



HAL
open science

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

F. Meyer, É. Chen, N. Berrogain, P.O. Bosset, S. Campagne-Loiseau, V. Cardot, T. Charles, X. Deffieux, L. Donon, L. Even, et al.

► To cite this version:

F. Meyer, É. Chen, N. Berrogain, P.O. Bosset, S. Campagne-Loiseau, et al.. Instillations endovésicales pour les cystopathies chroniques inflammatoires et douloureuses : revue de la littérature et guide de la pratique clinique. *Progrès en Urologie*, 2022, 10.1016/j.purol.2021.12.011 . hal-03592474

HAL Id: hal-03592474

<https://normandie-univ.hal.science/hal-03592474v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

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

François Meyer¹, Elisabeth Chen², Nathalie Berrogain³, Pierre Olivier Bosset⁴, Sandrine Campagne-Loiseau⁵, Vincent Cardot⁶, Thomas Charles⁷, Xavier Deffieux⁸, Laurence Donon⁹, Lucie Even¹⁰, Frédéric Girard¹¹, Jean-Francois Hermieu¹², Sophie Hurel¹³, Julia Klap¹⁴, Laurence Peyrat¹⁵, Caroline Thuillier¹⁶, Brannwel Tibi¹⁷, Adrien Vidart⁴, Laurent Wagner¹⁸, Jean-Nicolas Cornu¹⁹

¹ Service d'Urologie, Hôpital Saint Louis (AP-HP), Paris, France ; Hôpital Privé des Peupliers, Ramsay Générale de Santé, Paris, France

² Service de Pharmacie, Hôpital Saint Louis (AP-HP), Paris, France

³ Clinique Ambroise Paré 31100 Toulouse, France

⁴ Service d'Urologie, Hôpital Foch, 40 rue Worth 92150 Suresnes, France

⁵ Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France

⁶ Clinique de Meudon-Clamart 3 Avenue de Villacoublay, 92360 Meudon, France

⁷ Service d'Urologie, CHU La Miletrie, F-86000 Poitiers, France

⁸ Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP), 92140 Clamart, France

⁹ Clinique de la Côte Basque, 64100 Bayonne, France

¹⁰ Cabinet D'urologie, Espace Santé 3, 521 Avenue de Rome, 83500 La Seyne-sur-Mer

¹¹ Service d'Urologie, Clinique Oudinot Fondation Cognacq-Jay, 2 rue Rousselet 75007 Paris, France

¹² Service d'Urologie, Hôpital Bichat (AP-HP), Paris, France

¹³ Service d'Urologie, Hôpital Européen Georges Pompidou (APHP), Paris, France

¹⁴ Service d'Urologie, Hôpital Privé Claude Galien, 91480 Quincy sous Sénart, France

¹⁵ Service d'Urologie, Clinique Turin, 75008 Paris, France

¹⁶ Service d'Urologie, CHU Grenoble-Alpes, F-38000 Grenoble, France

¹⁷ Service d'Urologie, CHU de Nice, Hôpital Pasteur 2 30, Voie Romaine – CS 51069 06001 Nice Cedex 1, France

¹⁸ Service d'Urologie, CHU de Nîmes, Place du Pr-Robert-Debré - 30029 Nîmes cedex 9, France

¹⁹ Service d'Urologie, Hôpital Charles Nicolle, Université de Rouen F-76000 Rouen, France

Auteur correspondant :

Docteur François Meyer

Service d'Urologie

Hôpital Saint Louis

1 avenue Claude Vellefaux

75010 Paris, France

Tel : +331 42 49 96 15

Fax : +331 42 49 96 15

Email : francois.meyer@aphp.fr

Introduction

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

La progression des connaissances sur les cystopathies chroniques a permis l'émergence de nouvelles thérapies. Apparues à la fin des années 90, les glycosamino-glycanes endo-vésicaux sont devenus une des principales thérapeutiques dans les différentes formes de cystopathies.

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

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

Matériel et méthodes

Une revue narrative de la littérature a été menée en mars 2021 sur les bases de données PubMed/MEDLINE et Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : « interstitial cystitis » or « bladder pain syndrome » or « painful bladder syndrome » and « intravesical », « urinary tract infection » or « UTI » or « recurrent cystitis » and « intravesical », et « radiation cystitis » and « intravesical ».

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

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

Résultats de la revue de la littérature et des recommandations internationales

Au total, 200 articles ont été retrouvés, et 45 sélectionnés. En premier lieu, on relèvera les limites de la littérature sur le traitement des cystopathies chroniques par instillations endo-vésicales, pourtant vieille de 30 ans ou plus. Les études sont pour la plupart de niveau de

preuve faible ou intermédiaire, notamment en raison de faibles effectifs. Ceci s'explique, dans le cas des SDV et des cystites radiques, par la faible prévalence de la pathologie. Sur les nombreux essais publiés, peu sont contrôlés et randomisés. Les cohortes sont hétérogènes, les molécules essayées et les protocoles de traitement sont multiples, avec des durées de suivi faibles (limitées à 12 mois le plus souvent), le tout rendant les résultats souvent peu comparables.

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

Syndrome douloureux vésical

Rationnel d'utilisation des instillations

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

Molécules utilisées – synthèse des résultats

De nombreuses molécules ont été essayées dans le SDV; le tableau 1 en présente les principales et leurs résultats. Il existe 4 familles de GAG : chondroïtine sulfate (CS), acide hyaluronique (AH), héparines et keratane sulfate. Leur utilisation en endo-vésical permettrait une restauration de la couche naturellement présente à la surface de l'urothélium, associée à des mécanismes anti-inflammatoires. CS et AH sont les chefs de file : apparus plus récemment, ils sont les plus étudiés et les plus utilisés. Leur efficacité reste variable, allant de 38% à 84% de bonne réponse, avec des baisses d'EVA variant entre 1 et 3,5 points [4,5]. Une étude contrôlée randomisée a montré de meilleurs résultats sur le score de qualité de vie HRQoL lors de leur association qu'administrés seuls (72.8 ±3.3 pour AH, 73.6 ±3.0 pour CS, 88.5 ±1.5 pour l'association des deux, p=0.02) ; on notera cependant un biais d'attrition par l'exclusion de 9 patients sur 72 (3 dans chaque groupe) [6]. Aucune étude ne compare les différents dosages disponibles pour une même molécule. Leurs effets secondaires sont quasi inexistantes (hématurie, cystite post-sondage). L'héparine, utilisée depuis plus de 20 ans, a une efficacité qui semble comparable [7,8]. Le pentosane polysulfate, polysaccharide de structure similaire aux GAG, plus connu sous le nom d'Elmiron® en per os, donne une amélioration plus modeste de l'ordre de 40% [9] ; il n'est plus disponible en France sous forme endo-vésicale.

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

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

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

Synthèse des recommandations internationales et françaises

Les recommandations les plus récentes, datant de 2020, sont celles de l'European Association of Urology (EAU). Les instillations endo-vésicales arrivent en 3ème ligne, avec un grade de recommandation faible, après le traitement conservateur et le traitement médical oral. Trois agents sont proposés : les GAG, l'héparine, et la lidocaïne alcalinisée. Le DMSO n'est pas évoqué.

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

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

Cystites bactériennes à répétition

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

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

Molécules utilisées – synthèse des résultats (tableau 3)

Les antiseptiques endo-vésicaux ont été essayés dès les années 60, notamment chez les patients aux auto-sondages. La chlorhexidine a montré de bons résultats dans des études avec faibles effectifs, mais plusieurs limites ont été reportées lors des irrigations prolongées : hématurie, symptômes d'irritation vésicale, cystite érosive histologique (66%) [23]. La povidone iodée a peu été utilisée, avec une récente cohorte prospective de 119 patients aux résultats encourageants : diminution de 99% du taux d'infections symptomatiques chez des patients aux autosondages pour vessie neurologique, avec une instillation quotidienne, sans effet secondaire [24].

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

L'utilisation des GAG semble prometteuse. La méta-analyse la plus récente, de 2017 [26], sur 8 études dont 2 essais contrôlés randomisés, montre une diminution du nombre moyen de cystites annuelles de 2,56 (IC à 95% -3.86 - -1.26 ; $p < 0.001$), et une augmentation du délai moyen avant première récurrence de 130 jours (IC à 95% : 5.84 - 254.26 ; $p = 0.04$), avec une excellente tolérance. Il est mis en évidence un avantage à l'utilisation de la combinaison d'AH et de CS comparé à l'AH ou le CS seuls, mais il faut noter que cette méta-analyse de niveau de preuve intermédiaire a été financée par IBSA, laboratoire fabricant le ialuril®, un mélange AH + CS.

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

Cystite radique

L'atteinte radique de la vessie comprend deux étapes : une phase initiale avec atteinte principalement de l'urothélium (inflammation, desquamation sans régénération entraînant des effractions de l'urothélium), puis une phase tardive avec atteinte vasculaire (occlusion,

ectasies, nécrose, atrophie, fibrose) [28]. Ces modifications expliquent bien les symptômes de la cystite radique.

Molécules utilisées – synthèse des résultats

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

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

Discussion et guide pratique

Le SDV, une maladie au traitement non univoque

Nous avons vu que l'analyse de la littérature montre un réel intérêt des agents endo-vésicaux pour la prise en charge des SDV. Plusieurs questions devront être abordées à l'avenir pour améliorer cette dernière.

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

Comment discriminer les types de SDV ? Il n'existe pas à l'heure actuelle de critère clinique ou para-clinique permettant de distinguer des catégories de patients dont la réponse à certaines thérapies serait meilleure. Le test au KCl décrit par Parsons [32] permet d'étudier les anomalies de perméabilité épithéliale : l'instillation de potassium dans une vessie normale n'entraîne pas de douleur, alors qu'il peut provoquer douleurs et contractions vésicales en cas de SDV. Certains auteurs considèrent qu'il pourrait être prédictif du résultat de l'hydrodistension [33] et de l'instillation d'acide hyaluronique [34]. Cependant sa spécificité est discutée ($Se=70\%$ et $Sp=50\%$ selon Chambers [35]) et il n'est pas recommandé actuellement en pratique courante.

Aspects pratiques pour l'utilisation des instillations endo-vésicales

Agents disponibles en France et coût

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

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

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

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

En ville, l'urologue qui effectue ce geste en consultation pourra coder JDLD002 : 39,70 € en secteur 1 ou Optam-co, 32,71 € en secteur 2.

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

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

Comment réaliser les instillations ?

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

- Réduire les apports liquidiens quelques heures avant instillation
- Uriner avant l'instillation
- Garder le produit dans la vessie 30 minutes à 2 heures

- La position est moins clairement définie, mais on peut se calquer sur le modèle du BCG : s'allonger et changer régulièrement de côté dans la mesure du possible

Faut-il faire un ECBU avant instillation ?

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

- Les études sur les instillations endo-vésicales pour cystopathies chroniques n'abordent pas la question et ne précisent pas pour la majorité s'il est réalisé un ECBU, ou si une bactériurie doit être traitée. Elles se contentent parfois de relever les épisodes de cystites, non fébriles, dont les taux ne dépassent pas les 10% sur une série d'instillations.
- Dans une étude de cohorte prospective de 2012, Herr et al. ont suivi 1017 patients subissant une cystoscopie ou une instillation de BCG sans antibiothérapie préalable, que leur ECBU soit stérile ou colonisé (bactériurie asymptomatique, quelle que soit la valeur de la leucocyturie). Les taux d'infections fébriles n'ont pas montré de différence significative. Toutes les infections fébriles ont été traitées en ville avec résolution sous 24h. Les auteurs concluent à l'inutilité d'une antibiothérapie en cas de colonisation avant cystoscopie ou BCG-thérapie [36]. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition de colonisation urinaire [37].
- En 2015, la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) concluait qu' « il est possible de dépister et traiter ou de ne pas dépister les bactériuries avant une cystoscopie diagnostique » [38].
- Les fiches produits de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) précisent quant à elle : pour le BCG-Medac « L'infection urinaire doit être exclue avant chaque instillation vésicale de BCG. Une leucocyturie asymptomatique isolée et une bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications pour le traitement endo-vésical par BCG MEDAC, et une prophylaxie antibiotique n'est pas nécessaire [39] », et pour l'amétycine « Avant chaque instillation : les urines doivent être stériles (ECBU < 15 jours ou BU) au moment de l'instillation [40] ».
- Les laboratoires commercialisant les GAG et le DMSO ne donnent pas d'information. Interrogés sur la question, ils recommandent de vérifier la normalité de l'ECBU.

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

L'adaptateur méatique en remplacement du sondage

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

Conclusion

Pour traiter les différentes formes de cystopathies chroniques, de nombreuses molécules ont été essayées au cours des 50 dernières années. Actuellement les seules molécules disponibles sur le marché français sont les GAG et le DMSO. La littérature est à faible niveau de preuve, mais leurs résultats sont encourageants, avec une amélioration des symptômes non négligeable dans la majorité des études pour ces produits. Les cystopathies, douloureuses en particulier, sont des pathologies encore mal comprises, pour lesquelles les instillations endo-vésicales ont probablement une place importante. Il sera particulièrement intéressant à l'avenir de mieux sélectionner les patients potentiellement répondeurs, dans l'entité hétérogène que sont les syndromes douloureux vésicaux. Une limite à ces traitements reste le coût de revient pour le patient ou la collectivité, avec un résultat incertain.

Déclaration d'intérêts

Pour François Meyer : consultant pour les Laboratoires Genévrier.

Bibliographie

- [1] Droupy S. The Therapeutic Approach to Different forms of Cystitis: Impact on Public Health. *Urologia* 2017;84:8–15.
- [2] Mishra NN, Riedl C, Shah S, Pathak N. Intravesical tacrolimus in treatment of intractable interstitial cystitis/bladder pain syndrome - A pilot study. *Int J Urol* 2019;26 Suppl 1:68–72.
- [3] Lazzeri M, Hurlé R, Casale P, Buffi N, Lughezzani G, Fiorini G, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. *Therap Adv Urol* 2016;8:91–9.
- [4] Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Evaluation of Effectiveness and Safety of Intravesical Sodium Chondroitin Sulfate Compared With Inactive Vehicle Control in Subjects With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Urology* 2012;79:1220–5.
- [5] Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J* 2008;19:717–21.
- [6] Özkidik M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Cent European J Urol* 2019:270–5.
- [7] Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *British Journal of Urology* 1994;73:504–7.
- [8] Generali JA, Cada DJ. Intravesical Heparin: Interstitial Cystitis (Painful Bladder Syndrome). *Hosp Pharm* 2013;48:822–4.
- [9] Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, Th. van der Weele L, Mensink HJA. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:168–71.
- [10] Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *Neurourol Urodyn* 2017;36:1677–84.
- [11] Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalinized

- lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;103:910–8.
- [12] Guo C, Yang B, Gu W, Peng B, Xia S, Yang F, et al. Intravesical Resiniferatoxin for the Treatment of Storage Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Either Interstitial Cystitis or Detrusor Overactivity: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8:e82591.
- [13] Irani D, Heidari M, Khezari A. The efficacy and Safety of Intravesical Bacillus-Calmette-Guerin in the Treatment of Female Patients with Interstitial Cystitis: A double-blinded Prospective Placebo Controlled Study. *Urol J* 2004;2:27–30.
- [14] Mayer R, 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;173:1186–91.
- [15] Lee HY, Doo SW, Yang WJ, Song YS, Sun HY, Nho EJ, et al. Efficacy and Safety of Noninvasive Intravesical Instillation of Onabotulinum Toxin-A for Overactive Bladder and Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 2019;125:50–7.
- [16] Liu S, Zhang C, Peng L, Lu Y, Luo D. Comparative effectiveness and safety of intravesical instillation treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J* 2020.
- [17] Zhang W, Deng X, Liu C, Wang X. Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a network meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2017;28:515–25. <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3079-4>.
- [18] Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2016;27:1137–47.
- [19] Matsuoka PK, Haddad JM, Pacetta AM, Baracat EC. Intravesical treatment of painful bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2012;23:1147–53.
- [20] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat J-J. Traitements spécifiques du syndrome douloureux vésical. *Prog Urol* 2010;20:1044–53.
- [21] Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2018;15:750–76.
- [22] Parsons CL, Pollen JJ, Anwar H, Stauffer C, Schmidt JD. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated in the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpolysulfate). *Infect and Immun* 1980;27:876–81.
- [23] Dray EV, Clemens JQ. Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy? *Transl Androl Urol* 2017;6:S163–70.
- [24] Moussa M, Chakra MA, Papatsoris AG, Dellis A, Dabboucy B, Fares Y. Bladder irrigation with povidone-iodine prevent recurrent urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. *Neurourol Urodyn* 2021;40:672–9.
- [25] Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. *Curr Urol Rep* 2018;19:78.
- [26] Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018;29:933–42.
- [27] Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn* 2013;32:9–18.

- [28] Giannitsas K, Athanasopoulos A. Intravesical Therapies for Radiation Cystitis. *Curr Urol* 2014;8:169–74.
- [29] Shao Y, Lu G, Shen Z. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109:691–4.
- [30] Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, de Dios Sáez J, Delgado JM, Martín de Miguel M, et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol* 2009;11:828–34.
- [31] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat J-J. Approche symptomatique des douleurs vésicales chroniques. *Prog Urol* 2010;20:930–9.
- [32] Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barne G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):1862-6
- [33] Gülpınar Ö, Esen B, Akpınar Ç, Baklacı U, Gökce Mİ, Süer E, et al. Potassium sensitivity test predicts hydrodistention efficacy in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Turk J Urol* 2020;46:231–5.
- [34] Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int* 2005;96:1063–6.
- [35] Chambers GK, Fenster HN, Cripps S, Jens M, Taylor D. An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1999;162:699–701.
- [36] Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naïve patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Inter* 2012;110:E658–60.
- [37] Bruyere F, Goux L, Bey E, Cariou G, Cattoir V, Saint F, et al. [Urinary tract infections in adults: Comparison of the French and the European guidelines]. *Prog Urol* 2020;30:472–81.
- [38] SPILF 2015 : Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte n.d.
- [39] ANSM et BCG-Medac : Résumé des caractéristiques du produit (août 2020) 2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60973899&typedoc=R&ref=R0358682.htm> (accessed January 21, 2021).
- [40] ANSM et Amétycine : Résumé des caractéristiques du produit (octobre 2019) 2019. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68915556&typedoc=R&ref=R0344549.htm> (accessed January 21, 2021).
- [41] Lovasz S. Minimally invasive device for intravesical instillation by urological syringe adapter (MID-ii U.S.A.) for catheter-free instillation therapy of the bladder in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Inter J Urol* 2019;26:57–60.

Légendes

Tableau 1 : Résultats des agents endo-vésicaux dans le SDV.

CS : chondroïtine sulfate – AH : acide hyaluronique – DMSO : Diméthyl-sulfoxyde – PPS : Pentosan polysulfate – BCG : bacille de Calmette et Guérin – ECR : Essai contrôlé randomisé

– EVA : Échelle visuelle analogique - SBAU : Symptômes urinaires du bas appareil – BUD : bilan urodynamique – NS : Non significatif

Tableau 2 : Méta-analyses récentes des résultats des agents endo-vésicaux dans le SDV
CS : chondroïtine sulfate – AH : acide hyaluronique - DMSO : Dimethyl-sulfoxyde - PPS : Pentosan polysulfate – BCG : bacille de Calmette et Guérin - ECR : Essai contrôlé randomisé – EVA : Échelle visuelle analogique - ICPI : Interstitial Cystitis Problem Index - ICSI : Interstitial Cystitis Symptom Index – GRA : Global Response Assessment – WICI : Wisconsin Interstitial Cystitis Inventory

Tableau 3 : Résultats des agents endo-vésicaux dans les cystites bactériennes à répétition
IC95% : Intervalle de confiance à 95% - CS : chondroïtine sulfate - AH : acide hyaluronique - ECR : Essai contrôlé randomisé

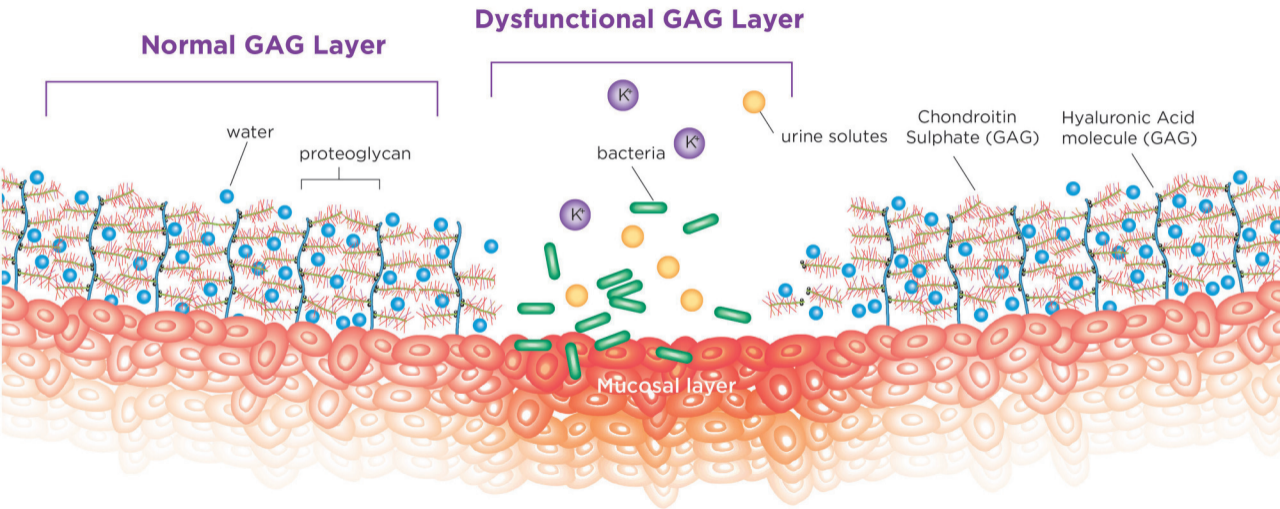
Tableau 4 : Résultats des agents endo-vésicaux dans les cystites radiques
GRA : Global Response Assessment – AG : anesthésie générale

Tableau 5 : Traitements disponibles en France et leurs spécificités
TTC : toutes taxes comprises

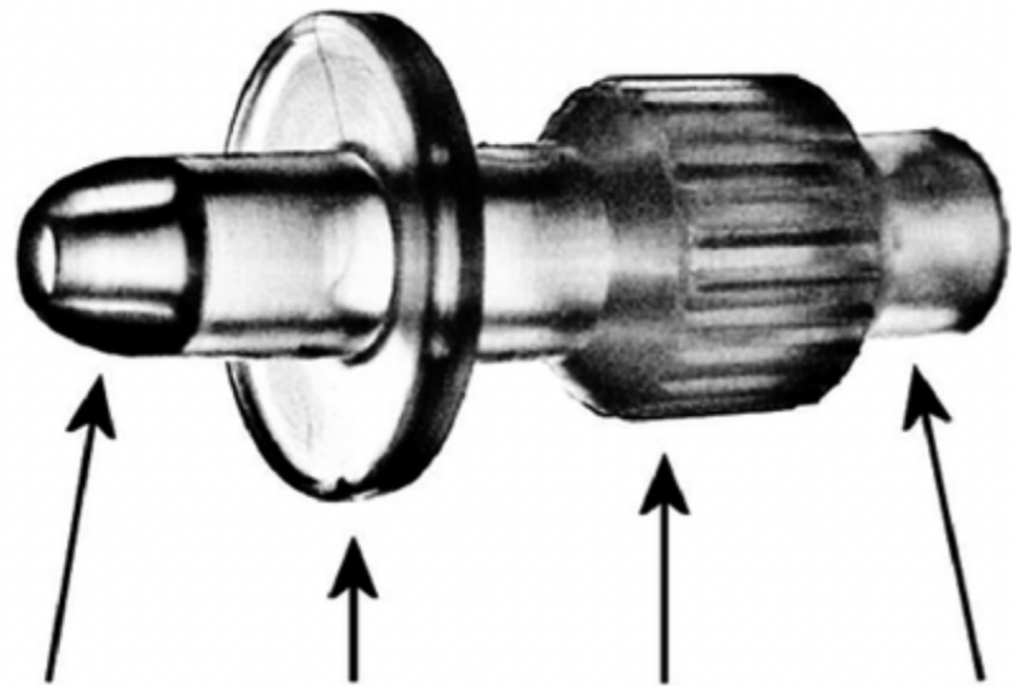
Image 1 : Rôle dans l'altération de la couche GAG dans les cystopathies chroniques (avec l'autorisation des laboratoires IBSA et Genévrier)

Image 2 : Agents endo-vésicaux actuellement disponibles en France

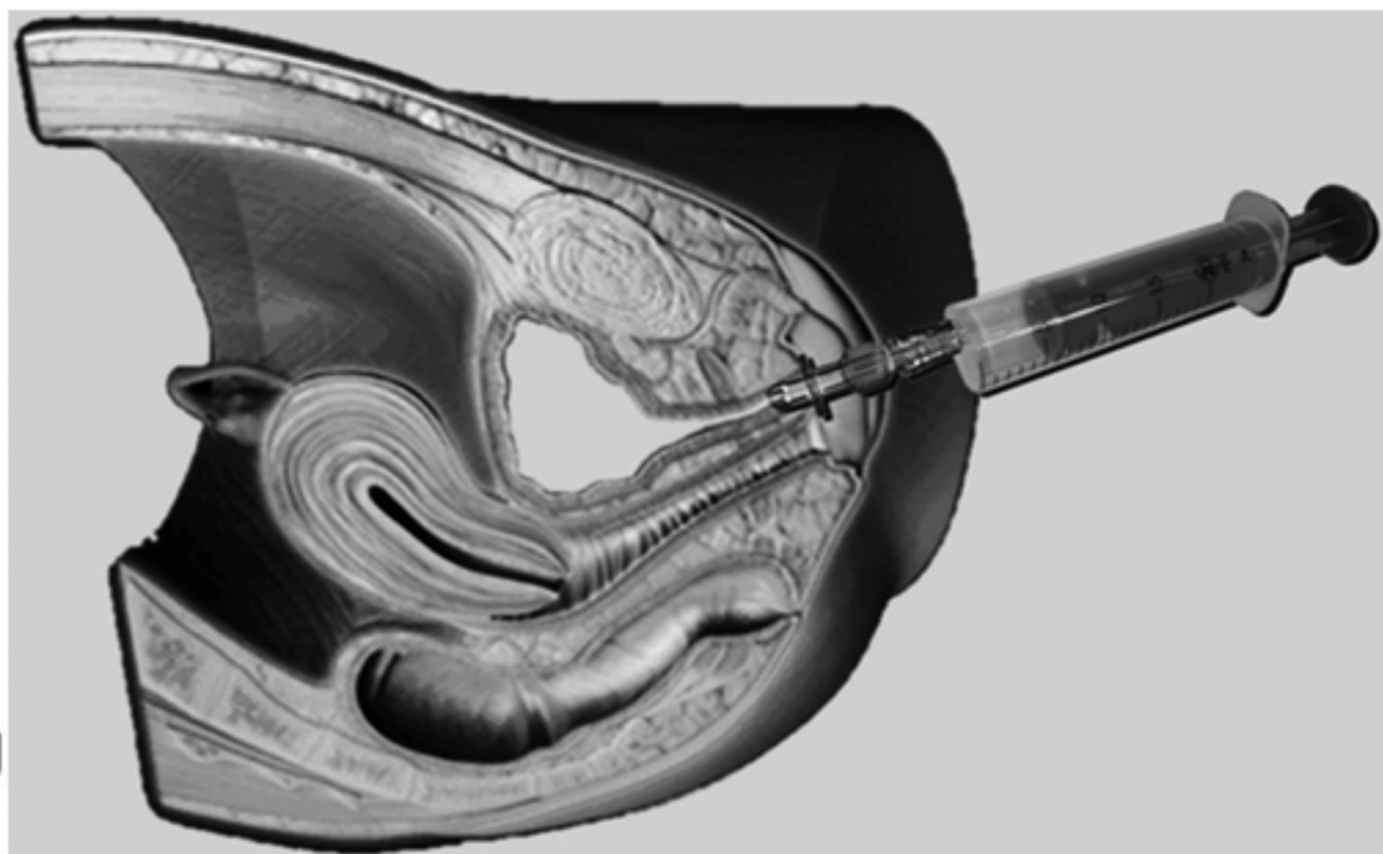
Image 3 : Adaptateur urétral pour instillations endo-vésicales (avec l'autorisation du Pr Sándor Lovász)







Radiused tip **Isolating collar** **Handling grip** **Connecting tail**



Agent	Méta-analyse / étude récente	Mode d'action	Efficacité	Effets indésirables
Chondroïtine sulfate	Steinhoff, 2002 Nordling, 2008 (cohorte prospective, 286 patients) Nickel, 2012 (ECR, 98 patients)	Restauration de la couche de glycosaminoglycanes	- Bonne réponse sur la douleur : 38% (NS) selon Nickel à 76% selon Nordling	
Acide hyaluronique	Riedl, 2007 (cohorte prospective, 126 patientes) Engelhardt, 2011 (retrospectif, 70 patients)		- 58 à 84% de réponse - gain de 2,5 à 3,5 d'EVA - 50% à 5 ans	
CS + AH	Ozkidik, 2019 (ECR à 3 bras)		Meilleur résultat sur la qualité de vie en association qu'un des deux composants seul	
DMSO	Rawls, 2017 (revue sur 3 ECR, 8 études de cohorte, 389 patients)	Mal connu. Action anti-inflammatoire et sur fibres C	- 61 à 95% d'amélioration	Peu fréquents : urgenturies et dysurie, hématurie, nausée, fièvre, goût d'ail
Héparine	Parsons, 1994 (cohorte prospective, 48 patients) General, 2013 (ECR, 28 patients)	Aide à la reconstitution de la couche de GAG	- 90% d'amélioration à 1 mois, 16% à 6 mois - 56 % d'amélioration	- Gêne vésicale, hématurie
Lidocaïne alcalinisée	Nickel, 2009 (ECR, 102 patients)	Antalgique et anti-inflammatoire	40% d'amélioration	- Maux de tête, douleur vésicale
PPS	Bade, 1996 (ECR, 22 patients)	Aide à la reconstitution de la couche de GAG	40% d'amélioration	
BCG	Mayer, 2005 (ECR, 265 patients) Irani, 2004 (ECR, 30 patientes)	Immunothérapie : inhibe IL6 – stimule les cellules TH-1	21% (NS) - 73% d'amélioration globale	- Symptômes irritatifs
Toxine botulique A	Lee, 2018 (méta-analyse sur 6 ECR, 248 patients)	Mécanisme antalgique mal compris	- Augmentation du volume mictionnel (+38%) - Autres paramètres non modifiés	- Cystite, dysurie, hématurie - Pas d'effet indésirable grave
Resiniferatoxine	Guo, 2013 (méta-analyse sur 4 ECR)	- Désensibilisation des fibres C afférentes de la vessie - Inhibition de la substance P	- Amélioration significative mais très modeste : baisse de l'EVA de 0,42 - Pas d'amélioration des SBAU ou BUD	- Gêne vésicale modérée durant moins d'une heure

Références	Revue	Nb d'ECR retenues	Nb de patients	Molécules prises en compte	Méthodes d'évaluation	Résultats
Liu, 2020 (Chine)	Int Urogynecol J	11	902	BCG Toxine botulique Lipotoxine CS AH CS+AH DMSO Lidocaïne alcalinisée Resiniferatoxine (0,1 et 0,5 µM)	ICPI ICSI EVA	- Resiniferatoxine 0,1 : premier avec ICPI-ICSI - AH+CS : second avec ICPI-ICSI, et premier avec EVA
Zhang, 2016 (Chine)		16	905	BCG Toxine botulique Oxybutinine CS PPS Lidocaïne alcalinisée Resiniferatoxine (0,1 et 0,5 µM)	- GRA - Douleur et autres symptômes urinaires	- Toxine botulique : 1er en analyse de réseau (GRA et capacité vésicale) mais avec inclusion des injections de toxine - BCG est un bon traitement en GRA et sur les urgenturies - PPS est un bon traitement pour pollakiurie et urgenturies
Barua, 2015 (Grande-Bretagne)		19 (dont 5 ECR prospectifs et 14 études NC)	801 (228 dans un ECR)	CS AH CS+AH DMSO PPS	Réduction d'EVA ≥ 2 Taille d'effet	- AH plus efficace avec un meilleur rapport qualité/prix - Réponse dès 1,31 instillations pour AH (2,67 pour PPS)
Matsuoka, 2012 (Brésil)		5	587	Resiniferatoxine BCG Oxybutinine Lidocaïne alcalinisée	Critères cliniques et urodynamiques	- BCG : amélioration du score WICI, pas de la pollakiurie - Les autres : effet limité ou nul

Agent	Méta-analyse / revue récente	Efficacité	Effets indésirables
Acide hyaluronique - Chondroïtine sulfate	Goddard, 2017 (méta-analyse sur 8 études dont 2 ECR, 800 patients)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre moyen de cystites annuelles de 2,56 (IC95% : -3.86, -1.26 ; p < 0.001) - Augmentation du délai moyen avant première récurrence à 130 jours (IC95% : 5.84, 254.26 ; p = 0.04) - Avantage de l'association AH+CS 	
Antibiotiques intra-vésicaux	Pietro Paolo, 2018 (revue sur 11 études dont 1 ECR, 285 patients : gentamicin, neomycin/polymyxin, neomycin or colistin)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre de cystites de 78%, - 30% de changement favorable du profil de résistance - Succès = éradication des bactéries ou changement de sensibilité permettant un traitement antibiotique oral 	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie, gêne sus-pubienne, dysréflexie autonome, infection urinaire, diarrhée

Agent	Méta-analyse / étude récente	Efficacité	Effets indésirables
Acide hyaluronique	Samper Ots, 2009 Shao, 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité vésicale grade II significativement moindre à 5 ans (2% vs 13%) après curiethérapie pelvienne - Résultats équivalents à l'oxygénothérapie hyperbare sur douleur, pollakiurie, hématurie 	Infection urinaire
Chondroïtine sulfate	Nordling, 2008 (15 patients)	<ul style="list-style-type: none"> - 100% de GRA positif (sur pollakiurie et urgenturie) 	
Alun 1% Effet astringent	Kennedy, 1984 Goel, 1985 Seear, 1990 Kanwar 1996	<ul style="list-style-type: none"> - Excellents résultats sur des petites cohortes (... contrebalancés par le rapport de cas isolés de toxicité sévère) 	Toxicité neurologique sévère en cas d'insuffisance rénale
Formol 3-5% Occlusion et fixation des capillaires et télangiectasies	Donahue, 1989 (revue 123 cas)	<ul style="list-style-type: none"> - 70-80% de succès sur les hématuries 	<ul style="list-style-type: none"> - À faire sous AG car très douloureux - Fièvre, cystite chimique avec réduction de capacité, reflux avec sténose urétérale / nécrose tubulaire aiguë
Nitrate d'argent 0,5-1%	Kumar, 1976	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de succès de 68% avec parfois nécessité de ré-instiller 	Un cas d'insuffisance rénale

Agent - DCI	Nom commercial	Fabricant - Distributeur	Dosage	DM - médicament	Prix unitaire – par protocole	Protocole	Modalités d'utilisation	Comment s'en procurer?
Hyaluronate de sodium	INSTYLAN	DIACO Biofarmaceutici - LIDDE THERAPEUTICS	80 mg / 50 mL	DM	44 € TTC la poche 350 € TTC pour 8 instillations (288 € TTC pour l'AP-HP)	6 instillations hebdomadaires puis 1 mensuelle pendant 2 mois	Poche avec embout adaptable sur sonde vésicale	Commande directe sur site internet du distributeur
	CYLISTAT	MYLAN - CONTURA	40 mg 50 mL	DM	77,5 € TTC le flacon 465 € pour 6 instillations	1 instillation hebdomadaire pendant 6 à 8 semaines +/- 1 instillation par 2-3 mois	Poudre à reconstituer	Sur commande en pharmacie de ville ou hospitalière
Chondroïtine sulfate	GEPAN INSTILL	POHL BOSKAMP - INRESA	80 mg 40 mL	DM	56 € TTC la seringue 336 € pour 6 instillations	4 à 6 instillations hebdomadaires, puis 1 mensuelle jusqu'à disparition complète des symptômes	Seringue préremplie	Commande directe sur site internet du distributeur
Hyaluronate de sodium + chondroïtine sulfate	INSTILLAMED	FARCO PHARMA - MELISANA PHARMA	800 mg/1g 50 mL	DM	65€ la seringue 650€ pour un protocole (10 instillations)	1 instillation hebdomadaire pendant 4 semaines, puis 1 mensuelle jusqu'à 6 mois (soit 10 instillations)	Seringue préremplie	Commande internet sur sites dédiés A noter : plus de marquage CE à partir de mai 2022 (non renouvelé par le fabricant)
	IALURIL (PREFILL)	IBSA - GENEVRIER	800 mg/1g 50 mL	DM	70€ TTC la seringue 378 € pour 6 instillations	4 instillations hebdomadaires Puis 2 en 1 mois, puis 1 par mois jusqu'à rémission stable	Seringue préremplie + ialuadapter® (dispositif permettant l'instillation sans sonde vésicale)	Commande directe sur site internet du distributeur
Dimethyl sulfoxyde (DMSO)	RIMSO-50	MYLAN	25 g 50 mL	Médicament en ATU : « Cystite interstitielle en échec aux traitements par amitriptyline ou Elmiron »	ATU nominative (non commercialisé) 58 € le flacon	1 instillation toutes les 2 semaines jusqu'au soulagement des symptômes puis espacement des prises	Poudre à reconstituer	Disponible via le dispositif ATU selon les modalités détaillées par l'ANSM