



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015111+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 224/18

**LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVENTE DANS
LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE INFILTRANTES
LE MUSCLE: ÉTUDE COMPARATIVE
(à propos de 20 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/11/2018

PAR

Mlle. ALAMI Meryeme

Née le 20 Août 1993 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeur de vessie - Infiltrante - Chimiothérapie néoadjuvante

JURY

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

PLAN

PREMIERE PARTIE) ETUDE THEORIQUE.....	11
I. Introduction	12
II. Rappel anatomique.....	14
1. Généralités	14
2. Rapports	15
3. Vascularisation artérielle	19
4. Vascularisation veineuse	19
5. Lymphatiques.....	21
6. Innervation.....	22
III. Rappel histologique.....	23
IV. Rappel anatomopathologique	25
1. Macroscopie (sur les donnees de la cystoscopie)	25
2. Microscopie (etude histologique)	25
V. Aspect epidemiologique	28
VI. Facteur de risque.....	30
1. Tabac	30
2. Exposition professionnelle	30
3. Bilharzioz	30
4. Antécédents d'irradiation	31
5. Facteur genetique	32
VII. Diagnostique positif	33
1. Les signes cliniques	33
2. L'examen clinique	33
3. Les examens paracliniques	34
VIII. Bilan d'extension.....	47
1. Clinique	47

2.	L'uroscanner	47
3.	L'IRM	51
4.	Autre bilan d'extension	51
IX.	Chimiotherapie neoadjuvent.....	53
1.	Introduction	53
2.	Protocole.....	54
3.	La chimiotoxicite	55
4.	Reponse clinique et paraclinique.....	58
X.	Traitement chirurgicale.....	60
1.	Generalite	60
2.	Voie d'abord	60
3.	Techniques	61
4.	Le curage ganglionnaire	63
5.	Le retablisement de la continuite urinaire.....	63
6.	Optimisation pre et post-operatoire	66
XI.	Complications postoperatoires	67
1.	En generale	67
2.	Les complications précoces	67
3.	Les complications tardives:.....	69
XII.	EVOLUTION	70
	DEUSIEME PARTIE :ETUDE PRATIQUE	71
I.	Patients et méthodes	72
1.	OBJECTIF	72
2.	MATERIELS	72
3.	METHODES	72
II.	Les critères d'inclusion	73

III.	Les critères d'exclusion	73
IV.	Les limites de l'étude.....	73
V.	FICHE D'EXPLOITATION.....	74
	RÉSULTATS	79
I.	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :	80
1.	Répartition selon l'âge et le sexe	80
2.	Les facteurs de risques	81
II.	Etude clinique	83
I.	Symptomatologie clinique	83
II.	Examen clinique.....	84
III.	Etude paraclinique.....	84
IV.	Chimiotherapieneoadjuvante	88
V.	ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA PIECE DE CYSTECTOMIE	91
VI.	COMPLICATIONS.....	93
VII.	ÉVOLUTION ET SUIVI	95
	DISCUSSION	97
I.	ETUDE COMPARATIVE	98
1.	Age : figure 29	98
2.	Les facteurs de risques	100
3.	Diagnostic positif	102
II.	CHIMIOThERAPIE NEOADJUVENTE	105
1.	La chimio toxicité	105
2.	Réponse PT0 sur la pièce de cystectomie avec et sans CTN	107
3.	Complications à long et à court terme avec et sans CTN	115
4.	Evolution avec et sans CTN	117
5.	Une attitude différente pour les stades T2	122

CONCLUSION	123
RESUMES.....	126
BIBLIOGRAPHIE.....	132

ABREVIATIONS

CTN	: Chimiothérapie néoadjuvante.
G	: grade
CIS	: carcinome in situ
RTUV	: Résection trans-urétrale de vessie.
M-VAC	: Méthotrexate, vinblastine, adriamycine plus cisplatine.
CMV	: Cisplatine, méthotrexate plus vinblastine.
CM	: Cisplatine, méthotrexate.
CarboMV	: Carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine.
GC	: Gemcitabine+cisplatine.
CISCA	: Cisplatine, cyclophosphamide, adriamycine.
TVIM	: Tumeur de vessie avec infiltration musculaire.
TVNIM	: Tumeur de vessie non infiltrante le muscle.
%	: Pourcentage.
Rx	: Radiographie.
UIV	: Urographie intraveineuse.
ECBU	: examen cytobactériologique des urines.
NFS	: numération de la formule sanguine.
T	: Tumeur
N	: Adénopathies régionales.
M	: métastases.
ADK	: adénocarcinome.
TDM	: tomodensitométrie.
TAP	: thoraco-abdomino-pelvien.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
ADN	: acide désoxyribonucléique.

A	: Adénine.
G	: Guanine.
TEP	: tomographie par émission de positons
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CKDEPI	: Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration
PSA	:ProstaticSpecificAntigen
PA	: paquet année.
UHN	:urétrohydrpnéphrose.
J	: jour.

LISTE DES FIGURES :

FIGURE 1 COUPE LONGITUDINALE DE LA VESSIE ET PROSTATE

FIGURE 2 COUPE SAGITAL MONTRANT LES RAPPORTS DE LA VESSIE CHEZ L'HOMME

FIGURE 3 COUPE SAGITALE MONTRANT LES RAPPORTS DE LA VESSIE CHEZ LA FEMME

FIGURE 4 COUPE SAGITALE MONTRANT LA VASCULARISATION DE LA VESSIE CHEZ L'HOMME

FIGURE 5 COUPE CORONALE MONTRANT LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DE LA

FIGURE 6 INNERVATION DE LA VESSIE

FIGURE 7 HISTOLOGIE NORMALE DE LA VESSIE

FIGURE 8 LES DIFFERENT COUCHE DE LA PAROI VESICALE

FIGURE 9 STADE D'UNE TUMEUR DE VESSIE

FIGURE 10 :LE RANG DE LA TUMEUR DE VESSIE

FIGURE 11 IMAGE ECHOGRAPHIQUE OBJECTIVANT UNE TUMEUR DE VESSIE ECHOGENEINFILTRANTE PREDOMINANT EN LATERAL GAUCHE

FIGURE 12 CYSTOSCOPIE.

FIGURE 13 : IMAGE ENDOSCOPIQUE D'UNE TUMEUR DE VESSIE (SERVICE D'UROLOGIE CHU HASSAN II FES).

FIGURE 14 CARTOGRAPHIE VESICALE

FIGURE 15 COUPE SCANNOGRAPHIQUE MONTRANT UNE TUMEUR VESICALE PRISE AU CHU HASSANE 2 FES

FIGURE 16 CAT DEVANT UNE SUSPICION DE TUMEUR VESICALE

FIGURE 17: EXEMPLE DE REPONSE COMPLETE (TUMEUR DE VESSIE AVANT CMNA A GAUCHE ; APRES CMNA A DROITE)

FIGURE 18 TUMEUR DE VESSIE SUR UNE PIECE DE CYSTECTOMIE

FIGURE 19 DIFFERENTES TYPES DE DERIVATION URINAIRE

FIGURE 1 REPARTITION DE TUMEUR DE VESSIE SELON LES TRANCHES D'AGES

FIGURE 21 : FACTEUR DE RISQUE CHEZ LES DEUX GROUPES

FIGURE 22 :SIGNES CLINIQUE RETROUVE CHEZ LES DEUX GROUPES

FIGURE 23 : CARACTERISTIQUE ECHOGRAPHIQUE DE LA TUMEUR DE VESSIE DANS NOTRE SERIE

FIGURE 2 RETENTISSEMENT SUR LE HAUT APPAREIL URINAIRE

FIGURE 3 LES DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUE DANS NOTRE SERIE

FIGURE 4 TOXICITE DE LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVENTE

FIGURE 27 EVALUATION SCANNOGRAPHIQUE DE LA REPONSE TUMORAL A LA CNA

FIGURE 28 STADIFICATION DE LA TUMEUR DANS LA PIECE OPERATEUR

FIGURE 29 COMPLICATION A COURT TERME ET A LONG TERME DE CYSTOPROSTATECTOMIE

FIGURE 5 GRAPHIQUE MONTRANT LES MOYENNES D'AGE RAPPORTE DANS LES DIFFERENTES SERIE EN MATIERE DE TUMEUR DE VESSIE

FIGURE 6 : FREQUENCE DES SIGNES CLINIQUES LORS DE TUMEUR DE VESSIE

FIGURE 32 : SURVIE DE POPULATION PT0 AU SEIN DE SIFFERENTES ETUDES

FIGURE 33 SURVIE DE 4 POPULATIONS : CNA ET PT0 ; CYSTECTOMIE SEULE ET PT0 ; CNA, PAS DE PT0 ; CYSTECTOMIE SEULE, PAS DE PT0 [108]

FIGURE 34 :REPONSE PT0 SUR PIECE OPERATOIRE APRES CNA

FIGURE 35 COMPLICATION ET MORBIDITE AVEC ET SANS CNA

FIGURE 36 : SURVIE GLOBALE DE TUMEUR DE VESSIE TRAITE PAR CYSTOPROSTATECTOMIE AVEC ET SANS CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVENTE

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 CLASSIFICATION TNM

Tableau 2: grade de tumeur de vessie

Tableau 3 : Résumé des toxicités des principales substances utilisées.

Tableau 4 nombre de tabagique parmi les patients atteints de tumeur de vessie

Tableau 5 : CARACTERISTIQUE échographique de tumeur de vessie

Tableau 6 corrélation entre survie globale et obtention d'un stade pT0 sur pièce de cystectomie

Tableau 7 corrélation entre survie globale et réponse pT0 sur pièce de cystectomie

Tableau 8 réponse histologique complète sur pièce de cystoprostatectomie après chimiothérapie néoadjuvante

Tableau 9 survie globale et recule moyen d'une tumeur de vessie traité par cystoprostatectomie avec et sans chimiothérapie néoadjuvante

PREMIERE PARTIE :

ETUDE THEORIQUE

I. Introduction

Les tumeurs de la vessie est le cinquième cancer en fréquence au Maroc et le deuxième cancer urologique après le cancer de la prostate. [1]

Elles atteignent surtout l'homme âgé, tabagique chronique. Les tumeurs infiltrantes de la vessie sont celles qui atteignent au moins le muscle vésical, c'est-à-dire Stade pT 2 de la classification TNM.

Elles représentent 30 à 35% des cas, et sont dotées d'un potentiel évolutif et de risque de dissémination métastatique importants.

Le traitement des tumeurs vésicales infiltrantes repose essentiellement sur la chirurgie radicale : une cystectoprostectomie totale avec curage ganglionnaire chez l'homme et une pelvectomie avec curage ganglionnaire chez la femme.. Cette chirurgie permet un contrôle local dans 90% de cas, cependant, 50% des patients décèdent de dissémination tumorale du fait de l'existence de micro métastases occultes présentes au moment du diagnostic.

Ceci a poussé a rechercher d'autre moyen thérapeutiques pour un meilleur contrôle locorégionale et meilleure résultat en terme de survie.

Théoriquement, la meilleure option pour cibler ces lésions occultes est d'intégrer la chimiothérapie systémique dans l'algorithme de traitement avant ou immédiatement après la chirurgie.

La chimiothérapie néoadjuvanteest une thérapie qui consiste en l'administration de médicaments pour éliminer les cellules cancéreuses ou empêcher leur prolifération traitement délivré avant le geste chirurgicale et permet théoriquement d'éradiquer les foyers de micro-métastases et de réduire le volume tumoral initial tout en gardant une meilleure tolérance, ce qui permet d'améliorer le pronostic des tumeurs de vessie infiltrants le muscle.

Dans notre travail nous allons :

Rappeler à travers une revue de la Littératures les aspects cliniques ; anatomopathologiques, diagnostiques ainsi que les conduites thérapeutiques actuelles.

Mener une étude comparative qui vise à répondre à plusieurs questions :

- la chimiothérapie néoadjuvante permettra t-elle de prolonger la survie et diminuer la mortalité spécifique ?
- Le retard de la prise en charge chirurgicale ainsi que la toxicité liée à la chimiothérapie néoadjuvante auront-ils des conséquence sur l'évolution de la tumeur ?

II. Rappel anatomique

1. Généralités : (figure 1)

La vessie est un réservoir musculo-muqueux destiné à contenir l'urine dans l'intervalle des mictions. La vessie représente l'organe le plus antérieur de l'excavation pelvi-sous péritonéales. On distingue à la vessie vide trois faces : supérieure, antéro-inférieure et postéro-inférieure ou base ; deux bords postérieurs et trois angles. A la coupe, la vessie vide a une forme grossièrement triangulaire. Comme tout organe pelvien, la vessie comporte de larges différences morphologiques et topographiques chez l'homme et chez la femme.

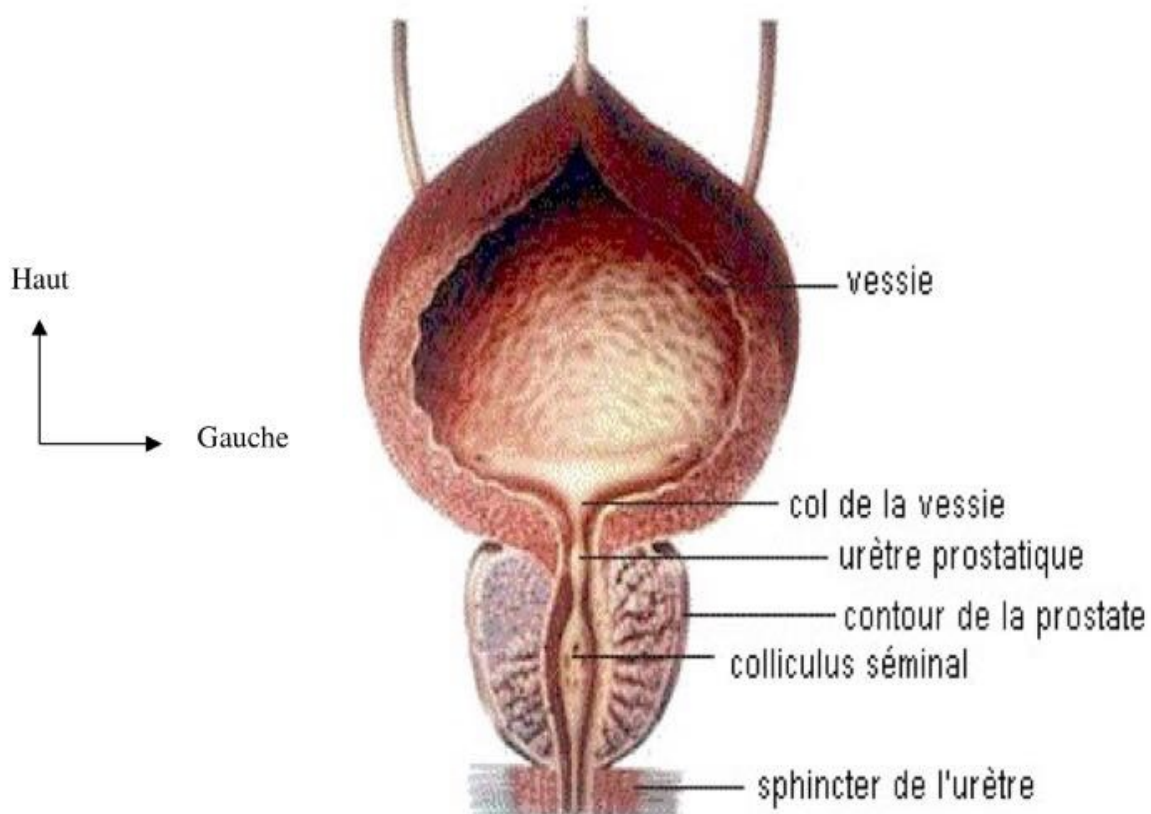


Figure 1.coupe longitudinale de la vessie et prostate [1]

2. Rapports : [2] (figure 2+3)

Face supérieure :

La face supérieure de la vessie, est tapissée sur toute sa surface par le péritoine qui lui adhère au niveau de L'insertion ouraquienne. En arrière, il existe un espace facilement décollable entre péritoine et vessie. Par l'intermédiaire de la séreuse péritonéale, la vessie répond aux anses grêles et au sigmoïde

Face antéro inférieure :

La partie inférieure de 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. Il n'existe pas de points de passage entre ces deux structures, le seul plan de clivage est situé à la face antérieure de l'urètre membraneux. La face postérieure de l'aponévrose ombilicoprévésical recouvre la face antérieure de la vessie, elle lui est faiblement unie par du tissu conjonctif lâche. En avant se trouve l'espace pré vésical de RETZUIS contenant de tissu cellulo- graisseux lâche. La partie supérieure et latérale de la face antéro-inférieure est en 7 rapports avec les vaisseaux et les nerfs obturateurs qui vont sortir de la cavité pelvienne pour aborder la face médiale de la cuisse.

Face postéro-inférieure :

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 décollable qui conduit à la face postérieure de la prostate et, en dessous d'elle, à la face postérieure de l'urètre membraneux. Pour ouvrir cet espace lors des cystoprostatectomie totales, il faut inciser le péritoine sur les vésicules séminales recouvertes par le feuillet postérieur de l'aponévrose de Denonvilliers ou suivre le déférent accompagné de son pédicule qui conduit au feuillet postérieur de l'aponévrose de Denonvilliers.

- 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 vaginale du col de l'utérus: le clivage y est facile et avasculaire.

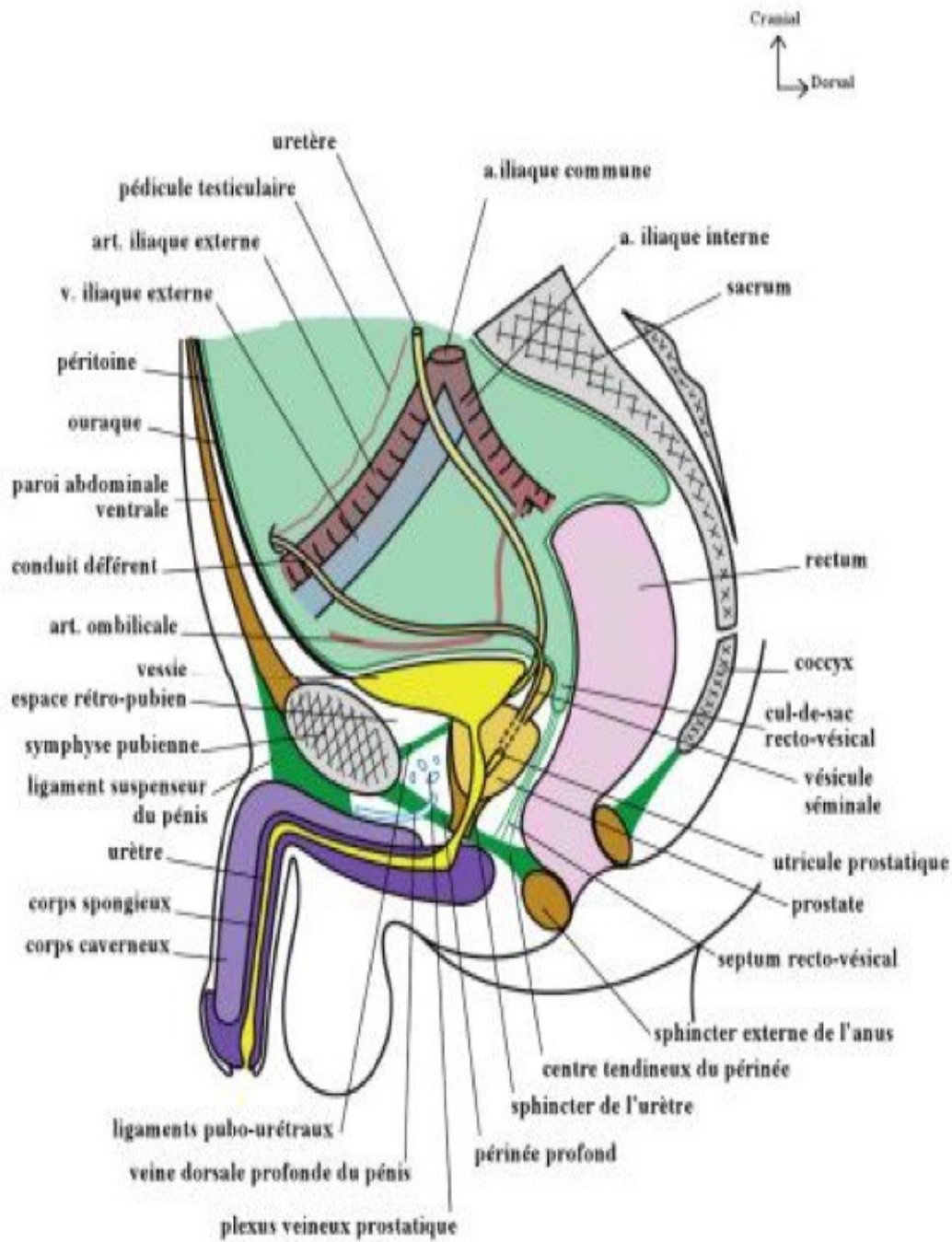


Figure 2.coupesagittal montrant les rapports de la vessie chez l'homme [3]

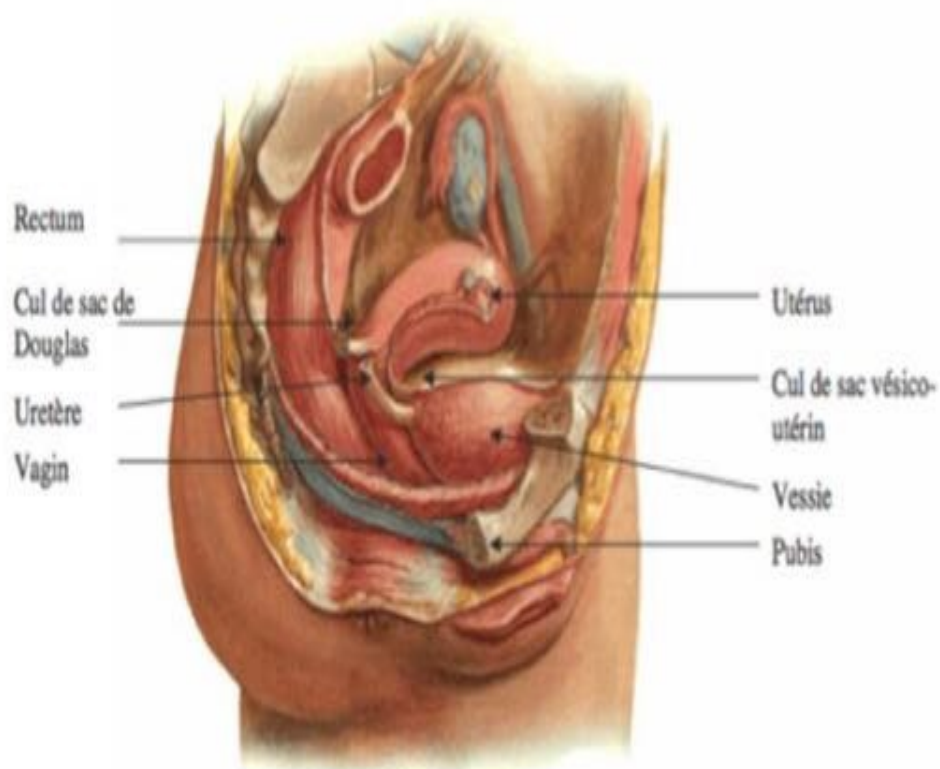


Figure3.coupesagittale montrant les rapports de la vessie chez la femme[4]

3. Vascularisation artérielle [5]

La vessie est vascularisée par (figure 4):

- les artères vésicales supérieures qui naissent des artères ombilicales et se dirigent vers la face supérieure et les faces latérales
- les artères vésicales inférieures, branches des artères iliaques internes ou des artères glutéales inférieures chez l'homme, et branches des artères vaginales chez la femme. Elles vascularisent le fundus, la partie inférieure du corps et le col.
- les artères déférentielles chez l'homme qui naissent soit des artères ombilicales, soit des artères iliaques internes et qui vascularisent la partie supérieure du fundus.
- les artères utérines chez la femme
- les artères pudendales, les artères obturatrices et les artères vaginales participent à la vascularisation pour la partie inférieure de la vessie.

4. Vascularisation veineuse [5]

Il existe un riche réseau veineux péri vésical qui se draine soit vers le plexus veineux rétro pubien, puis vers les veines pudendales et les veines obturatrices, soit vers les réseaux veineux iliaques internes (figure 4)

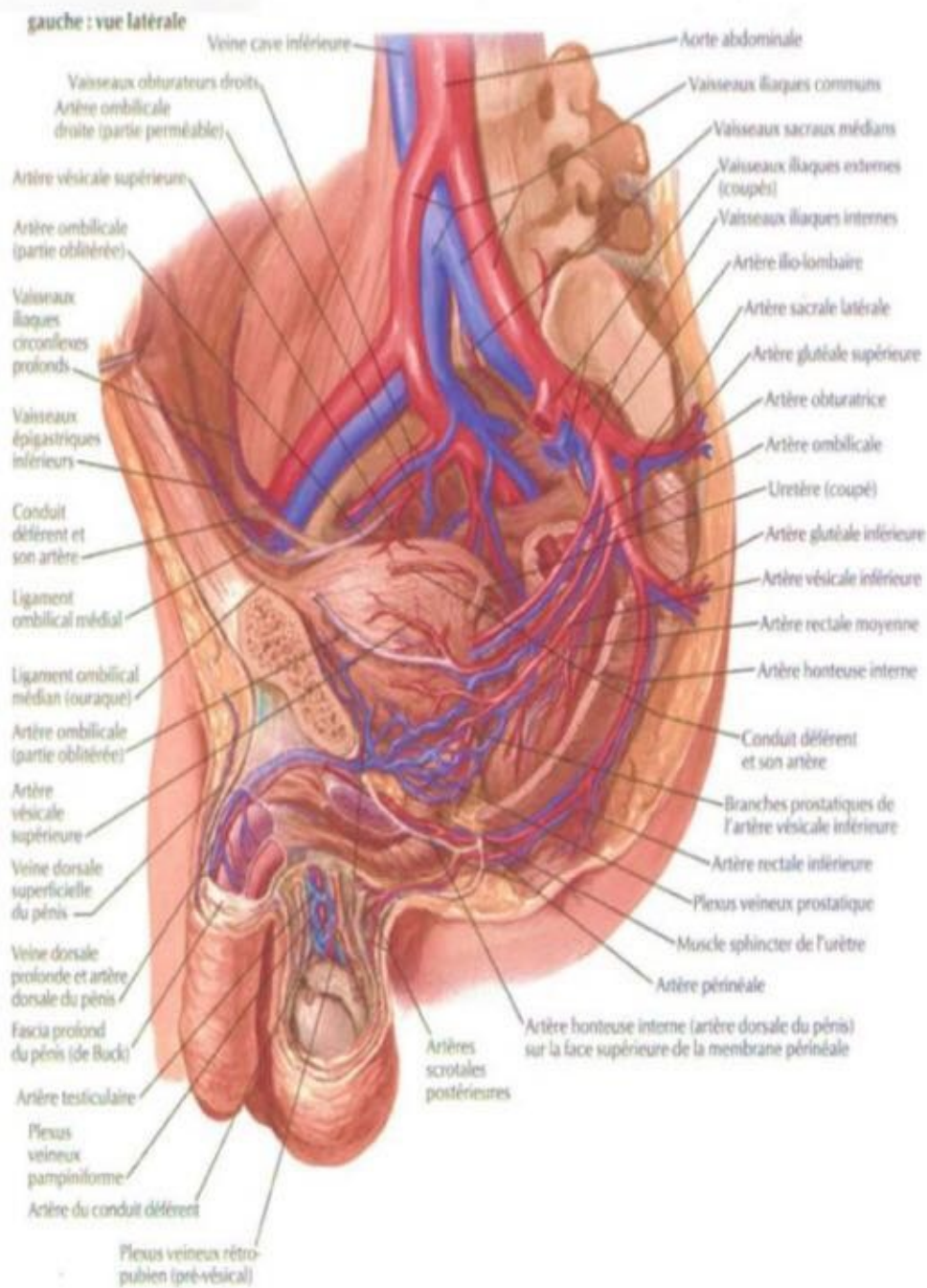


Figure 4.coupesagittale montrant la vascularisation de la vessie chez l'homme [9]

5. Lymphatiques(figure 5)

Les lymphatiques se drainent vers les nœuds para vésicaux, latéro-vésicaux et rétro-vésicaux, puis vers les nœuds iliaques externes médiaux, obturateurs, iliaques internes et inter iliaques.

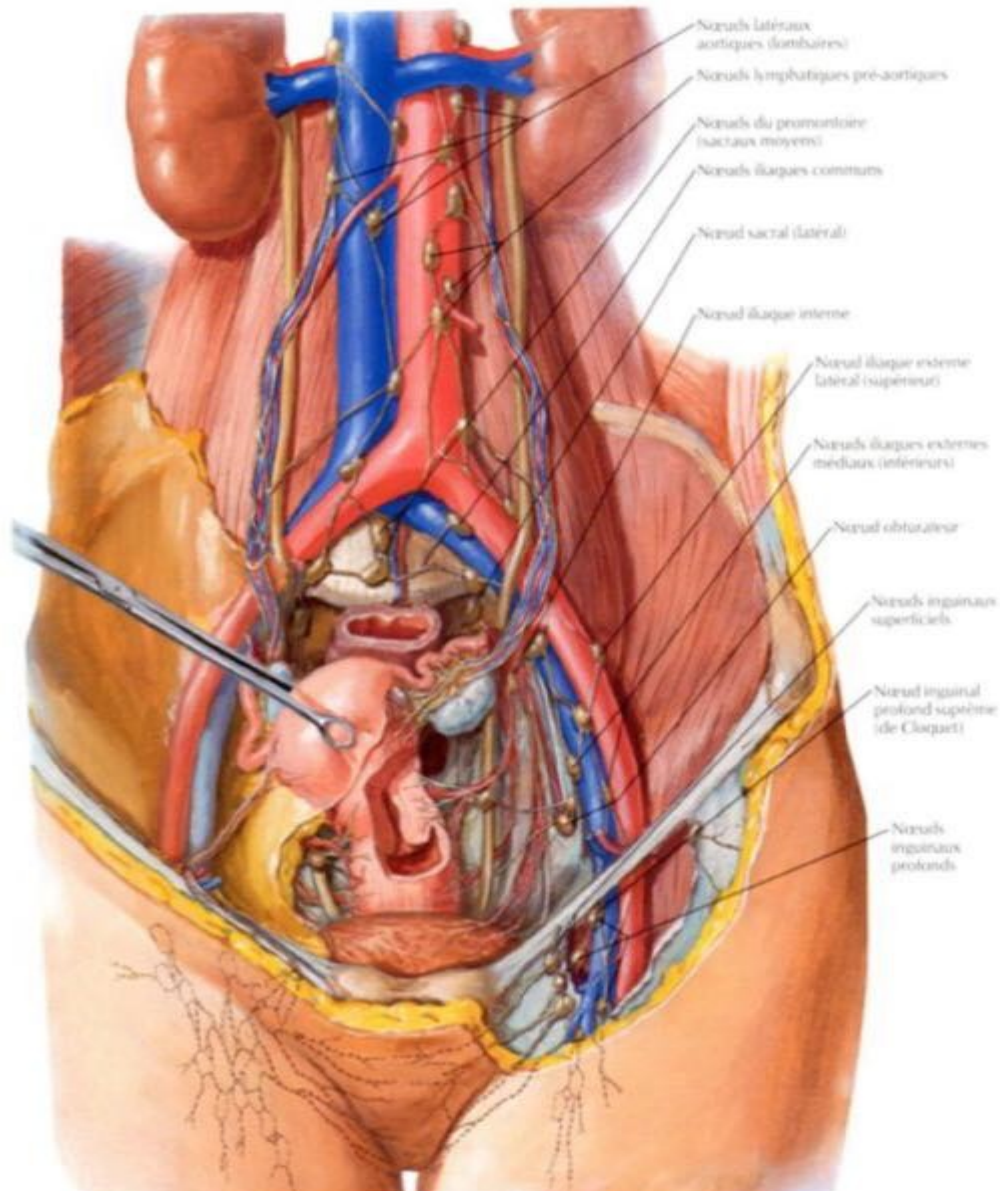


Figure 5. Coupe coronale montrant le drainage lymphatique de la vessie [6]

6. Innervation (figure 6)

L'innervation provient du plexus hypogastrique inférieur dans les lames sacro-recto-génito-vésico-pubiennes. Elle comprend des fibres sympathiques (en provenance des étages médullaires de T11 à L3) pour la fermeture du col et la relaxation du détrusor, des fibres parasympathiques (en provenance des étages médullaires de S2 à S4) d'action opposée (miction). Par ailleurs, il existe une innervation somatique pour le sphincter strié qui déclenche l'inhibition du détrusor et inhibe le parasympathique de façon consciente.

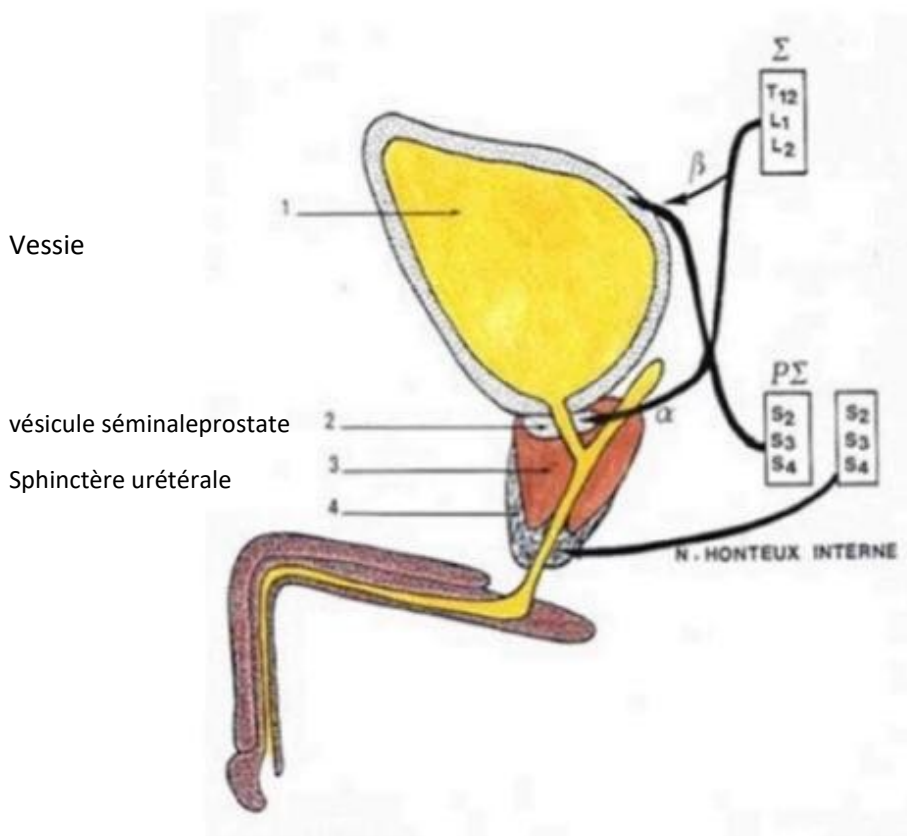


Figure 6. innervation de la vessie [7]

III. Rappel histologique.[8]

La paroi vésicale est constituée d'une : (figure 7+8)

- 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 riche en fibres élastiques.
- Une musculuse formée de trois couches de tissu musculaire lisse

Chaque couche est distinguée par la disposition de ces fibres : une longitudinale externe, une circulaire moyenne qui est la plus épaisse et une couche plexiforme interne.

- Un adventice : constitué d'un tissu conjonctif lâche contenant des fibres de réticuline, d'élastine, des vaisseaux et des nerfs.

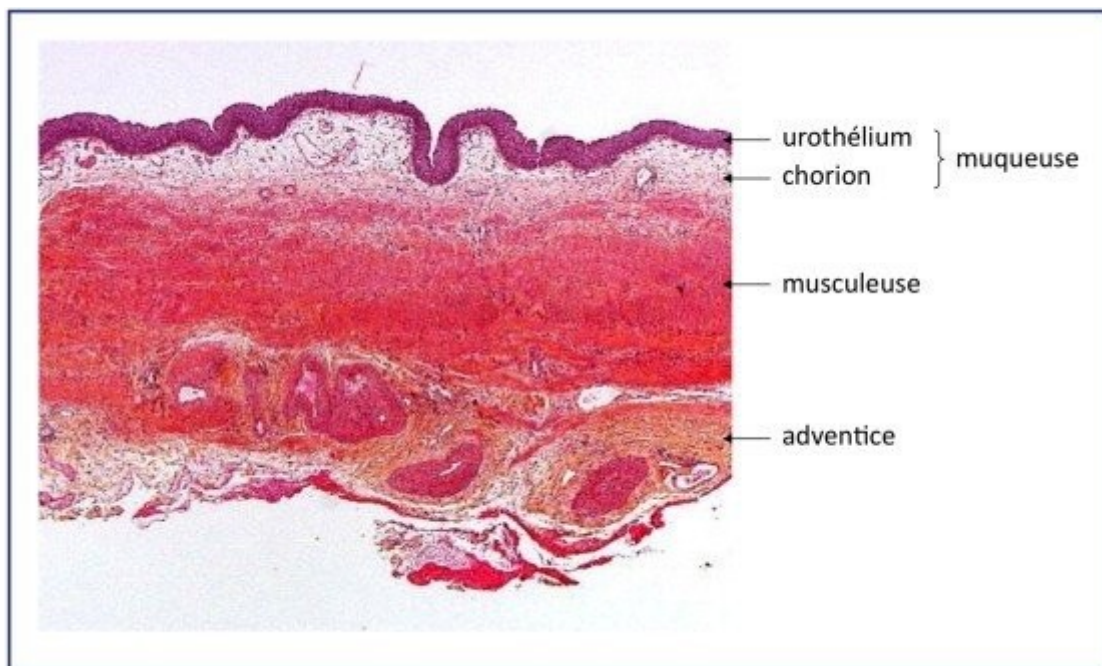


Figure 7.Histologie normale de la vessie [9]

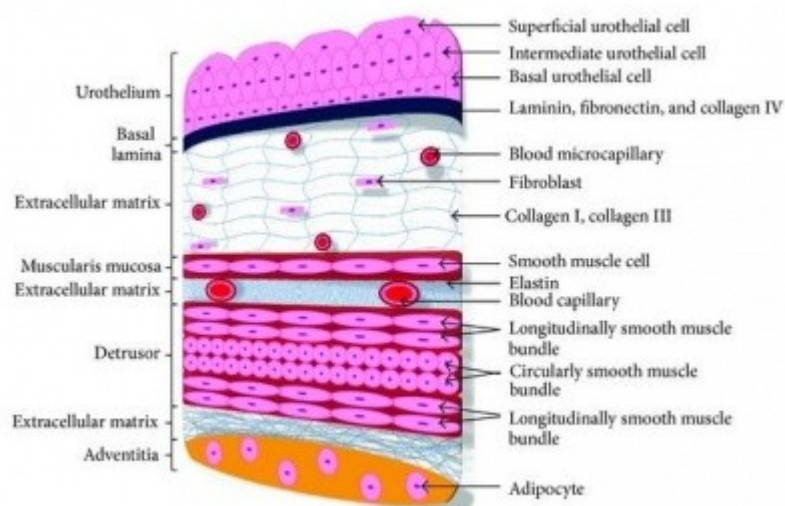


Figure 8 les différents couches de la paroi vésicale[10]

IV. Rappel anatomopathologique

1. Macroscopie (sur les données de la cystoscopie) : [11]

C'est la cystoscopie qui fournira la meilleure description macroscopique des lésions endovésicales. L'aspect, le nombre, la taille et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale.

On distingue trois aspects macroscopiques différents :

1. Tumeurs papillaires : de développement exophytique (dans la cavité vésicale).
2. Tumeurs non papillaires ou solides :(sans aucune structure papillaire) : ces tumeurs peuvent être bourgeonnantes et ulcérées mais le plus souvent à développement endophytique à l'intérieur de la paroi vésicale.
3. Tumeurs planes : lésions tumorales intéressant la couche superficielle de la muqueuse vésicale (cis: carcinome in situ).

2. Microscopie (étude histologique) : [11]

a. Type histologique :

Tumeur épithéliale :

Les tumeurs épithéliales représentent la quasi-totalité des tumeurs vésicales (plus de 90%).

- Carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (CCT) : encore appelé carcinome urothéliale ou carcinome paramalpighien : 75 à 90% des TV épithéliales. Ils se caractérisent par leur différenciation cellulaire (le grade histologique) et leur pénétration dans la paroi vésicale (stade).
- Carcinome Epidermoïde de la vessie : Cette tumeur est bourgeonnante, ulcérée et habituellement infiltrante au moment du diagnostic.

L'invasion du tractus urinaire supérieur et de l'urètre prostatique serait plus fréquente que pour le carcinome urothéliale. La tumeur est souvent accompagnée d'une leucoplasie, parfois très étendue, de la muqueuse plane avoisinante.

- Adénocarcinome (1%)
- Caricnosarcomes.

b. Tumeurs non épithéliales : (rares) .

- Tumeurs conjonctives bénignes. .
- Tumeurs malignes : sarcomes, lymphomes.
- Tumeurs secondaires (rectum, ovaire, prostate...).

c. Grade histologique :

Une classification regroupe les carcinomes urothéliaux en 3 grades selon la différenciation cellulaire, de gravité croissante.

- G0 : cellules normales.
- G 1 : très bien différenciées.
- G 2 : modérément différenciées.
- G 3 : peu ou pas différenciées.

d. Stade : (tableau 1)

Il correspond à la profondeur de la présentation dans la paroi vésicale. On isole essentiellement 2 grands groupes de TV selon le degré d'infiltration de la paroi vésicale (figure 9) :

- TVNMV (atteinte uniquement de la muqueuse vésicale).
- TVIMV (franchissement membrane basale et infiltration du muscle vésicale)

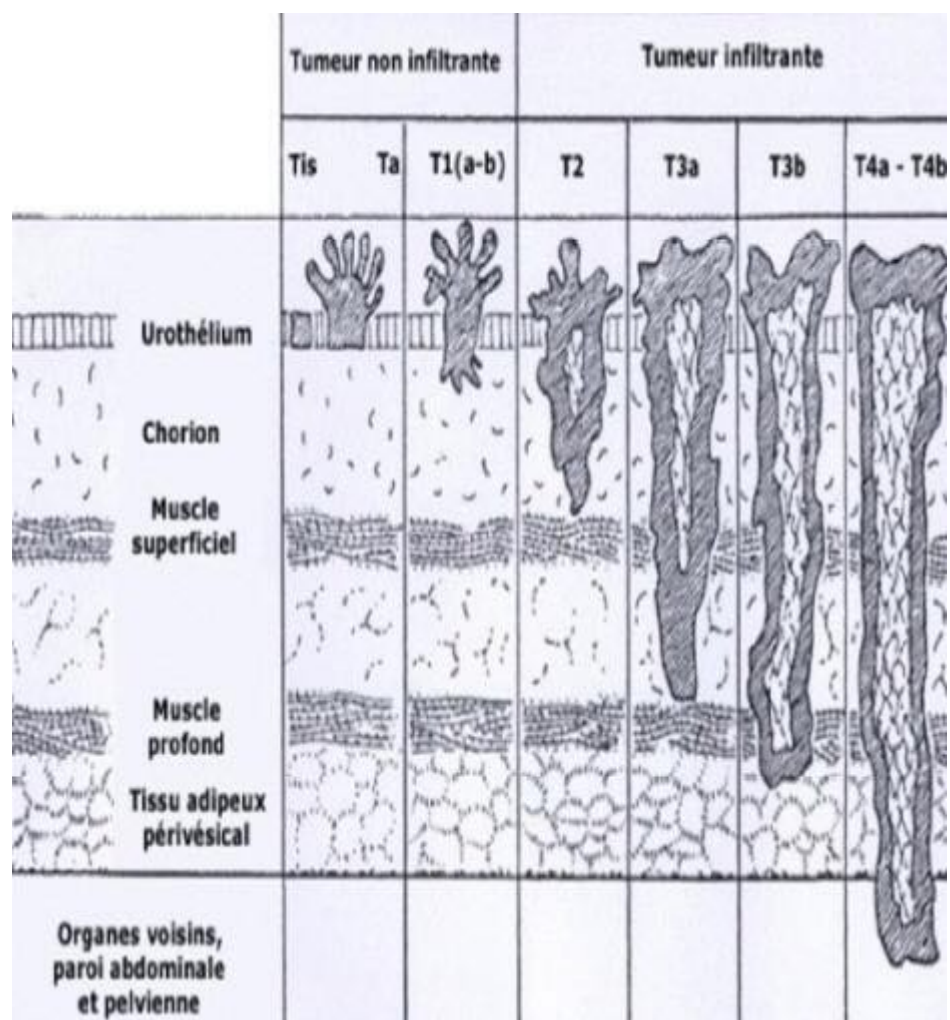


Figure 9. Stade d'une tumeur de vessie [12]

V. Aspect épidémiologique

Dans le monde on relève chaque année 336000 cas de tumeur de la vessie contre 945000 cas de tumeur du colon et rectum et 1 239 000 cas de cancer du poumon.

Le cancer de la vessie est la 4ème cause de cancer dans les pays occidentaux. L'incidence annuelle est de 16 à 20 cas/100 000 habitants, et le pic de prévalence entre 60 et 70 ans[13]

En Suisse, le cancer de vessie touche environ 1 200 personnes chaque année, avec 3 fois plus d'hommes que de femmes. En France le cancer de vessie occupe le 11ème rang des cancers et représente la 7ème cause de mortalité par cancer.[14]

Si le type histologique le plus répandu dans les pays occidentaux est le carcinome à cellules transitionnelles, en Afrique surtout dans les pays à endémie bilharzienne comme l'Egypte, le moyen orient ce sont les tumeurs épidermoïdes qui sont les plus rencontrées. Cela peut être dû à la bilharziose urinaire qui est le facteur de risque le plus important.

Les données statistiques sur le cancer de vessie sont bien fournies dans les pays développés ; mais en Afrique peu d'études ont été consacrées à ce domaine. [15]

Cependant quelques chiffres existent : En Egypte le cancer de la vessie est au 1er rang et représente 28% de tous les cancers. Au Burkina les tumeurs de la vessie représentent le 7ème rang de tumeurs malignes. Au Mali les études faites montrent que le cancer de la vessie est en progression. Celui-ci représentait 2,3% de l'ensemble des malades hospitalisés en 1987[14], 3,9% en 1997[16] et 5,64% en 2004[17].

Au Maroc, Selon le registre des cancers du Grand Casablanca [18] : La localisation la plus fréquente, en considérant les deux sexes, était le cancer du sein qui occupait le premier rang et représentait 20% des cas enregistrés entre 2008 et 2012. Alors que le cancer de la vessie occupait le neuvième rang avec une proportion de

3,05% des cancers chez l'homme et 0,69% des cancers chez la femme. Le sexe ratio est de 4,37. La tranche d'âge entre 50 et 70 ans est la plus touchée (61%) [19]. (figure 10)

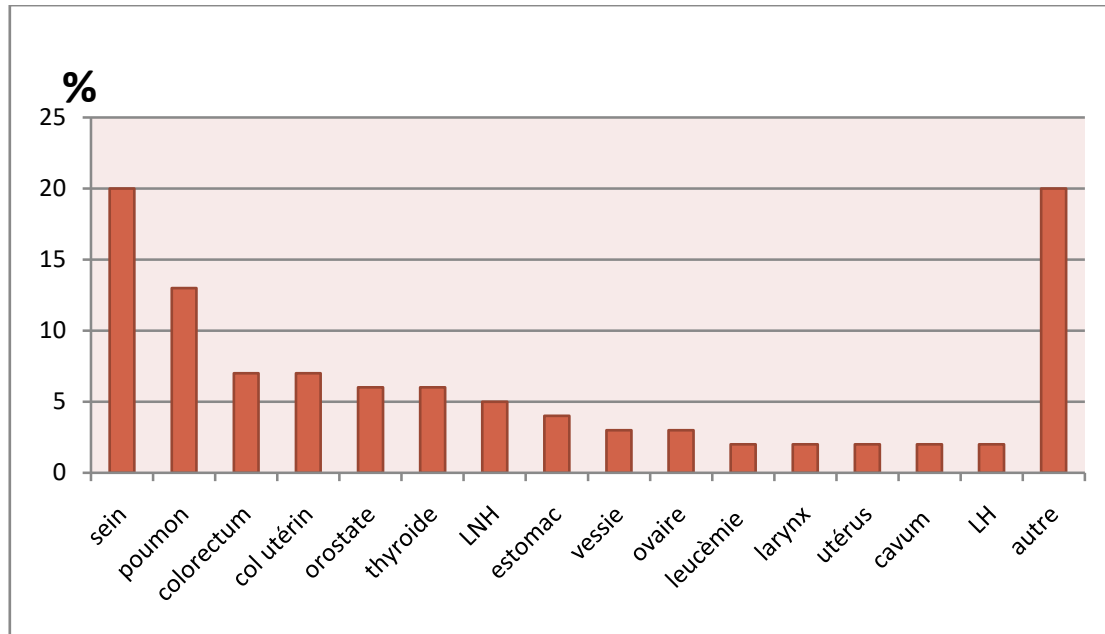


Figure 10. le rang de la tumeur de vessie parmi les autres tumeurs[19]

VI. Facteur de risque

1. Tabac

Dans la littérature, le tabagisme s'est avéré être le facteur de risque le plus incriminé dans la carcinogénèse vésicales [20], causant 50 à 65% des cas chez les hommes et 20 à 30% des cas chez les femmes [21]. Une étude de Brennan et al [22] a mis en évidence que l'incidence du cancer de vessie est directement liée à la durée du tabagisme et au nombre de cigarettes fumées par jour. D'autres études rapportent un risque relatif compris entre 2 et 4 pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. [23,24]. Une diminution immédiate du risque du cancer de vessie a été observée chez ceux qui ont arrêté de fumer. La réduction était d'environ 40% entre un et quatre ans après avoir arrêté de fumer et 60% après 25 ans de cessation [22]. En encourageant les gens à arrêter de fumer, l'incidence du cancer de vessie diminuerait de façon égale chez les hommes et les femmes.

2. Exposition professionnelle :

L'exposition professionnelle est le deuxième facteur de risque le plus important. Les cas liés au travail représentaient 20 à 25% de tous les cas du cancer de vessie dans plusieurs séries et il est susceptible de se produire dans des professions où on utilise des colorants, des caoutchoucs, des textiles, des peintures, des cuirs et des produits chimiques [25].

3. Bilharzioz :

Le carcinome épidermoïde de la vessie est fortement associé à une infection schistosomique [23]. Dans les régions endémiques schistosomiales d'Afrique, la prévalence du carcinome épidermoïde est élevée par rapport au carcinome à cellules transitionnelles urothéliale en particulier dans les zones rurales [27]. En Egypte, les cancers de la vessie représentent 30,3% de tous les cancers, dont la majorité est des

carcinomes épidermoïdes liés à une infection schistosomique. Ceci est similaire à d'autres pays africains, tels que le Soudan, le Kenya, l'Ouganda, le Nigeria et le Sénégal [28,29]. Dans les zones de faible endémie, le carcinome épidermoïde se produit rarement [30]. Dans les zones où le contrôle de bilharziose a été efficace, il y a une diminution de l'incidence des tumeurs de la vessie, avec un changement du profil histologique du carcinome épidermoïde au carcinome à cellules transitionnelles [31].

4. Antécédents d'irradiation :

Des taux accrus de malignités de la vessie secondaire ont été rapportés après radiothérapie externe, avec des risques relatifs de 2-4 [32].

Dans une étude de cohorte basée sur la population, les ratios d'incidence normalisés pour le cancer de la vessie après prostatectomie radicale, radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie externe-curiethérapie étaient de 0,99, 1,42, 1,10 et 1,39, respectivement, par rapport à la population américaine générale [32]. Il a récemment été proposé que les patients ayant reçu une radiothérapie pour un cancer de la prostate puissent avoir des taux inférieurs de tumeurs secondaires vésicales et rectales secondaires [33]. Néanmoins, comme des données de suivi plus longues ne sont pas encore disponibles et que le cancer de la vessie nécessite une longue période de développement, les patients traités par radiation et ayant une longue espérance de vie sont plus à risque de développer un cancer de la vessie [34].

5. Facteur genetique :

Il y a de plus en plus de preuves que les facteurs de susceptibilité génétique et l'association familiale peuvent influencer l'incidence du cancer de la vessie. Les données héréditaires suggèrent que les parents au premier degré des patients atteints de cancer de la vessie ont un risque deux fois plus élevé de développer eux-mêmes un cancer de la vessie, mais des familles entières à risque élevé de cancer de la vessie sont relativement rares [34,35]. Cependant, il n'y a pas de modèles d'héritage mendéliens clairs, rendant les études de liaison classiques très difficiles.

VII. Diagnostic positif

1. Les signes cliniques :

L'hématurie: demeure le premier signe d'appel et existe dans 56 à 80% des cas.

Les troubles mictionnels, dominés par les signes irritatifs tel que la pollakiurie, impériosité mictionnelle ; sont présents chez 33 à 67% des patients. Il existe un fréquent retard au diagnostic tumoral initial, préjudiciable au pronostic. En effet, les facteurs irritatifs vésicaux qui participent à la carcinogénèse tumorale sont eux-mêmes sources d'hématuries, de signes irritatifs et d'infections urinaires, masquant ainsi les éléments cliniques susceptibles de faire évoquer un processus tumoral débutant.

Signes d'irritation vésicale peuvent se voir isolés ou souvent associés à l'hématurie.

Rarement des signes d'envahissement locorégionaux :

- Des douleurs lombaires, voire de coliques néphrétiques lorsque la tumeur envahie et sténose l'orifice urétéral.
- Dysurie voire rétention aigue d'urine par envahissement du col vésical.
- Œdème des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique.
- Exceptionnellement, découverte de la tumeur à l'occasion de métastases osseuses ou pulmonaires.[36]

2. L'examen clinique: [37]

Les touchers pelviens associés à la palpation abominable (le toucher rectal chez l'homme et le toucher vaginal chez la femme), est l'examen clé pour l'évaluation du volume tumoral, l'infiltration vésicales et l'extension vers les organes de voisinage.

Une masse pelvienne palpable peut être trouvée chez les patients atteints de tumeurs localement avancées.

De plus, un examen clinique sous anesthésie doit être effectué avant et après la résection transurétrale de la vessie (RTUV), afin de déterminer s'il existe une masse palpable ou si la tumeur est fixée à la paroi pelvienne .

L'examen peut être normale en cas de TVNIM.

3. Les examens paracliniques

3.1. L'échographie vésicale par voie sus pubienne

L'examen de référence des tumeurs vésicales avec une sensibilité variable de 60 a 85% pour des tumeurs supérieures a 5 mm.

Ses limites sont bien connues : [38]

- Vessie insuffisamment remplie
- Obésité
- Superposition de gaz intestinaux

Les caractéristiques échographiques : la tumeur se présente sous forme d'une image saillante dans la lumière vésicale d'échogénicité moyenne ; qui peut être unique ou multiple avec une morphologie variable (papillaire ou végétante).

L'échographie permet aussi d'apprécier la base d'implantation ainsi que la localisation et la taille tumorale.

Certaines topographies sont d'analyse plus difficile:

Le dôme vésical masqué par les gaz digestifs, la base et les régions péri urétérales chez les patients obèses.

Les pièges échographiques sont:

Le caillotage vésical.

L'hypertrophie du lobe médian prostatique qui prête a confusion avec les tumeurs de la base vésicale.

Les cystites chroniques qui entraînent un épaissement de la paroi vésicale, mais le contexte clinique est différent.

Les différents voies de l'échographie vésicale :

- La voie sus-pubienne, l'échographie est incapable d'apporter des renseignements sur l'infiltration pariétale vésicale du fait de l'utilisation de sondes de basse fréquence pour pouvoir explorer la totalité du volume vésical [39](figure10)
- La voie endo-rectale qui utilise des sondes de haute fréquence peut être utile pour l'exploration du trigone et rechercher une extension aux vésicules séminales ou à la paroi rectale [40] mais ne peut explorer le reste du réservoir vésical.
- La voie endo-vésicale, réalisée grâce à des sondes miniaturisées et à haute fréquence (jusqu'à 20 MHz) permet une exploration des parois de la vessie avec un haut niveau de résolution. Elle permet une analyse fine de la paroi vésicale et de différencier des tumeurs superficielles de tumeurs infiltrant le muscle. Cependant, du fait du manque de pénétration du faisceau ultrasonore, elle est rapidement mise en défaut dès que la tumeur a une taille supérieure à 2 cm [41], et pour apprécier l'extension extra-vésicale [42].



Figure 10. image échographique objectivant une tumeur de vessie echogèneinfiltrante prédominant en latéral gauche (SERVICE D'UROLOGIE CHU HASSAN II FES).

3.2. L'urographie intraveineuse

L'UIV permet également d'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire ; elle 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. 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

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

3.3. Cytoscopie+RTUV

→ 1-Intérêt diagnostique : (figure 11+12)

L'endoscopie vésicale sous anesthésie locale Il s'agit de l'examen de référence, réalisé en consultation sous condition d'un ecBU stérile.

L'endoscopie de la vessie (par cystoscopie rigide ou fibroscopie souple idéalement) permet de visualiser et de décrire les lésions : nombre, taille, topographie, aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale avoisinante. Il faut décrire précisément ces lésions par le biais d'une cartographie vésicale (figure 13).

Seule une fibroscopie normale permet d'exclure le diagnostic de tumeurs de vessie. Attention, lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la fibroscopie vésicale diagnostique avant la résection endoscopique est optionnelle [44].

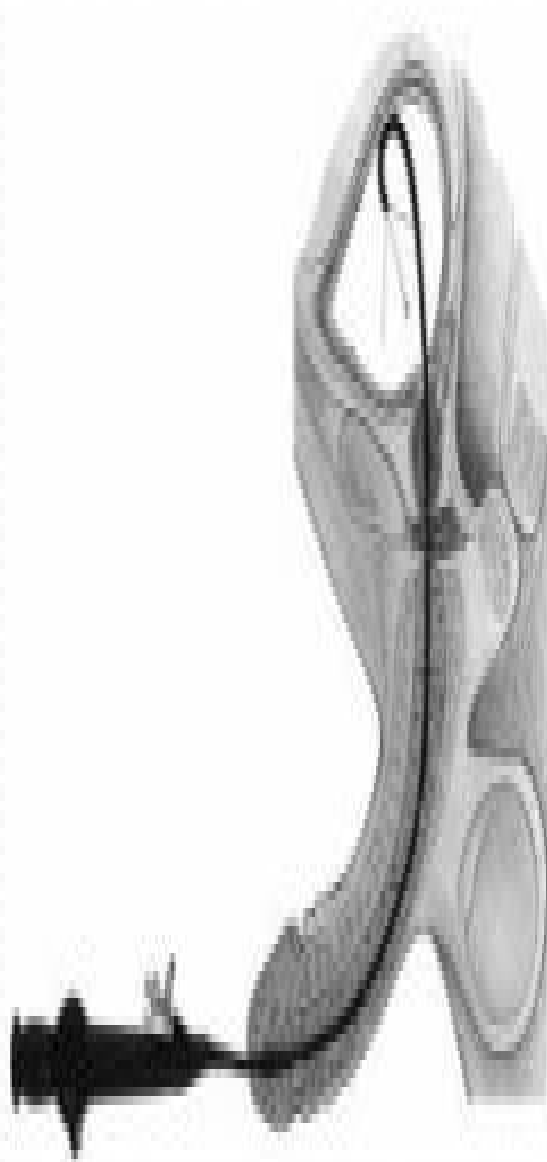


Figure 11.cystoscopie.



Figure 12 : image endoscopique d'une tumeur de vessie (SERVICE D'UROLOGIE CHU HASSAN II FES).

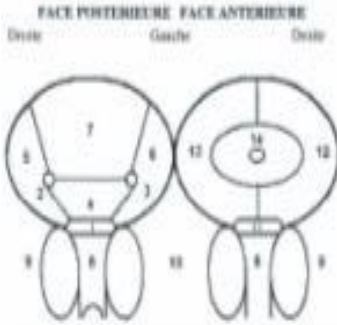

TUMEURS DE LA VESSIE - FICHE ANATOMO-CLINIQUE		DONNEES MICROSCOPIQUES	
SOM : Prénoms : Sexe : Date de Naissance : N° de dossier :		Date de prélèvement : Unité : Pathologie : N° Anapath :	
TYPE D'INTERVENTION <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Résection <input type="checkbox"/> Cyctomie partielle <input type="checkbox"/> Cyctomie totale <input type="checkbox"/> Prostatectomie totale <input type="checkbox"/> Prostatectomie assistée		PROFONDEUR DU PRELEVEMENT <input type="checkbox"/> Végétation tumoral isolée <input type="checkbox"/> Chocron présent <input type="checkbox"/> Muscle présent <input type="checkbox"/> Plice de cystostomie	
DONNEES CLINIQUES Antécédents de tumeur urologique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Traitement antérieur : <input type="checkbox"/> RTT <input type="checkbox"/> BCG <input type="checkbox"/> Chimioth. intravésicale <input type="checkbox"/> Radiothérapie <input type="checkbox"/> Chimioth. systémique		MACROSCOPIE / ENDOSCOPIE Localisation tumoral <input type="checkbox"/> Côté <input type="checkbox"/> Trigone <input type="checkbox"/> Orifice urétral G <input type="checkbox"/> Orifice urétral D <input type="checkbox"/> Face postérieure <input type="checkbox"/> Face latérale D <input type="checkbox"/> Face latérale G <input type="checkbox"/> Dôme <input type="checkbox"/> Face antérieure <input type="checkbox"/> Urètre prostatic <input type="checkbox"/> Tumeurs Diverses	
EXAMEN EXTEMPORANE Biopsie urétrale D : Biopsie urétrale G : Biopsie urétrale : 0 - non prélevé, 1 - non analysé, 2 - analysé Ganglions droits : Biopsies externes : Obstrués : Biopsies I : Pré-analyés : 0 - non prélevé, 1 - non analysé / 2 - analysé / 3 - ganglions		MODE DE CROISSANCE <input type="checkbox"/> Tumeur végétive papillaire <input type="checkbox"/> Tumeur végétive / solide <input type="checkbox"/> Tumeur ulcéreuse <input type="checkbox"/> Tumeur in situ	
Nombre de tumeurs : <input type="checkbox"/> Pas de T. <input type="checkbox"/> T. unique <input type="checkbox"/> T. multiple <input type="checkbox"/> T. diffus		NECROSE TUMORALE : 0 + ++ +++	
Mode de croissance de la tumeur <input type="checkbox"/> Non défini <input type="checkbox"/> Papillaire <input type="checkbox"/> polypôid <input type="checkbox"/> sessile <input type="checkbox"/> Solide / bourgeonnant <input type="checkbox"/> Ulcéreux <input type="checkbox"/> Infiltrant par (T. in situ)		TYPES DE TUMEUR Tumeur urétrale <input type="checkbox"/> Forme continue <input type="checkbox"/> Variété avec réceptacle polypoïde <input type="checkbox"/> Variété avec réceptacle glandulaire Autre variété (en précisant) : Grade : OMS 7) <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 Carcinome 9) <input type="checkbox"/> Papillaire <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> Carcinome 10) <input type="checkbox"/> Infiltrant <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3	
Taille de la plus grosse tumeur : mm Remarques atypiques : 0 - non défini, 1 - non analysé, 2 - analysé		Extension aux organes de voisinage : <input type="checkbox"/> Prostate <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> VS droite <input type="checkbox"/> Urètre <input type="checkbox"/> Vagin <input type="checkbox"/> VS gauche	
FACE POSTERIEURE (Droite / Gauche) 		Index atypique (0 - non analysé / 1 - non analysé de grade inférieur 4) <input type="checkbox"/> Carcinome épidermoïde <input type="checkbox"/> Adénocarcinome <input type="checkbox"/> Carcinome sarcomatoïde <input type="checkbox"/> Fibrome <input type="checkbox"/> Autre tumeur	
FACE ANTERIEURE (Droite / Gauche) 		STADE pTNM <input type="checkbox"/> pT _x <input type="checkbox"/> pT ₀ <input type="checkbox"/> pT ₁ <input type="checkbox"/> pT ₂ <input type="checkbox"/> pT ₃ <input type="checkbox"/> pT ₄ <input type="checkbox"/> pT _{is} <input type="checkbox"/> pT _x avec tumeur invasive <input type="checkbox"/> pT ₁ <input type="checkbox"/> pT ₁ <input type="checkbox"/> pT _{1a} <input type="checkbox"/> pT _{1b} <input type="checkbox"/> pT ₂ <input type="checkbox"/> pT _{2a} <input type="checkbox"/> pT _{2b}	
Extens. aux organes de voisinage : <input type="checkbox"/> Prostate <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> VS droite <input type="checkbox"/> Urètre <input type="checkbox"/> Vagin <input type="checkbox"/> VS gauche		Stade de prostate associé : Siège : Taille : Capsule : Lésion : Classe : pTNM	
Pré-lévements pour études complémentaires : <input type="checkbox"/> Muscles (dextre) <input type="checkbox"/> ADN (droite) <input type="checkbox"/> Marges de pénétration <input type="checkbox"/> pT ₁ <input type="checkbox"/> Ganglions <input type="checkbox"/> Autre		CONCLUSION :	

Figure 13 la cartographie vésicale

→ 2-Intérêt thérapeutique :

La résection transurétrale de tumeur de vessie (RTUV) : En cas de tumeur visualisée à la fibroscopie ou à l'échographie, une cystoscopie sous anesthésie générale ou locorégionale est programmée au bloc au opératoire afin de réaliser une résection de la tumeur. La résection doit être macroscopiquement complète (autant que faire se peut), et suffisamment profonde pour analyser le muscle vésical (le détrusor). Les anticoagulants doivent impérativement être arrêtés avant l'intervention, l'ECBU doit être stérile.[45].

La stratégie de résection dépend de la taille de la lésion :

- Les petites tumeurs (<1 cm de diamètre) peuvent être réséquées en bloc, où l'échantillon contient la tumeur complète plus une partie de la paroi sous-jacente de la vessie, y compris le muscle.
- Les tumeurs plus grandes doivent être réséquées séparément en parties, ce qui inclut la partie exophytique de la tumeur, la paroi sous-jacente de la vessie avec le muscle détrusor, et les bords de la zone de résection.

Au moins la partie la plus profonde de l'échantillon de résection doit être référée au pathologiste dans un récipient étiqueté distinct pour lui permettre de poser un diagnostic correct.

3.4. Examen anatomopathologique des copeaux de résection.

L'anapath s'avère indispensable au diagnostic histologique des lésions observées à la cystoscopie et détermine si l'on se trouve dans le cadre d'une tumeur superficielle (TVNIM) ou invasive (TVIM), et conditionne la suite de la prise en charge.

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle sont les plus fréquentes et présentent entre 70 et 80% des cas de cancer de la vessie, alors que les tumeurs infiltrant le muscle représentent 20-30% des cas.

Ces 2 types de tumeurs présentent des pronostics très différents, les TVNIM ayant une survie à 5 ans estimée à plus de 80%, contrairement aux TVIM dont la survie à 5 ans est inférieure à 50%.

Le type histologique :

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome urothéliale (anciennement appelés carcinome à cellules transitionnelles), c'est-à-dire des tumeurs développées à partir de l'urothélium vésical qui est l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires (haut et bas appareil).[46]

Ces tumeurs peuvent envahir le muscle ou l'épargner.

Les autres cancers sont principalement des carcinomes épidermoïdes, rarement des adénocarcinomes, des carcinomes neuroendocrines ou des sarcomes

Le stade tumoral T :

Bien que l'aspect macroscopique de la tumeur de vessie permette souvent d'orienter vers une TVNIM ou une TVIM, seul l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et précise le stade de la tumeur (Ta, T1 ou T2).

En cas de TVIM, la résection ne permet pas de préciser s'il s'agit d'un stade T2, T3 ou T4. Seule la pièce opératoire de cystectomie permettra une stadification définitive de la tumeur.

Le grade tumoral :

Correspond au degré de différenciation de la TV et permet de prédire son agressivité (intérêt pronostique). Les tumeurs sont classées en tumeur de bas grade (bon pronostic) et de haut grade (mauvais pronostic) (anciennement grade 1, grade 2 et grade 3). Le grade tumoral est précisé pour toutes les tumeurs, TVNIM ou TVIM. (tableau 2)

Tableau 3: grade de tumeur de vessie

OMS 1973[47]	Papillome	Carcinome G1	Carcinome G2	Carcinome G 3
OMS 2004[48]	Papillome	Bas grade	Bas/haut grade	Haut grade

Classification TNM :[49]

T (Tumeur)

Classification UICC 2010

Classification TNM 2010

Tx	tumeur primitive ne pouvant être classée	IDEM
T0	Pas de tumeur décélable	IDEM
Ta	Tumeur papillaire non invasive	IDEM
Tis	Carcinome in situ	IDEM
T1	Tumeur envahissant le chorion	IDEM
T2	Tumeur envahissant la musculature -T2a :tumeur envahissant le muscle superficielle (moitié interne) -T2b : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)	IDEM
T3	tumeur envahissant le tissu péri-vésical ; - T3a : envahissement microscopique, - T3b : envahissement macroscopique (masse extra-vésicale) ;	IDEM
T4	envahissement d'un organe péri-vésical ou de la paroi ; - T4a : prostate, utérus ou vagin, - T4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale.	Idem

N (Adénopathies régionales)

Nx	Ganglion non évaluable	IDEM
N0	Pas de métastase ganglionnaire.	IDEM
N1-2	Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés : - N1 : un seul ganglion atteint ; - N2 : plusieurs ganglions atteints.	N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien N2 : métastase dans des multiples ganglions lymphatiques pelviens
N3	Atteinte des ganglions de l'ilaque commune	Métastases dans un ganglion lymphatique iliaque primitive

M (Métastases à distance)

M0	Pas de métastase à distance	IDEM
M1	Métastase à distance	IDEM

Découverte d'un ADK prostatique concomitant :

Le cancer de la prostate est présent chez 25 à 46% des patients subissant une cystectomie pour un cancer de la vessie [50,51].

L'impact sur la survie est inconnu mais l'impact sur le traitement chirurgical est limité.

Résultat et conduite à tenir :

Résection complète : Toute la tumeur a été incluse dans la pièce de résection.

- Au cas où la tumeur est classé T1 grade 1-2 la réalisation des instillations en endo-vésicale s'avère nécessaire pour éviter la récurrence.
- Au cas où la tumeur est classé T1 grade 3 une 2ème RTUV doit être réalisé.

- Au cas où la tumeur est classé plus de T2 on doit compléter par une chirurgie ou alternative.

Résection incomplète : Une partie de la tumeur n'est pas inclus dans le prélèvement réalisé.

Dans ce cas la conduite à tenir est de compléter par une cystectomie avec curage ganglionnaire ou une alternative.

3.5. 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.

Cytologie urinaire : qui est à l'heure actuelle, un examen de routine, surtout dans le cadre de suivi des tumeurs de vessie. Il s'agit de l'examen cytologique du sédiment urinaire soit à partir d'urines émises par le patient ou à partir de lavages vésicaux

Cet examen met en évidence l'existence de cellules anormales. Son intérêt est majeur dans la détection des CIS.

VIII. Bilan d'extension

1. Clinique

Les touchers pelviens permettent d'évaluer le degré d'extension péri-vésicale et d'apprécier la mobilité de la tumeur par rapport aux organes de voisinage, mais cette évaluation clinique présente un pourcentage d'erreur de 25 à 50 % comparé aux résultats anatomopathologiques.

2. L'uroscanner (figure 13)

L'Uroscanner est un examen couramment utilisé pour déterminer le stade tumoral. Elle a remplacé l'UIV. Elle permet d'examiner en même temps, les voies excrétrices supérieures, les ganglions lymphatiques locaux et les organes de voisinage.

En cas de tumeur de vessie, il est recommandé de rechercher une éventuelle localisation sur le haut appareil car l'urothélium tapisse l'intégralité des voies excrétrices urinaires et des lésions sont volontiers multifocales.

En cas de tumeur infiltrante à l'échographie cet uro-TDM peut être réalisé lors de la TDM TAP requis pour le bilan d'extension, en fin d'examen.

Les caractéristiques scannographiques d'une tumeur de vessie :

Un épaissement de la paroi vésicale, de densité variant de 30 à 50 UH, avec un rehaussement plus ou moins important (mais peu différent de celle de la paroi vésicale),

Une masse bombant dans la lumière vésicale ou une infiltration de la graisse péri vésicale ou des organes voisins.

Malgré l'amélioration des techniques de tomодensitométrie abdomino-pelvienne, l'évaluation des différentes couches de la paroi vésicale reste difficile avec

cet examen, et l'appréciation de l'infiltration dans la paroi vésicale (T1 à T3a) reste imprécise [52].

Un épaissement ou une rétraction localisées de la paroi sont évocatrices d'une infiltration mais non pathognomoniques.

L'extension locorégionale :

La TDM apporte des renseignements plus fiables sur l'extension aux tissus péri-vésicaux (en différenciant les tumeurs T3b et T4 entre elles et des autres tumeurs moins étendues), mais uniquement si l'examen est réalisé avant la RTUV et si le scanner est injecté ; cette extension pariétale se traduit par une augmentation de la densité de cet espace péri-vésical [53– 54– 55].

Dans le cadre de l'extension à la paroi pelvienne l'individualisation d'une hypertrophie musculaire inhomogène ou d'une lyse osseuse en regard peut être évocatrice.

Dans le cadre de l'extension ganglionnaire : la TDM permet l'analyse des aires ganglionnaires pelviennes avec le dépistage de ganglions infra-centimétriques iléo-obturbateurs, pré sacrés, iliaques, lombaires, dont la nature peut être approchée par une éventuelle biopsie percutanée à l'aiguille ou par un geste de lymphadenectomie « dirigé » par voie coelioscopique ou à ciel ouvert lors de la cystectomie. L'analyse des résultats du scanner doit tenir compte de sa faible sensibilité pour les ganglions de moins de 1,5 cm de diamètre et de l'existence de faux négatifs pour des ganglions de taille normale

En routine on considère qu'un ganglion ovalaire, homogène, avec un diamètre de 3 à 10 mm est normal alors qu'un ganglion pelvien est suspect au delà de 10 mm.

Certaines études ont affiné cette appréciation de taille en fonction du territoire anatomique, les ganglions iliaques communs étant les plus gros (≤ 10 mm), suivis par

les iliaques externes et obturateurs (≤ 8 mm) et les ganglions iliaques internes (≤ 7 mm) [56].

Au sein d'un ganglion de taille normale, des micro métastases sont indétectables avec les techniques d'imagerie classiques [57].

Les difficultés de la TDM sont :

L'incapacité de différencier les différentes couches de la paroi vésicale a part l'extension péri- vésicale macroscopique, mais surestimation de l'extension si l'examen est réalisée après RTUV.

L'impossibilité d'analyser, sur des coupes axiales, les tumeurs du dôme vésical et du trigone.

L'extension à la paroi pelvienne n'est pas toujours aisée à mettre en évidence ; la disparition d'un espace graisseux ne signifie pas forcément envahissement [58].

L'envahissement des anses digestives (sigmoïde ou grêle) par une tumeur du dôme vésical est difficile à diagnostiquer du fait d'un effet de volume partiel. De même, les extensions à la prostate, aux vésicules séminales.



Figure 13 TDM prise du service d'urologie du CHU de Fes montrant une tumeur vésicale envahissant la paroi abdominale antérieure

3. L'IRM [59]

C'est un examen qui permet d'adapter des plans de coupe à la morphologie de la vessie pour explorer les tumeurs du dôme ou de la base et les organes de voisinage.

L'avantage de l'IRM par rapport au scanner est : une meilleure résolution en contraste (identification de la paroi musculaire) et de la possibilité de coupes multi planaires permettant en particulier de mieux dégager le dôme de la vessie et les organes voisins. Sans oublier que c'est un examen qui peut être pratiqué en cas d'insuffisance rénale.

Les caractéristiques d'une tumeur de vessie à l'IRM : Une tumeur de vessie apparaît en isosignal par rapport à la paroi pour les séquences T1 alors qu'en T2 ; elle a un signal supérieur à l'hyposignal de la paroi et inférieur à l'hypersignal de l'urine.

L'extension locorégionale :

L'appréciation de l'extension pariétale qui est basée sur l'analyse de l'hyposignal pariétal rompu en cas d'envahissement.

L'appréciation de l'extension ganglionnaire : qu'il s'agisse de la TDM ou de l'IRM, la séméiologie radiologique est identique.

La fiabilité de l'IRM est nettement supérieure à celle de la TDM, elle est de 85 à 90% grâce à de meilleures résolutions et à des antennes endo rectales, mais le problème de manque d'accessibilité persiste toujours.

4. Autre bilan d'extension

En cas de tumeur envahissant le muscle, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste et réalisation d'un temps tardif urinaire doit être réalisée et permet :

- L'évaluation d'un éventuel retentissement sur le haut appareil urinaire (obstruction urétérale par la tumeur. Attention à la créatininémie) ;
- la recherche d'une tumeur concomitante du haut appareil ;

- L'évaluation de l'extension locorégionale et à distance de la tumeur : apprécie l'envahissement de la graisse péri-vésicale et des organes de voisinage, permet la recherche d'adénopathies métastatiques ou de métastases.[60]

Aucun autre examen complémentaire n'est recommandé en pratique courante.

Cependant, une scintigraphie osseuse peut être demandée en fonction des résultats du scanner thoraco-abdomino-pelvien et de l'examen clinique du patient (douleurs évocatrices de métastases osseuses).

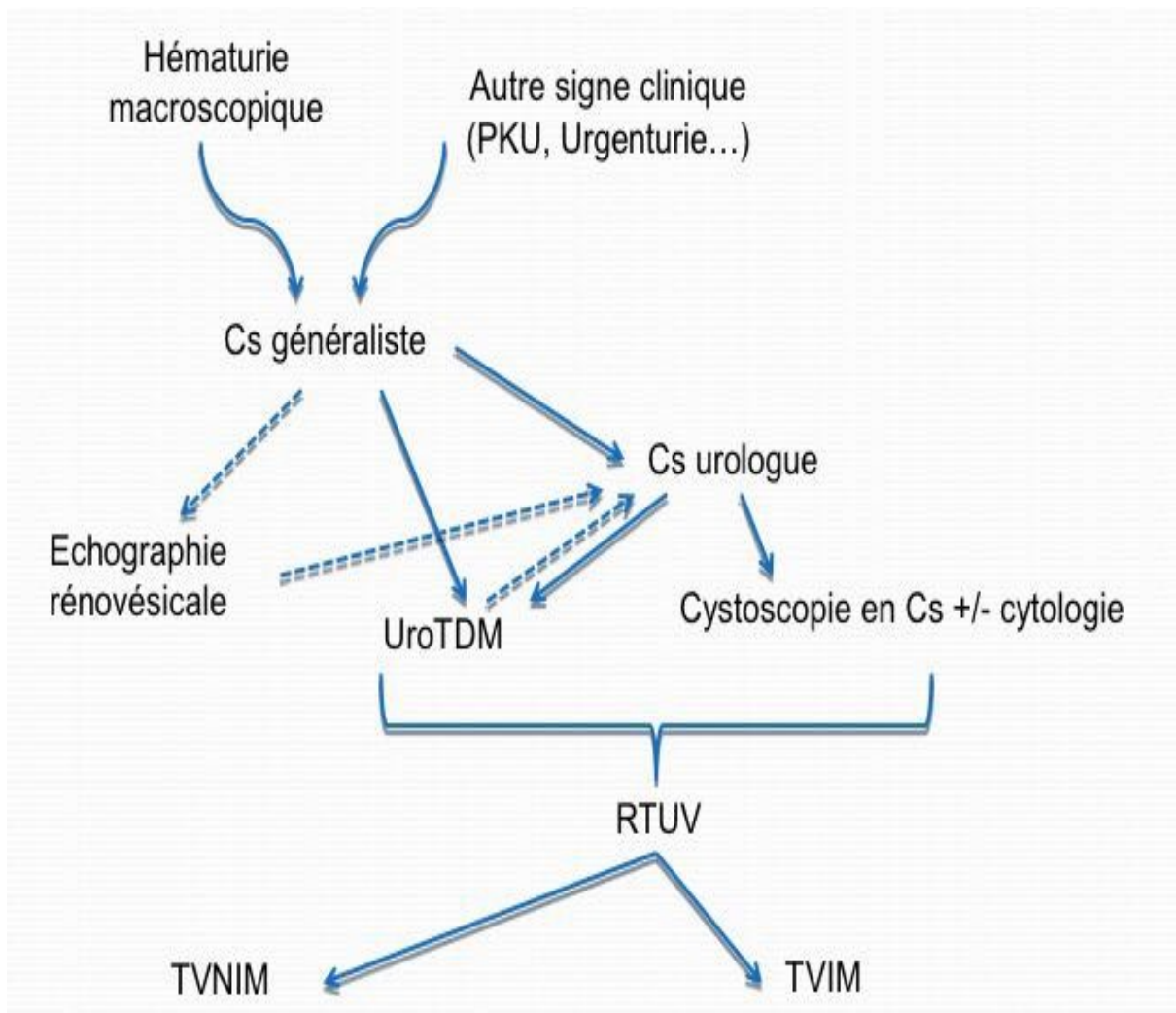


Figure 14 CAT devant une hématurie ou autres signes urinaire faisant évoquer une tumeur de vessie

IX. Chimiotherapieneoadjuvent.

1. Introduction

La chimiothérapie néoadjuvante a pour objectif de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la survie des patients.

D'après Bouchot et Zerbib, ces principaux objectifs sont[61]:

- Eradiquer les micro métastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie;
- Réduire la taille de la tumeur et éventuellement permettre de conserver l'organe (si obtention d'un pT0);
- Prolonger la survie et diminuer la mortalité spécifique.
- Tester in vivo la chimiosensibilité de la tumeur [62].

La chimiothérapie néoadjuvante est donc prescrite chez des patients présentant une tumeur de vessie envahissant le muscle mais limitée à la vessie, sans extension aux organes de voisinage qui limiterait l'extirpabilité ni, surtout, d'atteinte ganglionnaire associée.

Elle se distingue ainsi de la chimiothérapie d'induction, utilisée pour réduire le volume tumoral, notamment chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire limitée. Il est important de distinguer ces deux situations, comme cela est fait dans les dernières recommandations de l'Européan Association of Urology, afin d'évaluer correctement le bénéfice risque de la chimiothérapie préopératoire en fonction de son indication.

Les patients pourraient réagir à la chimiothérapie néoadjuvante et révéler un état pathologique favorable, déterminé principalement par l'atteinte des marges chirurgicales négatives et pT0, pN0.

Ceci dit que la chimio sensibilité ne peut être réellement évalué qu'en postopératoire vu la non disponibilité de marqueur biologique prédictif validé.

Un délai supérieur à 12 semaine entre le diagnostique et la prise en charge chirurgicale est associé à un risque délétère[63].

Donc la question a se poser est :devant une tumeur chimiorésistance le retard de la prise en charge chirurgicale due aux temps nécessaire de la chimiothérapie aura des conséquence sur l'évolution de la tumeur ??? dans ce cas la cystectomie ne sera pas plus morbide ??

2. Protocole

Seule la chimiothérapie par association de cisplatine avec au moins un agent chimio thérapeutique supplémentaire a entraîné un bénéfice thérapeutique significatif [63,64]; selon les études, les régimes testés étaient :

- Méthotrexate, vinblastine, Adriamycine plus cisplatine (M-VAC), • Cisplatine, méthotrexate plus vinblastine (CMV),
- Cisplatine et méthotrexate (CM), • Gemcitabine+cisplatine (GC),
- Cisplatine / adriamycine,
- Cisplatine / 5-fluorouracile (5-FU),
- et le carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine (CarboMV).

Le M-VAC est considéré comme le schéma standard chez les patients atteints d'une maladie avancée et métastatique [65]. Son utilisation est limitée, cependant, en raison d'une toxicité importante. En 2000, une efficacité similaire mais une toxicité améliorée ont été rapportées avec la gemcitabine et le cisplatine (GC) par rapport à la M-VAC standard chez les patients atteints de cancer de vessie métastatique [66]. Dans une évaluation rétrospective, Dash et al ont montré la faisabilité de la GC dans un contexte néoadjuvant avant la cystectomie radicale. Le pourcentage de patients sans maladie résiduelle après quatre cycles de chimiothérapie néoadjuvante par GC était similaire aux patients traités par M-VAC [67]. Bien que la GC soit généralement plus toléré que la M-VAC, la fonction rénale altérée et le mauvais état général de

performance sont toujours des contre-indications à la thérapie à base de cisplatine [68]

3. La chimiotoxicite (tableau 3)

La chimiothérapie néoadjuvante est pourvoyeuse de plusieurs complications ainsi qu'un toxicité hématologique rénale hépatique et digestive.

La chimiothérapie néoadjuvante en matière de TVIM est basée essentiellement sur la cisplatine qui est un complexe qui se fixe sélectivement sur les bases puriques de l'ADN (A ou G) et induit une variation de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette déformation inhibe la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, et induit par ce biais la mort cellulaire. Différents mécanismes protéiques de réparations de vis-à-vis de la formation d'adduits de cisplatine-ADN existent et reconnaissent certains des adduits formés. [69]

Les études de phase I et II réalisées dans les années 1980 ont montré que les cellules tumorales urothéliale étaient sensibles à différents agents avec des mécanismes d'action variables [69] notamment Le Cisplatine, ou cis - Diamminedichlorideplatinum II (CDDP), a été la molécule la plus efficace sur les tumeurs infiltrantes de vessie. Cependant l'usage de ce produit doit prendre en considération sa cytotoxicité :

Néphrotoxicité : nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en quatre à six semaines, ou insuffisance rénale chronique ;

Ototoxicité [70] : éventuelle perte définitive d'audition dans les hautes fréquences, bourdonnements de l'oreille ; Neurotoxicité : neuropathies périphériques ;

Myélosuppression ;nausées et vomissements fréquents, généralement d'une à quatre heures après administration mais également parfois retardés ;réactions allergiques

Le développement clinique a été, ensuite, focalisé sur les essais de combinaisons différentes de 2, 3 ou 4 agents actifs, incluant des drogues telles le cisplatine, le carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine, le 5-fluorouracile et la doxorubicine. Les combinaisons les plus couramment évaluées, dans un premier temps, ont été «Cisplatine - Méthotrexate - Vinblastine» (CMV) [71,72] et «Cisplatine - Cyclophosphamide - Doxorubicine» (CAP, CISCA) [72].

Tableau 3 : Résumé des toxicités des principales substances utilisées.

Substance	Toxicités spécifiques
Cisplatine	Rénale
	Ototoxicité
	Digestive
	Hématologique
Vincristine	Hématologique Neurologique (nerfs périphériques, atteinte neuro-végétative : constipation, rétention urinaire)
Adriamycine	Cardiaque
	Cutanée (nécrose cutanée si extravasation)
	Cancers secondaires (leucémie)
Méthotrexate	Hématologique
	Rénale (nécrose tubulaire aiguë)
	Cutanéomuqueuse (mucite)
	Pulmonaire (pneumopathie immuno-allergique)
Gemcitabine	Peu de toxicités spécifiques fréquentes

4. Réponse clinique et paraclinique

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est évaluée en préopératoire par la réalisation d'un Uroscanner vers la 3ème cure et qui permet de comparer le statut tumoral actuelle et initiale on distingue quatre types de réponse :

Une réponse complète (favorable) : absence d'individualisationscannographique de résidu tumorale.

Une réponse incomplète : persistance d'un résidu tumoral de taille diminuée par rapport au scanner initiale.(figure 15)

Une absence de réponse à la chimiothérapie : persistance scannographique d'une taille tumorale identique à la taille initiale.

Extension tumorale : progression tumoral soit au niveau locorégionale ; ganglionnaire ou métastatique.

Jusqu'à présent, ni la TEP, ni la tomодensitométrie, ni l'IRM ne peuvent prédire avec précision la réponse à la CTN [73] , celle-ci ne peut être évaluée que par résultat anatomopathologique sur la pièce de cystectomie .

Changement de paradigme dans les cancers urothéliaux

Le cancer urothéliale : une maladie hétérogène divisée en 3 sous-types moléculaires

Subdivision des cancers urothéliaux : 3 sous-types moléculaires [74]

Le sous type basal qui est Chimiosensible à la thérapie à base de GC/MVAC

Le sous type p53-Like est Chimiorésistant et donne des métastases osseuses traitement sera la chirurgie d'emblé ??

Le sous type Luminal est d'une chimiosensibilité intermédiaire donc une CTN à base de GC/MVAC peut être tenté.

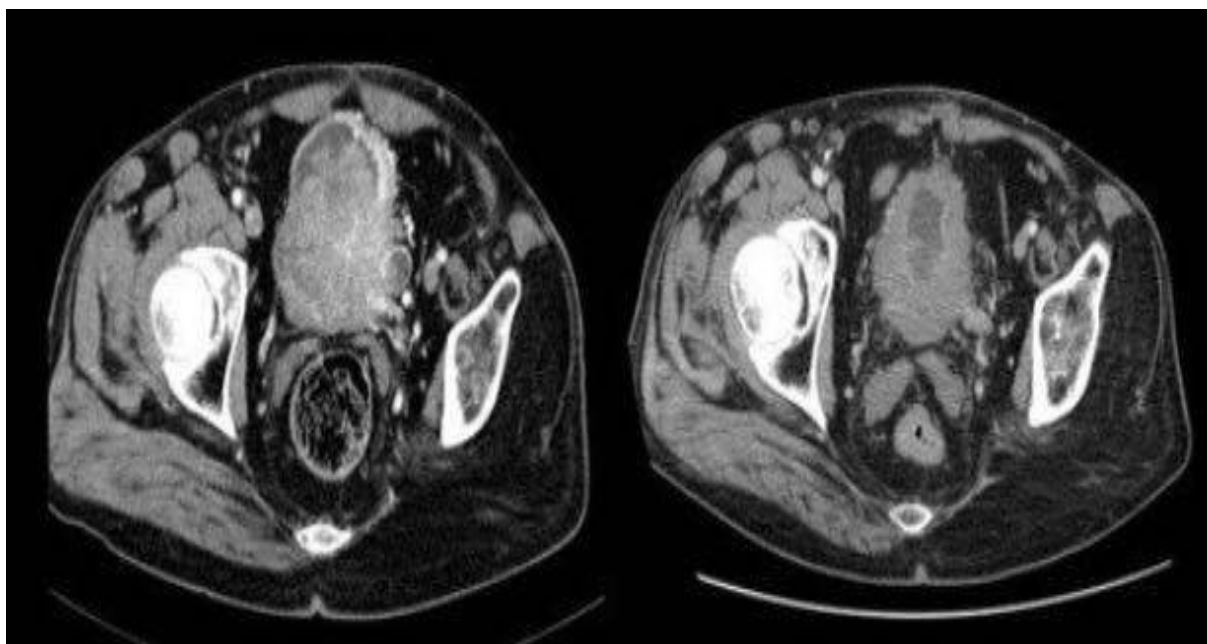


Figure 15: exemple de réponse complète (tumeur de vessie avant CTN à gauche; après CTN à droite)

X. Traitement chirurgicale

1. Generalite :

Il s'agit d'une cystoprostatectomie associé à un curage ganglionnaire – chez l'homme, cette opération consiste à enlever, la vessie, le tissu graisseux autour de la vessie, la prostate, les vésicules séminales, et éventuellement l'urètre (cystoprostatectomie totale plus urétrectomie). Avec rétablissement de la continuité urinaire par une dérivation urinaire.

La cystectomie doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent le diagnostic. Au-delà, il existe une augmentation significative du stade de la tumeur sur la pièce opératoire,.[75].

2. Voie d'abord :

En cas de tumeur cT2 cN0, la cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie cœlioscopique ou par voie robot assisté en fonction de l'expérience du chirurgien [76].

En cas de tumeur cT3 et/ou cN1, la cystectomie par voie ouverte reste standard ; les voies d'abord cœlioscopique ou robot assistée peuvent être discutées de façon optionnelle après réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante (grade C) [77].

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) [75,78]. 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.

3. Techniques :

- 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 (niveau de preuve 3) [79]. (figure 16)
- Technique chez la femme. Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires, est recommandée chez la femme ménopausée [80]. 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 (niveau de preuve 4)[81].
- 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 (grade C).
- Une urétérostomie 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 (grade C). Elle peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée.



Figure 16. Tumeur de vessie sur une pièce de cystectomie [82]

4. Le 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) (grade B) [77,83].

5. Le retablisement de la continuité urinaire (figure 17)

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 [78].

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.

5.1. Dérivations des urines à la peau

- Abouchement direct des uretères à la peau.

Le patient a alors deux poches (une de chaque côté). Cette technique de dérivation est peu utilisée actuellement.

- Dérivation cutanée transiléale selon BRICKER (dérivation urinaire non continente) : il s'agit d'une urétérostomie cutanée transintestinale. C'est la dérivation des urines à la peau avec interposition d'un segment d'intestin entre les uretères et l'orifice cutané. L'avantage est d'avoir une seule poche qui draine les urines des deux uretères. Cette technique est très utilisée en raison de sa fiabilité et de la facilité d'appareillage pour le patient.

5.2. Dérivation ureterocolique :

C'est la dérivation des urines dans le colon. On abouche les uretères au colon. Avant, il faut vérifier que le sphincter de l'anus (qui assure la fermeture du rectum) est suffisamment tonique pour retenir les urines. Parmi les plus utilisées on distingue :

- l'opération de COFFEY (dérivation continente) : réimplantation des uretères dans le rectum (cette technique est abandonnée actuellement) ;
- l'opération de GOODWIN (dérivation continente): réimplantation urétérosigmoïdienne des deux uretères.
- La poche de Mainz II (dérivation continente): réalisation d'un réservoir détubulé recto sigmoïdien qui est une modification de l'urétérostomie permettant d'avoir une pression plus basse.

5.3. Remplacement de la vessie :

Le remplacement de la vessie permet au patient de reprendre une fonction quasiment normale, puisque les urines sont toujours éliminées par les voies naturelles. En général, les patients récupèrent une continence normale le jour en quelques semaines, et une continence quasinormale la nuit au prix de deux à trois levées nocturnes.

Dans les suites, la muqueuse intestinale continue à produire du mucus, qui est éliminé dans les urines sous formes de filaments blanchâtres à ne pas confondre avec une infection. Un apport suffisant en boisson est indispensable pour éviter l'obstruction de l'urètre par un bouchon muqueux. La surveillance après cystectomie est simple : une échographie et une urographie intra veineuse sont faites tous les deux ans en alternance, et on surveille régulièrement le bon fonctionnement des reins.

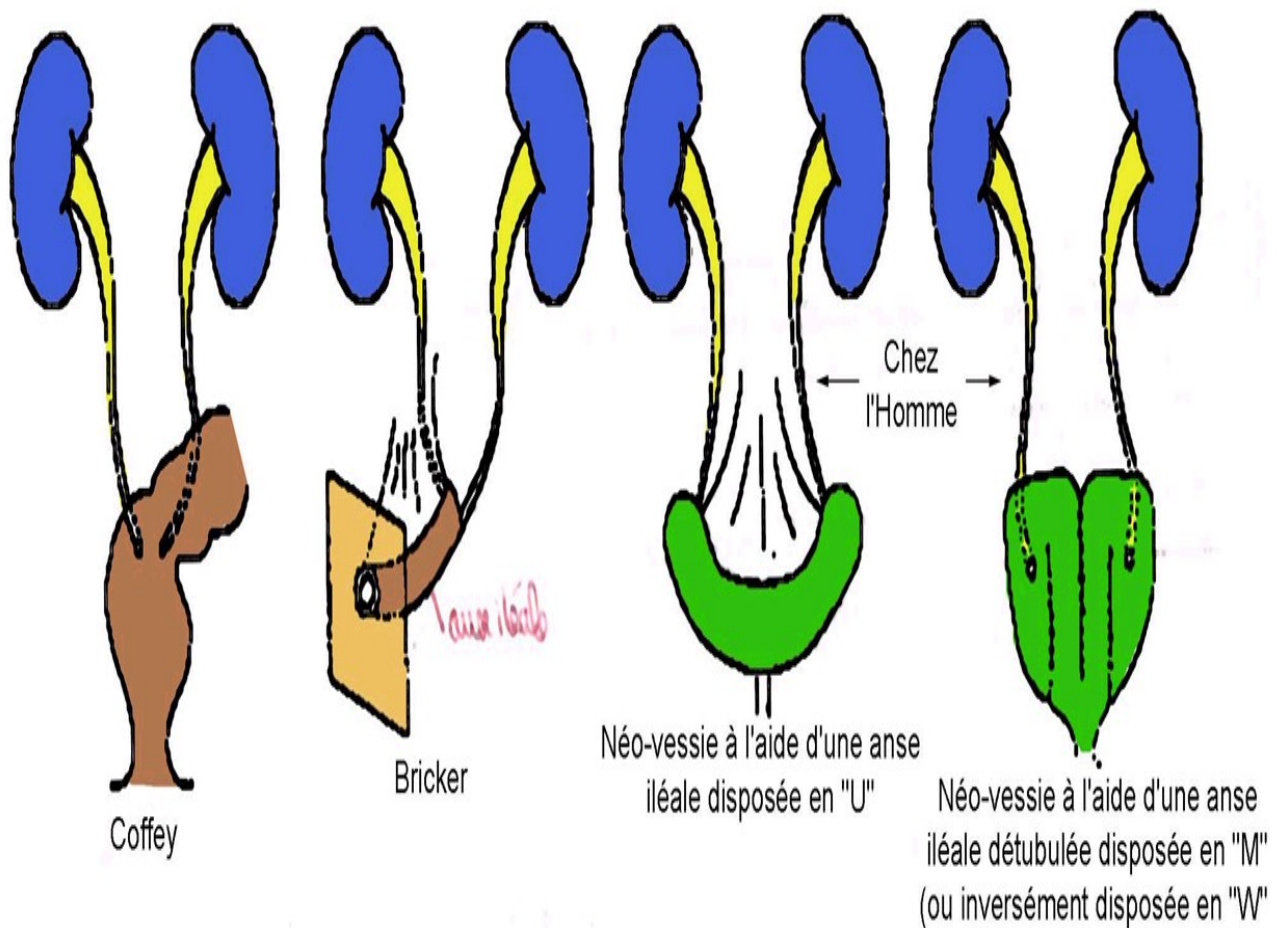


Figure 17 différents types de dérivation urinaire[84]

6. Optimisation pre et post-opératoire

- 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 [85,86].

Une évaluation oncogériatrique est recommandée pour les patients dont le score G8 est ≤ 14 (grade C) [87]. 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.

- La préparation intestinale préopératoire par lavement n'est pas recommandée (grade B) [88]. 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) [88].
- La mise en place d'un programme de réhabilitation précoce (fasttrack) est souhaitable (grade B) Il est basé sur [88] : 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 [89].

XI. Complications postopératoires

1. En générale

Avec l'amélioration des techniques chirurgicales et des soins d'anesthésie péri opératoire, la mortalité précoce de cystectomie radicale a diminué de près de 20% en 1970 à 5% dans la plupart des séries contemporaines.

La cause la plus fréquente de décès dans la période péri opératoire était cardiovasculaire, et septiques au niveau des urines et de l'intestin .

En effet le jugement clinique doit garder un rôle dans la décision de cette intervention majeure surtout chez le vieillard en bon état général. Si le risque n'est pas excessif, le bénéfice carcinologique doit primer.

2. Les complications précoces [90] :

Dans les suites opératoires immédiates :

- Saignement secondaire pouvant obliger à une nouvelle opération et/ou une transfusion.

Un saignement postopératoire est souvent lié à l'hémostase du plexus de Santorini. Une traction sur le cathéter urétral avec un ballonnet bloqué à 60 ml permet d'obtenir une bonne compression (500-1000 g). Après 8 à 12 heures, l'hémostase est parfaite. Si le saignement persiste, il a une autre origine et nécessite une reprise chirurgicale dans un but hémostatique.

- Problèmes cardio-vasculaires ou liés à l'anesthésie nécessitant une prise en charge dans un service de soins intensifs.
- Les causes les plus fréquentes sont les infections pulmonaires, les embolies pulmonaires, les phlébites, les infarctus du myocarde vu le terrain, l'alitement et le type de l'intervention pelvienne, dont les formes les plus sévères peuvent aboutir au décès.

L'héparinothérapie prophylactique doit être mise systématiquement.

Dans les suites opératoires différées : (le premier mois après la chirurgie)

- Complications infectieuses: La période post-cystectomie reste grevée d'une morbidité non négligeable dominée essentiellement par l'infection.

En effet, la cystectomie totale avec remplacement est une chirurgie dite "contaminée" ou le risque infectieux est au moins égale à 20% [91].

Ce risque est favorisé par la contamination du tube digestif, le défaut d'hémostase et l'infection nosocomiale.

Le choc septique est généralement dû à des entérobactéries de type E. Coli, les anaérobies sont souvent présents au niveau de la plaie opératoire.

Les suppurations pariétales sources d'inconfort du patient mais aussi de prolongation du séjour hospitalier, la gravité réelle de cette complication est le risque de survenue d'une septicémie dont l'issue finale peut être mortelle.

- Ecoulement lymphatique pouvant parfois nécessiter une ré-intervention.

Pour les lymphocèles découvertes à l'échographie postopératoire systématique du petit bassin, seules les lymphocèles symptomatiques sont à traiter.

- Complications digestives à type de :
 - Retard à la reprise du transit intestinal ou véritable occlusion.
 - Fistule digestive (par lâchage de sutures intestinales) nécessitant une intervention.
 - Eviscération nécessitant habituellement une ré-intervention.
 - Occlusion sur bride nécessitant une réhydratation voir une intervention .
 - Ulcère de l'estomac relevant le plus souvent d'un traitement médical prolongé.

3. Les complications tardives [91] :

Elles sont majoritairement chirurgicale, dominée par les sténoses urétéro-intestinales sur vessie de remplacement ou sur dérivation cutanée type Briker ou continente, l'altération à long terme de la fonction rénale uni ou bilatérale, les occlusions intestinales et les éventrations pariétales , observées après 3mois du geste opératoire.

- Les complications digestives :

Eventration de la paroi de l'abdomen.

Occlusion intestinale par des adhérences intra-abdominales (brides).

- Les complications pariétales comme :

Eventration autour d'un orifice de stomie ou hernie d'une stomie entraînant des difficultés d'appareillage.

Problèmes cutanés autour de la stomie (irritation, calcifications) justifiant des soins locaux et rarement une nouvelle intervention.

- Les complications urinaire comme :

Une sténose de l'anastomose urétéro-iléale

Une fistule sur la néo-vessie

Une rétention vésicale sur mucus

- Autres complications peuvent être observées :

Apparition d'une collection abdominale ou pelvienne pouvant nécessiter la mise en place d'un drain d'évacuation ou une nouvelle intervention.

Diarrhée, déficit vitaminique, liés au raccourcissement du grêle et nécessitant un traitement adapté et prolongé.

Insuffisance rénale obstructive chronique.

XII. EVOLUTION

Le suivi d'une tumeur infiltrante après la prise en charge thérapeutique initiale est réalisé à 3 mois puis tous les 6 mois, sauf cas particulier ou symptomatologie clinique évoquant une évolution.

Ce suivi comprend un examen clinique, un bilan biologique (ionogramme sanguin avec créatinémie, autres examens selon orientation clinique) et une TDM TAP.

Le bilan biologique recherche en cas de cystectomie, un déficit en vitamine B12 [16], une anomalie de l'ionogramme sanguin et de la créatininémie ou une acidose métabolique hyperchlorémique (réserve alcaline-bicarbonate). Il est réalisé tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes et annuel ensuite,

La TDM TAP permet la recherche d'une récurrence locale ou métastatique. Elle explore également le bon fonctionnement de l'appareil urinaire, apprécié en phase excrétoire. Si la vessie native a été conservée, une cystoscopie est réalisée tous les 6 mois pendant les deux premières années puis annuellement à vie. Si l'urètre est en place (vessie de remplacement ou urètre non utilisé laissé en place) une urétroscopie est recommandée annuellement pendant 15 ans.

Cystectomie (au minimum)	-Examen clinique et scanner thoraco-abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois, -Cytologie urinaire tous les 6 mois recommandée pendant 1 an puis tous les ans, -Cystoscopie annuelle si néovessie.	Les 3 premières années
	Examen clinique tous les ans Scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les ans Cytologie urinaire tous les ans	> 3 ans

DEUSIEME PARTIE :

ETUDE PRATIQUE

I. Patients et méthodes

1. OBJECTIF

Notre travail est une étude comparative rétrospective dont le but ultime est de répondre à la question suivante :

La chimiothérapie néoadjuvante améliore-t-elle la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle ? A-t-elle un impact sur la survie globale et spécifique ?

2. MATERIELS

Cette étude est menée au service d'urologie à CHU Hassan 2 FES, à propos de 20 patients ayant un cancer de vessie infiltrant, candidats à une cystectomie radicale durant la période s'étendant du 01-01-2016 jusqu'au 15-10-2018

On a subdivisé en deux groupes de 10 patients : le premier ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante puis cystoprostatectomie et le deuxième ayant bénéficié d'une cystoprostatectomie seul.

3. METHODES

Le recueil des cas a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers, puis les données contenues dans chaque dossier ont été consignées sur une fiche d'exploitation (voir annexe) avec évaluation des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, et thérapeutiques du cancer de vessie infiltrant ainsi que le suivi .

II. Les critères d'inclusion

Tous les patients présentant une tumeur de vessie infiltrant le muscle (Ct2N0M0) , avec un état général permettant une chirurgie radicale.

- Une fonction rénale dans les limites de la normale était une condition nécessaire pour inclure ces patients dans notre étude.

III. Les critères d'exclusion

- Ont été exclus de l'étude les patients avec un état général altéré du fait d'une comorbidité ou pour raison d'une insuffisance rénale quel que soit son stade et les perdu de vue .

IV. Les limites de l'étude

Les limites de notre étude étaient son caractère rétrospectif, le faible effectif de patients ayant eu une CTN, et le manque de suivi à long terme concernant la morbidité.

La période d'étude de 2 ans et 10 mois a été retenue car elle correspond à la période où la CTN a été ajoutée à la prise en charge des TVIM dans nos services.

V. FICHE D'EXPLOITATION

• Identité :

1. Nom :

2. Prénom :

3. Age :

4. Sexe :

5. Profession :

• Facteurs de risque :

1. Tabac : OUI Durée : Nombre de paquets : NON

2. Profession :

3. Bilharziose : OUI NON

4. Irritation chronique : OUI NON

5. Irradiation vésicale : OUI NON

6. Connu porteur de diverticulose vésicale : OUI NON

• Clinique :

1. Circonstances de découverte :

-Hématurie : OUI NON ⊗ Abondance : ⊗ Chronologie : ⊗ Cailloutage :

-Les signes d'irritation vésicale : OUI NON

Pollakiurie :

Impériosité mictionnelle :

Brûlures mictionnelles :

Dysurie :

-Découverte Fortuite : OUI NON

-Autres signes :

Lombalgie

Colique Néphrétique

Métastases

AEG

2. Signes physiques :

Examen abdominal : TR : Examen Urogénital : Le reste de l'examen somatique :

•Paraclinique :

Bilan initial :

Biologie :

NFS

Hémoglobine

Urée

Créatininémie

Echographie :

Rénale :

Vésicale :

Taille de la tumeur

Localisation

Lésions associées

UHN unilatéral bilatéral

UIV : faite non faite

Uroscanner :

Siège :

Localisation :

Taille :

Infiltration des méats urétéraux :

DUPC :

Infiltration de la graisse péri vésicale :

Retentissement sur le haut appareil :

⊗ ECBU :

Hématurie microscopique :

Leucocyturie : Infection :

Culture :

⊗ Cytologie urinaire : Faite Non Faite

⊗ Cystoscopie :

Nombre :

Localisation :

Dimension :

Aspect :

⊗ Résection endoscopique : complète incomplète

IRM : Faite Non Faite

Bilan d'extension

⊗ TDM Abdomino-pelvienne

⊗ Radiographie de Poumon

⊗ Scintigraphie osseuse

• Données Anato-mo-pathologiques de copeau de RTUV :

⊗ Type Histologique :

⊗ Grade :

⊗ Stade :

• Traitement :

⊗ Chimiothérapie néoadjuvante :

Protocole : MVAC Autre

Nombre de cure :

Délai entre les cures :

Toxicité de la chimiothérapie : rénale digestif anémie thrombopénie
neutropénie cystite asthénie

Nombre de cure reporté en raison de chimio toxicité :

Réponse Clinique et paraclinique : complète incomplète progression tumoral
locale progression ganglionnaire progression à distance

⊗ Traitement chirurgicale :

Délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante :

Exploration : Envahissement Pariétal : Envahissement intra-péritonéal :

Métastases ganglionnaires :

Cystoprostatectomie total : oui non

Curage ganglionnaire oui non

Type de dérivation urinaire:

• Anatomopathologie de la pièce de cystectomie :

⊗ Type histologique :

⊗ Grade :

⊗ Stade :

⊗ Envahissement ganglionnaire :

⊗ Envahissement métastatique :

⊗ Présence d'ADK prostatique associé :

• Complication :

⊗ Immédiate :

Obstruction intestinale

Infection et septicémie :

Hernie inguinale :

Complications thromboembolique :

Ulcère gastrique :

Lâchage des points de sutures avec fistule digestive :

⊞Tardives

La sténose de l'anastomose urétéro-intestinale:

Eventration de la paroi de l'abdomen :

Occlusion sur bride.

Déhiscence des points de sutures :

Lithiase urinaire :

Infection :

Déficit en B12 :

• Évolution et suivie :

Satisfaisante:

Récidive :

Décès :

RÉSULTATS

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Répartition selon l'âge et le sexe : (figure 18)

L'exploitation des résultats a permis de retrouver :

Dans le premier groupe : tous les patients étaient des hommes. L'âge moyen était de 59.1 ans avec des extrêmes de 40 à 70 ans. La tranche d'âge la plus atteinte est de 60 ans à 70 ans.

Dans le deuxième groupe : tous les patients sont des hommes. L'âge moyen était de 62 ans avec des extrêmes de 50 ans à 80 ans. La tranche d'âge la plus atteinte est de 60ans à 70 ans.

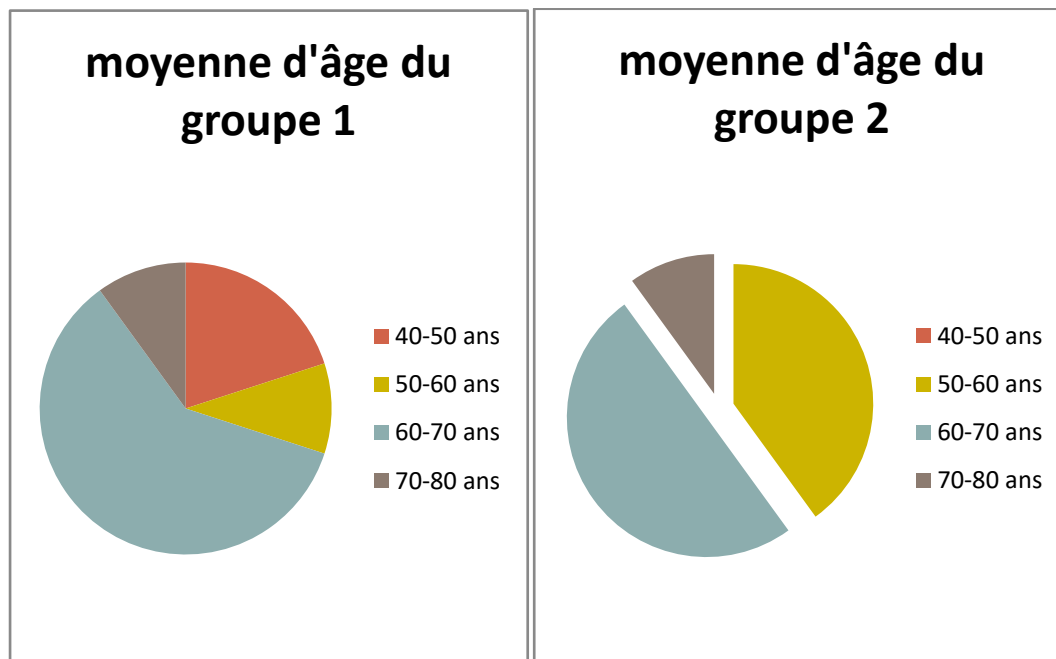


Figure 18. répartition de tumeur de vessie selon les tranches d'âges

2. Les facteurs de risques : (figure 19)

Tabagisme : La notion de tabagisme a été retrouvée chez tous les patients soit 100% des cas, qui sont tous de sexe masculin.

La durée moyenne du tabagisme

Dans le premier sous groupe était de 24,2 ans, avec un nombre de paquet année moyen de 20,7 PA.

Dans le deuxième sous groupe était de 23.1 ans avec un nombre de paquet année moyen de 19.5 PA.

Exposition professionnelle : La profession à risque a été retrouvée chez un seul patient qui travaillait dans une station service au groupe 1 soit 5% des cas.

Autres facteurs de risques : D'autres antécédents étaient soulevés chez certains patients notamment l'infection urinaire chronique qui était retrouvée chez 02 cas (10%).

D'autre antécédentson été noté de diabète type 2 ethypertension artériel chez deux patients de cholécystectomie chez un patient, une cardiopathie non documenté chez un patient et un cas déjà opéré pour lipome

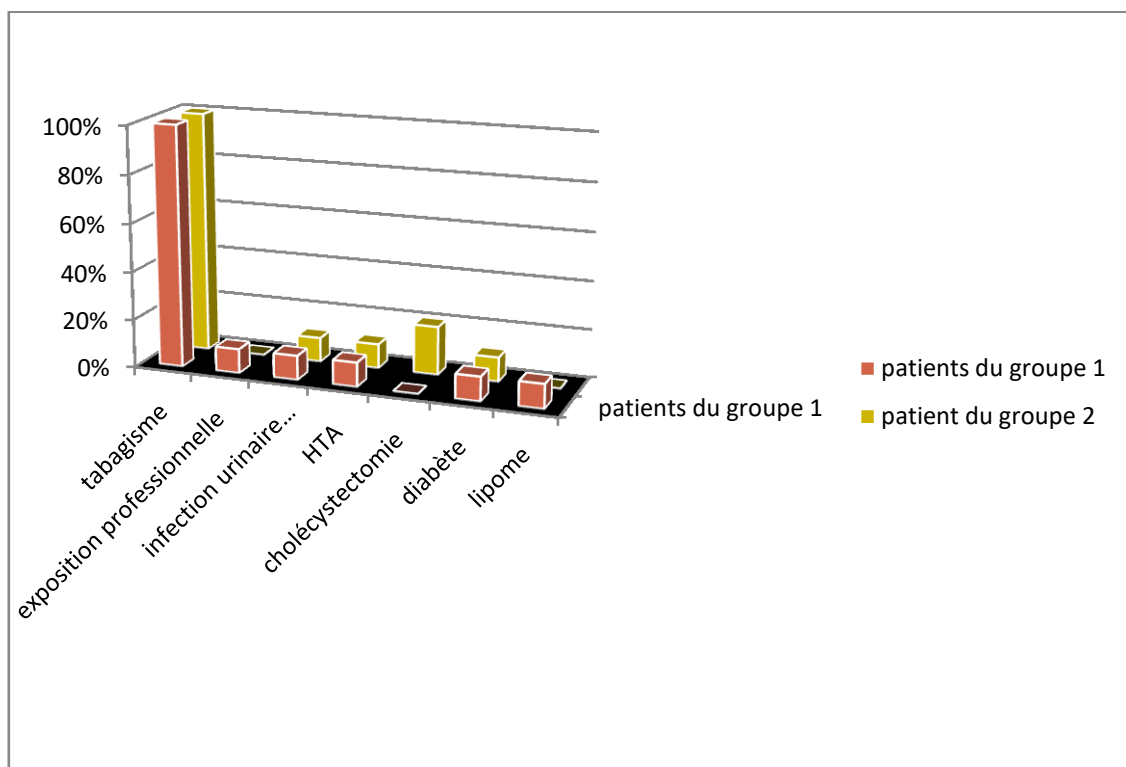


Figure 19. facteur de risque chez les deux groupes

II. Etude clinique :

I. Symptomatologie clinique (figure 20)

Le maître symptôme dans les deux groupes est représenté par l'hématurie caillotante qui a été retrouvée chez tous les patients inclus dans l'étude soit 100% des cas.

Les signes urinaires irritatifs étaient retrouvés chez 4 patients du groupe 1 soit 40% et 3 patients du groupe 2 soit 30%.

Les signes urinaires obstructifs étaient retrouvés chez 2 patients du groupe 1 soit 20% et un patient du groupe 2 soit 10%.

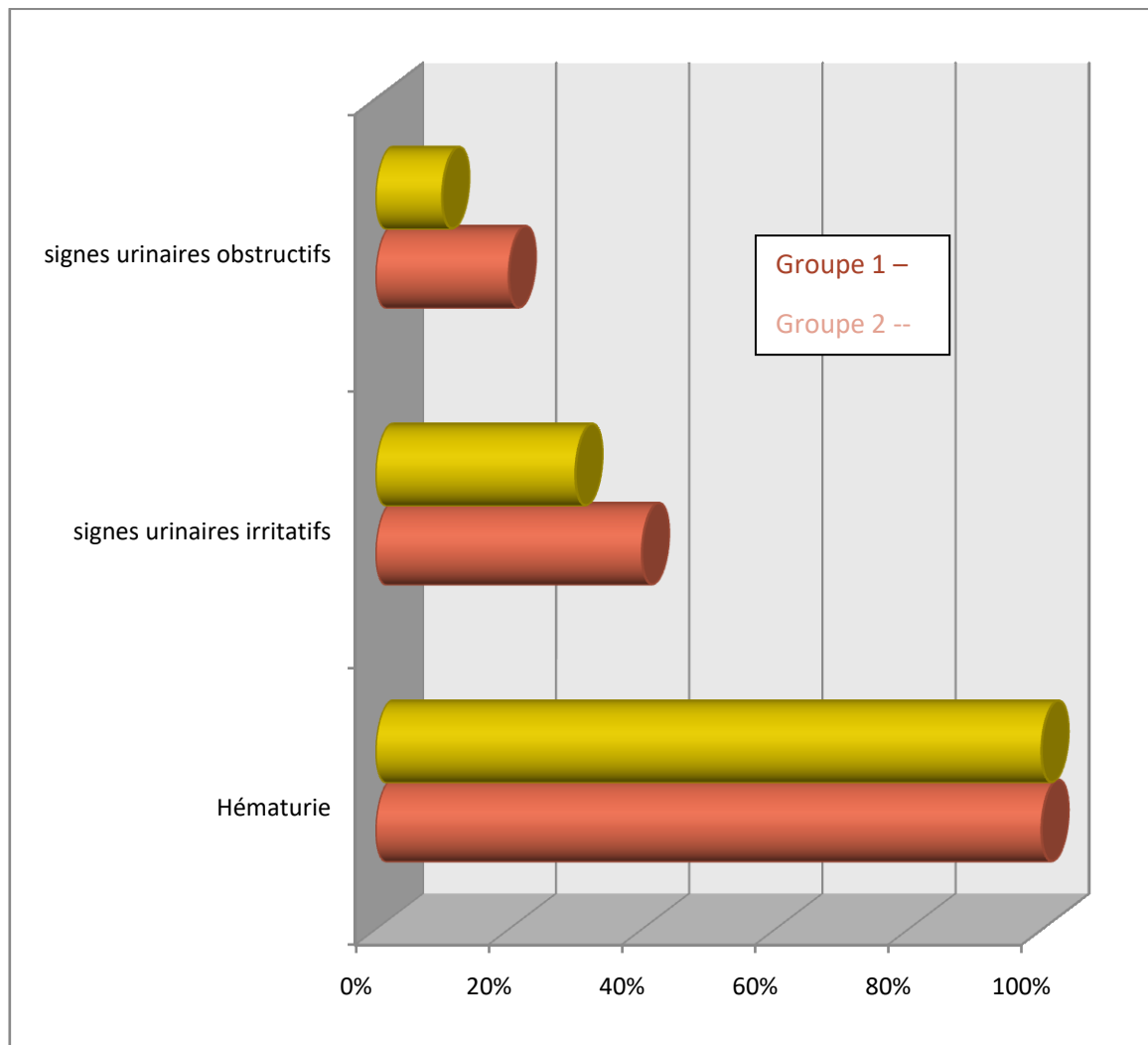


Figure 20 : signes clinique retrouvés chez les deux groupes

II. 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 données du toucher rectal ont été précisées, dont tous présentaient une base vésicale souple.

Un examen somatique complet était sans particularité (absence d'hépatomégalie de contact ou sensibilité lombaire)

III. Etude paraclinique

3.1. L'échographie vésico-rénale figure21

Faite chez tous nos patients (100%).

Elle a visualisée la tumeur de vessie sous forme d'une formation polypoïde dans les 17 cas (85%) et sous forme d'épaississement pariétale dans 3 cas (15%) dans notre étude l'atteinte des faces latérales est décrite dans 60% des cas [c'est la localisation préférentielle des tumeurs de vessie], suivi par l'atteinte du plancher vésicale dans 15% des cas une atteinte circonférentielle dans 10% des cas (n=1), et localisations tumorales multiples (5%) la taille tumorale a été mesurée chez cinq patients.

Elle associée à une urétérohydronéphrose (UHN) chez 9 patients (soit 45%). Essentiellement bilatérale dans 25% des cas.

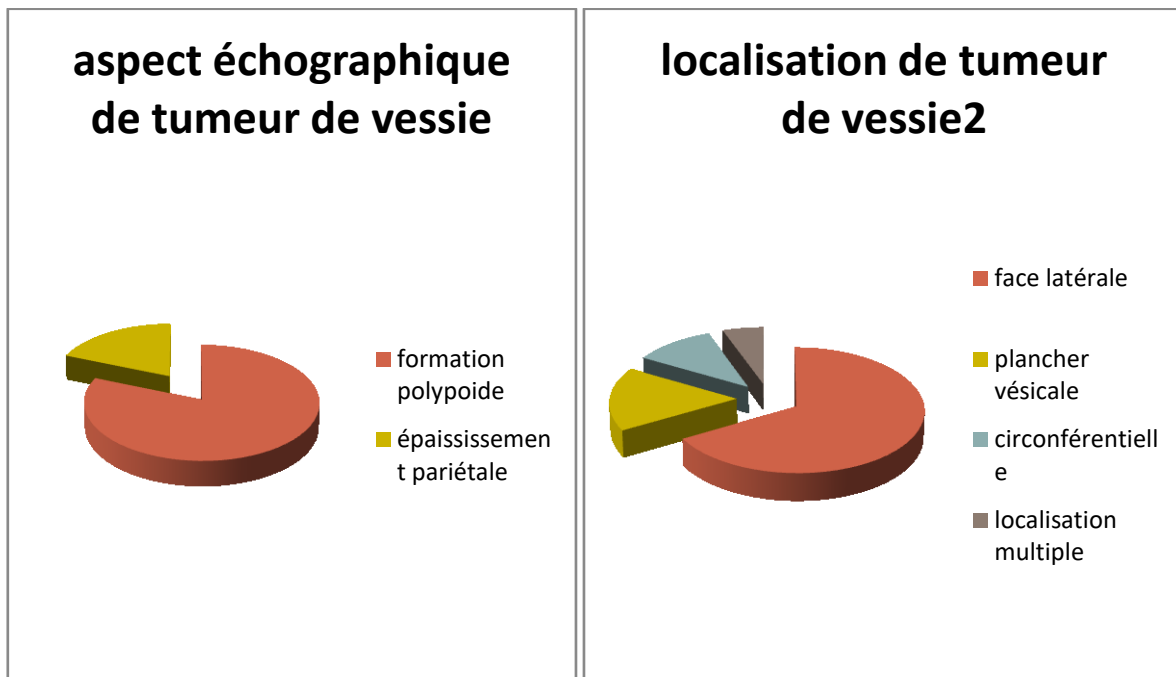


Figure 21: caractéristique échographique de la tumeur de vessie dans notre série

3.2. La cystoscopie + RTUV

Examen qui a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur et sa base d'implantation, la taille, le nombre, la localisation, l'infiltration, et aussi de faire des résections. Tous nos patients ont bénéficié d'une cystoscopie avec résection.

Les données sur la résection complète ou incomplète n'étaient pas précisées sur le CRO.

3.3. L'examen anatomopathologique de pièce de RTUV

L'étude anatomopathologique des pièces de RTUV permet de préciser le type histologique, le grade, et le stade tumoral.

Le carcinome urothéliale est le type histologique dominant dans notre série, il a été retrouvé chez sept patients du premier groupe (70%) et chez tous les patients du deuxième groupe (100%).(figure 23)

La classification actuelle des TVIM en trois à cinq sous-groupes : basal, Luminal, p53-Like, ± infiltrée (forte expression des gènes de la réponse immunitaire), ±

génétiqnement instables faisait défaut dans les comptes-rendus anatomopathologiques .

Le stade T2 est retrouvé chez 75% des patient le stade T3 est retrouvé chez 25% des patients

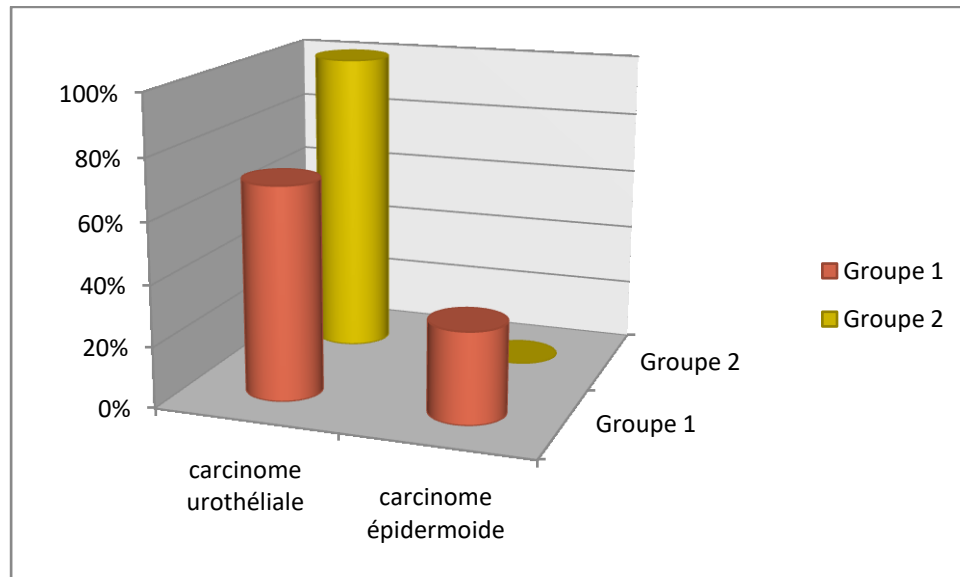


Figure 23 les différents types histologique dans notre série

3.4. Le bilan d'extension :

Notre étude inclue seulement les TVIM donc le bilan d'extension est systématiquement demandé

Il est basé sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne est sans particularité. Une scintigraphie osseuse a été demandée chez un seul patient est normale.

- L'Uroscanner

L'Uroscanner a été fait chez tous nos patients (100%).

Les résultats avaient objectivé un retentissement sur le haut appareil chez 9 patients soit dans 45% le plus souvent bilatérale (25%) , et une infiltration de la graisse péri vésicale dans 13 cas soit 65% des cas. (Figure 22)

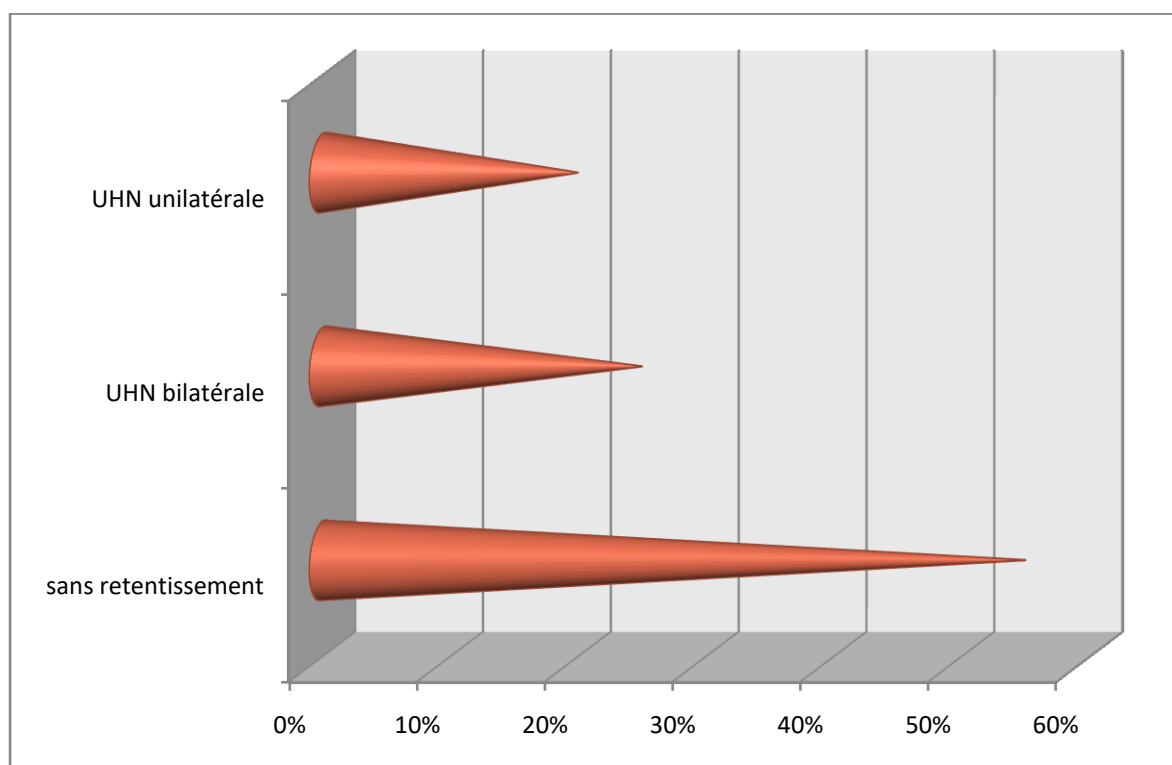


Figure 22 retentissement sur le haut appareil urinaire

IV. Chimiotherapieneoadjuvante

1. Protocole :

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante à base d'une association de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine (Adriamycine) et cisplatine (M-VAC). Les patients recevaient en plus une hydratation de 3 litres à J1 et un traitement antiémétique.

Chimiothérapie à base de sels de platine

– Chimiothérapie de référence : 3 cycles de MVAC

Méthotrexate 30mg/m² à J1, J15 et J22 ;

Vinblastine 3mg/m² à J2, J15 et J22 ;

Adriamycine 30mg/m² à J2 ;

Cisplatine 70mg/m² à J2 ; J1=J28 ;

2. Nombre de cures :

Le protocole de chimiothérapie a été administré toutes les semaines, les malades ont bénéficié de 3 cures de chimiothérapie à raison d'une cure par semaine pendant 3 semaines.

3. Toxicité : figure 24

Un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie a été réalisé pour évaluer les effets indésirables. Les plus importants sont :

La toxicité hématologique est la plus fréquente notamment la neutropénie a été observée chez 7 patients soit 70 %, thrombopénie chez 3 patients soit 30% et l'anémie chez 1 patients soit 10%.

Les toxicités non hématologiques comprenant : asthénie chez 3 patients, insuffisance rénale aiguë chez 2 patients et une infection urinaire chez 1 patient.

La chimiothérapie néoadjuvante a été reporté en raison d'une toxicité chez six patients soit 60%.

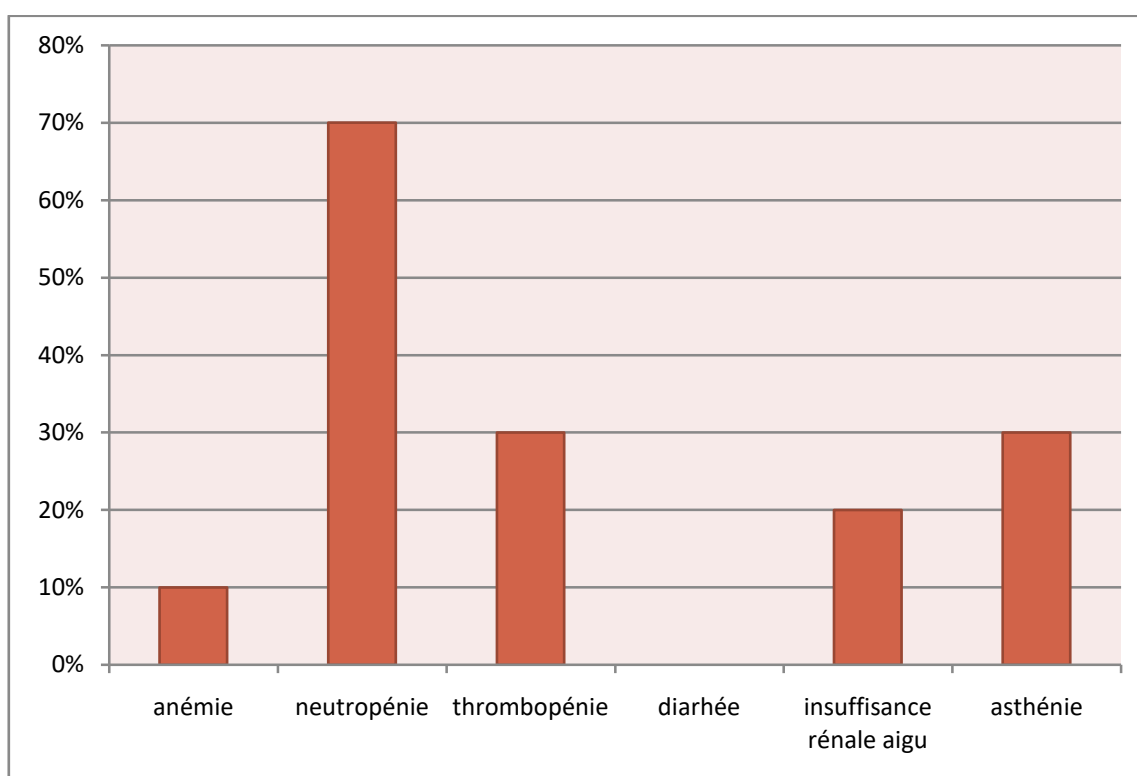


Figure 24 toxicités de la chimiothérapie néoadjuvante

4. Evaluation scannographique de réponse tumorale à la CTN: figure 25

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique et un scanner thoraco-abdominopelvien après les 3 cures de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse tumorale.

4 patients, soit 40% des cas, ont présenté une réponse clinique complète (absence de résidu tumorale sur les images scannographique post chimiothérapie néoadjuvante)

6 patients, soit 60% des cas, ont présenté une réponse clinique partielle (persistance ou diminution de la taille tumorale sur le scanner de contrôle post chimiothérapie néoadjuvante).

Aucun patient n'a présenté de progression tumorale locale, ganglionnaire ou métastatique.

Dans 60% de cas le délai entre la dernière cure de chimiothérapie néoadjuvante et la cystoprostatectomie ne dépassait pas 6 semaines.

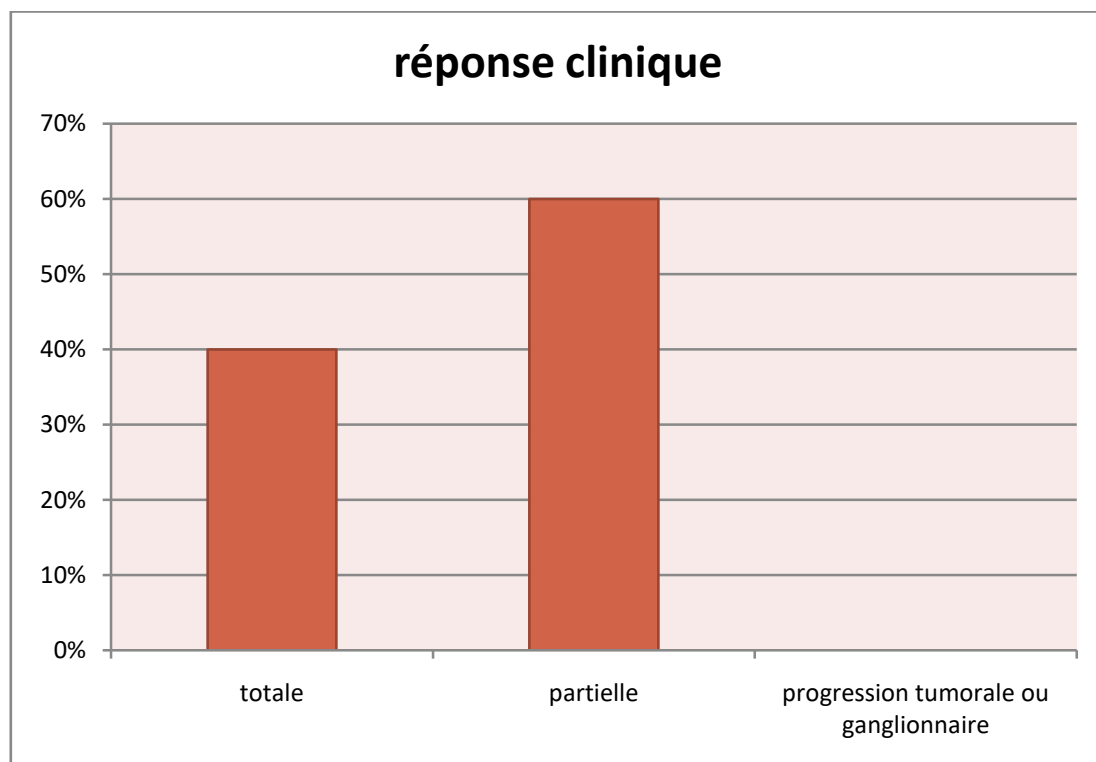


Figure 25.Évaluation scannographique de la réponse tumorale à la CTN

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE DE CYSTECTOMIE

(Réponse histologique avec et sans CNA):(figure 26)

L'analyse de la pièce opératoire de la cystectomie radicale a précisé le stade tumoral dont :

Premier groupe :

- Le stade pT0 a été retrouvé chez 1 patient, soit 10% des cas.
- Le stade pT2 a été retrouvé chez 6 patients, soit 60% des cas.
- Le stade pT3 a été retrouvé chez 3 patients, soit 30% des cas.
- on notait la découverte d'un ADK prostatique chez un seul patient

Cependant on n'a pas trouvé d'envahissement ganglionnaire ou métastatique

Deuxième groupe :

- Le stade pT0 a été retrouvé chez 6 patients, soit 60% des cas.
- Le stade pT2 a été retrouvé chez 1 patient, soit 10% des cas.
- Le stade pT3 a été retrouvé chez 3 patients, soit 30% des cas.
- on notait la découverte d'un ADK prostatique chez deux patients

Cependant on n'a pas trouvé d'envahissement ganglionnaire ou métastatique

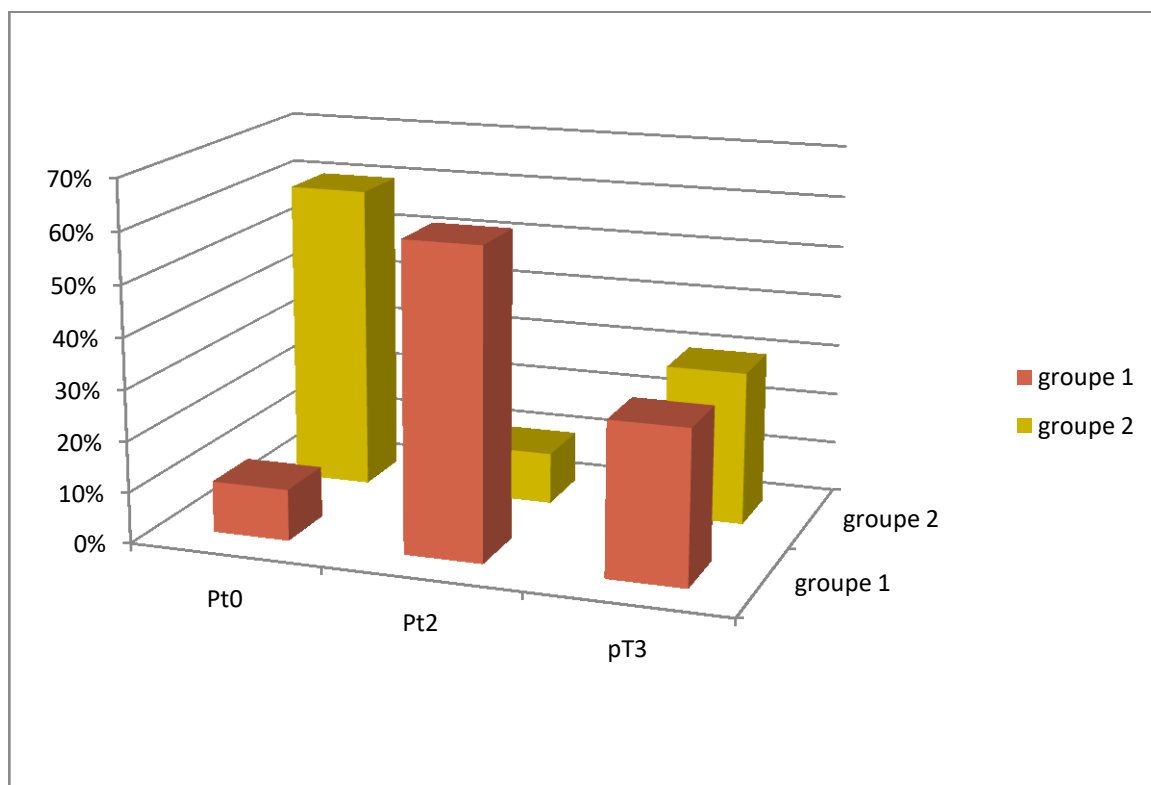


Figure 26. stadification de la tumeur dans la pièce opératoire

VI. COMPLICATIONS(figure 27)

On considère que les complications à court terme surviennent le premier mois après le geste chirurgicale et ceux au long terme surviennent trois mois après le geste chirurgical.

Premier groupe :

Concernant les complications à court terme : trois patients (30%) ont présenté une pyélonéphrite, un patient (10%) a présenté un syndrome occlusif sur bride et un patient a décédé (10%).

Aucun patient n'a présenté d'éventration ni de complication thromboembolique ni lâchage de point de suture avec fistule digestive.

Concernant les complications à long terme : un patient (10%) a présentait une sténose de l'anastomose urétéro-intestinale.

Deuxième groupe :

Concernant les complications à court terme : Un patient à présenté une pyélonéphrite soit (10%)

Concernant les complications à long terme : un patient (10%) a présentait une sténose de l'anastomose urétéro-intestinale et deux patients (20%) ont présenté une pyélonéphrite.

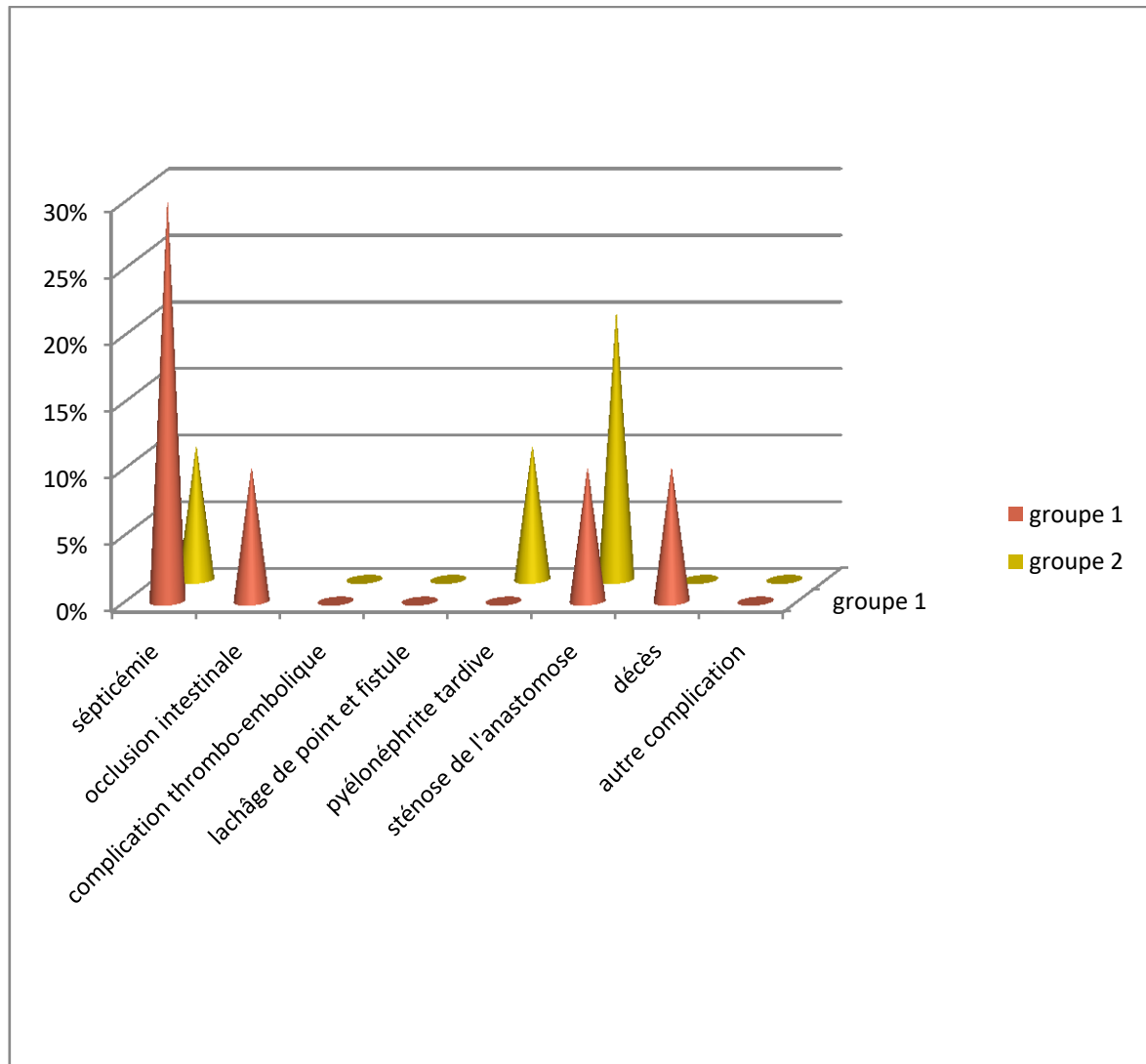


Figure 27. Complication à court terme et à long terme de cystoprostatectomie

VII. ÉVOLUTION ET SUIVI (figure 28)

Une surveillance qui variait entre quatre à vingt quatre mois dans les deux groupes a objectivait :

Premier groupe :

Une surveillance satisfaisante entre 4–12 mois chez deux patients soit 20%.

Une surveillance satisfaisante entre 12–18 mois chez un patient soit 10%.

Une surveillance satisfaisante entre 18–24 mois chez deux patients soit 20%.

Une surveillance satisfaisante de plus de 24 mois chez deux patients soit 20%.

Une récurrence la première année avec comme décision thérapeutique une radio chimiothérapie chez une personne soit 10%.

Un décès au cours de la première année suivant la cystoprostatectomie soit 10%.

Un décès au cours de la deuxième année suivant la cystoprostatectomie soit 10%.

Deuxième groupe :

Une surveillance satisfaisante entre 4–12 mois chez quatre patients soit 40%.

Une surveillance satisfaisante entre 12–18 mois chez un patient soit 10%.

Une surveillance satisfaisante entre 18–24 mois chez deux patients soit 20%.

Une surveillance satisfaisante de plus de 24 mois chez deux patients soit 20%.

Un décès au cours de la première année suivant la cystoprostatectomie soit 10%.

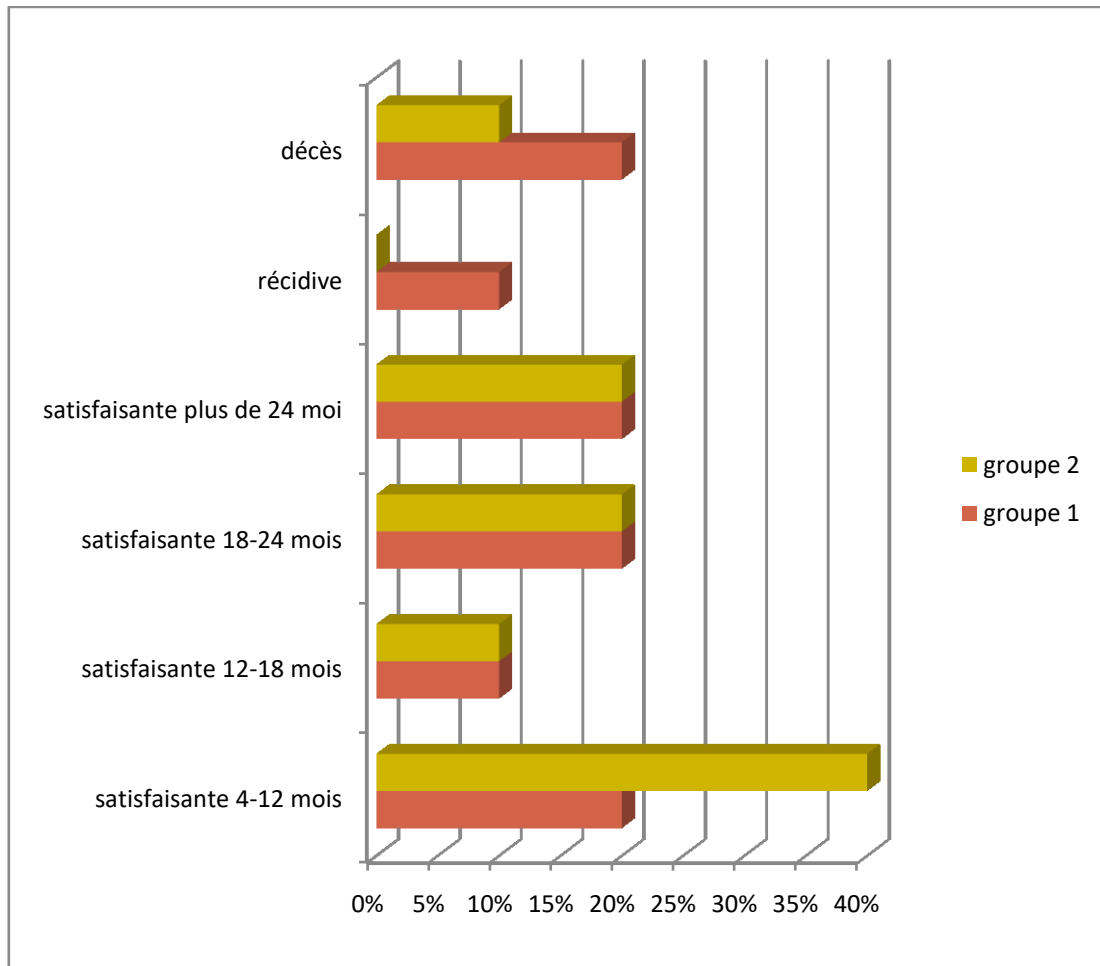


Figure 28.Surveillance et suivi des deux groupes

DISCUSSION

I. ETUDE COMPARATIVE

1. Age : figure 29

En France, L'âge moyen du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme [92].

Selon le registre des cancers de Grand Casablanca, en considérant les deux sexes, les taux spécifiques les plus élevés ont été notés chez les sujets âgés de 75 ans et plus suivis de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans avec respectivement 46,8 et 41,1 pour 100 000 habitants.

Dans notre série, l'âge moyen était de

Dans le premier sous groupe 59.1 ans avec des extrêmes de 40 à 70 ans avec fréquence maximale 50% entre 60 ans à 70 ans.

Dans le deuxième sous groupe 62 ans avec des extrême de 50 ans à 80 ans. Avec une fréquence maximale 60% de 60 ans à 70 ans

L'étude de Benchekroune[93]révélaient un âge moyen de 59 ans et une fréquence maximale entre la 5ème et la 6ème décade.

Contrairement au séries africaines ou Diao et al [94] et Koffi et al [95] rapportant un âge moyen respectivement de 45,5 et 49,9 ans, ce qui pourrait s'expliquer par l'exposition à la bilharziose à un âge plus jeune dans les pays africains. Il est toutefois prudent de signaler que dans ces séries africaines, le type histologique dominant est le carcinome épidermoïde dont la relation de causalité avec l'exposition à l'infestation bilharzienne a été démontrée à plusieurs égards.

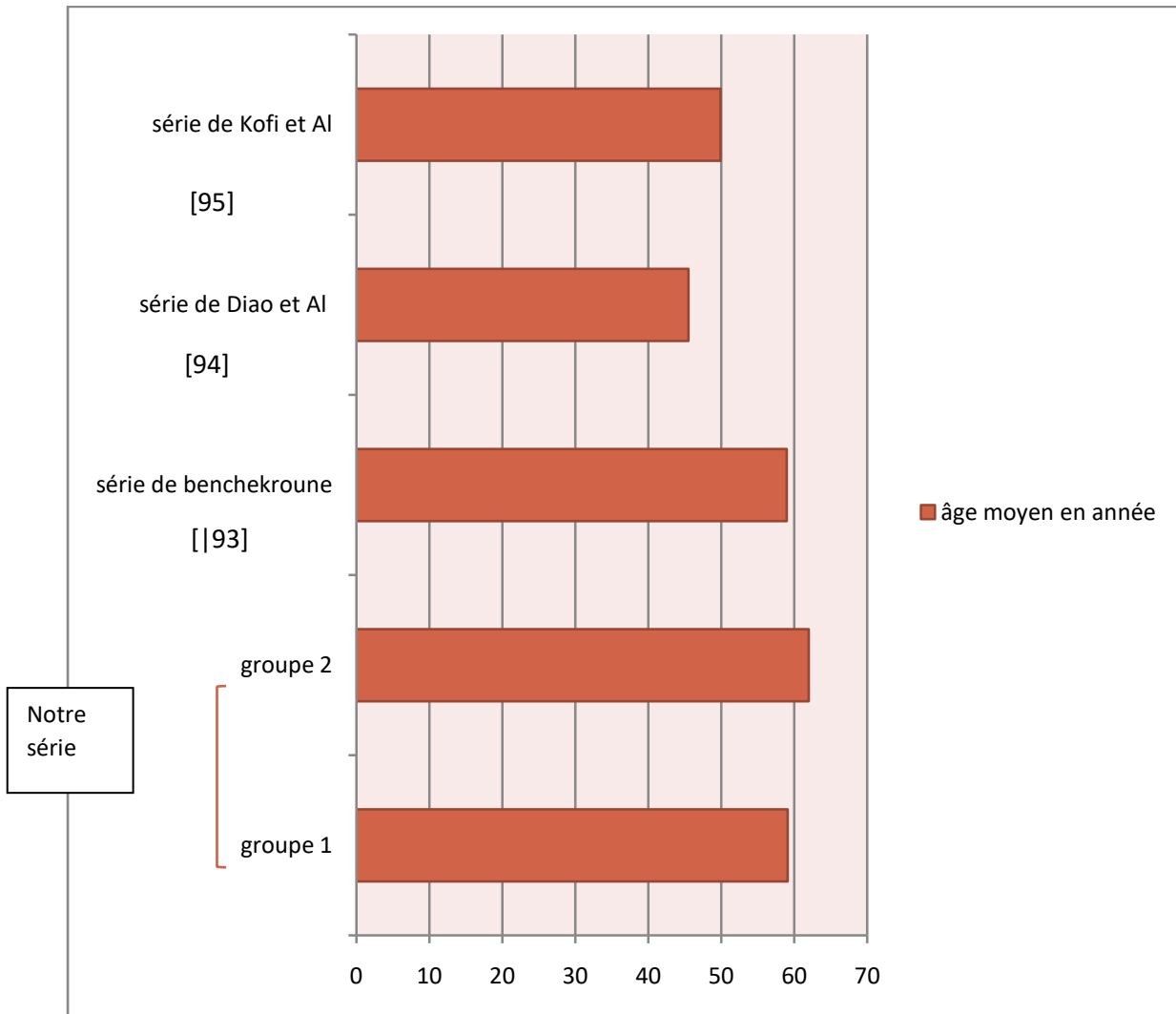


Figure 29 graphique montrant les moyennes d'âge rapporté dans les différentes série en matière de tumeur de vessie

2. Les facteurs de risques

TABAGISME (tableau 4)

Dans la série de EL.MAHFOUDI, auprès de 782 patients atteints de tumeurs de vessie a montré que 62.7% des cas étaient tabagiques . [96].

Dans la série de BELASLA parmi une population de 39 malade 64.1% étaient des tabagiques [97]

Dans la série de F.SAROUKH [99] le tabagisme a été retrouvé chez 14 patients soit 93.3%

Dans la série de Z.BENSADIK [99] le tabagisme a été retrouvé chez 13 patients soit 61.9%

Dans notre série, 100% de nos malades avaient une notion d'intoxication tabagique.

Tableau 4 nombre de tabagique parmi les patients atteint de tumeur de vessie

	Nombre de malades	Nombre de malades tabagique	Pourcentage
Série ELMAHFOUDI[96]	782	490	62.7%
BELASLA Nacer[97]	39	25	64.1%
la série F.SAROUKH [98]	16	14	93.3%
Z.BENSADIK[9 9]	21	13	61.9%
Notre série	20	20	100%

EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

Dans notre série, l'origine professionnelle est retrouvée seulement chez 5 % (travail en station service).

BILHARZIOZ :

Dans notre série, aucune notion de bilharziose n'a été retrouvée.

ATCD D'IRRADIATION :

Dans notre série, pas d'ATCD d'irradiation retrouvée.

FACTEUR GENETIQUE :

Dans notre série, pas de facteur génétique retrouvé.

3. Diagnostic positif

Symptomatologie clinique : (figure 30)

L'hématurie macroscopique, souvent terminale et caillotante, est le signe clinique le plus fréquent.

En réalité, presque tous les patients atteints d'un cancer de la vessie détectable par cystoscopie ont au moins une hématurie microscopique, et elle est retrouvée chez 97.4 % des patients de la série de BELASLA_Nacere.[97]

Dans la série de F.SAROUKH [98] l'hématurie macroscopique est retrouvé dans 15 cas soit 93,3%..

Dans la série de Z.BENSADIK [99] l'hématurie macroscopique est retrouvé dans 20 cas soit 95%.

Dans notre série l'hématurie macroscopique est retrouvé dans 20 cas soit 100%. Environ 30 % des patients présentent des signes d'irritation vésicale.

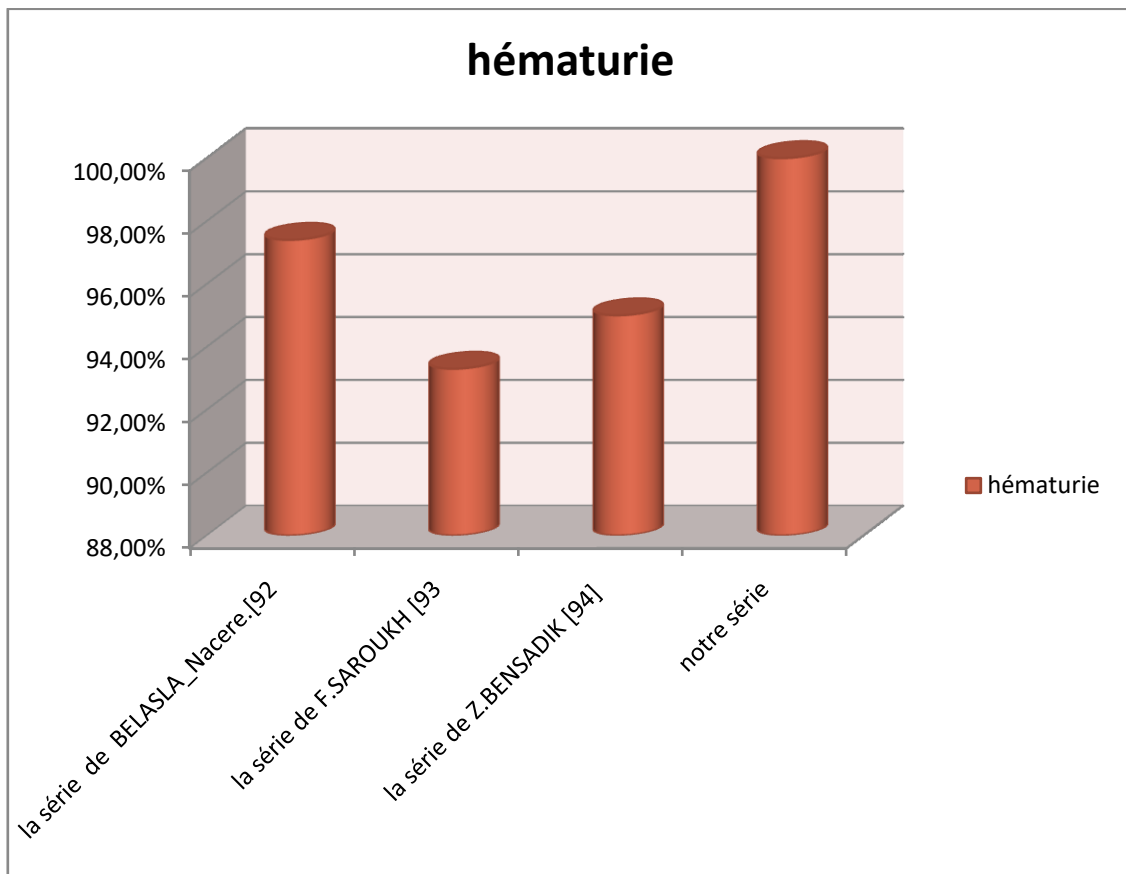


Figure 30: fréquence des signes cliniques lors de tumeur de vessie

Examen clinique :

L'examen clinique de nos patients était sans particularité, qui rend ce paramètre non comparable aux autres études.

Bilan paraclinique :

- Echographie vésico-rénale :

L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen de première intention, réalisé devant une hématurie macroscopique ou une manifestation urologique clinique évocatrice de tumeur vésicale (pollakiurie, impériosité vésicale...). Elle permet la mise en évidence de la tumeur de préciser la taille et le siège et de faire un bilan d'extension locale; elle renseigne sur le parenchyme hépatique et la morphologie rénale (épaisseur du parenchyme rénal, hydronéphrose) .

Dans la série de F.SAROUKH [98] L'échographie vésico-rénale initiale est faite chez tous les patients (100%).

Elle a visualisée la tumeur de vessie chez tous les patients(100%), associée à une urétérohydronéphrose (UHN) chez 6 patients (soit 40%), bilatérale chez 3 patients (soit 20%) et unilatérale chez 3 patients (soit 20%)

Dans la série de Z.BENSADIK [99]L'échographie vésico-rénale initiale est faite chez tous les patients (100%).

Elle a visualisée la tumeur de vessie chez tous les patients (100%), associée à une urétérohydronéphrose dans 52.38% bilatérale dans 33.33%

Dans notre série, l'échographie vésico-rénale est faite chez tous les patients et elle a permis de visualiser la tumeur dans la totalité des cas. Associé à une urétérohydronéphrose chez neuf patient soit 45% des cas bilatérale chez 5 patients soit 25% des cas

Tableau 5 : caractéristiques échographiques des tumeur de vessie dans plusieurs séries

	Le nombre de malade	Le nombre de malade bénéficié d'une échographie	de Détection de Tumeur	UHN associé
Série de F.SAROUKH[97]	16	16	16	40%
Série de Z.Bensadik[98]	21	21	21	52.38%
Notre série	20	20	20	45%

- La cystoscopie + RTUV :

La cystoscopie après un ECBU stérile, constitue l'examen de référence en matière de suspicion de cancer de vessie, et qui permettra de préciser les caractéristiques de la tumeur et de la muqueuse vésicale.

Sa sensibilité est de 93 % et sa spécificité de 99 %

Dans notre série tous les patients ont bénéficié de cystoscopie+RTUV, elle a permis de visualiser la tumeur vésicale dans tous les cas et de faire des biopsies afin d'avoir une étude histologique.

II. CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE

1. La chimio toxicité

Bien qu'elle soit recommandée par la plupart des sociétés d'oncologie médicale ou d'urologie, la CTN est sous-prescrite, principalement en raison de la crainte de retarder l'intervention ou de provoquer une toxicité grave. Les enquêtes de pratique mettent en évidence que dans les centres européens 12% des patients avec une TVIM ont eu une CTN [100]. Des schémas d'administration ont été introduits pour améliorer l'intensité de dose afin de faire progresser le taux de réponse et diminuer les effets toxiques. Une approche plus courte et moins toxique, du M-VAC appelée M-VAC-High Dose est maintenant proposée pour la chimiothérapie néoadjuvante car elle permet de diminuer le temps d'administration et, donc par conséquent, d'éviter de retarder ainsi la cystectomie. En effet, les 6 cycles du M-VAC sont remplacés par seulement 4 cures de M-VAC-HD [101].

La chimiothérapie par M-VAC a produit une toxicité hématologique de grade 3 et 4 de l'OMS chez 48% des patients, des nausées ou des vomissements chez 9% et une toxicité cardiaque chez 3% des patients dans un essai [102].

La toxicité associée au MVAC néoadjuvant a également été rapportée dans l'essai de l'intergroupe SWOG 8710. Aucun décès toxique n'a été rapporté dans cette étude, mais une fièvre neutropénique a été observée chez 4% des patients. La fréquence des complications post cystectomie était similaire dans les 2 bras

	Protocole de chimiothérapie	Toxicité rapporté	décès par chimiothérapie / Nombre total (%)
EORTEC/ MMRC [119]	CMV	hématologique: leucopénie 16%, thrombocytopénie 7% neutropénie fébrile 10%. Altération de la fonction rénale entraînant une diminution de la dose / délai de traitement 26%.	5/491 (1.01%)
SWOG [121]		granulocytopénie 57%, thrombocytopénie 5%, anémie 7% -fièvre 4%. -Troubles gastro-intestinaux de grade 3/4: nausées / vomissements 21%, stomatite 10%, diarrhée / constipation 4%. - rénal moins de 1%, neuropathie 2% + fatigue / léthargie / malaise 3%	0
Notre série	M-VAC	Notamment 70 %, thrombopénie 30% et l'anémie 10%. asthénie 20%, insuffisance rénale aigu 20% diminution /délai de traitement en raison d'une toxicité chez 60%.	0

2. Réponse pT0 sur la pièce de cystectomie avec et sans CTN

2.1 Corrélation entre stade pT0 sur pièce de cystectomie et survie globale :

L'obtention d'un stade pT0 sur l'analyse histologique d'une cystectomie radicale pour une tumeur urothéliale envahissant le muscle 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 urothéliale n'a pas retrouvé de tumeur résiduelle (stade pT0) a fait l'objet de 2 publications majeures récentes.

- La première étude, signée par W. K assouf et al. est publiée en 2007 [103], recensait 120 cas de pT0 parmi une cohorte de 1 104 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. (Tableau6)

La seconde étude, rapportée par D. Tilki et al. [104], a concerné 228 patients parmi 4 430 (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 %

Tableau 6 corrélation entre survie globale et obtention d'un stade pT0 surcystectomie

	Etude de W. K assouf et al [103]	Etude de D. Tilki et al.[104]
Nombre de T0/total	120/11% 64% ayant reçu CNA	228/5,1%
Atteinte métastatique ganglionnaire sur la pièce de curage	6%	7,5%
Récidive / suivi de 43mois	9,2%	10,1%
Décès sur un suivi de 43 moi	7,5%	6,6%
Survie total	84%	87,7%
Survie spécifique	88%	93,1%

D'un point de vue chirurgical, ces études nous enseignent plusieurs points importants.

- ✓ 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, en l'absence d'envahissement métastatique ganglionnaire, est meilleur, mais la rémission complète après l'opération n'est pas garantie, et le même suivi que pour les autres cystectomies reste nécessaire.
- ✓ Le pronostic du cancer de la vessie cT0 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.

Le rationnel de la chimiothérapie néo-adjuvante est principalement soutenu par le bénéfice qu'elle pourrait apporter en termes de survie. Plusieurs méta analyses ont clairement démontré ce bénéfice dans des essais utilisant des combinaisons à base de cisplatine [105, 106]. Pour 4 essais, ce bénéfice en survie était lié à une réponse

histologique sur la pièce opératoire (down staging). Mais, plus précisément, cela pose la question du lien entre l'obtention du pT0 et l'efficacité de la CTN

Plusieurs études ont confirmé l'impact pronostique du pT0 après CTN sur la survie. J.A. Martinez–Pineiro et al. ont retrouvé, chez des patients traités par cisplatine seul, un taux de survie à 6,5 ans de 73 % et 27 %, respectivement pour les populations pT0 et non pT0 [107]. Par la suite, H.B. Grossman et al. ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 85 % chez les patients ayant obtenu un pT0, contre 45 % pour les patients n'ayant pas obtenu de pT0 [108]. (figure 31+tableau 7)

Tableau 7 corrélation entre survie globale et réponse pT0 sur pièce de cystectomie

	H.B. Grossman et al.[108]	J.A.Martinez–Pineiro et al.[107]
Réponse Pt0	Survie de 85% à 5ans	Survie de 73% à 6,5 ans
Réponse non Pt0	Survie de 45% à 5ans	Survie de 27% à 6,5 ans

W. Kassouf et al. ont décrit les caractéristiques épidémiologiques et la survie de 120 patients (11 %) pT0 issus d'une cohorte de 1 104 sujets [103]. Dans cette population, le taux de survie globale à 5 ans était de 84 %, comparable aux données de H.B. Grossman. Soixante–dix–sept patients (64 %) avaient reçu une CTN et, pour 90 % d'entre eux, une combinaison à base de cisplatine. La survie globale à 5 ans était similaire dans la population pT0 ayant reçu une CTN (80 %) et dans la population pT0 n'ayant pas reçu de CTN (90 %) [$p = 0,31$]. (figure 32)

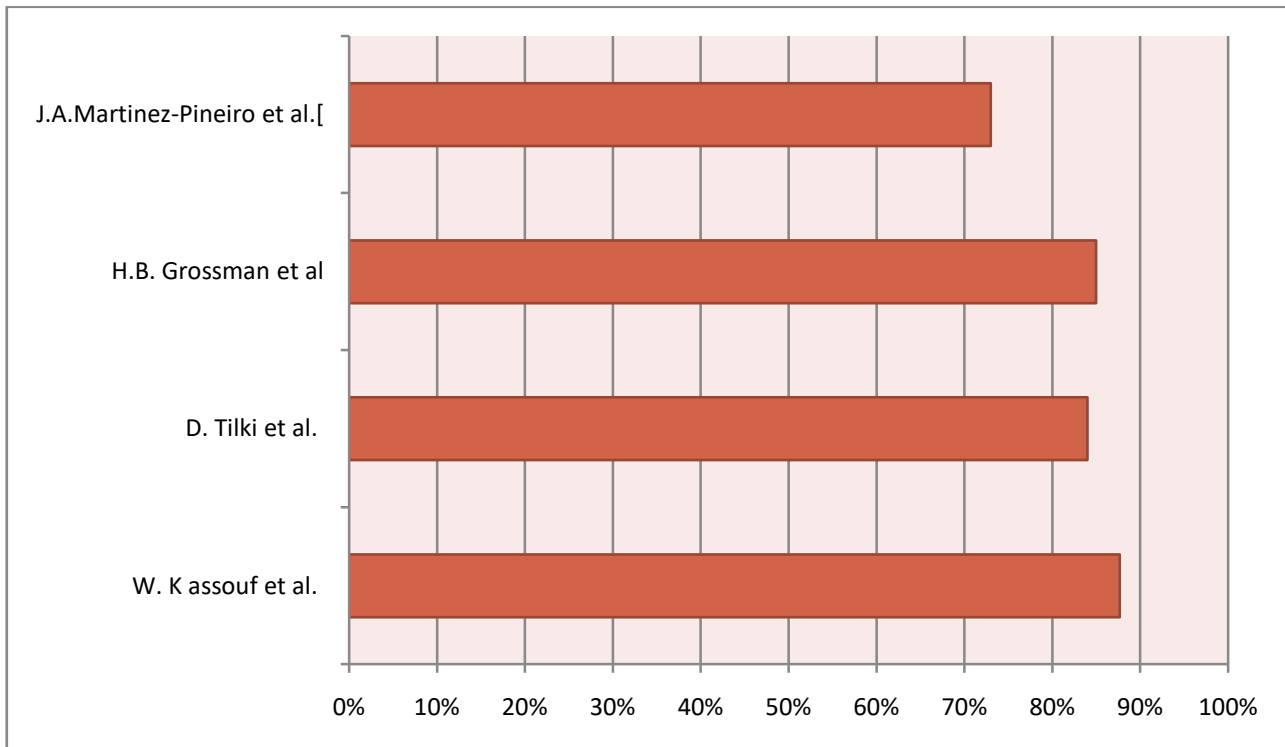


Figure 31 : survie de population PT0 au sein de différentes études

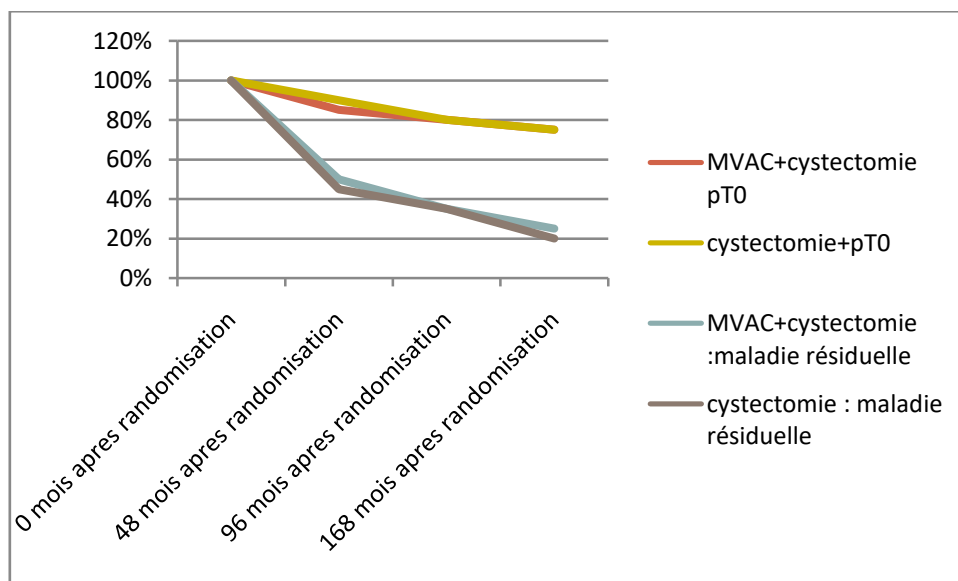


Figure 32. Survie de 4 populations : CTN et pT0 ; cystectomie seule et pT0 ; CTN, pas de pT0 ; cystectomie seule, pas de pT0 [108]

2.2 Obtention d'un stade Pt0 sur pièce de cystectomie avec et sans CTN

La plupart des essais randomisés comparant la CTN à un bras témoin ont retrouvé une proportion plus importante de pT0 dans le bras CTN [104].

H.B. Grossman et al. Ont rapporté un taux de 38 % de pT0 dans le bras MVAC et de 15 % ($p < 0,0001$) dans le bras sans CTN [109]. Ce groupe comprenait 50% des patients qui avaient initialement une maladie en phase T2 et 30% des patients qui avaient initialement une maladie en phase T3 ou T4a. Par contre, 15% des patients du groupe cystectomie étaient pathologiquement indemnes de cancer lors d'une cystectomie. À cinq ans, 85% des patients avec un échantillon chirurgical pT0 étaient vivants

L'essai EORTEC/MMRC [110] un taux de réponse complète plus important au niveau de la tumeur primitive (32,5% vs 12,3 %)

Ces 2 caractéristiques liées au pT0 (facteur pronostique majeur ; plus fréquent après une CTN) soulignent l'importance du pT0 dans l'évaluation précoce de l'efficacité d'une CTN. C'est pourquoi R. Sawhney et al. [111] insistent sur la possibilité d'utiliser le pT0 comme premier critère de jugement principal dans les essais de CNA, plutôt que la survie sans progression ou la survie globale. Cela pourrait permettre d'effectuer des études sur un plus petit nombre de patients en conservant une puissance statistique suffisante.

Le taux de réponse complète pathologique dans l'échantillon de cystectomie (pT0) était de 38% chez les patients traités par M-VAC dans l'essai SWOG. De même, le taux de pT0 dans l'essai EORTC / MRC était de 33% pour les patients qui avaient une chimiothérapie et une chirurgie , contre 12% pour ceux qui avaient un RTUV et une cystectomie sans chimiothérapie.

Plusieurs autres études non randomisées, à un seul bras, 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 [112], les résultats de la chimiothérapie néoadjuvante ont été jugés sur l'examen anatomo-pathologique de la pièce 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%).

Dans notre série la réponse complète sans tumeur pT0 a été de 60 % dans le groupe ayant bénéficié de la CTN contre 10% dans le groupe n'ayant pas bénéficié de la CTN. Malgré que ce chiffre ne soit pas inclus dans l'intervalle précédent, nos résultats rejoignent les résultats de la littérature, et ils ont montré la faisabilité et la tolérance acceptable de la chimiothérapie néoadjuvante. (tableau 8 ; figure 31)

Tableau 8 réponse histologique complète sur pièce de cystoprostatectomie après chimiothérapie néoadjuvante

Auteurs	Traitements	Stade T	Nombre de patients	Réponse complète
Logothetis, 1985 [113]	CISCA+ Cystectomie	T4a	17	42%
Sternberg, 1999 [114]	M-VAC + chirurgie	T2-T4a	87	51%
Scher,1988 [115]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	50	33 %
Farah,1991 [116]	M-VAC + Cystectomie ou RTE	T2-T4a	25	32 %
Notre série	M-VAC + Cystectomie	T2	10	60%

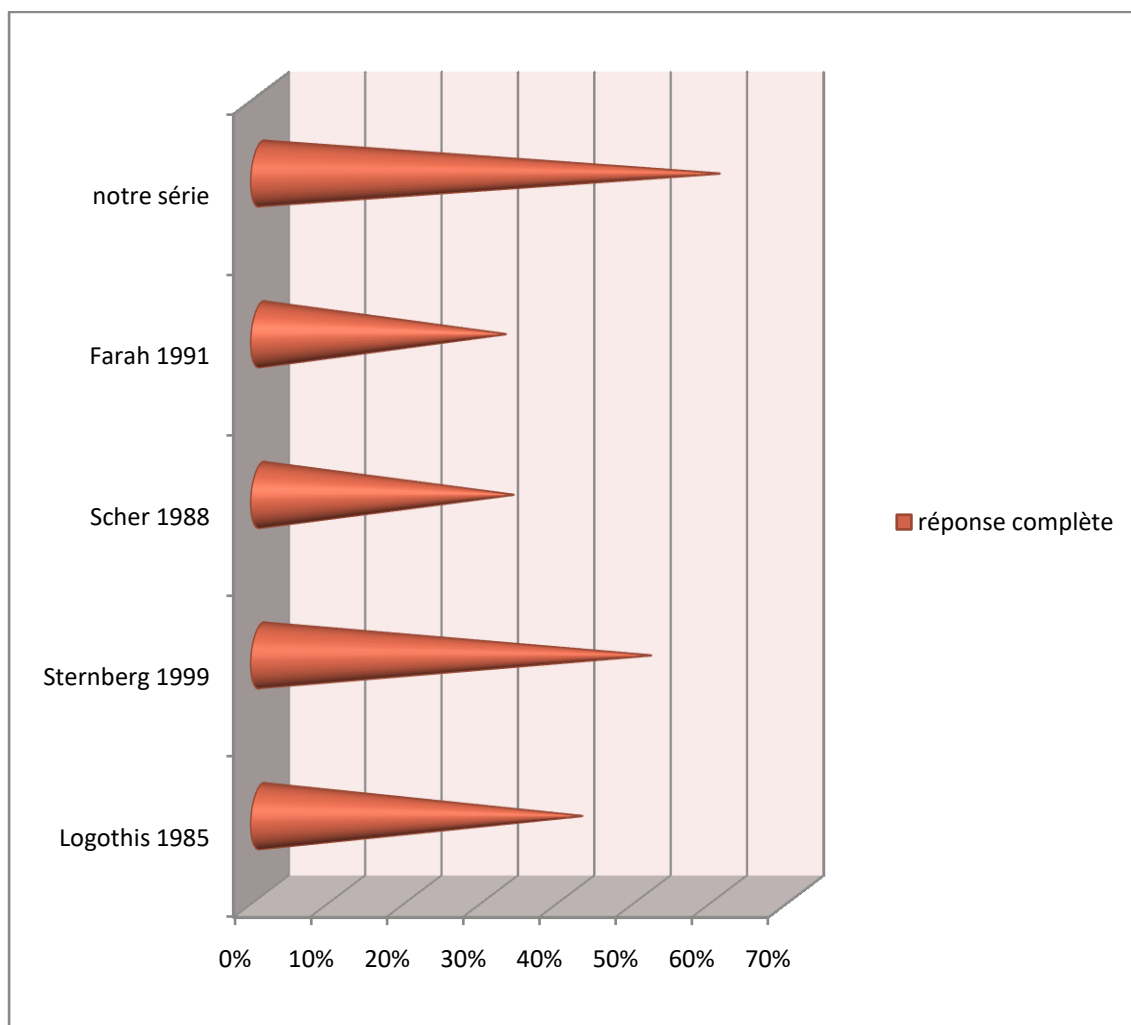


Figure 33: réponse pT0 sur pièce opératoire après CTN

3. Complications à long et à court terme avec et sans CTN (figure 34)

Deux études rétrospectives ont montré que la CTN n'avait pas augmenté la morbidité de la cystectomie. Dans celle de Johnson et al. [117] 78 patients sur 878 avaient eu une CTN (8,9 %). Le taux de complications était de 55,1 %vs 52,1% pour ceux qui n'avaient Pas eu de CTN($p = 0,87$) .

Gandaglia et al. Ont mis en évidence un taux de complications de 72,5 % à 90 jours et de mortalité de 8,2% sur une étude portant sur 416 patients ayant eu une CTN pour TVIM[118] . La CTN n'avait pas augmenté la morbidité, la durée de séjour, le taux de ré-intervention et la mortalité ($p > 0,1$).

L'étude prospective randomisée du SWOG n'avait pas mis en évidence de différence de morbidité significative entre le groupe MVAC puis cystectomie ($n = 124$) et cystectomie seule ($n = 126$) mais ce n'était pas n'était pas l'objectif principal de l'étude.

Dans notre étude le taux de complication était similaire au deux groupe (40% au bras de CTN vs 50% au bras de sans CTN) avec une prédominance des complications précoce au premier groupe et prédominance des complications tardives au deuxième groupe. (figure 31)

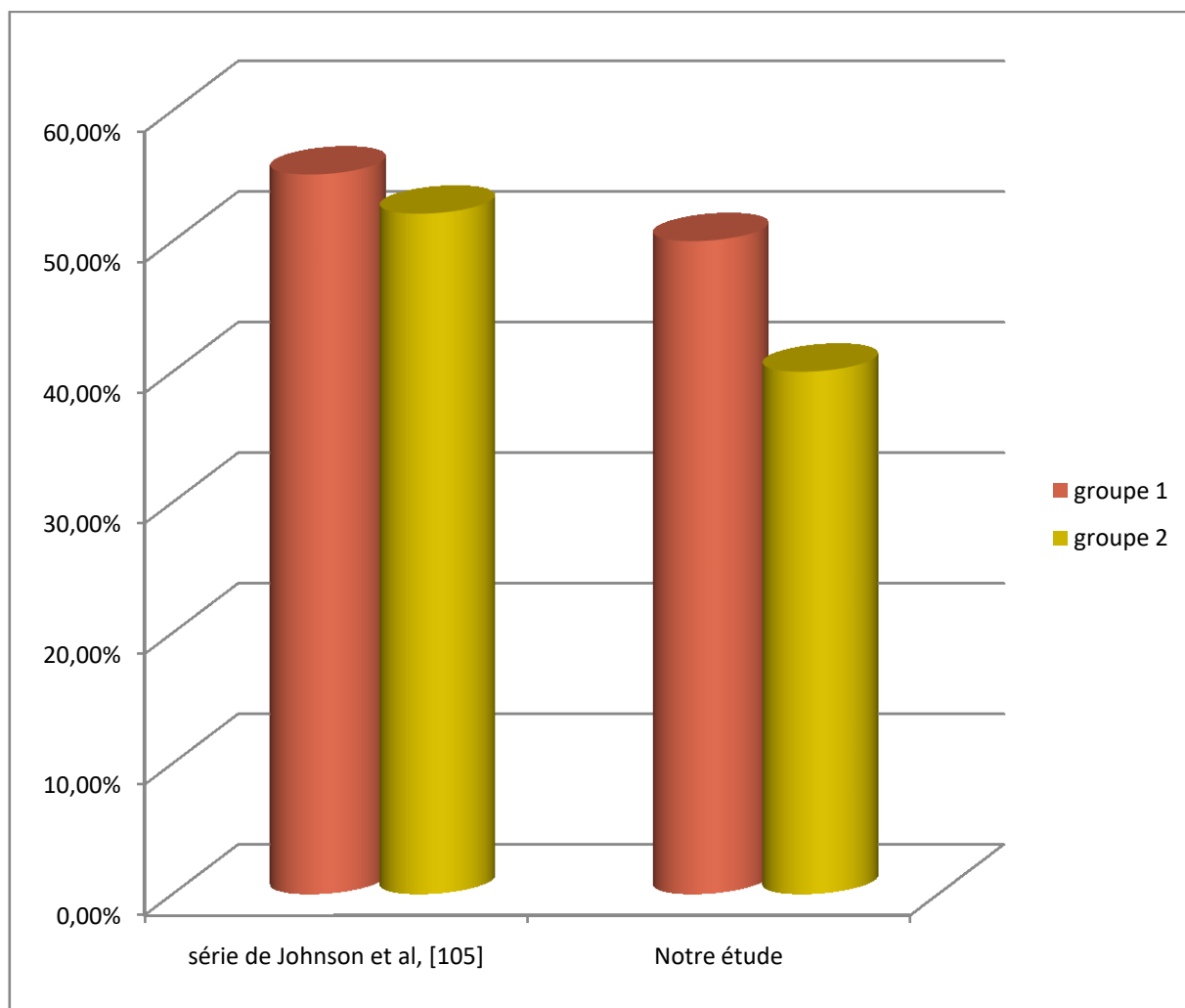


Figure 34.complication et morbidité avec et sans CTN

4. Evolution avec et sans CTN

Plusieurs études prospectives objectivent une amélioration de la survie globale et spécifique ainsi que la réduction du risque de décès au bras de la chimiothérapie néoadjuvante avant réalisation d'une cystectomie.

- le Medical Research Council and European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC/EORTC) en 1999 [119] a mené une étude avec 976 patients de 106 institutions dans 20 pays, présentant des stades T2 grade 3, T3, T4a, N0-NX et Mo. Ainsi, 491 patients ont été randomisés dans le bras CTN (trois cycles de protocole CMV), et 485 dans le bras sans CTN avant le traitement local définitif (cystectomie totale, radiothérapie externe ou radiothérapie péri opératoire suivie d'une cystectomie, selon les pratiques institutionnelles). Un total de 484 patients a eu une cystectomie.

Le résultat de cette étude était en faveur de la CNA

une réduction du risque de décès de 16 % dans le bras CNA ($p=0,037$) se traduisant par une différence absolue de 5,5% (55,5% vs 50%, $p = 0,075$) pour la survie à trois ans.

La survie médiane des patients sous chimiothérapie était de 44 mois versus 37,5 mois pour les patients sans CTN[120]

- l'essai du Southwest Oncology Group (SWOG 8710) En 2003 [121], a comparé l'effet de trois cycles de M-VAC en néoadjuvant préalable à une cystectomie, versus une cystectomie seule un total de 317 patients a été inclus sur 11 ans dans 126 sites dont l'objectif principal était de comparer la survie des patients traités par cystectomie seule avec la survie chez les patients traités par M-VAC suivie d'une cystectomie dans un essai de phase 3

randomisé. Un objectif secondaire était de quantifier l'effet du M-VAC néoadjuvant sur le stade de la tumeur «downstaging tumoral

Grossman et al ont rapporté au nom du SWOG une amélioration de la survie globale, avec une survie médiane de 46 mois versus 77 mois pour le groupe ayant reçu la CTN (3 cycles de MVAC). La différence était significative pour les lésions cT2 (75 mois versus 105 mois, $p=0,05$) mais également cT3/cT4 (24 mois versus 65 mois, $p=0,005$).

Le risque de décès était réduit de 33%.

À cinq ans, 57% des patients du groupe thérapeutique combiné étaient vivants, comparativement à 43% de ceux du groupe cystectomie.

Afin d'améliorer l'interprétation des données d'essais prospectifs randomisés, plusieurs méta-analyses ont été réalisées:

- La grande méta-analyse de 2605 patients de 11 essais randomisés a été publiée en 2004 par l'équipe de Winkvist[122]: La chimiothérapie combinée à base de platine néoadjuvante a été associée à une meilleure survie globale, ce qui équivaut à une diminution relative de 13% du risque de décès et un bénéfice de survie globale absolue de 6,5% (de 50% à 56,5%). L'avantage de survie n'a pas été statistiquement significatif lorsque les essais utilisant le cisplatine seul agent ont été inclus.

En conclusion, cette méta-analyse indique que la chimiothérapie administrée avant la thérapie locale pour le cancer de vessie infiltrant offre un bénéfice de survie global modeste, principalement en raison d'une diminution des métastases à distance. Ainsi que la chimiothérapie combinée était la plus bénéfique, pouvait être administrée en toute sécurité dans les essais cliniques et n'entraînait pas d'effets indésirables attribuables au retard du traitement local.

- Une méta-analyse, publiée en 2005 [123], a évalué les données individuelles de 3005 patients inscrits dans 11 essais contrôlés prospectifs comparant la chimiothérapie néoadjuvante plus le traitement local avec le traitement local seul. L'analyse a révélé un bénéfice significatif de survie associé à la chimiothérapie combinée à base de platine. Ceci équivaut à une amélioration absolue de 5% de la survie à 5 ans.

Le bénéfice absolu global de 5% à 5 ans fournit donc la meilleure estimation de l'effet dans tous les sous-groupes; cependant, l'interprétation clinique de cet avantage peut varier en raison des différents pronostics sous-jacents de ces patients. Par exemple, à 5 ans, la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie de 55% à 60% chez les patients T1-2, de 40% à 45% chez les T3 et de 25% à 30% chez les T4.

Cette méta-analyse fournit la meilleure preuve disponible sur laquelle fonder les décisions de traitement chez les patients atteints d'un cancer infiltrant de la vessie.

La chimiothérapie combinée à base de platine continue de présenter un bénéfice clair et modeste pour la survie et la survie sans maladie.

Tableau 9. survie globale d'une tumeur de vessie traité par cystoprostatectomie avec et sans chimiothérapie néoadjuvante

Séries	Traitements adjuvants	Traitement standards	Nombre de patients	Survie globale	Recul moyen
Nordic (1996)[124]	I, Cisplatine/ Doxorubicine+ Cystectomie	Cystecomie	311	59% vs 51%	60 mois
Bassi, GUONE, (1998)[125]	M-VAC/ Cystectomie	Cystecomie	206	55% vs 54%	60 mois
EORTC/MRC (1999) [119]	CMV+Cystectomie	Cystecomie	976	55% vs 50%	44,4 mois vs 37,5 mois
Nordic 2002)[126]	II,(Cisplatine/ Méthotrexate+ cystectomie	Cystecomie	309	51% vs 42%	63 mois
SWOG8710 Intergroup (2003) [121]	M-VAC/ cystectomie	Cystecomie	317	44,5% vs 39%	77 mois vs 46 mois

- Notre série M-VAC/ Cystecomie 20 90% 15.7
- cystectomie vs 80% mois vs 18.2

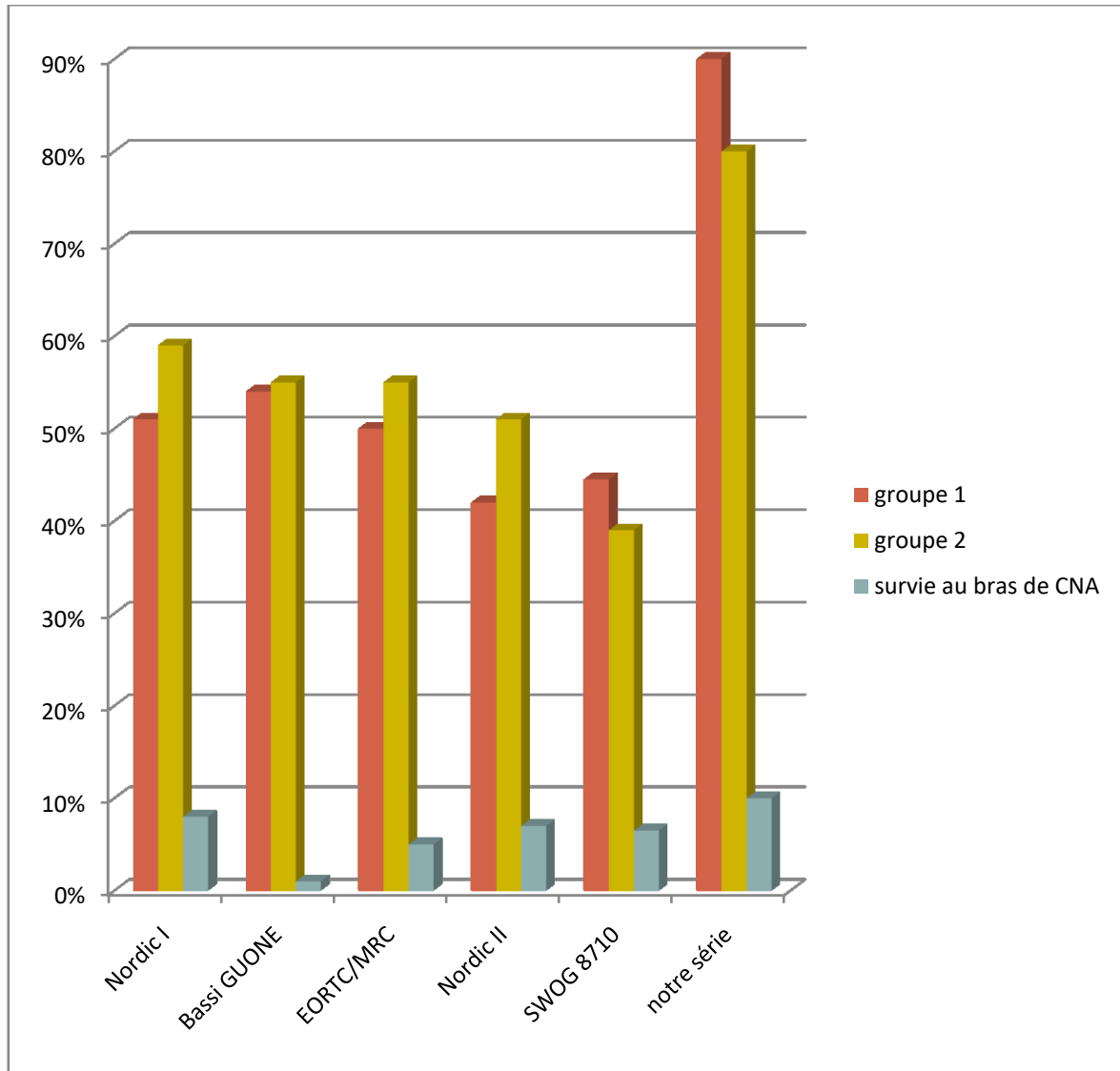


Figure 36 : survie globale de tumeur de vessie traité par cystoprostatectomie avec et sans chimiothérapie néoadjuvante

5. Une attitude différente pour les stades T2

L'indication de la CTN pour les stades T2 demeure l'objet de controverse. Ainsi, le référentiel du MD Anderson Cancer Center réserve la CTN pour les patients à haut risque de rechute (stades \geq T3, envahissement lymphovasculaire, hydronéphrose et/ou histologie défavorable). Cependant, l'essai randomisé du SWOG a démontré un bénéfice statistiquement significatif en faveur de la CTN pour tous les stades supérieurs à T1 [121]. De plus, il existe une grande discordance entre les stadifications clinique et pathologique des TVIM. Plusieurs études ont montré une sous-évaluation dans une proportion comprise entre 43 à 73 % des patients [127]. Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire micrométastatique est observée chez environ 20 % des patients ayant eu une cystectomie avec curage ganglionnaire pour un stade T2 clinique [128,129]. Il n'existe donc pas actuellement d'argument pour avoir une attitude différente vis-à-vis de la CTN en fonction du stade clinique.

CONCLUSION

La tumeur de vessie infiltrant le muscle est une pathologie fréquente représente 30% de l'ensemble des tumeurs de vessie ; les facteurs de risques principaux sont le tabagisme ; l'exposition professionnelle les facteurs génétique ainsi que la Bilharzioz

Le traitement essentiel de cette pathologie est la chirurgie soit la cystoprostatectomie chez l'home et la pelvectomie antérieur chez la femme associé au curage ganglionnaire

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.

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 micro métastases), et diminuer l'extension locorégionale de la tumeur, afin d'augmenter la survie du patient.

Plusieurs études ont montré un bénéfice net de la chimiothérapie néoadjuvante avec un gain de survie de 5 % à 10% à 5ans et une réduction du risque de décès de l'ordre de 16 % .

Malgré les résultats de ces études, l'usage de la CNA demeure limité. Les motifs de réticence incluent la crainte, d'une part, de détériorer l'état préopératoire du patient en raison de la toxicité engendrée par la CNA, d'autre part, de laisser évoluer la maladie, avec au final un retard voire une annulation de l'intervention.

La chirurgie doit être programmée dès le début du traitement à l'issue de la 3^e ou 4^e cure, afin de ne pas différer la cystectomie qui doit être réalisée dans les 3 mois après le diagnostic de tumeur vésicale intramusculaire.

La chimiothérapie néoadjuvante ne modifie pas la difficulté de l'intervention, le type de dérivation (reconstruction ou dérivation incontinente type Briker), et ne majore pas les complications postopératoires.

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 ypT0 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.

Malgré les preuves suggérant que les caractéristiques génétiques et moléculaires peuvent permettre d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie néoadjuvante, ces données ne se sont pas encore traduites en outils cliniquement utiles.

De nombreux efforts ont été et continuent d'être faits pour identifier et valider les bios marqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Cependant, jusqu'à aujourd'hui, le moment optimal de la thérapie néoadjuvante et les médicaments utilisés dans le régime, ainsi que leur dose et le calendrier, sont encore en débat.

Dans notre série, le faible effectif a constitué une entrave au calcul des courbes de survie.

Quoique les résultats puissent sembler intéressants, un échantillon plus large nous permettra à l'avenir de vérifier le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des tumeurs vésicales infiltrants le muscle.

RESUMES

RESUME

Les tumeurs de vessie occupent le septième rang des cancers dans le monde chez l'homme et le deuxième rang des tumeurs de l'appareil urinaire après les tumeurs prostatiques.

Le traitement dépend de l'envahissement du muscle par la tumeur et porte principalement sur la cystoprostatectomie, associé ou non à une chimio-radiothérapie.

La chimiothérapie néo adjuvante a pour objectif rationnel d'éradiquer les micros métastases et d'éviter l'implantation des cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie ; mais deux questions se posent :

Le temps nécessaire à la chimiothérapie retardera-t-il la prise en charge chirurgicale ?

Les conséquences néfastes de la chimiothérapie néoadjuvante sur l'état générale la rendra-t-elle plus morbide ?

L'objectif de notre étude est de comparer entre cystoprostatectomie radicale pour les tumeurs de vessie infiltrant le muscle pT2 haut grade avec et sans chimiothérapie néo adjuvante.

Notre expérience est rapporté au travers d'une étude rétrospective comparative comportant 20 cas de patient ayant bénéficié d'une cystoprostatectomie pour tumeurs de vessie pT2N0M0 au service d'urologie de CHU Hassan 2^{es} de 2016 à 2018 , l'âge moyen était 65ans dont 2 groupes ont été comparé le premier au nombre de 10 malades ayant bénéficié d'une cystoprostatectomie sans chimiothérapie néoadjuvante ;le deuxième au nombre de 10 malades ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une cystoprostatectomie

Le résultat de notre étude était comme suit :

Le premier groupe :

L'âge moyen était de 59.1 ans avec des extrêmes de 40 à 70 ans.

Tous les patients ont bénéficié dans un deuxième temps de cystoprostatectomie. 50% patients ont présenté des complications postopératoires dont il s'agissait dans 40 % de cas de complications précoces 10% de complications tardives ; 20% de décès, 10% de réponse Pt0 ? 80% de survie globale.

Le deuxième groupe :

L'âge moyen était de 62 ans avec des extrêmes de 50 ans à 80 ans.

Tous les patients ont bénéficié de cystoprostatectomie, La toxicité de la chimiothérapie néoadjuvante la plus fréquente est la toxicité hématologique notamment la neutropénie dans 70% des cas, thrombopénie 30% des cas et l'anémie 10% des cas insuffisance rénale aiguë chez 20% des cas. Cependant aucune toxicité cardiaque n'a été retrouvée. La chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été arrêtée en raison d'une toxicité chez aucun patient.

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique et un scanner thoraco-abdominopelvien après les 3 cures de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse tumorale : 60% des cas ont présenté une réponse clinique complète, 40% des cas ont présenté une réponse clinique partielle. Aucun patient n'a été présenté une progression tumorale local, ganglionnaire ou métastatique.

Le délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante chez nos patients a été entre 2 et 4 mois, avec 60% avant 3 mois.

40% ont présenté une complication postopératoire dont 10% de complications précoces 30% de complications tardives et 10 % de décès ; 60% de réponse Pt0 ; 90% de survie globale.

Notre étude a conclu que la chimiothérapie en néo adjuvant améliore la survie et la réponse au traitement chirurgicale sous réserve d'une période limitée et de la nécessité d'études prospectives plus poussées

ABSTRACT

Bladder tumors are the 7th in the classification of cancers in the world for men and the second in the tumors of urinary system after prostatic tumor

Treatment depends on how spread is the tumor with cystoprostatectomical approach with or without radiotherapy

The objective of chemotherapy neoadjuvant is to radiate the micrometastases avoid the implantation of the circulating tumoral cells during surgery ;yet questions come up :

Will the necessary timing delay the time of surgery ?

Will the destructive consequences of the neoadjuvant chemotherapy make it more unreachable on the general state ?

Our study objective is to compare between cystoprostatectomy for urinary bladder tumors infiltrating muscle Pt2 high grade with or without chemotherapy neoadjuvant

Our experiment is the result of a retrospective comparative 20 case study of patient having benefited of a cystoprostatectomy of a bladder pt2 tumors at the urologie service in CHU hassane 2 FES from 2016 to 2018.

We compared two groups :

The first with 10 patients who benefited from a cystoprostatectomy without neoadjuvant chemotherapy.; the second with 10 patients who received a neoadjuvant chemotherapy followed by cystoprostatectomie .

The results of our study was as follows :

The first groupe :50% had post surgery complication ;40% of early complications and 10% of late complications. 20% of death ;80% of global survival in 2 years.

The second groupe :40% had post surgery complications ; 10% of early complications and 30% of late complications .10% of death and 90% of global survival in 2 years.

Our study has come to a conclusion : the neoadjuvent chemotherapy improve the survival , and respond to surgery treatment under respect of limited periode and more necessary prospective studies

الملخص

يحتل سرطان المثانة المرتبة السابعة والثالثة بعد سرطان البروستات أما طريقة علاجه فحسب وضعية السرطان داخل عظمة المثانة فإن كان كذلك فيجب استئصال المثانة والبروستات مع علاج كيميائي أو بدونه، العلاج الكيميائي قبل الجراحة النظامية يهدف إلى القضاء على الخلايا السرطانية التي تحتل العقد اللمفاوية ويساعد على عدم انتشارها في الحركة الدموية أثناء العملية الجراحية.

ولكن يبقى هنالك تساؤل مطروح وهو هل التأثيرات الجانبية لهذا العلاج تلعب دورا خطيرا على الصحة العامة للمريض.

وهل الوقت المخصص لذا العلاج لا ينعكس سلبا على المريض بتأخير العملية الجراحية.

إن الهدف من دراستنا هو الإجابة عن هذه الأسئلة وذلك من خلال المقارنة بين الحالة الصحية للمرضى المعالجين بالجراحة فقط والمعالجين بالجراحة مع العلاج الكيميائي.

اعتمدت دراستنا على دراسة رجعية تتعلق ب 20 مصابا بسرطان المثانة استفادوا من الجراحة لاستئصالها

بجراح جراحة المسالك البولية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بمعدل عمر يناهز 65 سنة والجدير بالذكر أن

هذا العدد من المصابين يضم مجموعتين: المجموعة الأولى تضم 10 أشخاص عولجوا بالجراحة فقط، والمجموعة

الثانية تضم 10 أشخاص عولجوا بالجراحة مع العلاج الكيميائي.

نتائج:

المجموعة الأولى 40% عانوا من تعقيدات مبكرة ما بعد العملية، 10% عانوا من تعقيدات متأخرة ما بعد

العملية 20% توفوا.

المجموعة الثانية 10% عانوا من تعقيدات ملكرة ما بعد العملية 30% عانوا من تعقيدات متأخرة ما بعد

العملية 10% توفوا.

وقد خلصت الدراسة إلى أن العلاج الكيميائي قبل الجراحة النظامية يتيح فرصة أكبر للبقاء على قيد الحياة

كما يحسن الاستجابة للعلاج الجراحي، ويجب أن يأخذ بعين الاعتبار قصر مدة الدراسة مع لزوم القيام بدراسات

مستقبلية بهذا المجال.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. TANGARA S.
Etude des tumeurs de vessie au service d'urologie du CHU Gabriel Touré. Thèse de médecine, Bamako 2008 P.84 N°143
- [2]. CAMEY M. et LEDUC A.
Reins et voies urinaires normaux, embryologie, cahier intégré de Médecine Masson N°65, 1980
- [3]. BENOIT G. Anatomie et voies d'abord chirurgicales de la vessie.41–160 EMC techniques chirurgicales, pp 41–160 2004.
- [4]. H., Netter Frank M.D. Perlviz et périnée Atlas d'anatomie humaine, 2eme édition, 1997, p : 333–379.
- [5]. CAMEY M. et LEDUC A.
Reins et voies urinaires normaux, embryologie, cahier intégré de Médecine Masson N°65, 1980
- [6]. [.http://slideplayer.fr/slide/516752](http://slideplayer.fr/slide/516752)
- [7]. <http://slideplayer.fr/slide/516752>
- [8]. http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_011/co/document.pdf
- [9]. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/2014_Group_Project_2
- [10]. <https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/PU/2014/v24i15/S1166708714001948/main.pdf>
- [11]. [.http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_011/co/document.pdf](http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_011/co/document.pdf)
- [12]. PARKIN D. M., PISANI P., et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer, 1999, 80 (6): 827–41.

- [13]. 1 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.
- [14]. Etude des tumeurs de la vessie au Service d'urologie de l'Hôpital du Point G Thèse de médecine Bamako 1997 M10.
- [15]. 1 Etude des tumeurs de la vessie au Service d'urologie du CHU du Point G, à propos de 69 cas Thèse de médecine Bamako 2004.
- [16]. 1 Etude du cancer de vessie au Service d'urologie de l'Hôpital du Point G
- [17]. Registre des cancers du grand Casablanca (RCRGC 2008–2012/ Edition 2016).
- [18]. Le cancer au Maroc : épidémiologie descriptive.
- [19]. Kiriluk K.J, Prasad S.M, Phil M, Patel A.R, Steinberg G.D, Smith N.D. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 30 (2012) 199–211.
- [20]. 1 Freedman ND , Silverman DT, Hollenbeck AR, et al . Association between smoking and risk of bladder cancer among and women. *JAMA* 2011;306: 737 –45.
- [21]. rennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill V, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case–control studies. *Intj Cancer* 2000;86:289
- [22]. Colombel M, Soloway M, Akaza H, Bohle A, Palou J, Buckley R, et al. Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder cancer. *European urology supplements* 7 (2008) 618–626.
- [23]. 1 Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K , Mosoiu C, et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors Letašiová et al. *Environmental Health* 2012, 11(Suppl 1):S11.

- [24]. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer : epidemiology , diagnosis , and management . *Cancer Pract* 2002 Nov–Dec;10 (6):311 – 22
- [25]. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61:1–241.
- [26]. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; 218 :79–84
- [27]. El-Mawla NG, El-Bolkainy MN, Khaled HM. Bladder cancer in Africa: update. *Semin Oncol.* 2001;28 (2):174–178.
- [28]. Mungadi IA, Malami SA. Urinary bladder cancer and schistosomiasis in North–Western Nigeria. *West Afr J Med.* 2007;26 (3):226–229.
- [29]. Kitinya JNLP, Eshleman LJ, Paljärvi L, Tanaka K. The incidence of squamous and transitional cell carcinomas of the urinary bladder in northern Tanzania in areas of high and low levels of endemic Schistosoma haematobium infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80 (6):935–939.
- [30]. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2007;19 (2):158–162.
- [31]. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer . *J Urol* . 2005;174 (1): 107 – 110
- [32]. Nieder A.M, et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol,* 2008.180:2005.

- [33]. Zelefsky MJ , Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, et al . Incidence of secondary cancer development after high dose intensity modulated radiotherapy and image guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer .*Int J Radiat Oncol Biol Phys* .2012 Jul 1 ;83(3):953–9
- [34]. Murta–Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, Garcia–Closas M, Rothman N, Tardon A, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low–penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1595–600.
- [35]. Kiemenev LA, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Wu X. Genome–wide association studies in bladder cancer: first results and potential relevance. *Curr Opin Urol* 2009;19:540–6.
- [36]. Rossi D. Coulange: Epidémiologie et diagnostic des tumeurs de vessie. *La Revue du Praticien*, 1997, 47, pp. 369–373
- [37]. Rischmann P: Diagnostic des tumeurs de la vessie. *Les revues du praticien* 2002, 52 : 32–35.
- [38]. K., Amil T., Ameer A.: place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie. *Médecine du Maghreb* 2001 (N° 86).
- [39]. KORAITIM M, KAMAL B, METWALLI N, ZAKY Y. Transurethral ultrasonographic assessment of bladder carcinoma : its value and limitation. *J Urol*. 1995 , 154, 375 – 378.
- [40]. YAMAN O, BALTACI S, ARIKAN N, YILMAZ E, GOGUS O. Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumour: comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. *Br J Urol*. 1996, 78, 197–200

- [41]. HORIUCHI K, TSUBOI N, MATSUZAWA I, KIMURA G, YOSHIDA K. High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000, 56, 404 – 407 .
- [42]. KORAITIM M, KAMAL B, METWALLI N, ZAKY Y. Transurethral ultrasonographic assessment of bladder carcinoma : its value and limitation. *J Urol.* 1995 , 154, 375 – 378.
- [43]. Deffin P., Fortunato R, Mellinz P., Lippo H. Intravenous urography: important adjuvant for diagnosis of bladder tumor. *Br. J. Urol.* 1984: 502–505.
- [44]. D- MALONE PR, WESTON-UNDERWOOD J, ARON PM, WILKINSON KW, JOSEPH AE, RIDDLE PR. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol.* 1986, 58, 520 – 522
- [45]. D- MALONE PR, WESTON-UNDERWOOD J, ARON PM, WILKINSON KW, JOSEPH AE, RIDDLE PR. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol.* 1986, 58, 520 – 522
- [46]. Manzon, Fernandez]. M., Garcia Jalon Rodriguez: utility of computerized tomography in determining the extent of infiltrating bladder tumors. *Eur. Urol.* 2003; 56(2): 133–138.
- [47]. Institut national du cancer. : Guide – Affection de longue durée. Cancer de la vessie Mai 2010
- [48]. 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.
- [49]. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:98–108

- [50]. Epstein J.I., et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J SurgPathol* 1998;22:1435.
- [51]. Sauter G, Eble J.N, et al, Tumours of the urinary system: non-invasive urothelialneoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARCC Press: Lyon 2004.
- [52]. SALO JO, KIVISAARI L, LETHONEN T. CT in determining the depth of infiltration of bladder tumors. *UrolRadiol*. 1985, 7, 88 – 93.
- [53]. De f iN . P., FortumatoR.MellinzP., lippoH.zIntraveinuous urography: imprtant adjuvant for diagnosis of lbladdertumor. *Br.J. Urol*. 1984: 502–505.
- [54]. MALONE PR, WESTON–UNDERWOOD J, ARON PM, WILKINSON KW, JOSEPH AE, RIDDLE PR. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol*. 1986, 58, 520 – 522
- [55]. OLDBRING J, GLIFBERG I, MIKULOWSKI P, HELLSTEN S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk 58. ROY C, MERRAN S. Imagerie et pathologie tumorale de la vessie. *J Radiol*. 2002, 83, 843–859
- [56]. F– VINNICOMBE SJ, NORMAN AR, NICOLSON V, HUSBAND JE. Normal pelvic lymph nodes : evaluation with CT after bipedal lymphography. *Radiology*. 1995, 196, 349 – 355.
- [57]. Brierley JD, et al, TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer.8th edn.2017,Oxford
- [58]. Brierley JD, et al, TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer.8th edn.2017,Oxford

- [59]. Damiano R, Lorenzo GD, Cantiello F, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol*.2007;52(3):648
- [60]. Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int*.2010;105 (4):468
- [61]. Bouchot O, Zerbib M. Chemotherapy of locally advanced T4 and metastatic N+, M+ bladder tumors. *ProgUrol* 2002;12:969—82.
- [62]. Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *ClinCancer Res* 2006;12:139—43
- [63]. 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
- [64]. Abol-Enein H. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*, 2003.361:1927.
- [65]. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-58.
- [66]. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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 ClinOncol* 2005;23:4602-8.

- [67]. Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for néoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. A retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-7.
- [68]. Zaid HB, Patel SG, Stimson CJ, Resnick MJ, Cookson MS, Barocas DA, Chang SS. Trends in the utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: results from the National Cancer Database. *Urology*. 2014 Jan;83(1):75-80.
- [69]. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *EurUrol*2005;48:202-6.
- [70]. Amsallem P. & Andrieu-Guitrancourt J. « Étude expérimentale de l'ototoxicité du cisplatinum » *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 1985;102(5):365-372.
- [71]. YAGODA A. Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer* 1987;60(3 Suppl):574-585.
- [72]. el-Sharkawi AM, Morgan WD, Cobbold S, et al. (1986) Unexpected mobilisation of lead during cisplatin chemotherapy. *Lancet*. ;2:249-50
- [73]. Krajewski K.M, Fougeray R, Bellmunt J, Pons F, Schutz F.A, Rosenberg J.E, and al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. *Eur J Cancer* 2012;48 (10):1495 -1502.
- [74]. HARKER WG, MEYERS FJ, FREIHA F, PALMER JM, SHORTLIFFE LD, HANNIGAN JF, MCWHIRTER KM, TORTI FM.

- [75]. Rôle de la chimiothérapie dans le cancer de la vessie The role of chemotherapy in bladder cancer G. Fiarda,*^{a,c} , J. Pavillet ^b ^a Service d'urologie et de la transplantation rénale, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble cedex 09, France ^b Service d'oncologie médicale, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble cedex 09, France ^c Laboratoire TIMC-IMAG, CNRS, université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France Disponible sur Internet le 21 juillet 2015 p.910
- [76]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022148>
- [77]. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JR. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol 2003;170:1085-7.
- [78]. 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.
- [79]. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebet T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. EurUrol 2014;65:778-92.
- [80]. 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
- [81]. 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. ProgUrol 2012;22:380-87

- [82]. http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_2655_en
- [83]. 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. *ProgUrol* 2012;22:380-87
- [84]. <http://www.revuedesante.com/Article/tumeurs-de-la-vessie-329.html>
- [85]. 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. .
- [86]. 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 urothelial carcinoma of the bladder. *EurUrol* 2012;62:662-70
- [87]. 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. [
- [88]. 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. *ClinNutr* 2013;32:879-87.
- [89]. 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. *EurUrol* 2016;69:389-92. [

- [90]. 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. *EurUrol*2014;66:265–721 A. Bouchet, J. Cuilleret. Anatomie topographique descriptive
- [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. *UrolOncol*2009;27:466–72.
- [92]. Irani J. Epidémiologie du cancer de vessie. *Progrès en Urologie* (2003), 13, 1207–1208 EMC, 1993, 25–372–A–IO, 14p.
- [93]. Benchekroun, H.A. El Alj *_✉, H. Essayegh, A. Iken, Y. Nouini, A. Lachkar, L. Benslimane, Z. Belahnech, M. Marzouk, M. Faik*Auteur correspondant. Appartement 65, 27, rue Patrice–Lumumba, Rabat, Maroc.
- [94]. Diao B, Amath T, Fall B, Fall P.A , Dieme M.J, Steevy N.N, et al Les . cancers de vessie au Sénégal Particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques. *Progrès en urologie* (2008),18, 445–448.
- [95]. Koffi A ,Kodjo T, Tchou D, Abdel–Kadre M.A, Gado N.K. Tumeurs de la vessie au Togo: aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de36 cas observés au CHU de Lomé. *Annales de pathologie* (2010)30,68–69.
- [96]. A. ELMAHFOUDI, I. SARF* *Service d'urologie. Hôpital IbnTofail. CHU Mohammed VI Marrakech Le profil épidémiologique des tumeurs de la vessie dans la région de Marrakech
- [97]. dr BELASLA Nacer chu tizi–ouzou: CYSTECTOMIES DANS LES TUMEURS DE VESSIE LOCALEMENT AVANCEES 2014

- [98]. La chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des tumeurs de vessie infiltrant le muscle THESE PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/03 /2018 PAR Mlle. Fatimaezzahra SAROUKH Née Le 09 Avril 1992 à MARRAKECH p.42
- [99]. tumeurs de vessie traitées par cystectomie Année universitaire 2016/2017 Présenté par : BenseddikZakaria Encadré par : Dr KaziTani Nassim Bibalalalla chef de service d'urologie p.72
- [100]. Burger M, Mulders P, Witjes W. Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. *EurUrol* 2012;61:1070—1
- [101]. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J ClinOncol* 2001;19:2638—46.
- [102]. Bassi, P., Pappagallo, G. L., Sperandio, P., Monfardini, S., Pagano, F., Cosciani, S. et al: Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial. *J Urol*, suppl, 161:264, abstract 1021, 1999.
- [103]. 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. *EurUrol*2007;52:769

- [104]. 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.
- [105]. Winquist E, Kirchner TS, Segal R et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidencebased Care Practice Guidelines Initiative. *J Urol* 2004;171:561–9.
- [106]. Vale CL ; Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *EurUrol* 2005; 48:202–6.
- [107]. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F. Neoadjuvantcisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153:964–73.
- [108]. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66.
- [109]. Hotston M, Patel S, Sohail M et al. What is the significance of pT0 at cystectomy? *SurgOncol* 2006;15:65.
- [110]. Hotston M, Patel S, Sohail M et al. What is the significance of pT0 at cystectomy? *SurgOncol* 2006;15:65.

- [111]. Sawhney R, Bourgeois D, Chaudhary UB. Neo–adjuvant chemotherapy for muscle–invasive bladder cancer: a look ahead. *Ann Oncol* 2006;17(9):1360–9.
- [112]. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. (2006) 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* 42: 50–4
- [113]. Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden S, Dexeus FH, Swanson DA, Johnson DE, Von Eschenbach AC. Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastases. *J Urol* 1985;134(3):460–464.
- [114]. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Marini L, Van Rijn A, Carli PD, Glannarelli D, Platania A, Rossetti A. Neoadjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Oncol* 1999;10(11):1301–1305.
- [115]. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Morse mj, Sogani PC, Watson RC, Reuter V, Whitmore WF. Neoadjuvant M–VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139 (3):470–474.
- [116]. Farah R, Chodak GW, Vogelzang NJ, Awan AM, Quiet CA, Moormeier J, Schoenberg H, Weichselbaum RR. Curative radiotherapy following chemotherapy for invasive bladder carcinoma (a preliminary report). *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1991;20(3):413–417.

- [117]. Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wal- Len EM, Pruthi RS, Et al. Neoadjuvant Chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of Perioperative morbidity: Neoadjuvant Chemotherapy utilization and per- ioperative morbidity. *BJU International* 2014;114:221—8,
- [118]. ROY C, TUCHMANN C, GUTH S, SAUSSINE C. Pathologies de la vessie : performances et limites des méthodes d'imagerie. *J Radiol.* 2000, 81, 1099– 1111.
- [119]. International collaboration of trialists. Neoadjuvantcisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscleinvasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:533—40.
- [120]. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvantcisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J ClinOncol* 2011;29:2171—7.
- [121]. 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 EFFACE MEME QUE 103
- [122]. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta- analysis. *J Urol* 2004;171:561–9.
- [123]. Abol-Enein H. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*, 2003.361:1927

- [124]. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R. Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and néoadjuvant chemotherapy. Nordic Cystectomy Trial I. The nordic cooperative bladder cancer study group. J Urol 1996;155(5):1903–1906.
- [125]. Bassi P, Pagano F, Pappagallo G, Cosciani S, Lembo A, Anselmo G, Sperandio P, et al. Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer: the G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. EurUrol 1998;33(S1):142 (Abstr 567)
- [126]. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson S, Malmstrom PU. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic Cystectomy Trial 2. J Urol 2002;167(4):262 (Abstr 1030)
- [127]. Canter D, Long C, Kutikov A, et al. (2011) Clinicopathological outcomes after radical cystectomy for clinical T2 urothelial carcinoma: further evidence to support the use of neoadjuvant chemotherapy. BJU Int 107: 58–62 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- [128]. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. (1991) 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 145: 45–50 [PubMedGoogle Scholar](#)
- [129]. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, et al. (2005) Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. BJU Int 95: 786–90 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)