



---

# La Lettre d'informations de l'association CI

---

## La vie de l'association

---

L'association a mis au point, grâce à Florence Ravel et au comité médical qui a participé à la relecture, une petite brochure générale d'information sur la CI, dont le contenu est repris sur notre site internet en construction.

Cette brochure, très synthétique et très claire, est destinée à l'information des malades mais aussi de leur entourage et du corps médical. Elle est disponible gratuitement sur simple demande auprès de l'association en quantité non limitée : plus elle sera distribuée, plus l'information sur la CI se généralisera.

D'autres brochures similaires (traitement, diagnostic) sont en préparation.

---

## Manifestations à venir

---

Le 98<sup>ème</sup> congrès national d'urologie aura lieu à Paris (Palais des Congrès) du 17 au 20 novembre prochains, sous l'égide de l'Association française d'urologie (AFU). Il est réservé aux professionnels de santé : médecins urologues, internes, infirmier(e)s... A cette occasion, notre association disposera d'un stand où elle pourra diffuser l'information sur la maladie et sur ses activités.

Un symposium sur la cystite interstitielle aura lieu le 6 novembre à Bad Wildungen (Allemagne). Il est ouvert aux professionnels de santé et aux malades.

---

## Du neuf à l'étranger

---

Une équipe de chercheurs de l'Université du Maryland, aux Etats-Unis, a identifié pour la première fois de manière complète la structure de la protéine connue sous le nom de facteur antiprolifératif (APF). Il s'agit d'une peptide (petite protéine) qui apparaît dans l'urine de 95% des patients atteints de CI. Absente de l'urine des personnes saines, elle pourrait constituer un marqueur spécifique à la CI. Il est possible qu'elle soit à l'origine de l'incapacité de la paroi épithéliale à se régénérer chez les patients atteints de CI dans la mesure où elle empêche la croissance de nouvelles cellules épithéliales saines. Lorsqu'on expose des cellules saines à cette toxine, elles cessent de se diviser ; en revanche, si on la retire au bout d'une semaine ou 10 jours, les cellules reprennent leur croissance normale.

La connaissance de la structure de cette protéine et le fait qu'on ait pu la synthétiser en laboratoire pourrait permettre de développer un test diagnostique rapide et précis, utilisable sur des prélèvements urinaires ou sanguins. De plus, cela ouvre des pistes thérapeutiques : l'action de cette toxine pourrait être contrecarrée par un facteur de croissance de synthèse, avec le risque toutefois de favoriser des cancers. Les chercheurs de l'université du Maryland s'attachent donc plutôt à identifier d'autres agents qui pourraient directement inhiber l'action de la toxine, sans effets secondaires dangereux.

Source : Université de Maryland, <http://www.umm.edu/news/releases/cystitis.html>.

Cette étude a été publiée : Susan K. Keay, Zoltan Szekely, Thomas P. Conrads, Timothy D. Veenstra, Joseph J. Barchi, Jr., Chen-Ou Zhang, Kristopher R. Koch, and Christopher J. Michejda, « An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide », dans Proceedings of the

---

## Administratif-pratique

---

Le Parlement a adopté le projet de loi relatif à la politique de santé publique qui s'inscrit dans le cadre de la réforme de l'ensemble du système de santé français. Le projet affiche la volonté d'une politique de prévention ambitieuse. L'Etat, garant de la protection de la santé, doit déterminer des objectifs de santé publique puis agir en partenariat avec les principaux acteurs de la santé. La lutte contre le cancer, les comportements à risque ou encore les maladies rares et les maladies chroniques font partie des plans nationaux prévus par la loi.

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique :  
<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANX0300055L>

Le Parlement a également adopté le projet de loi relatif à l'assurance maladie. Cette loi propose en particulier deux dispositifs : le dossier médical et le recours à un médecin traitant. Le dossier médical personnel informatisé sera constitué sous forme d'une base de données regroupant, dans des conditions de stricte confidentialité, les données personnelles du patient afin d'optimiser les soins. L'instauration d'un médecin traitant participe du même souci de coordination des soins. Il constitue un chef de file garant du parcours de soins du patient, notamment pour l'accès à un médecin spécialiste. Pour le patient, accéder au praticien de son choix reste possible, en dehors des modalités de remboursement habituelles. Cette disposition ne rend que plus indispensable la bonne formation du médecin généraliste, surtout en ce qui concerne les maladies rares. L'action d'information de votre association auprès du corps médical sera d'autant plus active.

Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie :  
<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANX0400122L>  
Dossier législatif et d'information sur la loi relative à l'assurance maladie sur le site du Sénat :  
<http://www.senat.fr/dossierleg/pjl03-420.html>

---

## Dossier : La neuromodulation

---

Une place particulièrement importante est dévolue à ce dossier dans notre Lettre du fait du grand intérêt de l'article qu'a bien voulu rédiger pour nous le docteur Mavrocordatos (CHU Genève, Suisse).

Il nous a semblé intéressant de confronter cet article, qui expose avec clarté la position médicale, aux témoignages de malades. Deux d'entre nous, qui ont tenté l'expérience, nous livreront donc leur récit dans la prochaine parution de la Lettre d'information, en janvier 2005.

Par ailleurs, nous livrons en contrepoint la réaction du professeur Haab qui nous expose l'expérience française :

Nous n'avons pas en France à ma connaissance l'expérience de la neuromodulation antégrade, mais nous sommes plusieurs à avoir testé la neuromodulation classique pour des patients atteints de CI avec des résultats le plus souvent décevants dans cette indication. Pour ma part, après avoir fait des tests sur une dizaine de patientes nous avons arrêté. Il y a peut-être dans cette affaire un problème de définition de la maladie au départ, certains centres ayant parfois une vision plus large de ce que l'on peut étiqueter cystite interstitielle et donc mettre en évidence une réponse thérapeutique connue dans ce contexte.

Pr. François Haab (hôpital Tenon, Paris)

## **RÔLE DE LA STIMULATION DES NERFS SACRÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA CYSTITES INTERSTITIELLE**

### **Introduction**

La cystite interstitielle (CI) est un syndrome caractérisé par une hypersensibilité de la vessie. Cette maladie commence souvent par une sensation de besoin urgent d'uriner et évolue dans les cas graves jusqu'à atteindre 50 à 80 mictions par jour. Cette pathologie est en général diagnostiquée par les urologues et les gynécologues. Cette hypersensibilité vésicale progresse souvent jusqu'à devenir une douleur, parfois intolérable, et toute sensation de la vessie est ressentie comme insupportable.

Aux Etats-Unis, plus d'un million de patients souffrent de CI. Son impact économique est de plus d'1.7 milliards de dollars. En Europe, la fréquence de la maladie est moins claire, mais elle est probablement semblable au vu de la population touchée. En effet, ce sont les femmes blanches qui en sont les principales victimes. La maladie atteint aussi les hommes mais plus rarement. Chez l'homme la maladie semble se manifester plutôt comme une prostatite non bactérienne chronique.

Les malades souffrant de CI se plaignent principalement d'urgence mictionnelle (92%), de la fréquence des mictions (91%), de douleurs pelviennes (70%), de douleurs durant les jours suivant les rapports sexuels (37%) et de la présence de sang dans les urines (22%). 57% des patients souffrent de douleurs constantes, journalières sévères à insupportables. L'ingestion d'alcool, de tomates, de boissons gazeuses augmente les symptômes comme d'ailleurs les trajets prolongés en voiture mais bizarrement pas en avion. La souffrance de ces malades est donc réelle et quotidienne et les associations faites par le passé avec des troubles psychologiques ou sociaux sont certainement des conséquences de la CI plutôt que des causes.

Si les causes de la CI sont actuellement inconnues, certains facteurs semblent pouvoir être associés au développement de la maladie. Une étude américaine a démontré qu'une proportion significative de patientes souffrant de CI ont subi une chirurgie pelvienne, principalement une hystérectomie, dans les mois précédant les premiers symptômes. Une association relativement fréquente a également pu être établie avec la migraine, la fibromyalgie et le syndrome du colon irritable. Sans qu'actuellement un lien physiopathologique soit décrit, des mécanismes similaires ou communs pourraient être mis en cause.

Le premier diagnostic de CI date d'environ 150 ans. Depuis, une clarification de la présentation clinique a permis d'établir un diagnostic plus fréquemment mais les patientes et les patients qui en souffrent sont encore souvent méconnus ou vivent sans qu'une thérapie adéquate puisse leur être proposée.

Cela est lié à plusieurs problèmes. Premièrement, la CI a d'abord été reconnue comme une maladie urologique pure. Actuellement, la tendance est à la classer comme une atteinte principalement neurologique. En effet le mode de présentation clinique évoque une sorte de maladie de Südeck de la vessie. Cela peut paraître purement académique mais une modification de l'approche de la recherche peut grandement influencer les progrès dans le domaine concerné.

Quatre pôles de recherche sont actuellement ciblés.

1. Une maladie de la muqueuse vésicale
2. Une pathologie des transmetteurs chimiques du système nerveux
3. Une inflammation neurologique
4. Un trouble du métabolisme hormonal

## **Mécanismes incriminés**

### **1. Maladie de la muqueuse vésicale**

Il a été constaté expérimentalement que l'injection dans la vessie d'un produit appelé sulfate de protamine induisait une symptomatologie semblable à la CI. La barrière chimique qui protège la muqueuse est lésée par ce produit et il est donc logique d'imaginer que son antagoniste puisse soulager les symptômes. Ce composé antagoniste est un composé commercialisé sous le nom d'Elmiron®. Grâce à cette molécule les patients souffrant depuis peu de CI ont bénéficié d'une nette amélioration et ces résultats ont été bien sûr encourageants. Malheureusement, les patients plus chroniques n'ont pas obtenu les mêmes changements sur l'évolution de leur maladie.

D'autres molécules identifiées peuvent induire une lésion de l'épithélium vésical et même si la pathologie de la muqueuse est réelle, elle n'est pas nécessairement l'origine de la maladie mais peut-être seulement une conséquence d'un mécanisme plus complexe. L'hypothèse de la lésion de la muqueuse est très répandue mais n'est probablement qu'une des composantes de la CI.

### **2. Une pathologie des transmetteurs chimiques du système nerveux**

Plusieurs transmetteurs chimiques sont retrouvés en excès dans l'urine des patients souffrant de CI. Cette production augmentée est en partie liée à la prolifération de fibres nerveuses dans la paroi vésicale et à leurs interactions avec les zones inflammatoires de la vessie. Leur rôle respectif dans la maladie reste à déterminer. Comme pour les lésions de la muqueuse ce n'est probablement qu'une partie du problème.

### **3. Une inflammation neurologique**

L'inflammation neurogène explique plusieurs des caractéristiques de la CI. L'inflammation des nerfs périphériques provoque une dilatation des petits vaisseaux sanguins, la sortie depuis les vaisseaux de molécules provoquant l'inflammation régionale de la muqueuse et l'œdème.

La haute concentration en potassium de l'urine peut induire dans des conditions d'inflammation chronique, une hypertrophie des fibres nerveuses sensibles et une altération de leur fonction qui de transmission sensorielle simple devient transmission sensorielle douloureuse. La modification du seuil et de la qualité de la sensation peut contribuer à la douleur qui elle-même induit une inflammation locale et un cercle vicieux qui se perpétue.

### **4. Un trouble du métabolisme hormonal**

Les hormones sont des modulateurs de la douleur. Particulièrement, les oestrogènes et la progestérone influencent la production de signaux douloureux depuis la vessie et ceci pourrait expliquer en partie la plus grande fréquence de CI chez la femme.

## **Les traitements**

La gravité des symptômes de cette dramatique maladie a conduit, et c'est encore le cas, aux hypothèses les plus absurdes (Masochisme and Interstitial Cystitis, Bowers and al 1958) comme aux traitements les plus délabrants (Walsh 1979). De la psychiatrie pure à la pure neuroablation, la CI a engendré les réactions les plus extrêmes dans le corps médical. Ceci reflète bien le désarroi du médecin et l'impuissance de nos approches thérapeutiques.

En 1836, Mercier utilise le nitrate d'argent intra vésical et malgré un bénéfice discutable, cette technique est encore utilisée de nos jours. La cystectomie totale est une mesure

souvent évoquée pour les cas sévères mais son bénéfice n'est pas démontré et la douleur perdure fréquemment.

Parmi les traitements moins radicaux et précurseurs des techniques modulatrices, figure la cystodistension sous anesthésie générale. Cette technique est encore utilisée bien que datant des années trente et consiste en un remplissage hydrique important de la vessie. Cette distension induit probablement une diminution des sensations douloureuses par lésion des fibres sensibles de la paroi vésicale. Là aussi les résultats sont transitoires et la pathologie récidive.

Les traitements neurochirurgicaux qui incluent la neurectomie pré sacrée et l'excision du plexus hypogastrique supérieur n'ont pas amené de soulagement à long terme. La sympathectomie lombaire est utile dans les rares situations où la douleur est déjà fortement imprimée dans le système nerveux.

Les corticoïdes et les antihistaminiques sont restés sans effets.

Depuis la première description de la maladie en 1836, finalement peu de progrès thérapeutiques sont intervenus. La neuromodulation des racines sacrées dans ce cadre offre une lueur d'espoir même si les résultats sont insuffisants. En effet, elle est probablement l'approche la moins invasive pour le patient avec des résultats finalement relativement satisfaisants compte tenu de la sévérité de la maladie et de l'inefficacité relative des autres traitements.

### **Neuromodulation sacrée et cystite interstitielle**

La majorité des traitements de la CI sont orientés sur une maladie de la vessie. Il est toutefois démontré que par des lésions des structures nerveuses avoisinantes, une CI peut être induite, un exemple étant celui de l'hystérectomie. Nous savons grâce aux études sur la douleur chronique que l'inflammation neurologique peut modifier l'innervation locale et la transmission douloureuse au système nerveux central. Il est donc essentiel de diriger nos thérapies au-delà de la simple approche vésicale de la maladie. Ceci est d'autant plus important qu'aucune approche locale n'a réussi à ce jour à modifier les symptômes des patientes sévèrement handicapées. Si même la cystectomie ne soulage pas les douleurs, le problème est certainement ailleurs et probablement lié au système nerveux.

Les études animales ont montré que certains types de stimulation « à contresens » des nerfs sacrés pouvaient provoquer une inflammation de la vessie. Ces expériences démontrent que les nerfs sensitifs peuvent avoir des fonctions aberrantes qui peuvent éventuellement être un des mécanismes de la maladie. Il est dès lors logique de s'intéresser à leur fonction pour pouvoir inverser le processus le cas échéant. Le principe de la stimulation des nerfs sacrés est donc né de cette idée. Pourquoi ne pas régulariser la stimulation neurologique de la vessie par l'apposition d'un courant électrique de faible intensité sur les racines nerveuses qui la contrôlent ?

C'est le principe qu'utilise la stimulation des nerfs sacrés. Par une activation dans une même racine nerveuse, des grosses fibres, on diminue l'activité des petites fibres conduisant la douleur et probablement l'hyperactivité vésicale.

La stimulation électrique des racines nerveuses S2 à S4 (principalement S3) innervant la vessie a déjà démontré ces effets dans le traitement de l'incontinence urinaire d'urgence. La réduction de la fréquence des mictions et l'augmentation des volumes à chaque miction sont établies. Ce traitement est efficace chez 40 à 60% des patientes selon les études. Il est important de signaler que la stimulation sacrée n'a pas seulement un effet clinique mais qu'une augmentation de facteurs chimiques protecteurs de la muqueuse vésicale a aussi été observée. De récentes études européennes ont également prouvé un effet de

cette stimulation sur les douleurs pelviennes d'origines diverses et également chez des patientes souffrant de CI.

Dans la situation qui nous intéresse, la stimulation électrique des racines sacrées n'améliore souvent pas la situation immédiatement. Trois à quatre jours sont souvent nécessaires à la diminution des symptômes. Ce délai est peut-être en relation avec une réduction de l'inflammation locale et donc d'un processus de guérison. L'effet observé varie grandement d'une patiente à l'autre et si chez certaines, la fréquence des mictions diminue, chez d'autres, la douleur est le premier paramètre amélioré.

### **Approche technique de la neuromodulation des racines sacrées**

Les résultats de la stimulation électrique sacrée sont grevés par les échecs techniques et les déplacements des électrodes positionnées directement à travers le sacrum.

Nous l'avons vu plus haut, un des problèmes de la stimulation des racines sacrées est le bris et le mouvement des électrodes. Le positionnement classique des électrodes à travers le sacrum (sur lequel on s'assied !) est sujet aux complications par simple mouvement ou de part la fréquente pression mécanique dans cette région. Bien que la technique de positionnement directement à travers la fesse dans les trous sacrés (technique classique) semble a priori plus facile, les complications ci-dessus justifiaient de réfléchir à une autre approche. C'est ainsi que le positionnement des électrodes par voie péridurale rétrograde est apparu. Voici brièvement la description des deux techniques.

#### 1. Technique « classique » trans-sacrée

En salle d'opération, après une désinfection soigneuse, on repère sous un écran de radiologie mobile le passage des nerfs sacrés dans leurs trous respectifs S2-S3-S4. Une anesthésie locale est pratiquée et on insère une électrode dans le passage du nerf choisit, communément S3. Une fois l'électrode positionnée (ce n'est pas toujours facile !) on provoque une sensation de fourmillement locale et une contraction des muscles du sphincter anal par l'envoi dans l'électrode d'un courant de faible intensité et de basse fréquence. Le patient, communément éveillé peut ressentir la stimulation. Son commentaire est utile pour déterminer la meilleure position de l'électrode. Cette étape terminée, toujours en anesthésie locale, l'électrode est fixée dans la profondeur de la fesse après avoir pratiqué une incision. L'électrode est ensuite tunnelisée plus loin dans le flanc et sort à la peau. A cet endroit, elle est connectée pour quelques jours de test à un appareil de stimulation externe qui sera, si le traitement est efficace et seulement dans ce cas remplacé par un appareil interne. Ce dernier sera positionné lors d'une seconde intervention dans le flanc et l'électrode passera cette fois sous la peau sans qu'aucun élément du système ne soit apparent. Le stimulateur est également une batterie qui doit être changé chirurgicalement chaque trois à cinq ans.

#### 2. Technique Epidurale Rétrograde

Cette technique dérive de celle de la « fameuse péridurale », mais au lieu de positionner un cathéter dans l'espace péridural en direction de la tête comme cela se fait par exemple pour l'analgésie obstétricale, l'électrode est insérée à travers l'aiguille dans le même espace mais en direction du sacrum. Ces électrodes sont ensuite réorientées dans les racines sacrées choisies, le long des nerfs sacrés.

Pratiquement, comme pour la technique classique, on effectue cette intervention sous anesthésie locale et en salle d'opération. La stérilité doit également être parfaite. Sous écran de radiologie mobile, on repère cette fois-ci non pas le trou de passage des nerfs sacrés mais l'espace situé entre la troisième et la quatrième vertèbre lombaire en général. Cet espace est anesthésié localement et comme lorsque l'on pose une péridurale, on introduit une aiguille au travers de laquelle passe ensuite l'électrode. La difficulté de cette technique réside dans le bon positionnement de l'aiguille et du passage vers le bas de l'électrode. Cette dernière chemine ensuite le long des racines sacrées choisies. On

effectue comme lors de la technique classique le test de stimulation sensoriel et de contraction du sphincter anal. Ceci fait, on pratique sous anesthésie locale une petite incision pour fixer l'électrode le long de la colonne lombaire et on la tunnelise jusque dans le flanc. Un test de quelques jours suit également cette procédure. On implantera le stimulateur-batterie dans le flanc en cas de satisfaction du patient, sinon, tout le système sera retiré en anesthésie locale.

### **Avantages et inconvénients de chaque technique**

	<b>Technique Classique</b>	<b>Technique Rétrograde</b>
<b>Avantages</b>	> 3000 patients traités	Electrodes très stables
	Sécurité établie	Tests plus fiables
<b>Inconvénients</b>	Electrodes instables	Technique récente
	Tests souvent incomplets de ce fait	Technique moins facile pour l'opérateur
	Position dans la fesse inconfortable	Position lombaire moins soumise aux pressions

### **Risques**

Dans une technique comme dans l'autre, une infection est possible. Les lésions neurologiques ne sont pas exclues mais à ce jour aucun report de cas n'est à ma connaissance décrit dans la littérature. Le retrait de l'électrode trans-sacrée pourrait induire une lésion de par la forme des électrodes et un trou dans la dure-mère pourrait provoquer des maux de têtes (réversibles) dans la technique rétrograde. En terme de risque, aucune étude ne compare les deux techniques.

### **Résultats cliniques**

Peu d'études sont disponibles sur la CI uniquement. Une étude de Maher en 2001 avec une technique classique sur 15 patients démontre un effet sur toutes les composantes de la CI, diminution nette de la douleur, de la fréquence et augmentation du volume des mictions. Feller en 1999 rapporte des résultats similaires avec la technique rétrograde sur 17 cas. Depuis, plus de cent patients implantés avec cette technique semblent satisfaits, mais ces résultats ne sont pas publiés.





En salle d'opération

### **Conclusions**

Cet article a pour but de décrire les techniques de neuromodulation actuelle. Ces techniques ont de façon évidente un rôle important à jouer dans le traitement de la CI. Cette lecture ne doit toutefois pas laisser comme impression une suprématie de ces techniques sur les autres approches thérapeutiques. L'expérience démontre clairement que les approches uniques et monolithiques des douleurs chroniques, et la CI en fait partie, sont vouées à l'échec. Il est indispensable de rester ouvert aux autres traitements et surtout à la complémentarité des différentes disciplines. Dans l'état actuel des choses, aucun traitement n'est parfait. Un support psychologique peut être fondamental et permettre de sauver une situation familiale dramatique liée à la maladie, l'hypnose peut offrir un soulagement temporaire qui permettra au patient de se « ressourcer ». Sans chercher vainement une solution magique (qui actuellement n'existe pas !), il est précieux pour les malades de ne pas se fermer aux thérapies de support. La CI doit être envisagée comme tout autre maladie chronique sur le plan biologique, sur le plan psychologique, support parfois indispensable et sur le plan social. Les patientes qui souffrent de CI sont en général des jeunes femmes entre trente et cinquante ans et toute notre attention leur est due.

Dr Philippe Mavrocordatos, Médecin-associé

Centre d'antalgie interventionnelle, Service d'Anesthésiologie, Département APSIC

Centre Hospitalier Universitaire de Genève (Suisse)

---

### Informations, contact

Composition du bureau après les élections de l'assemblée constitutive du 10 janvier 2004 :

Françoise WATEL, présidente ;

Delphine QUEGUINER, secrétaire ;

Jeanine LEGAL, trésorière.

Nota bene. La lettre d'informations de l'association CI est constituée en grande partie de témoignages de malades. Ces témoignages sont des expériences personnelles et n'engagent que leurs auteurs, comme de manière générale tous les articles signés. Nous rappelons que tout conseil médical est à rechercher auprès du médecin traitant.