L, Dasgupta P, Dawson C, Blackford HN, Sharma S, Turner AG (2001) Incidence of *Helicobacter pylori* in patients with interstitial cystitis. *Eur Urol* 40:652–654.
- [104]. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC (2007) The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 69:34–40.
- [105]. Galli SJ, Nakae S, Tsai M (2005) Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 6:135–142.
- [106]. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS (1999) Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 11:53–59.
- [107]. Metz M, Maurer M (2007) Mast cells—key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 28:234–241.
- [108]. Carrico DJ, Sherer KL, Peters KM (2009) The relationship of interstitial cystitis/painful bladder syndrome to vulvodynia. *Urol Nurs* 29:233–238

- [109]. Peeker R, Atanasiu L, Logadottir Y (2003) Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 37:60–63.
- [110]. Link CL, Pulliam SJ, Hanno PM, Hall SA, Eggers PW, Kusek JW, McKinlay JB (2008) Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol* 180:599–606.
- [111]. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ (2007) Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol* 177:450–456.
- [112]. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA (2008) Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 180:1378–1382.
- [113]. Parsons JK, Parsons CL (2004) The historical origins of interstitial cystitis. *J Urol* 171:20–22.
- [114]. Keller J, Chiou HY, Lin HC (2013) Increased risk of bladder cancer following diagnosis with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 32:58–62.
- [115]. Simmons JL, Bunce PL (1958) On the use of an antihistamine in the treatment of interstitial cystitis. *Am Surg* 24:664–667
- [116]. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts LJ 2nd, Stamey TA (1987) Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 138:746–752

- [117]. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P (1993) Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *Br J Urol* 71:427– 429.
- [118]. Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1996;155(3):885—7.
- [119]. Peeker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163(3):1009—15.
- [120]. Hofmeister MA, He F, Ratliff TL, Mahoney T, Becich MJ. Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). *Urology* 1997;49(5A Suppl.):41—7.
- [121]. Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982;54(3):283—6.
- [122]. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F (1987) Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol* 137:35–38 *Arch Gynecol Obstet*
- [123]. Enerback L, Fall M, Aldenborg F (1989) Histamine and mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Agents Actions* 27:113–116.
- [124]. Logadottir Y, Hallsberg L, Fall M, Peeker R, Delbro D (2013) Bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C: high expression of inducible nitric oxide synthase in inflammatory cells. *Scand J Urol* 47:52–56.
- [125]. Peeker R, Fall M (2002) Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol* 167:2470–2472.

- [126]. Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner–Warwick RT. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch. A Pathol Anat. Histopathol.* 1990; 416: 447–51.
- [127]. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. *J. Urol.* 1992; 147: 587–91
- [128]. Palea S, Artibani W, Ostardo E, Trist DG, Pietra C. Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. *J. Urol.* 1993; 150: 2007–2012.
- [129]. Stefansson K, Wollmann RL, Moore BW. Distribution of S–100 protein outside the central nervous system. *Brain Res.* 1982; 234: 309–17.
- [130]. Sugimura K, Haimoto H, Nagura H, Kato K, Takahashi A. Immunohistochemical differential distribution of S–100 alpha and S–100 beta in the peripheral nervous system of the rat. *Muscle Nerve.* 1989; 12: 929–35.
- [131]. Peeker R, Aldenborg F, Haglid K, Johansson SL, Rosengren L, Fall M. Decreased levels of S100 protein in non–ulcer interstitial cystitis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1998; 32: 395–8.
- [132]. Peeker R, Aldenborg F, Dahlstrom A, Johansson SL, Li JY, Fall M. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and nonulcer interstitial cystitis. *J. Urol.* 2000; 163: 1112–15.
- [133]. Elbadawi AE, Light JK. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int.* 1996; 56: 137–62.
- [134]. Galloway NT, Gabale DR, Irwin PP. Interstitial cystitis or reflex sympathetic dystrophy of the bladder? *Semin Urol* 1991;9(2):148—53.

- [135]. Oravisto KJ. Interstitial cystitis as an autoimmune disease. A review. Eur Urol 1980; 6(1):10—3.
- [136]. Keay S, Zhang CO, Trifillis AL, Hebel JR, Jacobs SC, Warren JW. Urine autoantibodies in interstitial cystitis. J Urol 1997;157(3):1083—7.
- [137]. Rosamilia A, Cann L, Scurry J, Rogers P, Dwyer P. Bladder microvasculature and the effects of hydrodistention in interstitial cystitis. Urology. 2001; 57: 132.
- [138]. Pontari MA, Hanno PM, Ruggieri MR. Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis. J. Urol. 1999; 162: 330–4.
- [139]. Okragly AJ, Niles AL, Saban R et al. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. J. Urol. 1999; 161: 438–41.
- [140]. Abdel-Mageed AB, Ghoniem GM. Potential role of rel/nuclear factor-kappa B in the pathogenesis of interstitial cystitis. J. Urol. 1998; 160: 2000–2003.
- [141]. Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yoshimura N. Over expression of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in patients with interstitial cystitis and bladder carcinoma. J. Urol. 2002; 167: 347–51.
- [142]. Cameron AP, Gajewski JB. Bladder outlet obstruction in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn 2009;28(8):944—8.
- [143]. Peters KM, Carrico DJ, Diokno AC. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology 2008;71(4):634—40.
- [144]. Vinaya Vasudevan*, Robert Moldwin Addressing quality of life in the patient with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Asian Journal of Urology (2017) 4, 50e54

- [145]. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Whitmore KE, Spolarich Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997;49:58e63.
- [146]. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'Leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of PentosanPolysulfate sodium. *Urology* 2001;57:62e6.
- [147]. Goin JE, Olaleye D, Peters KM, Steinert B, Habicht K, Wynant G. Psychometric analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: implications for use in randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:1085e90.
- [148]. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;3130e9.
- [149]. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002;60:573e8.
- [150]. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol* 2009;182:155e60.
- [151]. Bogart LM, Suttrop MJ, Elliott MN, Quentin Clemens J, Berry SH. Validation of a quality-of-life scale for women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Qual Life Res* 2012;21:1665e70.
- [152]. Wagenlehner FME, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W, et al. National Institutes of health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2013;63: 953e9.

- [153]. Hebbar S, Pandey H, Chawla A. Understanding King's Health Questinonnaire (KHQ) in assessment of female urinary incontinence. *Int J Res Med Sci* 2015;3:531e8.
- [154]. Kuo HC. Potential urine and serum biomarkers for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol* 2014;21(Suppl. 1):34—41.
- [155]. Keay S, Zhang CO, Trifillis AL, Hise MK, Hebel JR, Jacobs SC, et al. Decreased 3H-thymidine incorporation by human bladder epithelial cells following exposure to urine from interstitial cystitis patients. *J Urol* 1996;156:2073–8.
- [156]. Hyun-Jung Kim. Update on the Pathology and Diagnosis of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome: A Review. *Int Neurourol J* 2016;20:13–17
- [157]. Jia-Fong Jhang, Hann-Chorng Kuo. Pathomechanism of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Mapping the Heterogeneity of Disease. *Int Neurourol J* 2016;20 Suppl 2:S95–104
- [158]. Kim J, Keay SK, Dimitrakov JD, Freeman MR. p53 mediates interstitial cystitis antiproliferative factor (APF)-induced growth inhibition of human urothelial cells. *FEBS Lett* 2007;581:3795–9.
- [159]. Zhang CO, Li ZL, Kong CZ. APF, HB-EGF, and EGF biomarkers in patients with ulcerative vs. non-ulcerative interstitial cystitis. *BMC Urol* 2005;5:7.
- [160]. Keay S, Kaczmarek P, Zhang CO, Koch K, Szekely Z, Barchi JJ Jr, et al. Normalization of proliferation and tight junction formation in bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome by d-proline and d-pipecolic acid derivatives of antiproliferative factor. *Chem Biol Drug Des* 2011;77:421–30.

- [161]. Kuo HC, Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB. Urinary nerve growth factor levels in urinary tract diseases with or without frequency urgency symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2010;2:88–94.
- [162]. Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU Int* 2009;104:1476–81.
- [163]. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW. Preliminary study on urinary cytokine levels in interstitial cystitis : does intravesical bacille calmette guérin treat interstitial cystitis by altering the immune profile ine the bladder ? *Urology* 1999;54:450–3.
- [164]. Sun Y, Chai TC. Augmented extracellular ATP signaling in bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C27–34.
- [165]. Tyagi P, Killinger K, Tyagi V, Nirmal J, Chancellor M, Peters KM. Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2012;187:2243–8.
- [166]. Byrne DS, Sedor JF, Estojak J, Fitzpatrick KJ, Chiura AN, Mulholland SG. The urinary glycoprotein GP51 as a clinical marker for interstitial cystitis. *J Urol* 1999;161:1786–90.
- [167]. Chung SD, Liu HT, Lin H, Kuo HC. Elevation of serum c–reactive protein in patients with OAB and IC/BPS implies chronic inflammation in the urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2011;30:417–20.
- [168]. Lee J, Doggweiler–Wiygul R, Kim S, Hill BD, Yoo TJ. Is interstitial cystitis an allergic disorder?: a case of interstitial cystitis treated successfully with anti–IgE. *Int J Urol* 2006;13:631–4.

- [169]. Liu HT, Kuo HC. Increased urine and serum nerve growth factor levels in interstitial cystitis suggest chronic inflammation is involved in the pathogenesis of disease. *PLoS One* 2012;7:e44687.
- [170]. Jiang YH, Peng CH, Liu HT, Kuo HC. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PLoS One* 2013;8:e76779.
- [171]. Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004;45(5):662—9.
- [172]. Sastry DN, Hunter KM, Whitmore KE. Urodynamic testing and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010;21(2):157—61.
- [173]. Hanno P, Levin RM, Monson FC, Teuscher C, Zhou ZZ, Ruggieri M, et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1990;143(2):278—81.
- [174]. 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(3 Pt 1):699—701.
- [175]. Gregoire M, Liandier F, Naud A, Lacombe L, Fradet Y. Does the potassium stimulation test predict cystometric, cystoscopic outcome in interstitial cystitis? *J Urol* 2002;168(2): 556—7.
- [176]. Hanno P. Is the potassium sensitivity test a valid and useful test for the diagnosis of interstitial cystitis? Against. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16(6):428—9.
- [177]. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Onali M, Forsell T, Ruutu M. Potassium sensitivity test (PST) as a measurement of treatment efficacy of

painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a prospective study with cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium. *Neurourol Urodyn* 2007;26(2):267—70.

- [178]. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA and Wyllie MG: Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 103: 910.
- [179]. Jayne Louise Douglas-Moore and Jonathan Goddard Current best practice in the management of cystitis and pelvic pain. *Ther Adv Urol* 2018, Vol. 10(1) 17 -22
- [180]. *Barbara Shorter, Martin Lesser, Robert M. Moldwin, Leslie Kushner. Effects of Comestibles on Symptoms of Interstitial Cystitis. Journal of Urology, July 2007, vol. 178, 145–152.*
- [181]. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU Int.* 2012 Jun;109(11):1584–91.
- [182]. Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:89–91.
- [183]. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, DioknoAC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170:810–5.
- [184]. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, et al. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:1922–9.
- [185]. Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment Of interstitial cystitis. *Urology* 1994;44:614–6.

- [186]. Lewi H. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis: 30-month follow-up. *Br J Urol* 1998;81:42a.
- [187]. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001;87: 207–12.
- [188]. Sadhukhan PC, Tchetgen BM, Rackley RR. Sodium pentosan polysulfate reduces urothelial responses to inflammatory stimuli via an indirect mechanism. *J Urol* 2002;168:289–92.
- [189]. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990;35(6):552—8.
- [190]. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 1993;150(3):845—8.
- [191]. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology* 1997;50(1):39—43.
- [192]. Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE, Ruutu M. Treatment of ulcer and non-ulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 1987;138(3):508—12.
- [193]. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez- Graulau J, Kaufman D, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005;65(4):654—8.

- [194]. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170(3):810—5.
- [195]. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology* 2008;71: 57–61.
- [196]. Mouracade P., Saussine C. Syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle : physiopathologie, diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18–220–A–10, 2010.
- [197]. Van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005 Oct;66(4):707–11.
- [198]. Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001;7(1):47—9.
- [199]. Hansen HC. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J* 2000;93(2):238—42.
- [200]. Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173(3):841—3
- [201]. Theoharides TC, Sant GR. Immunomodulators for treatment of interstitial cystitis. *Urology* 2005, Volume 65, Issue 4 :633–638
- [202]. Theoharides TC, Kempuraj D, Vakali S, Sant GR. Treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome with CystoProtek — an oral multi-agent natural supplement. *Can J Urol* 2008;15(6):4410—4.

- [203]. Moran PA, Dwyer PL, Carey MP, Maher CF, Radford NJ. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39(4):468—71.
- [204]. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2138—41.
- [205]. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol* 1996;155(5): 1591—3.
- [206]. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005;174:2235–8.
- [207]. Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol* 1976;2(2):82—4.
- [208]. Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, Weiss RM, Foster Jr HE. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1999;161(2):558—65.
- [209]. Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized doubleblind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2000;85(4):421—6.
- [210]. Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yamauchi T, Yoshimura N. Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J. Urol.* 2000;164:1917–1920. [\[PubMed\]](#)

- [211]. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC.. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1685–8.
- [212]. Durier, JL. The application of anti-anaerobic antibiotics to the treatment of female bladder dysfunctions. *Neurourol Urodyn* 1992;11:418.
- [213]. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, Darekar A, Mills IW, Scholfield D. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. *J Urol* 2011; 185:1716– 21.
- [214]. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Pain* 2012; 13:790–8.
- [215]. Sanga P, Katz N, Polverejan E, Wang S, Kelly KM, Haeussler J, et al. Long-term safety and efficacy of fulranumab in patients with moderate- to-severe osteoarthritis pain: a phase ii randomized, doubleblind, placebo-controlled extension study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:763–73.
- [216]. Wang H, Russell LJ, Kelly KM, Wang S, Thipphawong J. Fulranumab in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: observations from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Urol* 2017;17:2.
- [217]. Majima T, Tyagi P, Dogishi K, Kashyap M, Funahashi Y, Gotoh M, et al. Effect of intravesical liposome-based nerve growth factor antisense therapy on bladder overactivity and nociception in a rat model of cystitis induced by hydrogen peroxide. *Hum Gene Ther* 2017;28:598–609.
- [218]. Tyagi P, Kashyap M, Majima T, Kawamorita N, Yoshizawa T, Yoshimura N. Intravesical liposome therapy for interstitial cystitis. *Int J Urol* 2017;24:262–71.

- [219]. Kerr WG. Inhibitor and activator: dual functions for SHIP in immunity and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:1–17.
- [220]. Stenton GR, Mackenzie LF, Tam P, Cross JL, Harwig C, Raymond J, et al. Characterization of AQX-1125, a small-molecule SHIP1 activator: Part 2. Efficacy studies in allergic and pulmonary inflammation models in vivo. *Br J Pharmacol* 2013;168:1519–29.
- [221]. Stenton GR, Mackenzie LF, Tam P, Cross JL, Harwig C, Raymond J, et al. Characterization of AQX-1125, a small-molecule SHIP1 activator: Part 1. Effects on inflammatory cell activation and chemotaxis in vitro and pharmacokinetic characterization in vivo. *Br J Pharmacol* 2013;168:1506–18.
- [222]. Leaker BR, Barnes PJ, O'Connor BJ, Ali FY, Tam P, Neville J, et al. The effects of the novel SHIP1 activator AQX-1125 on allergen-induced responses in mild-to-moderate asthma. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1146–53.
- [223]. Nickel JC, Egerdie B, Davis E, Evans R, Mackenzie L, Shrewsbury SB. A phase II study of the efficacy and safety of the novel oral SHIP1 activator AQX-1125 in subjects with moderate to severe interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2016;196:747–54.
- [224]. Ogawa T, Homma T, Igawa Y, Seki S, Ishizuka O, Imamura T, et al. CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 over expression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2010;183:1206–12.
- [225]. Wang EC, Lee JM, Ruiz WG, Balestreire EM, von Bodungen M, Barrick S, et al. ATP and purinergic receptor-dependent membrane traffic in bladder umbrella cells. *J Clin Invest* 2005;115:2412–22.

- [226]. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 2000;407:1011–5.
- [227]. Sun Y, Chai TC. Effects of dimethyl sulphoxide and heparin on stretch-activated ATP release by bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *BJU Int* 2002;90:381–5.
- [228]. Sun Y, Keay S, De Deyne PG, Chai TC. Augmented stretch activated adenosine triphosphate release from bladder uroepithelial cells in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2001;166:1951–6.
- [229]. Sun Y, Chai TC. Up-regulation of P2X3 receptor during stretch of bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2004;171:448–52.
- [230]. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198–205.
- [231]. Moldwin R, Kitt M, Mangel J, Beyer R, Hanno P, Butera P, et al. A phase 2 study in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) of the novel P2X3 antagonist AF-219 [abstract No. 23]. In: 45th International Continence Society (ICS) Annual Meeting; 2015 Oct 6–9; Montreal, Canada. Bristol (United Kingdom): International Continence Society; 2015.
- [232]. Bosch PC. Examination of the significant placebo effect in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2014;84:321–6.
- [233]. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244–79.

- [234]. Li P, Zheng Y, Chen X. Drugs for autoimmune inflammatory diseases: from small molecule compounds to anti-TNF biologics. *Front Pharmacol* 2017;8:460.
- [235]. Karl-Erik Andersson^{1,2}, Lori Birder³. Current Pharmacologic Approaches in Painful Bladder Research: An Update *Int Neurourol J* 2017;21:235–242
- [236]. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140(1):36—9.
- [237]. Sant GR, LaRock DR. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21(1):73—83.
- [238]. Rossberger J, Fall M, Pecker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(1):73—7.
- [239]. Barker SB, Matthews PN, Philip PF, Williams G. Prospective study of intravesical dimethyl sulphoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease. *Br J Urol* 1987;59(2):142—4.
- [240]. Perez-Marrero R, Emerson LE, Maharajh DO, Juma S. Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance. *Urology* 1993;41(1 Suppl.):64—6.
- [241]. Parsons CL, HousleyT, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504–7.
- [242]. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001;100(5):309—1
- [243]. Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int* 2005;74(4):361—4.

- [244]. Steinhoff G. The efficacy of chondroitin sulfate in treating interstitial cystitis. *Eur Urol* 2003;Suppl. 2:14—6.
- [245]. Sorensen RB. Chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis and chronic inflammatory disease of the urinary bladder. *Eur Urol* 2003;Suppl. 2:16—8.
- [246]. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 2008;3(2):126—9.
- [247]. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(7): 943—7.
- [248]. Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, et al. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009;103(1): 56—60.
- [249]. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996;156(1):45—8.
- [250]. Nordling J, Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3-year follow-up study. *Urology* 2001;57(6 Suppl. 1):123.
- [251]. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(2):143—7.

- [252]. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pfluger H. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005;47(3):393—7 [discussion 397].
- [253]. Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology* 2010;75(3):547—50.
- [254]. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, et al. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette–Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double–blind, prospective, placebo–controlled trial. *J Urol* 1997;157(6):2090—4.
- [255]. Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette–Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double–blind study. *J Urol* 2000;164(6):1912—5 [discussion 1915—1916].
- [256]. Mayer R, Probert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette–guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173(4):1186—91.
- [257]. Probert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Follow–up of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette–Guerin or placebo. *J Urol* 2008;179(2):552—5.
- [258]. Probert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Did patients with interstitial cystitis who failed to respond to initial treatment with bacillus Calmette–Guerin or placebo in a randomized clinical trial benefit from a second course of open label bacillus Calmette–Guerin? *J Urol* 2007;178(3Pt 1):886—90.

- [259]. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, doubleblind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005;173:1590–4.
- [260]. ChenTY, Corcos J, Camel M. Prospective, Randomized, Double–Blind Study Of SafetyAnd Tolerability Of Intravesical Resiniferatoxin (Rtx) In Interstitial Cystitis (Ic). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:293–7.
- [261]. Robert Moldwin MD, IC & Related Conditions: Practical Management Strategies AUA Annual Meeting Chicago 29/4/2009
- [262]. Kristene Whitmore MD, Professor of Urology, Chair of Urology and Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA
- [263]. Cortesi R, Nastruzzi C. Liposomes, micelles and microemulsions as new delivery systems for cytotoxic alkaloids. *Pharm Sci Technolo Today* 1999;2:288–98.
- [264]. Meng E, Hsu YC, Chuang YC. Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC). *Low Urin Tract Symptoms*. 2018 Jan;10(1):3–11.
- [265]. Chuang YC, Kuo HC. A Prospective, Multicenter, Double–Blind, Randomized Trial of Bladder Instillation of Liposome Formulation OnabotulinumtoxinA for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2017 Aug;198(2):376–382.
- [266]. Chuang YC, Lee WC, Lee WC, Chiang PH. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2009;182:1393–400.

- [267]. Lee WC, Chuang YC, Lee WC, Chiang PH. Safety and dose flexibility clinical evaluation of intravesical liposome in patients with interstitial cystitis or painful bladder syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2011;27:437–40.
- [268]. Peters KM, Hasenau D, Killinger KA, Chancellor MB, Anthony M, Kaufman J. Liposomal bladder instillations for IC/BPS: an open-label clinical evaluation. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2291–5.
- [269]. Toft BR, Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a review. *Curr Opin Urol.* 2006 Jul;16(4):268–72. Review.
- [270]. Liu W, Deyoung BR, Chen X, Evanoff DP, Luo Y. RDP58 inhibits T cell-mediated bladder inflammation in an autoimmune cystitis model. *J Autoimmun.* 2008 Jun;30(4):257–65. Epub 2007 Dec 26.
- [271]. 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(5):871—5 [discussion 875].
- [272]. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year follow-up. *J Urol* 2008;179(3):1031—4.
- [273]. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two-year efficacy and safety of botulinum A toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Curr Drug Deliv* 2010;7(1):1—4.
- [274]. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 2007;70(3):463—8.

- [275]. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;104(5): 657—61.
- [276]. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010;58(3):360—365.
- [277]. Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol*. 2009 Apr;16(2):4536–40.
- [278]. Chuang YC, Chou AK, Wu PC, Chiang PH, Yu TJ, Yang LC, Yoshimura N, Chancellor MB. Gene therapy for bladder pain with gene gun particle encoding pro-opiomelanocortin cDNA. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):2044–8.
- [279]. van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, Hertle L. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of a prospective pilot study. *Eur Urol* 2004;46(1):108—13.
- [280]. Kerr WS jr: inters cystitis: treatment by transurethral resection. *J.urol* 105:664 1971.
- [281]. Grennberg E Barnes R Stewart,S et al : Transurethral resection of Hunner's ulcer.*J urol* 11:764,1974.
- [282]. Malloy TR, Shanberg AM. Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994 Feb;21(1):141–4.
- [283]. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2001;166:134—6.

- [284]. Cole EE, Scarpero HM, Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn* 2005;24(7):638—42.
- [285]. Gosling JA, Dixon JS, Dunn M. The structure of the rabbit urinary bladder after experimental distension. *Invest Urol* 1977;14(5):386—9.
- [286]. Dunn M, Smith JC, Ardran GM. Prolonged bladder distension as a treatment of urgency and urge incontinence of urine. *Br J Urol* 1974;46(6):645—52.
- [287]. J. Rigaud, D. Delavierre, L. Sibert, J.-J. Labat. L'hydrodistension vésicale dans la prise en charge thérapeutique du syndrome douloureux vésical. *Progrès en urologie* (2010) 20, 1054—1059
- [288]. McCahy PJ, Styles RA. Prolonged bladder distension: experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis. *Eur Urol* 1995;28(4):325—7.
- [289]. Glemain P, Riviere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6months and 1 year. *Eur Urol* 2002;41(1):79—84.
- [290]. Dunn M, Ramsden PD, Roberts JB, Smith JC, Smith PJ. Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distension. *Br J Urol* 1977;49(7):641—5.
- [291]. Higson RH, Smith JC, Whelan P. Bladder rupture: an acceptable complication of distension therapy? *Br J Urol* 1978;50(7):529—34.
- [292]. Zabihi N, Allee T, Maher MG, Mourtzinis A, Raz S, Payne CK, et al. Bladder necrosis following hydrodistention in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2007;177(1):149—52 [discussion 152].

- [293]. Grossklaus DJ, Franke JJ. Vesical necrosis after hydrodistension of the urinary bladder in a patient with interstitial cystitis. *BJU Int* 2000;86(1):140—1.
- [294]. Schmidt SS. Gangrene of the bladder due to over distention. *J Urol* 1995;153(2):409—10.
- [295]. Danisman A, Kutlu O, Akkaya E, Karpuzoglu G, Erdogru T. Tibial nerve stimulation diminishes mast cell infiltration in the bladder wall induced by interstitial cystitis urine. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:98—102.
- [296]. Peters KM. Neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002;4:S36—43.
- [297]. Zabihi N, Mourtzinou A, Maher MG, Raz S, Rodriguez LV. Shortterm results of bilateral S2—S4 sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis, painful bladder syndrome, and chronic pelvic pain. *IntUrogynecolJPelvicFloor Dysfunct* 2007.
- [298]. Fall M, Oberpenning F, Peeker R. Treatment of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *Eur Urol* 2008;54(1):65—75.
- [299]. von Garrelts B. Interstitial cystitis: 13 patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. *Acta Chir Scand* 1966;132(4):436—43.
- [300]. Guillonneau B, Toussaint B, Bouchot O, Buzelin JM. Traitement de la cystite interstitielle par cystectomie sus-trigonale et enterocystoplastie. *Prog Urol* 1993;3(1):27—31.
- [301]. van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):603—7.

- [302]. Blaivas JG, Weiss JP, Desai P, Flisser AJ, Stember DS, Stahl PJ. Long-term follow-up of augmentation enterocystoplasty and continent diversion in patients with benign disease. *J Urol* 2005;173(5):1631—4.
- [303]. Christmas TJ, Holmes SA, Hendry WF. Bladder replacement by ileocystoplasty: the final treatment for interstitial cystitis. *Br J Urol* 1996; 78(1):69—73.
- [304]. Chakravarti A, Ganta S, Somani B, Jones MA. Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results. *Eur Urol* 2004; 46(1):114—7.
- [305]. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee JG, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2004; 46(6):681—9.
- [306]. Game X, Bart S, Castel-Lacanal E, De Seze M, Karsenty G, Labat JJ, et al. Les traitements de recours dans la cystite interstitielle. *Prog Urol* 2009;19(6):357—63.
- [307]. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and non-ulcer disease. *J Urol* 1998;159(5):1479—82.
- [308]. Rossberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007;70(4):638—42.
- [309]. Lotenfoe RR, Christie J, Parsons A, Burkett P, Helal M, Lockhart JL. Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *J Urol* 1995;154(6):2039—42.
- [310]. Nielsen KK, Kromann-Andersen B, Steven K, Hald T. Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileocecocystoplasty in intractable

interstitial cystitis: is histology and mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? J Urol 1990;144(2 Pt 1):255—8 [discussion 258—259].

- [311]. Jayne Louise Douglas-Moore and Jonathan Goddard. Current best practice in the management of cystitis and pelvic pain. Ther Adv Urol 2018, Vol. 10(1) 17 -22
- [312]. American Urological Association. Diagnosis and treatment interstitial cystitis/bladder pain syndrome, [\(www.auanet.org/guidelines/ interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-\(2011- amended-2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-(2011-amended-2014)) (2017, accessed 25 May 2017).
- [313]. Tirlapur SA, Birch JV, Carberry CL, et al. Irving A on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. BJOG 2016; 124:e46-e72.
- [314]. Uroweb. Chronic pelvic pain, [https://uroweb.org/ guideline/chronic-pelvic-pain/](https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/) (2017, accessed 25 May 2017).