

USAGE DES PRODUITS DE L'ACIDE HYALURONIQUE AU COURS DE LA THERAPIE DE LA CYSTITE CHRONIQUE

IVANOV D.D., DOMBROVSKII Y.A.

Académie nationale de l'enseignement médical post-universitaire Chtchoupik, Kyiv. Hôpital clinique de la ville de Kyiv № 18

Cystite est une des formes nosologique des maladies infectieuses et inflammatoires de la voie excrétrice les plus fréquentes, dont le principal substrat morphologique est l'inflammation de l'épithélium et de stroma de la paroi de la vessie, souvent accompagnée de l'inflammation de la muqueuse de la voie excrétrice (de l'urétrite). Le plus souvent les infections de la voie excrétrice, en particulier la cystite qui est la plus fréquente, est le plus souvent diagnostiquée chez les femmes à cause de leurs particularités anatomiques.

A peu près 50 % de toutes les femmes ont au mois une fois dans la vie la maladie infectieuse de la voie excrétrice, un tiers de toutes les femmes ont au mois une fois la maladie infectieuse de la voie excrétrice avant 24 ans [1].



Même en tenant compte de ces données statistiques, il ne faut pas oublier que la cystite n'est pas un problème « purement féminin ». Mes hommes de tout âge peut avoir la cystite [2], surtout les patients malade de diabète sucré ou d'aphylaxie [3].

Classification des cystites:

- primaire;
- — secondaire;
- — infectieuse;
- — non-infectieuse;
- — aigüe;
- — chronique.

La dernière forme occupe la place bien particulière dans la pratique urologique quelle que soit l'étiologie, à cause de l'approche particulière au diagnostic et au traitement. La cystite est considérée comme chronique ou compliquée, si elle se produit plus de trois fois par an ou deux fois par 6 mois. La cystite peut être provoquée par des anomalies ou des concrétions de la voie excrétrice, des anomalies du passage de l'urine, par la source permanente de bactériurie.

Le point commun de toutes les formes de cystite chronique est la lésion permanente ou temporaire de la muqueuse, qui peut provoquer l'augmentation de la fréquence de maladie, et parfois les processus hyperplasiques et, plus rarement, les processus dysplasiques, notamment les polypes et métaplasie kératinisant à cellules plates de l'épithélium urinaire (leucoplasie).

Lésions atrophiques et dystrophiques de la muqueuse de la vessie favorisent à l'évolution et la progression des lésions de l'épithélium urinaire, à l'augmentation et au changement de la proportion des éléments de l'infiltration cellulaire inflammatoire dans le stroma.

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Les critères essentiels de diagnostic sont la manifestation clinique typique à la cystite, la bactériurie, sa fréquence et les données de la cystoscopie. Dans le cas de diagnostic de la cystite chronique on fait la plus grande attention à la définition de la source de la bactériurie, à l'examen microbiologique et l'évaluation de l'état de la muqueuse de la vessie.

Le traitement de la cystite chronique consiste à la thérapie étiotrope et germicide, ainsi qu'à la prévention de la lésion ultérieure de la muqueuse.



La thérapie germicide contemporaine est présentée en détails à l'administration de l'Association européenne des urologues (EAU, 2015). En même temps la thérapie germicide ne résout pas tous les problèmes de récurrences de cystite, de son déroulement chronique et souvent de la formation des conditions pour le processus interstitiel de la paroi de la vessie. En résultat — souffrance sociale des patients et formation d'une autre forme nosologique — cystite interstitielle (CI). Dans cet article nous voudrions attirer l'attention à la question qui reste dilemme dans le traitement des cystites, — au rétablissement des fonctions protectrices de la vessie.

Il existe plusieurs médicaments pour la prévention de lésions de la muqueuse et/ou rétablissement après l'inflammation. La nécessité de cette thérapie est conditionnée par la lésion de l'épithélium urologique, de la lamelle et de la base sous-muqueuse de la paroi de la vessie, qui ont lieu quand le patient souffre de la cystite chronique quelle que soit l'étiologie, ce qui mène à l'aggravation de la maladie et de ses symptômes. Ces médicaments sont installés directement dans la vessie par la sonde urétérale.

Les médicaments pour les installations dans la vessie sont classés suivant leur effets : antiinflammatoires, enveloppants et cautérisants. Leur effet désirable est la fonction antimicrobienne. Les dernières années on étudie le nouveau groupe des solutions pour les instillations capables de renforcer les tissus de la vessie qui peuvent favoriser au rétablissement autonome des capacités de barrière de l'épithélium urologique. Des médicaments les plus fréquents de ce type sont des produits à la base de l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique est une substance du groupe des glycosaminoglycanes sulfatés, qui sont à la base du tissu conjonctif en assurant la continuité et les qualités essentielles physiques et chimiques de la plaque de la muqueuse et de la base sous-muqueuse. L'acide hyaluronique fait partie des cellules épithéliales (en particulier des cellules du type spécial de l'épithélium — de l'urothélium) et du tissu nerveux. En outre l'acide hyaluronique participe activement au processus de prolifération des cellules.

C'est pourquoi cette matière est appliquée de plus en plus souvent dans la thérapie des cystites chroniques car elle est capable de prévenir des lésions d'une façon efficace et assurer le rétablissement de tous les éléments de la muqueuse.

Nous voudrions attirer votre attention à quelques recherches consacrées à l'usage des produits à la base de l'acide hyaluronique pour traiter des cystites chroniques.

La cystite chronique d'après sa base morphologique est un processus interstitiel inflammatoire, dont l'élément pathogénique est l'infraction de la barrière du tissu de la vessie entre l'urine hyperosmolaire et la substance interstitielle de la paroi de la vessie, ce qui ouvre la possibilité de l'entrée de produits toxiques dans

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

l'urine de pénétrer dans le stroma et provoquer l'inflammation [4, 5]. La cystite interstitielle se manifeste comme le syndrome de la vessie douloureuse (SVD), qui a les symptômes suivants:

- besoins impératifs d'uriner;
- augmentation de la fréquence d'urinations;
- douleur chronique dans le domaine du bassin.

Ci-dessous sont présentés les résultats d'une recherche, où 121 femmes de 17 ans à 83 ans ont participé. Toutes les participantes avaient une cystite interstitielle ou un syndrome de la vessie douloureuse, dont les symptômes duraient en moyenne pendant 6,1 ans. Toutes les femmes ont eu la thérapie de médicaments par l'installation du produit à la base de l'acide hyaluronique chaque semaine jusqu'à disparition totale des symptômes de la vessie douloureuse ou leur amélioration. Pour éviter le risque des infections de la voie excrétrice liées au sondage de la vessie on a prescrit à toutes les patientes 50 mg de nitrofurantoïne le jour des installations. Les résultats de la recherche ont été basés sur l'évaluation par les patientes de l'intensité de manifestation de tous les symptômes au contexte du syndrome de la vessie douloureuse suivant l'échelle de 0 à 10 avant et après l'étude.

Les résultats des recherches ont démontré l'amélioration de l'état de 85 % de patientes, la baisse de l'intensité des symptômes à plus de 2 points de l'échelle précisée ci-dessus. 19 patientes ont marqué la disparition totale des symptômes (0 suivant l'échelle) [6].

Dans le cadre d'une autre étude où 20 patients de 34-80 ans ont participé, on a aussi évalué l'efficacité des installations des produits de l'acide hyaluronique dans la diminution de l'intensité et l'élimination des symptômes du syndrome de la vessie douloureuse [7].

À la base des études les auteurs ont fait la conclusion que les produits de l'acide hyaluronique dans le cadre de la thérapie отлично se supportaient bien et sont efficaces dans la diminution des manifestations de la cystite interstitielle/du syndrome de la douleur de la vessie.

L'efficacité de l'acide hyaluronique dans la thérapie de la cystite interstitielle/du syndrome de la douleur de la vessie a été démontrée dans l'étude de Aram Kim et al. [8], où 33 femmes ont participé. Elles avaient des symptômes de la cystite interstitielle/du syndrome de la douleur de la vessie qui n'ont presque pas obtenu de résultats du traitement antécédent des instillations et de la thérapie germicide. Toutes les patientes pendant 4 semaines ont eu 40 mg de l'acide hyaluronique par des instillations. Dans le cadre de cette étude on a marqué l'influence des particularités de la thérapie antécédente et des ulcères de Fenwick-Hunner (ce qui est caractéristique pour la cystite interstitielle) à l'efficacité de la thérapie étudiée.

Au résultat des recherches l'état de 61 % a amélioré. Les effets négatifs n'ont pas été notés, ainsi que la thérapie antécédente et les ulcères de Fenwick-Hunner n'ont pas influencé à l'efficacité de l'effet du produit de l'acide hyaluronique étudié.

Les produits de l'acide hyaluronique ont beaucoup de domaines d'application dans la médecine de la façon empirique avant les recherches et les études de ses effets. Ce dernier est nécessaire pour accepter le produit par la médecine factuelle.

C'est pourquoi les recherches de l'effet protecteur et anti-inflammatoire de l'acide hyaluronique menées au sein des laboratoires scientifiques in vitro méritent l'attention particulière.

Une des recherches récentes de P. Rooney et al., dont les résultats sont publiés en juin 2015 года, explique les mécanismes de l'effet positif efficace de l'acide hyaluronique au cours du traitement de la cystite interstitielle à la base du modèle in vitro avec l'utilisation des cultures des cellules de l'épithélium urologiques [9].

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Les résultats des recherches prouvent que l'acide hyaluronique est capable diminuer considérablement (de 4 à 5 fois) la production inductive des cytokines, en diminuant l'intensité ou couper totalement l'inflammation. Il est à noter l'augmentation de la formation des glycosaminoglycanes sulfatés (de 2 fois) et la diminution de perméabilité transépithélial sans lésions de barrières naturelles.

Les données obtenues rendent, d'après les auteurs de la recherche, les produits de l'acide hyaluronique le vecteur clinique principal dans la thérapie de la cystite interstitielle.

Les auteurs d'une autre recherche, un peu plus ancienne dont l'objectif était analyser 13 recherches de laboratoire consacrées à l'étude des mécanismes de la fonction de l'acide hyaluronique au cours du traitement de la cystite interstitielle, ont présenté les données suivantes.

L'instillation des produits de l'acide hyaluronique favorise à:

- la dépression de l'inflammation de la paroi de la vessie;
- la diminution de la fréquence et de l'amplitude de contractions de la vessie;
- la diminution de lésions de l'épithélium;
- la diminution du niveau d'accroissement bactérienne (dans les modèles de tissus et de l'urine) [10].

Dans la plupart de pays la thérapie avec des produits de l'acide hyaluronique est reconnue comme indispensable spécifique au traitement de la cystite interstitielle ou d'un syndrome de la vessie douloureuse. Par exemple, elle est recommandée parmi les autres produits et manipulations par l'Association américaine des urologues.

Il y a encore une recherche intéressante menée en Autriche dont l'objectif était d'évaluer le taux de dépenses du traitement continu de la cystite interstitielle ou un syndrome de la vessie douloureuse à l'aide de la thérapie pathogénique, en particulier à l'aide des produits à la base de l'acide hyaluronique par rapport à la thérapie non spécifique à l'aide des médicaments. Enfin on a fait la conclusion que l'usage des produits pharmaceutiques spécifiques comme l'acide hyaluronique dans le cadre de la thérapie continue de la cystite interstitielle ou du syndrome de la vessie douloureuse coûte moins cher [11].

On voit souvent dans la pratique urologique la cystite interstitielle qui accompagne une autre maladie masculine. Il s'agit de la cystite interstitielle induite par la radiothérapie des cancers de la prostate. Dans le cadre de ce problème il y a aussi beaucoup de recherches de l'usage efficace des produits à la base de l'acide hyaluronique.

Dans une de telles recherches 20 patients ont participé dont l'âge moyen était 66 ans, qui avaient des carcinomes diagnostiqués de la prostate et les symptômes de la cystite interstitielle ou du syndrome de la vessie douloureuse induits par la radiothérapie (la dose sommaire : 72–74 gr). Dans ce groupe les patients ont reçu 4 instillations hebdomadaires et deux instillations mensuels du produit à la base de l'acide hyaluronique.

On a obtenu les résultats suivants : la dépression des symptômes de l'hématurie, du syndrome de la douleur, de la diminution de la fréquentations des urinations. L'évaluation générale de l'intensité des symptômes avant et après l'usage de l'acide hyaluronique était de $2,70 \pm 0,47$ et $1,45 \pm 0,51$ conformément ($p < 0,01$, texte de Vilkokson). Les effets négatifs n'étaient pas enregistrés.

En tenant compte des résultats, les auteurs ont fait les conclusions, que l'usage des produits à la base de l'acide hyaluronique est efficace et sûr parmi les patients ayant la cystite interstitielle ou le syndrome de la vessie douloureuse [12].

On peut dire en conclusion que cet état pathologique comme la cystite chronique (la cystite interstitielle ou le syndrome de la vessie douloureuse) est assez fréquent dans la pratique urologique et c'est un problème

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

actuel de la médecine contemporaine, et l'usage de la thérapie d'instillations des produits à la base de l'acide hyaluronique est efficace, en en même temps sûr et dans la perspective est un traitement qui n'est pas très cher.

Au marché ukrainien depuis longtemps il n'y a pas eu encore de médicament certifié adéquat à la base de l'acide hyaluronique pour les instillations ce qui n'a pas laissé aux spécialistes la possibilité de mener la thérapie adéquate et à valeur requise des patients ayant la cystite interstitielle ou le syndrome de la vessie douloureuse.

Aujourd'hui en Ukraine on a le produit nécessaire pour le traitement. Au marché il y a un produit pour l'installation intravésical Instylan du fabricant «Yuria-Farm», contenant 80 mg de hyaluronate de sodium (0,16%) dans 50 ml de tampon phosphaté. Le produit a déjà montré une grande efficacité dans les recherches cliniques et est déjà entré en usage des spécialistes. Instylan est un gel transparent, sans couleurs, contenant l'acide hyaluronique d'origine non animale, apyrogène, stéril avec un pH physiologique pour l'installation intravésicale ayant le terme de conservation de 2 ans. Son emballage double est créée pour l'usage dans les conditions stériles, le paquet avec un embout spécial pour la sonde urétérale. L'Instylan remplace la couche déficitaire de la paroi de la vessie aide à alléger la douleur, les besoins impérieux, la miction très fréquente. Les molécules de l'Instylan sont plus grandes que les autres et c'est pourquoi elles créent une barrière entre l'urine et le tissu. A la différence des glycosaminoglycanes superficiels qui sont éliminées par l'urine l'Instylan forme une barrière imperméable et stable dans la couche des cellules urétérales. Ainsi le patient a la possibilité de se débarrasser des symptômes douloureux quand les autres moyens n'ont pas donné de résultats.

LE PRODUIT A SON EFFET CLINIQUE GRACE AUX PROPRIETES SUIVANTES:

- action mécanique: barrière/lubrification;
- actions de hydratation : haut niveau de liaison de l'eau;
- actions de consolider: normalisation de migration et de prolifération des cellules;
- remplissage des espaces de lésions;
- fonction complémentaire: interruption de la cascade de l'inflammation.

INDICATIONS AUX PRESCRIPTIONS DE L'INSTYLAN

- cystite chronique / récidivante;
- cystite interstitielle;
- vessie hyperactive;
- protection temporaire et rétablissement de la muqueuse de la vessie pendant des mnipulation différentes (urétrocystoscopie, radiothérapie, etc.);
- cystite radique;
- ischurie ou formation de tumeurs provoqués par la cystite.



L'Instylan est introduit intravésicalement une fois par semaine. La cure dure de 4 à 12 instillations répétées, si nécessaire, une fois par trimestre. La température minimale de l'appareil avant l'usage doit être 20 °C, il faut aussi évacuer la vessie. Il est recommandé de retenir les mictions pendant 30 minutes après l'usage de l'appareil.

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Il existe aussi beaucoup de prescriptions à la base du produit. Voici les trois d'entre elles qui sont les plus souvent utilisées (International Painful Bladder Foundation):

1. Mélange anesthésique (de l'auteur Robert Moldwin): de la bupivacaine 0,5% et de la lidocaïne 2% en proportion 1 : 1 — volume général 40 ml. On ajoute dans ce mélange 50 ml du hyaluronate de sodium, 40 mg de triamcinolone, 80 mg de la gentamicine ou 1000 mg de la Ciprofloxacine. Particularités de l'usage : le patient doit retenir les mictions pendant 30 minutes. Ce mélange est utilisé 1 fois par semaine pendant 8–12 semaines.
2. Mélange de la bupivacaine et de stéroïdes (de l'auteur Nagendra Mishra): 40 ml de la bupivacaine 0,5%, 50 ml du hyaluronate de sodium, 2 ml de la dexaméthasone. Particularités de l'usage : le mélange doit rester dans la vessie au moins 20 minutes. Il est utilisé chaque 15 jours, au total 6 instillations. On peut continuer la cure si nécessaire.
3. Mélange avec de la dimexide (de l'auteur — Philip Hanno): 5 ml de la dimexide, 10 mg de kenalog, 50 du hyaluronate de sodium. Particularités de l'usage : 1 fois par semaine pendant 6 semaines. On peut continuer la cure si nécessaire — 1 fois par mois.

L'ÉLÉMENT IMPORTANT DU TRAITEMENT CONTEMPORAIN DE LA CYSTITES CHRONIQUE (INTERSTITIELLE) EST COMPLETER LA THERAPIE GERMICIDE PAR DES INSTILLATIONS DE L'ACIDE HYALURONIQUE (INSTYLAN) DANS LA VESSIE CE QUI FAVORISE:



- au rétablissement naturel de la fonction de barrière de la vessie;
- à l'augmentation de l'efficacité de la thérapie complexe des maladies de la voie excrétrice;
- à la libération des patients des symptômes douloureux et de la dépendance psychologique.

LISTE DES OUVRAGES

1. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs* // *Dis. Mon.* — 2003. — 49(2). — P. 53-70.
2. Stamm W.E. *Urinary tract infections in young men* // *Urinary tract infections* / Ed. by T. Bergan. — Basel, Switzerland: Karger, 1997. — P. 46-7.
3. Funfstuck R. et al. *Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus* // *Clin. Nephrol.* — 2012. — 77(1). — P. 40-8.
4. Parsons C.L., Lilly J.D., Stein P. *Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis)* // *J. Urol.* — 1991. — 145. — 732-735.
5. Hohlbrugger G. *Leaky urothelium and/or vesical ischemia enable urinary potassium to cause idiopathic urgency/frequency syndrome and urge incontinence* // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunction.* — 1996. — 7. — 242-255.
6. Riedl C.R., Engelhardt P.F., Daha K.L., Morakis N., Pflüger H. *Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome* // *International Urogynecology Journal.* — 2007.
7. Kallestrup E.B., Jorgensen S.S., Nordling J., Hald T. *Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product* // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005. — 39(2). — 143-7.
8. Kim A., Lim B., Song M., Choo M.-S. *Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical*

- Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome // Int. Neurourol. J.* — 2014. — 18. — 163-167.
9. Rooney P., Srivastava A., Watson L., Quinlan L.R., Pandit A. *Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis // Acta Biomater.* — 2015 Jun. — 19. — 66-75.
10. Cicione A., Cantiello F., Ucciero G., Salonia A., Madeo I., Bava I., Aliberti A., Damiano R. *Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations // Int. J. Urol.* — 2014 Aug. — 21(8). — 763-8.
11. Riedl C., Engelhardt P., Schwarz B. *Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines // Clin. Drug Investig.* — 2013 Oct. — 33(10). — 737-42.
12. Kouloulis V., Mosa E., Fotineas A., Beli I., Asimakopoulos C., Chaldeopoulos D., Chrysofos M., Siatelis A., Kelekis N. *Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation // J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6. — 018-022.
13. Altarac S., Papes D. *The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate // Lijec. Vjesn.* — 2011 Sep-Oct. — 133 (9-10). — 354-5.
14. Damiano R., Cicione A. *The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease // Ther. Adv. Urol.* — 2011 Oct. — 3(5). — 223-32.
15. Schulz A., Vestweber A.M., Dressler D. *Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulfate preparation in an in vitro bladder model // Aktuelle Urol.* — 2009 Mar. — 40(2). — 109-12.
16. Parsons M., Tooze-Hobson P. *The investigation and management of interstitial cystitis // J. Br. Menopause Soc.* — 2005 Dec. — 11(4). — 132-9.
17. Lv Y.S., Yao Y.S., Rong L., Lin M.E., Deng B.H., Xie Y., Huang H., Lin T.X., Xu K.W., Huang J. *Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // Int. J. Urol.* — 2014 Jun. — 21(6). — 601-7.
18. Porru D., Campus G., Tudino D., Valdes E., Vespa A., Scarpa R.M., Usai E. *Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid // Urol. Int.* — 1997. — 59. — 26-29.
19. Van de Merwe J.P., Nordling J. *Interstitial cystitis: definitions and confusable diseases. ESSIC meeting 2005, Baden // Eur. Urol. Today.* — 2006. — 18. — 6, 7, 16, 17.
20. Karsenty G., AlTaweel W., Hajebrahimi S., Corcos J. *Efficacy of interstitial cystitis treatments: a review // EAU-EBU Update Series.* — 2006. — 4. — 47-61.