



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 198/18

**CORRÉLATION ANATOMOPATHOLOGIQUE ENTRE LE STADE TUMORAL
DE LA RÉSECTION TRANS-URÉTRALE DE VESSIE ET
DE LA PIÈCE DE CYSTECTOMIE
(à propos de 42 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/10/2018

PAR

Mlle. TAZI Ghita

Née le 03 Décembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur de vessie - Corrélation - Stade - Résection trans-urétrale de vessie
Cystectomie

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... Professeur d'Urologie	PRESIDENT
M. TAZI MOHAMMED FADL..... Professeur agrégé d'Urologie	RAPPORTEUR
M. EL AMMARI JALAL EDDINE..... Professeur agrégé d'Urologie	} JUGES
M. MELLAS SOUFIANE..... Professeur agrégé d'Anatomie	
M. AHSAINI MUSTAPHA..... Professeur assistant d'Urologie	MEMBRE ASSOCIÉ

PLAN

Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	7
Liste des figures	9
Introduction	11
1^{ère} partie : étude théorique	14
I. Rappel anatomique.....	15
A. Rapport de la vessie.....	15
1. Face supérieure	15
2. Faces antéro inférieures	16
3. Base	16
4. Sommet	18
5. Bords latéraux.....	18
6. Bord postérieur	18
7. Col vésical	18
B. Vascularisation de la vessie.....	20
1. Vascularisation artérielle	20
2. Vascularisation veineuse	20
3. Vascularisation lymphatique.....	20
4. Innervation	21
II. Rappel histologique.....	25
III. Anatomopathologie	28
IV. Epidémiologie	39
A. Fréquence.....	39
B. Evolution du taux d'incidence et mortalité.....	39
C. Variations géographiques	40
V. Facteurs de risque	40
VI. Diagnostic positif	43
A. Circonstances de découverte	43
B. Symptômes et signes cliniques.....	43
C. Examen clinique	44
D. Examens complémentaires.....	45
1. Imagerie.....	45
2. Endoscopie.....	49
3. Biologie	52

VII. Bilan d'extension	55
1. Examen clinique	55
2. Examen tomodensitométrique	55
3. Imagerie par résonnance magnétique	56
4. PET Scan : positron émission tomographie	57
5. Evaluation de l'extension ganglionnaire	57
6. Scintigraphie osseuse	57
7. Diagnostic anatomopathologique	57
VIII. Facteurs pronostiques	60
A. Facteurs pronostiques généraux	60
B. Facteurs pronostiques liés à la tumeur	60
1. Aspect de la tumeur	60
2. Taille de la tumeur	61
3. Localisation de la tumeur	61
4. Stade de la tumeur	61
5. Grade cellulaire	62
6. Multifocalité	62
C. L'étude de l'ADN nucléaire	62
D. Facteurs biologiques et antigéniques	63
E. La résistance aux drogues	63
IX. Traitement des tumeurs de vessie	64
A. Tumeur de vessie non infiltrant le muscle (Ta, Tis, T1)	64
1. La RTUV	64
2. Traitement adjuvant par chimiothérapie intra-vésicale	67
3. Traitement adjuvant par immunothérapie intra-vésicale	69
B. Tumeur de vessie infiltrant le muscle	71
I. TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)	71
II. TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N + M0)	83
III. Traitement et suivi des TVIM métastatiques (T2-T4 M+)	83
X. Surveillance	87
1) TVNIM	87
2) TVIM	91

2^{ème} partie : étude pratique	92
Matériels et méthodes	93
Résultats	99
I. Résultats cliniques :	100
A. Age	100
B. Sexe	101
C. Antécédents	102
D. Performance status	103
E. Motifs de consultation	104
F. Symptômes	105
G. Durée de symptômes	105
H. Examen clinique	106
II. Résultats paracliniques :	107
A. Bilan biologique	107
a) NFS	107
b) ECBU	107
c) Fonction rénale	107
B. Echographie	108
C. RTUV	109
D. Résumé des données cliniques et paracliniques	111
III. Résultats du bilan d'extension	112
A. TDM TAP	112
B. Scintigraphie osseuse	112
IV. Résultats du traitement curatif	113
A. Chimiothérapie néoadjuvante	113
B. Le curage ganglionnaire	114
C. Distribution du stade tumoral des cystectomies	115
D. Les lésions détectées à la pièce opératoire :	116
E. Le grade sur la cystectomie	116
F. Facteurs prédictifs de l'infiltration tumorale	117
G. Suites post opératoires	117
V. La corrélation entre le stade de la RTUV et la cystectomie	118

Discussion	120
A. Caractéristiques de la population	121
1. Age	121
2. Sexe	122
3. Facteurs de risque	122
a) Tabagisme	122
b) Exposition professionnelle	123
B. Diagnostic positif	124
1. Circonstances de découverte et signes fonctionnels	124
2. Examen clinique	125
3. Examens complémentaires	126
a) Biologique	126
b) Echographie	127
c) Cystoscopie	128
d) TDM ou uroscanner	129
C. Effets de la chimiothérapie néo-adjuvante sur le cancer de vessie	130
D. Comparaison anatomo-pathologie entre le stade tumoral de la RTUV et de la cystectomie	133
Annexes	146
Conclusion	149
Résumé	151
Bibliographie	157

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADP	: Adénopathie
BG	: Bas grade
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIS	: Carcinome in situ
CNA	: Chimiothérapie adjuvante
CU	: Carcinome urothélial
CUV	: carcinome urothélial vésical
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EPN	: Engainements périnerveux
EV	: Embols vasculaires
HG	: Haut grade
IPOP	: Instillation postopératoire précoce
M	: Muscle
NFS	: Numération formule sanguine
RTUV	: Résection transurétrale de vessie
TDM	: Tomodensitométrie
TV	: Tumeur vésicale
TVIM	: Tumeur vésicale infiltrant le muscle vésical
TVNIM	: Tumeur vésicale non infiltrante du muscle vésical

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: différences entre la troisième et la quatrième édition de la classification OMS des tumeurs non infiltrantes de vessie

Tableau 2: Classification OMS 2016 des lésions urothéliales non infiltrantes

Tableau 3: différences entre la troisième et la quatrième édition de la classification OMS des tumeurs infiltrantes de vessie

Tableau 4: Classification OMS 2016 des tumeurs infiltrantes

Tableau 5: pourcentage des ganglions envahis en fonction du stade tumoral

Tableau 6: indications de la chimiothérapie péri opératoire dans les TVIM

Tableau 7 : critères d'évaluation pour la cystectomie chez le sujet âgé > 75ans

Tableau 8 : modalités de suivi des TVNIM.

Tableau 9 : rythme de la surveillance en cas d TVIM

Tableau 10 : ATCD médicaux chez tous les patients

Tableau 11: ATCD chirurgicaux chez tous les patients

Tableau 12: Répartition des tumeurs vésicale selon le stade

Tableau 13 : résumé des données cliniques et paracliniques

Tableau 14: Type de curage ganglionnaire

Tableau 14: Distribution du stade tumoral des cystectomies

Tableau 15: Lésion détectée à l'anatomo-pathologie de la pièce opératoire en fonction du nombre de patients

Tableau 16: Facteurs prédictifs d'infiltration tumorale

Tableau 17 : Distribution des patients selon le stade tumoral de la biopsie et celui de la pièce de cystectomie

Tableau 18: Comparaison entre stade pré opératoire (RTUV) et stade après cystectomie

Tableau 19: Tableau comparatif entre le pourcentage des différents signes cliniques de l'étude de D.diao et T.amath [270] et notre étude.

Tableau 20: Tableau comparatif du pourcentage de l'insuffisance rénale entre notre étude et celle de Fournier et d'Ennis

Tableau 21 : études non randomisée de chimiothérapie néo-adjuvante des cancers infiltrants de la vessie

Tableau 22: Comparaison des stades « cliniques » et « pathologiques » d'après Zerbib

Tableau 23 : Corrélation entre la RTUV et la cystectomie dans différentes études

Tableau 24: Pourcentage de patients pT0 (sans tumeur résiduelle) dans différentes études

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma montrant l'anatomie de l'appareil uro-génital chez l'homme et la localisation de la vessie chez les deux sexes

Figure 2 : Vessie. A. vue supéro latérale. B. Trigone.

Vue antérieure avec la partie antérieure de la vessie enlevée

Figure 3 : Schéma montrant la vascularisation artérielle de la vessie

Figure 4 : Schéma montrant la vascularisation veineuse et lymphatique de la vessie

Figure 5 : schéma montrant l'innervation de la vessie et du sphincter de l'urètre

Figure 6 : Vessie normal. Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) et le chorion profond (b), réparés par la musculaire muqueuse (m.m). La musculaire propre (détrusor) est visible au dessous (M)

Figure 7 : les différentes couches de la paroi vésicale normale

Figure 8 : tumeurs de la vessie selon le stade

Figure 9 : classification par stade tumoral des tumeurs de vessie

Figure 10 : Tumeurs infiltrantes et tumeurs non infiltrantes

Figure 11 : évolution des tumeurs de vessie aux différents stades de la maladie

Figure 12: correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.

Figure 13: échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inferieure et latérale gauche de la vessie (service d'urologie du CHU de Fès)

Figure 14: UIV montrant une amputation de la corne vésicale gauche avec Urétérohydronéphrose homolatérale (service d'urologie de CHU des Fès)

Figure 15 : Cartographie vésicale

Figure 16 : cystoscopie chez l'homme et chez la femme

Figure 17 : algorithme de prise en charge des TVIM

Figure 18 : calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque

Figure 19: Distribution des patients selon leurs tranches d'âge

Figure 20 : Répartition selon le sexe

Figure 21: Distribution des patients selon le performance status

Figure 22: Distribution des patients selon le motif de consultation

Figure 23: Distribution des symptômes chez les patients

Figure 24: Résultats des touchers pelviens

Figure 25: Répartition des patients selon les anomalies du bilan biologique

Figure 26: Répartition selon les résultats de l'échographie

Figure 27: Répartition des tumeurs selon le type histologique

Figure 28: Répartition des tumeurs de vessie selon le grade

Figure 29 : Répartition des types de curage

Figure 30: Répartition des tumeurs de vessie selon le grade sur la pièce de cystectomie

Figure 31: Concordance entre le stade tumoral à la RTUV et celui de la pièce de cystectomie

Figure 32: Âge moyen au moment du diagnostic comparé à d'autres séries

Figure 33 : Sex ratio comparé à d'autres séries

Figure 34: Tumeur de vessie avant (à gauche) et après chimiothérapie néoadjuvante (à droite)

Figure 35 : évolution de la survie sans récurrence et de la survie globale des pT0

Figure 36: Différentes situations devant un pT0

Figure 37 : Détection de plages de CIS en lumière bleue

Figure 38: Détection de plage de lésions planes en lumière bleue

INTRODUCTION

Le cancer de vessie est un cancer qui n'est pas rare au Maroc, il représente 5,59% par rapport au total des cancers chez l'homme, alors que chez les femmes, cette proportion est moins importante (0,55%) [1]. Le nombre de décès estimés chez les hommes selon le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) était de 812 pour 100000 en 2000. [2]

Le carcinome vésical est typiquement un cancer de l'homme âgé de 50 à 70ans et résident en zone urbaine dans un pays industrialisé. Le tabagisme est l'étiologie la plus fréquemment invoquée, bien que la responsabilité de certains agents chimiques soit aussi établie. [3]

Lors du diagnostic initial, 70% des tumeurs sont superficielles, 25% des tumeurs sont invasives et 5% sont métastatiques. Parmi les tumeurs superficielles, 60 à 70% vont récidiver et 10 à 20% vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle vésical [4].

Le cancer de vessie est dans 90% des cas un carcinome transitionnel [5]. Son pronostic est avant tout lié à la profondeur de l'infiltration des différentes couches de la vessie.

La résection endoscopique reste le temps diagnostic indispensable et c'est l'étude histologique des copeaux de résection de la tumeur primitive qui guide ensuite le choix thérapeutique.

Le traitement des lésions superficielles, n'envahissant pas les couches musculaires de la paroi vésicale, repose sur la résection endoscopique et bénéficie des traitements endo-vésicaux adjuvants, en particulier du BCG.

Pour les tumeurs de vessie qui infiltrent le muscle de la paroi vésicale, la cystectomie totale est toujours reconnue comme le traitement de référence [6]. Cette cystectomie totale est admise également comme solution thérapeutique en cas de récurrence tumorale superficielle de haut grade, résistance à un traitement endoscopique

bien conduit associé à un traitement par immunothérapie ou chimiothérapie endo-vésicale [7].

Le sacrifice du réservoir vésical fut longtemps considéré comme une aventure chirurgicale grevée d'une mortalité rédhibitoire et d'une morbidité considérable [8]

Cependant, les progrès effectués dans la codification des techniques chirurgicales et la qualité de l'anesthésie réanimation ont nettement allégé la lourdeur des suites opératoires ces deux dernières décades, qu'il s'agisse de mortalité ou de morbidité [9]. Enfin, le perfectionnement des procédés de dérivation urinaire et surtout des remplacements vésicaux ont permis d'atténuer le caractère mutilant des ces interventions [10].

Le pronostic de ces tumeurs infiltrantes reste sévère malgré ces progrès, mais la chirurgie modifie radicalement l'évolution du cancer en conservant une qualité de vie satisfaisante.

1^{ère} PARTIE : ÉTUDE THÉORIQUE

I. Rappel anatomique :

La vessie est un réservoir musculo-muqueux destiné à contenir l'urine pendant l'intervalle des mictions.

La vessie est l'élément le plus antérieur des viscères pelviens. Alors que, vide, elle est entièrement située dans la cavité pelvienne, pleine elle se développe dans l'abdomen. La vessie vide est en forme de pyramide à trois cotés, elle a un sommet, une base, une face supérieure et deux faces inférolatérales.

Comme tout organe pelvien, la vessie comporte de larges différences morphologiques et topographiques chez l'homme et chez la femme.

A. Rapport de la vessie

1. Face supérieure

La face supérieure de la vessie est tapissée sur toute sa surface par le péritoine, il adhère à la vessie en avant près de l'ouraque.

En arrière, il existe un espace facilement décollable entre péritoine et vessie. Le péritoine forme des replis transversaux qui s'effacent lors de la distension du réservoir. Aux limites périphériques de la vessie, le péritoine forme des culs de sac en se redressant pour remonter le long des parois du petit bassin ou devant le rectum.

Par l'intermédiaire de la séreuse péritonéale, la vessie répond aux anses grêles et au sigmoïde. Ce péritoine doit être obligatoirement ouvert lors de la cystectomie transpéritonéale afin d'aborder la face postérieure de la vessie ainsi que les uretères au niveau iliaque.

2. Face antéro inférieure

La face antéro inférieure de la vessie est unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux qui masquent de volumineuses veines pré prostatiques.

La face postérieure de l'aponévrose ombilico-prévesicale recouvre la face antérieure de la vessie, elle lui est faiblement unie par du tissu conjonctif lâche. En avant se retrouve l'espace pré vésical de Retzius contenant du tissu cellulo-graisseux.

3. Base

La base vésicale est en forme de triangle renversé et regarde en bas et en arrière. Les deux uretères pénètrent la vessie à chacun des angles supérieurs de la base, et l'urètre la draine en bas à partir de l'angle inférieure de la base. La surface triangulaire lisse entre les orifices des uretères et de l'urètre à l'intérieure de la vessie est appelée le trigone.

a) Chez l'homme

On peut distinguer trois segments :

- Un segment inférieur prostatique où la base de la vessie répond à la face supérieure de la prostate et lui est unie par un tissu cellulaire.
- Un segment moyen spermatique qui répond aux vésicules séminales, aux ampoules déférentielles, aux uretères qui s'insinuent entre la paroi vésicale et les vésicules séminales.
- Un segment supérieur péritonéal : le péritoine recouvre la partie supérieure de la base de la vessie puis descend sur la partie supérieure des ampoules déférentielles et des vésicules séminales puis, se réfléchit en arrière sur la face antérieure du rectum en formant le cul de sac de Douglas.

Il existe entre la face antérieure du rectum et la face postérieure des vésicules séminales et du déférent un espace facilement décollage qui conduit à la face postérieure de la prostate, et en dessous d'elle, a la face postérieure de l'urètre membraneux.

b) Chez la femme

La partie basse de cette face postérieure est unie par une lame de tissu conjonctif dense adhérente au vagin (fascia d'Halban). Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin.

Le tiers supérieur de la vessie répond à la partie supra vaginal du col de l'utérus : le clivage y est facile et avasculaire

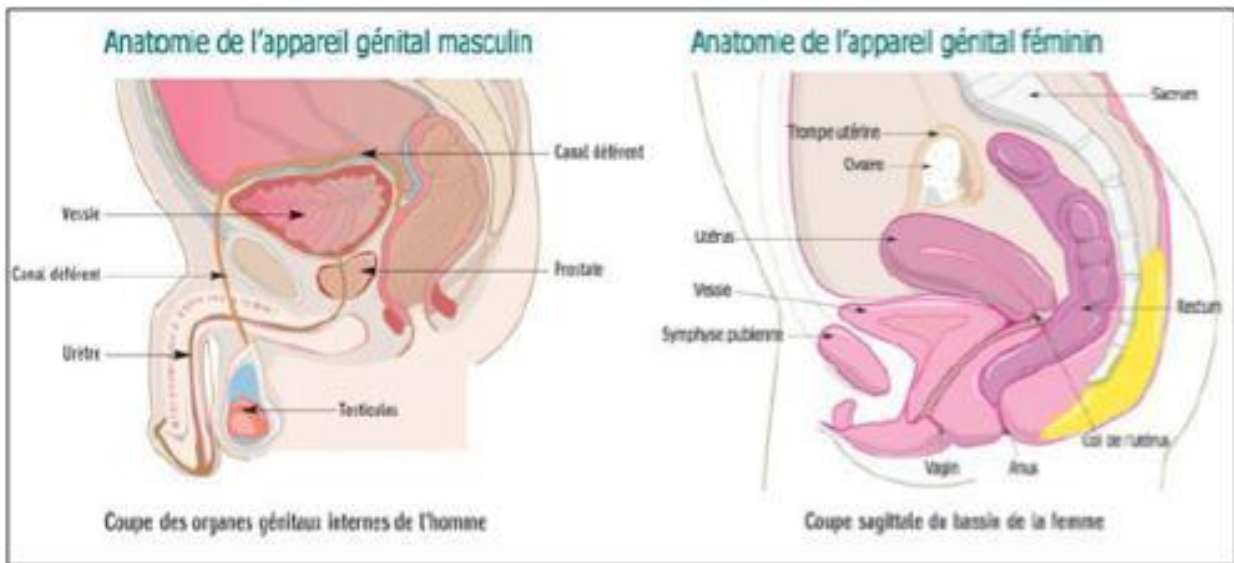


Figure 1 : schéma montrant l'anatomie de l'appareil uro-génital chez l'homme et la localisation de la vessie chez les deux sexes [11]

4. Le sommet

Le sommet de la vessie est directement en regard du haut de la symphyse pubienne : une structure connue comme le ligament ombilical médian (un reste embryologique de l'ouraque qui contribue à la formation de la vessie) la prolonge depuis son sommet jusqu'à l'ombilic de la paroi abdominale antérieure.

5. Bords latéraux :

Ils sont longés par l'artère ombilicale. Le péritoine se reflète et se coude à cet endroit. Chez la femme, les bords latéraux se continuent en arrière avec le ligament large. Chez l'homme, la partie postérieure est proche du canal déférent.

6. Bord postérieur :

Il est concave en arrière. Dans cette concavité, on retrouve le rectum chez l'homme et l'utérus chez la femme.

7. Col vésical

- Chez la femme : Il répond sur les côtés au muscle pubo-vaginal. Il est situé 2-3 cm en arrière et 1 cm au-dessus du bord inférieur de la symphyse pubienne.
- Chez l'homme : Il est entouré par la prostate. Il est situé 2 cm au-dessus du bord inférieur de la symphyse pubienne.

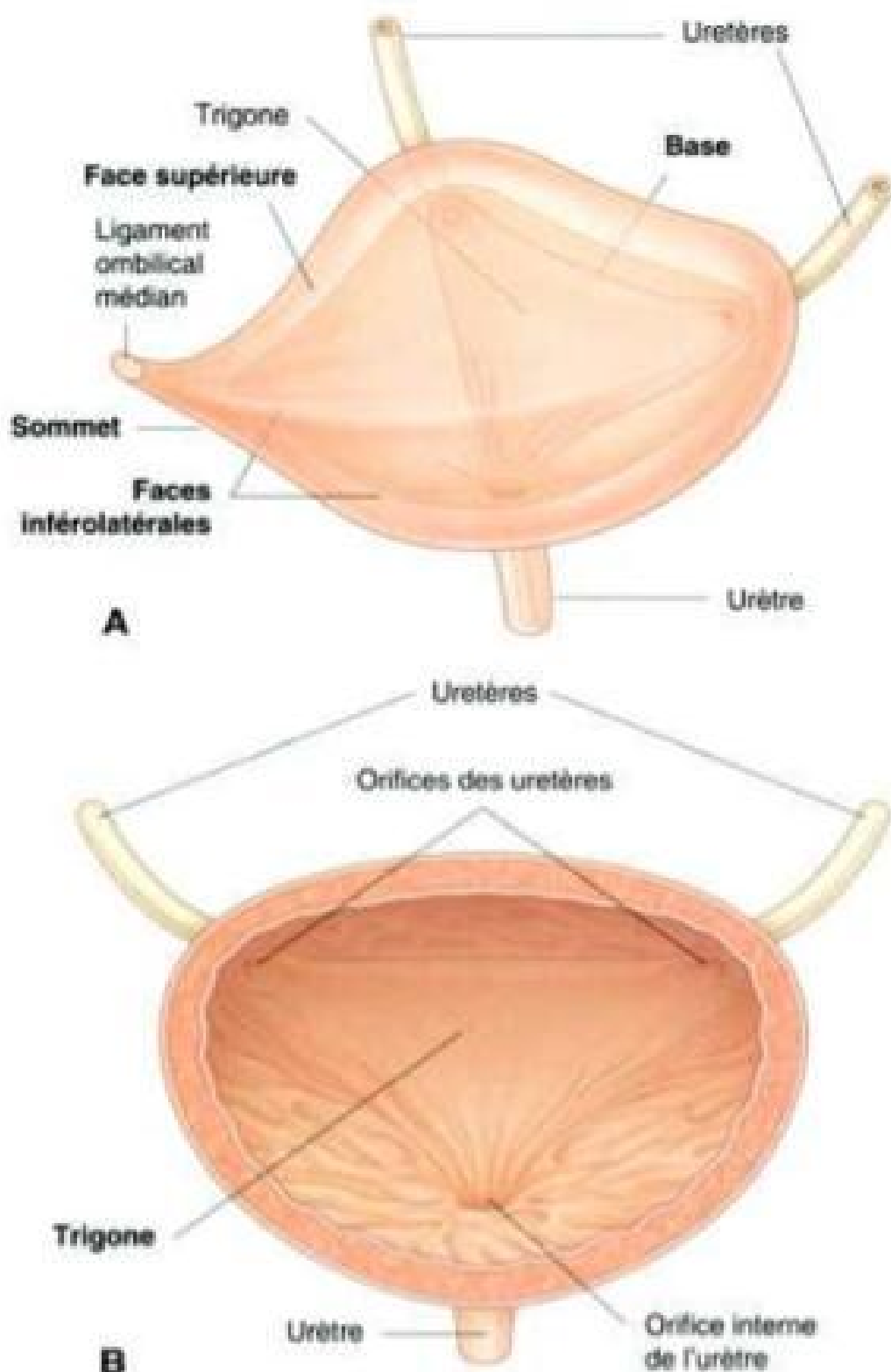


Figure 2 : Vessie. A. vue supéro latérale. B. Trigone.

Vue antérieure avec la partie antérieure de la vessie enlevée.

B. Vascularisation de la vessie

1. Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle provient de 3 pédicules :

- Pédicule supérieur à partir de l'artère ombilico-vésicale,
- Pédicule antérieur (moins important) par l'artère vésicale antérieure qui naît de l'artère honteuse interne,
- Pédicule inférieur, chez l'homme il provient de l'artère génito-vésicale, branche de l'hypogastrique (elle même branche de l'iliaque interne) ; chez la femme ce sont les branches vésico-vaginales de l'artère utérine.

2. Vascularisation veineuse

Les veines se réunissent en plexus :

- Plexus rétro-pubien : antérieur, il rejoint la veine pudendale et parfois la veine obturatrice et se jette dans la veine iliaque interne.
- Plexus vésicaux : latéraux, ils se groupent en veines vésicales qui se jettent dans la veine iliaque interne.

3. Vascularisation lymphatique

Les lymphatiques vésicaux prennent leur origine à partir de la musculuse et de la muqueuse. Ceux de la face antérieure présentent quelques ganglions paravésicaux et vont se jeter dans les ganglions iliaques externes.

Les lymphatiques de la partie postérieure de la vessie se rendent aux ganglions de la bifurcation de l'iliaque interne. Les lymphatiques du col vésical longent les lames sacro-recto-génito-pubiennes pour gagner les ganglions du promontoire.

D'où l'intérêt en matière de curage ganglionnaire dans la cystectomie radicale de faire un curage extensif qui constitue un facteur pronostic lors de la procédure.

4. Innervation

Elle se fait par le plexus hypogastrique inférieur qui reçoit :

- Des afférences sympathiques par des nerfs splanchniques sacrés. Les fibres sympathiques stimulent la contraction du col vésical et inhibent les contractions vésicales, elles favorisent donc la réplétion.
- Des afférences parasympathiques par des nerfs splanchniques pelviens, de S2 à S4. Les fibres parasympathiques provoquent la contraction de la vessie et l'ouverture du col vésical pour la miction.

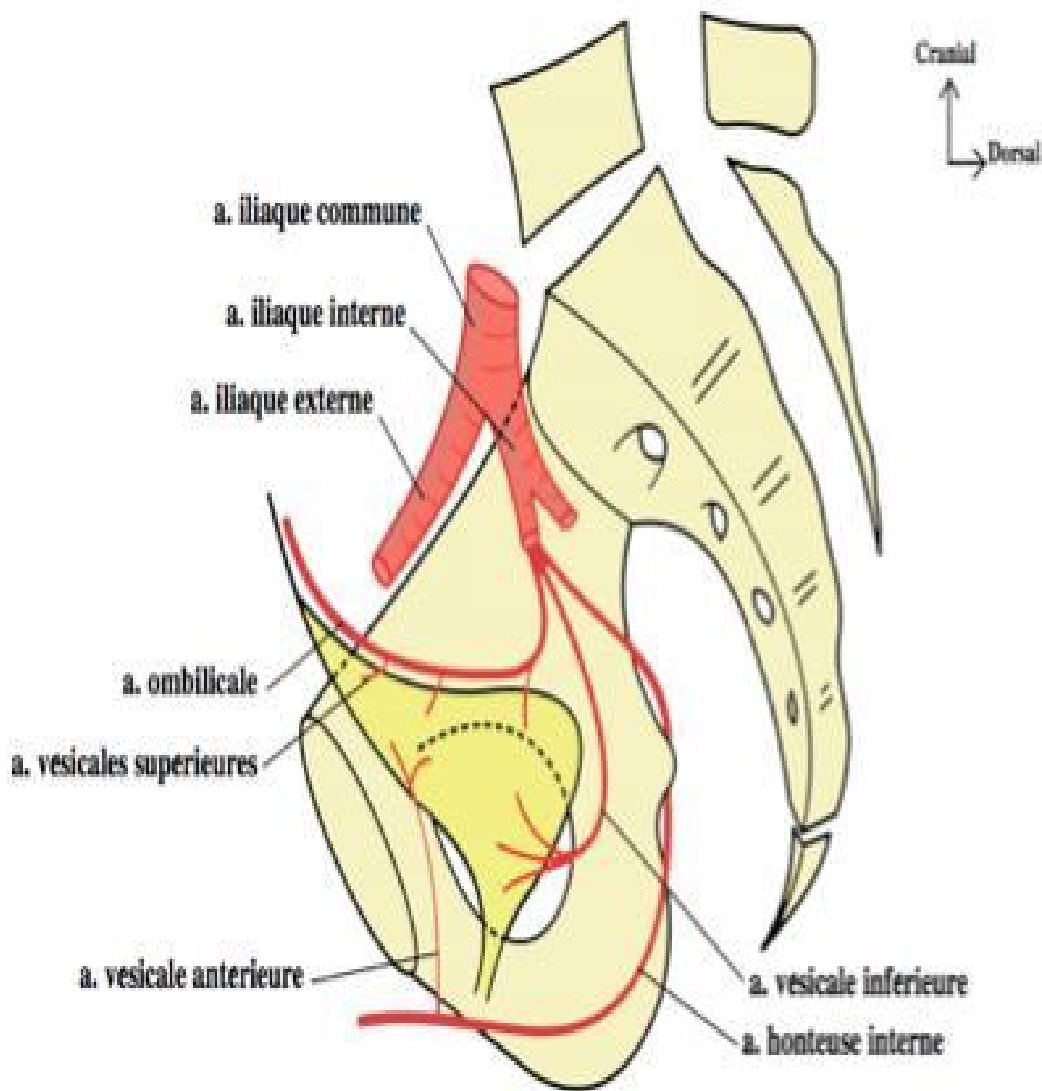


Figure 3 : Schéma montrant la vascularisation artérielle de la vessie

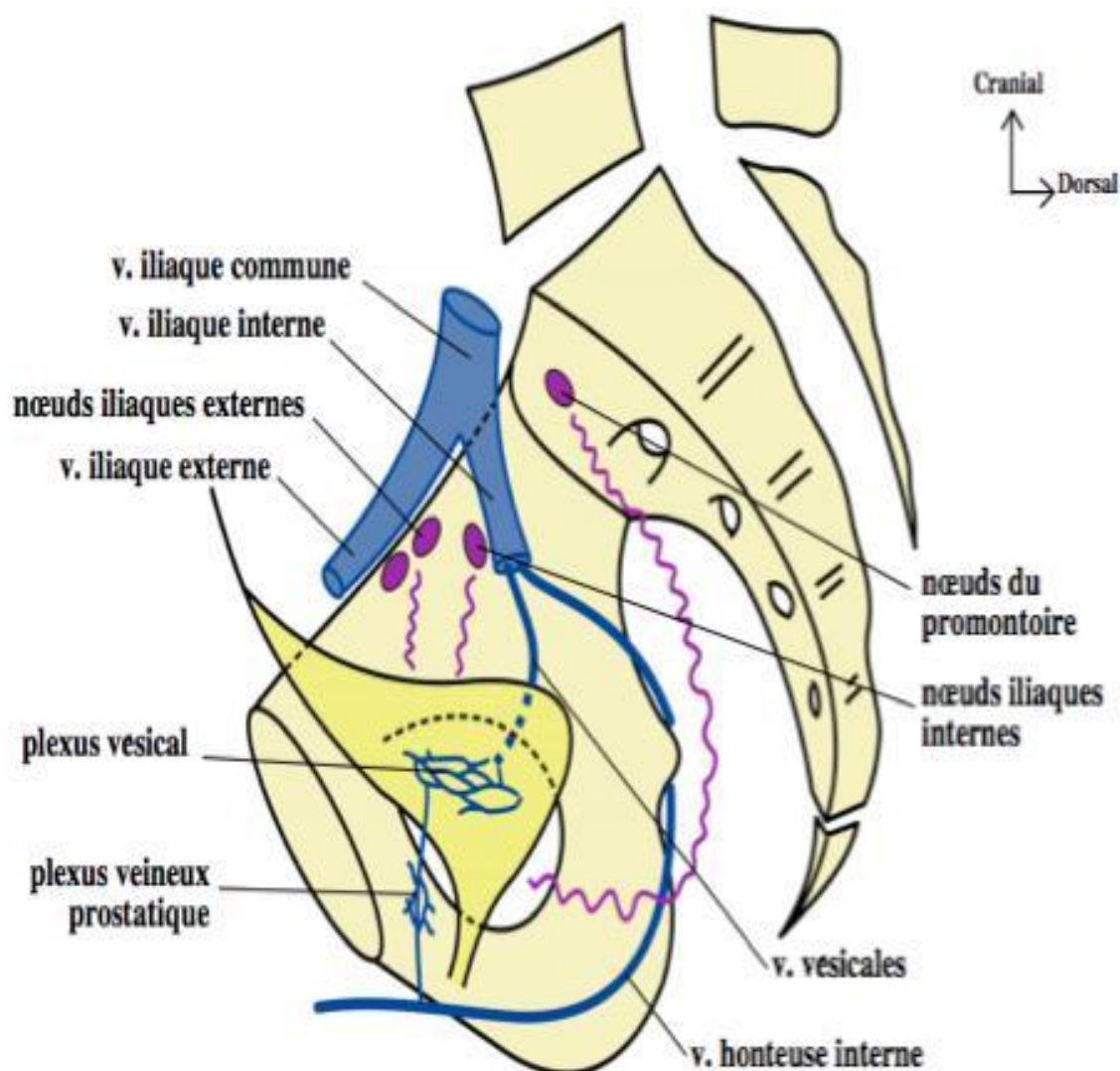


Figure 4 : Schéma montrant la vascularisation veineuse et lymphatique de la vessie

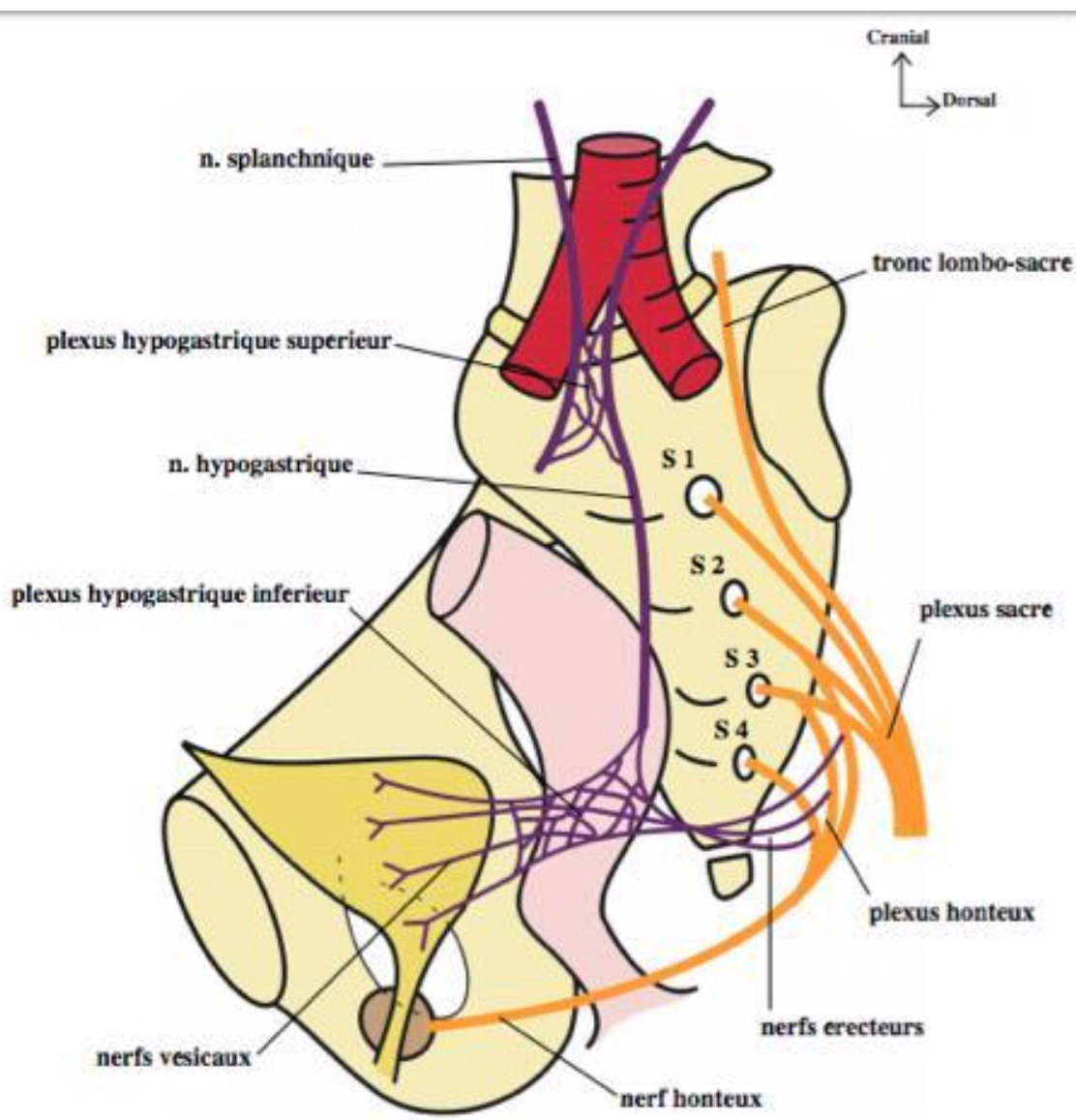


Figure 5 : Schéma montrant l'innervation de la vessie et du sphincter de l'urètre

II. Rappel histologique [12]

La paroi vésicale est constituée de 3 couches : muqueuse, musculieuse et adventive.

- Une muqueuse : comportant un épithélium de type urinaire dit de transition qui est un épithélium pseudo-stratifié polymorphe et un chorion fait de tissu conjonctif.
- Une musculieuse
- L'adventice : est couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.

A. L'urothélium

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs : urothélial, transitionnel, excréto urinaire et para-malpighien.

Au microscope optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 couches, selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou la lamina propria. On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

- La couche des cellules basales qui comporte des noyaux non alignés
 - La couche intermédiaire qui est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes : ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo-stratifié.
- [13]
- La couche superficielle, en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grande taille encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histochimiques (chromogranine A et synaptophysine).

B. Le chorion ou la lamina propria

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4mm.

Selon Cheng, il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. [14]

Il comporte deux parties, l'une superficielle, et l'autre profonde, séparées par la musculature muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculature propre. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs.

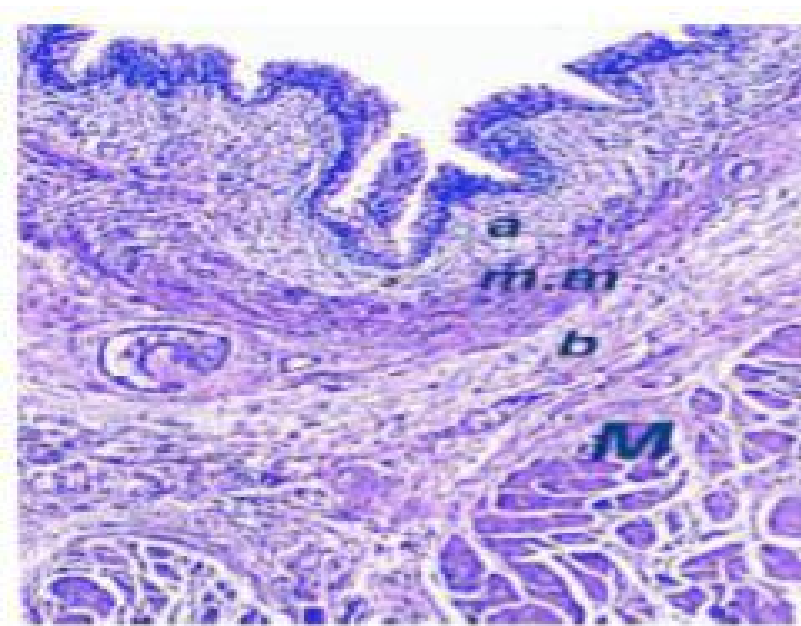


Figure 6 : Vessie normal. Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) et le chorion profond (b), réparés par la musculature muqueuse (m.m). la musculature propre (détrusor) est visible au dessous (M)

C. Le plan musculaire

Le plan musculaire se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détroisor. Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détroisor et de l'urètre. La vessie est richement innervée par des fibres d'origine sympathiques et parasympathique. [15]

D. Adventice :

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire, tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale. Ainsi, ces connaissances de base sur l'histologie de la vessie nous permettent de mieux comprendre l'anatomopathologie des tumeurs de vessie.

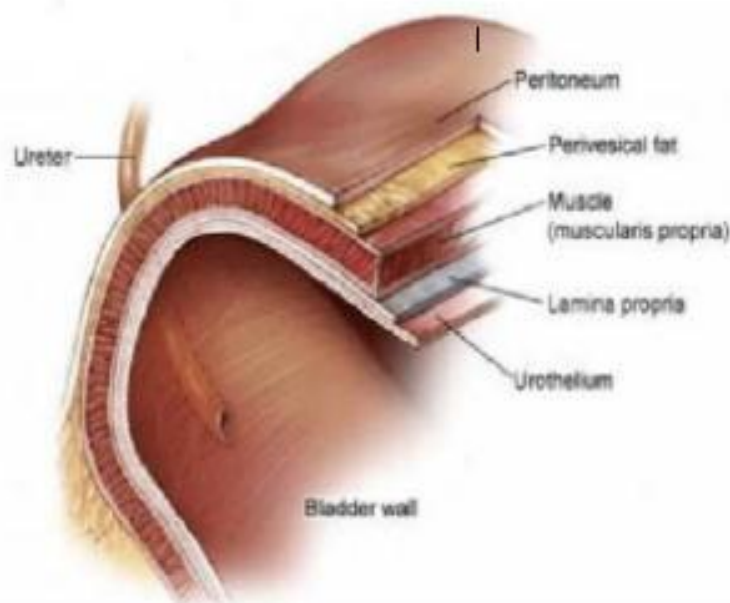


Figure 7 : les différentes couches de la paroi vésicale normale

III. Anatomopathologie

Le cancer de la vessie est provoqué par la multiplication anormale de cellules de la paroi de la vessie. Cette paroi est constituée de plusieurs couches. La grande majorité de ces tumeurs se forme à partir de l'urothélium (épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires) et est détectée avant d'envahir le muscle vésical (détrusor).

On distingue 4 types de tumeurs malignes de la vessie [16]:

- Le carcinome urothélial, représentant 90 % des cas
- Le carcinome épidermoïde (malpighien), représentant 6 % des cas
- L'adénocarcinome, représentant 2 % des cas
- Le carcinome indifférencié, représentant <1 % des cas.

Deux critères anatomo-pathologiques permettent de classifier les TV : le grade et le stade tumoral, et de déterminer le traitement requis.

1. Stade tumoral

Le stade des tumeurs correspond à la description du degré d'infiltration de la paroi vésicale ou de l'extension locorégionale des tumeurs.

Le stade histopathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pré-thérapeutique TNM actualisée en 2010. [17]

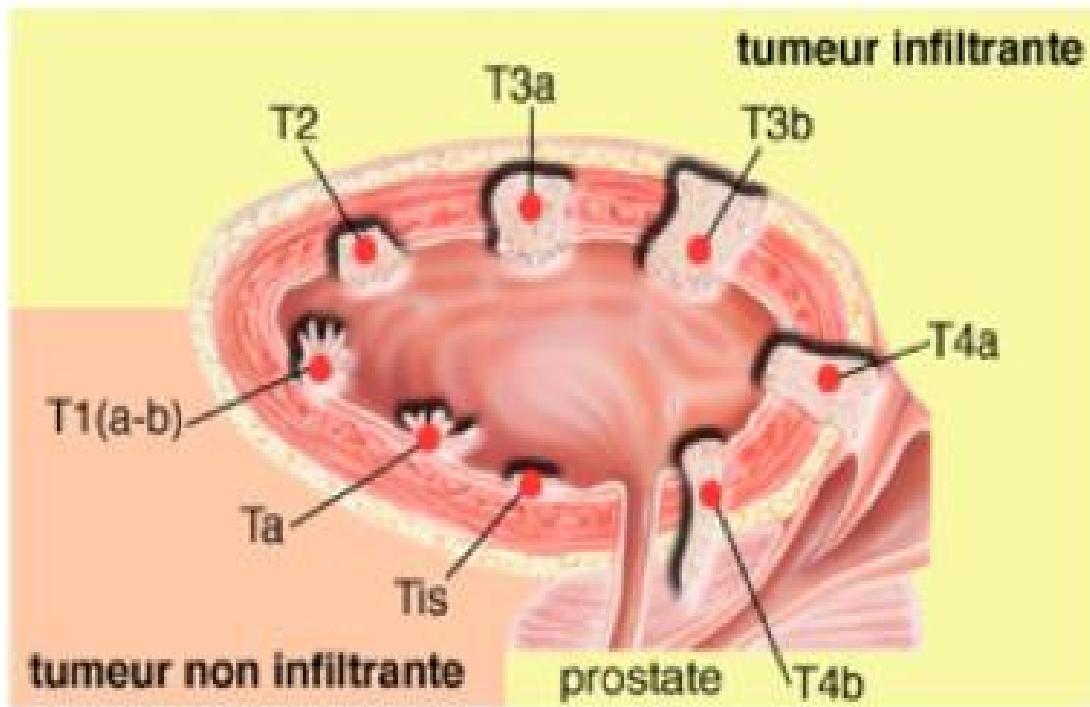


Figure 8 : Tumeurs de la vessie selon le stade

Le principe de cette classification est simple :

- La lettre « T » : désigne l'extension de la tumeur primitive. S'il existe plusieurs tumeurs, on classera l'extension la plus profonde et on inscrira entre parenthèse le nombre de tumeurs ou la lettre « m » en cas de tumeurs multiples non calculables.
- La lettre « N » : désigne l'importance de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- La lettre « M » : désigne la présence de métastases à distance.
- La lettre « R » fait référence à la présence de reliquat tumoral après exérèse chirurgicale.

Pour chaque tumeur, deux classifications peuvent être données, il s'agit de :

- La classification clinique TNM : qui se base sur les données pré- thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.
- La classification histopathologique post-opératoire pTNM : qui complète la classification TNM par l'ajout de résultat d'analyse microscopique de la pièce opératoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'évaluation du pronostic et de l'évolution. Une évaluation appréciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilité d'un prélèvement représentatif de la tumeur. Sur une pièce de cystectomie, il est établi facilement. Cependant, sur les copeaux de résection, cela peut s'avérer plus difficile et laisser planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur. .

La classification par stade tumoral des tumeurs de vessie est présentée dans la Figure ci-dessous. [18]

T- Tumeur primitive	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Absence de signes de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	La tumeur envahit le tissu connectif sous-épithélial
T2	La tumeur envahit le muscle
	T2a La tumeur envahit le muscle superficiel (moitié interne)
	T2b La tumeur envahit le muscle profond (moitié externe)
T3	La tumeur envahit le tissu péri-vésical
	T3a Microscopiquement
	T3b Macroscopiquement
T4	La tumeur envahit une de ces structures : stroma prostatique, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
	T4a La tumeur envahit le stroma prostatique, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin
	T4b La tumeur envahit la paroi pelvienne ou abdominale
N- ganglions lymphatiques régionaux	
Nx	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase en un ganglion unique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, pré-sacral)
N2	Métastase dans plusieurs ganglions pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, pré-sacral)
N3	Métastase dans un ou plusieurs ganglions iliaques communs
M- Métastase à distance	
M0	Absence de métastase à distance
	M1a Ganglions lymphatiques non régionaux
	M1b Autres métastases à distance

Figure 9 : Classification par stade tumoral des tumeurs de vessie

la classification des tumeurs de la vessie

	TVNIM Tumeur non infiltrante			TVIM Tumeur infiltrante			
	Tis	Ta	T1(a-b)	T2	T3a	T3b	T4a-T4b
Urothélium							
Chorion							
Muscle superficiel							
Muscle profond							
Tissue adipeux							
Organes de voisinage							

Figure 10 : Tumeurs infiltrantes et tumeurs non infiltrantes

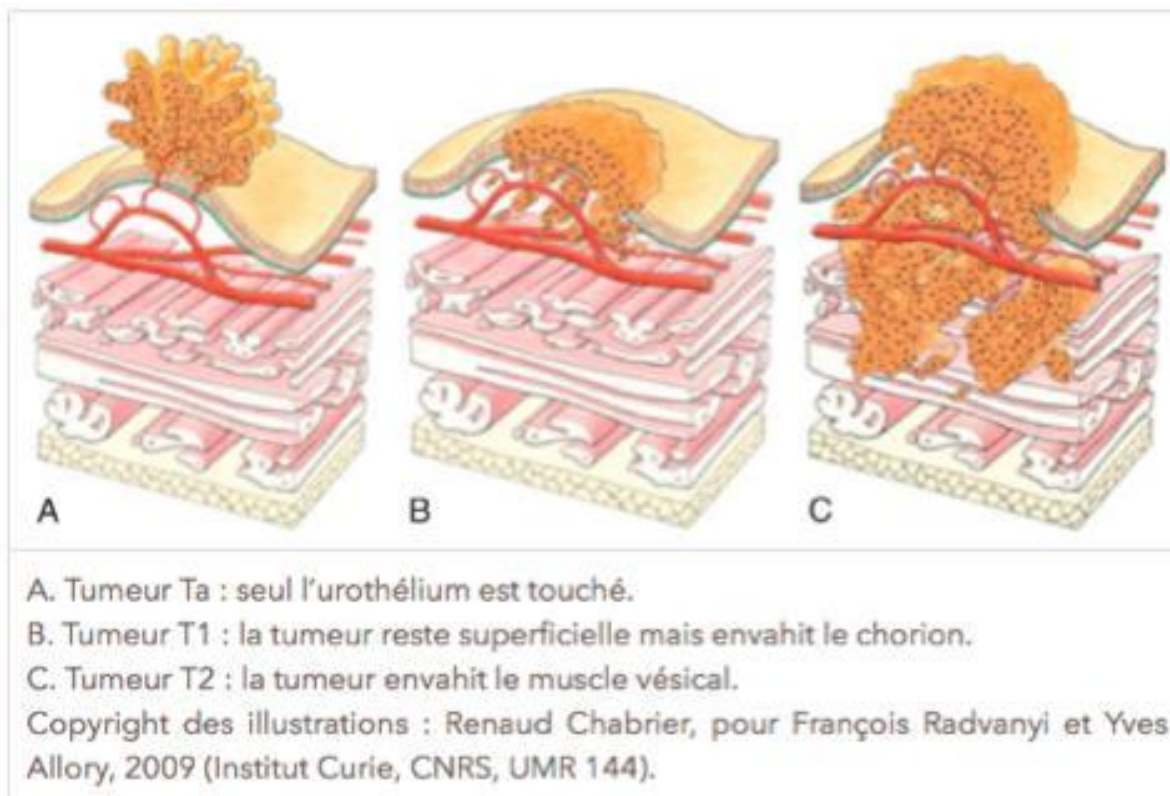


Figure 11 : évolution des tumeurs de vessie aux différents stades de la maladie

Le stade histopathologique permet d'isoler deux types de tumeurs vésicales :

a) **Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical [TVNIM] (anciennement appelées tumeurs superficielles)**

Par définition, les tumeurs dites superficielles sont l'ensemble des tumeurs qui ne dépassent pas les limites de la muqueuse vésicale. Au diagnostic initial, elles représentent environ 75% de tous les CUV. Ces tumeurs regroupent les tumeurs papillaires et le carcinome in situ (Tis). Les tumeurs papillaires sont les tumeurs vésicales les plus fréquentes à environ 70% des cas ; elles regroupent les tumeurs de stade Ta (40%) qui sont confinées exclusivement à la muqueuse et les tumeurs de stade T1 (30%) qui infiltrent le chorion. Les tumeurs papillaires sont caractérisées par une structure exophytique en forme de papilles composées d'un centre fibro-vascularisé ou un axe recouvert par plusieurs couches cellulaires. Les tumeurs superficielles dérivent exclusivement de l'urothélium [19]. Ces tumeurs apparaissent, le plus souvent, d'une évolution progressive d'une simple hyperplasie atypique de la muqueuse vers une tumeur papillaire de bas grade. Dans le cas d'une dysplasie plus grave, l'évolution sera orientée vers des tumeurs papillaires de haut grade ou des Tis. Le Tis est un cancer peu fréquent (environ 1.5% des tumeurs vésicales) qui se présente par une tumeur non-invasive plane localisée au niveau de l'urothélium respectant la membrane basale. Dans 90% des cas, le Tis accompagne une tumeur primitive (il est primitif dans seulement 10% des cas). Il se distingue des autres tumeurs superficielles par son caractère volontiers considéré comme péjoratif.

b) Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle [TVIM] (anciennement appelées tumeurs infiltrantes) :

Les tumeurs infiltrantes ne représentent qu'environ 25% des tumeurs primaires. Elles regroupent les tumeurs de stade T2 qui infiltrent le muscle les tumeurs de stade T3 qui infiltrent la graisse vésicale et les tumeurs de stade T4 qui envahissent les organes voisins .

La plupart des tumeurs infiltrantes se développent à partir de Tis ou de tumeurs superficielles [20].

2. Grade tumoral

Concernant le grade, la référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2016. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 73 (Fig12). [21]

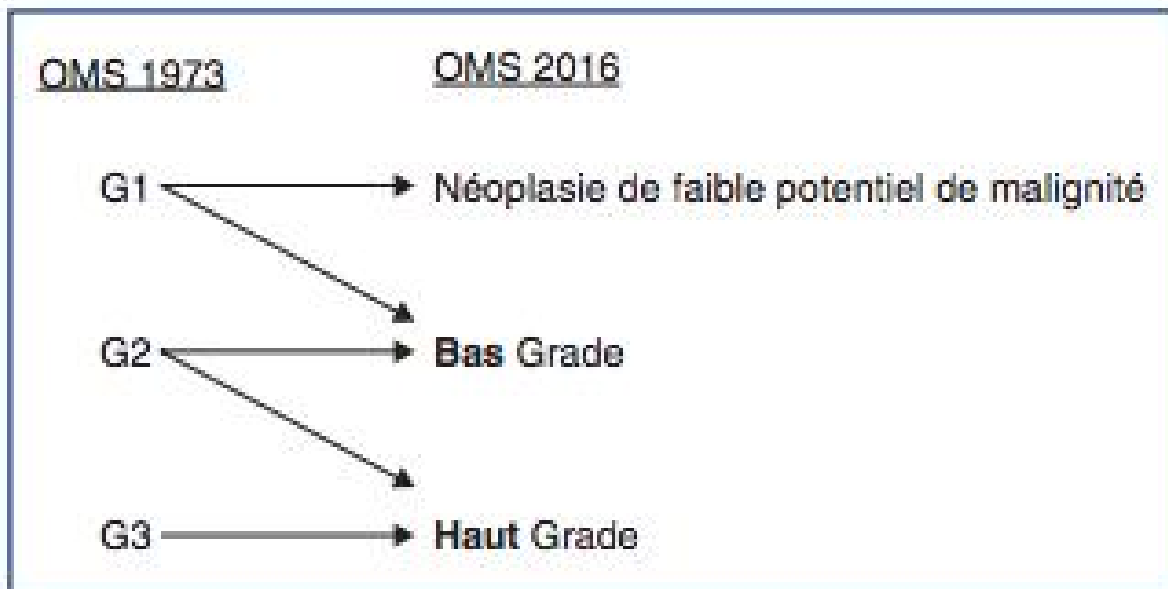


Figure 12: Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.

3. Classification

La quatrième édition de la classification OMS des tumeurs du tractus urothélial fournit une révision contemporaine de la morphologie des néoplasmes urothéliaux, en soulignant leur capacité unique à présenter une différenciation divergente et de multiples variantes morphologiques [22].

Il est recommandé que cette classification soit adoptée dans le monde entier en raison de ses avantages inhérents:

- Terminologie uniforme et définitions basées sur le niveau d'anomalies cytologiques et architecturales et établissement de critères détaillés pour diverses conditions pré néoplasiques et grades tumoraux.
- Définition d'un groupe de lésions (haut grade) à haut risque de progression pouvant être candidat à un traitement adjuvant.
- Élimination de l'ambiguïté dans les catégories de diagnostic dans le système OMS de 1973 (grades 1–2, grades 2–3).
- L'inclusion d'une catégorie de néoplasme papillaire (à savoir, Carcinome urothélial papillaire de bas potentiel de malignité) qui n'est pas associée à une invasion au moment du diagnostic et présente un risque négligeable de progression, même si le risque de récurrence nécessite une surveillance clinique.

Tableau 1: Différences entre la troisième et la quatrième édition de la classification

OMS des tumeurs non infiltrantes de vessie [22]

Third edition [51]:	Fourth edition [1]:
Noninvasive urothelial lesions	Noninvasive urothelial lesions
Urothelial carcinoma in situ	Urothelial carcinoma in situ
Papillary urothelial carcinoma, low grade	Papillary urothelial carcinoma, low grade
Papillary urothelial carcinoma, high grade	Papillary urothelial carcinoma, high grade
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
Urothelial papilloma	Urothelial papilloma
Inverted urothelial papilloma	Inverted urothelial papilloma
	Urothelial proliferation of uncertain malignant potential (hyperplasia)
	Urothelial dysplasia

Tableau 2: Classification OMS 2016 des lésions urothéliales non infiltrantes [23]

Carcinome urothélial in situ
Carcinome urothélial papillaire de bas grade
Carcinome urothélial papillaire de haut grade
Carcinome urothélial papillaire de bas potentiel de malignité
Papillome urothélial
Papillome urothélial inversé
Prolifération urothéliale de potentiel de malignité incertain (hyperplasie)
Dysplasie urothéliale

En pratique, la classification OMS 2016 :

- paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ;
- Décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [23]. Les sous-types reconnus sont

Tableau 3: Différences entre la troisième et la quatrième édition de la classification

OMS des tumeurs infiltrantes de vessie [21]

Third edition [51]:	Fourth edition [1]:
<i>Invasive urothelial tumours</i>	<i>Invasive urothelial tumours</i>
Infiltrating urothelial carcinoma	Infiltrating urothelial carcinoma with divergent differentiation
with squamous differentiation	Nested, including large nested
with glandular differentiation	Microcystic
with trophoblastic differentiation	Micropapillary
Nested	Lymphoepithelioma-like
Microcystic	Plasmacytoid/signet ring cell/diffuse
Micropapillary	Sarcomatoid
Lymphoepithelioma-like	Giant cell
Lymphoma-like	Poorly differentiated
Plasmacytoid	Lipid rich
Sarcomatoid	Clear cell
Giant cell	Tumours of müllerian type
Undifferentiated	Tumors arising in a bladder diverticulum

Tableau 4: Classification OMS 2016 des tumeurs infiltrantes [23]

<p>Uadi érent at oépi der üle gl andul ai reet ph óas qe, Uemi dqi aé éerri h i par unis -gr oupel eU g r andi ds Uinc ó qe, Uinc óapi l l ai re, U l ph ópi h é l i ó i kqi aé é m d a n s é g r o u p e q e l e U pl a g i e D n s g r o u p e s t o u a u s m e l l e n t e U e r g u e à d a t o n , q i f g u r a i t a n t d n s l e s a d o c a r i n o m s l s s s o d e l e f i s e s U d i f i s a g r e s s U r i h e e n i p i d e , U à l l u l e k a i r e q i m e d o p a s e o s d é r é o u m a r t m e d e p e h i e r i e n U à l l u l e g é a r e s U a r o t i l e , U p e u d i é r e n t é . U l p h ó i k , U m e r t é d e t a u r s d e p e h i e r i e m e a é é a p u é e q u a r t l a d o c a r i n o m e l l u l e s k a i r e s t l e a r t m e d o r t i ü l e .</p>
--

IV. Epidémiologie

L'étude des données épidémiologiques des tumeurs de vessie permet d'isoler des facteurs de risque afin de réaliser une prévention primaire de la maladie et de définir ainsi une population à risque au sein de laquelle un dépistage pourrait conduire à un traitement précoce de la maladie.

A. Fréquence

Le cancer de vessie représente 3% de l'ensemble des cancers. Il occupe la 11ème place parmi les cancers et est classé au deuxième rang des cancers de l'appareil urogénital après celui de la prostate. Une prédominance masculine est constatée avec 4,7% des cas contre 1,3% chez la femme. L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés [24].

B. Evolution du taux d'incidence et mortalité

L'incidence du cancer de vessie est en augmentation d'environ 1% par an au cours des trente dernières années [25]. Durant la même période, une lente mais continue diminution de la mortalité a été observée chez les hommes [26], alors qu'elle est stable chez les femmes.

Cette évolution de l'incidence est liée à une migration du stade mais aussi à l'amélioration des techniques diagnostiques. Des mesures préventives liées aux facteurs de risque et les progrès dans la prise en charge ont probablement contribué à l'évolution favorable de la mortalité spécifique.

C. Variations géographiques

L'Italie et la Suisse ont l'incidence la plus élevée de cancer de vessie par rapport au reste des pays de l'Europe occidentale et aux USA. Les taux les plus bas sont observés en Asie et en particulier en Inde. L'incidence est très élevée au Moyen Orient et en Afrique dans les régions d'endémie bilharzienne.

V. Facteurs de risque

1. Le tabagisme :

Il existe une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de tumeur de vessie, avec une relation dose-réponse prouvée [27]. Le risque relatif est estimé entre 2 et 10 selon les séries, son élévation est liée d'une part au nombre de cigarettes fumées par jour et d'autre part à la durée de consommation. Cette corrélation est valable pour les carcinomes urothéliaux, les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Le risque attribuable de tumeur vésicale induite par le tabac est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, le tabac serait responsable de 25 à 60% des cas de tumeur de vessie [28]. Ce risque relatif est en rapport avec la présence de carcinogènes vésicaux dans la fumée inhalée. Ce sont essentiellement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, Nitrosamines, amines aromatiques (4-aminobiphényl et toluidine), amines hétérocycliques, aldéhydes, azarènes, composés inorganiques [29]

2. Les carcinogènes d'origine industrielle :

Les premiers cas de tumeurs de vessie dues aux colorants textiles sont cités des 1895 par REHN chez les travailleurs allemands [30]

On suspecte plus de 200 substances, essentiellement des dérivés des hydrocarbures et de l'alanine, utilisés dans les métiers de la teinture, du caoutchouc et de la métallurgie. Toutes ces intoxications professionnelles sont responsables de 18 à 34% des tumeurs de vessie.

Le risque de cancer de chez les individus exposés est 20 fois plus important que celui de la population normale.

Ces cancers apparaissent après un temps de latence allant jusqu'à 40 à 50 ans de fin de l'exposition, ce délai est d'autant plus court que l'exposition a été plus forte. Une exposition de 2 ans dans une industrie à haut risque peut suffire pour l'apparition d'une tumeur vésicale. [31]

En France, les tumeurs de vessie en rapport avec les amines aromatiques et leurs dérivés sont considérées comme une maladie professionnelle. Une stratégie de surveillance médicale chez les ouvriers ayant été exposés est préconisée.

3. La bilharziose urinaire :

Le rôle de la bilharziose urinaire dans la carcinogenèse des tumeurs vésicales a été évoqué dès 1911 par FERGUSON qui constata la grande fréquence des cancers vésicaux à prédominance épidermoïde chez les égyptiens porteurs de "Schistosoma haematobium". [32]

Ce type histologique ne représente que 3 à 7% des tumeurs de vessie. Il est beaucoup plus fréquent en pays d'endémie bilharzienne.

En effet, en Egypte où la bilharziose est un problème de santé publique, le carcinome épidermoïde est retrouvé avec une fréquence de 40 à 70%. Il en est de même en Afrique du sud (70%) et au Mozambique (50%). Ceci contraste avec sa rareté en occident, où il ne représente que 1,6 à 7% de tous les cancers vésicaux [33]

Même si la relation cause à effet entre la parasitose et le développement du cancer épidermoïde de la vessie paraît évidente, le mécanisme pathogénique est encore mal connu. La cancérisation apparaît après une longue évolution de la maladie parasitaire. Son mécanisme se situerait au niveau de la transformation néoplasique des lésions inflammatoires provoquées par la présence des œufs du parasite.

L'infection bactérienne chronique souvent associée à cette parasitose vésicale agirait comme un agent initiateur de la tumeur [32]

Un effet synergique entre tabagisme et bilharziose a également été évoqué. [34]

4. Autres facteurs

D'autres facteurs ont été incriminés, mais à degré moindre, dans la survenue de tumeurs vésicales :

- L'infection et l'irritation chronique.
- Certains médicaments à élimination urinaire, tel le cyclophosphamide qui multiplierait par 9 le risque de tumeur de vessie avec une latence de 6 à 13 ans [35]
- L'irradiation pelvienne pourrait être à l'origine de tumeurs vésicales ; l'irradiation pelvienne pour le cancer du col utérin semble multiplier par 57 le risque de cancer de vessie.
- Le café est incriminé mais sans preuve absolue. Un régime en graisse serait un facteur favorisant. [36]
- Certains auteurs ont montré une fréquence élevée des antigènes HLA A9, B5 et CW4 chez les personnes ayant une tumeur transitionnelle.
- Le rôle et l'existence de virus oncogène ont été évoqués également.

VI. Diagnostic positif

A. Circonstance de découverte

La tumeur vésicale peut être recherchée dans quatre circonstances : [37]

- Surveillance d'une tumeur superficielle de vessie qui peut évoluer vers un mode infiltrant
- Dépistage individuel chez des patients à risque.
- Parfois, la découverte d'une tumeur de vessie sera fortuite à l'occasion d'un examen échographique abdominale pratiquée pour une autre cause.
- Symptômes évoquant une tumeur de vessie

B. Symptômes et signes cliniques :

1. L'hématurie

L'hématurie macroscopique et terminale reste le signe clinique majeur, retrouvé chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale.

Cette hématurie peut être aussi totale lorsqu'elle est abondante. Parfois, elle entraîne une rétention sur caillots.

L'importance de l'hématurie est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire. Toute hématurie doit cependant faire suspecter une tumeur vésicale.

2. Troubles mictionnels :

Les signes d'irritation vésicales existent dans 20% des cas, en particulier : pollakiurie, impériosités mictionnelles, et parfois brûlures mictionnelles. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ. Ils peuvent aussi évoquer une cystite interstitielle, mais 1,3% des femmes et 12% des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de vessie [38].

Il peut s'agir aussi de troubles mictionnels en rapport avec une infection du bas appareil urinaire qui révèle une tumeur vésicale. Il est classique de rechercher systématiquement une tumeur vésicale lors d'une infection urinaire isolée et répétitive chez un patient présentant des facteurs de risque.

3. Plus rarement, des signes d'envahissement locorégional [37]

- Des douleurs lombaires voire des coliques néphrétiques lorsque la tumeur envahit et sténose l'orifice urétéral.
- Dysurie voire rétention aigue d'urine par envahissement du col vésical.
- Œdèmes des membres inférieurs par compression veineuse lymphatique.

4. Découverte des tumeurs suite à des métastases osseuses ou pulmonaires

Le diagnostic de tumeurs de vessie peut être révélé tardivement par des métastases osseuses ou pulmonaires.

C. Examen clinique

1. L'interrogatoire : Recherche les facteurs de risque :

- Tabagisme.
- Maladie urothéliale connue (vésicale ou du haut appareil).
- Exposition à des carcinogènes industriels.
- Bilharziose.

2. L'examen clinique :

Il doit être systématique et complet.

- L'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus-pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.
- L'examen des fosses lombaires recherche une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distension rénale.

- Le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension. Associé au palper hypogastrique, il recherche une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis.
- Le toucher vaginal chez la femme permet, parfois, de sentir la tumeur. Il apprécie sa mobilité par rapport à l'utérus.
- On recherche aussi des signes de diffusion métastatique tels que l'hépatomégalie [39].

D. Examens complémentaires

1. Imagerie

a) Échographie vésicale :

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polyploïde > 5 mm. Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute. Elle permet également d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation de la voie excrétrice. Elle a une sensibilité de 74% et une spécificité de 90% dans la recherche de la récurrence d'une tumeur vésicale connue [40, 41, 42].

Ses limites sont bien connues :

- Vessie insuffisamment remplie.
- Obésité.
- Superposition des gaz intestinaux.

Les tumeurs de vessie se présentent comme des masses d'échogénicité intermédiaire développées au niveau de la paroi vésicale avec une extension sous la forme d'une saillie endo-luminale. Elle permet une description du nombre de tumeurs, de leur

morphologie (végétant ou papillaire), de leur base d'implantation (élargie ou étroite), et précise leur localisation et leurs rapports avec les méats urétéraux.

Les pièges échographiques : les faux positifs de l'échographie sus-pubienne sont représentés par :

- Le caillotage vésical.
- Le lobe médian prostatique.
- Les cystites chroniques focalisés ou diffusés.



Figure 13: échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inférieure et latérale gauche de la vessie (service d'urologie du CHU de Fès)

Ainsi, l'échographie vésicale sus pubienne, utilisée seule, ne peut être recommandée pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs vésicales.

b) Urographie intra veineuse :

Cet examen permet de mettre en évidence un éventuel retentissement sur le haut appareil urinaire. Il peut s'agir d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle ou encore un rein dilaté ou muet.

L'UIV recherche également d'autres localisations tumorales tout au long de l'arbre urinaire car il existe dans 5 à 10% des cas une tumeur du haut appareil associée à la tumeur de vessie [43]

Mais l'UIV n'est pas un examen très fiable pour le diagnostic de tumeur de vessie. En effet 60% seulement de l'ensemble des tumeurs sont détectées.

La tumeur infiltrante est généralement peu saillante, se traduit par une lacune marginale. Parfois, il existe une rigidité nette avec un défaut d'extensibilité de la paroi vésicale. Au stade extrême cette tumeur réalise une amputation d'une corne vésicale.

Le cliché sans préparation permet de découvrir d'éventuelles métastases lombo-pelviennes. Exceptionnellement, on peut voir des calcifications arciformes propres à la bilharziose [43]



Figure 14: UIV montrant une amputation de la corne vésicale gauche avec urétéro-hydronephrose homolatérale (service d'urologie de CHU des Fès)

c) Examen tomodensitométrique (TDM)

La TDM est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM avant une chirurgie radicale. En revanche l'examen TDM combiné à la cytologie urinaire est une alternative à la cystoscopie conventionnelle lors d'une hématurie massive, de contre-indication ou de difficulté d'interprétation de l'endoscopie

2. L'endoscopie

a) Cystoscopie :

L'évaluation cystoscopique est un élément principal et indispensable au diagnostic de tout patient suspect de tumeur vésicale. Cet examen peut être réalisé en consultation sous anesthésie locale ; mais ne peut être fait qu'avec un ECBU stérile.

L'examen endoscopique doit être méthodique. Il commence par l'inspection de l'urètre, visualise le col, le trigone, les orifices urétéraux, les faces postérieures et antérieures de la vessie.

Une cartographie vésicale doit être effectuée précisant le nombre, la taille, la localisation, l'aspect de la tumeur. L'ensemble de la muqueuse est examiné à la recherche de zones rougeâtres oedématisées pouvant correspondre à des zones de dysplasie ou de CIS associés. [44]

Les prélèvements biopsiques doivent intéresser la couche musculaire au pied de la tumeur, et aussi en muqueuse saine, car 30 à 70% des tumeurs infiltrantes sont associées à des zones de dysplasie ou de CIS.

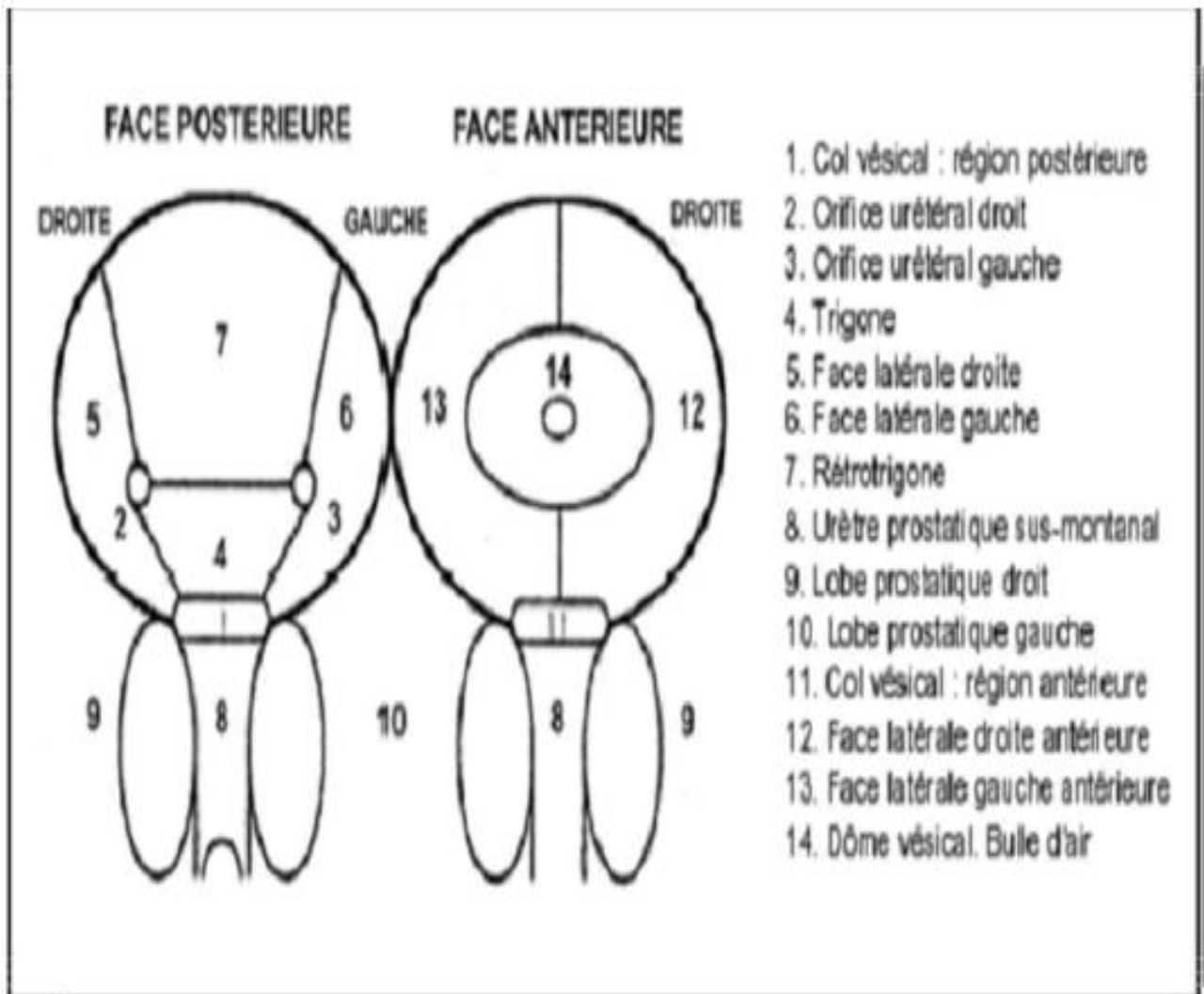


Figure 15 : Cartographie vésicale

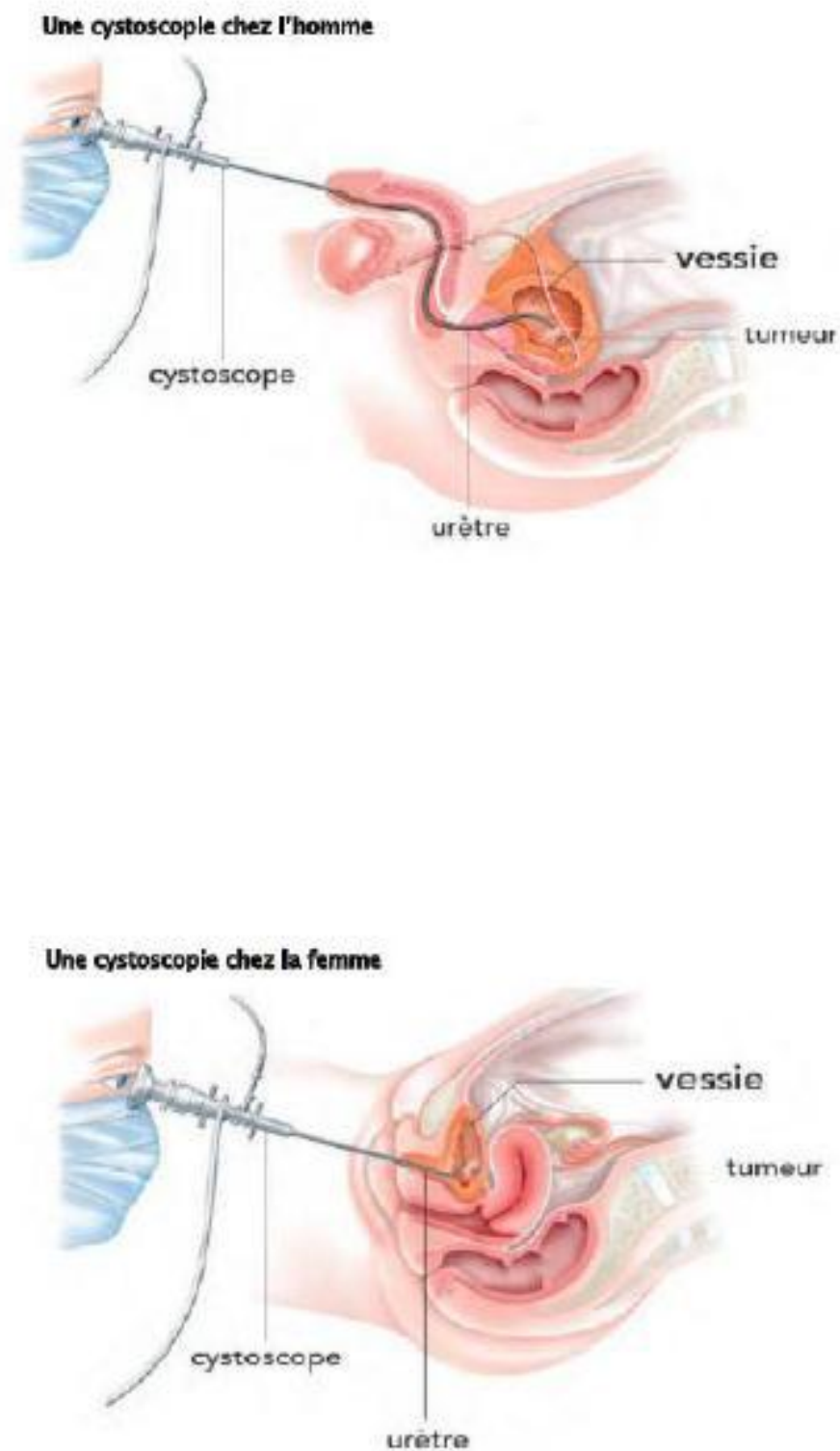


Figure 16 : Cystoscopie chez l'homme et chez la femme

b) RTUV

Le diagnostic de la tumeur de la vessie dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser auparavant un ECBU afin d'éliminer une infection urinaire.

La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).

La résection doit être si possible complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor).

L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [45]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de carcinome in situ associé est très faible (<2%). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un carcinome in situ.

3. Biologie

- ECBU : qui doit être demandé avant toute exploration endoscopique
- NFS : à la recherche d'une anémie
- Fonction rénale : pour voir le retentissement sur le haut appareil, et qui doit être normale pour faire l'UIV.
- La cytologie urinaire: La première description de la cytologie urinaire a été faite par Papanicolaou en 1945 qui a proposé cette méthode pour dépister et surveiller les tumeurs vésicales. La cytologie urinaire reste encore la référence des

examens biologiques utilisés en pratique courante surtout en terme de spécificité qui peut atteindre 100% lorsque l'examen est réalisé par un cytologiste entraîné.

C'est un moyen de diagnostic mais aussi de surveillance des tumeurs de vessie. La sensibilité de la méthode varie entre 40 % et 60% suivant les séries [46], elle est améliorée si l'examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite [47]. Par contre le recueil des urines par sondage ou lavage de la vessie augmente la fréquence des résultats faux positifs en raison de la présence d'artéfacts provoqués par le traumatisme de la muqueuse vésicale par les manœuvres de recueil des urines [48].

La sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral [49] : La cytologie, utilisée dans les tumeurs de haut grade et le carcinome in situ, présente de très bonnes performances statistiques puisque la sensibilité atteint au moins 90 % et la spécificité 98 à 100 % [50]. Ces bons résultats sont expliqués par la plus grande facilité, pour le cytologiste, de reconnaître les cellules tumorales dont le noyau présente des atypies nettes et évidentes [51].

Par contre dans les tumeurs de bas grade et les dysplasies, la sensibilité et la spécificité de la cytologie urinaire ne sont pas aussi performantes en raison du caractère bien différencié des cellules tumorales qui ressemblent à des cellules normales. Une revue de la littérature sur ce sujet montre des résultats très contradictoires puisque la sensibilité varie selon les séries de 0 % à 100% et la spécificité de 6 % à 100 % ce qui montre la grande dépendance des résultats selon l'expérience du cytologiste [52].

Enfin, Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices

En pratique, les examens recommandés pour le diagnostic d'une TVNIM sont :

**EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS
POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TVNIM SONT :
(Recommandation de grade B)**

- Cytologie urinaire.
- Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
- Évaluation du haut appareil par Uro-TDM.
- L'utilisation de la fluorescence lors de la RTUV est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie ; antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou Cis).

En pratique, les examens recommandés pour le diagnostic et le bilan d'extension d'une TVIM sont :

**EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS
POUR LE DIAGNOSTIC
ET LE BILAN D'EXTENSION D'UNE TVIM SONT :
(Recommandation de grade B)**

- Cytologie urinaire.
- Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
- Bilan d'extension avec TDM thoraco-abdomino-pelvienne (sans et avec injection de produit de contraste iodé et temps excrétoires).

VII. Bilan d'extension

Le bilan d'extension doit être systématique devant toute tumeur de vessie infiltrante le muscle.

1. L'examen clinique:

- Recherche d'une infiltration du plancher vésical par le toucher vaginal
- Examen des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies.
- Recherche d'un œdème des membres inférieurs par compression.

2. Examen tomodensitométrique (TDM):

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3 cm) puisqu'il existe un risque de sous-stadification.

Un uro-TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandé au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque [54]

En cas de TVIM, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec cliché excrétoire est l'examen de référence [55,56] pour le bilan d'extension qui permet à l'urologue :

- D'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire et/ou de détecter la présence de lésion urothéliale synchrone dans la voie excrétrice urinaire supérieure ;
- D'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse périvésicale ;
- De rechercher des adénopathies et/ou des métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Le diagnostic d'infiltration de la graisse périvésicale ou péri-lésionnelle a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 95 % avant la résection. En revanche, lorsque la TDM est réalisée après la résection trans-urétrale de vessie (RTUV), il existe une surestimation de l'extension à cause de remaniements inflammatoires de la graisse périvésicale [55,56].

Cet examen est particulièrement important pour guider l'urologue dans son geste chirurgical d'exérèse, lorsque celui-ci a été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La TDM permet d'apprécier un éventuel envahissement des structures digestives et l'existence de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires). L'envahissement des structures digestives, en particulier du côlon sigmoïde ou des anses grêles, par une tumeur du dôme est diagnostiqué par les reformations multiplanaires frontales, sagittales ou obliques. La recherche de localisations cérébrales est indiquée devant des manifestations cliniques. L'examen TDM cérébrale à la recherche de localisations secondaires n'est indiqué qu'en cas de manifestations cliniques neurologiques.

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM n'est indiquée qu'en cas de contre-indication à la TDM.

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que lorsque l'on suspecte une extension aux organes de voisinage (stade supérieur ou égal à pT3b) et a une fiabilité diagnostique de 94 %. Toutefois, l'IRM injectée est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère inférieure à 30 mL/min de clairance de la créatinine, car il existe un risque de fibrose néphrogénique [57,58]. L'IRM sans injection est possible, mais moins contributive. L'IRM permet également le diagnostic d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse.

4. Tomodensitométrie par émissions de positons (TEP 18FDG-CT) :

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes permettant de recommander le TEP- FDG dans le bilan des tumeurs urothéliales. Cependant, cet examen semble avoir une bonne sensibilité et spécificité dans l'appréciation de la tumeur initiale et de l'atteinte ganglionnaire [56-57].

5. Évaluation de l'extension ganglionnaire

Le critère diagnostique d'adénopathie métastatique pelvienne est identique en TDM et en IRM, fondé uniquement sur la taille (8 mm de plus petit axe).

Il n'existe pas de différence significative entre la TDM et l'IRM, avec une sensibilité globale de 36 % et une spécificité de 80 à 97 %. La TDM hélicoïdale conventionnelle reste la méthode la plus couramment utilisée et la plus facilement accessible pour détecter une adénomégalie [59,60].

Le seul moyen qui confirme l'atteinte ganglionnaire est l'étude anatomopathologique du curage ganglionnaire.

6. Scintigraphie osseuse :

Elle n'est indiquée qu'en cas de point d'appel clinique. Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par IRM. Une ponction biopsie guidée sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

7. Diagnostic anatomopathologique :

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les 2 critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2016 [61].

En pratique, la classification OMS 2016 concernant le type histologique : Paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ; Décrit de façon exhaustive les différents variants des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [62]. L'évaluation du stade tumoral (TNM) sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- Elle ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- La résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux peut être présent au sein de la musculature et du chorion
- La présence d'embols vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue [63].

L'examen anatomopathologique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, obtenu par résection endoscopique, laisse parfois planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur. Ce doute est dû à aux moins deux causes principales, d'une part le prélèvement endoscopique peut être insuffisant en particulier au niveau du pied de la tumeur et de zones vésicales semblant saines macroscopiquement, d'autre part la lecture des prélèvements peut donner lieu à des interprétations différentes selon l'anatomopathologiste. Pourtant, une évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité de la tumeur est d'une importance capitale pour évaluer son pronostic et proposer le meilleur traitement. L'évaluation

précise du degré d'extension et de l'agressivité des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, peut être obtenue grâce à sept procédures :

1. La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste.
2. La réalisation de biopsies multiples, dites randomisées, au niveau de zones muqueuses optiquement saines en cystoscopie. L'utilisation des techniques diagnostiques de fluorescence de la muqueuse vésicale
3. La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae dans la stadification des tumeurs pT1.
4. La répétition d'une deuxième série de biopsies de la ou des tumeurs avec en particulier des prélèvements en profondeur au niveau de l'implantation de tumeur initialement réséquée.
5. La recherche de localisations tumorales prostatiques
6. La recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire.

VIII. Facteurs pronostiques

Différents facteurs pronostiques ont été étudiés et sont actuellement proposés, afin de définir les groupes à risques différents, guidant ainsi l'urologue dans la conduite à tenir et la prise en charge des tumeurs de vessie.

A. Facteurs pronostics généraux

On cite parmi les facteurs de mauvais pronostics généraux : [35]

- L'âge avancé du malade, au delà de 70ans. Bien que les tumeurs infiltrantes chez le jeune de moins de 40ans sont particulièrement agressives, avec un potentiel évolutif très rapide. [64]
- L'altération de l'état général.
- L'existence de pathologies associées : du système cardiovasculaire respiratoire ou hématopoïétique.
- La persistance de l'exposition à l'un des facteurs de risque qui expose aux récurrences.

B. Facteurs pronostic liés à la tumeur

Ils sont connus depuis longtemps et restent à la base des indications thérapeutiques actuelles.

1. Aspect de la tumeur

Cette corrélation serait liée au degré d'infiltration tumorale puisque les tumeurs papillaires sont généralement moins infiltrantes que les tumeurs solides. Elle serait également liée au grade puisque les tumeurs solides sont de grade III dans 70% des cas.

L'importance pronostique péjorative du caractère solide de la tumeur se confirme en terme de survie [65]

2. Taille de la tumeur

Au moment du diagnostic, un diamètre tumoral supérieur ou égal à 5cm signifie un mauvais pronostic vu l'association plus fréquente avec une dissémination métastatique à distance [66].

3. Localisation de la tumeur

L'envahissement des méats urétéraux avec hydronéphrose et retentissant sur la fonction rénale, est souvent le témoin d'un degré d'infiltration important qui est un facteur de mauvais pronostic (67).

4. Stade de la tumeur

Le stade représente avec le grade cellulaire les deux facteurs pronostiques déterminants. L'aggravation du stade tumoral est de signification pronostique péjorative.

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic essentiel. La fréquence des métastases ganglionnaires augmente également avec le degré d'infiltration.

Le tableau suivant représente le pourcentage des ganglions envahis en fonction du stade (à partir d'une série de 407 curages ganglionnaires après cystectomie)

Tableau 5: pourcentage des ganglions envahis en fonction du stade tumoral

***à partir d'une série de 407 curages ganglionnaires après cystectomie**

Stade pathologique	pT2	pT3a	pT3b	pT4
% de ganglions envahis	30%		64%	50%
Desgrandchamps [30]	16%	20%	33,3%	25,5%

La médiane de survie est d'une année en cas d'envahissement ganglionnaire, contre 9ans dans le cas contraire.

L'infiltration vasculaire et lymphatique a également une signification pronostique importante.

Une étude a révélé un taux de survie à 10ans de 78% en l'absence d'infiltration vasculo-lymphatique, contre 45% lorsque cette infiltration est présente [68].

Le pronostic est lié en partie à l'évolution locale mais surtout à l'évolution métastatique fréquente dans les stades T3 et T4. En effet ces métastases à distance peuvent survenir dans 80% des stades T3b contre 20% des stades T2 [69].

5. Grade cellulaire

C'est un important facteur pronostic de survie pour les tumeurs de vessie infiltrantes.

La médiane de survie après cystectomie est de 11,8 ans pour les tumeurs bien différenciées. Elle n'est que de 4,5ans pour les tumeurs peu différenciées. [70]

6. Multifocalité

Les risques de récurrence et de progression tumorale sont plus faibles quand le foyer tumoral est unique que lorsqu'il existe des lésions associées.

C. L'étude de l'ADN nucléaire

La détermination du contenu en ADN est un facteur essentiel dans la récurrence et l'infiltration. Elle s'étudie en cytométrie en flux ou par marquage immunochimique de certaines protéines associées à la prolifération tel Ki-67 qui est un antigène nucléaire, exprimé à toutes les phases du cycle dans la cellule en prolifération [69].

La survie et l'envahissement ganglionnaires sont directement corrélés à la ploïdie et au pourcentage de cellules en phase de réplication.

L'aneuploïdie est plus fréquente dans les tumeurs de haut grade et profonde. C'est donc un facteur pronostic péjoratif [71].

D. Facteurs biologiques et antigéniques

La croissance et la prolifération des cellules cancéreuses sont en parties médiées par la modulation des récepteurs de surface cellulaire et par le passage des facteurs de croissance et d'hormones.

L'epidermal growth factor–Receptor (EGF–R) s'exprime plus volontiers dans les tumeurs de haut grade et les tumeurs profondes. Leur pronostic s'en trouve alors aggravé. [72]

Certains antigènes associés aux tumeurs ont montré leur intérêt dans la détermination pronostique des tumeurs profondes. Les antigènes T43 et T138 ont été définis par Fradet comme des antigènes de progression cancéreuse.

D'autres anticorps sont en cours d'évaluation tels G4 et E7 qui reconnaissent une glycoprotéine de 200KDA dont l'épitope serait plutôt présent à la surface des cellules des tumeurs de haut grade. [35]

Le dosage du TPA dans les urines retrouve un taux élevé dans 74% des cas de tumeurs profondes contre 15% des tumeurs superficielles. On attribue à ce marqueur un rôle éventuel dans le contrôle thérapeutique. Sa détection dans les urines se fait par test d'ELISA [68].

E. La résistance aux drogues

La résistance au traitement a pour mécanisme important le phénomène de "multidroque résistance", qui dépend de la surexpression de la glycoprotéine P de surface qui agit comme une pompe membranaire de rejet des drogues. Il existe actuellement des anticorps monoclonaux qui permettent de détecter la glycoprotéine P (C 213 et HYB 241), elle semble associée à un mauvais pronostic des tumeurs profondes [35].

En dépit de tous ces progrès, l'hétérogénéité concernant la récurrence, la progression et la réponse aux traitements pour des tumeurs ayant au moment du diagnostic les mêmes critères classiques de pronostic, rendent compte de l'insuffisance des paramètres actuellement utilisés.

IX. Traitement des tumeurs de vessie

La prise en charge est différente selon que la tumeur vessie est non infiltrante ou infiltrante du muscle

A. TUMEUR DE VESSIE NON INFILTRANTE LE MUSCLE (Ta, Tis, T1) :

Le but de la prise en charge d'un patient présentant une TVNIM est de prévenir, dépister, et traiter au plus tôt les récidives.

1. La RTUV

Lorsqu'une tumeur de vessie est diagnostiquée, la première étape du traitement consiste alors à réaliser une RTUV. Elle a un intérêt triple: diagnostique, pronostique et thérapeutique.

C'est la première résection tumorale qui va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure: surveillance, instillation endovésicale, re-résection ou traitement plus agressif [73].

1.1. Conditions avant de débiter la RTUV :

Comme tout geste endoscopique, la résection transurétrale de vessie doit être réalisée sous couvert d'un examen cyto bactériologique des urines stérile et récent (moins d'une semaine avant l'acte opératoire) ou après 48h d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection urinaire [74].

Une imagerie du haut appareil urinaire est recommandée et généralement utile en préopératoire. La présence d'une dilatation de l'uretère pelvien est généralement évocatrice d'une lésion péri urétérale infiltrant le muscle qui rend le repérage du méat concerné souvent difficile.

1.2. Installation du patient et anesthésie :

Le patient est installé en position de la taille, les jambes relevées sur des jambières à appui plantaire de préférence, afin d'éviter toute compression au niveau du mollet et du sciatique poplité externe.

L'intervention se déroule sous anesthésie générale ou rachianesthésie en fonction des caractéristiques et de la préférence du patient. En cas de rachianesthésie, on demandera au patient de prévenir tout effort de toux.

1.3. Palpation bimanuelle :

La procédure commence par un examen bimanuel du patient qui permet d'apprécier l'extension tumorale. Chez la femme, le toucher vaginal permet facilement d'évaluer l'envahissement d'une tumeur de la face postérieure de la vessie et notamment du trigone.

1.4. Exploration vésicale :

Le col et l'ensemble de la vessie doivent être explorés avant de débiter la résection. Les lésions sont cartographiées et notées sur un schéma de la vessie en trois dimensions. La fibroscopie souple en consultation permet une exploration complète de la vessie. Si celle-ci n'a pas été réalisée avant la résection proprement dite on l'effectuera au fibroscope souple ou à l'optique 70°. En effet, les optiques de 12° ou 30° habituellement utilisées pour la résection ne permettent pas une visualisation complète de la vessie notamment la zone antérieure du col. Si la fluorescence est utilisée, un descriptif séparé des lésions en lumière blanche et en lumière bleue est réalisé.

1.5. Résection des lésions :

La technique de résection proprement dite se déroule en deux temps successifs :

- Un temps d'exérèse par section de la tumeur tout en sachant qu'une bonne résection doit mettre à nu la graisse péri vésicale.
- Un temps de coagulation de la base d'implantation de la tumeur et de ses bords qui devrait permettre de détruire d'éventuelles cellules tumorales et ainsi réduire le risque de tumeurs résiduelles. La réalisation des biopsies

péri tumorales et à distance de la tumeur est d'autant plus systématique et justifiée que l'aspect de la muqueuse vésicale et/ou la cytologie urinaire préopératoire fait suspecter un CIS associé. Les sites des biopsies sont choisis de façon systématique et sont les suivants : les zones adjacentes à la tumeur, le dôme vésical, le mur postérieur, les deux murs latéraux, le trigone, les orifices urétéraux, l'urètre prostatique, et le col [75].

1.6. Complications de la résection transurétrale de vessie :

- Les hémorragies
- La perforation vésicale
- L'infection urinaire
- Le traumatisme des orifices urétéraux
- La stimulation du nerf obturateur

RTUV de réévaluation

Une RTUV de réévaluation systématique (dite de « secondlook ») dans un délai de 2 à 6 semaines est recommandée en cas :

- de tumeur de stade pT1 et/ou de haut grade ;
- de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récurrences et de retarder la progression de la tumeur.

2. Traitement adjuvant par chimiothérapie intra-vésicale :

2.1. La Mitomycine C (MMC) :

La mitomycine est la chimiothérapie endovésicale la plus employée. Elle a une action sur les récives par contre son impact sur la progression n'est pas démontré. Elle n'est pas le traitement de première intention dans les tumeurs à haut risque (tumeurs G3) [76].

C'est un antibiotique anti-tumoral isolé de *Streptomyces caespitosus* soluble dans l'eau et les solvants organiques. La MMC est extrêmement instable à pH acide et à pH très basique. Une urine acide inactive toute instillation de MMC [76].

Le principal mécanisme d'action de la MMC est l'inhibition de la synthèse de l'ADN par alkylation. Elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN. La production de radicaux oxygénés par la MMC peut entraîner des cassures directes de l'ADN, et par conséquent des cassures chromosomiques. Il s'agit ainsi d'un puissant carcinogène et tératogène [76].

La MMC est disponible sous forme de poudre pourpre en flacons de 5 et 20 mg stockées à température ambiante. 10ml d'eau stérile doivent être rajoutée à 5ml de produit. Une fois préparée, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures.

- Instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C :
- Après la RTUV, IPOP de mitomycine C (MMC) est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contre indications (hématurie et perforation vésicale). Compte tenu de complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfice-risques pour le patient.
- L'IPOP doit être réalisée idéalement dans les 2 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV ; Une alcalinisation urinaire est

nécessaire. Elle diminuerait ainsi le risque de récurrence tumorale à 1 et 5 ans de 35 % et 14 % respectivement.

- Le traitement classique est constitué de 8 instillations de 40 mg hebdomadaires, le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve. La toxicité de la MMC par voie endovésicale est purement locale en dehors des manifestations allergiques, puisque son poids moléculaire supérieur à 200 Daltons n'autorise pas son passage dans le sang. Même au cours d'une IPOP, il n'a pas été noté de taux pouvant entraîner une myélosuppression [77].

2.2. Les antracyclines : Doxorubicine et Epirubicine :

Ce sont des drogues hydrosolubles. La concentration inhibitrice de l'épirubicine est inférieure à celle de la doxorubicine et de la MMC. L'épirubicine est plus toxique pour les cellules tumorales que pour les cellules urothéliales normales [76].

Elles agissent par intercalation et par inhibition des topoisomérases I et II et inhibent par conséquent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN ribosomale). Ce sont des drogues cardio-toxiques [76].

La dose recommandée est de 50 mg diluée dans 50 ml de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) et instillée pour environ 2 heures dans la vessie une fois par semaine, pendant 8 semaines. Des doses plus élevées (80 mg) peuvent être administrées en fonction de la tolérance [78].

Les effets indésirables comme la thrombopénie ou leucopénie sont exceptionnelles. La cystite chimique a été observée chez 4 à 26% des patients recevant la doxorubicine et dans 3 à 26% de ceux recevant l'épirubicine [79].

2.3. Thermochemiothérapie

La thermochemiothérapie est un traitement en cours d'évaluation. Cette modalité de traitement fait appel à un dispositif maintenant la MMC à 40–44 °C

pendant la toute la durée de l'instillation (1 heure). La pénétration et l'efficacité de la MMC sont améliorées avec une tolérance satisfaisante.

Les résultats sont limités mais prometteurs avec une diminution de 59 % du risque de récurrence. Une efficacité supérieure au BCG a été rapportée dans une étude randomisée incluant diverses TVNIM.

Lorsqu'elle est disponible, cette modalité peut être proposée pour les TVNIM de risque intermédiaire après échec de la MMC et du BCG, ou pour les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité du BCG ou d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est retenu.

3. Traitement adjuvant par immunothérapie intra-vésicale :

L'immunothérapie n'est pas directement cytotoxique pour la cellule. Elle stimule l'immunité de l'hôte qui va à son tour détruire la cellule tumorale.

Actuellement, l'agent d'immunothérapie utilisé de façon courante est le BCG, forme atténuée de *Mycobacterium tuberculosis*. Et plusieurs souches de BCG sont disponibles.

Au Maroc, le produit d'immunothérapie utilisé actuellement est SII-ONCO-BCG[®],

✓ Les protocoles de BCG-thérapie :

- À travers la littérature plusieurs protocoles de BCG thérapie ont été proposés:
- Traitement d'induction fait de 6 instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst[®] suivies de 3 instillations après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines.
- Traitement d'induction (6+3) suivi d'un traitement d'entretien pendant un an, fait de 3 instillations hebdomadaires chaque 6 mois.

- Traitement d'induction (6+3) avec un traitement d'entretien pendant 3 ans, fait de 3 instillations hebdomadaires chaque 6 mois.

✓ Le protocole optimal de BCG thérapie :

Le traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires était introduit par Morales [80]. Mais pour une meilleure efficacité le BCG doit être administré avec un traitement d'entretien. Plusieurs schémas d'entretien étaient utilisés, allant d'un total de 10 instillations administrées en 18 semaines à 27 instillations étalées sur 3 ans [81].

Pour les patients ayant le plus haut risque de progression (tumeurs de haut grade multi récidivantes, tumeurs T1 de haut grade, notamment T1b, tumeurs de haut grade associées à du cis), certains auteurs préconisent de réaliser un traitement non conservateur, en l'occurrence une cystectomie.

La cystectomie peut également être proposée en deuxième ligne de traitement après l'échec d'une immunothérapie par BCG.

✓ Bilan avant de débiter une BCG thérapie :

Permet d'éliminer les contre indications du BCG: examen clinique, ECBU de moins de quatre jours, NFS, ionogramme sanguin complet, bilan hépatique, PSA, radiographie pulmonaire [81].

✓ Les indications de la BCG thérapie :

Bien que le BCG soit très efficace, il ne peut être utilisé chez tous les patients atteints de TVNIM en raison de sa toxicité. Le choix du traitement à envisager dépend du groupe de risque du patient Les recommandations thérapeutiques selon les groupes de risque sont détaillées dans le chapitre recommandations.

✓ Les contres indications du BCG et toxicité :

- Les contre indications absolues au BCG sont :
 - Durant les 2 premières semaines après la RTUV ;

- Hématurie macroscopique ;
 - Traumatisme au moment du passage de la sonde ;
 - Infection urinaire symptomatique.
- La toxicité du BCG :

La toxicité du BCG est supérieure à celle de la chimiothérapie [82]. Mais ses effets secondaires sévères sont rencontrés chez moins de 5% des patients et peuvent être traités de façon efficace dans presque la totalité des cas [83]. Il a été démontré que le traitement d'entretien n'augmente pas le risque d'effets secondaires par rapport au traitement d'induction [83], Et les effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement étaient souvent observés au cours de la première année du traitement [84].

B. TUMEURS DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE :

I. TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)

Traitement standard recommandé

Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectifs [85] :

- D'éradiquer les micrométastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie ;
- De réduire la taille de la tumeur et faciliter le geste chirurgical ;
- De prolonger la survie du patient.

La dernière méta-analyse publiée portant sur 3 285 patients dans 15 études randomisées confirme l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante quel que soit le stade initial de la TVIM, pour un protocole à base de cisplatine (CDDP) (niveau de preuve 1) [86]. Le MVAC ou le MVAC HD (intensifié) sont les deux protocoles référencés dans cette indication. Le nombre de cycles de chimiothérapie optimal n'a jamais été déterminé précisément, et varie de quatre à six cycles pour le protocole

MVAC HD et de trois à quatre cycles pour le MVAC. Il n'existe pas encore de biomarqueur prédictif de la chimiosensibilité de la tumeur.

Le protocole GC n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif, il est à l'étude dans le protocole national VESPER, mais ne peut être à ce jour recommandé hors essai thérapeutique. Le carboplatine n'a jamais fait la preuve de son intérêt ou de son équivalence au CDDP dans cette indication. La chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée pour les patients pouvant recevoir une combinaison de drogues à base de sels de platine, avec une fonction rénale satisfaisante (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min) et un bon état général (PS < 2) .

Dans le cas de patients dits « unfit » pour une chimiothérapie néo-adjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée. Le tableau 7 résume la situation.

Tableau 7: indications de la chimiothérapie péri opératoire dans les TVIM [176]

Situation	Patients	Grade	
		A	B
Néo-adjuvant	PS < 2 et Clairance ≥ 60 ml/min	MVAC ou HD- MVAC	GC
	PS ≥ 2 ou Clairance < 60 ml/min	Pas de CTN*	
Adjuvant	PS < 2 et Clairance ≥ 60 ml/min		MVAC ou GC
	PS ≥ 2 ou Clairance < 60 ml/min	Pas de CTA*	

*CTN : chimiothérapie néo-adjuvante - *CTA : chimiothérapie adjuvante.

Traitement chirurgical : Cystectomie

Indications et délai

En cas de TVIM non métastatique, la cystectomie est le traitement curatif de référence. En l'absence de contre-indication (patients fit), la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine doit toujours être discutée, car elle améliore la survie globale [87]. Une imagerie de réévaluation (TDM TAP) à la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas été faite (patient unfit), la cystectomie doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent le diagnostic [88]. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante a été effectuée, ce délai est porté à 5 mois.

Aspects techniques

Voie d'abord.

En cas de tumeur cT2 cN0, la cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie coelioscopique ou par voie robot assisté en fonction de l'expérience du chirurgien [55]. En cas de tumeur cT3 et/ou cN1, la cystectomie par voie ouverte reste standard ; les voies d'abord coelioscopique ou robot assistée peuvent être discutées de façon optionnelle après réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante [87]. Sur le plan carcinologique, les données de la littérature semblent en faveur d'une équivalence des différentes voies d'abord, même si l'on ne dispose pas à l'heure actuelle de données de suivi à long terme. Cependant, une sélection optimale des patients est souhaitable (niveau de preuve 4) [89,90]. Dans tous les cas, les avantages et inconvénients doivent être discutés avec le patient et la voie d'abord ne doit en aucun cas pénaliser le choix de la dérivation urinaire.

- Technique chez l'homme. Une cystoprostatectomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales est recommandée. La préservation de la

coque prostatique n'est pas recommandée, en dehors de cas particuliers, car elle augmente le risque de récurrence [91].

- Technique chez la femme. Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires, est recommandée chez la femme ménopausée [87]. Chez la femme jeune et non ménopausée, une cystectomie seule peut être réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure [92].
- Examens extemporanés. En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané de la recoupe urétrale est recommandé lorsqu'une entérocystoplastie est envisagée.
- Un examen extemporané des recoupes urétérales est recommandé en cas de tumeur multifocale ou de CIS associé.
- Urètre. Une urétrectomie complémentaire est recommandée en cas de marges urétrales positives, en cas d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme. Elle peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée.

Curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire pelvien étendu, incluant les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères, est recommandé lors de la cystectomie en l'absence de difficulté technique (radiothérapie, pontage vasculaire) [87,93].

Dérivation urinaire

Le choix du mode de dérivation urinaire doit être pris en accord avec le patient correctement informé. Une entérocystoplastie de remplacement est à privilégier en l'absence de contre-indication [87]. Chez la femme, une entérocystoplastie de remplacement peut également être proposée en l'absence de contre-indication ; dans ce cas, la préservation des structures de soutien postérieur (utérus et paroi antérieure

du vagin) est particulièrement indiquée car elle permet d'optimiser les résultats fonctionnels. Les contre-indications formelles à la confection d'une entérocystoplastie sont :

- Un envahissement de l'urètre (ou du col vésical chez la femme) ;
- Une altération des fonctions cognitives et des troubles psychiatriques ;
- Une pathologie inflammatoire de l'intestin ;
- Des antécédents d'irradiation pelvienne à fortes doses ;
- La présence d'une insuffisance rénale avancée (< 50 ml/ min) ;
- Une espérance de vie limitée du patient.

À cela s'ajoutent des contre-indications relatives :

- âge > 75 ans (en raison des mauvais résultats en terme de continence) ;
- Difficultés prévisibles de compliance ou de gestion de l'entéroplastie ;
- Difficultés d'ordre anatomique.

En cas de contre-indications à l'entérocystoplastie du fait d'un envahissement tumoral de l'urètre, une dérivation externe continente pourra être discutée, chez un(e) patient(e) capable de s'autosonder. Une dérivation urinaire non continente (urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker) sera proposée dans les autres cas. L'urétérostomie cutanée bilatérale doit être évitée et réservée aux cystectomies palliatives ou lorsque l'état du patient ne permet pas un autre mode de dérivation. Les dérivations rectosigmoïdiennes ont été abandonnées.

Tableau 7 : Critères d'évaluation pour la cystectomie chez le sujet âgé > 75ans [176]

- Cas particulier du sujet âgé :
- Évaluer les comorbidités
 - Calculer le score G8 et prévoir une consultation oncogériatrique si ≤ 14
 - Evaluer le risque nutritionnel en pré-opératoire (IMC, albuminémie)
 - Préférer une dérivation urinaire non continente (Bricker)
 - Discuter d'une voie d'abord mini-invasive
 - Favoriser le concept de réhabilitation précoce

Optimisation préopératoire et postopératoire

• Évaluation préopératoire

Le choix du traitement est basé sur les comorbidités, qui peuvent être évaluées à l'aide de scores, comme le score de Charlson, le score ASA ou le score ECOG-PS [94,95]. Une évaluation oncogériatrique est recommandée pour les patients dont le score G8 est ≤ 14 [96].

Le tableau 7 présente les items spécifiques au sujet âgé. La fonction rénale préopératoire doit être évaluée soigneusement (avec calcul de la clearance selon la formule Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] ou Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration [CKDEPI]) et doit guider le choix de la dérivation urinaire. Un dosage préopératoire du Prostatic Specific Antigen (PSA) sérique est souhaitable chez l'homme.

• Préparation

La préparation intestinale préopératoire par lavement n'est pas recommandée (grade B) [97]. Un régime sans résidu peut être proposé 3 jours avant l'intervention. Une immunonutrition orale la semaine précédant l'intervention contribue à optimiser la cicatrisation notamment au niveau intestinal (niveau de preuve 4) [98].

- Réhabilitation précoce postopératoire

La mise en place d'un programme de réhabilitation précoce (fast track) est souhaitable (grade B)

Il est basé sur [97] :

- une mobilisation précoce ;
- l'optimisation du traitement antalgique en privilégiant les drogues non morphiniques ;
- le retrait précoce de la sonde nasogastrique ;
- la stimulation gastro-intestinale avec reprise progressive de l'alimentation avant la reprise du transit, utilisation du chewing-gum [99].

Recommandations : traitement de TVIM localisées	
Réaliser un score G8 et demander une évaluation onco-gériatrique si celui-ci est ≤ 14 , en cas de TVIM chez un sujet de plus de 75 ans	C
Proposer systématiquement une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine en cas de TVIM cN0 M0	A
Faire un curage ganglionnaire pelvien étendu quelle que soit la voie d'abord au cours de la cystectomie	A
Ne pas faire de préparation digestive avant une cystectomie	C

Traitements adjuvants

Facteurs histopronostiques postcystectomie

Sur le compte rendu anatomopathologique standard doivent figurer les éléments suivants [46]:

- Macroscopie : matériel adressé, description, taille ;

- Type histologique, stade, grade, présence de CIS, envahissement lymphovasculaire, nécrose tumorale, ± lésions associées (lésions planes, inflammatoires) ;
- nombre de ganglions, et, si envahis, nombre des ganglions positifs et rupture capsulaire ganglionnaire ;
- Statut des marges chirurgicales.

Les facteurs histopronostiques reconnus sont : le stade, le statut ganglionnaire (et en cas de tumeur pN+, la densité ganglionnaire positive et l'effraction capsulaire), l'association avec du CIS, le type histologique, l'envahissement lymphovasculaire, la multifocalité et la nécrose tumorale, et les marges chirurgicales notamment au niveau péritonéal [87].

Chimiothérapie adjuvante

Si la chimiothérapie néo-adjuvante a fait la preuve de son efficacité, l'utilisation de la chimiothérapie postopératoire reste débattue. Plusieurs essais ont été réalisés, avec la dernière méta-analyse [100] et deux essais randomisés européens, dont le dernier a été publié récemment [101,102]. Cette dernière étude n'a pas permis de retrouver une différence pour l'objectif principal qui était la survie globale (HR = 0,78, IC 95 % : 0,56–1,08 ; p = 0,13), mais la chimiothérapie immédiate permettait d'augmenter significativement la survie sans progression à 5 ans (HR = 0,54, IC 95 % : 0,4–0,73 ; p < 0,0001). Aucun essai n'avait la puissance nécessaire pour confirmer l'intérêt d'une chimiothérapie postopératoire, n'ayant pu inclure le nombre de sujets initialement prévu. La chimiothérapie adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les TVIM dans un essai de phase III randomisé ou dans une méta-analyse. Elle peut être indiquée en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomopathologique et notamment : stade pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+, marges chirurgicales positives [103]. Elle doit être discutée

au cas par cas avec les patients, en évaluant la balance bénéfice–risques (grade C). Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clearance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas.

Radiothérapie adjuvante

Il n'y a actuellement aucune indication à la réalisation d'une radiothérapie adjuvante après cystectomie en dehors d'essais cliniques (Bladder–ART Study PHRC–K15–117/112). Elle aurait un intérêt hypothétique chez les patients présentant une maladie localement avancée et/ou des marges positives.

Surveillance post–cystectomie

La surveillance après cystectomie est basée sur la fibroscopie, la cytologie urinaire, la biologie et la réalisation d'une imagerie de coupe avec temps tardifs. L'imagerie de référence dans la surveillance d'une TVIM est la TDM TAP avec temps tardifs [87,104]. En cas de contre–indication à la réalisation de l'uro–TDM (patients avec une clairance de créatinine < 45 ml/min, allergie aux produits de contraste iodés), l'uro–IRM représente une excellente alternative pour la surveillance [104]. Compte tenu des faibles niveaux de preuve, la pratique d'une TEP au ¹⁸F–FDG n'est pas recommandée dans la surveillance. De même, en cas de récurrence, il n'y a actuellement pas de place à la réalisation d'une TEP. En cas de préservation de l'urètre, il est recommandé de le surveiller annuellement par cytologie urinaire et fibroscopie. La surveillance doit être plus fréquente en cas de facteurs de risque de récurrence : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS (niveau de preuve 3) [104,105]. En cas de traitement conservateur, un suivi cystoscopique régulier est recommandé [104].

Alternative thérapeutique

Le traitement trimodal (TTM)

Le TTM fait appel à la synergie thérapeutique de l'association RTUV, radiothérapie et chimiothérapie. La RTUV associée à la radiothérapie permet d'assurer le contrôle tumoral local. L'ajout d'une chimiothérapie systémique radiosensibilisante concomitante à la radiothérapie a pour objectif de potentialiser l'action de celle-ci. Le TTM nécessite une coopération multidisciplinaire et une compliance importante des patients. Le but de ce TTM est d'épargner la vessie et ainsi de préserver la qualité de vie des patients, sans compromettre les résultats carcinologiques [106]. Aucune étude randomisée ne compare le TTM et la chirurgie radicale, mais les résultats du TTM sont bien supérieurs à ceux de la radiothérapie seule (grade B) [107,108].

Indications

Il faut bien distinguer deux situations : soit le patient est éligible à la cystectomie mais la refuse, soit le patient n'est pas opérable.

Dans le premier cas, la première étape est une RTUV exhaustive : elle se doit d'être la plus complète possible. Une sélection des patients potentiellement bons répondeurs est nécessaire: tumeur de faible volume (moins de 3 cm), pas de multifocalité, absence de CIS, lésion de stade T2 maximum, absence d'obstacle urétéral, pas de suspicion d'atteinte ganglionnaire pelvienne et résection complète et profonde de la tumeur (niveau de preuve 2b ; recommandation de grade B) [109,110].

Pour les patients qui ne sont pas candidats à la cystectomie, des critères moins stricts peuvent être appliqués, cependant la présence extensive de CIS et une altération fonctionnelle de la vessie doivent être considérées comme des contre-indications.

Modalités

Après résection, le traitement associe une radiothérapie externe et une chimiothérapie radio sensibilisante de manière concomitante. Deux types de schéma thérapeutique peuvent être utilisés : soit le schéma thérapeutique comprend une réévaluation endoscopique et histologique de la réponse avec possibilité de cystectomie de rattrapage en milieu de traitement si le patient est opérable [109], soit le schéma thérapeutique est complet d'emblée sans réévaluation intermédiaire mais avec une réévaluation finale [107]. La radiothérapie externe comprend en général une dose initiale de 40 Gy sur la vessie et les aires ganglionnaires, un boost à 54 Gy sur la vessie entière et un autre boost sur la tumeur pour atteindre une dose totale de 64–65 Gy. Le choix de chimiothérapie radiosensibilisante est documenté par des études de phase III pour le CDDP [108] ou l'association MMC/5-fluorouracile (FD2), mais d'autres protocoles ont aussi été utilisés. Dans un essai de phase I, la gemcitabine a été utilisée avec une bonne tolérance et des résultats prometteurs [111].

Survie et cystectomie de rattrapage

La survie spécifique à 5 ans après TTM atteint 50 à 82 % et la survie globale 36 à 74 % [107,112–116]. Le taux de cystectomie de rattrapage est de 10 à 30 % (FD2, FD10) avec un taux de complications similaire à la cystectomie radicale d'emblée [117]. La majorité des récurrences après TTM se fait sur le mode non infiltrant et peut être traitée de façon conservatrice [107].

Suivi après TTM

Le suivi repose sur la cytologie urinaire, la cystoscopie, le scanner TAP. La fréquence est détaillée dans le tableau et doit être poursuivie à vie. Même en cas de rémission complète, la vessie reste un site de récurrence potentielle qui nécessite une surveillance endoscopique à vie.

Cystectomie partielle

Elle est indiquée dans moins de 5 % des TVIM. Les critères de sélection sont : lésion unifocale et primitive d'une portion mobile de la vessie à plus de 2 cm du col et du trigone, absence de CIS, taille \leq 4 cm et stade T3a maximum. La cystectomie partielle est également une option en cas de TV intradiverticulaire.

La chirurgie partielle ne dispense pas d'effectuer un curage ganglionnaire associé qui est recommandé.

Traitements palliatifs

Radiothérapie seule

Elle n'est discutée qu'en cas de contre-indication à la chirurgie radicale et à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative (niveau de preuve 3). Les facteurs pronostiques sont l'âge, le stade, la taille de la tumeur, la dilatation du haut appareil, la qualité de la résection initiale et la présence de CIS [118].

La radiothérapie palliative à but hémostatique a une bonne efficacité initiale mais modeste dans le temps (médiane 3 à 6 mois). Elle n'est envisageable qu'en cas de contre-indication à l'anesthésie ou d'échec de l'hémostase endoscopique et d'espérance de vie limitée.

RTUV itératives

La RTUV seule ne peut être considérée comme une option thérapeutique pour les TVIM (niveau de preuve 2a ; recommandation de grade B) que pour les patients non éligibles à la cystectomie ou à un TTM dont l'espérance de vie est courte pour une tumeur unique pT2 d'une taille inférieure à 3 cm sans CIS à distance.

Chirurgie palliative

La cystectomie palliative sans curage est une option en cas de cancer localement avancé (\leq T4b) responsable de symptômes locaux invalidants : troubles mictionnels, douleur, hématurie non contrôlée (recommandation de grade B).

L'exérèse est associée soit à une dérivation transiléale des urines, soit à des urétérostomies cutanées.

L'obstruction du haut appareil par envahissement des uretères ou par compression ganglionnaire chez les patients non opérables peut nécessiter une dérivation urinaire palliative sans geste vésical (urétérostomie, néphrostomie).

II. TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N + M0)

Les patients avec atteinte ganglionnaire initiale sur le bilan d'extension (cN+) ont un pronostic beaucoup plus réservé, ce d'autant qu'ils ont une atteinte rétropéritonéale (vs atteinte pelvienne seule) mais sont également plus sensibles à la chimiothérapie [119]. Une approche multimodale peut leur être proposée, avec une chimiothérapie première. Pour les patients ayant une réponse radiologique complète, une cystectomie pourra être réalisée. Les patients ayant une réponse histologique complète sur le curage ganglionnaire ont une survie estimée de 66 % à 5 ans (niveau de preuve 4) [120]. Les autres patients ont un pronostic proche des patients métastatiques et doivent donc être considérés comme tels pour le traitement et le suivi (grade C) [121]. Pour les patients classés T4 au moment du bilan d'extension, avec une tumeur jugée non extirpable selon les modalités chirurgicales habituelles, une chimiothérapie d'induction (\neq néo-adjuvant) est également préconisée.

III. Traitement et suivi des TVIM métastatiques (T2-T4 M+)

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie à base de CDDP avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles pour cette chimiothérapie [122]. Les deux principaux facteurs impactant la survie sont : un état général altéré (PS > 1) et la présence de métastases viscérales, avec une espérance de vie variant de 18,2 mois si aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent à 4,4

mois pour les patients les plus défavorables [123,124]. La possibilité pour le patient de recevoir un traitement à base de CDDP joue également un rôle important pour la survie globale, classant le patient en fit ou unfit pour cette chimiothérapie.

Chimiothérapie de première ligne

Le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques est le MVAC, le MVAC HD (intensifié) ou le GC sur un cycle de 4 semaines avec une médiane de survie globale de 13,8 et 14,8 mois pour le GC et le MVAC respectivement (grade A). Du fait de cette toxicité moindre pour une survie globale équivalente, le GC a supplanté le MVAC dans cette indication [122,125]. Le protocole GC a également été testé sur un cycle de 3 semaines, dans une étude rétrospective chez 212 patients, dont 151 dans un schéma J1-J21 [126]. Le taux de réponse et la survie globale étaient identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma 3 semaines (grade C). Néanmoins, seuls 50 % des patients avec un cancer de la vessie métastatique sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de CDDP, les autres étant considérés comme inéligibles (« unfit ») soit du fait d'une clairance de la créatinine < 60 ml/min, soit d'une altération de l'état général

(PS > 1). En cas d'altération de la fonction rénale, l'alternative est le carboplatine, néanmoins le carboplatine est inférieur au cisplatine, dans une combinaison avec de la gemcitabine (grade B) [127]. Un essai de phase II/III pour cette population fragile a été publié en 2009 et actualisé en 2012, comparant une association méthotrexate, carboplatine et vinblastine (M-CAVI) au carboplatine-gemcitabine (G-Carbo), avec un taux de réponse objective de 30 % vs 41 % respectivement et des effets secondaires de grade 3 de 21 et 9 % respectivement [128].

La survie globale n'était pas significativement différente, 8,1 mois vs 9,3 mois pour le bras G-Carbo. Pour les patients non éligibles à une polychimiothérapie et

notamment à base de sels de platine, une monochimiothérapie par gemcitabine a une efficacité démontrée dans trois essais de phase II en monothérapie (22 à 28 % de réponse objective), avec 9 % de réponse complète, peu toxique (pas de toxicité grade 3/4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois (grade B) [129]. Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

Stratégies de deuxième ligne

Seule la vinflunine a fait l'objet d'un essai de phase III comparé aux soins de support seuls : la différence en survie globale était significative, avec une survie globale de 6,9 mois vs 4,3 mois [130]. En raison de toxicités induites par ce traitement (neutropénie grade 3/4 : 50 %, constipation grade 3/4 : 16 %), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne. C'est actuellement la seule molécule ayant une AMM dans cette indication (niveau de preuve 1).

Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de 6 mois, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne (AE) [131].

L'immunothérapie apparaît comme la classe thérapeutique la plus prometteuse dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques. De nombreuses cellules tumorales expriment des récepteurs PD-1 et CTLA-4. De nombreux agents, après des résultats prometteurs en phase I/II, sont en cours de développement dans des essais de phase III (atézolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab...), soit en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, soit en deuxième ligne après progression. Aucune molécule n'a l'AMM en France à ce jour.

Un algorithme de prise en charge des TVIM est proposé dans la figure 17.

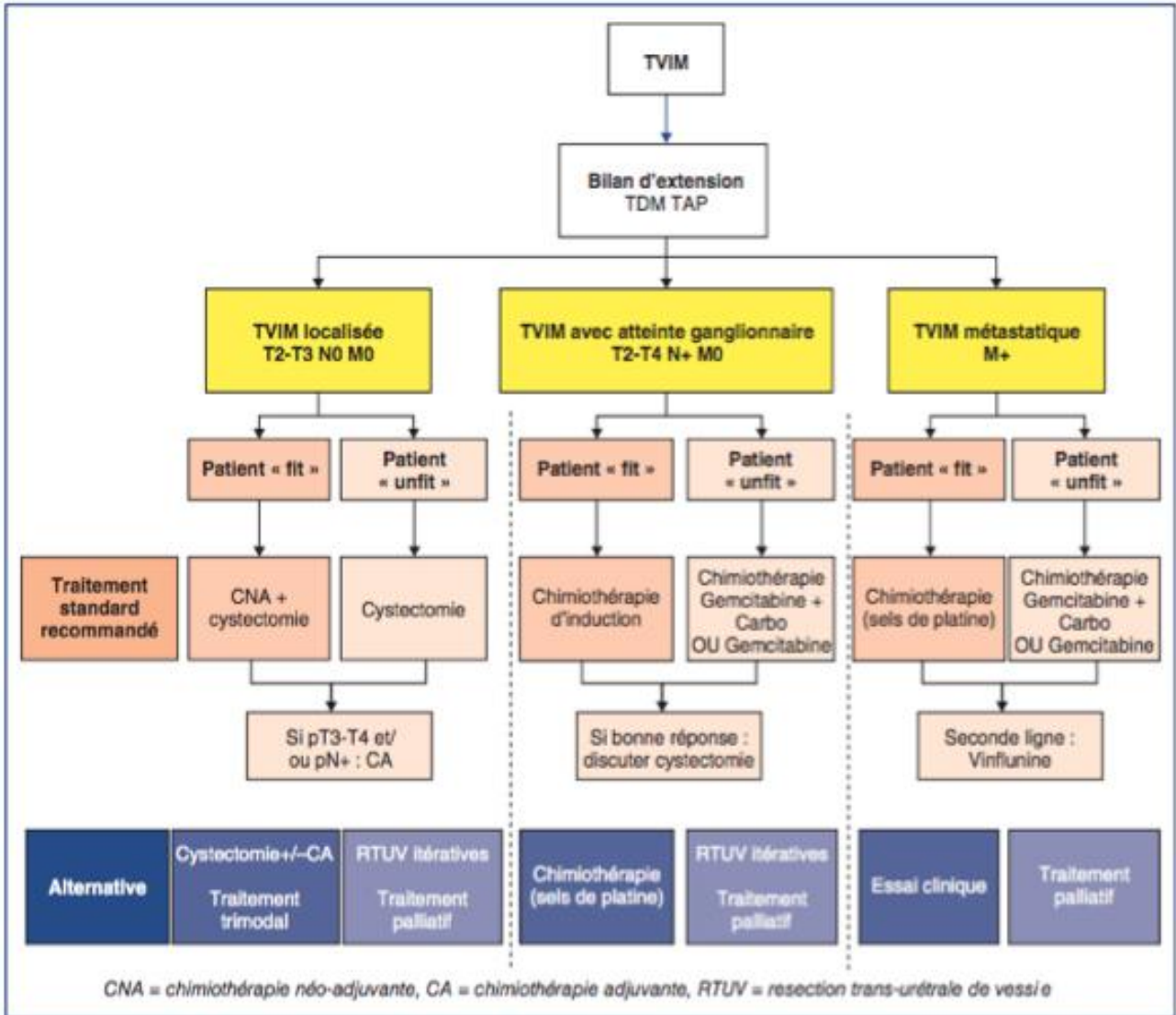


Figure 17 : algorithme de prise en charge des TVIM [176]

X. Surveillance

1. TVNIM

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récurrence est élevé. Les modalités de surveillance sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert (tableau 8) [131].

Modalités

Cystoscopie et biopsies

La surveillance est principalement basée sur la cystoscopie qui ne peut être remplacée par aucune autre modalité de diagnostic. La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie sont recommandées à 3 mois lorsque du CIS était présent au diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électrofulguration est possible. Après 5 ans, les récurrences des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue. Les TVNIM de risque intermédiaire progressent rarement après 10 ans et leur surveillance peut être interrompue ou faire appel à des modalités moins invasives telles que l'échographie. La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de risque élevé, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue. La figure 4 résume le calendrier de suivi en fonction du risque.

Cytologie urinaire et marqueurs

La cytologie urinaire est utile pour le diagnostic des tumeurs de haut grade. Les TVNIM de faible risque progressent rarement vers ces tumeurs. La surveillance par cytologie est donc inutile dans ce groupe. Pour les autres groupes en revanche elle est systématiquement associée à la cystoscopie.

Une cytologie urinaire positive isolée doit faire rechercher un CIS ou une tumeur du haut appareil urinaire.

Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance [133].

Uro-TDM

La plupart des TVES chez les patients suivis pour une TV sont diagnostiquées à cause de symptômes et pas sur l'imagerie réalisée de façon systématique. Globalement environ 5 % des patients seront concernés au cours de leur suivi. Les facteurs de risque principaux sont les tumeurs de haut grade et les tumeurs multifocales, en particulier celles touchant le trigone [133].

Tableau 8 : modalités de suivi des TVNIM. [176]

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 12^e mois puis • annuelle pendant 5 ans 	Non	
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e mois puis • tous les 6 mois pendant 2 ans puis • annuelle pendant au moins 10 ans 	Oui	Non systématique*
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e mois puis • tous les 3 mois pendant 2 ans puis • tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis • tous les ans à vie 	Oui	

*La réalisation régulière d'un scanner pour les tumeurs à haut risque reste une option à apprécier au cas par cas.

TVNIM de faible risque : les récurrences dans ce groupe sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul.

TVNIM de risque intermédiaire : ce groupe est caractérisé par un fort risque de récurrence mais un faible risque de progression.

Les facteurs associés aux récurrences sont par ordre décroissant d'importance : La multifocalité, un taux de récurrence > 1 par an et la taille > 3 cm. Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC [31].

TVNIM de risque élevé : le risque de progression est particulièrement important les deux premières années où la surveillance doit être trimestrielle. Le rythme diminue ensuite progressivement.

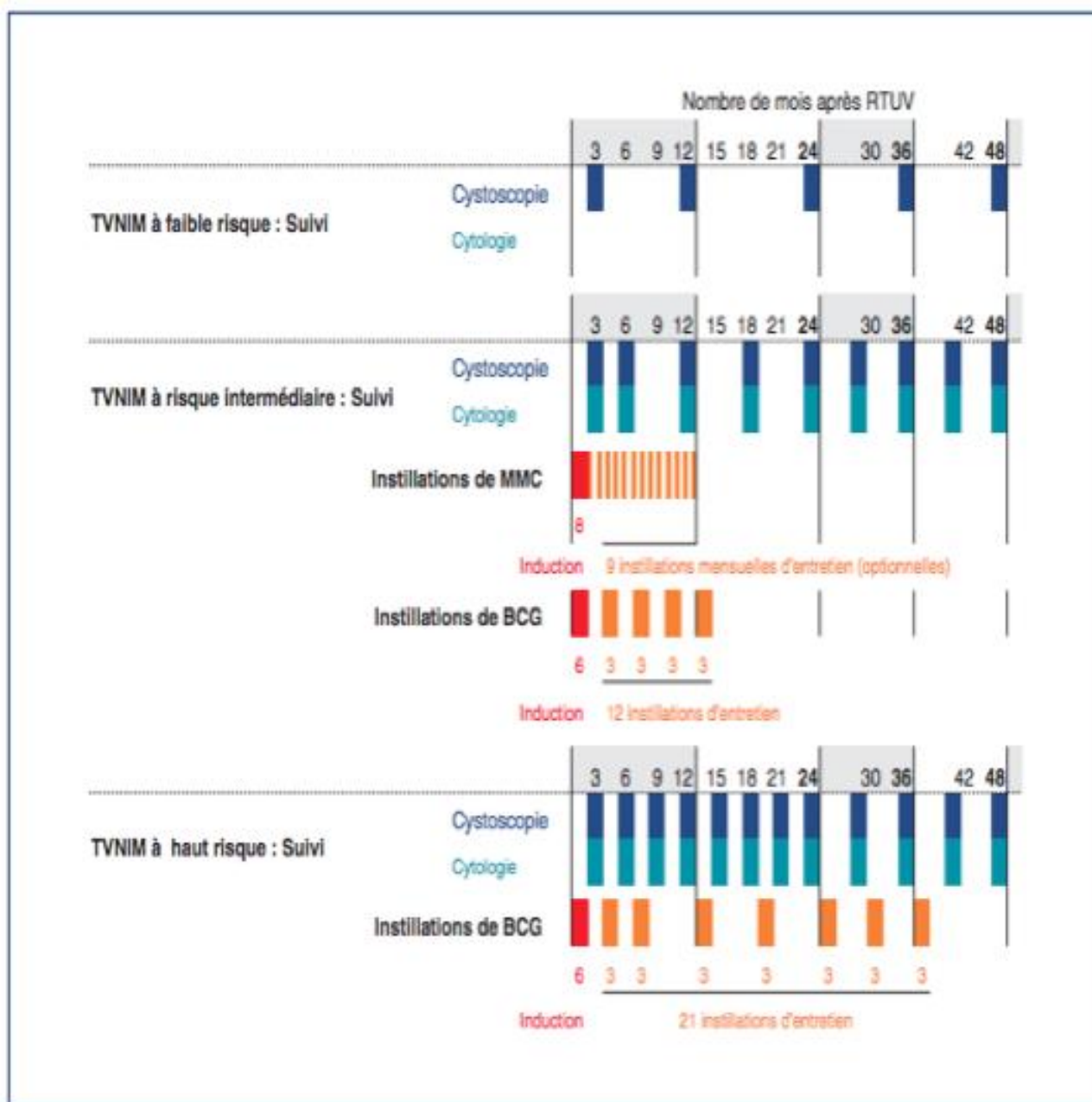


Figure 18 : Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque [176]

Recommandations : surveillance du bas appareil urinaire	Grade
Réaliser systématiquement une cystoscopie à 3 mois, et y associer des biopsies vésicales lorsque du CIS était présent avant les instillations.	C
La fréquence des cystoscopies de contrôle dépend du risque de récurrence et de progression (tableau 6). Elle doit être associée à une cytologie pour les tumeurs de haut grade. Aucun autre test urinaire ne peut remplacer ces examens.	C

Recommandations : surveillance du haut appareil urinaire	Grade
Ne pas réaliser de surveillance systématique par imagerie du haut appareil urinaire dans les TVNIM	C
<p>Faire un uro-scanner à la recherche d'une tumeur du haut appareil dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En présence de symptômes évocateurs d'une TVES. Informer les patients de la nature de ces symptômes et de la nécessité de consulter. • Lors d'une récurrence uni- ou multifocale d'une tumeur de haut grade. • Lors d'une récurrence multifocale d'une tumeur de bas grade touchant les zones périméatiques urétérales ou le trigone. • En présence d'une cytologie urinaire positive sans lésion vésicale visible. 	C

2. TVIM

La surveillance après cystectomie est basée sur la fibroscopie, la cytologie urinaire, la biologie et la réalisation d'une imagerie de coupe avec temps tardifs. L'imagerie de référence dans la surveillance d'une TVIM est la TDM TAP avec temps tardifs [87,104]. En cas de contre-indication à la réalisation de l'uro-TDM (patients avec une clairance de créatinine < 45 ml/min, allergie aux produits de contraste iodés), l'uro-IRM représente une excellente alternative pour la surveillance [104]. Compte tenu des faibles niveaux de preuve, la pratique d'une TEP au 18FDG n'est pas recommandée dans la surveillance. De même, en cas de récurrence, il n'y a actuellement pas de place à la réalisation d'une TEP.

En cas de préservation de l'urètre, il est recommandé de le surveiller annuellement par cytologie urinaire et fibroscopie. La surveillance doit être plus fréquente en cas de facteurs de risque de récurrence : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS (niveau de preuve 3) [104,105]. En cas de traitement conservateur, un suivi cystoscopique régulier est recommandé [104]. La fréquence du suivi doit être adaptée au stade initial de la maladie (Tableau 9).

	Examens recommandés	Fréquence	
Après cystectomie	Si pT2	<ul style="list-style-type: none"> • TDM TAP • Biologie* 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 et 6 mois puis • tous les 6 mois (pendant 2 ans) puis • tous les 6-12 mois (à vie)
	Si pT3-4 et/ou pN+	<ul style="list-style-type: none"> • TDM TAP • Biologie* 	<ul style="list-style-type: none"> • tous les 3 mois (pendant 1 an) puis • tous les 6 mois (pendant 5 ans) puis • tous les 6-12 mois (à vie)
	Si urètre en place	<ul style="list-style-type: none"> • Uréthroscopie 	<ul style="list-style-type: none"> • annuelle (pendant 5 ans)
Après traitement conservateur (RTUV + radiochimiothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> • Cystoscopie • Cytologie urinaire • TDM TAP 	<ul style="list-style-type: none"> • tous les 3 mois (pendant 1 an) puis • tous les 6 mois (pendant 5 ans) puis • tous les 6-12 mois (à vie) 	

*iono sang, NFS, créatinine, ± B12, réserve alcaline.

Tableau 9 : Rythme de la surveillance en cas d TVIM [176]

Deuxième partie

Étude pratique

MATERIELS

ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients traités pour cancer de la vessie par cystectomie totale au CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2013 et décembre 2017, soit une période de 5ans.

Au terme de notre étude, nous avons recensé 45 cas de cystectomie totale et avons exclus 3 dossiers incomplets jugés inexploitable.

42 patients ont été inclus dans notre étude.

Les patients ont été répertoriés grâce au registre d'hospitalisation du service d'urologie.

Et les données ont été recueillies en se basant sur le réseau hospitalier Hosix et sur le dossier papier de chaque malade.

Les données ont ensuite été saisies et analysées par le logiciel Excel en se basant sur les différents paramètres de la fiche d'exploitation.

Les données préopératoires (Age, antécédents et stadification sur les copeaux de RTUV) et les données pathologiques (Stadification sur la pièce de cystectomie) ont été recueillies de façon rétrospective pour l'analyse.

L'intervention réalisée a été une cystectomie totale.

Les patients ont ensuite été classés conformément à leurs résultats anatomopathologiques de la RTUV et de la cystectomie en bas grade (bon pronostic), haut grade (mauvais pronostic) et selon leur stade tumoral (Classification TNM).

A partir des comparaisons entre le stade tumoral de la RTUV et celui de la pièce de cystectomie totale, des tableaux et des graphiques ont été créés pour déterminer le nombre et le pourcentage de patients ayant eu une surstadification ou une sous-stadification de groupe, et ceux dont le groupe est demeuré le même.

L'étude s'est intéressée aux paramètres suivants :

- a) Clinique : âge, sexe, antécédents, performance status, motif consultation, symptômes, durée des symptômes, examen clinique

- b) Paraclinique : bilan biologique, échographie, RTUV
- c) Bilan d'extension : TDM TAP, scintigraphie osseuse
- d) Traitement curatif : chimiothérapie néo-adjuvante, suites post opératoires, curage ganglionnaire, distribution du stade, lésions détectées a la cystectomie, grade de la cystectomie et les facteurs prédictifs de l'infiltration tumorale.
- e) Corrélation entre le stade tumoral de la RTUV et de la cystectomie

Fiche d'exploitation

A. IDENTITE:

- Nom et Prénom:
- Age:
- Profession:
- IP:

B. FACTEURS DE RISQUE:

- Tabac: Oui Non
Nombre paquet
Durée
- Profession:
- Bilharziose: Oui Non
- Irritation chronique: Oui Non

C. ANTECEDANTS:

D. CLINIQUE:

1. Circonstance de découverte:

- a) Hématurie: Oui Non

Abondance:

Chronologie:

Caillottage:

- b) Sx d'irritation Vésicale: Oui Non

2. Signes physiques:

- Examen abdominal
- Touchers pelviens
- Examen urogénital
- Reste de l'examen

E. PARACLINIQUE:

1. Bilan initial:

a) Biologie:

NFS: Hemoglobine:

Urée: Créatinine:

b) Echographie:

– Rénale:

– Vésicale:

Taille tumorale:

c) ECBU:

– Hématurie microscopique:

– Leucocyturie:

– Infection

d) Cytologie urinaire: Faite: Non faite:

e) Cystoscopie : Nombre :

Localisation :

Dimension:

Aspect:

2. Bilan d'extension:

a) TDM abdomino pelvienne:

b) IRM:

c) RX poumon:

d) Scintigraphie osseuse:

F. RESECTION TRANSURÉTRALE DE VESSIE

- Type histologique
- Grade
- Stade
- Infiltration
- Embols vasculaire
- Engainements perinerveux

G. CYSTECTOMIE

- Type
- Grade
- Stade
- Curage ganglionnaire
- TNM
- Extension extra vésicale
- Embols vasculaire
- Engainements périnerveux
- Marges chirurgicales

RESULTATS

I. Résultats cliniques :

A. Age

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 59,5ans avec des extrêmes allant de 37ans à 79ans.

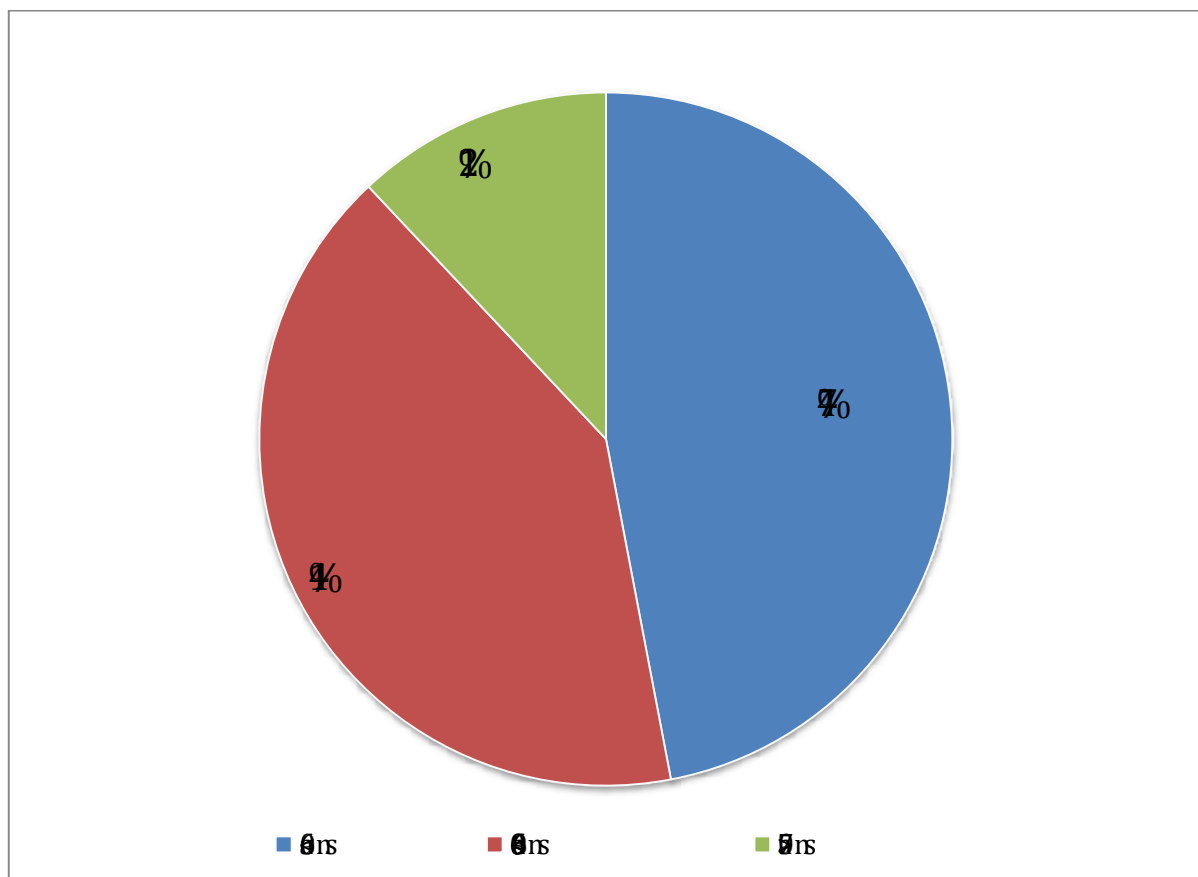


Figure 19: Distribution des patients selon leur tranche d'âge

B. Sexe

Le nombre d'homme était de 36 hommes (86%) et 6 femmes (14%)

Le sex ratio était de 6 hommes pour une femme.

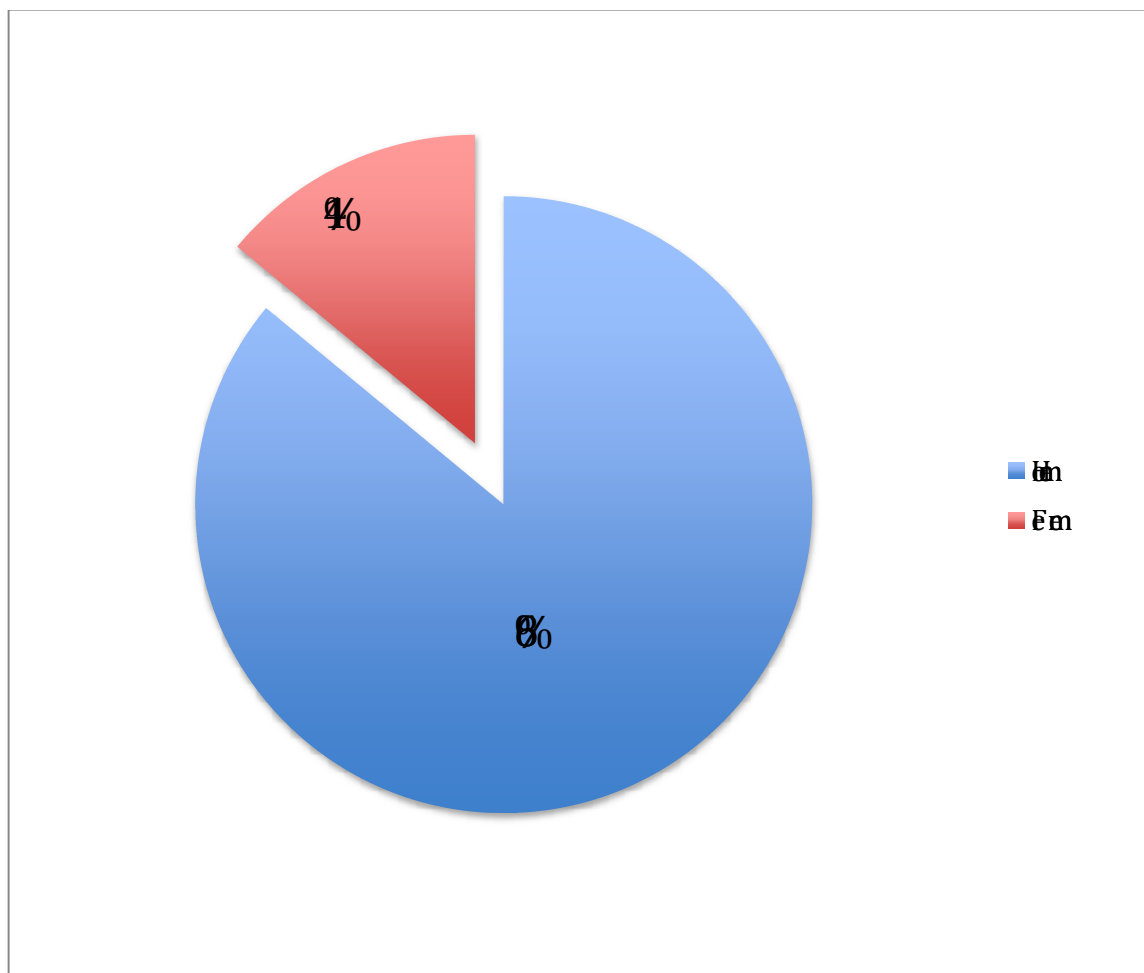


Figure 20: Répartition selon le sexe

C. Antécédents

L'antécédent le plus fréquent était le tabagisme chronique chez 78% des patients, les autres antécédents sont énumérés dans les tableaux ci dessous.

Tableau 10: ATCD médicaux chez tous les patients

Antécédents médicaux	Nombre	Pourcentage %
Tabagisme chronique	33	78%
Diabète	4	9%
Emphysème pulmonaire	2	5%
HTA	2	5%
Cardiopathie	1	2%
Kyste hépatique	1	2%
Kyste rénal	1	2%
Pneumothorax	1	2%

Tableau 11: ATCD chirurgicaux chez tous les patients

ATCD chirurgicaux	Nombre	Pourcentage %
Cholécystectomie	3	7%
Hernies	3	7%
Appendicectomie	1	2%
Péritonite	1	2%

D. Performance status

10 patients sont classés 0 ce qui correspond à 24% de l'échantillon étudié, 27 patients classés 1 (64%) et 5 patients classés 2 (12%).

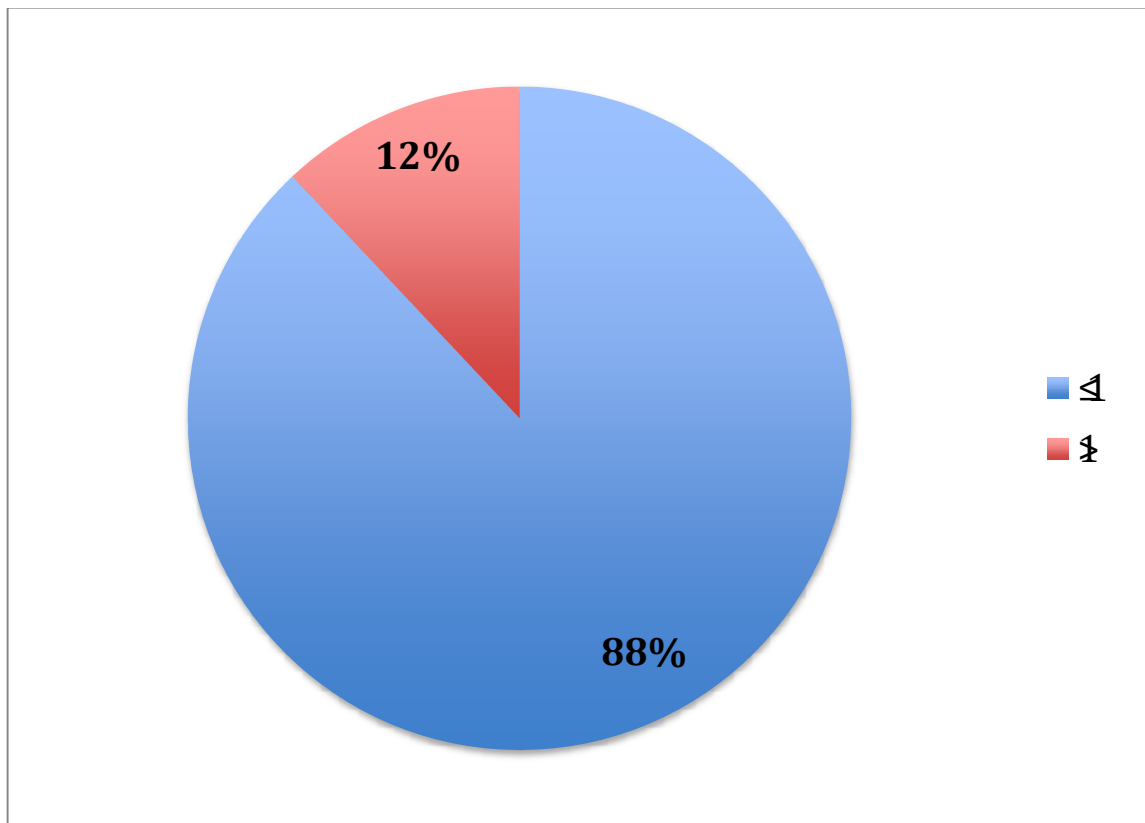


Figure 21 : Distribution des patients selon le performance status

E. Motifs de consultation

L'hématurie caillotante est le motif de consultation le plus fréquent et a été retrouvé dans 93% des cas, suivie de signes du bas appareil (SBAU) (pollakiurie, dysurie et brûlures mictionnelles) chez 52% des patients, un patient a présenté une rétention aiguë d'urine (RAU) et par ailleurs 7% des patients étaient asymptomatiques (découverte fortuite).

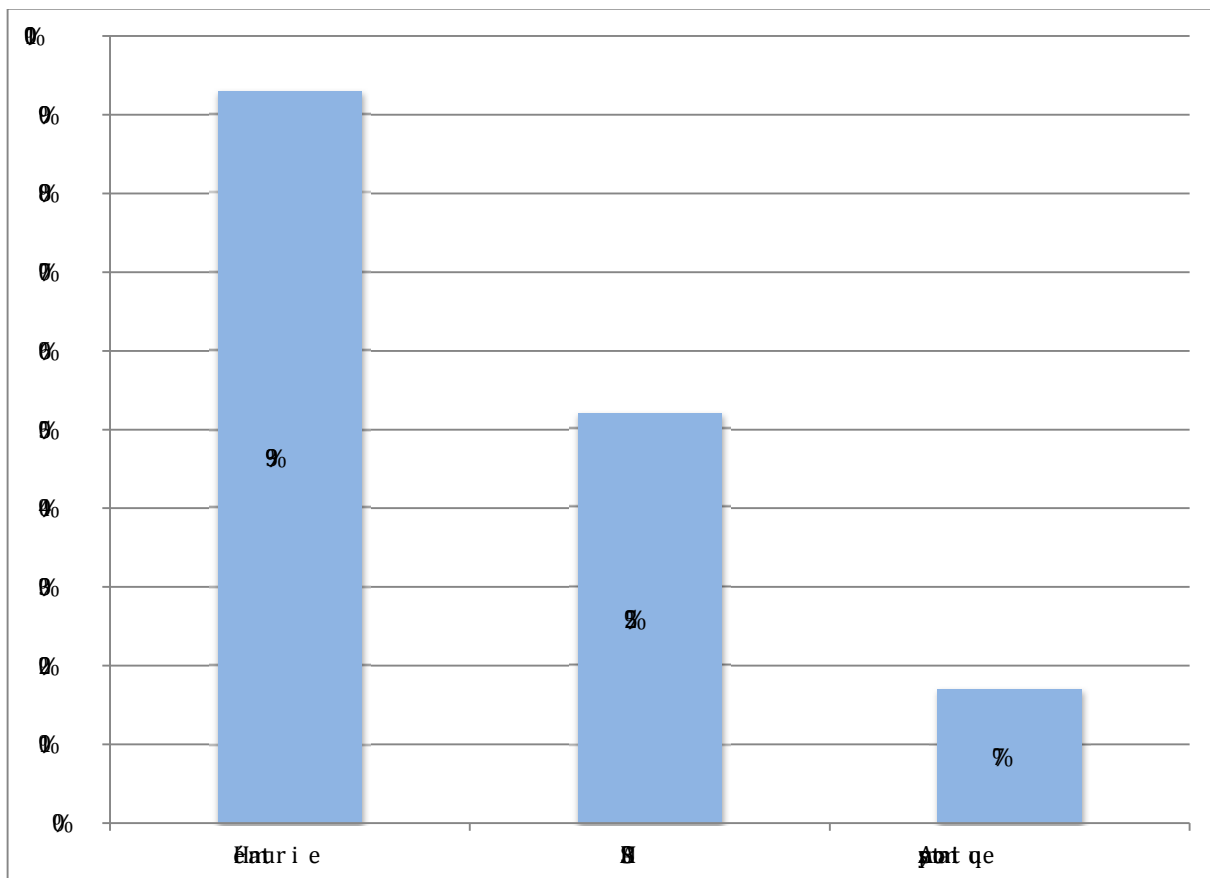


Figure 22: Distribution des patients selon le motif de consultation

F. Les symptômes :

- La symptomatologie est essentiellement faite d'hématurie 93% des cas.
- La pollakiurie a été retrouvée chez 13 patients ce qui correspond à 31%.
- 10 patients ont présenté une dysurie ce qui correspond à 29%.
- 3 patients ont présenté des brûlures mictionnelles (7%),
- 2 patients ont présenté des douleurs hypogastriques (5%)
- Un patient a présenté une rétention aigue d'urine (RAU) (2%)
- Un patient a présenté des fuites urinaires.

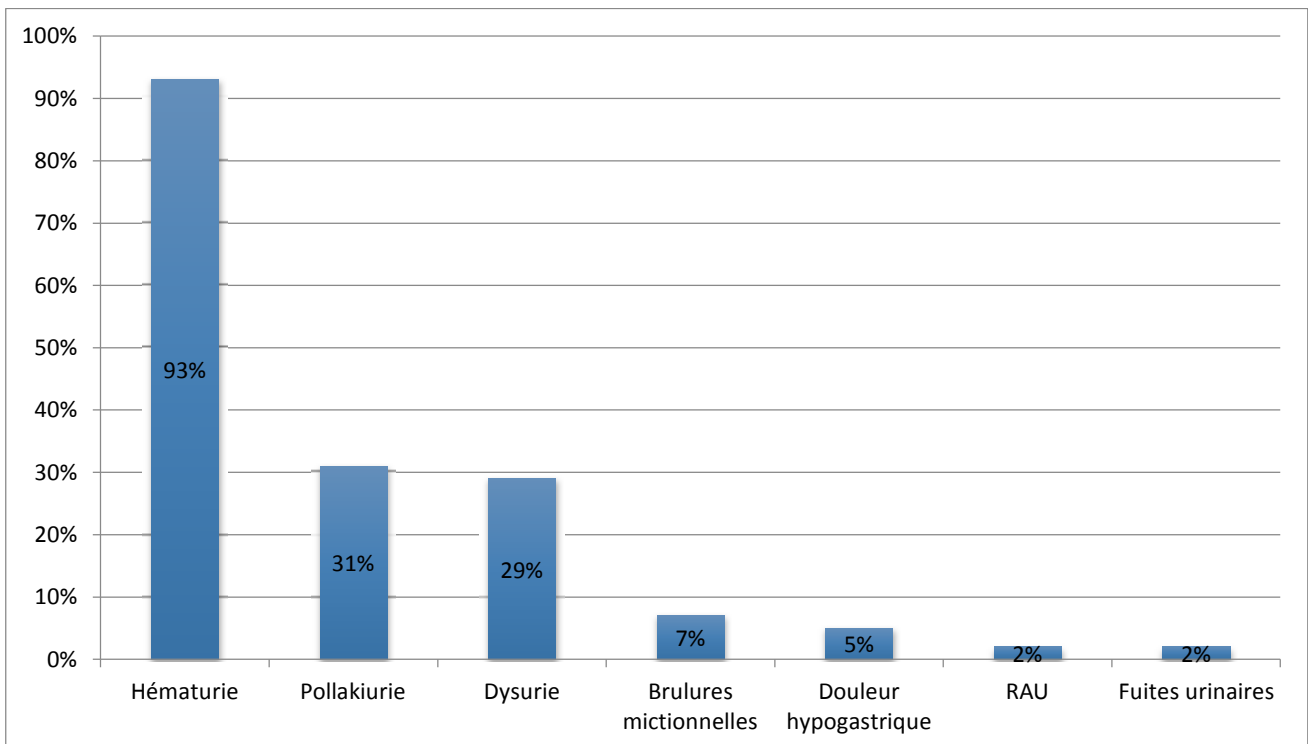


Figure 23: Distribution des symptômes chez les patients

G. Durée de symptômes

Il s'agit du délai estimé entre le début des symptômes et l'hospitalisation en vue d'un traitement radical. Lorsque la découverte était fortuite, ce délai a été compté à partir du résultat de la RTUV.

Cette durée a été très variable allant de 20 jours à 10 ans, avec une moyenne de 22 mois.

H. Examen clinique

Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen clinique comportant :

- L'examen général
- L'examen des fosses lombaires et de l'hypogastre
- Les touchers pelviens

Les résultats de l'examen clinique étaient comme suit :

- Une sensibilité hypogastrique a été retrouvée chez 4 patients soit 10%
- Les touchers pelviens combinés au palper abdominal ont noté :
 - Une base vésicale souple chez 33 patients (79%)
 - Une base vésicale infiltrée mobile chez 8 patients (19%)
 - Une base vésicale infiltrée fixée chez 1 patients (2%)
 - Une prostate indurée chez 3 patients (7%)
- 5 patients présentaient une altération de l'état général ou amaigrissement
- 2 patients présentaient des ADP périphériques

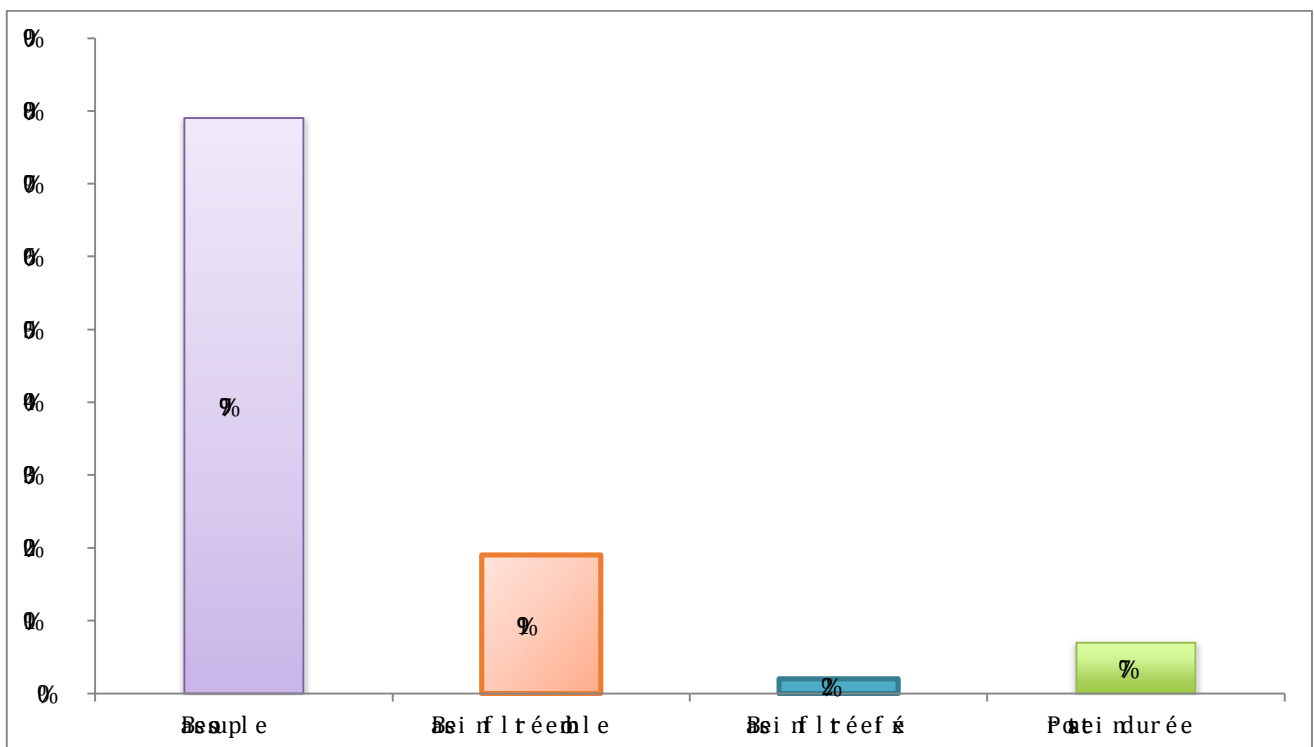


Figure 24: Résultats des touchers pelviens

II. Résultats paracliniques :

A. Bilan biologique

a) NFS

Une anémie a été retrouvée chez 26 patients, avec un taux d'hémoglobine variants entre 5,7g/dl et 10,9g/dl.

b) ECBU

Un ECBU a été réalisé chez tous les patients :

- L'hématurie a été retrouvée chez tous nos patients
- Stérile chez 29 patients (69%)
- Infecté chez 13 patients (31%)

Les germes retrouvés sont : Escherichia coli, Enterobacter sp et Staphylocoque aureus.

c) Fonction rénale :

Une insuffisance rénale était présente chez 10 patients (23%).

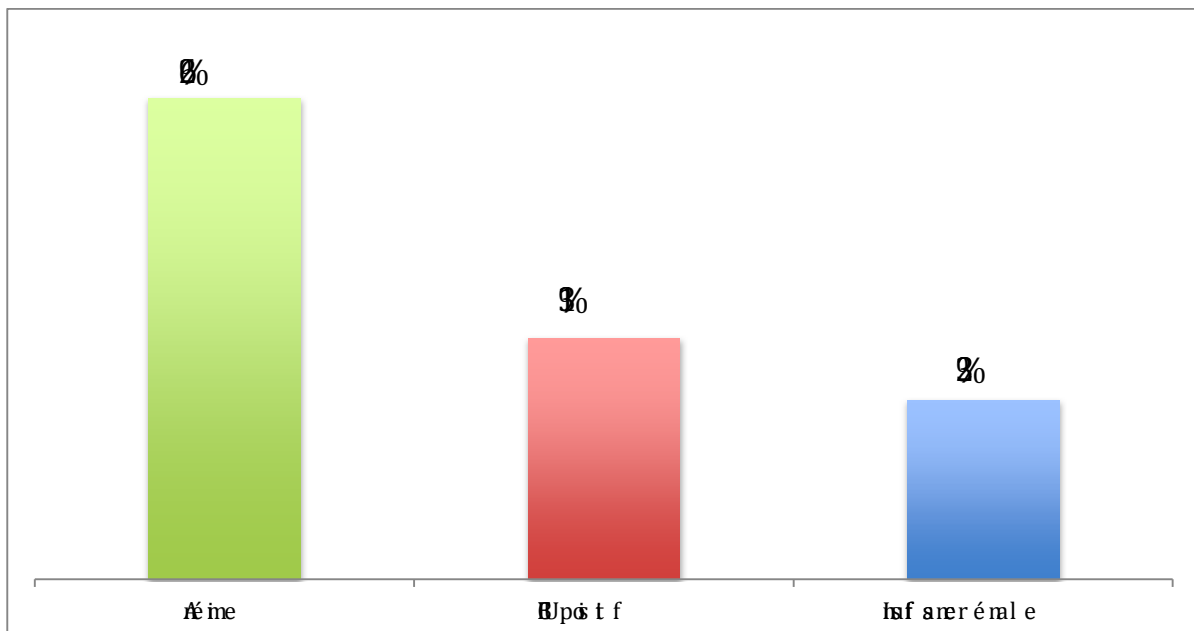


Figure 25: Répartition des patients selon les anomalies du bilan biologiques

B. Echographie

L'échographie réalisée chez tous nos patients, avait objectivé une tumeur intravésicale unique chez 26 patients soit 62% des cas et des tumeurs multiples chez 4 patients soit 10% des cas. L'échographie était normale chez 20% des patients.

Elle a montré un retentissement sur le haut appareil urinaire chez 10 patients soit 24% avec :

- Urétérohydronéphrose bilatérale chez 4 patients
- Urétérohydronéphrose unilatérale droite chez 4 patients
- Urétérohydronéphrose unilatérale gauche chez 2 patients

Le siège de la tumeur a été précisé chez 15 patients avec prédominance au niveau de la paroi postérieure, latérale ou postéro-latérale.

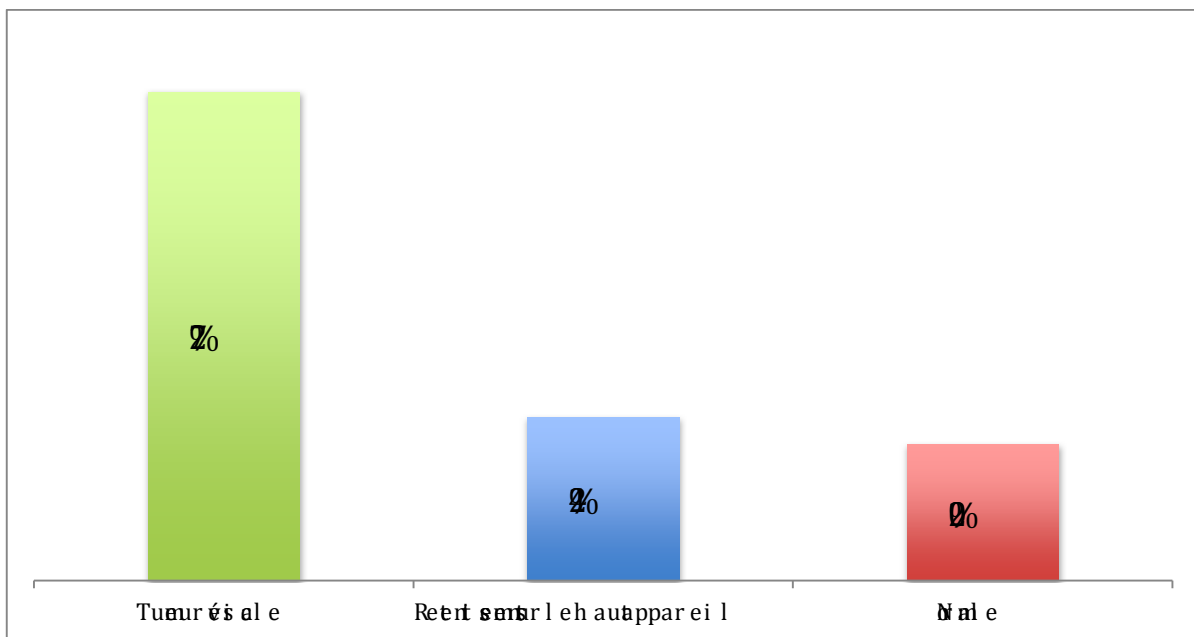


Figure 26: Répartition selon les résultats de l'échographie

C. RTUV

a) Type histologique

- 93% des tumeurs étaient de type carcinome urothélial (39 patients)
- 2 patients avaient un carcinome épidermoïde ce qui représente 7%
- 1 patient avait une variante histologique (carcinome épidermoïde avec composante sarcomatoïde).

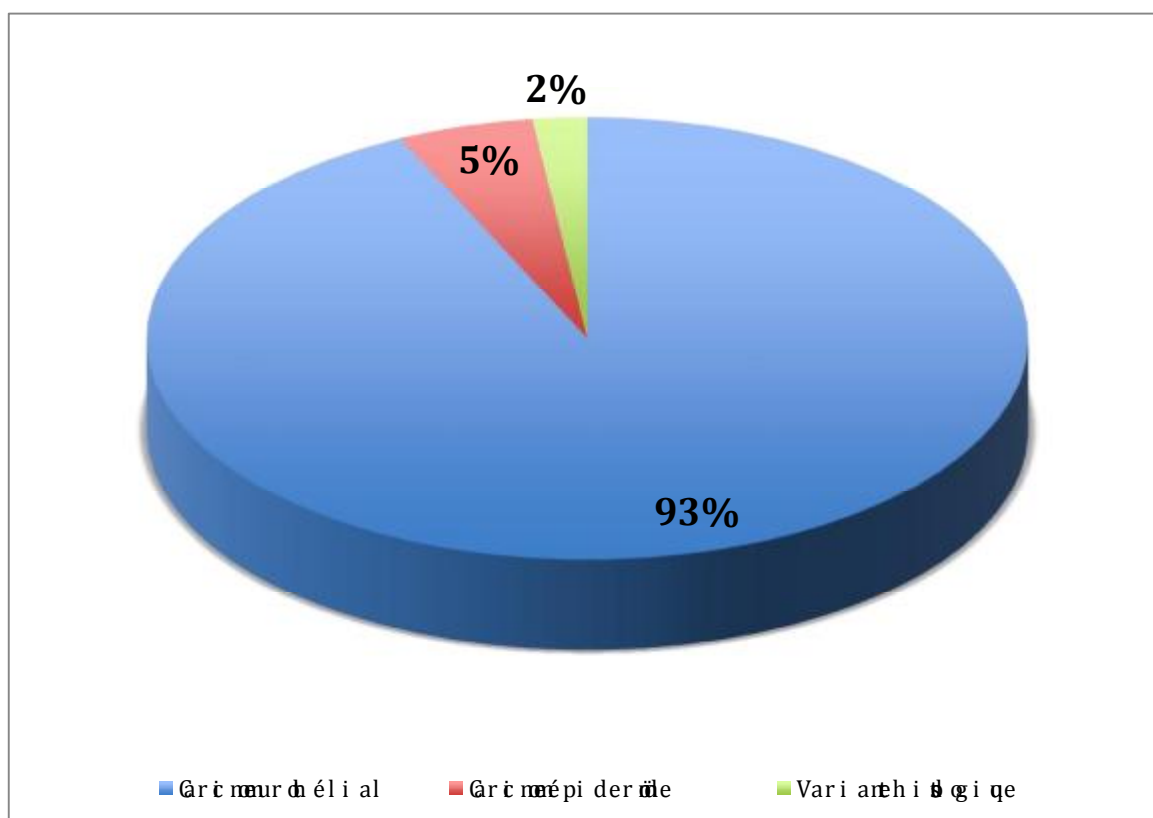


Figure 27: Répartition des tumeurs selon le type histologique

b) Stade tumoral

La répartition selon le stade était comme suit :

- Tumeurs infiltrantes chez 27 patients soit 64% avec
 - Stade pT2 dans 27cas
- Tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle chez 15 patients soit 36% avec
 - Stade pTa chez 3 patients
 - Stade pT1 chez 12 patients

Tableau : Répartition des tumeurs vésicale selon le stade

Type de tumeurs	Stade	Nombres de cas	Pourcentage
TVNIM	pTa	3	7%
	pT1	12	29%
TVIM	pT2	27	64%

c) **Grade tumoral**

- Bas grade : 12 (29%)
- Haut grade : 30 (71%)

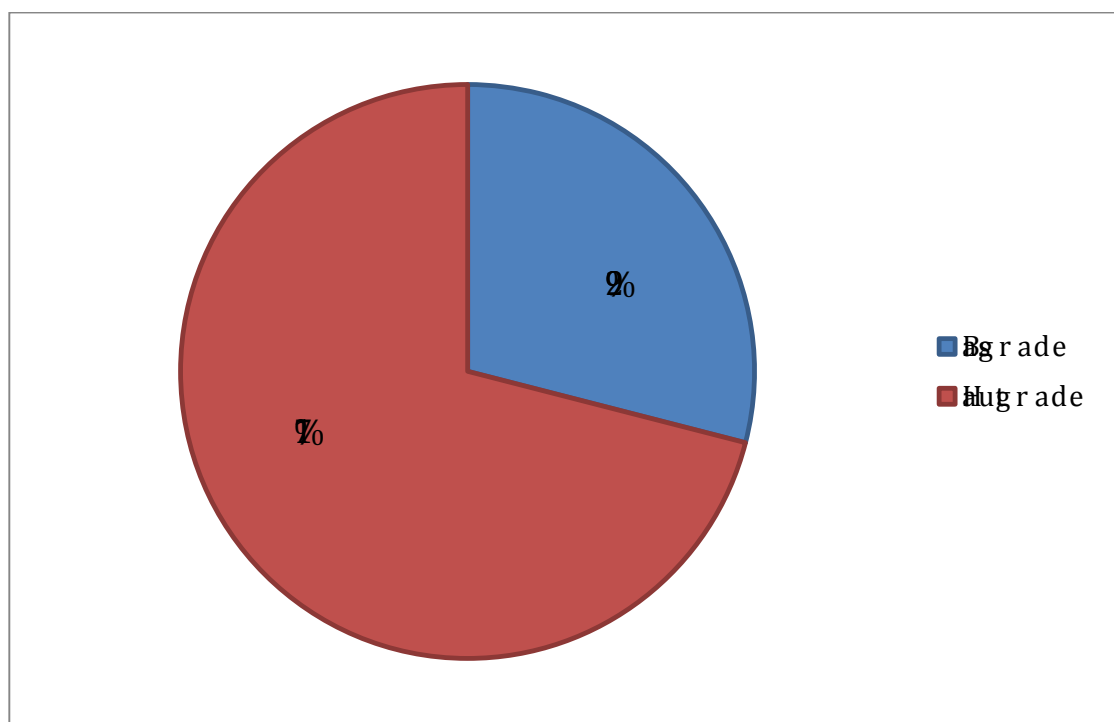


Figure 28: Répartition des tumeurs de vessie selon le grade

D. **Résumé des données cliniques et paracliniques**

Tableau 13 : Résumé des données cliniques et paracliniques

Nombre de patients		42
Age (ans)		59,5 (37-79ans)
Sex ratio H/F		6
Stade RTUV	Ta	3
	T1	12
	T2	27

III. Résultats du bilan d'extension

A. TDM TAP

Réalisée chez 28 patients ayant une fonction rénale normale soit 67%.

Cet examen a objectivé :

- Un envahissement locorégional (graisse péri vésicale) dans 3 cas (7%).
- Des lésions hépatiques d'allure kystique chez 2 patients,
- Une lésion rénale d'allure kystique chez un patient,
- Une lésion osseuse sus pubienne chez 1 patient,
- Des lésions emphysémateuses chez 2 patients
- Une ADP iliaque primitive d'allure suspecte chez un patient
- Un retentissement sur le haut appareil chez 5 cas (12%).

Le reste de l'examen a été pratiquement normal chez tous les patients et ne révélait aucune anomalie en faveur d'une extension à distance de la tumeur.

B. Scintigraphie osseuse

L'examen a été réalisé chez 2 patients et montre chez l'un d'entre eux des localisations secondaires (fixation au niveau de la voûte crânienne, sternum, grill costal, rachis dorsolombaire, structure ostéo articulaire du bassin et extrémité supérieure des 2 fémurs)

IV. Résultats du traitement curatif

A. Chimiothérapie néoadjuvante

Le protocole utilisé au niveau du CHU Hassan II de Fès est deux cures d'une polychimiothérapie contenant du méthotrexate, vincristine, doxorubicine et cisplatine (MVAC).

L'administration de la cisplatine (sel de platine), sur laquelle repose l'efficacité de la chimiothérapie, nécessite une fonction rénale parfaite (clairance de la créatinine > 60ml/min).

Dans notre étude, 16 patients ont bénéficié de la chimiothérapie néoadjuvante.

10 patients avaient une insuffisance rénale et n'étaient donc pas éligibles à une chimiothérapie néoadjuvante, 5 autres patients avaient un performance status >2 ne leur permettant pas de bénéficier de la chimiothérapie.

Par ailleurs, la chimiothérapie néoadjuvante n'était systématique avant les nouvelles recommandations de la CCAFU 2016, expliquant sa non réalisation chez le reste des patients (11).

B. Le curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire a été réalisé chez tous les patients, principalement de type ilio-obturateur bilatéral. (Tableau 14 et Figure 29)

Tableau 14: Type de curage ganglionnaire

Curage ganglionnaire	Nombre	Pourcentage
Ilio-obturateur bilatéral	42	100%
Ilio-obturateur + iliaque interne et externe	29	69%
Ilio-obturateur+ pré sacré	2	5%

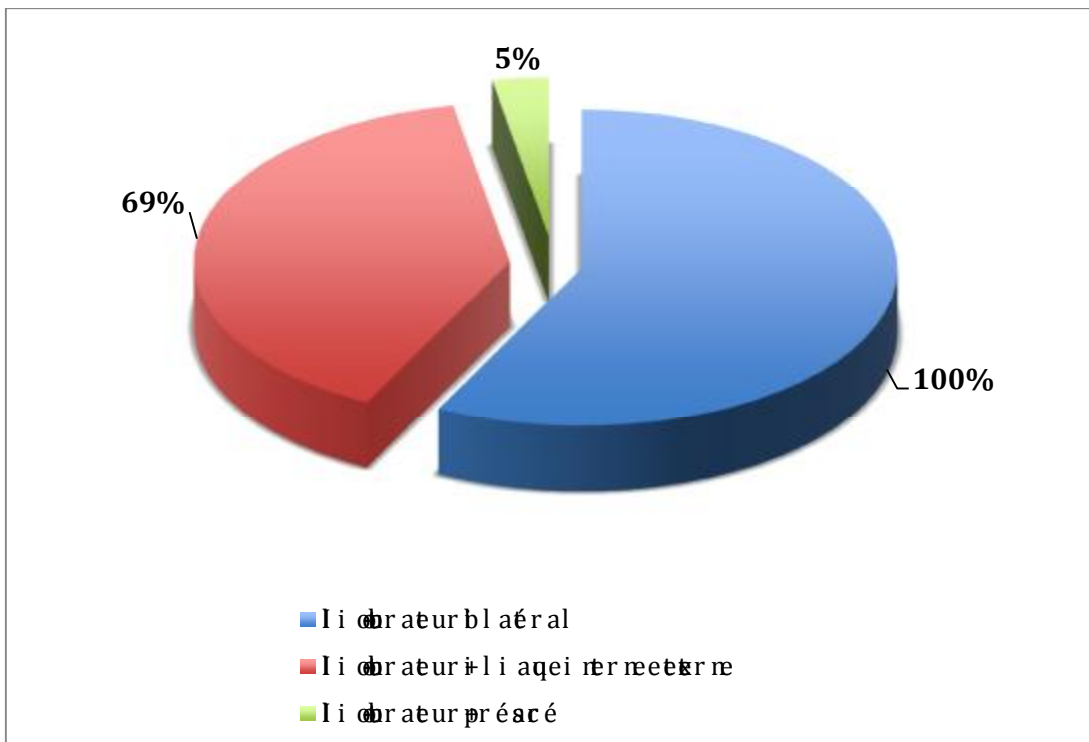


Figure 29 : Répartition des types de curage

Le nombre de ganglions prélevés a été précisé par l'anatomopathologiste chez tous les malades. Ce nombre a varié entre 2 et 10 ganglions avec une moyenne de 7,2.

Cet examen s'est révélé pathologique chez 8 patients (19%).

C. Distribution du stade tumoral des cystectomies

La classification TNM a été mentionnée chez 100% des patients avec les résultats suivants :

- L'absence de tumeur résiduelle pT0 a été constaté dans 9,6% des cas.
- 14,2% des tumeurs ont été finalement superficielles (6/42).
- 54,8% des tumeurs ont été pT2.
- 14,2% des tumeurs ont été pT3 avec prédominance du stade pT3a.
- 7,2% ont été pT4 (3/42).

Tableau 14: Distribution du stade tumoral des cystectomies

Stade tumoral (pT)	Nombre	% Pourcentage
pT0	4	9,6
pTa	0	0
pTis	0	0
pT1	6	14,2
pT2	23	54,8
pT2a	11	
pT2b	12	
pT3	6	14,2
pT3a	4	
pT3b	2	
pT4	3	7,2
Total	42	100

D. Les lésions détectées à la pièce opératoire :

Dans notre étude, il y avait des embols vasculaires chez 19% des patients, un engainement périnerveux chez 2%.

Tableau 15 : lésions détectées à l'anatomo-pathologie de la pièce opératoire en fonction du nombre des patients

Lésions détectées à l'anatomo-pathologie	Nombre de patients
Embols vasculaires	8 (19 %)
Extension extra vésicale	2 (5%)
Engainement périnerveux	1 (2%)

E. Le grade sur la cystectomie

Le grade tumoral a été mentionné chez 74% des patients.

La répartition des patients selon leur grade tumoral sur la pièce de cystectomie est comme suit: 87% des patients avaient un haut grade et 13% de l'échantillon étudié avaient un bas grade.

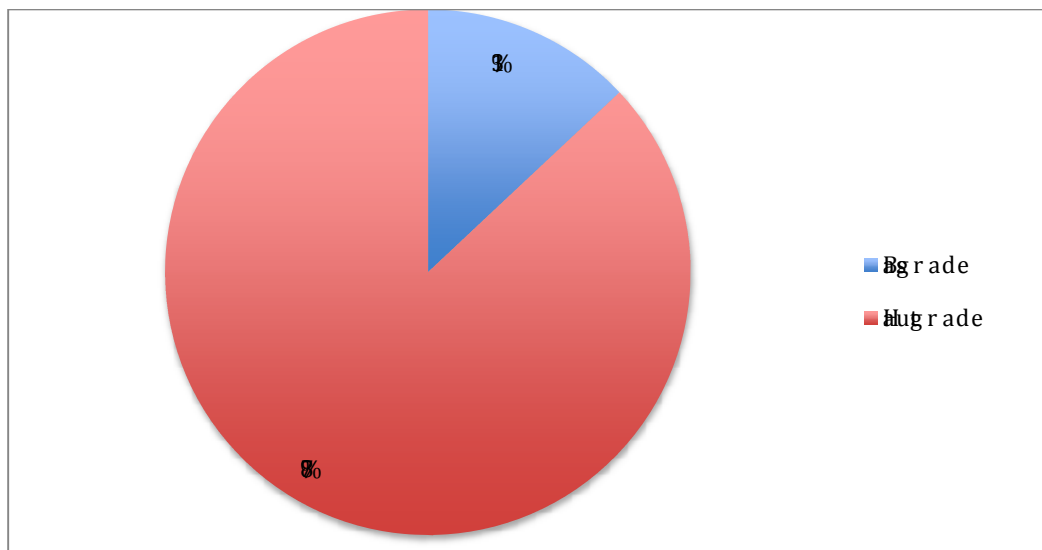


Figure 30: Répartition des tumeurs de vessie selon le grade sur la pièce de cystectomie

F. Facteurs prédictifs de l'infiltration tumorale

Tableau 16: Facteurs prédictifs d'infiltration tumorale

Paramètres	pT \geq 2 (76,2%)
Fumeur	
Oui	76%
Non	77%
Douleur pelvienne	
Oui	50%
Non	77,5%
Hydronéphrose	
Oui	80%
Non	75%
Stade T à la RTUV	
<T2	66,6%
\geq T2	81,4%

G. Suites post opératoires :

Les suites post opératoire ont été simples chez tous les patients, on n'a pas déploré de mortalité post opératoire.

V. La corrélation entre le stade tumoral de la RTUV et la cystectomie

Pour le stade tumoral, il y avait une corrélation dans 45% des cas. Le stade tumoral était inférieur à celui de la pièce de cystectomie (sous-stadification) dans 43% des cas. Par ailleurs il était supérieur à celui de la pièce (surstadification) dans 12% seulement avec un pourcentage de 9,6% de pT0 à la pièce de cystectomie. (Tableau 17 et Figure 31)

Tableau 17: Distribution des patients selon le stade tumoral de la biopsie et celui de la pièce de cystectomie

	RTUV	Pièce opératoire
T0	0%	9,6%
Ta	7%	0%
T1	29%	14,2%
T2	64%	54,8%
T3		14,2%
T4		7,2%

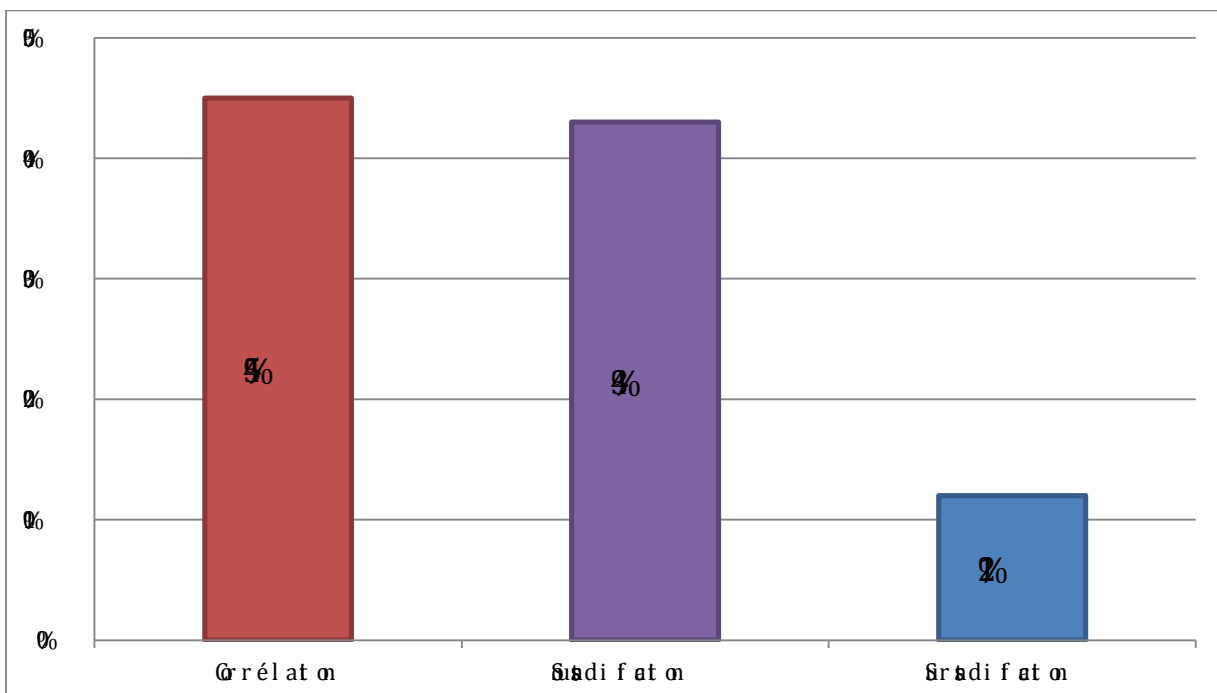


Figure 31 : Concordance entre le stade tumoral à la RTUV et celui de la pièce de cystectomie

Tableau 18: Comparaison entre stade pré opératoire (RTUV) et stade après cystectomie

		Stade tumoral RTUV							Total cystectomie		
		Tx	Ta	Tis	T1	T2	T3	T4			
Stade tumoral cystectomie	pT0	-		-	-	4	-	-	4	9,6%	
	pTa	-		-	-	0	-	-	0	0%	
	pTis	-		-	-	0	-	-	0	0%	
	pT1	-		-	5	1	-	-	6	14,2%	
	pT2	pT2a	-	1	-	5	5	-	-	11	23 (54,8%)
		pT2b	-	1	-	2	9	-	-	12	
	pT3	pT3a	-		-	-	4	-	-	4	6 (14,2%)
		pT3b	-		-	-	2	-	-	2	
pT4	-	1	-	-	2	-	-	3	7,2%		
Total RTUV		0	3	0	12	27	0	0	42	100%	
Sous-stadification			3		7	8					

- Sur les 3 lésions Ta à la RTUV, 1 a été classée pT2a, une pT2b et une pT4 après la cystectomie.
- Sur les 12 lésions T1, 5 ont été classées pT2a et 2 pT2b.
- Sur les 27 lésions T2 à la RTUV, 8 ont été sur stadifiés avec après cystectomie : 4 pT3a, 2pT3b et 2 T4.
- Sur les 15 lésions superficielles a la RTUV (Ta, T1), 10 ont été des tumeurs de stade supérieur, le taux de sous-stadification par la RTUV des lésions a priori superficielles est donc de 66,6%.
- La surstadification a été retrouvé sur une seule pièce opératoire ou qu'il s'agissait d'une résection complète (pT0) d'une lésion plus évoluée à la RTUV (4 cas).

DISCUSSION

A. Caractéristiques de la population

1. Age

L'âge moyen de la réalisation de la cystectomie dans notre étude a été de 59,5ans. Ce chiffre reste comparable à celui des autres séries de cystectomie, dont on cite une étude française, celle de Baud [134], avec un âge moyen de 66ans, la série de Beukers (62,5ans), l'étude de Lerner (61,5ans) et celle de Pagano (60,3ans).

Selon Lynch [135], l'incidence du cancer vésical augmente avec l'âge, comparée à une population de patients de 65ans à 69ans, elle double après 85ans.

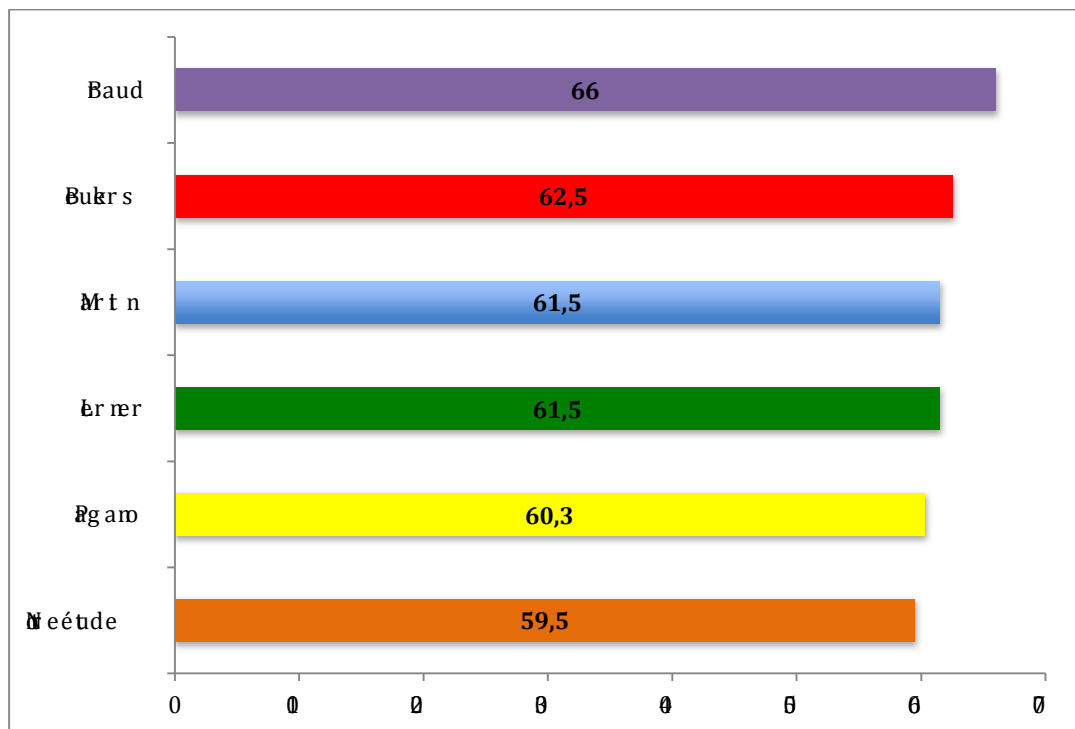


Figure 32: Age moyen au moment du diagnostic comparé à d'autres séries

2. Sexe

Le sex ratio est de 6 hommes pour une femme (6/1) et correspond aux données connues puisque l'on retrouve des sex ratio variant entre 3,7 dans la série de Lerner et 9 dans la série de Martin. Ceci est dû pour une grande part au tabagisme et aux expositions professionnelles retrouvés dans la genèse de ces tumeurs.

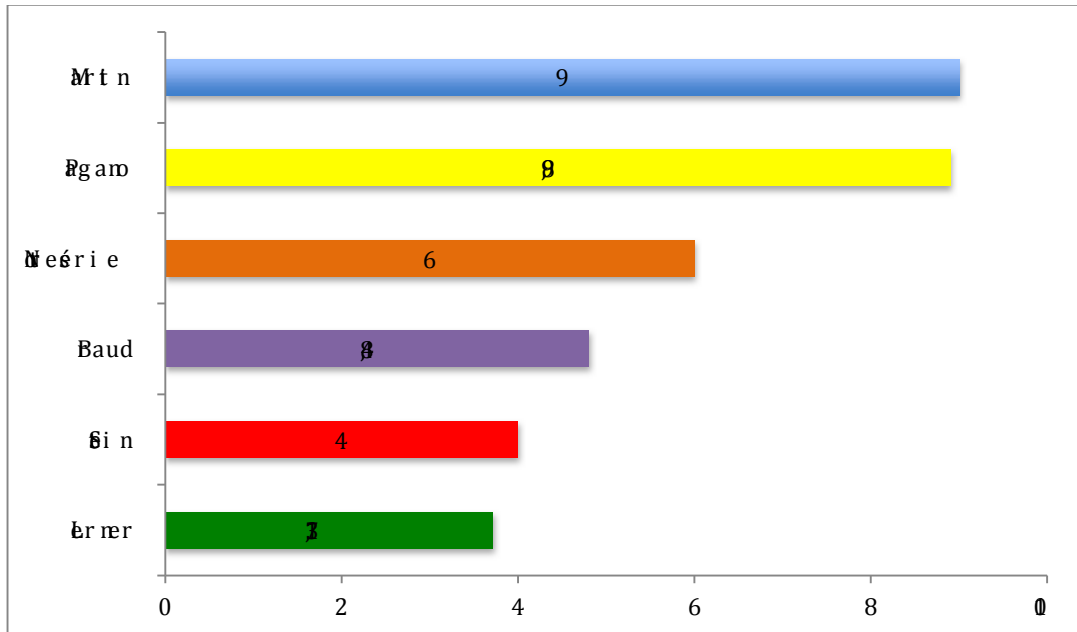


Figure 33: Sex ratio comparé à d'autres séries

3. Facteur de risque

a) Tabagisme

L'épidémiologie a clairement établi la responsabilité du tabac dans le cancer de la vessie. Il s'agit du facteur environnemental majeur de ce cancer. En effet, il est estimé que 30 à 50% des tumeurs de vessie sont liées au tabagisme [136,137].

Cette corrélation est vraie aussi bien pour les carcinomes urothéliales que pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes [138-140].

Aux USA, il est admis qu'il est responsable de presque 50% des tumeurs de vessie chez l'homme et 25% chez la femme [141]. Le sevrage entraîne une nette régression du risque qui peut atteindre un niveau égal à celui des non fumeurs après 20 à 30 ans [142].

Parmi tous les constituants de la cigarette, les amines aromatiques constituent l'agent causal majeur et le plus puissant des carcinogènes identifiés du cancer de vessie [143].

Dans notre série, 78% des patients étaient tabagique.

Une étude prospective Néerlandaise [144], portant sur près de 4000 sujets a mis en évidence un risque relatif de carcinogénèse vésicale de 3,3 chez des patients fumeurs. Le risque relatif semble augmenter en rapport avec la quantité de cigarettes mais surtout la durée d'exposition au tabagisme.

b) Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle constitue la 2ème grande cause puisqu'elle est responsable de 20% de cancer de vessie [145].

Plus de 200 substances suspectes ont été répertoriées. L'absorption se fait surtout par voie transdermique et respiratoire [146].

Les professions connues les plus exposées sont celles en rapport avec l'industrie chimique, textile, du caoutchouc (ex : goudron), de la teinture et de la métallurgie. Il s'agit essentiellement des amines aromatiques (arylamines) ; qui sont utilisées dans de nombreuses industries (l'industrie des colorants, du caoutchouc, des cosmétiques, des pesticides et plasturgie), et regroupées dans une même famille chimique mais leur toxicité est variable d'une substance à l'autre.

Les agents connus pour être cancérigènes pour l'homme et sans doute associées au cancer de vessie sont : la benzidine, 4-aminobiphenyl (ABP), bétanaphthylamine [142]. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les

nitrosamines sont également cancérigènes. Les premiers sont présents dans la fumée de cigarette ainsi que les produits de combustion dégagés en milieu industriel (fonderies d'acier, industrie de production d'aluminium...), les seconds ne sont qu'exceptionnellement utilisées en tant que telles dans l'industrie ; elles se forment essentiellement lors de nombreux processus industriels.

Concernant l'exposition aux carcinogènes urothéliaux, M Cherif rapporte que deux patientes (5,4 %) avaient une notion d'exposition aux carcinogènes du cancer de la vessie : une était agricultrice (engrais chimiques) et l'autre était exposée aux produits de peinture.

Dans notre série, quatre de nos patients étaient agriculteurs de profession.

B. Diagnostic positif

1. Circonstances de découverte et signes fonctionnels :

L'hématurie macroscopique est le mode de révélation le plus fréquent des tumeurs urothéliales. Cette hématurie peut être abondante, responsable de caillots pouvant entraîner une rétention aiguë d'urine. Il est indispensable, de rechercher une tumeur urothéliale, devant tout épisode d'hématurie macroscopique, même en présence de facteurs pouvant favoriser celle-ci, comme la prise d'anticoagulants. Les tumeurs vésicales peuvent également se révéler par des troubles irritatifs du bas appareil urinaire, à type de douleurs vésicales, impériosités mictionnelles, pollakiurie avec un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) négatif. En cas de tumeurs plus

évoluées, la symptomatologie ressentie par le patient peut être en rapport avec des complications de la tumeur: douleurs lombaires, voire pyélonéphrite en rapport avec une obstruction urétérale sur son trajet ou au méat ; douleurs osseuses en rapport avec une métastase.

Le diagnostic peut aussi être fait au cours d'explorations réalisées dans le cadre d'autres pathologies. Une étude menée au Sénégal par D.Diao et T.Amath, montre que l'hématurie était retrouvée dans 88% des cas. Dans une thèse menée au sein du service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, l'hématurie était présente chez la totalité des patients.

Dans notre travail, le signe clinique prédominant, était par excellence l'hématurie, retrouvée dans 93% des cas.

Tableau 19: Tableau comparatif entre le pourcentage des différents signes cliniques de l'étude de D.diao et T.amath [147] et notre étude.

Signes cliniques	Etude de D.Diao	Notre étude
Hématurie	88%	93%
Troubles mictionnels irritatifs	94,3%	52%
RAU	23%	2%
AEG et amaigrissement	46,7%	10%

2. Examen clinique

L'examen clinique était normal chez 52% des cas. Par ailleurs, il avait trouvé une sensibilité hypogastrique a été retrouvée chez 4 patients soit 10%, Une base vésicale infiltrée mobile chez 8 patients (19%), une base vésicale infiltrée fixée chez 1 patients (2%), une prostate indurée chez 3 patients (7%). 4 patients présentaient une altération de l'état général ou amaigrissement et 2 patients présentaient des ADP périphériques.

3. Examens complémentaires :

a) Biologique :

– La Numération de la formule sanguine et la fonction rénale permettent d'évaluer le retentissement. Dans notre étude, l'anémie a été retrouvée chez 26 patients soit 62%. À noter que nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature pour comparer ce résultat. Fournier dans sa série de 60 patients rapporte une insuffisance rénale chez 3 patients soit 7.4% des cas. [148] Ennis dans une étude portant sur 85 cas a retrouvé le même pourcentage que Fournier. Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapportée chez 10 patients soit 23%.

Tableau 20: Tableau comparatif du pourcentage de l'insuffisance rénale entre notre étude et celle de Fournier et d'Ennis

	Notre étude	Etude de Fournier	Etude d'Ennis
Insuffisance rénale	23%	7,4%	7,4%

– Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) : doit être fait en premier lieu, avant toute investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans une étude menée au Burkina Faso à propos de 71 cas, L'ECBU était positif dans 26.2% des cas [149]. Le pourcentage de notre étude est plus important que ce dernier car 13 de nos patients soit 31% présentaient une infection urinaire.

– La cytologie urinaire permet de détecter les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité. Cependant, elle présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise. Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. La technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques

spécifiques intéressantes dans les cas difficiles ou pour le dépistage des tumeurs des voies excrétrices supérieures.

Dans notre étude la cytologie urinaire n'a été effectuée chez aucun de nos patients.

b) Echographie

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 72 à 95 % pour les tumeurs de type polypoïde ≥ 5 mm, contre 20 % pour les tumeurs < 5 mm [150].

Elle permet d'apprécier : le nombre, la morphologie, le siège, la taille et la base d'implantation. Elle permet aussi d'éliminer certains diagnostics différentiels, tel que les caillots (mobiles, pas de vascularisation Doppler, fragmentables par pression de la sonde).

Ses limites sont bien connues:

- une vessie non suffisamment remplie.
- l'obésité.
- la superposition des gaz intestinaux.

Ces limites représentent l'indication de la voie-rectale.

Dans l'étude menée au Burkina Faso par Lougue Sorgho, la sensibilité de l'échographie pour la détection des tumeurs vésicales était de 98,5%.[151] Dans une autre étude menée au Cameroun par D. OMBEU, elle est de 95,23%. Dans notre étude l'échographie, a été réalisée chez la totalité de nos patients et a permis le diagnostic de la tumeur dans 72%. Lougue Sorgho a démontré dans son travail, que le dôme et le plancher sont les sièges de prédilection de ces tumeurs, avec respectivement 52% et 48%. [152] Tandis que dans notre étude, la plupart de nos tumeurs étaient latéralisées à gauche ou au niveau de la face postérieure.



Échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inférieure et latérale gauche de la vessie (service d'urologie du CHU de Fès)

c) Cystoscopie

La cystoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % [153]

Elle est réalisée sous anesthésie générale avec un ECBU stérile. La cystoscopie a un double intérêt :

- La visualisation de la tumeur: aspect macroscopique végétant ou infiltrant, taille, nombre, topographie, état de la muqueuse environnante; il réalise une véritable cartographie de la vessie; il permet aussi d'étudier l'urètre à la recherche d'autres localisations.
- La réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique ; il peut s'agir d'une véritable résection ultérieurement en cas de petite tumeur ou encore de prélèvements biopsiques à compléter par une résection profonde, l'étude histologique précise le grade et surtout le caractère infiltrant ou non de la lésion ; elle permet également de faire des prélèvements étagés autour de la lésion (recherche d'îlots de carcinome in situ).

La fiabilité de la résection profonde est excellente pour les tumeurs non infiltrant le muscle vésical. Mais elle a une efficacité plus faible pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical (supérieures ou équivalentes au stade pT2) avec un taux de surestimation voisin de 10 % et de sous-estimation autour de 30 % (pour les stades pT3a et pT3b sur pièce de cystectomie). Les erreurs d'appréciation du stade tumoral s'observent quel que soit le type de classification utilisée. [154]

De plus, elle présente plusieurs inconvénients : le risque de perforation de la paroi vésicale. La présence d'une grosse hyperplasie prostatique gêne la visualisation du plancher. La résection d'une tumeur située au contact de l'orifice urétéral peut créer un reflux vésico-urétéral, source potentielle de dissémination secondaire dans le haut appareil urinaire.

Dans notre étude, la cystoscopie a été réalisée chez tous nos patients et a permis de mettre en évidence la tumeur pour tous les cas.

d) TDM ou uroscanner [155,157]

La TDM représente le bilan d'extension recommandé, mais elle présente des limitations pour le bilan d'extension local dans les organes de voisinage avec une fiabilité globale qui varie de 50 à 92% tous stades confondus.

Le risque de surestimation ou de sous-estimation est voisin de 15%.

En effet, la TDM ne permet pas d'apprécier l'infiltration pariétale. Les stades T1, T2, T3a sont confondus.

Cependant, la TDM a l'intérêt de mettre en évidence une infiltration de la graisse péri vésicale, une extension urétérale, à la paroi pelvienne et permet d'évaluer le fonctionnement rénal et de détecter une atteinte ganglionnaire. Dans notre série, la TDM abdomino pelvienne ou uro-scanner ont été réalisés chez 28 patients (67%).

La TDM a montré un envahissement locorégional chez 3 cas avec envahissement de la graisse périvésicale (7%), une ADP iliaque primitive chez un patient.

L'envahissement ganglionnaire a été objectivé chez un patient. La présence d'un retentissement sur le haut appareil chez 5 cas (12%)

C. Effets de la chimiothérapie néo-adjuvante sur le cancer de vessie

Malgré les progrès de la chirurgie, le pronostic du cancer de vessie infiltrant reste mauvais, avec un taux de survie à 5ans ,tous stades confondus, de 60 %. Les facteurs pronostiques principaux sont l'envahissement des ganglions prélevés lors de la chirurgie (curage ganglionnaire étendu systématique lors de la cystectomie) et la qualité de l'exérèse chirurgicale qui peut être rendue difficile par l'envahissement de la graisse et des organes de voisinages.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été évalués dans cette indication (MVAC [méthotrexate], vinblastine [vincristine], adriamycine [doxorubicine] et cisplatine, MVAC intensifié, GC= gemcitabine + cisplatine), ayant 2 points communs:

- Association de plusieurs substances : on parle de polychimiothérapie ;
- Protocole contenant du cisplatine (sel de platine).

Cette dernière molécule sur laquelle repose l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante ayant une toxicité rénale importante, son administration nécessite une fonction rénale parfaite (clairance de la créatinine > 60mL/min). Certains patients ne peuvent donc pas être éligibles à une chimiothérapie néoadjuvante, pour cette raison ou d'autres motifs qui devront être discutés individuellement en RCP (tumeur très symptomatique, état général altéré).

Débuter le traitement par une chimiothérapie néoadjuvante vise donc à détruire ces métastases ganglionnaires qui sont souvent de trop petite taille pour être visibles sur le bilan d'extension (on parle de micrométastases), diminuer l'extension locorégionale de la tumeur et éventuellement permettre de conserver l'organe (si obtention d'un pT0) [158]. Plusieurs études ont montré un bénéfice net de la

chimiothérapie néoadjuvante avec un gain de survie de 5 % à 5ans et une réduction du risque de décès de l'ordre de 16 % [158–160].

Plusieurs études ont été publiées dans la littérature concernant des tumeurs T2–T4a, la plupart accessibles à un traitement radical. En dehors de l'étude de Sternberg en 1999 [161], les résultats de la chimiothérapie néo–adjuvante ont été jugés sur l'examen anatomo–pathologique de la pièce de cystectomie (Tableau 21). [162]

Tableau 21 : études non randomisée de chimiothérapie néo–adjuvante des cancers infiltrants de la vessie

Auteurs	Traitement	Stade T	Opérabilité initiale	Patients	RC(%)
Logothetis, 1985 [11]	CISCA + Cystectomie	T4a	Non	17	42 %*
Budowski, 1987 [4]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	Oui	10	20 %*
Sen, 1987 [22]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	Oui	16	31 %*
Scher, 1988 [21]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	Oui	50	33 %*
Simon, 1990 [25]	M-VAC + Cystectomie	T3	Oui et Non	25	28 %*
Miller, 1990 [15]	M-VAC + Cystectomie	T3-T4a	Oui et Non	9	22 %*
Farah, 1991 [6]	M-VAC + Cystectomie ou RTE	T2-T4a	Oui et Non	25	32 %*
Scattoni, 1996 [19]	MVC + cystectomie	T2-T4a	Oui	75	9 %*
Sternberg, 1999 [28]	M-VAC + chirurgie	T2-T4a	Oui	87	51 %

* Réponse complète sur pièces de cystectomie

Le pourcentage moyen de réponse complète, c'est à dire sans tumeur (pT0) sur la pièce de cystectomie, a été de 27.1 % (compris entre 9 % et 42 %). Ces études ont montré la faisabilité et la tolérance acceptable de la chimiothérapie néoadjuvante.

Il est important de prévenir le patient de la possibilité de ne pas mettre en évidence de tumeur sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante (on parle de lésion classée pT0 en anatomopathologie), ce qui ne signifie pas que l'intervention a été réalisée à tort, mais simplement que la chimiothérapie a été très efficace, il s'agit d'un facteur de bon pronostic.

Un exemple de réduction tumorale après chimiothérapie néoadjuvante est présenté.

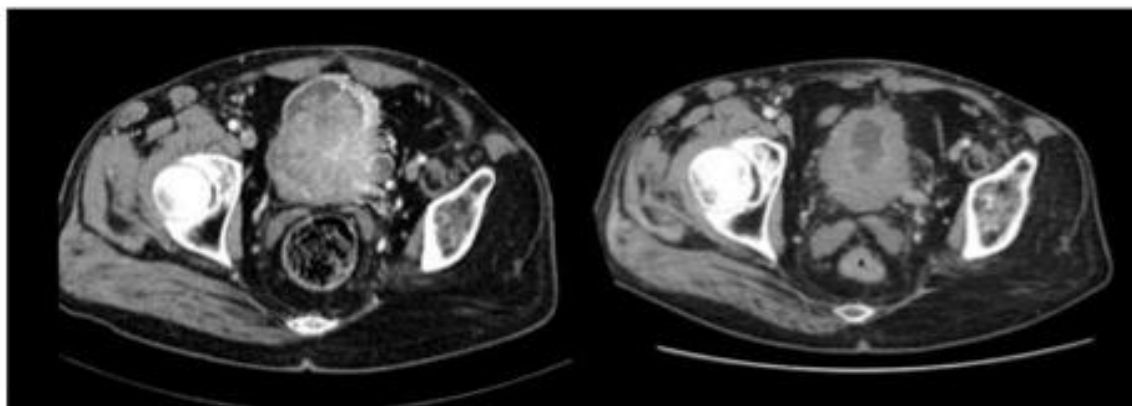


Figure 34: Tumeur de vessie avant (à gauche) et après chimiothérapie néoadjuvante (à droite)

La pièce opératoire n'a pas mis en évidence de reliquat tumoral (pT0).

D. Comparaison anatomo-pathologie entre le stade tumoral de la RTUV et de la cystectomie

L'anatomopathologie des copeaux de résection lors de la RTUV est un facteur pronostic important chez les patients atteints de cancer de la vessie. Cette étude a été conçue pour évaluer la relation entre l'anatomopathologie des copeaux de résection de la RTUV et de la cystectomie.

Les résultats de notre étude ont démontré une concordance de 45% avec une sous-stadification de 43% et une surstadification de 12% avec 9,6% de pT0.

Des résultats similaires ont été précédemment décrits dans la littérature (Tableau 22). Néanmoins, d'autres études ont rapporté des résultats différents.

Zerbib et AL, ont trouvé sur une série de 106 patients une concordance de 29%, une sous-stadification de 57%, une surstadification de 14% avec 8% de stade pT0.

Tableau 22: Comparaison des stades « cliniques » et « pathologiques » d'après Zerbib

Pièce RTUV	Cis	Ta	T1	T2a	T2b	T3a	T4a	Total
pTis								0
pT0		1	1	7				9
pT1a		3	1					4
pT1			11	4				15
pT2a			5	12		1		18
pT2b			4	10	3			17
pT3a		2	3	24	3	1		33
pT4a	1			8			1	10
Total	1	6	25	65	6	2	1	106

Gschwend et Al ont mis en évidence sur une série plus large de 686 patients une concordance de 30,6% une erreur globale de 70% avec une surstadification de 19,5% et une sous-stadification de 49,9%, atteignant respectivement 66,6% et 70,6% pour les lésions T2a et T2b. [163]

Au Népal, Burman et Al ont démontré sur une série de 52 patients une corrélation de 38,5%, une sous-stadification de 41,5%, une surstadification de 20%.

Une étude faite par Pagano et Al, sur une série de 261 patients, a objectivé une concordance de 44%, une sous-stadification de 31%, une surstadification de 25%. [164]

En Turquie, Yaman et Al ont rapporté, sur une série de 65 patients, une concordance de 46%, une sous-stadification de 28%, une surstadification de 26%.

En 2000, Cheng et Al, ont trouvé sur une série de 105 patients, une concordance de 43,8%, une sous-stadification 52,3%, une surstadification de 3,8%.

Pour Frazier: 40.9% des tumeurs ont un stade pathologique supérieur à la classification clinique [165]. A l'opposé, le risque de surestimation est de l'ordre de 19.5% pour les tumeurs superficielles (Tis, TA, T1) et de 10.3% pour les lésions T2 (a-b) et T3 (a-b) et T4. Enfin, 14.1% des patients présentent une lésion pT0 sur la pièce de cystectomie.

La corrélation entre le stade de la RTUV et celui de la pièce opératoire dans notre travail était presque identique à celle de Yaman, Pagano et Cheng, et supérieure à celle de Burman, Zerbib et Gschewend.

Tableau 23 : Corrélation entre la RTUV et la cystectomie dans différentes études**[166]**

Auteur	Année de publication	Lieu	Nombres de patients	Corrélation	Sous-stadification	Surstadification
Frazier				15,3%	40,9%	43,8%
Yaman	1996	Turkey	65	46%	28%	26%
Zerbib	1998		106	29%	57%	14%
Pagano	1991	American UA	261	44%	31%	25%
Gschewend	2000	European urology	686	30,6%	49,9%	19,5%
Cheng	2000	American society	105	43,8%	52,3%	3,8%
Burman	2017	Népal	52	38,5%	41,5%	20%
Notre étude	2018	Fès, Maroc	42	45%	42%	12%

La plus importante source d'erreur réside dans l'impossibilité d'évaluer la profondeur de l'invasion musculaire, c'est à dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie). La résection ne permet pas d'aller au delà du stade pT2.

Il est aussi rare de pouvoir déceler sur des copeaux de résection une invasion de la graisse péri-vésicale. En effet, l'infiltration du tissu adipeux par la prolifération tumorale ne signifie pas forcément qu'il s'agit d'un stade pT3. Il a été décrit la présence de tissu adipeux non seulement dans le plan musculaire, mais parfois dans la partie profonde du chorion vésical. Le diagnostic fiable d'un stade pT3 ne peut donc être établi que sur une pièce de cystectomie.

Une autre explication plausible à la divergence (et surtout la surstadification) est l'analyse anatomopathologique définitive de la pièce de cystectomie qui revient indemne de tumeur résiduelle (stade pT0). Cette situation ambiguë peut être expliquée de trois façons:

- Une résection complète lors de la résection transurétrale de vessie (RTUV) sans évolution ultérieure;
- Une stérilisation tumorale par un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie principalement)
- Une erreur dans l'analyse anatomopathologique des copeaux de résection ou de la pièce opératoire [3,5].

L'obtention d'un stade pT0 est un critère pronostique important qui nécessite une analyse différente selon qu'elle est décelée après une résection seule ou après une chimiothérapie néo-adjuvante.

Le devenir des patients pour lesquels l'étude anatomopathologique de la pièce de cystectomie pour carcinome urothélial n'a pas retrouvé de tumeur résiduelle (stade pT0) a fait l'objet de 2 publications majeures.

La première étude, signée par W. Kassouf et al. et publiée en 2007 [167], recensait 120 cas de pT0 parmi une cohorte de 1104 patients (soit 11%) ayant eu une cystectomie dont 77 (64%) après une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les stades cliniques préopératoires étaient cT \leq 1 dans 17,5% des cas, cT2 dans 54,1% des cas et cT \geq 3 dans 28,4% des cas. Sept patients (6%) avaient une atteinte métastatique ganglionnaire sur le curage. Après un suivi médian de 43 mois, 11 patients (9,2%) ont récidivé et 9 patients (7,5%) sont décédés. À 5 ans, la survie sans récurrence et la survie spécifique étaient de 84% et 88%, respectivement.

En analyse multivariée, les facteurs péjoratifs pour la survie sans récurrence et la survie spécifique étaient l'atteinte métastatique ganglionnaire et la présence d'un carcinome in situ (CIS) lors de la résection endoscopique de la vessie. Le traitement par chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas été associé à une différence de survie. Cependant, les patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante avaient des tumeurs significativement plus avancées (taux d'envahissement lympho-vasculaire, de pT \geq 3 et de cN+ supérieurs).

La seconde étude, rapportée par D. Tilki et al. [168], a concerné 228 patients parmi 4430 (5,1%) ayant eu une cystectomie sans chimiothérapie néo-adjuvante dans 12 centres nord-américains et européens. Les stades cliniques préopératoires étaient cT \leq 1 dans 43,4% des cas, cT2 dans 53,1% des cas et cT \geq 3 dans 3,1% des cas. Dix-sept patients (7,5%) avaient une atteinte métastatique ganglionnaire sur le curage. Après un suivi médian de 48,2 mois, 23 patients (10,1%) ont récidivé et 15 patients (6,6%) sont décédés.

À 5 ans, la survie sans récurrence et la survie spécifique étaient de 87,7% et 93,1%, respectivement. Ces taux n'étaient pas significativement différents de ceux observés chez les patients pTa ou pTis, mais ils étaient significativement plus élevés que ceux des patients pT1 ou pT2.

D'un point de vue chirurgical, ces études soulignent plusieurs points importants [169]:

- La fréquence des stades pT0 est loin d'être négligeable, puisqu'elle représente 5 à 10% des sujets. Cet élément d'information doit être donné aux patients afin d'éviter qu'ils aient le sentiment d'avoir subi une cystectomie inutile. Les conséquences fonctionnelles de la cystectomie sont lourdes pour les patients et le fait de présenter la vessie comme « exempte de cancer » lors de la communication de l'analyse anatomopathologique peut être source de quiproquo.
- La résection endoscopique de la vessie, en plus de permettre le diagnostic d'envahissement de la musculature vésicale et poser ainsi l'indication de cystectomie, peut permettre de réduire à néant le volume tumoral même en cas de tumeur cT supérieure ou égale à 3.
- Le pronostic des stades pT0, est meilleur, en terme de survie sans récurrence et de survie globale mais la rémission complète après l'opération n'est pas garantie, et le même suivi que pour les autres cystectomies reste nécessaire.

- pT0 sur pièce de cystectomie
 - Associé à un meilleur pronostic

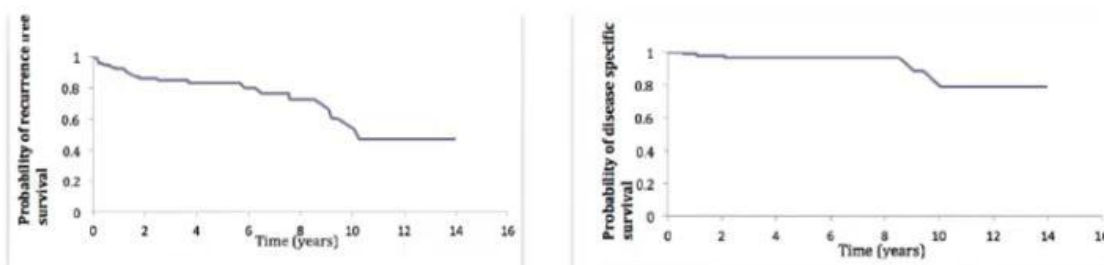


Figure 35 : évolution de la survie sans récurrence et de la survie globale des pT0 [170]

- Le pronostic du cancer de la vessie cMO est déterminé par la présence ou l'absence d'un envahissement ganglionnaire. La fréquence de l'envahissement ganglionnaire en cas de stade pT0 n'est pas négligeable (7%). Le curage ganglionnaire est donc primordial pour ne pas méconnaître une maladie N+ et pour ajuster le traitement.

Dans notre étude, 4 patients ont été pT0 ce qui représente 9,6% des patients ayant eu une cystectomie dont 2 après une chimiothérapie néo adjuvante (50%). Tous les patients pT0 étaient classés pT2 sur la RTUV.

Ces résultats concordent avec les résultats trouvés dans la littérature qui varient entre 5,1% pour Tilki et 22% pour Yiou avec une moyenne de 11,69% de pT0 sur les différentes séries retrouvées. (Tableau 24)

Tableau 24: Pourcentage de patients pT0 (sans tumeur résiduelle) dans différentes études [166]

Auteur	N	Nombre de pT0	Pourcentage %
Slack, 1977	158	14	9
Singh, 1980	58	4	7
Montie, 1984	99	10	10
Wishnow, 1987	87	7	8
Skinner, 1989	97	10	10
Brendler, 1990	76	13	17
Pagano, 1991	270	25	9
Thrasher, 1994	433	68	15
Schoenberg, 1996	101	16	16
Zerbib, 1998	106	9	8
Lebret, 2000	504	51	10
Yiou, 2002	76	17	22
Kassouf, 2007	1104	120	11
Tilki, 2010	4430	228	5,1
Notre étude, 2018	42	4	9,6

Pour conclure, les tumeurs pT0 correspondent à trois situations différentes et pour lesquelles la conduite à tenir devrait être différente. [170]

La première situation correspond aux tumeurs non infiltrant le muscle réfractaire au BCG qui sont de mauvais pronostic et la seule alternative thérapeutique est la cystectomie.

La deuxième population correspond aux tumeurs de vessie infiltrantes n'ayant pas reçu de chimiothérapie et qui sont pT0 sur la cystectomie, ce sont de petites tumeurs pT2 de bon pronostic. Chez ces patients, le traitement trimodal (RTUV maximaliste, radiothérapie et chimiothérapie) peut être proposé et constituerait une alternative thérapeutique à la cystectomie.

La 3^{ème} catégorie correspond aux tumeurs infiltrantes, ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, qui sont pT0 à la cystectomie, aucune alternative thérapeutique ou facteur prédictif qui pourraient nous éviter la cystectomie n'ont été retrouvés. De ce fait, nous sommes en situation de doute quant au sur traitement de cette catégorie.

- pT0 sur pièce = 3 situations différentes

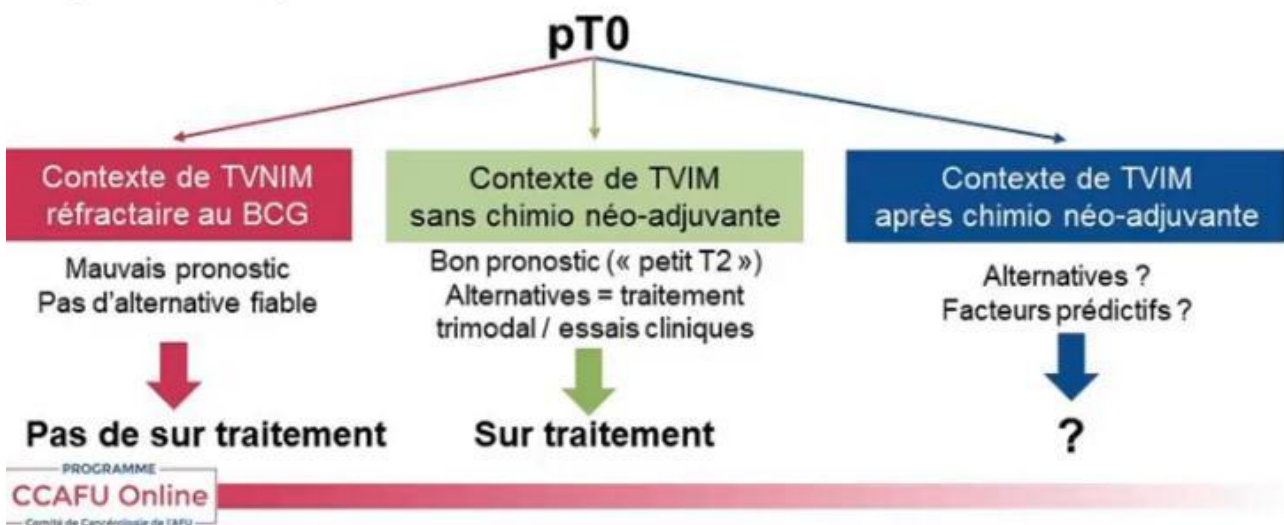


Figure 36: Différentes situations devant un pT0 [170]

Une autre explication de la majoration du stade tumoral est la maturation du cancer dans la période préopératoire à partir de la RTUV jusqu'au moment de la cystectomie. D'ailleurs dans la littérature, on retrouve un stade tumoral plus avancé et une survie globale diminuée quand le délai RTUV/cystectomie est supérieur à 12 semaines. [171,172]

Afin d'améliorer la stadification du cancer de vessie et pallier à la mauvaise corrélation entre le stade de la RTUV et celui de la cystectomie, il faudrait améliorer d'une part la technique de détection de ces tumeurs (la fluorescence vésicale en lumière bleue, le NBI et d'autres techniques) et d'une autre part la qualité d'exérèse en améliorant la technique de réalisation de la RTUV et par une RTUV de réévaluation. [173]

La majorité des tumeurs de la vessie ont la forme d'un polype tumoral saillant avec un pédicule ou une base d'implantation sessile et sont donc repérables à l'œil nu. Toutefois certaines lésions planes comme le carcinome in situ (CIS) peuvent également être présentes dans 20 à 30 % des cas au moment du diagnostic. Elles sont alors souvent difficiles à diagnostiquer à l'œil nu. Afin d'améliorer la détection de ces lésions, la on peut proposer la fluorescence vésicale, grâce à une instillation d'acide hexamino-levulinate (Hexvix®) avant la RTUV.

La méta-analyse des données brutes de 9 études sur l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation préopératoire d'hexaminolévulinate a montré un bénéfice pour [174]:

- La détection des lésions tumorales (pTa, pT1) lors des toutes les premières RTUV (sauf en cas de tumeur unifocale < 3 cm avec cytologie urinaire normale)
- La détection des lésions de CIS (notamment lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire). Lorsqu'elle est disponible, la

luminofluorescence vésicale par hexaminolévévulinate est donc recommandée lors de la première résection (outil diagnostique) de TVNIM pour la recherche de CIS primitif.

Une étude de coût-efficacité appliquée au système français a mis en évidence un gain QALY (indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie) à l'utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévévulinate dès la première RTUV de toute TVNIM [175]. [176]

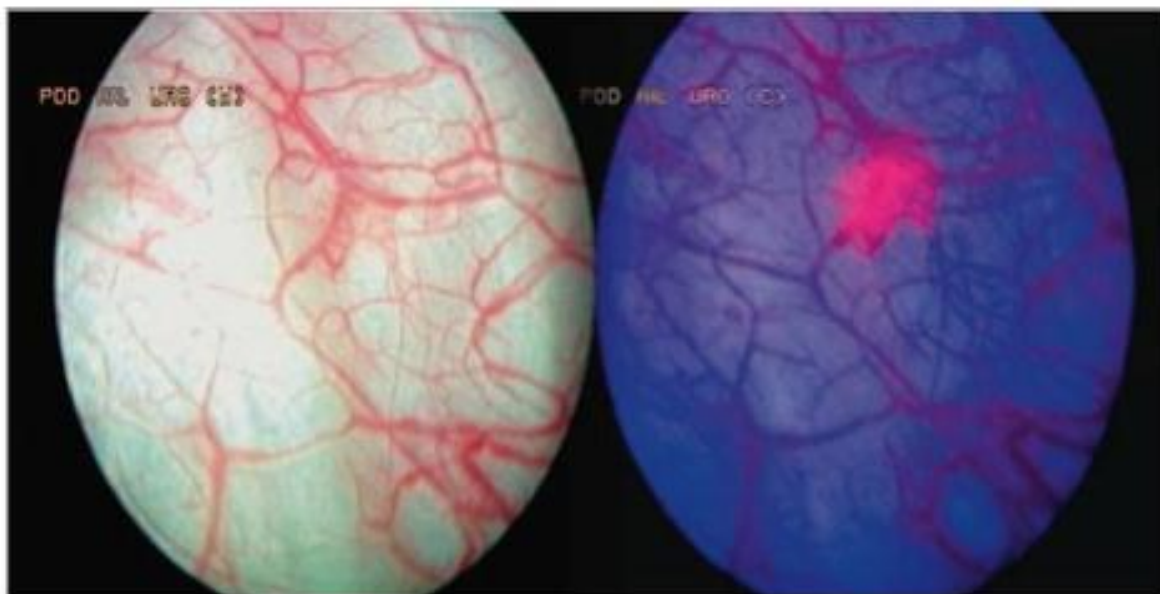


Figure 37 : Détection de plages de CIS en lumière bleue [177]

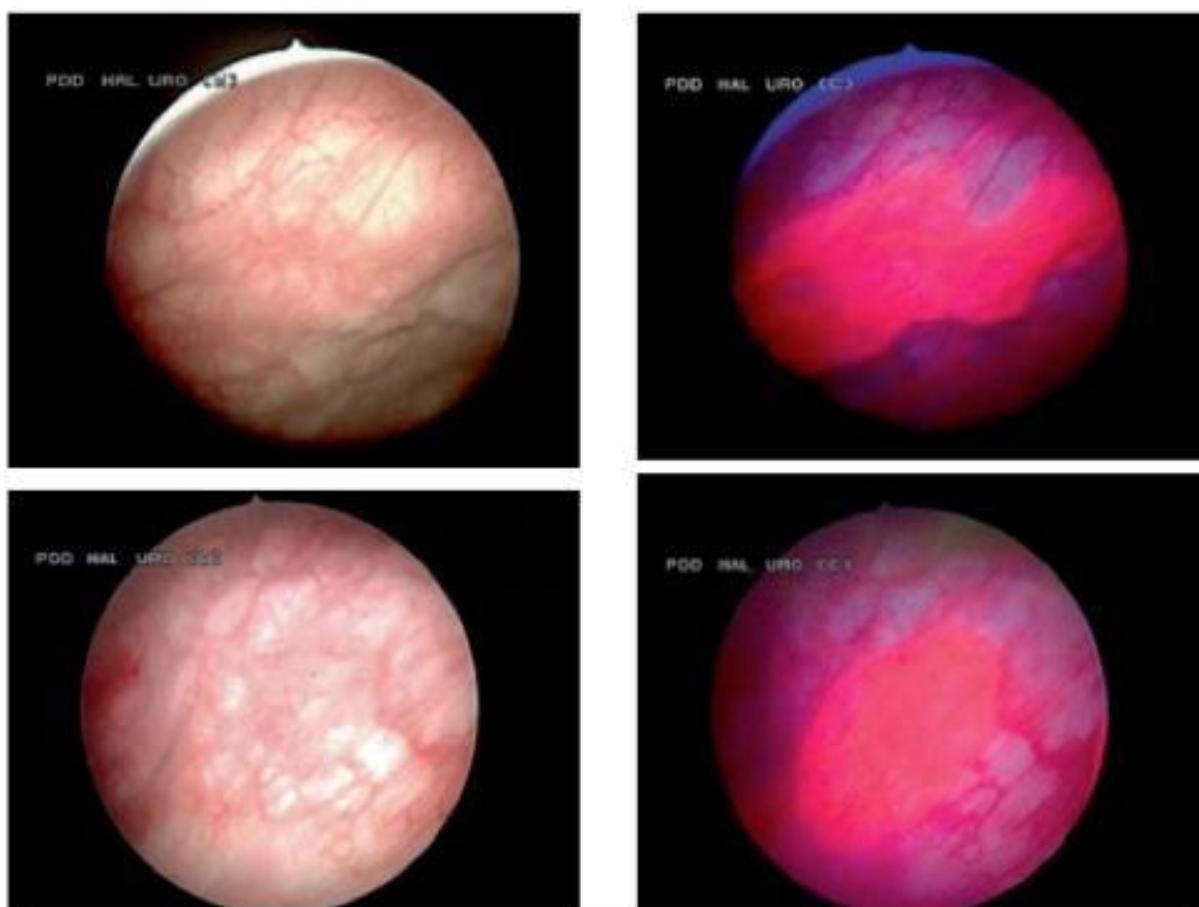


Figure 38: Détection de plage de lésions planes en lumière bleue [178]

D'autres techniques pouvant améliorer la détection des tumeurs sont en cours d'évaluation, nous pouvons en citer :

– le « Narrow Band Imaging », une technique n'utilisant qu'une partie du spectre de la lumière visible, afin de mieux faire ressortir les vaisseaux sanguins et donc les tumeurs, représente une alternative intéressante de diagnostic chez les patients avec TVNIM, avec une amélioration significative de la visualisation de la tumeur ainsi que sa détection. Cette approche a permis une amélioration substantielle de la gestion thérapeutique des tumeurs de vessie. [179]

– Tomographie par cohérence optique : Une autre technique, encore expérimentale mais prometteuse, est la tomographie par cohérence optique (OCT) pour la détection du cancer de vessie. De même que pour l'échographie, l'OCT produit une image à haute résolution de la structure du tissu sous la surface. Contrairement à l'échographie, la lumière proche infrarouge est émise et la transmission, la diffusion et la réflexion de cette lumière sont utilisées pour créer une image en coupe transversale avec une résolution spatiale élevée de 10 à 20 μ m. La pénétration tissulaire n'est que de 1,6-2 mm, ce qui est suffisant pour identifier la majorité des cancers épithéliaux. [184]

– Techniques de haute définition : La visualisation endoscopique est cruciale dans la détection et le traitement optimal du cancer de la vessie. Le développement d'un équipement endoscopique à haute définition fournit une plus grande augmentation de la résolution par rapport à un équipement endoscopique standard. Cependant, les données prouvant que l'amélioration de la qualité de l'image et de la visualisation se traduisent par de meilleurs résultats cliniques restent à démontrer. [184]

– Système d'amélioration d'image Storz Professional : Comme avec NBI, le système d'amélioration de l'image Storz Professional (SPIES) améliore les longueurs d'ondes bleues et vertes de l'image transmise et une image en trois couleurs est

construite à partir de ces composants de l'entrée spectrale. L'utilisation de SPIES avec le cystoscope numérique améliore en outre l'amélioration de l'image dans le cadre du bureau. Les résultats cliniques sont en attente. [184]

En ce qui concerne la technique de la RTUV, la résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [180].

La RTUV doit être faite en monobloc, dans la mesure du possible, emportant du détrusor sous-jacent pour permettre une meilleure analyse tumorale et potentiellement améliorer la qualité de la résection [181]. La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire [182]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de CIS associé est très faible (< 2 %). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un CIS.

La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile). [176]

Une RTUV de réévaluation permet une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récurrences et de retarder la progression de la tumeur [183].

Une RTUV de réévaluation systématique (dite de « second look ») dans un délai de 2 à 6 semaines est recommandé en cas :

- De tumeur de stade pT1 et/ou de haut grade;
- De tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète)
- Ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

ANNEXE

Performance status

Une échelle de performance permet d'évaluer en médecine, en oncologie comme dans d'autres spécialités, l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer. Cette évaluation peut par exemple déterminer si leur état permet l'administration d'une chimiothérapie, si les doses doivent être ajustées, elle permet également de mesurer l'intensité requise des soins palliatifs. Elle est également employée au cours des essais cliniques des chimiothérapies pour mesurer la qualité de vie.

Plusieurs systèmes d'évaluation sont disponibles, les plus couramment utilisés étant le score de Karnofsky et le score de Zubrod, particulièrement employé pour les publications de l'OMS.

Échelle de Karnofsky

L'échelle de Karnofsky court de 100 à 0, où 100 représente la pleine santé et 0 la mort. Les praticiens cotent parfois par intervalles standardisés, de 10 en 10. Cette échelle d'évaluation porte le nom du Dr David A. Karnofsky, qui décrit cette échelle en 1949 avec le Dr Joseph H. Burchenal¹. L'objectif initial de son élaboration est de fournir aux thérapeutes une évaluation des capacités de leur patient de survivre à une chimiothérapie anticancéreuse²

Échelle de Zubrod ECOG/OMS

L'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), publiée par Oken *et al.* en 1982), également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod », d'après C. Gordon Zubrod, s'étend sur six valeurs, de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès³ : son avantage sur l'échelle de Karnofsky réside dans sa simplicité.

Échelle de Zubrod ECOG/OMS

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

CONCLUSION

L'évaluation du stade tumoral sur la RTUV est un élément déterminant dans la discussion des options thérapeutiques. Cette évaluation ne permet pas de prédire l'évolution du cancer de la vessie. Cette technique a des limites significatives pour prédire avec précision le stade tumoral de la pièce de cystectomie totale.

Certes, notre étude a des limites qui sont : la taille de l'échantillonnage et l'hétérogénéité des malades et des anatomopathologistes. Cependant, nos résultats, proches de ceux de la littérature, suggèrent que le stade tumoral sur la RTUV ne reflète qu'imparfaitement celui de la pièce opératoire.

Ces limites doivent être bien comprises lors de la détermination des stratégies thérapeutiques.

Dans l'espoir que des recherches futures améliorent les techniques de stadification actuellement reconnues, les médecins et les patients doivent prendre conscience de l'appréciation non définitive de la RTUV à prédire l'agressivité de la tumeur vésicale dans le but d'une meilleure prise en charge.

RESUME

RESUME

INTRODUCTION :

Les tumeurs de la vessie sont le second cancer urologique le plus fréquent après le cancer de la prostate. Elles se développent à partir de l'urothélium et peuvent être, soit strictement localisées à la muqueuse dans le cas des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), soit infiltrer le muscle vésical en profondeur (TVIM).

La qualité de leur prise en charge est fondée sur la stadification des lésions lors de la résection trans-urétrale de vessie (RTUV) qui a un triple intérêt: diagnostique, pronostique et thérapeutique.

OBJECTIFS:

Pour une meilleure stadification des tumeurs de vessie, nous avons étudié les caractéristiques anatomopathologiques des copeaux de résection de la RTUV et nous les avons comparé aux résultats anatomopathologiques de la cystectomie dans l'optique d'étudier la sensibilité de cet examen dans la prise en charge globale.

MATÉRIEL ET MÉTHODES:

Nous avons réalisé une étude rétrospective concernant 42 patients traités pour cancer de la vessie par cystectomie totale entre janvier 2013 et décembre 2017. Le recueil des données a été fait à partir des archives du service d'urologie du CHU Hassan de Fès. Il nous a permis de faire une comparaison entre les résultats anatomopathologiques de la résection trans-urétrale de vessie (RTUV) et ceux des pièces de cystectomie totale.

RÉSULTATS:

Sur les 42 cas étudiés, 86% étaient des hommes (36cas) et 14% des femmes, l'âge moyen de notre série est de 59,5ans, l'intoxication tabagique a été retrouvée chez 78% des cas.

Il y avait une corrélation dans 45% des cas. Le stade tumoral était inférieur à celui de la pièce de cystectomie (sous-stadification) dans 43% des cas. Par ailleurs il était supérieur à celui de la pièce (surstadification) dans 12% avec un pourcentage de 9,6% de pT0 à la pièce de cystectomie.

Nous avons retrouvé les résultats suivants :

100% des 4 tumeurs T0, étaient T2.

84% des 6 tumeurs T1 étaient T1, tandis que 1 était T2;

61% des tumeurs T2 étaient T2, 30,5% étaient T1 et 8,5% étaient Ta ;

100% des tumeurs T3 étaient T2;

66% des tumeurs T4 étaient T2 et 34% étaient Ta.

CONCLUSION:

Cette étude a démontré, comme dans la littérature, que les résultats de la RTUV ne reflètent qu'imparfaitement ceux de la pièce opératoire. La présence d'une majoration ou diminution du stade témoigne du manque de précision de cette méthode, d'où la nécessité d'une amélioration des techniques de stadification des tumeurs vésicales à la Résection trans-urétrale de vessie.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Bladder tumors are the second most common urologic cancer after prostate cancer. They develop from the urothelium and can be either strictly localized to the mucosa in non-infiltrating muscle bladder tumors (TVNIM) or infiltrate the bladder muscle deep (TVIM). The quality of their treatment is based on the staging of lesions during transurethral resection of bladder (TURB) which has a triple interest: diagnostic, prognostic and therapeutic.

OBJECTIVES:

For better staging of bladder tumors, we have studied the anatomopathological features of resection shavings of TURB and compared them with histopathological findings of cystectomy in order to study the sensitivity of this examination in the management of overall.

MATERIAL AND METHODS:

We performed a retrospective study of 42 patients treated for bladder cancer by total cystectomy between January 2013 and December 2017. Data collection was done from the archives of the urology department of Hassan University Hospital in Fez. It allowed us to compare the anatomopathological findings of transurethral resection of bladder (TURB) with those of total cystectomy specimens.

RESULTS:

Of the 42 cases studied, 86% were men (36 cases) and 14% women, the average age of our series is 59.5 years, smoking intoxication was found in 78% of cases.

There was a correlation in 45% of cases. Tumor stage was inferior to that of cystectomy (sub-staging) in 43% of cases. In addition, it was greater than that of the room (on staging) in 12% with a percentage of 9.6% of pT0 at the cystectomy.

We found the following results:

100% of the 4 tumors T0 were T2.

84% of the 7 T1 tumors were T1, while 1 was T2;

60% of T2 tumors were T2, 30.5% were T1 and 8.5% were Ta;

100% of T3 tumors were T2;

66% of T4 tumors were T2 and 34% were Ta.

CONCLUSION:

This study has demonstrated, as in the literature, that the results of the TURB do reflect imperfectly those of the specimen. The presence of an increase or decrease of the stadium testifies to the lack of precision of this method, hence the need for improvement of bladder tumor staging techniques at TURB.

مطى

مقدمة:

المطى هي ثاني أكثر أمراض الشيخوخة شيوعاً في العالم. يرتبط طوقن من الخلل في الذاكرة مع مرض آلزهايمر. تظهر نتائج الأبحاث في حلة للمطى في الضلالتا في أوائل العقد من المطى. وطى نوعياً في تنظيم الذاكرة استند طى المطى عبر الإحليل لذي له فئدة ثلاثية: الشخصري، والذوي والبي.

الأهداف:

نظير أفضل للمطى في دراسة الخصائص المرضية من نتائج للتصديق وطى مع النتائج المرضية للتصديق بهدف دراسة بعض الأمراض في دعم هوما.

المواد والطرق:

أجريت دراسة استقصائية من 42 مرضياً عولجوا من سرطان المطى عن طريق استئصال المطى الجذري بين أيار 2013 وديسمبر 2017. وقد تم جمع البيانات من تليفزيونات البوابة في CHU عن طريق هذا مع طى طى النتائج أتلويو تولو في من استئصال المطى برالإحليل مع تلك التي الشدة استئصال المطى.

النتائج:

من 42 مريضاً وكانت 86% من الذكور و 14% من الإناث، وتوسط عمر من هذه المرضى هو 59.5، تم الحثوإساعة في 78% من المرضى.

كان هناك ارتباط في 45% من المرضى. كانت مرحلة المرض أقل شدة من غرفة استئصال المطى (المرضى المرفقة) في 43% من المرضى. طى إلى ذلك، كان أعلى من الغرفة (على مراحل) في 12% مع 9.6% من pT0 في غرفة استئصال المطى.

قد وجدنا نتائج طى:

كان 100% من الأوتار T2 T4.

84% من الأوتار T1 T6، بينما كانت T2 1.

61% من الأوتار T2 T2، 30.5% كانت T1 و 8.5% Ta.

كان 100% من الأوتار T3 T2؛

66% من الأوتار T4 T2 و 34% كانت Ta.

الخلاصة:

وظهرت هذه الدراسة كما هو الحال في الأدب و نتائج الاتصال عبر الأوتار من المطى كس جزئياً قط تلك العتية وجود زيادة أو نقصان في اللعب كس عدم دقة هذه الأوتار من هجعتا إلى تحسين في تنظيم الذاكرة من أجل استئصال المطى برالإحليل.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2004.
- [2] Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- [3]. Bernardini S. (Risk factors of bladder tumors excluding occupational risks). Prog Urol 2003;13 (5 Suppl 2): 1209-14
- [4] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Coloby P, Colombel M, Davin JL, et al. [Urothelial tumors]. Prog Urol 2004;14 (4 suppl 1): 957,959-96
- [5] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666-75
- [6] Montie JE, Against bladder sparing: surgery. J Urol 1999; 162 (2):452-5; discussion 455-7.
- [7] Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. Eur Urol 2000;38 (2): 121-30
- [8] Skinner DG, Lieskovsky G. contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. J Urol 1984; 131(6):1069-72
- [9] Zerbib M, Thirouard D, Conquy S, Thiounn N, Flam T, Debre B. [advances in surgical techniques and results of radical cystectomies for bladder cancer 106 patients]. Cancer radither 1998;2(5):505-11
- [10] Leuret T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy; is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer ? Eur Urol 2002;42 (4):344-9; discussion 349.
- [11] <http://www.urologiefiatte.com>
- [12] Dadoune JP. Histologie, 2eme edition (2007); pp: 328-329.
Torti FM and LUM BL. Superficial bladder cancer, Risk of recurrence and potential role for interferon therapy cancer, 1987,59 (3 Suppl): 613-616
- [13] JOST SP, Gosling JA and DIXON JS, the morphology of normal human bladder urothelium J. Anat 1989. 167: 103-115

- [14] Cheng L, Weaver AL, Neuhmann RM, Scherer BG, and Bostwick DG
 Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasive as measured by micrometer: a new proposal. *Cancer* 1999,86 (6): 1035–1043
- [15] L.Perlemuter J. Waligora. Cahiers d'anatomie. 3ème edition: Masson SNB: 2–225–21 51 6–2
- [16] Irani J. [Epidemiology of bladder cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Societe française d'urologie.* 2003;13(5 Suppl 2):1207–8. Epub 2005/04/09. *Epidemiologie du cancer de vessie.*
- [17]. TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy *Cancer*, 1987. 59(3 Suppl): 613–616.
- [18] Brierley JD GM, Wittekind C (Eds). *TNM classification of malignant tumors.* UICC International Union Against Cancer. 8th edn.2017.
- [19] Cheng, L., Chevillat, J. C., Neumann, R. M. et al. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *American Journal of Surgical Pathology*, 23: 443, 1999
- [20]Lamm, D. L.: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 19: 499, 1992
- [21] Eble J. World Health Organisation classification of tumors. *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs.* Lyon: IARC Press, 2004.
- [22] Peter A. Humphrey a, Holger Moch b,* , Antonio L. Cubilla c, Thomas M. Ulbright d, Victor E. Reuter The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours
- [22] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology.* 2016;70(1):106–19. Epub 2016/03/22.
- [23] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19.
- [24]. PISANI P., PARKIN D.M., et al Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990 *Int J Cancer*,1999, 83(1): 18–29.
- [25]. NAPALKOV P.M. and BOYLE P. Epidemiology of bladder cancer. Superficial bladder cancer. F.P.W. FAIR, 1997. Padova Italy, Isis Medical, Media: 1–23.

- [26]. KIEMENEY L.A., STRAATMAN H. et al. Decreasing bladder cancer mortality in the netherlands. Br J Urol, 1996, 78: 686–90.
- [27]. TOMATIS L., AITIO A et al. Cancer : causes, occurrence and control. IARC Sci Publ. Lyon, France.
- [28]. JOHANSSON S.L. and COHEN S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Semin Surg Oncol., 1997,13:291–8.
- [29]. PHILLIPS D.H. DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke.? Environ Health Perspect,1996, 104 Suppl 3: 453–8.
- [30] Desgrandchamps F.: Epidémiologie des tumeurs épithéliales de vessie. EMC: Nephro-Uro, 1995, 18-243-A-10, 5p.
- [31] Panneau C L, Schffer P, Bollack CL: épidémiologie du cancer de la vessie. Ann Urol, 1992, 25(5), l'p. 281–293.
- [32] Debbagh A, Bennani S, Hafiani M, El Mrini M, Benjelloun S: le carcinoma épidermoïde de la vessie. A propos de 14 cas. Ann Urol, 1997, 31, N4, pp 199–203.
- [33] Desgrippes A, Meria P, Cortessa a, Cochand-Oriollet B, Cariou G, carcinoma épidermoïde de la vessie, Prog Urol 1998 jun, 8(3), pp . 321–329
- [34] Benoit G, Moukarzel M, Veillefond A, Dipalma M, Jardin A: tumeurs de vessie. EMC: 1993, 25-372-A-10, 14 p
- [35] Cussenot O, Ravery V: classifications et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie. EMC, Néphro-Uro, 1995, 18-243-A-20, 5p
- [36] Rischmann P, Barron J C, Bonnal J L , Coloby: tumeurs urothéliales, recommandations pour les tumeurs de vessie, Prog Urol 2002; 12, 5, supplement 17–24.
- [37] TEILLAC P. Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs . EMC : Nephro-Uro 1995, 18-243-A-30.
- [38]. CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CARBILLET J. P. Pathologie génitale masculine – Urologie. 1993, Masson: Paris.
- [39]. Rischmann P .Diagnostic des tumeurs de la vessie la revue du praticien 2002 52 • R 2–35
- [40] DAVIES A H., CRANSTON D. Detection of recurrent bladder tumor bt transrectal and abdominal Ultrasound compared with cystoscopy. Br. J.Urol, 1989, 64 (4): 409–411.

- [41] ITZCHAK Y., SINGER D., FISCHELOVITCH Y. Utrasomographic assessment of bladder tumours . J Urol., 1981, 126: 31–33.
- [42] VALLANCIEN G., VEILLON B., CHARTON M. Can transabdominal ultrasonography of the bladder replace cystoscopy in the follow-up of superficial bladder tumors? J.Urol 1986; 136 (1) p: 32–34.
- [43] Defilippo N P Fortumato R P, Mellinz H.z: intraveinuous urography: important adjuvant for diagnosis of bladder tumor. Br. J. Urol. 1984: 502–505.
- [44] Cummings K B, Barone J G, Ward W.S: Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol. Clin. North. Ann: 1992; 19: 455–456
- [45] Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the rst, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol 2010;57:843–9.
- [46] TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy Cancer, 1987. 59(3 Suppl): 613–616.
- [47] JIMENEZ R.E., KEANE T.E., HARDY H.T., and AMIN M.B., pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications Adv Anat Pathol, 2000. 7(1): 13–25.
- [48] STEG A., ALLOUCH G., and DESLIGNIERES S., The risk factors of bladder tumors stage "A". Description of a new parameter] Sem , Hop, 1980. 56(15–16): 738–743.
- [49] HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer Urology, 1994. 43(6): 782– 786.
- [50] HOLMANG S., HEDELIN H., ANDERSTROM C., HOLMBERG E., and JOHANSSON S.L. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study J Urol, 1997. 157(3): 800–803; discussion 804.
- [51] HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer Urology, 1994. 43(6): 782–786.

- [52] BERNARDINI S., BILLEREY C., MARTIN M., ADESSI G.L., WALLERAND H., and BITTARD H., The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma J Urol, 2001. 165(1): 42–46.
- [53] C. Pfister, M. Roupret, Y. Neuzillet, S. Larré, G. Pignot, H. Quintens, N. Houédé, E. Compérat, P. Colin, C. Roy, J.- L. Davina, L. Guya, J. Irania, T. Lebreta, P. Colobya, M , Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie CCAFU
- [54] Fahmy N, Aprilian A, Tanguay S, Mahmud SM, Al- Otaibi M, Jeyaganth S, et al. Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. World J Urol 2010;28:419–23.
- [55]. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract. AJR Am J Roentgenol 2009;192:1488—93.
- [56] Park SB, Kim JK, Lee HJ, Choi HJ, Cho KS. Hematuria: portal venous phase multidetector row CT of the bladder—a prospective study. Radiology 2007;245:798—805.
- [57]. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau AC, et al. Small (< 2-cm) upper tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. Radiology 2008;247:451—7.
- [58] Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. AJR Am J Roentgenol 2005;184:121—7.
- [59] Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. J Nucl Med 2004;45:1509—18.
- [60] Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. Radiology 1995;194:349—55.
- [61] Eble J. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.

- [62] May M, Brookman– Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, et al.
Prognostic Accuracy of Individual Urologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 Eur Urol 2010;57:850–8.
- [63]. Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, WilliamsRD, O'Donnell MA
The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. BJU Int 2009;103:475–93.
- [64] Abbou C. C. Tamby E. Patard J.J, tumeurs de vessie infiltrantes, oncologica. 1995, N II PP 3–7
- [65] Durdux C. et al: prognostic factors of infiltrating bladder tumors; cancer radiothé 1998 sep–oct, 2(5).
Pp 491–499
- [66]: Bennoït G, Moukarzel M, Veillefond A, Dipalma M. Jardin A: tumeurs de vessie EMC: 1993, 25–372–A–10, 14 p
- [67] Haleblan E, Skinner C, Dieckinson G, Lieskovsky G, Skinner G: hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients.
J. of Urol. 1998 vol 160. Pp. 2011–2014
- [68] Desgrandschamps F: Facteurs pronostiques des tumeurs de vessie.
La revue du Praticien, 1997,47, pp. 374–378
- [69] Rambeaud J J, Descotes J L: facteurs pronostiques des tumeurs de vessie.
Oncologica, 1995, n 11, pp 23–27.
- [70] Poted F.: anatomie pathologique des tumeurs de vessie.
Euro cancer 90 Abstracts, 1990, vol. 1. P. 89.
- [71] Feng H.: partial cystectomy, Med J 2002: 3.
- [72] Quentin T, Sehott T, Kathei N, Glaser F: alteration of the vascular endothelial growth factor in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression.
Anti cancer Res 2004: 24 (51): 2747–2756.
- [73] Seisen T, Roupret M.
Résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculuse avec Hexvix. Prog urol(2013); 23: 1177–1180.

- [74]. Bruyere F.
 Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): Antibiotic prophylaxis for urological procedures. *Prog urol* 2010; 20:1018.
- [75] Pugh R.C,
 Proceedings: The pathology of cancer of the bladder *Cancer*,1973. 32 (5): 1267–1274.
- [76]. CHOPIN D., GATTEGNO B.
 Chimiothérapie endovésicale. *Prog Urol* (2001), 11, N°5, 1045–1063.
- [77] Chopin D, Gattegno B.
 Chimiotherapie endovesicale. *Progres en urologie* (2001), 11: 1045–1064.
- [78]. ONRUST S.V., WISEHAN L.R.
 Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer. *Drugs. Aging.*, 1999; 15 (4): 307–33.
- [79]. KURTH K., VIJGH W.J., TEN KATE F., BOGDANOWICZ J.F., CARPENTIER P.J. and VAN REYSWOUD I. Phase ó study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder .
- [80]. Morales, A., et al.
 Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180.
- [81] Wallerand H.
 Instillations endovésicales et cancer de la vessie ; *Progrès en urologie* (2009), 19: 868–871
- [82] Association Institut La Conférence Hippocrate
 Tumeurs de vessie 2005;29.
- [83]. Van der Meijden, A.P., et al.
 Maintenance Bacillus Calmette–Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito–Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429.

- [84]. Brausi, M., et al.
Side effects of Bacillus Calmette–Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genitourinary cancers group randomised phase 3 study comparing one–third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69.
- [85] Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscleinvasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016.
- [86] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle–Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two–Step Meta–Analysis. *Oncologist* 2016;21:708–15.
- [87] Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T, et al. EAU guidelines on muscle–invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778–92.
- [88] Sanchez–Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169:110–5; discussion 115.
- [89] Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bladder Cancer Surgical Trials G. A randomized trial of robot–assisted laparoscopic radical cystectomy. *N Engl J Med* 2014;371:389–90.
- [90] Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, O’Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al. Recurrence patterns after open and robot–assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:399–405.
- [91] Stein JP, Hautmann RE, Penson D, Skinner DG. Prostate–sparing cystectomy: a review of the oncologic and functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27:466–72.
- [92] Ali–El–Dein B, Abdel–Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol* 2004;172:885–7.

- [93] Larre S, Quintens H, Houede N, Comperat E, Roy C, Pignot G, et al. Intérêt du curage ganglionnaire dans les tumeurs urothéliales infiltrantes de la vessie (TVIM) et de la voie excrétrice supérieure (TVES) : article de revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22:380–87.
- [94] Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, Carrasco A, Cheville JC, Thompson RH, et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2013;190:55–60.
- [95] Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for ur
- [96] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:e115060.
- [97] Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32:879–87.
- [98] Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schleper A, Yankee TM, Chalise P, et al. Effects of Immunonutrition for Cystectomy on Immune Response and Infection Rates: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur Urol* 2016;69:389–92.
- [99] Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2014;66:265–72.
- [100] Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42–54.

- [101] Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695–700.
- [102] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N + M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76–86.
- [103] Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:825–32.
- [104] Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Roupret M, Comperat E, Larre S, et al. [Follow-up of urothelial carcinoma: Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology]. *Prog Urol* 2015;25:616–24.
- [105] Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Chevillet JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60:1266–72.
- [106] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rodel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120–37.
- [107] James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88.
- [108] Krause FS, Walter B, Ott OJ, Haberle L, Weiss C, Rodel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31:985–90.
- [109] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705–11.

- [110] Rodel C, Weiss C. Organ-sparing multimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer: can we continue to ignore the evidence? *J Clin Oncol* 2014;32:3787-8.
- [111] De Santis M, Bachner M, Cervený M, Kametrisek G, Steininger T, Konigsberg R, et al. Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: a phase I trial. *Ann Oncol* 2014;25:1789-94.
- [112] Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:261-9.
- [113] Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73:833-37.
- [114] Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102:1345-53.
- [115] Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69:80-92.
- [116] Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol* 2010;57:1058-63.
- [117] Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006;11:630-40.
- [118] Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:303-9.
- [119] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.

- [120] Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol* 2016;34:59 e51–8.
- [121] Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001;165:62–4; discussion 64.
- [122] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602–8.
- [123] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173–81.
- [124] Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, Choueiri TK, Qu AQ, Vaughn DJ, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol* 2013;63:717–23.
- [125] Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50–4.
- [126] Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* 2008;47:110–9.
- [127] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134–41.
- [128] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191–9.

- [129] von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11–9.
- [130] Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466–72.
- [131] Edeline J, Loriot Y, Culine S, Massard C, Albiges L, Blesius A, et al. Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinumgemcitabine regimen. *Eur J Cancer* 2012;48:1141–6.
- [132] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–7.
- [133] Pfister C, Roupert M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:S105–25.
- [134] G. Braud, cystectomie totale pour cancer de vessie : mortalité, morbidité et résultats carcinologiques
archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/d9509604-556e-4655-8ed7-08619252fec8
- [135] Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995; 75 (A suppl):316–29.
- [136]. Baron JA, Rohan TE, Schottenfeld D, Fraumeni JF JR
Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York : Oxford University Press 1996:269–89
- [137].Ziya Kerkali Bladder cancer : Epidemiology, staging, grading and diagnostic J *Urology*;2005:62.
- [138].Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, Ogawa O, Kahedi Y, Ogura K et al. Influence of cigarette smoking and schistosomiasis on p53 gene mutation in urothelial cancer . *Cancer Res* 1993;53:3795–9.
- [139].Kantor, A F, Hartge P Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988;48,13:3853–5.

- [140]. Lafuente A, Zakahary M.M, El Aziz M.A.A, Ascaso C, Lafuente M.J, Trias M et al Influence of smoking in the glutathione-S-transferase M1 deficiency-associated risk for squamous cell carcinoma of the bladder in schistosomiasis patients in Egypt. Br.J. Cancer 1996;74:836-8.
- [141]. Ramchurren N, Cooper K, Summerhay E, S I C. Molecular events underlying schistosomiasis-related bladder cancer. Int. J. Cancer 1995;62:237-44.
- [142]. International Agency for research on cancer (IARC). Tobacco, a Major International Health Hazard. Lyon:IARC;1986.
- [143]. Takamasa Ohnishi Inhalation of tobacco smoke induces increased proliferation of urinary bladder epithelioma and endothelium in female C57BL/6 mice. J Toxicology 2007;241:58-65
- [144] Zeegers MP, Goldbolm RA, van den Brandt PA, A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). Cancer causes control 2002; 13 (1):83-90.
- [145]. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach. Arch Environ Health 1991;46:6-15.
- [146]. Zerbib M., Slama J., Coloby P., Bouchot O. Epidémiologie : Place du cancer de la vessie dans le monde en 2000. Prog Uro 2002;12,5:763-72
- [147]. Fournier F, Bon D, Doré B, Aubert J l'urétéro-sigmoïdostomie après cystectomie totale pour cancer. Résultats au long terme. A propos de 60 cas. Progrès en Urologie, 1997, 7, pp.967-975
- [148]. L. C. Lougue-Sorgho, R. Cisse, M. Kagone, Y. A. Bamouni, T. L. Tapsoba & A. Sanou Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).
- [149]. L. C. Lougue-Sorgho, R. Cisse, M. Kagone, Y. A. Bamouni, T. L. Tapsoba & A. Sanou Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).
- [150] Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. BMC Med 2013;11:104.

- [151]. Xing Jin , Seok Joong Yun , Pildu Jeong, Isaac Yi Kim, Wun-Jae Kim. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics Sunghyounk Park Oncotarget, Advance Publications 2014 www.impactjournals.com/oncotarget/
- [152]. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost- effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow- up of bladder cancer. Health Technol Assess 2010;14:1- 331.
- [153] Pfister C, Roupert M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:S105-25.
- [154]. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. J.Urol.2005 Dec: 174(6): 2307-9
- [155]. Descotes JL, Hubert J, Lemaitre L. Apport de l'imagerie dans les tumeurs de vessie. Progrès en urologie 2003,13,947-968.
- [156]. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M., Algaba F.,Busch C. Bladder cancer: Epidemiology, Staging, Grading and Diagnosis. Urology 2005;66(Suppl.6A):4-34
- [157]. Place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie, Médecine du Magreb 2001;86.
- [158]G. Fiarda,* ,c , J. Pavillet b The role of chemotherapy in bladder cancer
- [159] Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 du CCAFU : diagnostic, traitement et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme. Prog Urol 2013;23(2):S51-4.
- [160] Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK, Macbeth FR, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29(16):2171-7.
- [161] Wei CH, Hsieh RK, Chiou TJ, Chen KK, Chang LS, Chen PM. Adjuvant methotrexate, vinblastine and cisplatin chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma: Taiwan experience. J Urol 1996;155(1):118-121.

- [162] OLIVIER BOUCHOT, MARC ZERBIB, Chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante à un traitement radical
- [163] GSCHWEND J. E., FAIR W. R. , VIEWEG J.: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. Eur Urol, 2000, 38: 121-130.
- [164] PAGANO F., BASSI P., GALETTI T. P., MENEGHINI A., MILANI C., ARTIBANI W. , GARBEGLIO A.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol, 1991, 145: 45-50.
- [165] FRAZIER H. A., ROBERTSON J. E., DODGE R. K. , PAULSON D. F.: The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma
- [166] M ZERBIB, O BOUCHOT , Résultats des cystectomies totales B. Les résultats carcinologiques
- [167] Kassouf W, Spiess PE, Brown GA et al. P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. Eur Urol 2007;52:769.
- [168] Tilki D, Svatek RS, Novara G et al. Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients. J Urol 2010;184(3):888-94.
- [169] Y. Neuzillet*, G. Roubaud** pT0 at cystectomy after transurethral resection alone or followed by a neoadjuvant chemotherapy
- [170] <https://www.urofrance.org/congres-et-formationen/formation-en-ligne/ccafu-online/s2-m5-cancer-de-la-vessie.html>
- [171]. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S et Al. Optimal timing of radical cystectomy for patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Jpn J clin Oncol 2002; 32 (1): 14-8.
- [172]. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol 2003; 169 (1): 110-5; discussion 115.
- [173] <https://www.urofrance.org/congres-et-formationen/formation-en-ligne/ccafu-online/n2-cancer-de-la-vessie.html>

- [174] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846-54.
- [175] Roupret M, Malavaud B, Molinier L, Leleu H, Blachier M, Marteau F. Coût-efficacité de la résection transurétrale de vessie en lumière bleue chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant en France. *Prog Urol* 2015;25:256-64.
- [176] M. Rouprêt, y. Neuzillet, A. Masson-Lecomte, P. Colina, E. Compérata, F. Dubosq, N. Houédéa, S. Larréa, G. Pignota, P. Puecha, M. Roumiguiéa, E. Xylinasa, A. Méjeana CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer
- [177] T. Seisen, M. Rouprêt* , Transurethral bladder resection of non muscle invasive bladder cancer with Hexvix®
- [178] Dimitri Vordos, Guillaume Ploussard , Fluorescent cystoscopy for superficial tumors of the bladder : the contribution of hexaminolevulinate (Hexvix®) and a photodynamic diagnosis
- [179] B. Geavlete , M. Jecu , V. Mirciulescu , C. Moldoveanu , F. Stanescu , L. Adou , P. Geavlete -La cystoscopie en imagerie à bande étroite (NBI) pour les tumeurs non invasives du muscle de la vessie — étude prospective par comparaison à l'approche standard
- [180] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:S105-25.
- [181] Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014;23:206-13.
- [182] Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014;12:301
- [183] Dobruch J, Borowka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84:881-5.

[184]Thorsten Bach, Rolf Muschter, Thomas R.W. Herrmann, Thomas Knoll, Cesare M. Scoffone, M. Pilar Laguna, Andreas Skolarikos, Pascal Rischmann, Günter Janetschek, Jean J.M.C.H. De la Rosette, Udo Nagele, Bernard Malavaud, Alberto Breda, Juan Palou, Alexander Bachmann, Thomas Frede, Petrisor Geavlete, Evangelos Liatsikos, Patrice Jichlinski, Hartwig E. Schwaibold, Piotr Chlosta, Alexey G. Martov, Alberto Lapini, Joerg Schmidbauer, Bob Djavan, Arnulf Stenzl, Mauricio Brausi and Jens J. Rassweiler , Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives