

## ASPECTS PRATIQUES DE L'UTILISATION DE L'INSTYLAN, UN PROTECTEUR DE LA MUQUEUSE DE LA VESSIE LE PLUS RECENT

STAKHOVSKII E.O., docteur en médecine, professeur, chef du département scientifique et de recherche de l'urologie oncologique, plastique et de reconstruction,

TCHEPOURNATII M.V. Institution d'état «Institut national de cancer» du Ministère de la Santé de l'Ukraine, Kyiv

La surface intérieure de la vessie est couverte d'une couche de glucosamine et de polyglycoside. La tâche principale de cette couche est de fixer l'eau en formant un film fin entre l'urine et la surface de la vessie. Cette couche protectrice prévient l'influence des bactéries et d'autres irritants (par exemple des ions de potassium, des microcristaux de calcium, des protéases), qui se trouvent dans l'urine et sont capables de provoquer l'inflammation et la douleur [1].

On a prouvé que la couche de glucosamine et de polyglycoside joue quelques rôles à la fois: elle protège des couches profondes de la paroi de la vessie de la pénétration des irritants de l'urine, prévient l'apparition et l'aggravation des processus d'irritation, elle diminue aussi l'intensité de la douleur provoquée par les processus d'inflammation [1, 21].

Les anomalies de l'épithélium urologique sont à l'origine des différentes maladies chroniques des voies excrétrices (cystite interstitielle, cystite récidivante bactérienne, cystite radiative, vessie hyperactive, etc.), qui ont des symptômes suivants : miction urgente et fréquente, incontinence d'urine, miction douloureuse, syndrome de la douleur chronique de la vessie. Tels patients sont restreints dans leur activité quotidienne et souffrent de la baisse de la qualité de vie [2, 3].

Le mécanisme du développement de la douleur dans la vessie est le suivant:

1. Lésion de la couche de glucosamine et de polyglycoside.
2. Lésion de la couche épithéliale par des structures agressives.
3. Inflammation des structures sous-épithéliales.
4. Activation des fibres C, libération des neuropeptides.
5. Inflammation neurogène.
6. Progression des changements fibreux, cicatrisations, rétractions de la vessie.

Le processus de l'inflammation dans la vessie peut provoquer la substitution de la paroi musculaire par le tissu fibreux, la sclérose et enfin à la microkyste [21]. Pour résoudre ce problème il faut mener une thérapie visée à rétablissement de la couche protectrice de l'épithélium urologique.

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

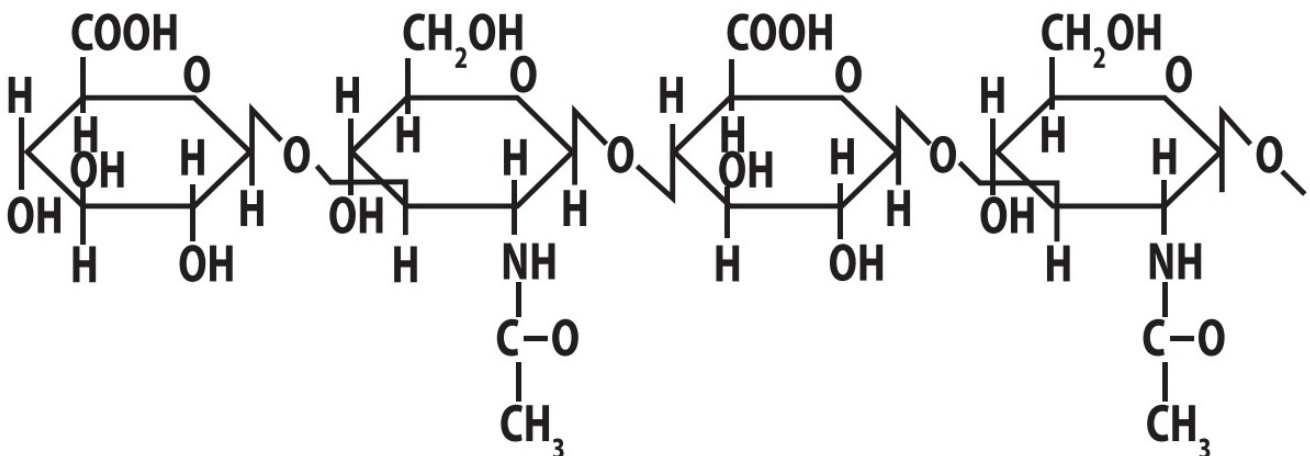
A l'heure actuelle la pratique clinique prévoit les stratégies différentes de cure, qui comprennent la prescription des antidépresseurs, des antihistaminiques, de la cystéine, des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, des instillations intravésicales de diméthylsulfoxyde et si la douleur est intense on pratique le traitement à l'aide des analgésique à la base des opiacés. Dans les cas plus sérieux on procède à des opérations chirurgicales (augmentation de la vessie, cystectomie avec des méthodes de la dérivation de l'urine), c'est un des moyens de résoudre ce problème [13\_15].

Au cours des dernières décennies on étudie l'application de la thérapie qui favorise à la rétablissement de la couche de glucosamine et de polyglycoside.

Les glycosaminoglycane les plus étudiés sont l'acide hyaluronique, les chondroïtine-sulfates, le dermatane-sulfate, le sulfate de kératane et le sulfate d'héparane, qui font partie de la composition de la peau, des cartilages, des articulations, en assurant leur solidité mécanique et l'élasticité des organes, l'élasticité de leurs unions [12].

En particulier, l'acide hyaluronique c'est un glycosaminoglycane, qui d'après son origine chimique a une chaîne droite avec les composantes périodiques de disaccharides (image 1). Si le pH est 7,0, les fonctions carboxyles de l'acide hyaluronique sont totalement ionisées et ont une charge négative. En réagissant avec les molécules d'eau font une matrice gélatineuse [12].

Le nom «acide hyaluronique» a été proposé pour la première fois en 1934 par K. Meyer et J.W. Palmer, qui ont extrait une substance du corps vitré de l'oeil. Le nom provient du mot grec hyalos — «vitré» et «acide uronique» [11].



Dessin 1. Fragment de la structure de l'acide acide hyaluronique

On a prouvé que la glucosamine, la chondroïtine et l'acide hyuloronique ont des fonctions antiinflammatoires et analgésiques. Le biopolymère contenat l'eau avecdes ions de l'argent

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

ont une fonction antibactérienne, et l'acide hyaluronique a une fonction de protection de peau.

## USAGE DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LA MEDECINE

En tenant compte que l'acide hyaluronique fait partie de la composition de plusieurs tissus (de la peau, des cartilages, du corps vitré de l'oeil), elle est utilisée pour traiter plusieurs maladies liées à ces tissus. Dans le domaine de l'ophtalmologie (traitement de cataracte) [5], de l'orthopédie (ostéoartrite, osteocondrose, spondylose, périarthrite) [4], de la cosmétologie et la chirurgie cosmétique (sous la forme des injections intracutanées) [6], de la stomatologie (traitement de gingivite), de la pneumologie (traitement de l'asthme) [7], de l'urologie (traitement de la cystite, du reflux urinaire) [8 -10].

Les résultats des recherches cliniques de l'usage de l'introduction intravésicale de l'acide hyaluronique [22] sont présentés dans la table 1.

**Table 1. Les résultats des recherches cliniques de l'usage de l'introduction intravésicale de l'acide hyaluronique**

Les recherches	Quantité de patients	Diagnostique	Mode de traitement	Résultat
Miodosky et coauteurs (2006) [8]	7	Cystite hémorragique	4 introductions hebdomadaires + une dose mensuelle	6 des 7 patients ont un résultat satisfaisant
Daha et coauteurs (2005) [16]	48	Cystite interstitielle	10 introductions hebdomadaires	l'état des 41 patients s'est amélioré
Gupta et coauteurs (2005) [17]	36	Cystite interstitielle	6 introductions hebdomadaires	20 patients ont eu des résultats positifs
Kallestrup et coauteurs (2005) [18]	20	Cystite interstitielle	4 installations hebdomadaires + 2 doses mensuelles	40% de patients ont eu des résultats positifs par rapport aux symptômes de la nycturie, 30% de patients – la douleur a diminuée. Ainsi 13 patients ont eu un résultat positif.

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

<b>Constantinides et coauteurs (2004) [19]</b>	40	Manifestations inflammatoires du côté de la voie excrétrice	4 installations hebdomadaires + 2 doses mensuelles	Absence de récurrences depuis 5 mois chez 40 patients, absence de récurrences jusqu'à 12 mois — chez 28 patients
<b>Leppilahti et coauteurs (2002) [20]</b>	11	Cystite interstitielle	4 installations hebdomadaires	Au cours d'une année 8 patients ont eu le résultat positif
<b>Morales et coauteurs (1997) [8]</b>	25	Cystite interstitielle	4 installations hebdomadaires + 2 doses mensuelles au cours d'une année	71% de patients ont eu le résultat positif au traitement

Pour évaluer l'efficacité de l'usage intracutané 50 ml / 80 mg de hyaluronate de sodium (Instylan, «Yuria Farm») dans le traitement des modifications inflammatoires de la voie excrétrice par les auteurs on a organisé la recherche, menée à la base du département de l'urologie oncologique reconstructive de l'Institut national du cancer au cours de mars-juin 2015. 37 patients ont pris part à la recherche, dont 18 ont reçu 80 mg de l'acide hyaluronique (Instylan) intravésical. 19 patients ont fait partie du groupe de contrôle, qui ont reçu le traitement antibactérien antiinflammatoire. Le traitement a duré 3 mois. Le traitement a commencé par la première visite et l'évaluation de l'efficacité du traitement a été effectuée au cours des visites ultérieures (2-8).

L'introduction intravésicale de l'Instylan (50 ml 0,16% de la solution de hyaluronate de sodium) a été effectuée suivant les prescriptions 1 fois par semaine au cours de 4 à 6 semaines et après 1 fois par mois par une sonde urétrale dans les conditions de l'infirmierie en respectant les règles sanitaires.

Pendant la recherche on a pris en compte la dynamique des symptômes cliniques: des plaintes à l'urination fréquente ou douloureuse, aux besoins urgents d'uriner, à la nycturie; les données de flumétrie, la quantité de l'urine restant dans la vessie, la qualité de vie.

20 hommes (54%) et 17 femmes (46%) ont participé à la recherche, l'âge moyen de ce groupe était 42,5 ans. Dans le groupe investigué on a enregistré la plupart de patients qui souffraient à la cystite radique — 43% (table 2).

## Table 2. Structure des données sur les maladies des patients

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

<b>DIAGNOSTIC</b>	<b>Quantité de cas, N (%)</b>
Cystite radique	16 (43%)
Cancer de la vessie	15 (32%)
Cystite interstitielle	6 (16%)

On a classé les patients d'après leurs états pathologiques. Chacun du groupe a eu l'Instylan par introduction intravésicale. 6 patients avec la cystite radique ont reçu 6 introductions intravésicales hebdomadaires. 9 patients avec la résection transurétrale de la paroi de la vessie ont eu une fois l'introduction de l'Instylan après le retrait de la sonde urétérale; 3 patients avec la cystite interstitielle ont eu 4 introductions hebdomadaires (table 3).

**Table 3. Structure des prescriptions dans les groupes de comparaison**

<b>Quantité des patients qui ont eu l'Instylan par introduction intravésicale</b>			<b>Quantité des patients qui ont eu le traitement de base</b>		
18			19		
Cystite radique	Cystite interstitielle	résection transurétrale de la paroi de la vessie	Cystite radique	Cystite interstitielle	résection transurétrale de la paroi de la vessie
6	3	9	8	4	7

La fréquence moyenne de l'urination par 24 heures chez les patients qui ont eu l'Instylan a diminué de 12,4 jusqu'à 7,8 fois par rapport au groupe de contrôle: de 12,8 à 10,4 fois au

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

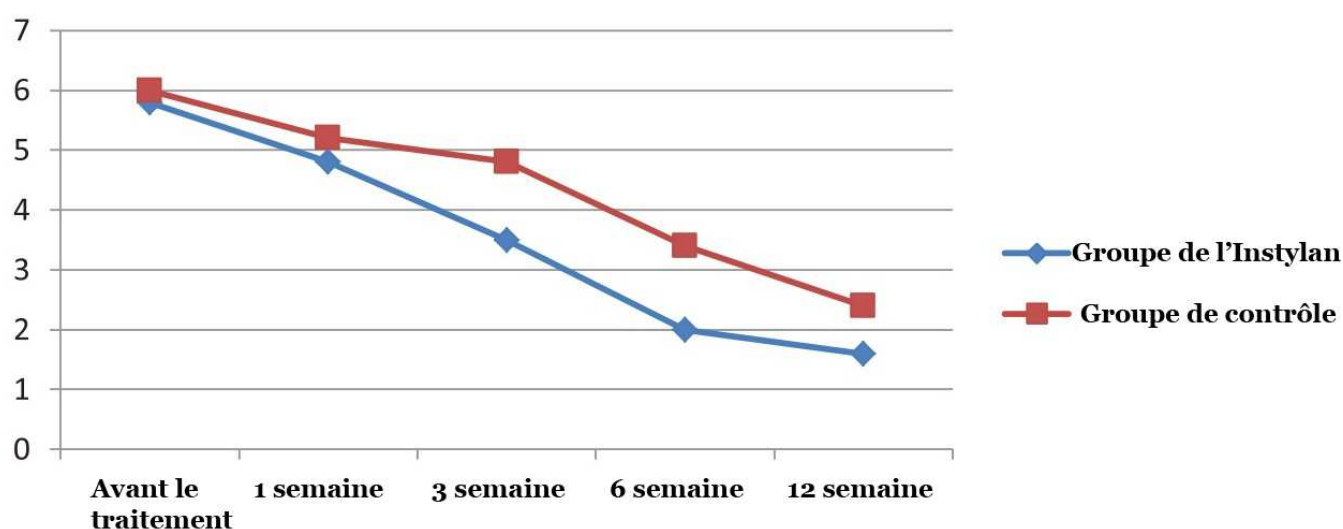
cours de 3 mois de recherches. La plus grande diminution de symptômes de dysurie a eu lieu pendant 16 semaines de traitement (table. 4).

**Table 4. Fréquence de l'urination**

Période de contrôle	Quantité moyenne de mictions par 24 heures		Quantité moyenne de mictions douloureuses par 24 heures	
	Groupe de l'Instylan	Groupe de contrôle	Groupe de l'Instylan	Groupe de contrôle
Avant le traitement	12,4	12,8	8,8	9,1
1_ère semaine	9,0	12,0	6,2	8,8
3_ère semaine	8,4	11,8	6,0	7,2
6_ère semaine	8,0	11,2	2,4	4,3
12_ère semaine	7,8	10,4	1,6	2,8

Particulièrement 9 patients qui ont eu les installations de l'Instylan une fois après l'extrait de la sonde urétérale, ont communiqué à propos de la baisse de la fréquence des besoins urgents d'uriner de 10,2 à 4,8 fois par rapport au groupe de contrôle: de 9,8 à 6,6 fois durant la première semaine après les installations.

Pendant 12 semaines des recherches la fréquence de nycturies chez les patients a diminué à 72,4% (de 5,8 à 1,6 fois) par rapport au groupe de contrôle des patients où ce chiffre a diminué à 60% (de 6 à 2,4 fois) (dessin 2 ).



Dessin 2. Fréquence moyenne de nycturies dans les groupes étudiés.

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Suivant les données de flumétrie urologique la vitesse maximale et moyenne de l'urination dans les deux groupes d'études ne se distinguaient pas substantiellement, mais la quantité de urine pendant l'urination a augmenté dans le groupe de contrôle à 88 ml, et dans le groupe de l'Instylan cette quantité a augmenté à 138 ml. En outre dans le groupe de l'Instylan la quantité des mictions a augmenté brusquement au cours de 3 premières semaines de traitement (table 5).

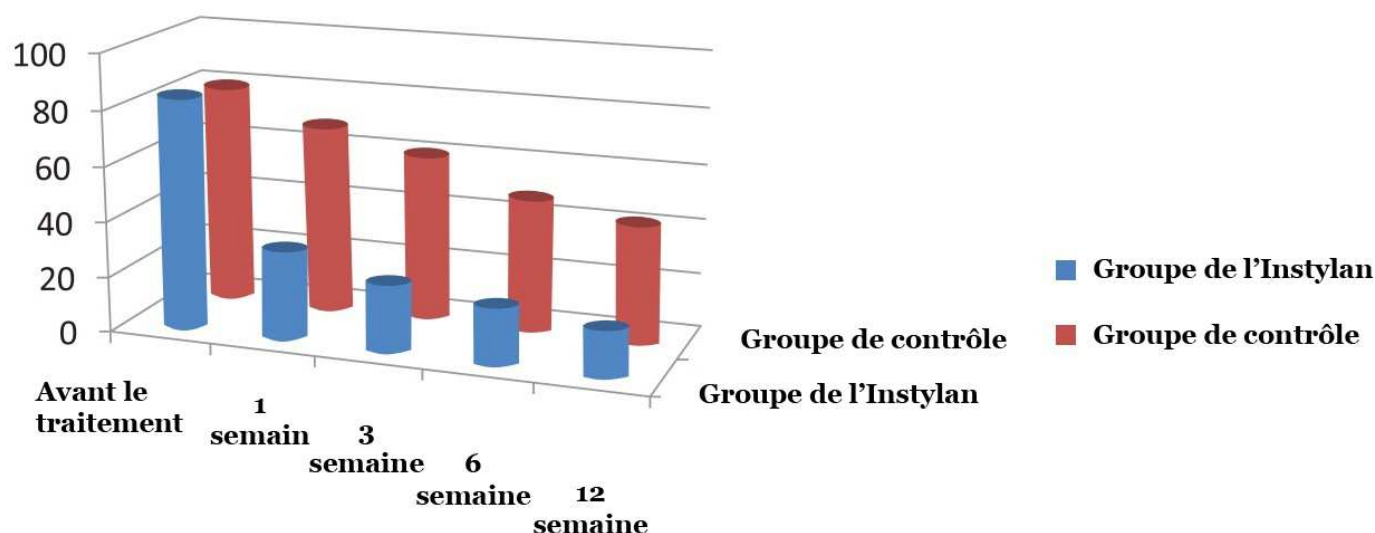
**Table 5. Les indices moyens de l'examen flumétrie urologique**

Groupe de l'Instylan				Groupe de contrôle			
Période de contrôle	Vitesse maximale, ml/min	Vitesse moyenne, ml/min	Quantité, ml	Période de contrôle	Vitesse maximale, ml/min	Vitesse moyenne, ml/min	Quantité, ml
Avant le traitement	10,2	8,2	128	Avant le traitement	11,0	8,8	116
1 <sup>ère</sup> semaine	12,4	10,6	188	1 <sup>ère</sup> semaine	12,2	10,4	142
3 <sup>ème</sup> semaine	13,8	12,0	224	3 <sup>ème</sup> semaine	14,0	12,2	158
6 <sup>ème</sup> semaine	15,0	13,4	248	6 <sup>ème</sup> semaine	15,0	13,0	182
12 <sup>ème</sup> semaine	18,2	14,6	266	12 <sup>ème</sup> semaine	17,8	14,2	204

En tenant compte des données de la recherche la quantité moyenne de l'urine restante pendant 12 semaines d'étude dans les deux groupes a diminué: jusqu'à 16 ml — dans le groupe étudié et jusqu'à 42 ml — dans le groupe de contrôle. Il est à noter que dans le groupe des patients qui ont eu l'Instylan, la quantité moyenne de l'urine restante après la première semaine du traitement a diminué de 84 ml jusqu'à 32 ml (plus de 2,5 fois) par rapport au groupe de contrôle où cette quantité a diminué de 80 ml à 68 ml (dessin 3).

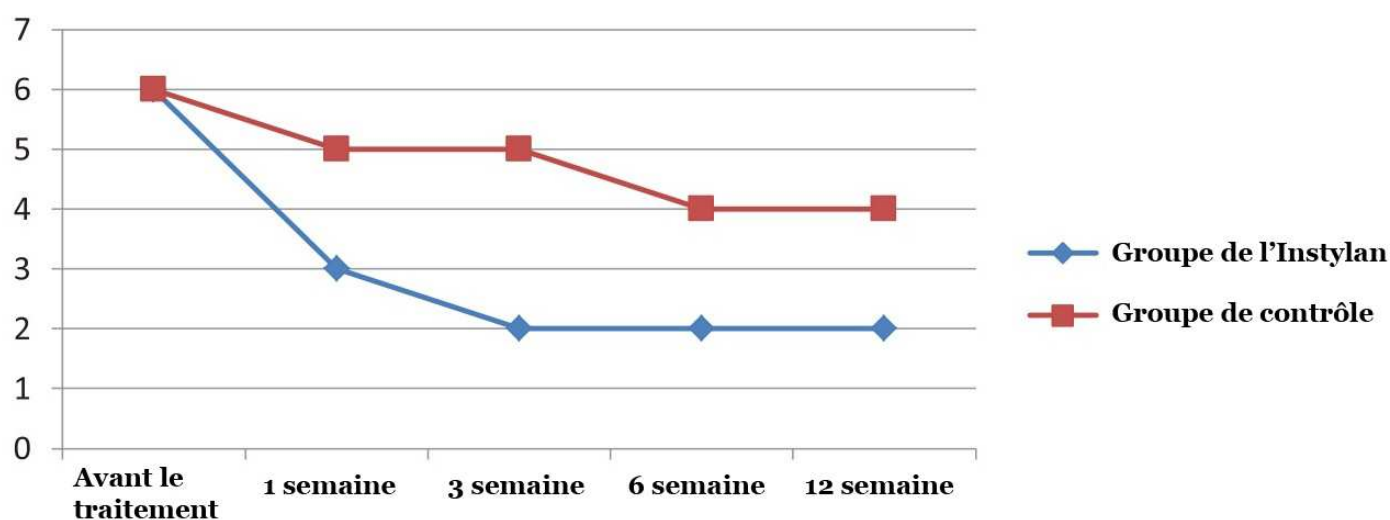
# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application



Dessin 3. Comparaison des résultats d'examen de l'urine restante.

3 semaines après le commencement du traitement 16 patients (83%), qui ont eu le traitement de l'InstyLAN, ont évalué la qualité de leur vie comme satisfaisante (indice de la qualité de vie  $L = 2$ ) par rapport au groupe de contrôle (indice de la qualité de vie  $L = 4$ ), cette évaluation n'a pas été totalement satisfaisante avant la fin de l'étude (dessin 4).



Dessin 4. Indice de la qualité de vie des patients (L).

Ainsi l'installation intravésicale de hyaluronate de sodium (InstyLAN) est une méthode efficace de traitement des formes différentes de cystite chronique dans la première période postopératoire après la résection transurétrale de la paroi de la vessie. Les résultats sont déterminés par la réduction de la dysurie, de la fréquence de nycturie, de la quantité de l'urine restante, par l'augmentation de la quantité de l'urination et enfin ils assurent l'augmentation de la qualité de vie des patients.