Cystite radique et oxygénothérapie hyperbare

Valérie Spitz

▶ **To cite this version:**

Valérie Spitz. Cystite radique et oxygénothérapie hyperbare. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01157269

HAL Id: dumas-01157269

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01157269

Submitted on 27 May 2015

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 - NoDerivatives 4.0 International License

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015 N°41

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de
DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement

le 16 avril 2015

par **SPITZ Valérie**

née le 22 octobre 1987 à Colmar (68).

Cystite radique et oxygénothérapie hyperbare

Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS

Jury

Monsieur le Professeur	Jean-Marie FERRIERE	Président
Monsieur le Docteur	Benjamin CLOUZEAU	Rapporteur
Monsieur le Professeur	Jean-Philippe JOSEPH	Juge
Monsieur le Docteur	François PETREGNE	Juge

Avant-propos

Ce sujet de thèse fait suite au DIU de médecine subaquatique et hyperbare que j'ai réalisé à la faculté de Bordeaux au cours de ma première année d'internat de médecine générale. En effet, ce DIU m'a ouvert l'esprit sur les indications de la médecine hyperbare qui ne se limitent pas aux seuls accidents de plongée.

Parmi les recommandations validées d'utilisation de l'OHB figurent les cystites radio-induites. Le professeur Vargas m'a ainsi proposé de m'intéresser aux résultats du caisson de Bordeaux dans cette indication.

Remerciements

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Ferrière,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements et soyez assuré de mon profond respect.

A mes juges, pour avoir accepté sans hésitation de juger ce travail d'un domaine peu connu pour beaucoup de médecins généralistes,

Monsieur le Professeur Joseph,

Recevez l'expression de ma plus sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Petregne,

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mon rapporteur,

Monsieur le Docteur Clouzeau,

Je vous remercie d'avoir relu ce travail aussi vite. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Vargas,

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience. Je vous remercie pour tous les conseils apportés dans la rédaction et la relecture du travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mes parents, Colette et Bernard,

Pour tout le soutien et l'amour apportés au cours de ces longues études. Pour m'avoir immergée très tôt dans le monde hyperbare et emmenée aux quatre coins du monde. Pour ces innombrables choses qui font ce que je suis aujourd'hui. Je vous remercie du fond du cœur.

A mon frère, Hervé,

Mon modèle, mon complice, pour toutes nos chamailleries. Et à Audrey sa future femme.

A mes grands-parents, Andrée et Pierre, Simone et Henri,

Puissiez-vous trouver la paix et la sérénité. Soyez assurés de mon amour éternel.
Une pensée plus particulière à mamie Simone que j'attendais en ce jour de soutenance.

A mes amis d'Alsace,

Benji, Sophie, Laura, Julien, Sylvain, Pauline, Marie, Thibaut, Nico et Laura (bis), toujours présents dans les bons et mauvais moments, vous occupez une immense place dans mon cœur. Coline à Luxembourg, Guillaume à Hong Kong, aussi éloignés que vous êtes, j'ai l'impression de vous avoir au quotidien à mes côtés. Julie, Iris et Katia, à nos heures passées au salon de thé à débattre de tout et n'importe quoi.

A mes nouveaux compagnons de Bordeaux,

Merci à vous d'être présents au quotidien. Marc, Stephen, Julian, Fanny, Adeline, Sophie, Pierre-Antoine et Chloé, cette super équipe de premier semestre à Arcachon. Aurélia et Enora, pour tous les moments girly et cette profonde amitié. Clem, à nos confidences débutées autour d'un cocktail. Laurent, mon moniteur de surf. Constance, ma chère voisine. Céline et Elise, mes mamans en pédiatrie. Claire et Marie, qui ont rendu Villeneuve sur Lot plus gai. Cécile, Marie (bis), Guillaume (bis), Claire (bis), Pauline, Marjorie et Aurore rencontrés et adoptés par la suite.

A Pierre et Roger,

De m'avoir immergée dans ce joli monde qu'est la médecine générale. Pour tout votre savoir partagé. Je vous remercie sincèrement.

Table des matières

Avant-propos 2
Remerciements 3
Tables des matières 5
Liste des illustrations 8
Liste des tableaux 9
Liste des abréviations 10
Introduction 11

1) Rappels : la cystite radique et l'OHB 12
   a. Physiopathologie de la cystite radique 12
      1. Arrêt de la régénération urothéliale 12
      2. Atteinte artério-capillaire sous-muqueuse 13
      3. Atrophie urothéliale 13
   b. Manifestations cliniques 13
      1. Complications aigües 13
      2. Complications chroniques 14
   c. Traitements disponibles 16
   d. Effets attendus de l'OHB 19
      1. Définition de l'OHB 19
      2. Historique 19
      3. Rappel physique : la pression 20
      4. Effet hyperoxique 20
         i. Pharmacocinétique de l'OHB 20
         ii. Augmentation du contenu artériel en O_2 dissous 21
         iii. Augmentation du rayon de diffusion péricapillaire de l'O_2 23
         iv. Vasoconstriction hyperoxique 25
         v. Interaction sang-endothélium 26
         vi. Stress oxydatif physiologique 26
      5. Effet anti-infectieux 28

e. Contre-indications de l'OHB 29
f. Complications de l'OHB 29
1. Une élévation de la tension artérielle 29
2. Les barotraumatismes 30
3. Les pneumothorax 30
4. La toxicité de l'oxygène 31
g. Synthèse 32

Objectif de l'étude 32

2) L'expérience bordelaise : étude rétrospective 33
a. Présentation du caisson 33
b. Matériel et méthode 35
1. Type d'étude 35
2. Lieu 35
3. Période 35
4. Patients 35
5. Données recueillies 35
6. Echelle 36
7. Définitions 36
8. Statistiques 37

c. Résultats 37
1. Caractéristiques des patients 37
2. Thérapeutiques antérieures 38
3. Type de séances d'OHB 38
4. Efficacité immédiate 40
5. Suivi à 3 mois 43
i. Conservation du bénéfice à 3 mois 44
ii. Efficacité à 3 mois 45
iii. Résultats à 3 mois en fonction des caractéristiques des patients 45

6. Suivi à 12 mois 47
   i. Conservation du bénéfice à 12 mois 48
   ii. Efficacité à 12 mois 49
   iii. Résultats à 12 mois en fonction des caractéristiques des patients 49
7. Devenir des patients en échec du traitement par OHB 51
   i. Echec immédiat 51
   ii. Echec à 3 mois 51
   iii. Echec à 12 mois 51
8. Mauvaise tolérance précoce 52
9. Complications 52

d. Discussion 53
1. Recommandations actuelles 53
2. Rappel des résultats 53
3. Limites de cette étude 54
4. Résultats de la littérature 55
5. Autres thérapeutiques 58
6. OHB et croissance tumorale 59
7. Limites de l'OHB 60
8. Connaissances en médecine générale 60

Conclusion 61
Bibliographie 62
Annexe : LENT-SOMA Scale 66
Serment d'Hippocrate 67

Liste des illustrations

Figure 1 : Ordre d'utilisation des moyens thérapeutiques contre la cystite radique en 2001 18
Figure 2 : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de la pression artérielle en O_2 22
Figure 3 : Diffusion de l'oxygène dans le volume tissulaire et pression partielle d'oxygène autour du capillaire 24
Figure 4 : Volume de diffusion théorique péricapillaire de l'O_2 en fonction de la pression d'O_2 inhalé 25
Figure 5 : Rôle du stress oxydatif dans l'OHB 28
Figure 6 : Table d'OHB utilisée dans les cystites radiques à Bordeaux 39

Images 1,2 et 3: Caisson hyperbare de Bordeaux 33-34

Histogramme 1 : Résultats immédiats de l'OHB sur les cystites radiques en fonction du nombre de patients 40
Histogramme 2 : Résultats immédiats de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage 41
Histogramme 3 : Résultats à 3 mois de l'OHB sur les cystites radiques en fonction du nombre de patients 43
Histogramme 4 : Conservation du bénéfice à 3 mois de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage 44
Histogramme 5 : Suivi à 3 mois de l'efficacité de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage 45
Histogramme 6 : Résultats à 12 mois de l'OHB sur les cystites radiques en fonction du nombre de patients 47
Histogramme 7 : Conservation du bénéfice à 12 mois de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage 48
Histogramme 8 : Suivi à 12 mois de l'efficacité de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage 49

Liste des tableaux

Tableau 1 : Quantité d'oxygène en fonction de la pression 23
Tableau 2 : Caractéristiques de la population 37
Tableau 3 : Résultats immédiats de l'OHB selon les caractéristiques des patients 42
Tableau 4 : Résultats immédiats de l'OHB en fonction de l'hématurie initiale 42
Tableau 5 : Bénéfice à 3 mois de l'OHB en fonction des caractéristiques des patients ... 46
Tableau 6 : Résultats à 3 mois de l'OHB en fonction de l'hématurie initiale 46
Tableau 7 : Bénéfice à 12 mois de l'OHB en fonction des caractéristiques des patients 50
Tableau 8 : Résultats à 12 mois de l'OHB en fonction de l'hématurie initiale et du bénéfice à 3 mois 50
Tableau 9 : Principales études de l'efficacité de l'OHB sur les cystites radiques 56
Tableau 10 : Résultats de l'étude de Chong sur l'intérêt de la précocité de l'OHB 57

Liste des abréviations

ADN :	acide désoxyribonucléique
ATA :	atmosphäre technische absolut
BPCO :	broncho-pneumopathie chronique obstructive
CaO_2 :	contenu artériel en oxygène
cc :	centimètre cube
CHU :	centre hospitalier universitaire
CO :	monoxyde de carbone
CO_2 :	dioxyde de carbone
CTCAE :	common terminology criteria for adverse events
DIU :	diplôme interuniversitaire
DNID :	diabète non insulino-dépendant
EBM :	evidence-based medicine
ECBU :	examen cytobactériologique des urines
ECG :	électrocardiogramme
EORTC :	european organisation for research and treatment of cancer
FiO_2 :	fraction inspirée d'oxygène
HAS :	haute autorité de santé
Hb :	hémoglobine
HTA :	hypertension artérielle
IDM :	infarctus du myocarde
IL-10 :	interleukine-10
kPa :	kilopascal
LENT :	late effects of normal tissues
ml :	millilitre
mmHg :	millimètre de mercure
n :	nombre de patients
NF-KB :	nuclear factor kappa beta
NO :	monoxyde d'azote
OHB :	oxygénothérapie hyperbare
ONB :	oxygénothérapie normobare
ORL :	otorhinolaryngologique
O_2 :	dioxygène
$PaCO_2$:	pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PaO_2 :	pression partielle artérielle en oxygène
$PACO_2$:	pression partielle alvéolaire en dioxyde de carbone
PAO_2 :	pression partielle alvéolaire en oxygène
Pb :	pression barométrique
PH_2O :	pression saturante de vapeur d'eau
Pp :	pression partielle
R :	quotient respiratoire
RNS :	reactive nitrogen species
ROS :	reactive oxygen species
RTOG :	radiation therapy oncology group
SaO_2 :	saturation en oxygène
SOMA :	subjective / objective / management / analytic
VEGF :	vascular endothelial growth factors

Introduction

Le nombre de cancers est en constante augmentation depuis 1980, du fait de l'accroissement et du vieillissement de la population. Chez l'homme, le cancer de la prostate est le plus fréquent (1).

En 2010, 19,2% des patients pris en charge pour le traitement de leur cancer ont bénéficié d'une radiothérapie (2). Cette thérapeutique présente des effets secondaires fréquents, gênants avec atteinte des tissus cutanés $^{et}/_{ou}$ des organes sous-jacents.
Le pelvis peut être irradié pour le traitement des cancers de la vessie, de la prostate, de l'utérus, des ovaires, du vagin, du rectum, de l'anus ainsi que pour les métastases ganglionnaires ou osseuses pelviennes (3).

Une cystite radique, caractérisée par une hématurie macroscopique associée plus ou moins à une pollakiurie et des impériosités, survient à distance de 5 à 10% des radiothérapies pelviennes (4). Les radiations vont entraîner une ischémie aigüe ou chronique de la paroi vésicale sous forme d'endartérite oblitérante, avec hypoxie prolongée. Ces lésions peuvent être graves et handicapantes : rétentions aigües d'urines par caillotage avec hospitalisations à répétition, transfusions multiples.

Les traitements de première intention étant invalidants, l'OHB trouverait sa place en favorisant la néovascularisation par restauration du gradient de pression en oxygène dans les territoires devenus hypovasculaires (5).

Nous verrons dans une première partie la physiopathologie des cystites radiques, ses manifestations cliniques et les traitements disponibles. Parmi les traitements, l'apport d'oxygène par OHB semble être une thérapeutique d'avenir dont nous verrons le mécanisme d'action.

Dans une deuxième partie, nous étudierons les résultats des cystites radiques traitées par oxygénothérapie hyperbare à Bordeaux.

I. Rappels : la cystite radique et l'OHB

Suite à une irradiation pelvienne, 5 à 10% des patients vont présenter des lésions chroniques type cystite radique allant de la simple inflammation à la rétraction complète de la vessie. Ces effets délétères peuvent survenir jusqu'à 10 ans après la radiothérapie.

Nous allons voir comment s'expliquent ces lésions vésicales et leurs conséquences cliniques. Nous exposerons ensuite les traitements disponibles, parmi lesquels figure l'OHB. Le mode d'action de l'OHB sera dévoilé, de même que ses contre-indications et ses complications.

a. Physiopathologie de la cystite radique

Les lésions radio-induites vont être fonction du type d'irradiation, de la dose totale délivrée, du fractionnement, de l'emplacement et du transfert d'énergie. Ainsi, le nombre d'effets indésirables a diminué avec l'évolution des techniques employées (6).

L'irradiation va entraîner des remaniements histologiques du tissu vésical selon un ordre chronologique :

1. Arrêt de la régénération urothéliale

Les rayons entraînent une perte du pouvoir de division des cellules allant jusqu'à la mort cellulaire (apoptose) par cassure de l'ADN. L'épithélium vésical va desquamer puis présenter un œdème, une hyperhémie et une inflammation, avec majoration du risque d'infection et de traumatisme.

Il s'agit de lésions réversibles, disparaissant 4 à 6 semaines après l'arrêt de la radiothérapie.

2. Atteinte artério-capillaire sous-muqueuse

Elle est la conséquence de la fibrose de l'intima vasculaire, menant à l'oblitération des vaisseaux. L'hypoxie tissulaire par diminution de la perfusion entraîne une fibrose sous muqueuse et musculaire.

Ces lésions apparaissent après 6 mois d'atteinte de l'urothélium, et ceci jusqu'à 2 ans.

3. Atrophie urothéliale

Suite à l'arrêt de la régénération urothéliale et à l'atteinte artério-capillaire, l'hypoxie conduit à une fibrose et à une atrophie du tissu vésical. Une néo-vascularisation anarchique se met en place sous forme de télangiectasies, responsables des hématuries.

Cette transformation est progressive et peut durer au delà de 10 ans après l'irradiation.

L'évolution peut se faire vers une fibrose complète de la vessie avec rétraction vésicale, une apparition d'ulcères pariétaux avec un risque de fistulisation voire de perforation spontanée de la vessie (4,7).

b. Manifestations cliniques

Il faut distinguer les complications aigües des complications chroniques qui font l'objet de cette thèse.

1. Complications aigües

40% des patients traités par radiothérapie pelvienne présenteront des manifestations aigües, dans l'ensemble spontanément favorables. Elles peuvent survenir du premier jour du traitement jusqu'au 90ème jour post radiothérapie.

Ces symptômes sont liés à l'inflammation aigüe de l'épithélium vésical, et se traduisent par une pollakiurie, une dysurie, des impériosités, une hématurie et/ou une cystalgie. Un traitement symptomatique peut être instauré après avoir éliminé une infection urinaire (4).

2. Complications chroniques

Le RTOG parle de complications chroniques si elles surviennent au moins 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie, jusqu'à de nombreuses années après. Elles apparaissent dans 5 à 10% des cas, le plus souvent dans les 2 premières années, et ne sont pas forcément précédées de manifestations aigües. La forme clinique typique est l'hématurie, mais on peut aussi retrouver des cystalgies, des pollakiuries, des dysuries ou des impériosités. L'hématurie est un symptôme particulièrement gênant dans la vie quotidienne. Lorsqu'elle est majeure, elle peut à elle seule imposer des transfusions itératives.

Devant toute hématurie, il faudra d'abord éliminer une infection urinaire (ECBU) et une récidive tumorale (imagerie, cystoscopie). La cystoscopie montre une muqueuse pâle, dépolie, avec des télangiectasies. On peut également trouver des ulcérations, voire des pétéchies en cas de saignement actif, des plages nécrotiques et des orifices de fistule (4).

La cystite radique bénéficie de plusieurs classifications. Elles reposent sur des critères objectifs et subjectifs. Les plus utilisées sont :

- « RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema »
- « LENT-SOMA Scale »
- « Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 »

Nous allons voir ces différentes échelles concernant les atteintes vésicales.

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema :

- *grade 0* : pas de symptomatologie
- *grade 1* : atrophie épithéliale légère, télangiectasies mineures (hématurie microscopique)
- *grade 2* : pollakiurie modérée, télangiectasies généralisées, hématurie macroscopique intermittente
- *grade 3* : pollakiurie sévère et dysurie, télangiectasies généralisées sévères (souvent avec des pétéchies), hématurie récurrente, réduction de la capacité vésicale (< 150 cc)
- *grade 4* : nécrose, vessie rétractée (capacité < 100 cc), cystite hémorragique sévère
- *grade 5* : décès directement lié aux effets secondaires de la radiothérapie (8).

LENT-SOMA Scale :

Cette échelle se base sur des signes subjectifs (Subjective), objectifs (Objective), sur la prise en charge thérapeutique (Management) et sur des examens complémentaires (Analytic). Le tableau complet est disponible en annexe. Parmi les items SOM, on retrouve :

- *grade 1* : hématurie occasionnelle, microscopique
- *grade 2* : hématurie intermittente, diminution de moins de 10% de l'hémoglobine, transfusion occasionnelle ou cautérisation unique
- *grade 3* : hématurie persistante avec caillotage, diminution de l'hémoglobine entre 10 et 20%, transfusions fréquentes ou électrocoagulation
- *grade 4* : hématurie réfractaire, diminution de plus de 20% de l'hémoglobine, intervention chirurgicale (9).

CTCAE v4.0 :

- *grade 1* : hématurie microscopique ; augmentation légère de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie ou de la nycturie ; apparition d'une incontinence urinaire
- *grade 2* : hématurie modérée ; augmentation modérée de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie, de la nycturie ou de l'incontinence urinaire ; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- *grade 3* : hématurie importante ; nécessitant une transfusion, un traitement intraveineux ou une hospitalisation ; nécessitant une intervention radiologique endoscopique ou chirurgicale élective
- *grade 4* : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence
- *grade 5* : décès (10).

c. Traitements disponibles

Les traitements proposés sont symptomatiques, ils visent à stopper ou au moins à diminuer les hématuries.

Certains médicaments per os permettent de limiter les signes irritatifs : anti-cholinergiques contre la pollakiurie, alpha-bloquants contre la dysurie, antalgiques. Pour tarir les saignements, l'acide tranexamique Exacyl® (anti-fibrinolytique) peut être entrepris per os ou en injectable. Dans la mesure du possible, les traitements anticoagulants seront arrêtés.

En cas de persistance de l'hématurie, des lavages vésicaux sont débutés : hyperhydratation associée ou non à des lavages au sérum physiologique par une sonde double courant (irrigation vésicale).

L'irrigation de la vessie réduirait les saignements en supprimant l'urokinase, une substance anticoagulante sécrétée dans l'urine par le rein.
Si les lavages sont insuffisants, une cystoscopie peut avoir lieu pour décaillotage, voire électrocoagulation de la zone qui saigne.

Des instillations intra-vésicales peuvent ensuite être proposées, souvent sous anesthésie générale du fait de la douleur due au principe actif. Les produits vont entraîner une hémostase locale. Ces agents agissent en provoquant la corrosion chimique de l'urothélium de la vessie et la coagulation des tissus. Elles se font au formol, nitrate d'argent, alun.

Jusqu'à présent, l'OHB trouvait sa place en cas de persistance des saignements malgré les traitements cités, et de grade 3 ou 4 de la classification du RTOG/EORTC. A ce jour, cette position tardive d'utilisation de l'OHB n'est plus rationnelle. En effet, la connaissance de l'OHB a évolué depuis les dix dernières années et a apporté des preuves physiopathologiques que nous verrons ensuite.

L'embolisation sélective des artères à destinée vésicale est une option thérapeutique pour les saignements persistants, mais associée à un risque de nécrose vésicale.

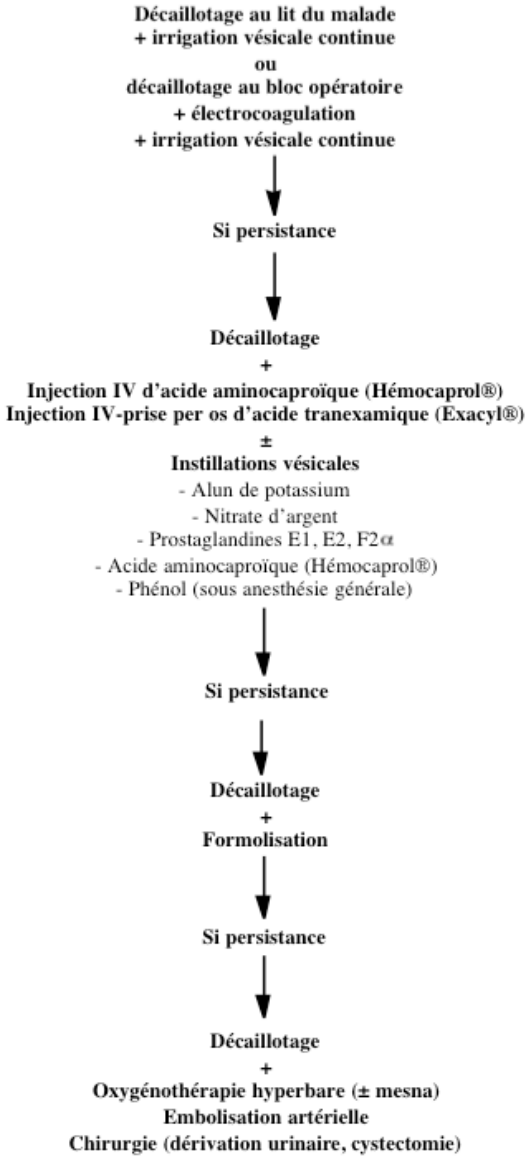
Le dernier recours est la cystectomie d'hémostase avec dérivation urinaire. Cette chirurgie permet de préserver le haut appareil (4,7,11).

Au CHU de Bordeaux, l'escalade thérapeutique devant des hématuries récidivantes n'est pas protocolaire. Au service d'urologie, des décaillotages sont réalisés en première intention. S'ils s'avèrent insuffisants, le patient bénéficie d'une électrocoagulation endoscopique. Cependant l'hémostase cicatricielle pose souvent problème avec des hématuries de novo. Les instillations sont abandonnées : le formol est trop toxique et l'alun inefficace.
En cas d'hématurie persistante malgré cette thérapeutique, la prise en charge sera fonction du degré de gravité.

En effet, s'il s'agit d'une hématurie majeure, l'embolisation sélective des artères à destinée vésicale est privilégiée à Bordeaux en raison de la rapidité des résultats obtenus avec une équipe radio-interventionnelle très compétente. En l'absence d'urgence vitale, l'OHB est envisagée. La cystectomie d'hémostase reste la solution de dernier recours.

Un schéma d'ordre d'utilisation des différents moyens thérapeutiques avait été proposé dans une revue française en 2001 : figure 1 (11). Il mériterait néanmoins d'être remis à jour avec emploi de l'OHB plus précoce.

Figure 1 : Ordre d'utilisation des moyens thérapeutiques contre la cystite radique en 2001



d. Effets attendus de l'OHB

1. Définition de l'OHB

L'oxygénothérapie hyperbare est définie comme l'inhalation d'oxygène pur d'une durée minimale de 60 minutes à une pression :

supérieure à 200 kPa (2 ATA) : seuil thérapeutique,

et inférieure à 280 kPa (2,8 ATA) : seuil toxique.

2. Historique

L'histoire de la médecine hyperbare est longue car elle est liée à celle de la plongée, qui remonte à la plus haute antiquité.

Elle apparaît à Londres en 1662 grâce au Dr Henshaw qui utilisait la pression atmosphérique comme modalité thérapeutique. Il plaçait des patients dans une chambre appelée « domicilium » et leur faisait respirer de l'air comprimé afin « de bénéficier en toutes saisons de conditions climatiques supérieures à celles du milieu urbain ». Les résultats obtenus restent inconnus… A cette époque, les progrès scientifiques étaient considérables avec l'émergence de nombreux théoriciens dont Pascal, Boyle et Mariotte.

La médecine hyperbare connaît un essor important à partir de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, conjointement à l'essor de la plongée militaire et industrielle. Elle va de pair avec la multiplication des travaux expérimentaux notamment sur modèles animaux, des indications précisées et une sécurité améliorée (6).

La première application de l'OHB pour traiter les cystites radiques date de 1985 par Weiss. Il rapporte le succès clinique et cystoscopique de l'OHB sur des cystites radiques résistantes au traitement conventionnel chez 3 patients. (12)

Quelques rappels physiques sont nécessaires à la compréhension du mode d'action de l'OHB.

3. Rappel physique : la pression

La pression est définie comme l'action d'une force sur une unité de surface. Son unité est le Pascal, mais on utilise aussi le bar : 100 kPa = 1 bar.

L'atmosphère exerce au niveau de la mer une pression de 101,3 kPa.
Les instruments qui mesurent la pression, mesurent la différence de pression entre le contenant et la pression atmosphérique: ils indiquent la pression relative du gaz.

La pression totale est donc la somme de la pression relative et de la pression atmosphérique : Pression Absolue = Pression Relative + Pression Atmosphérique.
On peut exprimer la pression absolue en ATA :
1 ATA = 1 atmosphère absolue = 101,3 kPa = 760 mmHg.
Ainsi, une pression de 2,5 ATA utilisée en médecine hyperbare correspond à 252,25 kPa, soit 2,5 atmosphères absolues (6).

4. Effet hyperoxique

i. Pharmacocinétique de l'OHB

L'équation du gaz alvéolaire dépend :

- de la pression barométrique Pb
- de la pression saturante de vapeur d'eau PH_2O = 47 mmHg
- de la fraction inspirée d'oxygène FiO_2
- de la pression partielle alvéolaire de CO_2 $PACO_2 \approx PaCO_2$ = 40 mmHg
- du quotient respiratoire R = 0,8 (rapport entre la production de CO_2 et la consommation d'O_2).

La pression partielle alvéolaire d'oxygène est donnée par la formule suivante :

$$PAO_2 = (Pb - PH_2O) \times FiO_2 - \frac{PACO_2}{R} + PACO_2 \times FiO_2 \times \frac{(1-R)}{R}$$

A savoir, la pression saturante de vapeur d'eau, la pression partielle alvéolaire de CO_2 et le quotient respiratoire ne varient pas de 1 à 3 ATA.

Ainsi, la valeur de la pression partielle alvéolaire d'oxygène

- à pression atmosphérique sous 21% FiO_2 : 102 mmHg
- à pression atmosphérique sous 100% FiO_2 : 673 mmHg
- à 3 ATA sous 100% FiO_2 : 2193 mmHg.

On observe donc une augmentation de la PAO_2 en médecine hyperbare.

ii. Augmentation du contenu artériel en oxygène dissous

L'oxygène est véhiculé sous deux formes : combiné à l'hémoglobine – forme la plus importante – et dissous dans le plasma.

A pression atmosphérique, la capacité de transport de l'oxygène par l'hémoglobine est saturée à 98%.

La capacité de fixation complète est de 1,34 ml d'O_2 par gramme d'Hb. Un sang normal contenant 15 g Hb/100ml peut donc transporter 20,1 ml d'O_2 pour 100 ml à saturation complète.

C'est l'oxygène dissous qui diffuse du sang vers les tissus et assure l'approvisionnement cellulaire. En air ambiant, cette quantité très faible correspond à 0,285 ml/100ml.

La quantité d'oxygène dissous dans le sang est régie par la loi de Henry et est directement proportionnelle à la pression de ce gaz sans limitation comme la quantité liée à l'hémoglobine.

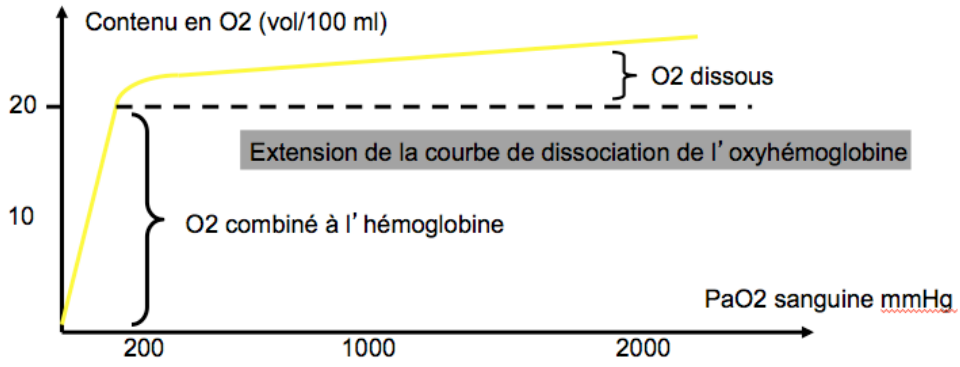
Le contenu artériel en O_2 est donné par la formule :

$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1{,}34) + (PaO_2 \times 0.003)$.

En milieu hyperbare, nous avons une augmentation de la pression partielle alvéolaire d'oxygène, de la pression partielle artérielle d'oxygène et donc du contenu artériel en oxygène, via l'augmentation de l'oxygène dissous.

Nous notons une extension de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en condition hyperbare comme le montre la figure 2.

Figure 2 : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de la pression artérielle en O_2



A 3 ATA, la quantité d'O_2 dissous est suffisante pour couvrir les besoins totaux de l'organisme. À noter, l'OHB peut suppléer un défaut de transport sanguin de l'O_2 que celui-ci soit dû à un manque absolu (anémie) ou à une altération fonctionnelle de l'hémoglobine : notion de « life without blood » (6).

Tableau 1 : quantité d'oxygène en fonction de la pression

	Air ambiant	O2 pur		
Pression en ATA	1	1	2	3
PAO2	100	673	1433	2193
PaO2	98	660	**1400**	**2150**
O2 oxyHb mlO2/100ml	19,7	20,1	20,1	20,1
O2 plasmatique mlO2/100ml	0,285	1,88	**3,8**	**6,1**

iii. Augmentation du rayon de diffusion péricapillaire de l'oxygène

La quantité d'O_2 transportée dans un tissu dépend :

- du nombre de capillaires
- de la paroi capillaire
- de la distance intercapillaire moyenne
- des coefficients de diffusion de la paroi capillaire et du tissu pour l'O_2.

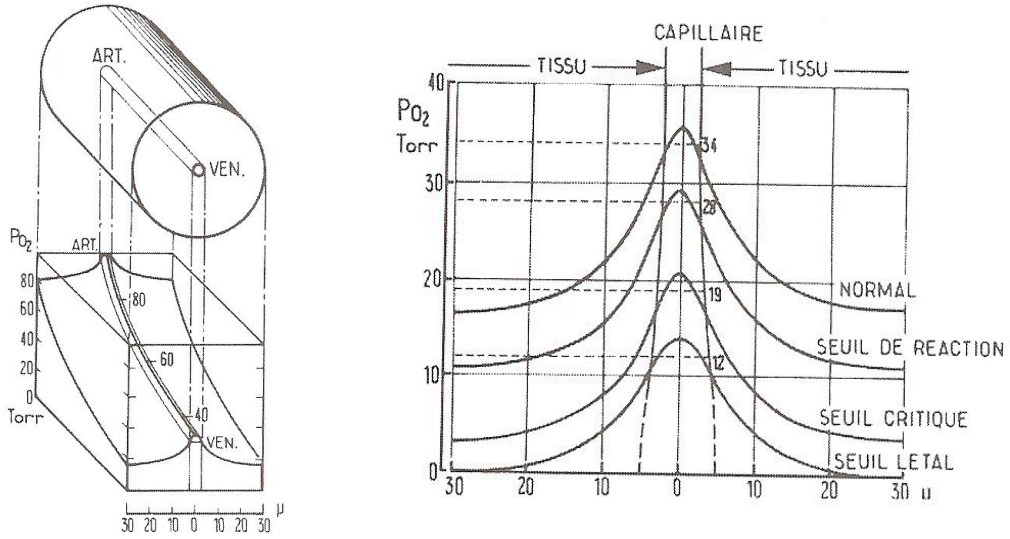
La diffusion de l'oxygène à partir des artérioles terminales et des capillaires vers les tissus est conditionnée par la différence des pressions partielles d'oxygène dans les milieux respectifs : c'est le gradient de pression.

Le modèle classique de diffusion de l'oxygène à un tissu est celui de Krogh et Erlang : il prend en compte une diffusion radiale de l'oxygène. Le cylindre est un modèle de capillaire dans lequel l'O_2 est délivré à un tissu dont la consommation d'O_2 par unité de volume est homogène et constante. Comme le montre la figure 3, la pression partielle d'oxygène diminue lorsqu'on progresse du pôle artériolaire vers le pôle veinulaire du capillaire et dans le tissu entourant le capillaire (6).

Il existe ainsi une partie du tissu où la pression partielle d'O_2 est très faible. En dessous de la normale, 3 niveaux se distinguent en fonction de la pression d'oxygène veineuse:

- de 25 à 28 mmHg : seuil de réaction avec vasodilatation
- autour de 20 mmHg : seuil critique
- inférieur ou égal à 12 mmHg : seuil létal, Pp O_2 proche de 0 dans la mitochondrie à mi-distance de deux capillaires (6).

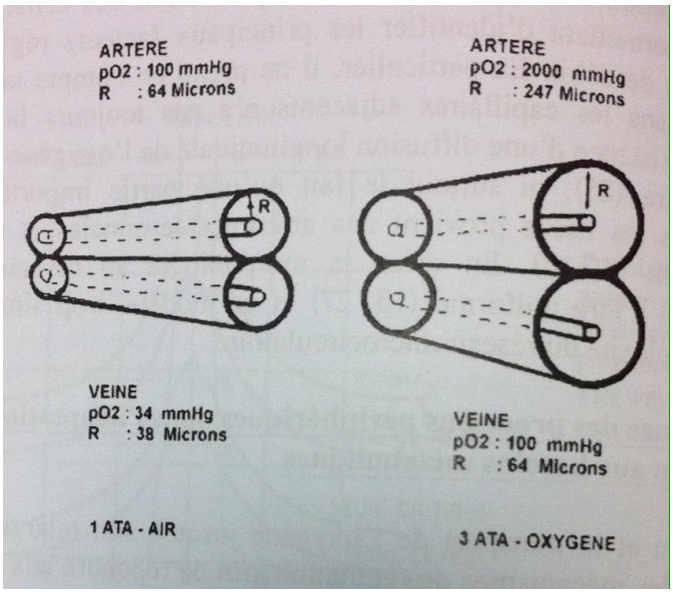
Figure 3 : Diffusion de l'oxygène dans le volume tissulaire et pression partielle d'oxygène autour du capillaire



Dans ce modèle, chaque capillaire diffuse dans le volume de tissu qui l'entoure. Ainsi, la distance entre deux capillaires doit être inférieure au double de la distance de diffusion de l'O_2 pour fournir un niveau d'O_2 de base.

La consommation d'O_2 tissulaire étant considérée comme constante, l'OHB permet via l'augmentation de la PaO_2 une augmentation de la distance de diffusion de l'O_2. Ainsi, lorsque l'hypoxie est due à une baisse de la densité capillaire, c'est à dire à une augmentation de la distance intercapillaire moyenne, l'OHB permet de rétablir des pressions d'O_2 tissulaire normales (6).

Figure 4 : Volume de diffusion théorique péricapillaire de l'O_2
en fonction de la pression d'O_2 inhalé



iv. <u>Vasoconstriction hyperoxique</u>

L'élévation importante de la pression artérielle d'oxygène induit une vasoconstriction, qui diffère en fonction de son lieu de survenue.

- Zones saines normoperfusées :

La vasoconstriction hyperoxique diminue le débit de perfusion et l'adapte aux besoins locaux.

- Zones pathologiques hyperperfusées :

La vasoconstriction hyperoxique diminue l'exsudation plasmatique et ainsi prévient la formation d'œdèmes.

- Zones ischémiques hypoperfusées :

Il n'y a pas de vasoconstriction hyperoxique, mais une augmentation du débit par redistribution du flux (6).

v. Interaction sang – endothélium

Au niveau des globules rouges, nous notons une augmentation de la déformabilité érythrocytaire avec amélioration des caractéristiques rhéologiques du sang. La diminution de la viscosité apparente permet une amélioration des débits au niveau de la microcirculation complétant ainsi l'effet d'augmentation d'oxygénation tissulaire. Cet effet est rémanent et persiste plusieurs jours après les séances.

D'autre part, nous observons au niveau des polynucléaires une inhibition de l'adhésion leucocytaire et au niveau des plaquettes une diminution de l'agrégation plaquettaire. Concernant la coagulation, nous notons un effet pro – fibrinolytique (6,13).

vi. Stress oxydatif physiologique

La séance d'OHB génère un pic d'espèces réactives de l'O_2 et du NO (ROS et RNS). Il s'agit d'un stress oxydatif physiologique, dont l'évolution dépend de l'amplitude et de la durée du pic.

Les réactifs dérivés de l'oxygène entraînent une toxicité tissulaire au niveau pulmonaire, nerveux et oculaire. Cependant, ces réactifs dérivés de l'oxygène et de l'azote vont aussi servir de molécules de signalisation dans les cascades de transduction ou les voies de signalisation, pour une variété de facteurs de croissance, cytokines et hormones.

Ces effets négatifs ou positifs dépendent de la durée et de l'amplitude du stress oxydatif et donc de la concentration des espèces réactives et de leurs localisations intracellulaires. En raison de la courte durée d'exposition à l'hyperoxie lors des séances d'OHB, les études montrent que les défenses anti-oxydantes sont adaptées pour que le stress chimique lié à l'augmentation des ROS soit réversible (14).

Parmi les ROS, citons le radical superoxyde O_2^-, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2, l'ion hypochlorite ClO^-, le radical hydroxyle HO^-. La cellule possède un système de détoxification des ROS comprenant enzymes et autres molécules.

Le pic de ROS et RNS a un effet épigénétique : il modifie l'expression des gènes. C'est le mode d'action le plus important en médecine hyperbare.

Il va entraîner :

- une synthèse de facteurs de croissance
- une synthèse de cellules souches de la moelle osseuse
- une diminution de l'activité des monocytes
- une synthèse d'antioxydants (14).

Ces phénomènes vont permettre :

- une néovascularisation

La néovascularisation est le pilier du traitement des cystites radiques par médecine hyperbare. Cette base physiologique était déjà relevée en 1996, mais son mécanisme exact restait inconnu (15,16).

La radiothérapie entraîne une endartérite oblitérante, elle-même responsable d'un tissu hypovasculaire, hypocellulaire et hypoxique. Ainsi, la disparition d'un gradient de pression entre les zones lésées (hypoxiques) et la zone péri-lésionnelle (normoxique) occasionne un arrêt de la néoangiogenèse (17).

L'objectif de l'OHB est de favoriser la néovascularisation par restauration du gradient de pression en oxygène dans les territoires devenus progressivement hypovasculaires (5).

La néovascularisation opère par 2 processus suite au stress oxydatif (14) :

- via des stimulis angiogéniques régionaux (dont le facteur de croissance le plus spécifique est le VEGF) incitant la croissance des vaisseaux sanguins à partir des cellules endothéliales locales : c'est l'angiogenèse
- par recrutement et différenciation des cellules souches circulantes pour former des vaisseaux de novo : c'est la vasculogenèse.

- une cicatrisation grâce à la synthèse de collagène par les fibroblastes
- un effet anti-ischémique et anti-œdème de reperfusion
- un effet anti-inflammatoire (14).

Le stress oxydatif causé par l'OHB peut donc avoir des effets thérapeutiques.

Figure 5 : Rôle du stress oxydatif dans l'OHB (selon la publication de S. Thom)

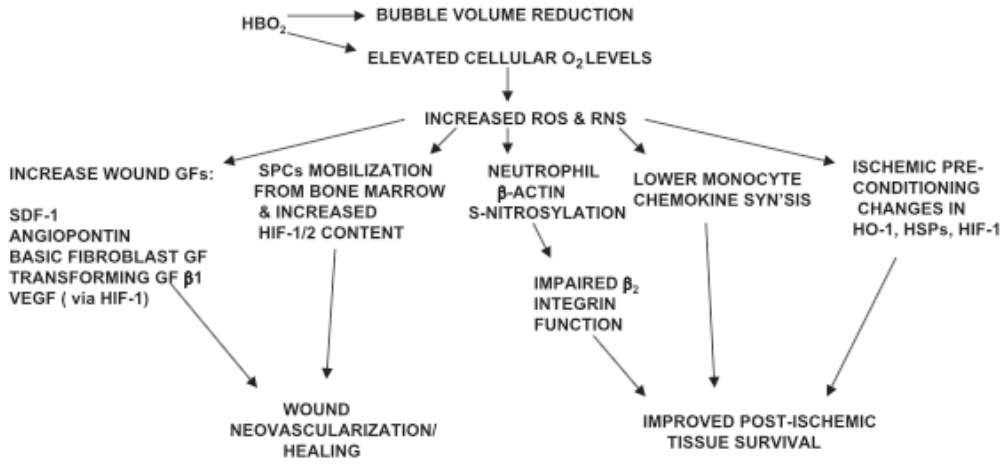


Fig. 1. Overview on therapeutic mechanisms of hyperbaric oxygen (HBO_2). The two primary effects of HBO_2 are to reduce the volume of bubbles in the body and elevate tissue oxygen tensions. The figure outlines effects that occur due to increased production of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) because of hyperoxia. GFs, growth factors; VEGF, vascular endothelia growth factor; HIF-1, hypoxia inducible factor-1; SPCs, stem/progenitor cells; HO-1, heme oxygenase-1, HSPs, heat shock proteins; Syn'sis, synthesis.

5. Effet anti-infectieux

Il se fait :

- par action directe sur les bactéries. Il s'agit de l'effet bactériostatique et de l'augmentation du pouvoir bactéricide, via l'accumulation de radicaux libres
- par action sur les mécanismes cellulaires de défense de l'organisme (dont la phagocytose améliorée en hyperoxie)
- par potentialisation des antibiotiques (6).

De plus, l'OHB semble avoir un rôle sur l'immunomodulation en influant la réponse inflammatoire générale secondaire à l'agression infectieuse (réduction de l'expression des récepteurs Toll, diminution de l'activation du NF-KB et de la production des cytokines, augmentation d'IL-10) (6).

e. Contre-indications de l'OHB

Les contre-indications absolues sont :

- l'angor instable ou l'IDM en phase évolutive (hors intoxication au CO)
- les troubles de la conduction auriculaire non appareillés
- le pneumothorax non drainé
- la crise d'asthme sévère
- la grossesse (sauf intoxication au CO).

Les contre-indications relatives sont :

- les antécédents de traumatisme crânien
- l'épilepsie non stabilisée (sauf si embolie gazeuse ou intoxication au CO)
- les antécédents d'asthme, l'insuffisance respiratoire chronique, l'emphysème
- l'insuffisance cardiaque décompensée
- les troubles psychiatriques
- la dysfonction de la trompe d'Eustache.

Les contre-indications temporaires sont la sinusite, la rhino-pharyngite et l'otite (6).

f. Complications de l'OHB

Si le protocole d'OHB est respecté, les effets indésirables sont rares. L'effet indésirable le plus fréquemment observé est en fait une anxiété liée au milieu fermé et à l'utilisation d'une interface respiratoire pour l'administration d'oxygène.

Parmi les effets indésirables rapportés, on retrouve :

1. Une élévation de la tension artérielle

La vasoconstriction hyperoxique est responsable chez l'homme d'une augmentation de la tension artérielle, d'une bradycardie réflexe et d'une diminution du débit cardiaque. Il s'agit d'effets transitoires disparaissant dès la sortie du caisson (6).

2. Les barotraumatismes

Les accidents barotraumatiques sont la conséquence de la compressibilité des gaz suivant la loi de Boyle Mariotte (« pression x volume = constante »), et dus à un défaut d'équipression des masses d'air des cavités aériennes de l'organisme. Ils concernent ainsi la sphère ORL, l'appareil pulmonaire et digestif.

Les barotraumatismes ORL sont les plus fréquents en milieu thérapeutique et affectent l'oreille moyenne, l'oreille interne et les sinus.

Les mesures préventives débutent par la connaissance des antécédents du patient, une otoscopie (appréciation du tympan et de sa mobilité au Valsalva) et la réalisation d'une radiographie thoracique. Les candidats à l'OHB se verront ensuite expliquer la manœuvre d'équipression et devront signaler toute difficulté en cours de séance (6).

3. Les pneumothorax

La survenue d'un pneumothorax reste exceptionnelle mais est un accident sérieux capable de mettre en jeu le pronostic vital. En effet, à la décompression le volume du pneumothorax croît de façon inversement proportionnelle à la pression. Il existe ainsi un risque de pneumothorax compressif avec risque de désamorçage de la pompe cardiaque.

Dyspnée et douleur thoracique unilatérale de survenue brutale sont présentes, mais la cyanose n'apparaît pas sous OHB. Les symptômes s'aggravent à la décompression pour s'améliorer immédiatement à la recompression. Le traitement se fait donc par un drainage avec pose de valve anti-retour ou aspiration continue avant le retour à pression atmosphérique.

Afin de prévenir ce type d'accident, il faut connaître les pathologies préexistantes du patient, sa condition respiratoire et avoir une radiographie thoracique avant la mise en pression (6).

4. La toxicité de l'oxygène

L'hyperoxygénation peut être responsable de deux types d'effets indésirables : une toxicité neurologique aigüe et/ou une toxicité pulmonaire chronique qui, elle, ne s'observe pas en médecine hyperbare.

La toxicité nerveuse, ou effet Paul Bert, se traduit par une crise comitiale de type grand mal. Cet effet s'observe pour des pressions élevées en oxygène (à partir de 1.6 bar) avec des différences de susceptibilités intra et interindividuelles. Cette toxicité serait secondaire à une lipoperoxydation cérébrale par production excessive de radicaux libres, avec une notion de seuil précritique de lipoperoxydation. Par ailleurs, la levée de la vasoconstriction cérébrale hyperoxique via l'hyperproduction locale de NO par l'endothélium semblerait également favoriser la crise convulsive.

Il s'agit cependant d'un effet indésirable rare. Si le patient est retiré de l'ambiance hyperoxique, la récupération est en général sans séquelle. Chez des patients épileptiques connus ou présentant une symptomatologie corticale irritative, une prémédication par benzodiazépine peut être réalisée.

Des tables de compression thérapeutique tenant compte de ce risque sont établies :

- < 2,8 ATA : des coupures à l'air sont réalisées (cf. figure 5 page 37), la durée des séances est limitée à 90 minutes, l'intervalle minimal entre deux séances est de 3 heures à 2,5 ATA
- > 2,8 ATA : utilisation de mélanges hyperoxiques.

La toxicité pulmonaire, ou effet Lorrain-Smith, ne s'observe pas dans les conditions normales d'OHB (6).

Ainsi, les accidents de décompression, les embolies gazeuses, les atteintes ophtalmologiques et les incendies restent anecdotiques dans l'utilisation médicale de l'OHB (6).

g. Synthèse

Les hématuries invalidantes de la cystite radique font suite à la destruction tissulaire vésicale par hypoxie secondaire à la radiothérapie, et aux télangiectasies qui en découlent. Ces hématuries peuvent être occasionnelles à réfractaires, imposant un lourd arsenal thérapeutique contraignant pour le patient.

Parmi les thérapeutiques proposées, l'OHB semble être une alternative physiopathologiquement fondée, aux effets indésirables moindres.

Objectif de l'étude :

L'objectif principal de l'étude est de juger l'efficacité immédiate de l'OHB sur les hématuries des cystites radiques.

Cette efficacité a ensuite été jugée dans le temps, à 3 mois et à 12 mois.

II. L'expérience bordelaise : étude rétrospective

a. Présentation du caisson

Le nouveau caisson hyperbare de Bordeaux a été livré en février 2007.

Ce caisson est constitué de deux chambres spacieuses, séparées par un sas. Il possède 8 places assises et 1 place pour un patient couché.

Il est piloté informatiquement. Il détient un système de vidéosurveillance et de communication.

Certains patients sont adressés au caisson dans le cadre d'hématuries non contrôlées. Cette étude va ainsi s'intéresser à ces malades et aux résultats observés dans la région.

Images 1, 2 et 3 : Caisson hyperbare de Bordeaux

b. Matériel et méthode

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive.

2. Lieu

C'est une étude monocentrique au CHU de Bordeaux.

3. Période

Elle se déroule sur une période de 6 ans entre août 2008 et août 2014.

4. Patients

Les patients traités par OHB pour cystite radique ont été inclus indépendamment de leur sexe, âge, néoplasie, traitements précédents et tares associées. La cystite radique a été confirmée par cystoscopie, et une infection urinaire a été éliminée par ECBU.

Les patients ont tous bénéficié d'une consultation d'aptitude à la médecine hyperbare, avec analyse d'une radiographie du thorax et d'un ECG.

5. Données recueillies

Les données ont été recueillies grâce aux dossiers médicaux des patients. Nous notons :

- le sexe du patient
- l'âge
- les antécédents
- la pathologie néoplasique ayant nécessité la radiothérapie

- l'année de la radiothérapie
- la date des premiers saignements
- les traitements précédents l'OHB
- la date de la première et de la dernière séance d'OHB
- le score SOMA de l'hématurie avant et après l'OHB, à 3 mois et à 12 mois
- le déroulement des séances d'OHB
- le nombre de séances d'OHB
- les complications au cours de l'OHB
- l'alternative thérapeutique en cas d'échec de l'OHB
- les noms des médecins référents.

Les médecins traitants ou à défaut l'urologue ont été contactés téléphoniquement afin de connaître le devenir des patients dont les données manquaient.

6. Echelle

L'hématurie a été chiffrée à l'inclusion en fonction du score SOMA, selon les définitions suivantes (9) :

- Grade 1: hématurie occasionnelle $^{et}/_{ou}$ microscopique
- Grade 2: hématurie intermittente
- Grade 3: hématurie persistante ± caillotage vésical
- Grade 4: hématurie réfractaire avec anémie grave.

7. Définitions

- Efficacité immédiate : efficacité jugée à l'issue de la dernière séance d'OHB, en l'absence de séance rajoutée.
- Amélioration complète : les hématuries cèdent entièrement.
- Amélioration partielle : réduction de la sévérité ou de la fréquence des hématuries, qui correspond à un changement de grade SOMA.

8. Statistiques

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne et médiane.

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage du nombre de patients.

c. Résultats

L'étude concerne une cohorte de 33 patients traités pour cystite radique par oxygénothérapie hyperbare.

1. Caractéristiques des patients

La moyenne d'âge de la population est de 73,4 ans, avec une médiane de 75 ans, et des âges compris entre 51 et 87 ans.

Les autres caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

	Nombre	**Pourcentage**
Sexe		
Homme	28	85%
Femme	5	15%
Type de cancer		
Prostate	26	79%
Utérus	4	12%
Rectum	1	3%
Voies urinaires	1	3%
Vessie	1	3%

Le délai moyen entre la radiothérapie et la cystite radique est de 5,6 ans. Elle survient dans une fourchette de 1 à 23 ans, avec une médiane à 3 ans.

2. Thérapeutiques antérieures

Concernant la thérapeutique précoce de l'hématurie, précédant l'OHB :

- 16 patients ont bénéficié d'irrigation, dont 6 associées à une électrocoagulation
- 1 patient a eu une instillation de sulfate d'aluminium
- 1 patient a pris de l'Exacyl®.

Pour les autres patients, aucune donnée n'est disponible.

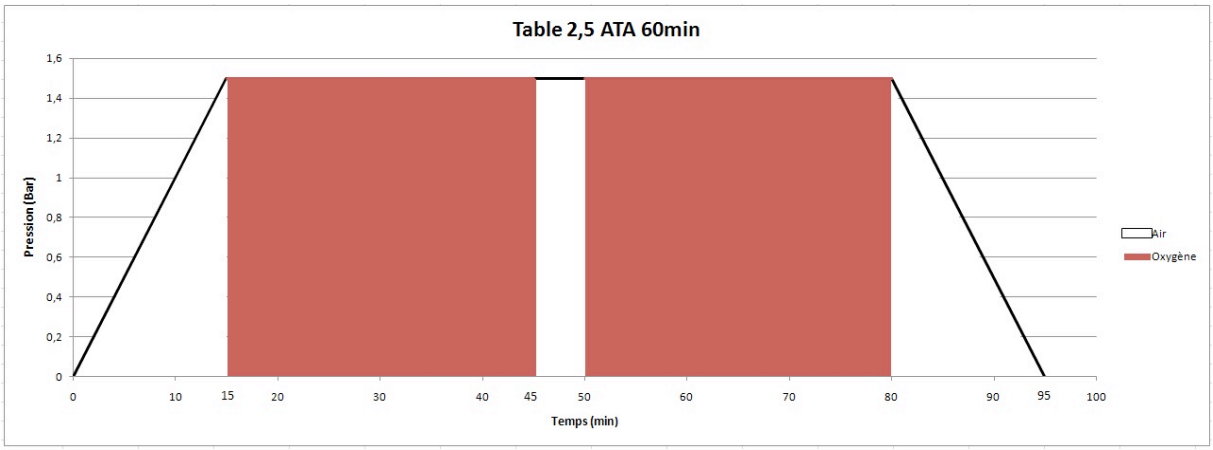
3. Type de séances d'OHB

La prise en charge hyperbare a débuté dans les 6 mois post hématurie pour 18 patients (55%), après 1 an pour 12 patients (36%). Ce délai reste indéterminé chez 3 patients (9%).

Le traitement consistait en plusieurs séances d'OHB, dans une chambre à 2,5 ATA pendant 95 minutes. La compression et la décompression étaient réalisées à l'air ; de l'oxygène pur était administré sur deux périodes de 30 minutes, séparées par une pause à l'air de 5 minutes (cf. figure 6).

Une série d'au moins 20 séances était envisagée. Ce nombre était modulé en fonction de la réponse du patient. Le malade bénéficiait d'une à deux séances d'OHB par jour, 5 ou 6 jours sur 7.

Figure 6 : Table d'OHB utilisée dans les cystites radiques à Bordeaux



Parmi les 33 patients, 6 (18%) ont présenté une mauvaise tolérance avec arrêt précoce du traitement.

Le nombre de séances d'OHB variait de 12 à 50, avec un nombre moyen de 33 séances pour une médiane à 34 chez les 27 autres patients.

Parmi ces 27 patients :

- 1 patient est repassé au caisson suite à une rechute à un an, soit 2 passages comptabilisés pour ce patient
- 1 patient avait bénéficié de séances à Toulouse un an et demi avant.

4. Efficacité immédiate

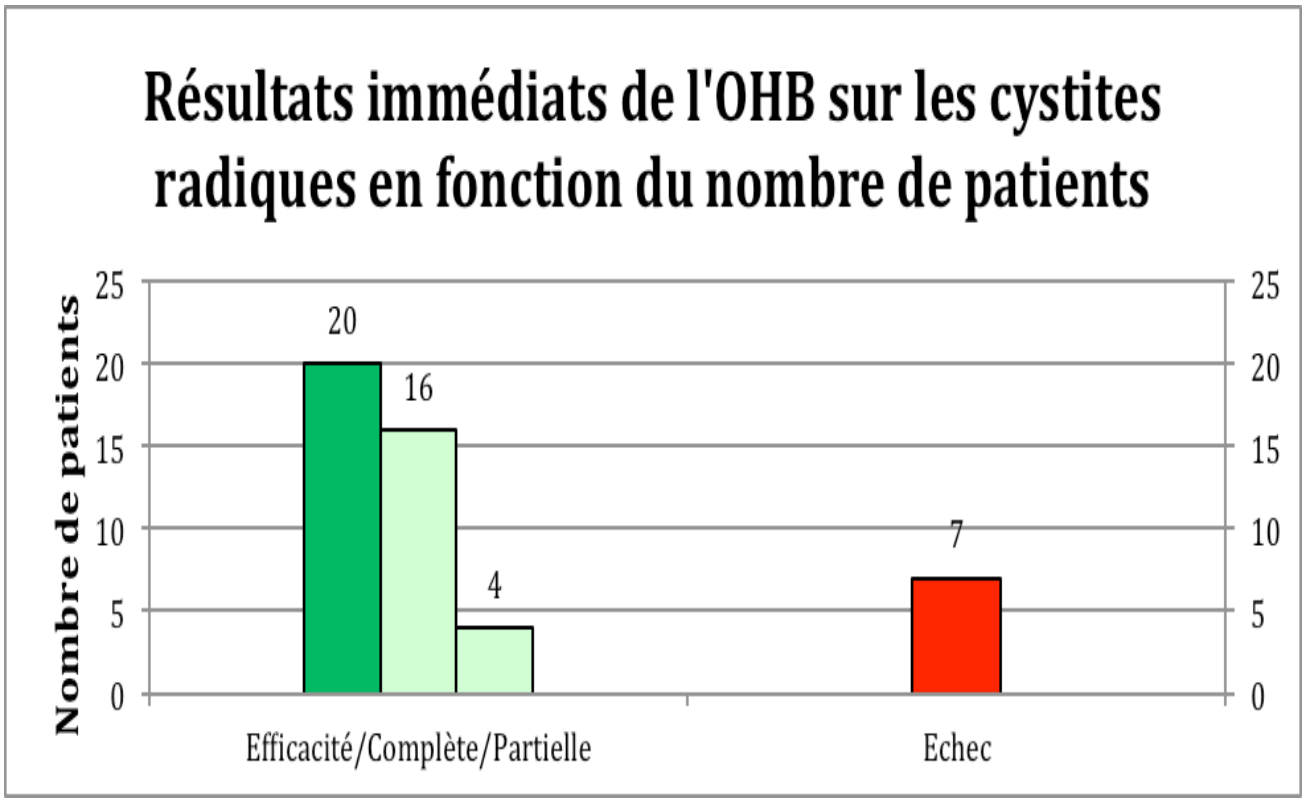
Sur 27 patients ayant mené à terme le traitement par OHB, 20 présentent une efficacité immédiate de l'OHB sur la cystite radique, soit une amélioration clinique dans 74% des cas.

Parmi ceux ci, 80% (n=16) manifestent une amélioration complète, et 20% (n=4) une amélioration partielle.

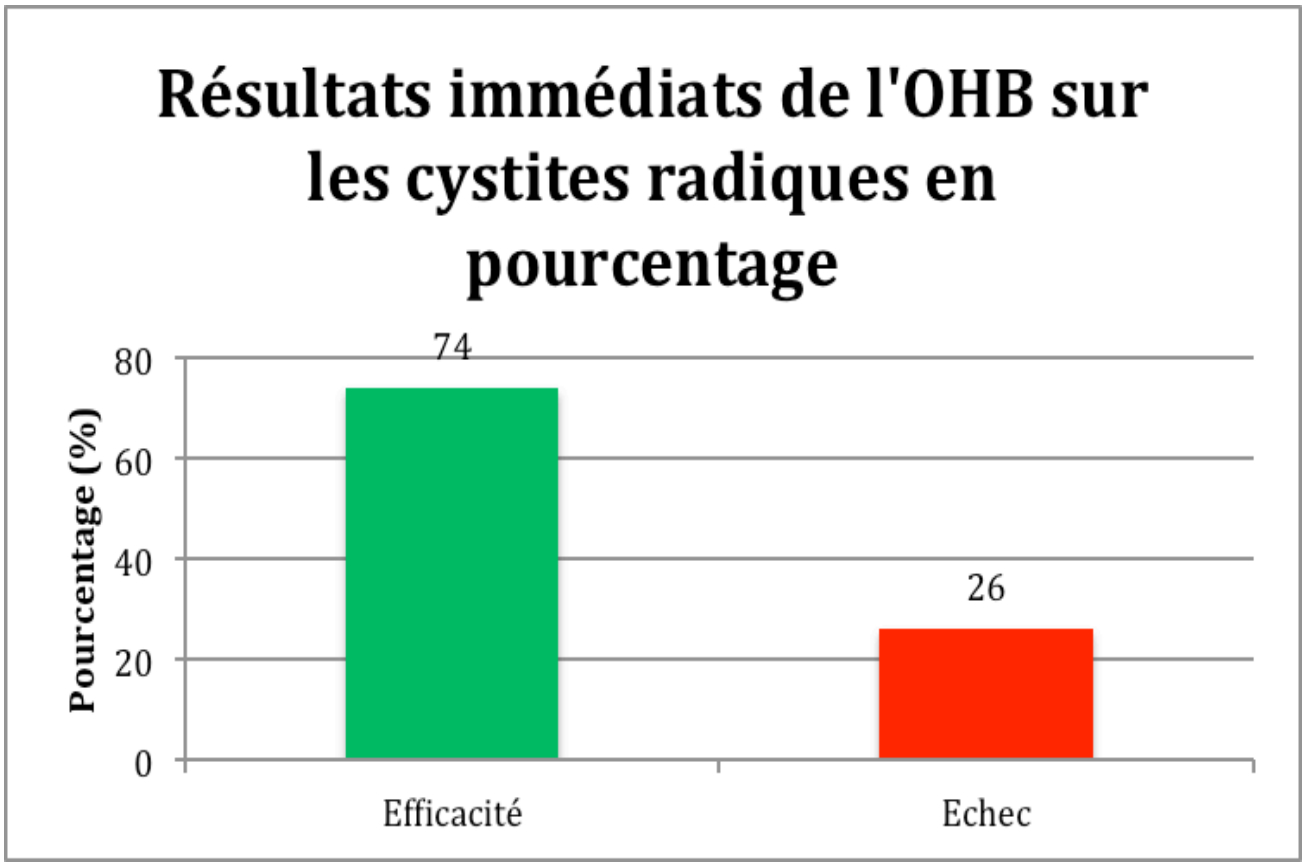
Le taux d'échec s'élève donc à 26% (n=7).

Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°1 et 2.

Histogramme 1 : Résultats immédiats de l'OHB sur les cystites radiques en fonction du nombre de patients



Histogramme 2 : Résultats immédiats de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage



L'ensemble des résultats en fonction des données des patients est résumé dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Résultats immédiats de l'OHB selon les caractéristiques des patients

	Amélioration complète	Amélioration partielle	Echec	Arrêt
Sexe (n)				
* Homme (n=28)	15	3	5	5
* Femme (n=5)	1	1	2	1
Age (années)				
* Moyenne	72	72	71	81
* Plage	(57-81)	(66-78)	(51-82)	(76-87)
Tumeur pelvienne				
* Prostate (n=26)	14	3	5	4
* Utérus (n=4)	1	1	1	1
* Rectum (n=1)	0	0	0	1
* Voies excrétrices (n=1)	1	0	0	0
* Vessie (n=1)	0	0	1	0
Délai hématurie - OHB				
* < 6 mois	8	2	5	3
* 1 an	5	1	0	1
* > 2 ans	2	1	1	1
* Pas de donnée	1	0	1	1
Nombre de séances d'OHB				
* Moyenne	34	42	26	3
* Plage	(12-40)	(26-50)	(19-34)	(2-5)

Tableau 4 : Résultats immédiats de l'OHB en fonction de l'hématurie initiale

Hématurie initiale	Amélioration complète	Amélioration partielle	Échec
SOM 2	100% (n=4)	0	0
SOM 3	64% (n=7)	9% (n=1)	27% (n=3)
SOM 4	42% (n=5)	25% (n=3)	33% (n=4)

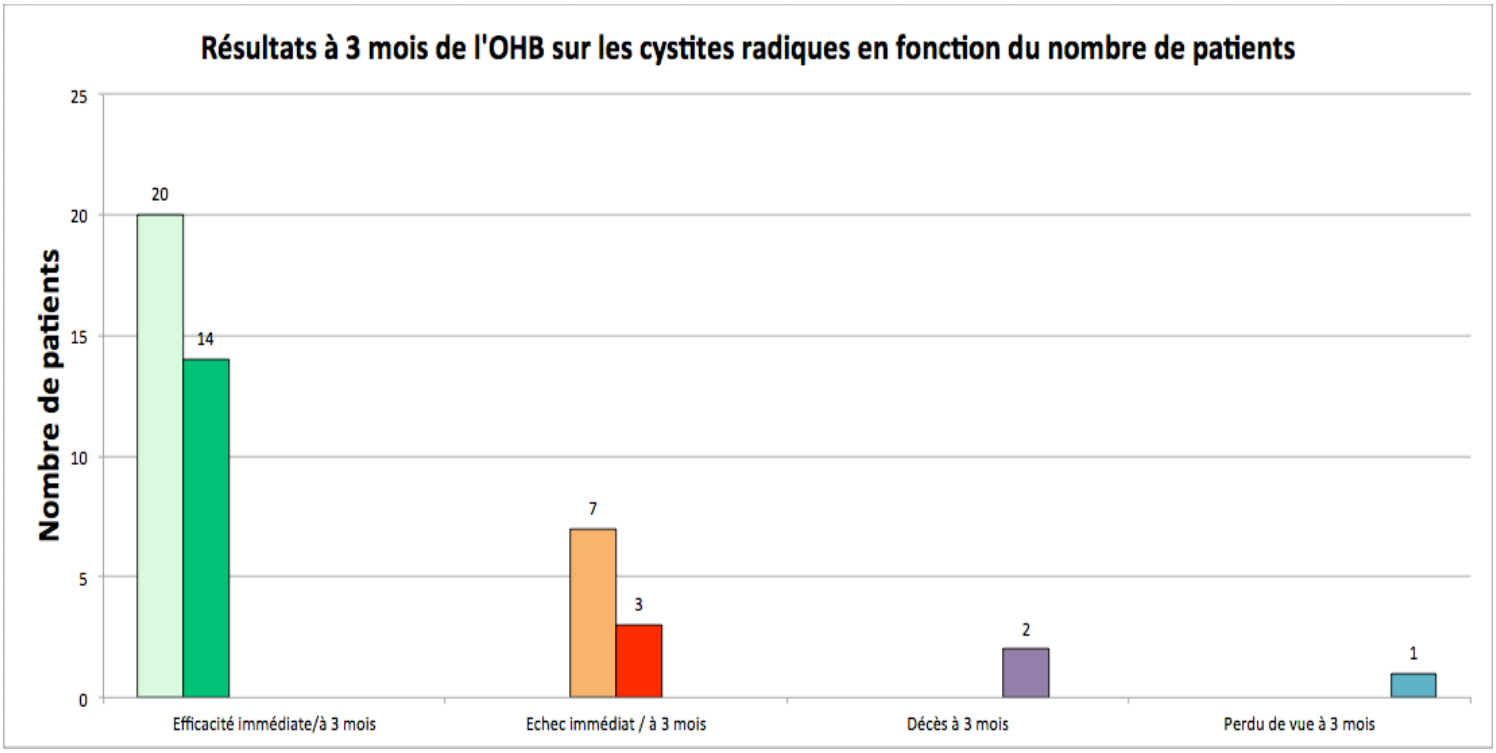
5. Suivi à 3 mois

Sur 20 patients répondeurs à l'OHB initialement :

- 14 gardent un bénéfice du traitement à 3 mois
- 3 échouent
- 2 décèdent d'une autre cause
- pour 1 patient, les données sont manquantes.

Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°3.

Histogramme 3 : Résultats à 3 mois de l'OHB sur les cystites radiques en fonction du nombre de patients

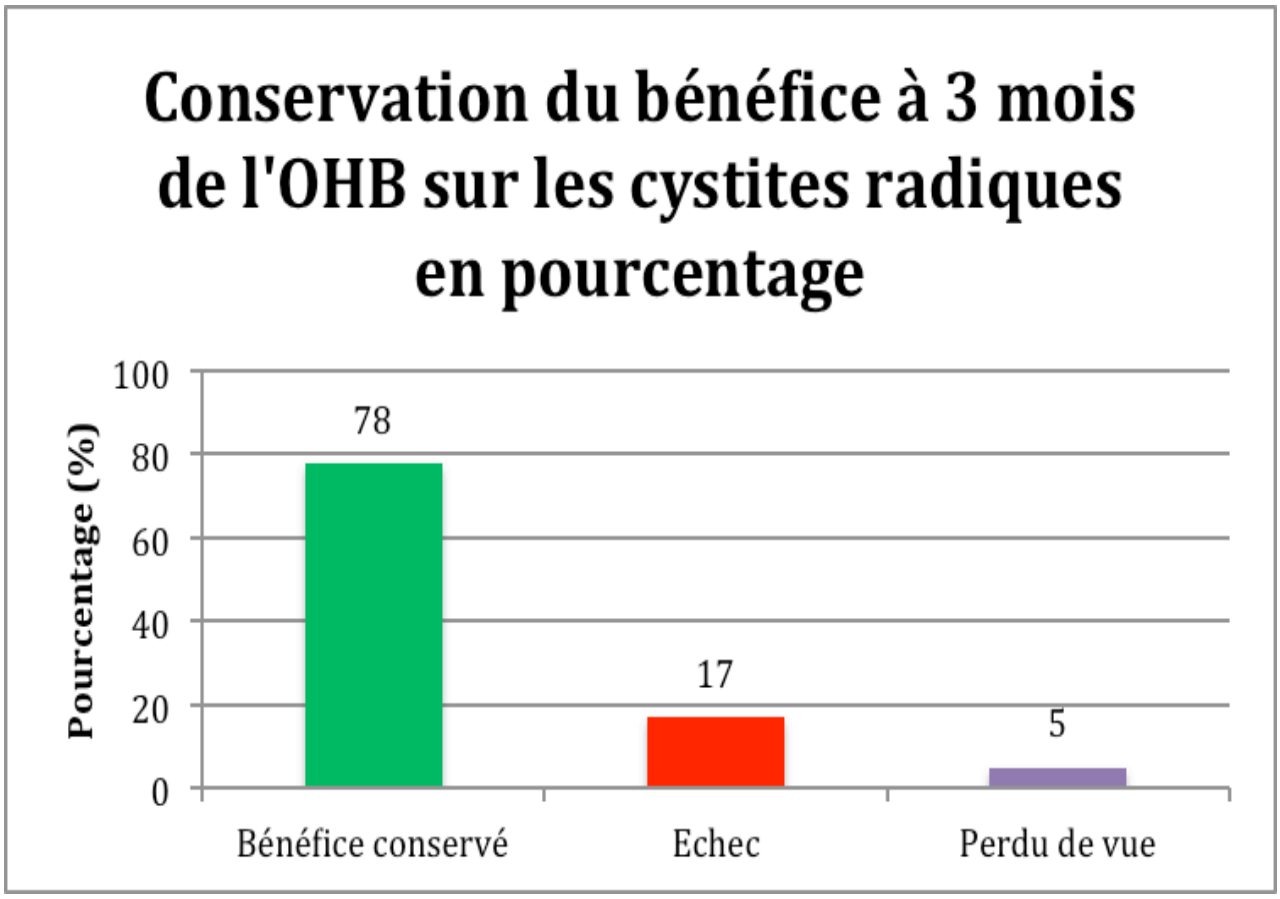


Parmi les 14 patients gardant un bénéfice de l'OHB, chez 3 le maintien est partiel (aggravation du score SOM qui reste inférieur au score de départ). Chez 1 patient, on note une amélioration du score SOM à 3 mois.

i. Conservation du bénéfice à 3 mois

Le bénéfice est conservé chez 14 patients sur 20, soit dans 70% des cas.
En tenant compte des 2 patients décédés, ce bénéfice atteint même 78% à 3 mois.
Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°4.

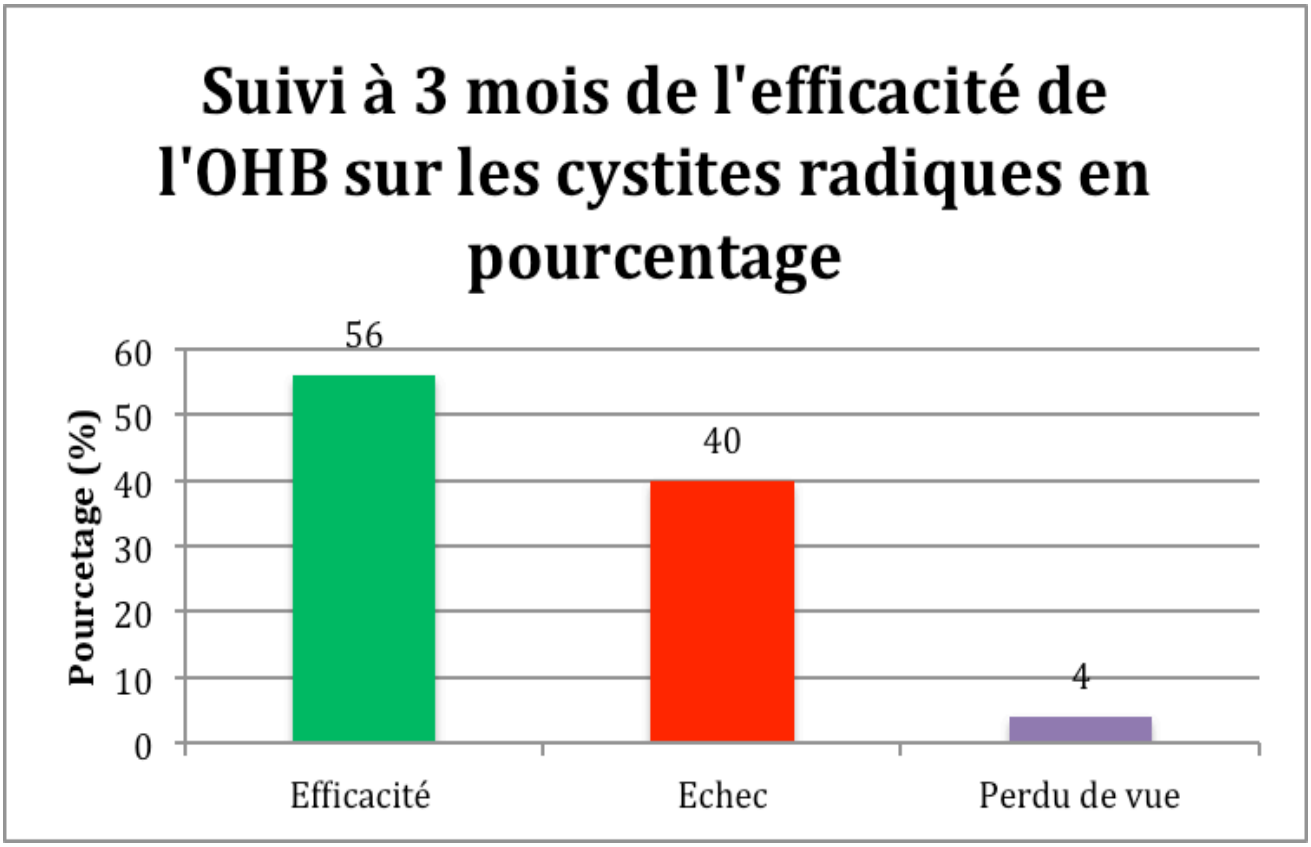
Histogramme 4 : Conservation du bénéfice à 3 mois de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage



ii. Efficacité à 3 mois

L'efficacité à 3 mois de façon pondérée par les 2 décès est donc de 56% (n=14), avec un taux d'échec à 40% (n=10) et 4% (n=1) de perdu de vue.
Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°5.

Histogramme 5 : Suivi à 3 mois de l'efficacité de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage



iii. Résultats à 3 mois en fonction des caractéristiques des patients

Les résultats à 3 mois en fonction des caractéristiques des patients et de l'hématurie initiale sont résumés dans les tableaux 5 et 6.

Tableau 5 : Bénéfice à 3 mois de l'OHB en fonction des caractéristiques des patients

	Bénéfice conservé	Bénéfice partiel	Echec	Décès	Perdu de vue
Sexe (n)					
* Homme (n=18)	10	3	3	1	1
* Femme (n=2)	1	0	0	1	0
Age (années)					
* Moyenne	72	72	74	71	73
* Plage	(64-79)	(57-81)	(66-78)	(66-76)	73
Tumeur pelvienne					
* Prostate (n=17)	10	2	3	1	1
* Utérus (n=2)	1	0	0	1	0
* Voies excrétrices (n=1)	0	1	0	0	0
Délai hématurie - OHB					
* < 6 mois	6	1	1	1	1
* 1 an	3	2	1	0	0
* > 2 ans	2	0	1	0	0
* Pas de donnée	0	0	0	1	0
Nombre de séances d'OHB					
* Moyenne	35	29	40	44	40
* Plage	(12-50)	(21-40)	40	(26-35)	40

Tableau 6 : Résultats à 3 mois de l'OHB en fonction de l'hématurie initiale

Hématurie initiale	Bénéfice complet	Bénéfice partiel	Échec	Décès	Perdu de vue
SOM 2	75% (n=3)	25% (n=1)	0	0	0
SOM 3	63% (n=5)	25% (n=2)	12% (n=1)	0	0
SOM 4	38% (n=3)	0	25% (n=2)	25% (n=2)	12% (n=1)

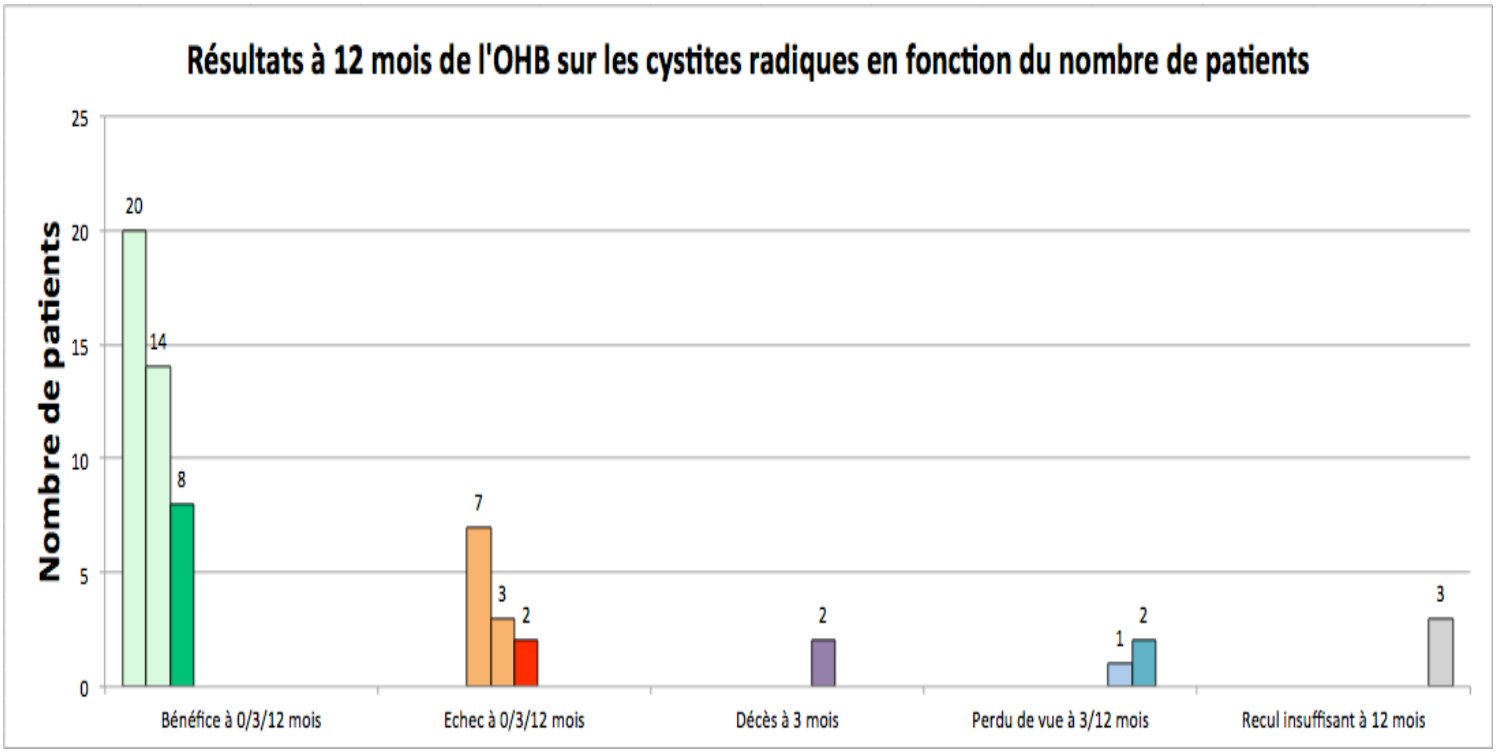
6. Suivi à 12 mois

Sur 14 patients répondeurs à l'OHB à 3 mois :

- 8 gardent un bénéfice du traitement à 1 an
- 2 échouent
- pour 2 patients, les données sont manquantes
- pour 3 patients, dont 1 sans données à 3 mois, le recul est insuffisant.

Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°6.

Histogramme 6 : Résultats à 12 mois de l'OHB sur les cystites radiques en fonction du nombre de patients

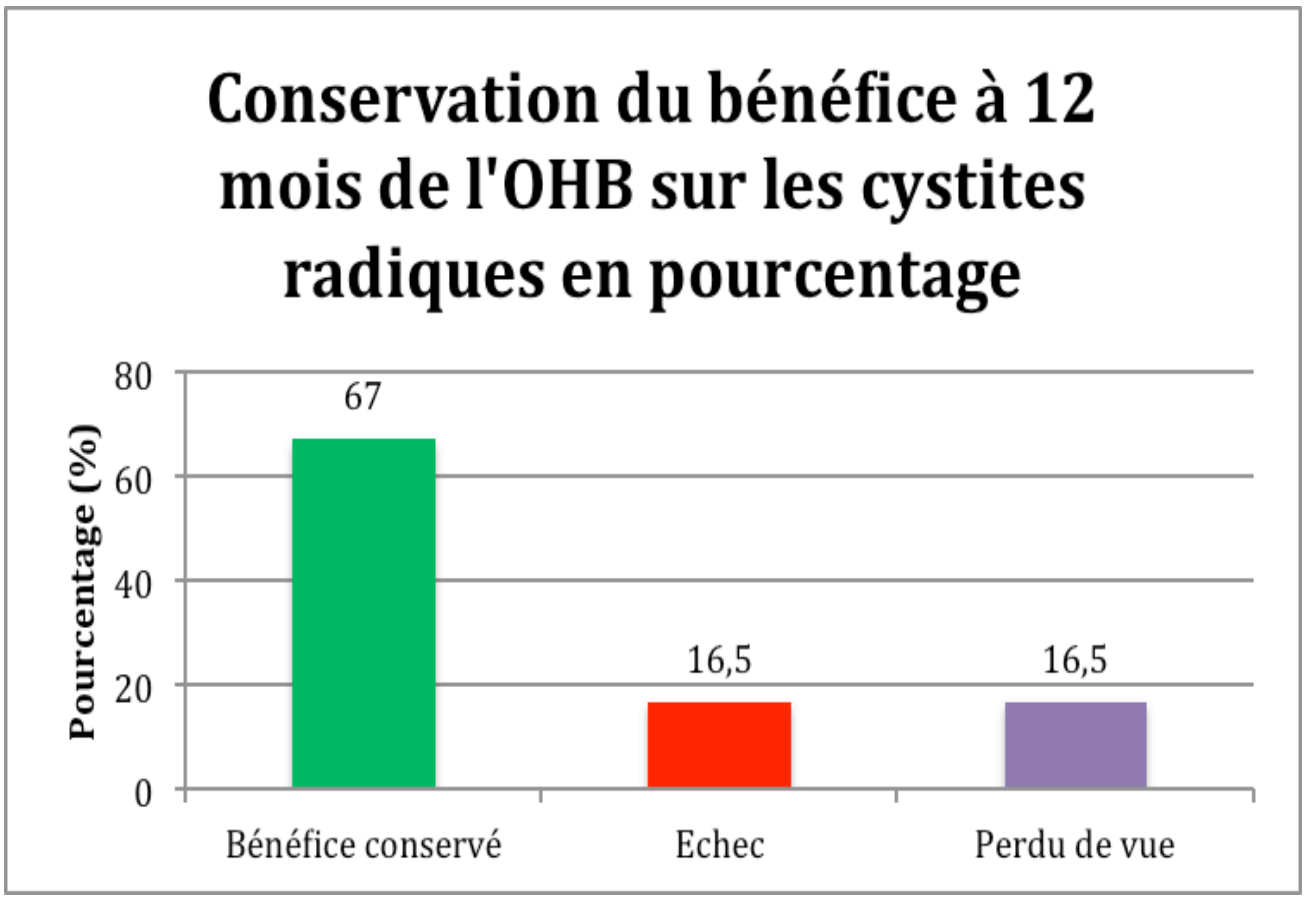


Parmi les 8 patients gardant un bénéfice de l'OHB à 12 mois, 80% (n=5) ne présentent aucune dégradation. 25% (n=2) conservent l'état présent à 3 mois, et 12% (n=1) présentent une aggravation par rapport à 3 mois tout en conservant un SOM meilleur à l'initial.

i. Conservation du bénéfice à 12 mois

Le bénéfice est conservé chez 8 patients sur 14, soit dans 57% des cas.
En tenant compte des 2 patients pour qui le recul est insuffisant, ce bénéfice atteint 67% à 12 mois.
Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°7.

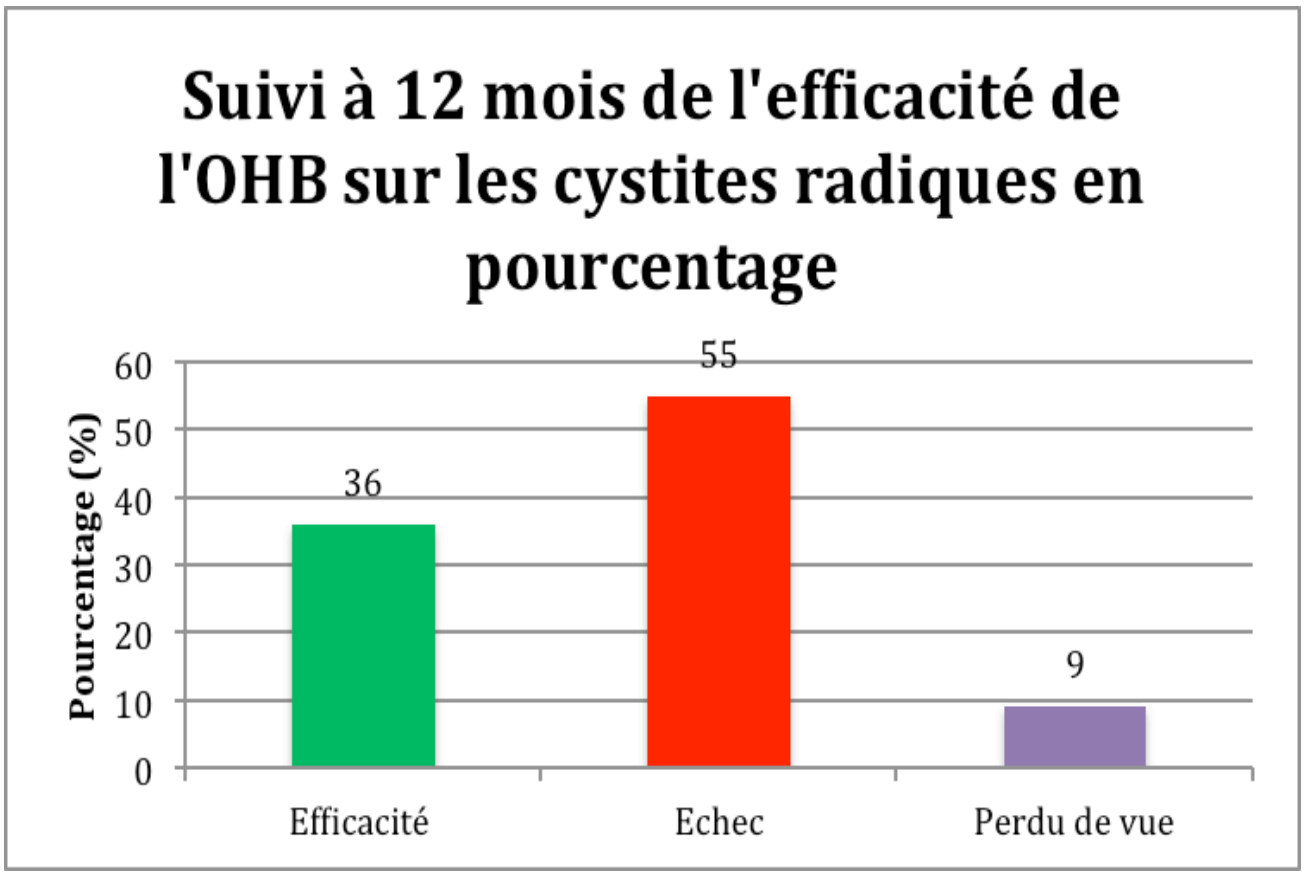
Histogramme 7 : Conservation du bénéfice à 12 mois de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage



ii. Efficacité à 12 mois

L'efficacité à 12 mois de façon pondérée par les 2 décès et les 3 patients dont le recul est insuffisant est donc de 36% (n=8), avec un taux d'échec à 55% (n=12) et 9% (n=2) de perdu de vue.
Ces résultats sont résumés dans l'histogramme n°8.

Histogramme 8 : Suivi à 12 mois de l'efficacité de l'OHB sur les cystites radiques en pourcentage



iii. Résultats à 12 mois en fonction des caractéristiques des patients

Les résultats à 12 mois en fonction des caractéristiques des patients et de l'hématurie initiale sont résumés dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Bénéfice à 12 mois de l'OHB en fonction des caractéristiques des patients

	Bénéfice conservé totalement	Bénfice semblable à 3 mois	Bénéfice aggravé par rapport à 3 mois	Echec	Perdu de vue	Absence de recul
Sexe (n)						
* Homme (n=14)	5	2	1	1	2	3
* Femme (n=1)	0	0	0	1	0	0
Age (années)						
* Moyenne	73	67	79	73	71	69
* Plage	(66-77)	(57-77)	79	(65-81)	(64-78)	(66-73)
Tumeur pelvienne						
* Prostate (n=13)	5	2	1	0	2	3
* Utérus (n=1)	0	0	0	1	0	0
* Voies excrétrices (n=1)	0	0	0	1	0	0
Délai hématurie - OHB						
* < 6 mois	4	1	1	0	0	2
* 1 an	0	1	0	2	2	0
* > 2 ans	1	0	0	0	0	1
* Pas de donnée	0	0	0	0	0	0
Nombre de séances d'OHB						
* Moyenne	30	33	20	26	46	43
* Plage	(12-40)	(26-40)	20	(21-30)	(42-50)	(40-50)

Tableau 8 : Résultats à 12 mois de l'OHB en fonction de l'hématurie initiale et du bénéfice à 3 mois

Hématurie initiale	Bénéfice complet	Bénéfice partiel	Échec	Perdu de vue	Pas de recul
SOM 2	50% (n=2)	25% (n=1)	0	0	25% (n=1)
SOM 3	71% (n=5)	0	14% (n=1)	14% (n=1)	0
SOM 4	0	0	33% (n=1)	33% (n=1)	33% (n=1)

7. Devenir des patients en échec du traitement par OHB

i. Echec immédiat

Sur 7 patients réfractaires à l'oxygénothérapie hyperbare :

- 6 (86%) ont bénéficié d'une cystectomie
- 1 (14%) a bénéficié d'une cautérisation.

ii. Echec à 3 mois

Les 3 patients échappant à l'OHB à 3 mois auront 3 devenirs différents :

- embolisation de la vessie à 1 an
- cystectomie sur tumeur de la vessie
- décision de reprise de l'OHB tous les 6 mois.

iii. Echec à 12 mois

Parmi les 2 échecs :

- un patient a repris le caisson (succès à 3 mois puis décès d'une autre cause)
- l'autre a été traité pour une tumeur vésicale par curetage.

8. Mauvaise tolérance précoce

6 patients n'ont pas bénéficié du programme complet d'OHB en raison d'une mauvaise tolérance précoce.

Les raisons retrouvées et alternatives thérapeutiques étaient :

- asthénie, manque de motivation => irrigation à l'alun
- anxiété due à l'interface respiratoire => pas de prise en charge de l'hématurie, décès d'une cause autre
- douleur thoracique en fin de séance => perdu de vue
- otite barotraumatique minime => pas de prise en charge de l'hématurie, décès d'une cause autre
- dyspnée sur BPCO => thérapeutique alternative non retrouvée, décès d'une cause autre
- perforation tympanique gauche => arrêt de l'hématurie suite à l'arrêt de l'Arixtra®.

9. Complications

Parmi les 27 patients ayant bénéficié d'une prise en charge hyperbare complète, 81% (n=22) n'ont pas présenté de complications au cours de l'OHB.

Les 5 désagréments retrouvés étaient :

- asthénie
- HTA et otalgie résolutives
- HTA résolutive
- Otalgie résolutive
- Difficulté respiratoire initiale.

d. Discussion

1. Recommandations actuelles

La 7ème et dernière Conférence Européenne de Consensus en Médecine Subaquatique & Hyperbare a eu lieu en 2004 à Lille. Le jury a estimé que les données n'avaient pas changé depuis la 5ème conférence de Lisbonne, et a approuvé les recommandations émises en 2001.

Ainsi, l'OHB pour le traitement de la « cystite post-radiothérapie résistante aux mesures conservatrices » est une recommandation type 1 (fortement recommandée), grade B (EBM niveau 2 : évidence convaincante) (18).

Selon les dernières recommandations de la HAS émises en 2007, les 20 à 60 séances d'OHB doivent être réalisées à 2.5 ATA pendant 90 minutes, avec un espacement des séances en fonction de l'évolution clinique (19).

2. Rappel des résultats

Dans notre étude, l'OHB montre une efficacité immédiate de 74% sur les cystites radiques, avec conservation du bénéfice à 3 mois dans 78% des cas et à 12 mois dans 67% des cas.
Dans d'autres termes, l'efficacité à 3 mois s'élève à 56% et à 12 mois à 36%.
Nous notons donc une décroissance de l'efficacité avec le temps.

L'étude porte sur une population d'âge moyen de 73.4 ans constituée essentiellement d'hommes (85%), dont le cancer de la prostate a nécessité une radiothérapie (79%).

Concernant les résultats immédiats, nous notons une efficacité de l'OHB à 100% des patients ayant une hématurie SOMA 2, de même à 3 mois, et 75% à 12 mois. Les patients ayant un score SOMA à 3 ont de meilleures réponses thérapeutiques que ceux avec SOMA à 4. Ainsi, moins l'hématurie est importante, meilleur est le résultat.

Les résultats ne semblent pas être influencés par l'âge, mais par une prise en charge précoce dans les 6 mois suivant le début de l'hématurie.

Les bénéfices à 12 mois ne s'observent que pour des cancers initiaux de la prostate.

Notre étude montre que les complications sont rares et bénignes, elles sont survenues dans 19% des cas.

En cas d'échec immédiat, une cystectomie a été réalisée dans 6 cas sur 7. Au contraire, les patients abandonnant de façon précoce l'OHB n'ont pas eu recours à cette thérapeutique de dernier choix.

3. Limites de cette étude

Le caractère rétrospectif de cette étude menée à Bordeaux est la principale limite de cette enquête. En effet, toutes les informations n'étaient pas forcément bien répertoriées dans les dossiers. Celles collectées auprès des médecins traitant pouvaient également être erronées.

De plus, il existe un pourcentage non négligeable de « perdu de vue » : 11%, de même que 11% de patients pour qui le recul est insuffisant (dont 1 patient déjà perdu de vue à 3 mois). La petite taille de l'effectif constitue également une limite.

Enfin, il n'existe pas de mesure précise de l'hématurie.

4. Résultats de la littérature

Dans la littérature, les études publiées montrent toutes des résultats très encourageants. Selon la déclaration de Vilar et al., sur toutes les études publiées avant 2010, 359 patients ont été traités par OHB pour cystite radique avec un taux de réponse de 87% (20).

Actuellement, la plus grande cohorte étudiée dans cette indication semble être celle du Pr. Genestal à Toulouse ; elle concerne 139 patients. Elle rapporte une efficacité de l'OHB sur l'hématurie de 83 % à 3 mois, et 81 % à 12 mois ; sur une période de 2008 à 2013. Elle constate qu'une réponse favorable à 3 mois est prédictive d'un résultat durable et au contraire, la non-réponse précoce est de pronostic défavorable. 20 à 40 séances de caisson étaient réalisées (21).

Parmi les autres études récentes :

- Une étude réalisée entre 2000 et 2011 en Israël sur 32 patients rapporte un contrôle des saignements dans 84% des cas, avec une conservation du bénéfice dans 96% des cas à 12 mois(22).
- En 2013, l'étude de Vilar et al. retrouve 94% de réussite pour 38 patients suivis sur une moyenne de 36,3 mois (20).
- Une étude publiée en 2014 étudie la place de l'OHB en traitement primaire des cystites radiques de grade 4 et conclut à une efficacité. Dellis note que la réponse est non corrélée à la nécessité de transfusion, ni à la dose totale de radiation reçue, mais à une prise en charge précoce par OHB (23).

Les résultats de la majorité des études publiées sont résumés dans le tableau n°9.

Tableau 9 : Principales études de l'efficacité de l'OHB sur les cystites radiques

Référence	Année	Nombre de patients	Nombre moyen de séances	Durée moyenne du suivi (mois)	Taux de réponse (%)
Weiss (12)	1985	3	60	?	100
Weiss (24)	1989	8	60	24	88
Rijkmans (25)	1989	10	20	7	60
Nakada (26)	1992	6	45	12	83
Norkool (27)	1993	14	?	?	71
Lee (28)	1994	20	44	14	90
Weiss (29)	1994	13	60	30	92
Bevers (30)	1995	40	22	23	93
Del Pizzo (31)	1998	11	40	61	27
Miyazato (32)	1998	10	20	?	70
Mathews (33)	1999	17	14	21	88
Aanderud (34)	2000	38	?	3-15	55
Corman (35)	2003	62	33	55	86
Chong (36)	2004	60	33	au moins 12	80
Nakada (37)	2005	24	51	118	87.5
Neheman (38)	2005	7	30	24	100
Yoshida (39)	2007	8	19	15.5	75
Vilar (20)	2011	38	31	36	94
Hampson (40)	2011	44	42	?	89
Degener (41)	2012	10	30	35	80
Shilo (22)	2013	32	30	12	84
Dellis (23)	2014	11	33	18	73
Genestal (21)	2014	139	?	12	81

Parmi ces études citées entre 1985 et 2014, nous notons un taux réponse moyen de 80% sur un total de 625 patients.

Nous remarquons le faible taux d'efficacité avec un recul de 5 ans dans l'étude de Del Pizzo en 1998 (31). Il s'agissait uniquement de patients avec une cystite radique stade 4. Cela pourrait montrer la décroissance des résultats dans le temps, que nous retrouvons aussi dans notre étude. L'étude de Nakada qui possède le délai de suivi le plus long actuellement publié (9 ans), montre l'absence de récidive pour 87.5% des patients (37). Dans la discussion, ils constatent que leurs malades étaient atteints de façon aussi importante que ceux de Del Pizzo. Ils concluent sur un possible caractère précoce et répété de l'OHB qui a permis l'amélioration de ces résultats.

Une étude menée par Chong et son équipe montre que l'OHB réalisée dans les 6 premiers mois d'apparition de l'hématurie apporte une meilleure réponse thérapeutique (36). En effet, le taux de succès passait de 96% contre 66% si le traitement était débuté plus tardivement, comme le montre le tableau 10.

Tableau 10 : Résultats de l'étude de Chong sur l'intérêt de la précocité de l'OHB (36)

TABLE III. ***Factors affecting therapeutic outcome of hyperbaric oxygen therapy according to lag time between onset of hematuria and first session of HBO_2 therapy***

Lag Time to HBO_2 Therapy	Complete or Partial Resolution of Hematuria (n)	Hematuria Remained Unchanged, Worsened, or Unknown (n)	*P* Value
All patients (n = 60)			
≤6 mo (n = 28)	27 (96)	1 (4)	
>6 mo (n = 32)	21 (66)	11 (34)	0.003*
Patients with history of clot retention (n = 25)			
≤6 mo (n = 11)	11 (100)	0	
>6 mo (n = 14)	7 (50)	7 (50)	0.007*

KEY: HBO_2 = hyperbaric oxygen.
Data in parentheses are percentages.
** One-sided Fisher's exact test.*

Ce constat est également réalisé dans l'étude récente de Dellis (23).

Dans notre étude, cette hypothèse semble confirmée : les patients débutant l'OHB précocement ont de meilleurs résultats. Il s'agit bien du délai entre le début des symptômes et le traitement par OHB qui importe.

Cette efficacité de la mise en œuvre précoce de l'OHB s'appuie sur la physiopathologie étudiée. En effet, plus le délai est raccourci, moins le gradient de pression entre zone lésée et zone péri-lésionnelle sera altéré, et plus rapide sera la restauration de la néovascularisation.

Selon cette même étude de Chong, l'efficacité de l'OHB serait indépendante des traitements intra-vésicaux précédents et du moment où a été réalisée la radiothérapie. Cependant, il soulève la question de l'impact du DNID, du tabac, de l'athérosclérose et de l'insuffisance vasculaire dans la réponse à l'OHB ; avant de conclure à une meilleure réponse chez les patients jeunes.

Bevers rapporte un échec seulement chez des patients avec cystite radique sévère. Cependant, il montre aussi que la majorité de ces patients avec une symptomatologie sévère a répondu à l'OHB. De plus, il constate que certains cancers de la vessie ne sont visibles qu'après l'OHB, quand l'œdème disparaît et que la muqueuse normale est restaurée. Ces récurrences de cancers sont souvent à l'origine d'un échec de l'OHB, il conclut donc que l'OHB serait plus efficace si les cancers étaient diagnostiqués avec plus de précision à la cystoscopie pré-thérapeutique (30).

Ce problème d'efficacité erronée par la découverte d'un cancer sous-jacent a également été retrouvé dans notre étude. En effet, deux récidives d'hématuries (une à 3 mois et une à 12 mois) étaient en fait liées à la présence d'un cancer vésical sous-jacent. En tenant compte de ces pathologies cancéreuses sous-jacentes, nos résultats seraient ainsi meilleurs.

Nous remontrons ici l'importance de vérifier l'absence de récidive tumorale par cystoscopie avant de débuter l'OHB.

Selon Vilar, il existe toujours une polémique sur le nombre de séances nécessaires pour contrôler les hématuries, bien que ce nombre oscille entre 20 et 40 séances par patient (20). À Bordeaux, le nombre moyen de séances est de 33.

Enfin, nous constatons l'absence d'études randomisées pour le traitement des cystites radiques par OHB. Il existe de telles études pour la rectite radique et l'ostéonécrose mandibulaire rapportant chacune l'efficacité de l'OHB (42–44).

5. Autres thérapeutiques

Les instillations à l'alun semblent provoquer une efficacité modeste (réponse complète dans 66% des cas) avec une possible toxicité, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale (45,46). Concernant les instillations de formol, il faut rappeler qu'elles s'effectuent sous anesthésie générale. Une étude montre une réponse complète dans 89% des cas et partielle dans 8%. Cependant, il existe des complications mineures dans 54% et majeures dans 31% (47).

Une étude randomisée publiée en 2011 comparait le traitement de la cystite radique par instillation d'acide hyaluronique ou par OHB, avec un suivi de 18 mois. Il semblerait que ces deux traitements soient autant efficaces, sans différence significative d'effets indésirables à 12 et 18 mois (48).

L'embolisation sélective des artères hypogastriques semble d'efficacité limitée, et parfois non réalisable de façon sélective (49). Il s'agit cependant d'une option thérapeutique largement favorisée à Bordeaux grâce à l'expérience de l'équipe de radiologie interventionnelle, en cas d'hématurie grave.

Une nouvelle stratégie serait l'utilisation d'un laser à diode sous anesthésie générale : chez 4 patients, la résolution des hématuries est complète avec un suivi moyen de 11 mois (50).

6. OHB et croissance tumorale

Nous avons vu que l'OHB favorise la multiplication des fibroblastes et des vaisseaux, nous pourrions donc nous poser la question de son rôle sur la multiplication tumorale. La croissance tumorale sous OHB a été étudiée à plusieurs reprises et reniée.

Dans son article, Feldmeier affirme qu'il n'y a pas de preuve pour la multiplication des cellules malignes ou des métastases sous OHB. In vitro et in vivo, les études cliniques suggèrent au plus un effet neutre de l'OHB sur la croissance tumorale (51).

D'autre part, les tumeurs malignes qui prospèrent sous hypoxie sont plus agressives et sujettes aux métastases (52).

7. Limites de l'OHB

L'OHB semble donc être une thérapeutique d'avenir, aux faibles effets indésirables. Cependant, les principaux facteurs limitants retrouvés dans la littérature sont le coût et la disponibilité du caisson.

En France, nous dénombrons seulement 16 caissons civils, 5 en outre-mer et 3 caissons militaires.

8. Connaissances en médecine générale

Un autre problème peut être soulevé au delà de cette thèse : celle de la connaissance des médecins généralistes et des indications de l'oxygénothérapie hyperbare.

Les différents médecins généralistes avec qui j'ai pu aborder ce sujet de thèse étaient très curieux mais n'avaient aucune connaissance de cette alternative thérapeutique.

De plus, les symptômes de la cystite radique sont bien spécifiques pour être traités en cabinet et nécessitent l'avis d'un urologue.

Conclusion

La destruction tissulaire vésicale et les télangiectasies sont responsables des hématuries de la cystite radique. Elles découlent de l'endartérite oblitérante avec hypoxie prolongée provoquée par la radiothérapie.

La médecine hyperbare, par l'inhalation d'oxygène pur à haute pression, permet une meilleure oxygénation tissulaire via l'augmentation du contenu artériel en oxygène dissous et l'amélioration de la diffusion péricapillaire. De plus, le stress oxydatif induit de manière physiologique occupe une place centrale. Par son effet épigénétique, il aboutit à une néovascularisation, pilier essentiel du traitement, et à la cicatrisation.

Ainsi, l'oxygénothérapie hyperbare justifie sa place dans le traitement des cystites radiques persistantes. Le délai entre le début des symptômes et le traitement par OHB doit être le plus court possible pour limiter l'altération du gradient de pression et ainsi permettre une efficacité quasi totale.

Comme nous l'a montré notre étude, l'OHB est un traitement efficace avec 74% d'amélioration à l'issue du traitement.

Ce bénéfice est conservé dans 78% des cas à 3 mois et 67% à 12 mois. Nos résultats sont donc encourageants, avec une thérapeutique à faible dangerosité.

Afin de gagner en efficacité, deux points s'avèrent primordiaux.

D'une part, il faudrait débuter le traitement par OHB le plus précocement possible par rapport à l'apparition des symptômes.

D'autre part, une amélioration de la précision diagnostique des cancers vésicaux à la cystoscopie pré-thérapeutique permettrait un meilleur résultat pour tous.

Bibliographie

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Institut de veille sanitaire. 2013 Jul 11.

2. Chantôme G, Gathion S, Fournié E. Situation de la radiothérapie en 2011. Institut national du cancer. 2012 Jun.

3. Arcagy-gineco. (page consultée le 13/12/2014). Radiothérapie, effets secondaires, (en ligne). 2014 Oct 21. http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/les-effets-secondaires.html

4. Rigaud J, Hetet J-F, Bouchot O. Prise en charge de la cystite radique. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2004 Sep;14(4):568–72.

5. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. Am J Surg. 1990 Nov;160(5):519–24.

6. Mathieu D, Wattel F. Traité de médecine hyperbare. Paris: Ellipses Marketing; 2002. 720 p.

7. Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. Am J Clin Exp Urol. 2014 Oct 2;2(3):199–208.

8. RTOG. (page consultée le 4/12/2014). RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema, (en ligne). http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx

9. LENT SOMA scales for all anatomic sites. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1049–91.

10. U.S. department of health and human services, national cancer institute (page consultée le 4/12/2014). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, (en ligne). 2010 Jun 14. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

11. Traxer O, Desgrandchamps F, Sebe P, Haab F, Le Duc A, Gattegno B, et al. Hemorrhagic cystitis: etiology and treatment. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2001 Sep;11(4):591–601.

12. Weiss JP, Boland FP, Mori H, Gallagher M, Brereton H, Preate DL, et al. Treatment of radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen. J Urol. 1985 Aug;134(2):352–4.

13. Pires C, Irani J, Ouaki F, Murat F-J, Doré B. Hyperbaric oxygen therapy and radiation-induced hemorrhagic cystitis. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2002 Dec;12(6):1188–93.

14. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 2009 Mar;106(3):988–95.

15. Hartmann A, Almeling M, Carl UM. Hyperbaric oxygenation (HBO) in the treatment of radiogenic side effects. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al. 1996 Dec;172(12):641–8.

16. Plafki C, Carl UM, Glag M, Hartmann KA. The treatment of late radiation effects with hyperbaric oxygenation (HBO). Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al. 1998 Nov;174 Suppl 3:66–8.

17. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery. 1981 Aug;90(2):262–70.

18. Société de physiologie et de médecine subaquatiques et hyperbares de langue française. (page consultée le 02/12/2014). Conférences Européennes de Consensus en Médecine Subaquatique & Hyperbare, (en ligne). http://www.medsubhyp.com/index.php/fr/s-informer/se-documenter/conference-de-consensus

19. HAS. (page consultée le 02/12/2014). Rapport : oxygénothérapie hyperbare, (en ligne). 2007 Jan. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498758/fr/oxygenotherapie-hyperbare

20. Vilar DG, Fadrique GG, Martín IJP, Aguado JM, Perelló CG, Argente VG, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the management of hemorrhagic radio-induced cystitis. Arch Esp Urol. 2011 Nov;64(9):869–74.

21. Genestal M, Bouaziz M, Game X, Bachaud J, Latorzeff I, Soulié M, et al. Résultats à 1 an de l'oxygénothérapie hyperbare sur l'hématurie en cas de cystite radique. Cancer/Radiothérapie. 2014 Oct;18(5–6):624.

22. Shilo Y, Efrati S, Simon Z, Sella A, Gez E, Fenig E, et al. Hyperbaric oxygen therapy for hemorrhagic radiation cystitis. Isr Med Assoc J IMAJ. 2013 Feb;15(2):75–8.

23. Dellis A, Deliveliotis C, Kalentzos V, Vavasis P, Skolarikos A. Is there a role for hyberbaric oxygen as primary treatment for grade IV radiation-induced haemorrhagic cystitis? A prospective pilot-feasibility study and review of literature. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2014 Jun;40(3):296–305.

24. Weiss JP, Neville EC. Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. J Urol. 1989 Jul;142(1):43–5.

25. Rijkmans BG, Bakker DJ, Dabhoiwala NF, Kurth KH. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. Eur Urol. 1989;16(5):354–6.

26. Nakada T, Yamaguchi T, Sasagawa I, Kubota Y, Suzuki H, Izumiya K. Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. Eur Urol. 1992;22(4):294–7.

27. Norkool DM, Hampson NB, Gibbons RP, Weissman RM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 1):332–4.

28. Lee HC, Liu CS, Chiao C, Lin SN. Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: a report of 20 cases. Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc. 1994 Sep;21(3):321–7.

29. Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, Hanno PM. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. J Urol. 1994 Jun;151(6):1514–7.

30. Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. Lancet. 1995 Sep 23;346(8978):803–5.

31. Del Pizzo JJ, Chew BH, Jacobs SC, Sklar GN. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term followup. J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 1):731–3.

32. Miyazato T, Yusa T, Onaga T, Sugaya K, Koyama Y, Hatano T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. Nihon Hinyōkika Gakkai Zasshi Jpn J Urol. 1998 May;89(5):552–6.

33. Mathews R, Rajan N, Josefson L, Camporesi E, Makhuli Z. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. J Urol. 1999 Feb;161(2):435–7.

34. Aanderud L, Thorsen E, Brattebø G, Forland M, Kristensen G. Hyperbaric oxygen treatment for radiation reactions. Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række. 2000 Mar 30;120(9):1020–2.

35. Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. J Urol. 2003 Jun;169(6):2200–2.

36. Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. Urology. 2005 Apr;65(4):649–53.

37. Nakada T. Treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen : long follow-up study with special reference to hematuria. Jpn J Hyperb. 2005;40:65–71.

38. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. BJU Int. 2005 Jul;96(1):107–9.

39. Yoshida T, Kawashima A, Ujike T, Uemura M, Nishimura K, Miyoshi S. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2008 Jul;15(7):639–41.

40. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. Cancer. 2012 Aug 1;118(15):3860–8.

41. Degener S, Strelow H, Pohle A, Lazica DA, Windolf J, Zumbé J, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of hemorrhagic radiogenic cystitis after prostate cancer. Urol Ausg A. 2012 Dec;51(12):1735–40.

42. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 1996.

43. Clarke RE, Tenorio LMC, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Sep 1;72(1):134–43.

44. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. J Am Dent Assoc 1939. 1985 Jul;111(1):49–54.

45. Arrizabalaga M, Extramiana J, Parra JL, Ramos C, Díaz González R, Leiva O. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. Br J Urol. 1987 Sep;60(3):223–6.

46. Perazella M, Brown E. Acute aluminum toxicity and alum bladder irrigation in patients with renal failure. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1993 Jan;21(1):44–6.

47. Dewan AK, Mohan GM, Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 1993 Aug;42(2):131–5.

48. 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 Mar;109(5):691–4.

49. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Sanz Mayayo E, Gómez García I, Blazquez Sanchez J, Sanchez Corral J, Briones Mardones G, et al. Hypogastric artery embolization as a palliative treatment for bleeding secondary to intractable bladder or prostate disease. Arch Esp Urol. 2003 Mar;56(2):111–8.

50. Kaushik D, Teply BA, Hemstreet GP. Novel treatment strategy for refractory hemorrhagic cystitis following radiation treatment of genitourinary cancer: Use of 980-nm diode laser. Lasers Med Sci. 2012 Sep;27(5):1099–102.

51. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc. 2003;30(1):1–18.

52. Chong KT, Hampson NB, Bostwick DG, Vessella RL, Corman JM. Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer: implications for the treatment of radiation-induced haemorrhagic cystitis. BJU Int. 2004 Dec;94(9):1275–8.

Annexe : LENT-SOMA Scale

BLADDER / URETHRA

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	SCORING
Subjective					
Dysuria	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	____
Frequency	3 - 4 hour intervals	2 - 3 hour intervals	1 - 2 hour intervals	Hourly	____
Hematuria	Occasional	Intermittent	Persistent with clot	Refractory	____
Incontinence	< weekly episodes	< daily episodes	≤2pads/undergarments/day	Refractory	____
Decreased stream	Occasionally weak	Intermittent	Persistent but incomplete obstruction	Complete obstruction	____
Objective					
Hematuria	Microscopic, normal hemoglobin	Intermittent macroscopic, < 10% decrease in hemoglobin	Persistent macroscopic, 10% - 20% decrease in hemoglobin	Refractory, > 20% decrease in hemoglobin	____
Endoscopy	Patchy atrophy or Telangiectasia without bleeding	Confluent atrophy or Telangiectasia with gross bleeding	Ulcerations into muscle	Perforation, fistula	____
Maximum volume	> 300 cc - 400 cc	> 200 cc - 300 cc	> 100 cc - 200 cc	≤ 100 cc	____
Residual volume	25 cc	> 25 cc - 100 cc	> 100 cc		____
Management					
Dysuria	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	____
Frequency	Alkalization	Occasional anti-spasmodic	Regular narcotic	Cystectomy	____
Hematuria/ Telangiectasia	Iron therapy	Occasional transfusion or single cauterization	Frequent transfusion or coagulation	Surgical intervention	____
Incontinence	Occasional use of incontinence pads	Intermittent use of incontinence pads	Regular use of pad or self-catheterization	Permanent catheter	____
Decreased stream		< Once-a-day self-catheterization	Dilatation, > once-a-day self-catheterization	Permanent catheter, surgical intervention	____

Instructions
Score the 14 SOM parameters with 1 - 4

(Score = 0 if there are no toxicities)

Total the scores and divide by 14

LENT Score: _____

Analytic		
Cystography	Assessment of mucosal surface	Y/N Date:
Volumetric analysis	Assessment of bladder capacity in milliliters	Y/N Date:
Contrast radiography	Assessment for ulcers, capacity and contractility	Y/N Date:
Ultrasound	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation	Y/N Date:
Electromyography	Assessment of sphincter activity using intralumenal pressure transducer, contraction pressure and volume curves	Y/N Date:

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.