

Rapport de l'Association des urologues du Canada sur les meilleures pratiques : Diagnostic et prise en charge de la cystite hémorragique radique

D^r George Goucher¹; D^r Fred Saad²; D^r Himu Lukka³; D^r Anil Kapoor¹

¹Département de chirurgie (urologie) et d'oncologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ²Département d'oncologie génito-urinaire, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ³Département de radio-oncologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada

Tiré à part

Citer comme suit: *Can Urol Assoc J* 2019;13(2):15-23. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.5788>

Publié en ligne le 22 novembre 2018 (version anglaise)

Introduction

Méthodologie

Nous avons procédé à une revue exhaustive des études portant sur la cystite hémorragique radique (CHR) à l'aide des bases de données PubMed, Medline et de la bibliothèque Cochrane. Les bibliographies des articles jugés pertinents ont été épiluchées afin qu'aucun article important ne soit omis. Dans la mesure du possible, l'analyse a porté sur des revues systématiques et des études comparatives; cela dit, en raison d'un manque de données probantes de haute qualité, des études de cas ont été incluses et forment la majorité des articles inclus. Tous les articles ont été évalués à l'aide des niveaux de données probantes en médecine; une version modifiée du système de cotation d'Oxford a été utilisée pour les recommandations.

Objectif

Ce *Rapport sur les meilleures pratiques* (RMP) vise à informer et guider les lecteurs au sujet de la CHR, et à faire un survol des options thérapeutiques courantes à la disposition des urologues et des données probantes appuyant chacune de ces options. Le principal résultat d'intérêt était l'arrêt des hématuries; dans la mesure du possible, les effets du traitement sur les symptômes urinaires sont indiqués. En raison de l'absence relative de données comparatives, les revues antérieures n'ont pas été en mesure de tracer des

lignes directrices fermes pour la prise en charge de la CHR, et ce rapport est donc fortement fondé, pour la formulation des recommandations, sur des séries rétrospectives de cas comportant toutefois des limites imposées par leurs méthodologies. Des facteurs liés à chaque patient, les ressources disponibles et les données tirées d'études récentes continueront d'influer sur le processus décisionnel clinique.

Renseignements généraux

La cystite hémorragique se caractérise par une constellation de symptômes et de signes comportant une hématurie, des symptômes affectant le bas appareil urinaire (SBAU) et des observations à la cystoscopie évoquant des lésions urothéliales sous-jacentes. Un certain nombre de facteurs sous-jacents peuvent être en cause : traitement par des agents chimiothérapeutiques (p. ex. cyclophosphamide et traitements concomitants), transplantation d'organe, infection ou radiothérapie. Souvent, la CHR est une manifestation indésirable d'une radiothérapie au niveau du pelvis pour traiter un cancer des voies urinaires ou un cancer gynécologique, et c'est ce sur quoi portera le présent RMP.

La CHR est habituellement considérée comme une pathologie distincte des effets aigus de la radiothérapie, dont les signes précoces d'effets urothéliaux se manifestent après 3 mois et les changements pathologiques, de 6 à 12 mois après la radiothérapie¹. De nouveaux symptômes ont été notés jusqu'à 20 ans après la radiothérapie². Les valeurs estimatives de la prévalence de la CHR varient grandement en raison des définitions diagnostiques utilisées, mais diverses études ont mentionné des taux de 9 à 21 % après un traitement pour le cancer de la prostate, de 3 à 6,7 % dans le cas du cancer du col de l'utérus, et de 2 à 47 % dans le cas du cancer de la vessie³. Le recours à des techniques de traitement modernes, comme la radiothérapie par modulation d'intensité et l'arthérapie volumétrique modulée, ont permis de réduire la dose d'irradiation projetée sur la ves-

sie. Des études avec répartition aléatoire sur ces techniques modernes ont montré que l'usage de doses plus élevées dans la prise en charge du cancer de la prostate entraînait une meilleure maîtrise des taux d'antigène prostatique spécifique (APS), sans toutefois réduire l'incidence des complications tardives. On note aussi une tendance à utiliser les schémas de radiothérapie hypofractionnée (administration d'une dose plus élevée par fraction sur une période plus courte). Afin de minimiser les effets tardifs sur la vessie, il faut en premier lieu viser à maintenir dans des limites acceptables les doses reçues par les structures vulnérables à l'irradiation, comme les intestins et la vessie.

Le mécanisme exact par lequel l'irradiation entraîne des dommages à la vessie n'est pas entièrement élucidé, mais on croit qu'il est multifactoriel. Les dommages directs infligés à l'ADN seraient rares, mais on croit que c'est la formation de radicaux libres qui entraînerait des dommages indirects à l'ADN⁴. Des études reposant sur des analyses histologiques ont montré une prolifération accrue de l'urothélium dans les mois suivant la radiothérapie. Les dommages infligés aux jonctions intercellulaires serrées et la perte de la couche normale de polysaccharides amènent une perméabilité accrue pour les bactéries urinaires et les métabolites, ce qui produit des lésions aux tissus sous-jacents¹. Il a été montré que cette altération de la perméabilité de la couche de cellules urothéliales était en partie responsable des changements causés aux stades avancés par la radiothérapie dans les modèles de rats⁵ et on croit qu'elle joue un rôle important dans l'apparition des symptômes urinaires radiques⁶.

Dans les biopsies prélevées immédiatement après la radiothérapie, on note un œdème diffus des muqueuses suivi de l'apparition d'une télangiectasie vasculaire, d'une hémorragie dans les sous-muqueuses et d'une fibrose interstitielle. Une prolifération sous-endothéliale, un œdème et un épaissement de la média peuvent progressivement réduire l'apport sanguin vers l'urothélium, entraînant une endartérite oblitérante qui sera à l'origine d'une ischémie aiguë et chronique³. Ces changements ischémiques et nécrotiques entraîneraient une revascularisation par la formation de fragiles vaisseaux superficiels qu'on croit à l'origine des saignements accompagnant la cystite radique⁴.

Les séjours à l'hôpital pour le traitement d'une CHR peuvent être longs et coûteux. Selon une étude rétrospective récente ayant évalué 1 111 patients admis à l'hôpital en

raison d'une CHR en 2013, le coût médian associé à chaque cas admis était de 7 157 \$ US. Ce chiffre passait à 11 100 \$ dans le cas des patients dont l'hématurie était suffisamment grave pour justifier une évaluation ou un traitement endoscopique⁷. De multiples études ont montré l'effet significatif que la nature prolongée et récurrente de la CHR peut avoir sur la qualité de vie des patients selon les échelles d'auto-évaluation⁸. Il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon de traiter la CHR, et des sondages menés auprès d'urologues en exercice ont montré un manque de familiarité avec les options thérapeutiques à leur disposition⁹.

Classifications

La classification de l'OERTC/RTOG (Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer/Radiation Therapy Oncology Group) des effets tardifs de la radiothérapie est couramment utilisée pour l'établissement du grade de la CHR (tableau 1)¹⁰. Elle décrit un ensemble de critères cliniques et cystoscopiques pour la déclaration des effets radiques tardifs. L'échelle LEBT (pour Late Effects of Normal Tissues)/SOMA a également été élaborée pour classer les effets de la radiothérapie et repose sur une combinaison plus complexe de facteurs analytiques, subjectifs, objectifs et liés à la prise en charge¹¹. Une initiative plus récente visant à remplacer ces systèmes de classification par une terminologie commune a mené à l'élaboration des Critères communs de terminologie pour les effets indésirables, un lexique uniforme pour la description des effets indésirables liés au cancer¹².

Prise en charge initiale

Diagnostic et évaluation initiale

Avant de poser un diagnostic de CHR, il faut procéder à une évaluation complète des patients présentant une hématurie radique afin d'écartier toute cause secondaire. Dans une étude examinant l'évaluation cystoscopique de 185 hommes ayant reçu une curiethérapie pour traiter un cancer de la prostate et qui présentaient une hématurie macroscopique ou microscopique ou une infection persistante des voies urinaires inférieures, on a observé une nouvelle tumeur vési-

Tableau 1. Classification de la cystite hémorragique radique

Classification de l'OERTC/RTOG

1	2	3	4	5
Légère atrophie épithéliale; télangiectasie mineure; hématurie microscopique	Télangiectasie généralisée, mictions modérément fréquentes, hématurie macroscopique	Mictions très fréquentes et dysurie, télangiectasie généralisée (souvent avec pétéchie), hématurie fréquente avec diminution de la capacité vésicale	Nécrose/vessie contractée, cystite hémorragique grave	Décès causé directement par la cystite hémorragique

OERTC : Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

cale chez 9,6 % des patients, et une cystite radique chez 7 % des patients¹³. La majorité de ces patients symptomatiques après curiethérapie ont obtenu un résultat normal à la cystoscopie (63,8 %), mais chez un nombre significatif sur le plan clinique, une cause était observable. L'évaluation doit commencer par une anamnèse détaillée caractérisant les symptômes et confirmant les antécédents et le plan de traitement par radiothérapie du patient. Des examens physiques, y compris un examen abdominal et pelvien afin de vérifier la présence d'autres causes des saignements, doivent être inclus. Il faut également procéder à des analyses de laboratoire, notamment une formule sanguine complète, des tests de coagulation, une mesure de la créatinine sérique, des analyses d'urine, une culture d'urine et une cytologie. Comme dans tout cas d'hématurie avec risque élevé de cancer, tous les patients doivent subir une épreuve d'imagerie axiale, de préférence par uro-TDM afin de vérifier la présence de sources de saignement dans les voies urinaires supérieures, et une évaluation cystoscopique et des biopsies des lésions évoquant un cancer. Les symptômes légers pourront disparaître avec une irrigation vésicale continue par solution saline, et cette intervention doit être utilisée en premier lieu chez tous les patients atteints d'hématurie associée à la formation de caillots ou une rétention urinaire.

Recommandation : L'évaluation d'un patient qui rapporte une hématurie radique doit permettre de confirmer ou d'exclure la présence d'autres facteurs pathologiques pouvant expliquer en tout ou en partie les symptômes du patient (grade 4C).

Évaluation cystoscopique

Une cystoscopie peut jouer un rôle diagnostique et thérapeutique chez les patients atteints d'une CHR d'apparition nouvelle ou soupçonnée. L'apparition d'un érythème diffus ou d'une télangiectasie avec ou sans ulcération peut aider à confirmer le diagnostic. Pendant la cystoscopie, la fulguration des lésions vasculaires soupçonnées peut permettre la maîtrise de l'hématurie. Dans une série de cas évaluant l'efficacité de la cystoscopie et de la fulguration pour la maîtrise de l'hématurie chez des patients présentant des symptômes causés par une radiothérapie ou une chimiothérapie, 61 % (20/33) des patients ont obtenu la résolution des symptômes après le traitement endoscopique initial¹⁴. Seulement 36 % (4/11) des patients qui avaient des symptômes réfractaires ont répondu à une seconde cystoscopie et une seconde fulguration.

De multiples petites études de cas ont évalué des traitements de rechange à la fulguration (traitement au laser Greenlight ou au laser à KTP et électrocoagulation par plasma d'argon)¹⁵⁻¹⁷. Toutes ces séries rapportent que le traitement au laser était bien toléré et avait un effet bénéfique. À l'avenir, ces techniques pourraient jouer un rôle plus important dans

le traitement de la CHR; cela dit, tant que des études de plus grande envergure n'auront pas confirmé leur innocuité et leur efficacité, ces techniques demeureront expérimentales. D'autres études ont examiné l'instillation intravésicale d'une matrice gélatineuse hémostatique (*Floseal*) chez six patients; ce traitement s'est révélé bénéfique¹⁵⁻¹⁷. On a fait l'essai de la colle de fibrine dans le traitement de patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien que le traitement ait permis de réduire l'hématurie¹⁸, il doit faire l'objet d'études dans une population atteinte de CHR au-delà de ces études de cas individuelles¹⁹.

Recommandation : Tous les patients atteints d'hématurie doivent subir au moins une cystoscopie initiale avec ou sans fulguration des lésions suspectes et une biopsie de toute lésion évoquant un cancer à des fins de diagnostic et de traitement (Grade 3C). Le traitement au laser et l'administration endoscopique d'agents hémostatiques peuvent jouer un rôle dans la prise en charge initiale de la CHR, mais nous ne disposons pas de suffisamment de données pour évaluer leur efficacité et leur innocuité; un suivi à long terme est requis avant que toute recommandation ne puisse être formulée (grade 3D).

Hématurie persistante ou récurrente d'importance clinique

Agents intravésicaux

Irrigation d'alun

Les sels d'alun administrés par voie intravésicale, qui agissent comme agent astringent, exercent leurs effets par la précipitation de protéines, ce qui entraîne une diminution de la perméabilité capillaire, la contraction de l'espace intercellulaire, la vasoconstriction et le durcissement de l'endothélium capillaire²⁰. Ce traitement est habituellement administré sous forme de sels d'alun à 1 % mélangés à de l'eau stérile, irrigués dans la vessie à raison de 250 à 300 mL par heure, sur une durée déterminée par le clinicien traitant. Idéalement, la vessie doit être irriguée jusqu'à l'élimination des caillots avant l'instauration du traitement. Des études de cas ont montré l'efficacité et la tolérabilité des sels d'alun instillés par voie intravésicale pour le traitement d'hémorragies réfractaires de la vessie de causes et de tableaux cliniques variés^{21,22}. Les effets secondaires courants sont des spasmes vésicaux, une gêne suprapubienne et la formation de caillots dans le cathéter en raison de la formation de précipités. Des études de cas individuelles ont signalé un risque d'effets toxiques liés à l'aluminium chez des sujets atteints d'insuffisance rénale²³.

La plus récente et la plus grande étude de cas a signalé le recours à une instillation de sels d'alun chez 40 patients (dont 38 avaient reçu une radiothérapie) ayant des symptô-

mes de cystite hémorragique²⁴; on a noté une atténuation des symptômes chez 60 % de ces patients, qui n'ont plus requis de traitement jusqu'à leur congé de l'hôpital. Le traitement était bien toléré, et 90 % des patients ont pu recevoir leur traitement tel que prescrit. Deux patients ont dû abandonner le traitement en raison d'une incapacité à tolérer les spasmes vésicaux, et deux autres, en raison d'un niveau altéré de conscience. Dans l'ensemble, 35 % des patients ont présenté des spasmes vésicaux. Des hausses asymptomatiques des taux sériques d'aluminium ont été décelées chez un patient, hausses qui se sont résorbées à l'arrêt du traitement. Après un suivi médian de 16,5 mois, seulement 32 % des patients n'avaient plus besoin de traitement, ce qui remet en question la durabilité du traitement.

Recommandation : L'irrigation de sels d'alun est un traitement commode et facile à administrer en présence de CHR, avec un début d'action comparativement rapide et qui est généralement bien toléré. Il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de son utilisation chez des patients ayant une fonction rénale réduite (grade 3C).

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) est un mucopolysaccharide dont on croit que l'effet thérapeutique bénéfique est médié par la réparation de la couche normale de glycosaminoglycane de la vessie lorsqu'il est appliqué sous forme d'instillations intravésicales. On a montré que l'irradiation entraîne des lésions dans cette couche protectrice, amenant des altérations inflammatoires chroniques et un retard ou une absence de guérison des cellules urothéliales²⁵. Son emploi comme agent intravésical est bien étudié dans le traitement de la cystite interstitielle et du syndrome de la vessie douloureuse, contre lesquels il a été récemment recommandé comme option thérapeutique dans le guide de pratique de l'Association des urologues du Canada portant sur ce sujet²⁶.

Dans un des rares essais à répartition aléatoire comparant des modalités thérapeutiques de la CHR, 36 patients ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement intravésical par AH ou une oxygénothérapie hyperbare (OTH)²⁷. Dans le groupe traité par AH, les patients ont reçu le traitement intravésical une fois par semaine pendant un mois, puis une fois par mois pendant deux mois. Les patients du groupe sous OTH ont reçu des traitements quotidiens pendant 30 jours. Une évaluation de suivi des symptômes a eu lieu 6, 12 et 18 mois après le traitement. Une résolution complète de l'hématurie a été notée chez 88 %, 75 % et 50 % des patients traités par AH, respectivement, à ces intervalles, contre 75 %, 50 %, et 45 % des patients traités par OHT. La différence n'était pas statistiquement significative à aucun de ces intervalles, et les auteurs ont conclu que le traitement par AH était au moins aussi efficace que l'OTH dans le traitement de l'hématurie.

Une étude d'observation prospective menée auprès de 20 patients subissant une instillation intravésicale d'AH a comparé les grades de cystite radique, y compris l'hématurie, selon la classification de l'OERTC/ROTG (échelle de 1 à 5) avant le traitement et trois mois après la fin des six instillations prévues²⁸. Les scores moyens de cystite radique avant et après l'instillation d'AH étaient de 2,70 et 1,45, respectivement ($p < 0,01$), et seuls des effets secondaires mineurs ont été décrits. Il est à noter qu'aucun patient présentant des effets toxiques de grade 4 ou 5, considérés comme des symptômes graves, n'a été inclus dans l'étude. À part l'hématurie, les données récentes recueillies de façon prospective portent à croire que le traitement intravésical par AH associé au sulfate de chondroïtine (une autre glycosaminoglycane) entraîne une atténuation cliniquement significative des SBAU et des symptômes radiques incommodants. Dans une étude publiée par Gacci *et al.*²⁹, on a montré que 80 patients ayant subi une radiothérapie et présentant des SBAU d'apparition récente ou s'aggravant présentaient une réduction statistiquement significative de l'impériosité ou de la fréquence mictionnelle, de la nycturie et des douleurs à la vessie, telles que mesurées par les patients après un traitement intravésical par AH et sulfate de chondroïtine. **Recommandation : Le traitement intravésical par AH peut atténuer les symptômes de CHR et peut produire des bienfaits supplémentaires chez les patients présentant d'importants SBAU. Son lent début d'action et le manque d'études auprès de patients atteints d'hématurie grave peuvent limiter son utilité dans les cas aigus ou chez les patients hospitalisés (grade 3C).**

Autres agents intravésicaux

Il a été montré que l'instillation intravésicale d'acide epsilon aminocaproïque (EACA), un antifibrinolytique, avait atténué l'hématurie chez 34 patients dans une série de 37 cas d'hématurie vésicale réfractaire, dont la plupart présentaient une cystite radique ou induite par cyclophosphamide; cela dit, ce type d'étude n'a pas été répété depuis sa publication en 1992³⁰. Dans de plus petites séries de cas, des instillations intravésicales de prostaglandines se sont révélées efficaces dans le traitement de la cystite hémorragique secondaire au traitement par cyclophosphamide, mais on n'a mené aucune étude de grande envergure pouvant laisser croire à l'efficacité de ce traitement dans le cas de la CHR³¹. On a aussi fait l'essai d'instillations de nitrate d'argent, mais ces dernières se sont révélées sans efficacité dans la maîtrise de la CHR³². **Recommandation : Plusieurs options de traitement intravésical ont été testées dans des séries de cas limitées, mais elles doivent être répétées. De plus, une évaluation propre à chaque étiologie et des données comparatives sont requises avant que ces options ne puissent faire l'objet de recommandations officielles (grade 3D).**

Agents par voie générale

Oxygénothérapie hyperbare (OTH)

L'irradiation dirigée vers la vessie entraîne une endartérite oblitérante des vaisseaux sanguins, amenant une hypoxie cellulaire, une ischémie vésicale et une fibrose. Ces effets peuvent entraîner une fragilité des vaisseaux sanguins superficiels susceptible de causer des saignements récurrents³. Les patients qui subissent une OTH inhalent de l'oxygène pur à 100 % à des pressions de 1,4 à 3,0 ATM, favorisant une hyperoxygénation des tissus. L'hyperoxie entraîne une néo-vascularisation primaire, la croissance secondaire de tissus de granulation sains et une vasoconstriction à court terme qui peut aider à maîtriser les saignements actifs³³.

L'OTH est l'option de traitement la plus étudiée contre la CHR. Une revue de la portée avec méta-analyse évaluant l'effet de ce traitement sur la disparition de l'hématurie a été récemment publiée. Elle inclut un essai contrôlé avec répartition aléatoire de petite envergure, deux essais prospectifs et 11 études de cas rétrospectives³⁴. Cette méta-analyse compte 602 patients qui ont été suivis pendant au moins un an. On a noté une réponse partielle ou complète chez 84 % des patients (intervalle de confiance [IC] : 76–91) dans l'analyse des données regroupées. Les complications les plus fréquentes ont été le barotraumatisme et une otite barotraumatique chez 6 % des participants. Des troubles du champ visuel ont été notés chez 1 % des participants.

Certaines séries de cas ont des données de suivi couvrant jusqu'à une décennie après le traitement et semblent indiquer qu'un traitement efficace par OTH peut amener une réponse durable. Une étude a suivi 32 de ses participants pendant 11,6 ans en moyenne et a noté que le taux de disparition de l'hématurie macroscopique était de 81 %³⁵. Une étude de cas de plus petite envergure corrobore ce taux, 12 de ses 13 participants n'ayant présenté aucune hématurie dans les 10 ans suivant le traitement³⁶. Récemment, des auteurs ont cherché à décrire leur expérience avec l'OTH comme traitement primaire dans des cas graves de CHR. Dans une étude, 38 patients atteints d'hématurie de grade IV selon les critères de l'OERTC et ayant besoin de transfusions ont reçu une OTH en monothérapie de première intention³⁷. Après 33 traitements en moyenne, une résolution complète de l'hématurie a été notée chez 87 % des patients. En raison de l'absence de données à long terme, il n'est pas possible d'évaluer la durabilité du traitement.

Recommandation : De nombreuses études ont montré que l'OTH est sûre et efficace et doit être envisagée parmi les premières options thérapeutiques contre la CHR chez les patients chez qui la cystoscopie jumelée à une fulguration n'a pas été efficace. En raison de ses exigences importantes en matière de ressources et d'expertise, l'emploi de l'OTH pourrait être limité, en fonction de l'accès et de la disponibilité (grade 3C).

Polysulfate de pentosan sodique

Le polysulfate de pentosan sodique (PPS) est un polysaccharide semi-synthétique en préparation pour administration orale qui agit comme une glycosaminoglycane synthétique. Il adhère à la muqueuse de la vessie, où il enrichit la couche de glycosaminoglycane endogène selon un mode d'action similaire au traitement intravésical par AH. On a déjà montré que cet agent était efficace dans le traitement de la cystite interstitielle³⁸. L'étude de plus grande envergure ayant évalué son efficacité dans le traitement de l'hématurie secondaire à une radiothérapie a suivi 60 patients consécutifs qui ont été traités par 100 mg de PPS par voie orale trois fois par jour³⁹. On a noté une disparition complète de l'hématurie chez 10 patients, et une résolution partielle chez 21 patients. Cela dit, l'applicabilité de l'étude était limitée par le grand nombre de participants ayant été perdus au suivi ou qui sont décédés pendant l'étude de causes non liées à l'hématurie. Deux autres petites études de cas ont également montré les bienfaits du PPS par voie orale^{40,41}. Son utilité a été évaluée surtout en fonction de son innocuité, sa tolérabilité et sa facilité d'administration; néanmoins, on a observé que son début d'action était de 1 à 8 semaines, ce qui limite son usage dans les cas aigus. Une récente étude de cas semble pointer vers un risque de maculopathie pigmentaire associée à un usage à long terme du PPS (sur une durée médiane de 186 mois)⁴².

Recommandation : Plusieurs études de cas ont montré une réduction potentielle de l'hématurie avec un traitement par PPS chez des patients atteints de CHR. Ce traitement est sûr et généralement bien toléré, mais son lent début d'action pourrait limiter son utilité dans le traitement de la CHR aiguë ou grave (grade 3C).

Options expérimentales

Le WF10, un régulateur des macrophages administré par voie intraveineuse, a produit des résultats prometteurs dans le traitement et la réduction des récurrences de CHR dans deux études menées au même centre^{43,44}, mais il n'est pas offert sur le marché canadien.

Deux petites études de cas ont exploré l'utilisation d'œstrogènes dans le traitement de la cystite hémorragique de causes diverses^{45,46}. Même si ces deux études ont montré une réduction de l'hématurie, des études de plus grande envergure sont requises avant qu'on puisse formuler des recommandations basées sur son efficacité et son innocuité.

Il existe des données conflictuelles pouvant pointer vers un rôle du jus de canneberge dans la prévention des symptômes urinaires aigus chez les patients subissant une radiothérapie pelvienne; cela dit, aucune donnée n'indique que le jus de canneberge joue un rôle dans la prise en charge de la CHR lorsque celle-ci apparaît tardivement⁴⁷⁻⁴⁹.

De plus en plus de données portent sur l'usage de l'acide tranexamique dans la maîtrise de l'hémorragie de causes diverses. Son emploi a déjà été suggéré dans la prise en charge de la CHR⁵⁰. Un essai contrôlé avec répartition aléatoire a récemment évalué l'emploi de l'acide tranexamique par voie intraveineuse dans la maîtrise de cas aigus d'hématurie de causes diverses. Cet essai a observé une réduction de la durée de l'irrigation vésicale continue requise pour amener la disparition de l'hématurie; cela dit, on n'a noté aucune différence significative en matière de perte sanguine ou de taux de transfusion dans le groupe de traitement⁵¹. D'autres études pourront montrer un bienfait de l'acide tranexamique chez les patients atteints de CHR, mais à l'heure actuelle, nous ne disposons pas de suffisamment de données pour appuyer cette option.

Recommandation : Plusieurs agents par voie générale ont été utilisés dans des situations expérimentales de petite envergure pour le traitement de la CHR. Jusqu'à ce que d'autres études soient menées, aucune recommandation officielle ne peut être formulée concernant leur usage (grade 3D).

Hématurie réfractaire et menaçant le pronostic vital

Embolisation transartérielle

Des percées en radiologie interventionnelle ont permis l'usage d'embolisations transartérielles précises sélectives et supersélectives offrant aux cliniciens des solutions de rechange aux interventions chirurgicales plus radicales chez les patients atteints d'hématurie persistante ou menaçant le pronostic vital. L'avantage de l'embolisation transartérielle (ETA) repose sur son innocuité et sa tolérabilité en comparaison avec des interventions chirurgicales plus agressives chez les patients frêles et âgés, qui représentent une partie importante des patients atteints de CHR. Cela dit, ces interventions ne sont pas sans risque et sans effet secondaire.

Malheureusement, bon nombre des études sur l'ETA dans le traitement de l'hématurie incluent des cas de saignements des voies urinaires de causes diverses et ne font pas la distinction entre les pertes sanguines provenant de la vessie ou de la prostate. Dans une série de 44 cas examinant le rôle de l'embolisation transartérielle dans la prise en charge des saignements liés à une hématurie réfractaire d'origine cancéreuse, Liguori *et al.* ont noté que la majorité des patients (82 %) présentaient une résolution initiale de l'hématurie⁵². La capacité d'effectuer une ETA sélective et supersélective a réduit le risque d'effets secondaires de nature ischémique. Des études antérieures ont montré des effets secondaires liés à l'ischémie chez jusqu'à 65 % des patients subissant une embolisation de l'artère iliaque interne⁵³. Dans la plupart des cas, l'effet secondaire noté était un syndrome post-embolisation transitoire, mais on a aussi observé des complica-

tions plus graves, comme une nécrose vésicale, et dans de rares cas, un syndrome de Brown-Sequard. Des séries de cas modernes comparables publiées au cours de la dernière décennie présentent des taux de complications mineures et se résorbant spontanément de 9 à 31 %, avec un taux de succès technique de 88 à 100 %^{54,55}.

Recommandation : L'ETA est une option viable pour la maîtrise de la CHR chez les patients chez qui des méthodes moins effractives n'ont pas été fructueuses. Il faut accorder la préférence à l'embolisation sélective ou supersélective lorsqu'elle est offerte afin de diminuer les effets secondaires potentiels (grade 3C).

Formaline

On a décrit pour la première fois l'usage de la formaline intravésicale dans le traitement des hémorragies vésicales à la fin des années 60, et cet agent a été rapidement évalué dans une cohorte atteinte de CHR. Le mode d'action avancé repose sur une occlusion des capillaires et la fixation des protéines dans l'urothélium⁵⁶. L'administration étant douloureuse, l'agent doit être administré en salle d'opération sous anesthésie générale ou rachidienne. Son début d'action rapide est certes intéressant, mais son usage demeure quelque peu controversé en raison de son taux élevé de morbidité, qui semble proportionnel à la concentration de formaline utilisée³.

La plus grande revue de l'efficacité d'une instillation de formaline pour traiter une cystite hémorragique de causes variées est une revue systématique d'études de cas rétrospectives publiée en 1989⁵⁷. L'article incluait 235 patients stratifiés en trois groupes en fonction de la concentration de formaline instillée (10 % vs 3 à 6 % vs 1 à 2 %). Les taux de réponse complète étaient respectivement de 88 %, 78 % et 71 %. Un des bienfaits des instillations de formaline était une réponse complète habituellement obtenue moins de 48 heures après une seule instillation. Les complications majeures étaient habituellement associées au reflux du produit dans les voies urinaires supérieures, et consistaient en une sténose urétérale et une obstruction de la jonction urétéropelvienne et de la jonction urétrovésicale nécessitant une dérivation urinaire, une diminution de la capacité vésicale et des fistules vésicales. Les taux de mortalité liés aux instillations de formaline à 10 % et à 4–6 % étaient de 5,7 % et 2,2 %, respectivement. Aucun décès n'a été noté chez les 21 patients traités avec la concentration de 1 à 2 %.

Plusieurs autres études ont noté que la formaline était associée à un taux élevé d'efficacité, mais aussi à des complications potentiellement graves. Dans une étude menée auprès de 35 patientes atteintes de CHR après une radiothérapie cervicale, on a noté que 89 % des patientes avaient présenté une réponse complète après une seule instillation; toutefois, 31 % des patientes avaient présenté des compli-

cations majeures⁵⁸. Une étude récente a suivi 8 patients qui avaient reçu des instillations de formaline après échec de traitements moins effrectifs. Dans cette étude, chaque patient avait subi un cystogramme préopératoire afin de vérifier la présence d'une perforation ou d'un reflux vésico-urétéral; si on soupçonnait la présence d'un tel reflux, des cathéters de Fogarty étaient utilisés pour obstruer l'uretère⁵⁶. La concentration de formaline allait de 1 à 4 % et le temps d'exposition était limité à 10 à 15 minutes. Le taux de disparition complète était de 75 %, et un seul patient a présenté des complications majeures nécessitant son admission en unité de soins intensifs. Une description détaillée de l'intervention est offerte dans l'article, pour les cliniciens qui ne connaissent pas bien cette option thérapeutique.

On a proposé des variations de l'intervention afin de réduire la morbidité associée aux instillations de formaline; ces variations allaient d'une réduction de la concentration de formaline à des méthodes d'administration différentes. Une petite étude prospective a comparé l'instillation intravésicale de formaline à 4 % chez 11 patients à l'implantation par voie endoscopique de tampons imbibés de formaline⁵⁹. Les taux d'efficacité étaient similaires (82 % et 75 %, respectivement), mais le groupe ayant reçu l'instillation intravésicale a présenté quatre complications majeures, alors que le groupe ayant reçu les tampons n'a présenté que des effets secondaires mineurs. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives, et bien qu'une méthodologie comparable ait été décrite dans deux études de cas individuelles^{60,61}, un suivi dans des études prospectives ou de plus grande envergure est nécessaire.

Recommandation : En raison de la morbidité importante associée à cette intervention, les instillations de formaline ne doivent être utilisées que chez les patients qui ont connu un échec thérapeutique avec des méthodes moins effractivites. Si ce traitement est requis, il faut déployer tous les efforts pour prévenir tout reflux dans les voies urinaires supérieures, et il faut surveiller attentivement l'apparition d'effets secondaires chez le patient (grade 3C).

Cystectomie et dérivation urinaire

Malheureusement, un petit pourcentage de patients présenteront une cystite hémorragique menaçant le pronostic vital qui sera réfractaire aux traitements conservateurs et non chirurgicaux. Ces patients peuvent être traités avec succès par dérivation urinaire et cystectomie. Il faut cependant savoir que le taux de morbidité associé à cette intervention est très élevé. Plusieurs études de cas ont examiné le recours à une cystectomie chez des patients chez qui des traitements moins effrectifs avaient échoué. Une série a repéré 21 patients atteints de cystite hémorragique, faisant suite à une radiothérapie dans 17 de ces cas, et qui ont subi une cystectomie⁶². Dans cette série, 42 % des patients ont présenté des complications graves

(définies comme étant de grade III à V selon la classification de Clavien) et le taux de mortalité au 90^e jour était de 16 %. Les résultats de cette étude concordent avec ceux d'une étude de cas de plus grande envergure qui a examiné les issues chirurgicales chez des hommes ayant subi une dérivation urinaire par cystectomie pour traiter divers effets indésirables d'une radiothérapie, notamment une hématurie⁶³. Dans cette série, 36 % des patients ont présenté des complications de grade III ou plus selon la classification de Clavien, dont 15 % qui ont eu besoin d'une seconde intervention chirurgicale, et 4,5 % des patients qui sont décédés dans les 90 premiers jours suivant l'intervention. Ces taux de complications excèdent les taux chez les patients ayant subi une cystectomie radicale pour traiter un cancer de la vessie. Selon les deux auteurs, la différence s'explique par le fait que de procéder à cette intervention dans une région corporelle irradiée exacerberait la fragilité initiale des patients et les affections concomitantes notées dans cette population.

De petites études de cas ont évalué le recours à une dérivation urinaire seule chez les patients qui pourraient ne pas tolérer une cystectomie, soit par urétérostomie cutanée⁶⁴, soit par implantation bilatérale de tubes de néphrostomie⁶⁵. Même si les deux études sont d'envergure plutôt petite, elles ont montré qu'une dérivation urinaire seule pouvait atténuer l'hématurie; cette méthode peut être une solution de rechange bénéfique chez les patients pour qui une cystectomie n'est pas une option viable. La prudence est de mise, car le suivi à long terme de patients ayant subi une dérivation urinaire sans cystectomie pour traiter des affections non cancéreuses a fait ressortir des taux élevés de complications dans la vessie restante⁶⁶.

Recommandation : La dérivation urinaire avec ou sans cystectomie pour traiter une CHR doit être réservée aux patients qui ont connu un échec thérapeutique, et cliniciens et patients doivent être informés des taux élevés de morbidité et de mortalité liés à l'intervention avant d'aller de l'avant (Grade 3C).

Discussion

Séquençage des traitements

On note une absence de consensus quant à la supériorité d'un traitement de la CHR par rapport aux autres, et aucune donnée probante comparative pouvant pointer vers une telle supériorité. Le manque de données de haute qualité limite la capacité des auteurs des études antérieures de conclure de façon définitive quant à l'ordre des traitements à suivre dans les cas réfractaires. Plusieurs tentatives ont été menées afin de produire des algorithmes de traitement; le consensus général est que les traitements devraient être offerts en ordre croissant d'effractivité⁶⁷⁻⁷¹.

Le présent rapport vise à fournir une démarche par étapes de prise en charge de la cystite radique. Étant donné la grande variété des tableaux cliniques de la CHR, un algorithme de traitement linéaire ne suffirait pas à fournir des suggestions de traitement appropriées en fonction de l'intensité et de la gravité des symptômes. Nous avons donc choisi de diviser les traitements en trois groupes en fonction de la gravité du tableau clinique et de la morbidité associée aux options thérapeutiques (figure 1). La première partie représente la prise en charge initiale, et offre des suggestions d'examen et de traitements de soutien. Cette partie présente les examens à faire au départ afin d'écartier les autres causes pouvant expliquer ou exacerber la cystite hémorragique. Les facteurs sous-jacents pouvant être corrigés, comme une infection, une tumeur ou une coagulopathie, doivent être traités s'il est cliniquement possible de le faire.

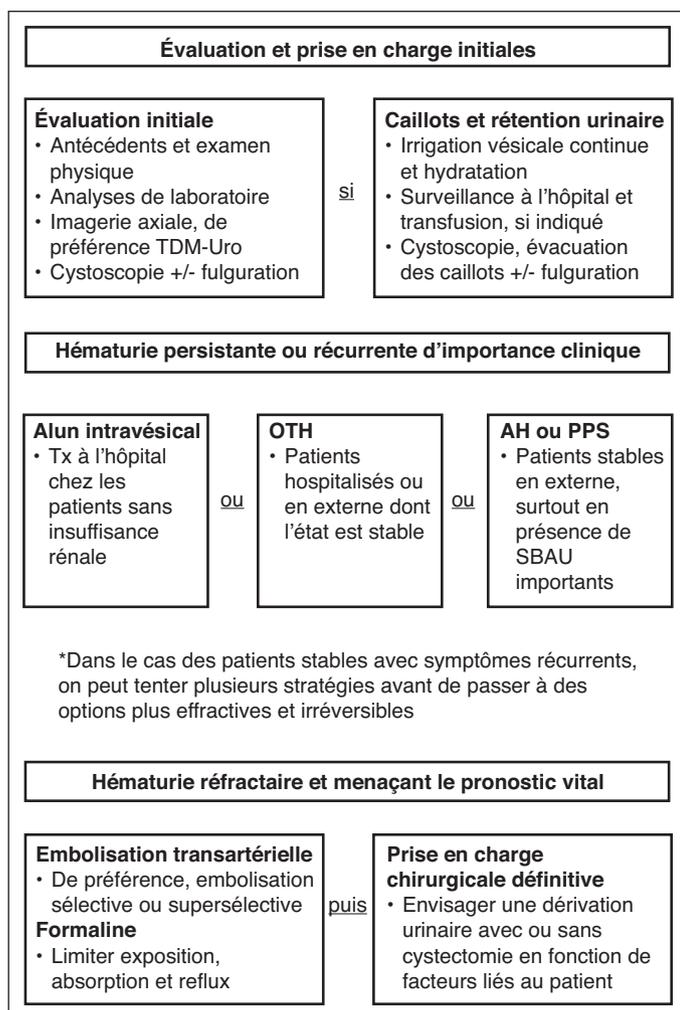


Fig. 1. Traitements recommandés. AH : acide hyaluronique; OTH : oxygénothérapie hyperbare; PPS : polysulfate de pentosan sodique; SBAU : symptômes du bas appareil urinaire; TDM-Uro : tomographie par ordinateur et urogramme; Tx : traitement.

La deuxième partie, qui concerne les patients atteints d'hématurie persistante ou récurrente d'importance clinique, peut s'appliquer aux patients qui ont eu besoin d'une irrigation vésicale continue ou d'une irrigation suivie d'une évacuation de caillots pendant un séjour à l'hôpital et dont l'hématurie n'a pas disparu, mais reconnaît également qu'il existe de nombreux patients qui sont atteints d'une hématurie récurrente d'importance clinique et qui pourraient bénéficier d'un traitement en ambulatoire. Par « importance clinique », on fait référence ici à toute hématurie macroscopique entraînant un fardeau marqué sur les patients ou qui affecte négativement leur vie quotidienne. Les traitements recommandés pour les patients de ce groupe se sont révélés efficaces, sans danger et bien tolérés par la majorité des patients. Les quatre options de traitement recommandées ici ont été sélectionnées parce que leurs résultats ont été répliqués dans plusieurs centres, qu'elles sont offertes sur le marché au Canada et ont été approuvées et éprouvées dans le traitement de pathologies comparables. À mesure que d'autres études sont menées sur la cystite radique, nous serons peut-être en mesure d'ajouter des options thérapeutiques à ce groupe. L'OTH est indiquée ici à titre de traitement initial afin de refléter le corpus croissant de données indiquant qu'il s'agit d'un traitement efficace et sûr de la CHR, y compris dans les cas présentant des effets toxiques de grade élevé. Au sein de ce groupe, un clinicien pourra baser sa décision sur le début d'action, car seule l'irrigation de sels d'alun est associée à une atténuation des symptômes dans les quelques jours suivant son instauration. L'AH et le PPS traitent tous deux les symptômes urinaires associés à la cystite hémorragique, en plus de l'hématurie. La troisième catégorie, « Hématurie réfractaire et menaçant le pronostic vital », inclut des patients qui ont reçu des traitements des groupes 1 et 2, mais qui ont connu un échec, et qui continuent de présenter une hématurie symptomatique menaçant leur pronostic vital et leur bien-être. Chez ces patients, les options thérapeutiques ont habituellement un début d'action rapide et se sont révélées efficaces, mais peuvent être associées à un taux significatif de morbidité. Des interventions moins effractives, comme une embolisation ou une instillation de formaline, doivent être tentées avant le recours à une intervention chirurgicale. Autrefois considérée comme un pilier du traitement, et maintes fois recommandée dans de nombreux algorithmes de traitement antérieurs, l'instillation de formaline doit être utilisée avec prudence, particulièrement en ce qui concerne le temps d'exposition, en utilisant la concentration la plus faible requise, et en empêchant toute absorption ou tout reflux dans les voies urinaires supérieures. Cliniciens et patients doivent être informés du risque élevé associé à la cystectomie après une radiothérapie avant que l'on procède à l'intervention. Chez les patients à qui une cystectomie ne convient pas, ou dont l'espérance de vie est limitée, une dérivation urinaire temporaire par l'emploi de

tubes percutanés de néphrostomie ou par urétérostomies cutanées peut être une solution de rechange.

Conclusion

La CHR demeure une affection difficile à traiter qui se manifeste souvent chez des patients frêles et vulnérables. Dans ce rapport, nous avons présenté une démarche générale et des suggestions pour sa prise en charge, ainsi qu'un survol des principales études appuyant des traitements précis. Ces lignes directrices devraient toujours être placées dans le contexte du tableau clinique du patient, et peuvent continuer d'évoluer, à mesure que d'autres données viendront s'ajouter au corpus existant.

Conflits d'intérêts : Le Dr Saad déclare avoir reçu des subventions couvrant des dépenses personnelles et des frais de recherche de la part d'Amgen Inc., Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi. Le Dr Lukka est conférencier pour le compte d'Astellas; il a reçu des subventions et honoraires de la part d'Abbvie, Actavis, Amgen, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Sanofi et Tersera; il détient des actions et options de Vertex Pharmaceutical; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Bayer et Janssen. Le Dr Kapoor a agi à titre de conseiller pour Amgen, Astellas, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer et Sanofi, et a participé à des essais cliniques appuyés par ces compagnies. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers en lien avec le présent rapport.

Ce rapport a été révisé par un comité de lecture.

Références

- Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1257-80. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00431-J](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00431-J)
- Levenback CE, Eifel PJ, Burke TW, et al. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage 1B cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55:206-10. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1278>
- McAchan SE, Rackley RR (2008). Hemorrhagic and Radiation Cystitis. In: Potts J.M. (eds) Genitourinary Pain And Inflammation. Current Clinical Urology. Humana Press, pp 351-66. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-126-4_24
- Cohn J, Richards K, Steinberg G. The Management of Radiation Cystitis. In E. Ehrenpreis, R. Marsh, & W. Small (Eds.), Radiation Therapy for Pelvic Malignancy and its consequences. New York, NY: Springer (2015). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2217-8_14
- Jaal J, Dorr W. Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. *Radiother Oncol* 2006;80:250-6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.07.015>
- Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynecological chronic pelvic pain. *BJU Int* 2011; 107:370-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09843.x>
- Kiechle JE, Kim SP, Yu JB, et al. Economic burden associated with hospitalization for radiation cystitis: Results from a statewide inpatient database. *Urol Pract* 2016; 3:437-42. <https://doi.org/10.1016/j.upr.2015.10.007>
- Droupy S. The therapeutic approach to different forms of cystitis: Impact on public health. *Urologia* 2017;84:8-15. <https://doi.org/10.5301/uj.5000262>
- Bahl A. Current management and proposal for guidance of radiation cystitis (RC): Results of a British Uro-oncology Group (BUG) survey. Paper presented at the ASCO: Genitourinary Cancers Symposium, Orlando, FL, 2013. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.297
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-5. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
- Anacak A, Yalman D, Özaran Z, et al. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: The comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2001; 50:1107-12. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01527-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01527-9)
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Published Nov. 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed Dec. 4, 2018.
- Leapman MS, Stock RG, Stone NN, et al. Findings at cystoscopy performed for cause after prostate brachytherapy. *Urology* 2014;83:1350-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.01.031>
- Kaplan JR, Wolf JS Jr. Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 2009;181:641-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.037>
- Margreiter M, Sharma V, Schauer I, et al. Intravesical hemostatic gelatin matrix instillation in the management of intractable hematuria. *Urology* 2013;82:724-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.06.003>
- Talab SS, McDougal WS, Wu CL, et al. Mucosa-sparing, KTP laser coagulation of submucosal telangiectatic vessels in patients with radiation-induced cystitis: A novel approach. *Urology* 2014;84:478-83. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.03.029>
- Wines MP, Lynch WD. A new minimally invasive technique for treating radiation cystitis: The argon-beam coagulator. *BJU Int* 2006;98:610-2. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06293.x>
- Tirindelli MC, Flammia GP, Bove P, et al. Fibrin glue therapy for severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1612-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.018>
- Ouwenga M, Langston M, Campbell S. Use of fibrin sealant in recalcitrant hemorrhagic cystitis. *J Urol* 2004;172:1348. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000137723.38685.ff>
- Choong SKS, Walkden M, Kirby R. The management of intractable hematuria. *BJU Int* 2000;86:951-6. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2000.00900.x>
- Goel AKR, Bhagwat AG, Vaidyanathan S, et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol* 1985;33:956-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)49330-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)49330-X)
- Takashi M, Kondo A, Kato K, et al. Evaluation of intravesical alum irrigation for massive bladder hemorrhage. *Urol Int* 1988;43:286-8. <https://doi.org/10.1159/000281356>
- Phelps KR, Naylor K, Brien TP, et al. Encephalopathy after bladder irrigation with alum: Case report and literature review. *Am J Med Sci* 1999;318:181. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40610-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40610-X)
- Westerman ME, Boorjian SA, Linder BJ. Safety and efficacy of intravesical alum for intractable hemorrhagic cystitis: A contemporary evaluation. *Int Braz J Urol* 2016; 42:1144-9. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0588>
- Lazzeri ML, Hurler R, Casale P, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: An update on the evidence. *Ther Adv Urol* 2016;8:91-9. <https://doi.org/10.1177/1756287215621234>
- Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2016;10:E136-55. <https://doi.org/10.5489/auaj.3786>
- Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109:691-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x>
- Vassiliis K, Eftychia MA, Fotineas A, et al. Use of hyaluronic acid (cystistat) for the treatment of late radiation-induced cystitis in patients after prostate irradiation. *J Bioequiv Availab* 2014;6:18-22. <https://doi.org/10.4172/jbb.1000174>
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Bladder instillation therapy with hyaluronic acid and chondroitin sulfate improves symptoms of post-radiation cystitis: Prospective pilot study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:444-9. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.01.016>
- Singh I, Laungani MD. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology* 1992;40:227-9. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(92\)90479-6](https://doi.org/10.1016/0090-4295(92)90479-6)
- Levine LA, Jarrard DF. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprost tromethamine. *J Urol* 1993;149:719-23. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36192-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36192-X)
- Montgomery BD, Boorjian SA, Ziegelmann MJ, et al. Intravesical silver nitrate for refractory hemorrhagic cystitis. *Turk J Urol* 2016;42:197-201. <https://doi.org/10.5152/tud.2016.38445>
- Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 1999;162: 647-54. <https://doi.org/10.1097/00005392-199909010-00002>
- Cardinal J, Slade A, McFarland M, et al. Scoping review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Urol Rep* 2018;19:38. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0790-3>
- Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: A long-term followup study. *Urol Int* 2012;89:208-14. <https://doi.org/10.1159/000338910>

36. Weiss JP, Mattei DM, Neville ED, et al. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;151:1514-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35289-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35289-8)
37. Dellis A, Papatsoris A, Kalentzos V, et al. Hyperbaric oxygen as sole treatment for severe radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int Braz J Urol* 2017;43:489-95. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0451>
38. Hwang P, Auclair B, Beechiner DD, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: A meta-analysis. *Urology* 1997;50:39-43. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00110-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00110-6)
39. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CR. The management of hemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulfate. *BJU Int* 2004;94:845-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05044.x>
40. Hampson SJ, Woodhouse CR. Sodium pentosan polysulfate in the management of haemorrhagic cystitis: Experience with 14 patients. *Eur Urol* 1994;25:40-2. <https://doi.org/10.1159/000475245>
41. Parsons CL. Successful management of radiation cystitis with sodium pentosan polysulfate. *J Urol* 1986;136:813-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)45087-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)45087-7)
42. Pearce WA, Chen R, Jain N. Pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium. *Ophthalmology* 2018;125:1793-1802. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.026>
43. Veerasam V, Boonnuch W, Kakanaporn C. A phase 2 study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis. *Gynecol Oncol* 2006;100:179-84. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.014>
44. Veerasam V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, et al. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: A multicentre, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol* 2004;73:179-85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.05.007>
45. Liu YK, Harty JJ, Steinbock GS, et al. Treatment of radiation or cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. *J Urol* 1990;144:41-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)39361-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)39361-8)
46. Miller J, Burfield GD, Moretti KL. Oral conjugated estrogen therapy for treatment of hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1994;151:1348-50. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35249-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35249-7)
47. Bonetta A, Di Pierro F. Enteric-coated, highly standardized cranberry extract reduces risk of UTIs and urinary symptoms during radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer Manag Res* 2012;4:281-6. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S35342>
48. Cowan CC, Hutchison C, Cole T, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial to determine the effect of cranberry juice on decreasing the incidence of urinary symptoms and urinary tract infections in patients undergoing radiotherapy for cancer of the bladder or cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:e31-8. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.05.009>
49. Hamilton K, Bennett NC, Purdie G, et al. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study. *Support Care Cancer* 2015;23:95-102. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2335-8>
50. Browne C, Davis NF, Mac Craith E, et al. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis. *Adv Urol* 2015;346812.
51. Moharamzadeh P, Ojaghhihaghghi S, Amjadi M, et al. Effect of tranexamic acid on gross hematuria: A pilot randomized clinical trial study. *Am J Emerg Med* 2017; 35:1922-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.012>
52. Liguori G, Amodeo A, Mucelli FP, et al. Intractable hematuria: Long-term results after selective embolization of the internal iliac arteries. *BJU Int* 2010;106:500-3. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09192.x>
53. Pisco JM, Martins JM, Correia MG. Internal iliac artery: Embolization to control hemorrhage from pelvic neoplasms. *Radiology* 1989;172:337-9. <https://doi.org/10.1148/radiology.172.2.2748811>
54. Korkmaz M, Sanal B, Aras B, et al. The short- and long-term effectiveness of transcatheter arterial embolization in patients with intractable hematuria. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:197-201. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.06.020>
55. Loffroy R, Pottecher P, Cherblanc V, et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95:1027-34. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.03.008>
56. Ziegelmann MJ, Boorjian SA, Joyce DD, et al. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: A contemporary cohort. *Can Urol Assoc J* 2017;11:E79-82. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4047>
57. Donahue L, Frank I. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: Analysis of therapy. *J Urol* 1989;141:809-12. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41016-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41016-0)
58. Dewan AKM, Mohan GM, Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42:131-5. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90626-8](https://doi.org/10.1016/0020-7292(93)90626-8)
59. Lojanapiwat B, Sripralakit S, Soonthornphan S, et al. Intravesical formalin instillation with a modified technique for controlling hemorrhage secondary to radiation cystitis. *Asian J Surg* 2002;25:232-5. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60181-0](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60181-0)
60. Haraguchi TY, Takechi Y. [Hemorrhagic radiation cystitis: A transurethral treatment with formalin-soaked pledgets]. *Hinyokika Kyo* 2007;53:585-7.
61. Lowe BA, Stamey TA. Endoscopic topical placement of formalin soaked pledgets to control localized hemorrhage due to radiation cystitis. *J Urol* 1997;158:528-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64527-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64527-0)
62. Linder BJ, Tarrell RF, Boorjian SA. Cystectomy for refractory hemorrhagic cystitis: Contemporary etiology, presentation and outcomes. *J Urol* 2014;192:1687-92. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.030>
63. Bassett MR, Santiago-Lastra Y, Staffel JT, et al. Urinary diversion for severe urinary adverse events of prostate radiation: Results from a multi-institutional study. *J Urol* 2017;197:744-50. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.091>
64. Pomer S, Karcher G, Simon W. Cutaneous ureterostomy as last resort treatment of intractable hemorrhagic cystitis following radiation. *BJU Int* 1983;55:392-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1983.tb03329.x>
65. Zagoria RJ, Hodge RG, Dyer RB, et al. Percutaneous nephrostomy for treatment of intractable hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1993;149:1449-51. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36412-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36412-1)
66. Fazili T, Bhat TR, Masood S, et al. Fate of the leftover bladder after supravascular urinary diversion for benign disease. *J Urol* 2006;176:620-1. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.056>
67. Alesawi AM, El-Hakim A, Zorn KC, et al. Radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8:235-40. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000073>
68. Liem X, Saad F, Delouya G. A practical approach to the management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Drugs* 2015;75:1471-82. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0443-5>
69. Moro JC, Brazão ES Jr, Ricetto CLZ, et al. Fulminating hemorrhagic cystitis: New trends from etiology to treatment. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2015;10:212-21. <https://doi.org/10.1007/s11884-015-0305-8>
70. Smit S, Heyn C. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol* 2010;7:206-14. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.23>
71. Thompson AA, Adamson A, Bahl A, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of chemical- and radiation-induced cystitis. *J Clin Urol* 2013;7:25-35. <https://doi.org/10.1177/2051415813512647>

Correspondance: Dr Anil Kapoor, Département de chirurgie (urologie) et d'oncologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; akapoor@mcmaster.ca