

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N°127/22

CYSTECTOMIE POUR LES TUMEURS DE VESSIE Ct4 : FAISABILITÉ SÉCURITÉ ET INDICATIONS

Expérience du service d'Urologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(étude rétrospective à de propos 11 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/03/2022

PAR

Mme. BRAHMI MANAR

Née le 02 Novembre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer urothélial-Cancer avancé de la vessie- Cystectomie radicale

JURY

M. AMMANI ABDELGHANI..... PRÉSIDENT

Professeur d'Urologie

M. EL HARRECH YOUNESS RAPPORTEUR

Professeur agrégé d'Urologie

M. AFRICHA TAOUFIK

Professeur agrégé de Radiologie

M. KECHNA HICHAM

Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

M. FETOHI MOHAMED.....

Professeur agrégé en Oncologie Médicale

M. BAZINE AZIZ

Professeur agrégé en Oncologie Médicale

JUGES

PLAN



Sommaire

I. INTRODUCTION	14
II. PATIENTS ET METHODES :	17
A. DESCRIPTION DE L'ETUDE :.....	17
B. CRITERES D'INCLUSION :.....	17
C. CRITERES D'EXCLUSION :.....	18
D. TECHNIQUE CHIRURGICALE :.....	19
1. Généralités :.....	19
2. Particularités techniques des cystectomies totales pour cancer de vessie localement avancé :.....	20
3. Conditionnement préopératoire :.....	22
4. Principes techniques :.....	23
a. Mode d'installation du patient :.....	23
b. Voie d'abord	25
c. Technique opératoire :.....	25
i. Dissection du péritoine :.....	25
ii. Urétérolyse :.....	26
iii. Dissection postérieure :.....	29
iv. Incision de l'aponévrose endopelvienne :.....	32
v. Piliers vésicaux et prostatiques :.....	35
vi. Point antireflux veineux du col vésical :.....	36
vii. Préparation et section des ligaments pubo-prostatiques :.....	37
viii. Ligature du plexus de Santorini :.....	38
ix. Section du Santorini et de l'urètre :.....	41
x. Curage ganglionnaire :.....	43
xi. Drainage :.....	44
d. Dérivations urinaires utilisées dans le cadre de notre étude :.....	44
i. Introduction :.....	44
ii. Repérage de l'orifice de stomie :.....	45
iii. Urétérostomies cutanées :.....	45
iii.1. Libération de l'uretère :.....	45
iii.2. Réalisation du passage transpariétal :.....	46
iii.3. Réalisation de la stomie :.....	46
iv. Urétérostomie cutanée transiléale : (Technique de Bricker)	48
iv.1. Choix du greffon :.....	48
iv.2. Prélèvement du greffon :.....	48
iv.3. Anastomose iléo-iléale :.....	49

iv.4. Franchissement rétropéritonéal de la ligne médiane par l'uretère gauche :	49
iv.5. Anastomoses urétéro-iléales :	50
iv.6. Confection de la stomie :	53
E. SUIVI DES PATIENTS :	54
F. ANALYSE DES RÉSULTATS :	54
7. Évaluation préopératoire :	54
8. Données péri-opératoires :	55
9. Évaluation des complications :	55
10. Résultats anatomopathologiques :	56
11. Analyses statistiques des résultats :	57
G. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE :	57
H. FICHE D'EXPLOITATION :	58
III. RESULTATS :	62
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION :	62
12. Âge :	62
13. Sexe :	62
14. ATCDs tabagiques :	63
15. Symptômes cliniques :	63
16. Résultats de l'imagerie :	65
17. Résultats de la RTUV :	67
18. Gestes et préparations des patients avant la cystectomie :	68
B. INDICATIONS DE LA CYSTECTOMIE :	69
C. RESULTATS PER-OPÉRATOIRES :	70
1. Abandon de la procédure :	70
2. Durée :	70
3. Gestes réalisés :	70
4. Curage ganglionnaire :	72
5. Dérivation urinaire :	73
6. Marges macroscopiques :	73
7. Saignement et Plaies vasculaires :	73
8. Plaies digestives :	73
9. Plaies nerveuses :	74
D. SUITES POST-OPÉRATOIRES :	74
1. Douleur post-opératoire et consommation d'antalgiques :	74
2. Reprise du transit :	74

3. Reprise de l'alimentation :.....	74
4. Ablation des drains :.....	75
5. Séjour post-opératoire :.....	75
6. Complications :	75
E. RESULTATS ONCOLOGIQUES :.....	77
F.RESULTAS A MOYEN TERME :.....	80
IV. DISCUSSION :	85
A. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE :	85
1. Rappel anatomique :.....	85
1.1. Généralités :.....	85
1.2. Situation :.....	87
1.3. Capacité :.....	87
1.4. Configuration externe :.....	87
1.5. Configuration interne :.....	88
1.6. Moyens de fixité :.....	89
2. Rapports:	89
2.1. Face supérieure de la vessie :.....	89
2.2. Face antéro-inférieure :.....	89
2.3. Face postéro-inférieure :	90
a. Chez l'homme :.....	90
b. Chez la femme :	91
3. Vascularisations de vessie:.....	91
3.1. Vascularisation artérielle :	91
3.2. Vascularisation veineuse :	91
3.3. Vascularisation lymphatique :	94
4. Innervation de la vessie :.....	96
5. Histologie de la vessie :.....	97
5.1. Muqueuse:	97
5.2. Musculeuse ou Détrusor:	99
5.3. Adventice:.....	99
6. Fonctionnement de la vessie :.....	99
7. Hamac vésical :	101
B. RAPPELS ANATOMOPATHOLOGIQUES :.....	105
1. Types histologiques :.....	105
2. Oncogenèse :.....	112
3. Classification de TNM :.....	119
C. RAPPELS SUR LE CANCER DE VESSIE :.....	121

1. Épidémiologie :	121
2. Facteurs de risque :	123
3. Diagnostic :	123
D. RAPPELS DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES DU TRAITEMENT DU CANCER DE VESSIE LOCALEMENT AVANCE : EUROPEENNES ET FRANÇAISES :	130
1. Comités de cancérologie de l'A.F.U et Européennes (EAU) pour les TVIM :	130
2. Arbre décisionnel de la gestion des TVIM (selon l'association Européenne d'urologie EAU) :	131
E. PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT LOCAL DES CANCERS :	132
F.ÉVALUATION DU STATUT GENERAL DES PATIENTS :	144
1. TVIM et état de santé :	145
2. Évaluation de la comorbidité, de la fragilité et de la cognition :	146
3. Envahissement ganglionnaire, survie, lymphadenectomie régionale et étendue :	159
4. La marge chirurgicale :	162
G. PERSPECTIVES D'AVENIR :	163
H. INTERET DE LA PREVENTION :	171
1. La prévention et les régimes alimentaires anticancéreux :	171
a. Patrimoine génétique :	171
b. Régimes alimentaires anti-cancereux :	172
2. Acidose sanguine et protection anticancéreuse :	174
3. AINS et prévention anti-cancereuse :	174
4. Inflammation et cancer de vessie :	175
5. Jeûne et protection anticancéreuse :	175
V. CONCLUSION :	178
VI.RESUMES :	179
VII. BIBLIOGRAPHIE	183

Liste des abréviations

ADP : Adénopathies

AEG : Altération de l'état général

AFU : Association française d'urologie

ASA : American Society of Anesthesiologists

ASCO : American society of clinical oncology

ATB : Antibiothérapie

CaP : Cancer de prostate

CCI : Indice de comorbidité de chalson

CIS : Carcinome in situ

CGA : Évaluation gériatrique complète

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

CPO : Complications post-opératoires

CR : Cystectomie radicale

CRL : Cystectomie radicale laparoscopique

CSS : Survie spécifique au cancer

CTC : Cellules tumorales circulantes

CU : Carcinome urothéliale

DCE : Dynamique à contrast amélioré

DDP : Diagnostic photodynamique

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DFS : Survie sans mortalité

DTC : Cellules tumorales disséminées

DWI : Imagerie pondérée en diffusion

EVU : Association européenne d'urologie

ECOG : Système de l'Eastern cooperative oncology groupe

FDG : 18 fluoro-2-désoxy-D-glucose

HAS : Haute autorité de santé

IMC : Indice de masse corporelle

GST : Gène suppresseur de tumeur

LN : Ganglions lymphatiques

LND : Lymphadénectomie

Mb : Megabase

MSC : Mortalité spécifique au cancer

MVAC : Cisplatine,vinblastine,adriamycine et méthotrexate.

NCI : Institut national du cancer

OMS : Organisation mondiale de la santé

PC : Produit de contraste

PT : Prostatectomie

QDV : Qualité de vie

RAAC : Récupération améliorée après la chirurgie

RARC : Radiothérapie adjuvante avant la cystectomie radicale

RCP : Réunion de concertation pluri-disciplinaire

RCPO : Réunion de concertation pluri-disciplinaire d'oncologie

RFS : Survie sans récurrence

RT : Radiothérapie

RTUV : Résection transurétrale de vessie

SEER : Résultats finaux d'épidémiologie et surveillance des patients

SG : Survie globale

SNP : Polymorphismes mono-nucléotidiques

Sonde de JJ : Sonde double J ou endoprothèse urétérale

TEP : Tomographie par émissions de positons

TFPM : Tumeur papillaire de faible potentiel de malignité

TSP : Transfusion sanguine péri-opératoire

TVINM : Tumeur vésicale non infiltrant le muscle

TVIM : Tumeur vésicale infiltrant le muscle

Liste des tableaux

Tableau 1 : La classification de Clavien-Dindo	56
Tableau 2 : Résultats d'imagerie de notre population.	66
Tableau 3 : Résultats de RTUV de notre population.	67
Tableau 4 : Évaluation de score de ASA et de charlson (CCI) de nos patients.	68
Tableau 5 : Complications de nos patients selon la classification de Clavien.	76
Tableau 6 : Résultats oncologiques de nos patients.	79
Tableau 7 : Éléments à mentionner dans le compte-rendu de l'analyse de RTUV.	108
Tableau 8 : Principaux gènes suppresseurs de tumeur (GST) décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux.	114
Tableau 9 : Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux. .	116
Tableau 10 : Classification de TVIM de tumeur de vessie 2017.	120
Tableau 11 : Les principes de chirurgie oncologie	137
Tableau 12 : Outil de dépistage du G8.	147
Tableau 13 : Calcul de l'indice de comorbidité de Charlson (EAU2021).	150
Tableau 14 : Résultats post-opératoires non ajustés après exentération pelvienne.	154
Tableau 15 : Résultat de la comparaison des patients ayant subi une cystectomie radicale. .	157
Tableau 16 : Traitements évalués en deuxième ligne dans le cancer de la vessie métastatique.	165

Liste des figures

Figure 1 : Positionnement du patient lors de la cystectomie totale.	24
Figure 2 : Incision péritonéale devant le mésocolon, l'uretère et la vessie avec section uretère et déférent	27
Figure 3 : Préparation des ailerons péritonéaux.	28
Figure 4 : Préparation des ailerons péritonéaux.	29
Figure 5 : Passage en dorso-latéral du déférent pour libérer la paroi antérieure du cul-de-sac péritonéal de Douglas (A, B). Cette dissection se fait le plus facilement au niveau du croisement du déférent avec le pli ombilical (flèche).	30
Figure 6 : Incision de la paroi antérieure du Douglas.	31
Figure 7 : Après libération de la paroi antérieure du Douglas, soustraction de la pièce opératoire.	31
Figure 8 : Temps urétroprostatique, exposition de la face antérieure de la prostate. ...	33
Figure 9 : Temps urétroprostatique, incision latérale de l'aponévrose pelvienne.	33
Figure 10 : Temps urétroprostatique, libération de la face latérale de la prostate.	34
Figure 11 : Refoulement du rectum (A, B).	35
Figure 12 : Point antireflux veineux du col vésical	36
Figure 13 : Ligature du point antireflux (A, B). L'aiguille de la suture « ramasse » les tissus contenus dans la pince de Babcock (fil 0).	37
Figure 14 : Ligature du plexus veineux de Santorini.	38
Figure 15 : Passage de la pince à angle droit sous le plexus veineux de Santorini.	39
Figure 16 : Ligature du plexus veineux de Santorini.	40
Figure 17 : Section de l'urètre	41
Figure 18 : Section de l'urètre	42
Figure 19 : Limites anatomiques du curage des tumeurs de vessie	43
Figure 20 : Emplacement de l'orifice de stomie urinaire	45
Figure 21 : Différents types d'urétérostomie cutanée	47
Figure 22 : Choix du greffon iléal	48
Figure 23 : Urétérostomie trans-iléale ; suture de l'iléon et du mésentère après le prélèvement du greffon iléal	49
Figure 24 : Passage de l'uretère controlatéral	50
Figure 25 : Anastomose urétéro-iléale selon Bricker (A, B)	51
Figure 26 : Anastomose urétéro-iléale selon Wallace	51

Figure 27 : Anastomose urétéro-iléale par implantation directe .	52
Figure 28 : Confection de la stomie (A à C).	53
Figure 29 : Correspondance entre les classifications OMS 1973 et OMS 2004.	57
Figure 30 : Patient avec tumeur de vessie localement avancée en progression pendant la chimiothérapie.	64
Figure 31 : Tumeur vésicale prenant la totalité de la vessie avec extension extravésicale postéro-latérale gauche.	65
Figure 32 : Tumeur de vessie avec calcifications et extension extravésicale antérieure.	66
Figure 33 : Pièce de cystotomie avec curage iliaque et lombo-aortique bilatéral, envahissement en apical de la paroi abdominale et de l'ouraque.	70
Figure 34 : Tumeur de vessie avec extension au muscle élévateur de l'anus.	71
Figure 35 : Ganglions latéro-caves droits.	72
Figure 36 : Étude histologique chez un patient chez qui le stade initial était un T4c, stade final pT2N2.	77
Figure 37 : Étude histologique d'une pièce de cystectomie montrant un stade pT4 N1.	78
Figure 38 : (A) et (B) montrent la TDM de contrôle 6 mois après une cystectomie pour une tumeur de vessie localement avancée	81
Figure 39 : TDM TAP chez un patient sous chimiothérapie objectivant une extension latéropelvienne arrivant au contact du muscle psoas.	82
Figure 40 : Coupe A médiane du bassin masculin .	86
Figure 41 : Coupe B médiane du bassin féminin .	86
Figure 42. Coupe longitudinale de la vessie et de la prostate .	88
Figure 43 : Vue postérieure de la vessie	90
Figure 44 : Vascularisation des uretères et de la vessie .	92
Figure 45 : Coupe sagittale montrant les rapports de la vessie chez la femme	93
Figure 46 : Vascularisation de la vessie chez l'homme .	93
Figure 47 : Principales aires lymphatiques de la vessie et leurs rapports anatomiques	95
Figure 48 : Innervation du bas appareil urinaire .	97
Figure 49 : Coupe histologique de la paroi vésicale en microscopie optique .	99
Figure 50 : « Hamac » vésical .	101

Figure 51 : Anatomie artérielle vésicale et prostatique. Vue opératoire droite	102
Figure 52 : Aspect schématique de l'anatomie chirurgicale du sphincter strié de l'urètre	103
Figure 53 : Rapport anatomique entre uretère pelvien, artère ombilicale et déférent. Vue opératoire droite	105
Figure 54 : Mode d'invasion des tumeurs vésicales	108
Figure 55 : Cytologie inflammatoire	110
Figure 56 : Cytologie atypique ou suspecte	111
Figure 57 : Cytologie urinaire d'un carcinome urothélial	111
Figure 58 : Cytologie urinaire positive (malignité probable)	112
Figure 59 : image de cystoscopie d'une tumeur vésicale végétante	125
Figure 60 : Arbre décisionnel de la gestion des TVIM	131
Figure 61 : Essai SWOG (néphrectomie+IFN-alpha vs IFN-alpha seul). Courbes de survie actuelle	142
Figure 62 : Essai EORTC (néphrectomie+IFN-alpha vs IFN seul). Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale	142
Figure 63 : Échelle de fragilité clinique©	148
Figure 64 : Diagramme de Kaplan-Meier montrant la survie chez 20 patients consécutifs ayant subi une cystectomie radicale pour un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire.....	153
Figure 65 : Kapla_Meier survie pour le cancer colorectal a et le cancer de la vessie localement avancés, stratifiés par maladie et utilisation de l'exentération pelvienne	155
Figure 66 : Principaux points de contrôle immunitaire impliquer dans l'anergie des lymphocytes T	164

Liste des Graphiques

Graphique 1 : Âge médian de notre série	62
Graphique 2 : Pourcentage de patients en fonction de sexe.....	62
Graphique 3 : Profil tabagique chez les 11 malades.	63
Graphique 4 : Fréquence des différents symptômes cliniques chez nos patients.....	65
Graphique 5 : Fréquence de la population qui ont bénéficié des différents gestes avant la cystectomie.....	69
Graphique 6 : Taux de réponse pathologique complète (pT0) et toxicités (grade3/4) des différentes stratégies néoadjuvantes avant cystectomie	166

INTRODUCTION



I. Introduction

Le terme « tumeur de vessie » englobe un ensemble de lésions qui vont de la petite tumeur papillomateuse au cancer urothélial infiltrant et métastatique. En effet, deux groupes histologiques ont été définis, d'un côté les tumeurs vésicales non infiltrant le muscle {TVNIM} (70-80% des tumeurs primitives, dont 10-20 % évoluent vers la progression) et de l'autre des tumeurs d'emblée infiltrantes {TVIM} (20-30%) avec moins de 50 % de survie à cinq ans et dont 5% sont d'emblée métastatiques [1,2].

Le cancer de vessie est le 2ème cancer urogénital après le cancer de la prostate [2,3] et représente au Maroc 7 à 8,6% de l'ensemble des cancers [4].

Le diagnostic des tumeurs de vessie doit être systématiquement évoqué devant une hématurie macroscopique, d'autant plus s'il s'agit d'un homme, fumeur, de la soixantaine. La résection endoscopique sous anesthésie de la tumeur avec examen anatomopathologique affirme le diagnostic, détermine le stade d'infiltration en profondeur, le grade cytologique et peut constituer un traitement curatif isolé [5].

La cystectomie totale est le traitement de référence des tumeurs infiltrantes localisées de la vessie. Historiquement cette procédure a été considérée comme étant lourde associée à une morbi-mortalité importante. Cependant les progrès effectués tant sur le plan du perfectionnement des techniques chirurgicales et des moyens d'électrochirurgie, l'expérience acquise par les chirurgiens ainsi que les progrès de l'anesthésie réanimation ont amélioré les suites opératoires permettant d'étendre les indications à des patients porteurs de pathologies lourdes associées.

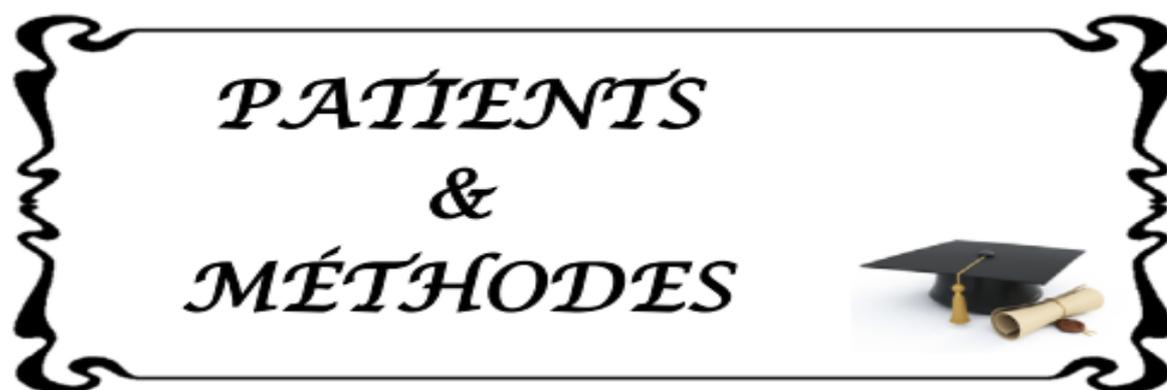
Les tumeurs localement avancées (T4b, envahissement de la paroi abdominale, pelvienne...) sont souvent accompagnées de symptômes sévères altérant la qualité de vie et impactant le pronostic (saignement, douleur, dysurie, insuffisance rénale obstructive...).

Si les recommandations internationales [6] considèrent que ces stades ne sont pas opérés mais relèvent plus de la radio-chimiothérapie, les progrès sus mentionnés pourraient faire suggérer une extension des indications de la cystectomie aux tumeurs localement avancées.

Le rationnel de cette démarche repose sur plusieurs points parmi eux on peut citer :

- Une réduction tumorale et contrôle local de la tumeur avec potentiellement un impact sur la survie comme dans le cas d'autres cancers (ovaire, colon, voire prostate...);
- Une stadification adéquate de la tumeur avec une idée sur le statut ganglionnaire ;
- Contrôler les symptômes locaux comme l'hématurie, douleur...
- Dérivier les urines et donc prévenir ou bien améliorer une insuffisance rénale ;
- Éviter une extension aux organes encore épargnés tel le rectum ce qui évitera des complications supplémentaires comme une occlusion ou bien phlébite.

Le but de notre étude est l'évaluation de la faisabilité, la sécurité de la cystectomie dans la PEC des cancers de vessie localement avancés et d'analyser l'effet sur la qualité de vie des patients voir sur la survie.



II. Patients et méthodes :

A. Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective pour laquelle les données ont été saisies rétrospectivement. L'étude a été menée de Mars 2018 à Mars 2020 au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Le recueil de toutes les données a été fait, par un seul observateur à travers l'étude des dossiers médicaux des patients et l'analyse d'une fiche d'exploitation (données anamnestiques, clinique, para clinique, opératoires...).

B. Critères d'inclusion :

Les données de la littérature sont très hétérogènes concernant la définition du stade localement avancé. Certains auteurs retiennent les tumeurs de vessie avec envahissement ganglionnaire régional quelques soit le stade T, d'autres les tumeurs avec extension extravésicale (donc les stade T3) et d'autres encore les stades T4b uniquement.

Nous avons retenu comme définition celle de l'Association Européenne d'Urologie (ref EAU 2021) (7) : Locally advanced tumours (T4b, invading the pelvic or abdominal wall)

Nous avons dès lors inclus dans notre étude tous les patients opérés pour tumeur de vessie avec sur les données de l'imagerie préopératoire un envahissement de la paroi pelvienne ou de la paroi abdominale. Nous avons rajouté à ces cas l'extension manifeste au delà des vésicules séminales en postérieur vers le rectum. Nous n'avons retenu que les patients avec un dossier exploitable. (Observation + compte rendu opératoire + suivi postopératoire).

L'indication opératoire se pose en réunion de concertation multidisciplinaire après une information éclairée du patient.

Tous les patients ont été informés des bénéfices et des risques d'une telle chirurgie.

Tous les patients ont eu un bilan d'extirpabilité avec :

- Un examen clinique consistant en :
 - Un examen abdominal : tumeur palpable, fixe...
 - Des touchers pelviens : caractère fixé en arrière ou latéralement de la tumeur, signe d'invasion d'un organe de voisinage, présence d'une fistule
 - Une UroTDM ou de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM) pour analyser les rapports de la tumeur avec :
 - Latéralement : l'échancrure ischiatique, les vaisseaux iliaques internes, les vaisseaux iliaques externes, le muscle obturateur interne, les muscles éleveurs de l'anus, les structures digestives (coecum, sigmoïde...);
 - En avant : le pubis ;
 - En arrière : le sacrum et le coccyx ;
 - En médiopelvien : utérus, prostate, rectum, vagin ;
 - En bas : le plancher des muscles releveurs de l'anus.

Une néphrostomie a été discutée et mise en place dans certains cas pour améliorer la fonction rénale pré-opératoire.

C. Critères d'exclusion :

Les patients ont été exclus de l'étude si l'imagerie préopératoire objectivait :

- Un envahissement uniquement de la prostate, des vésicules séminales, du vagin ou de l'utérus ;
- Une atteinte ganglionnaire sans stade clinique T4b ;
- Les patients avec des métastases à distance.

Le type histologique autre que le carcinome urothélial ne représentait pas un critère d'exclusion.

Nous avons exclu également de notre étude tous les patients avec un dossier non exploitable.

D. Technique chirurgicale :

1. Généralités :

La cystectomie totale avec curage ganglionnaire pelvien étendu précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante (si réalisable) est le traitement de référence des tumeurs de vessie infiltrant la musculature. Il permet une survie spécifique de 50 à 60 % tous stades confondus.

La qualité de l'exercice chirurgical et du curage ganglionnaire conditionnent le pronostic du patient. Il s'agit d'une intervention simple, sous réserve de comprendre et de respecter l'anatomie chirurgicale du pelvis. L'optimisation périopératoire est donc fondamentale et l'implémentation de protocoles de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) devrait permettre une réduction du taux de complications et des durées de séjour. La généralisation de l'utilisation d'instruments d'hémostase (thermofusion tissulaire, ultracision...) a permis de beaucoup simplifier la technique d'hémostase des pédicules vésicaux.

La cystectomie totale chez l'homme ou cystoprostatectomie totale est un geste hautement standardisé dont le risque est calculable. Quatre critères sont à respecter scrupuleusement :

- Faire un geste simple et systématique orienté à l'anatomie chirurgicale et ayant une stratégie opératoire reproductible ;
- Comprimer le temps opératoire (conséquence de la systématisation) ;
- Réduire au maximum les pertes sanguines par la dissection anatomique ;
- Utiliser de nouvelles technologies d'hémostase.

Enfin, on ne le répète jamais assez, l'apprentissage d'un geste chirurgical se fait par la pratique auprès d'équipes expérimentées (8).

2. Particularités techniques des cystectomies totales pour cancer de vessie localement avancé :

Les exérèses lors d'une cystectomie totale pour cancer de vessie localement avancé sont complexes et imposent des connaissances anatomiques précises du pelvis et des techniques en chirurgie oncologique, digestive, gynécologique, urologique voire orthopédique et sont réalisées au mieux dans un contexte multidisciplinaire.

Cette cystectomie présente plusieurs difficultés guidant la stratégie technique. En peropératoire, il est ainsi difficile de juger :

- D'une extirpabilité locale carcinologiquement satisfaisante (R0) sans réaliser de résection d'organe. L'analyse du bilan pré-opératoire doit être particulièrement rigoureuse ;
- De la nature des adhérences péri-tumorales. Ces adhérences peuvent être tumorales, inflammatoires ou fibreuses (postchirurgicales).

La résection, afin d'obtenir des marges saines, doit donc être large et utiliser au mieux des plans jamais disséqués.

- Il est également difficile de contrôler l'hémostase veineuse, en raison de la rétraction des veines et de leur faible accessibilité sous la tumeur. Trois zones sont à risque de saignement difficilement contrôlable :
- En arrière, en regard des veines sacrées médianes ;
- Latéralement, en regard des collatérales veineuses pelviennes de la veine iliaque interne ;
- En avant, en regard du plexus de Santorini.

La technique de dissection doit donc être très minutieuse, sous contrôle visuel parfait, et en dehors de petits espaces mal exposés.

En cas de saignement veineux de contrôle difficile, il est préférable de tamponner par un champ (« technique de packing »), et de disséquer un autre site. Ce tamponnement peut suffire à faire l'hémostase et la dissection d'un autre site anatomique, en libérant les organes pelviens, facilite l'exposition du site hémorragique. Tumeur en place, il est difficile de contrôler une plaie d'un gros tronc veineux. À l'aide d'un tampon monté, la veine lésée peut être comprimée en aval de la plaie, le plus souvent au niveau de la veine iliaque primitive (le contrôle d'amont est généralement irréalisable en raison de la lésion tumorale).

Puis, le saignement diminuant, une suture de la plaie peut être tentée. En cas d'impossibilité de faire cette hémostase veineuse, il ne faut pas insister, sous peine d'avoir des pertes sanguines massives, et il faut réaliser la technique du tamponnement par un champ décrite ci-dessus. Les saignements d'origine artérielle doivent être systématiquement contrôlés par une suture. Le contrôle d'un saignement artériel est le plus souvent simple, soit par l'intermédiaire d'une pince hémostatique type Bengoléa placée directement sur l'artère, soit par un clamage avec un clamp vasculaire de l'artère iliaque primitive ou interne.

➤ Les autres difficultés techniques impliquent de :

- Bien visualiser les plans de dissection profonds en raison de l'association d'éléments gênant l'exposition, tels l'étranglement du bassin, le volume tumoral, ou la fixité tumorale. La stratégie opératoire pour faciliter cette visualisation est donc celle du chaque plan disséqué l'est jusqu'à ce que la visualisation devienne difficile.
- Dès lors, la dissection est stoppée, et une nouvelle zone est disséquée. La libération pas à pas ainsi obtenue facilite la mobilisation du bloc pelvien à résecter et les zones profondes deviennent progressivement de visualisation plus aisée ;
- Les différents plans anatomiques, normalement bien individualisables ont disparu. La diffusion des cellules tumorales n'est plus limitée par les fascias rendant la résection difficile et impose le sacrifice des organes de voisinage pour espérer être curateur ;
- Éviter d'avoir une tumeur visible dans le champ opératoire exposant au risque de contamination tumorale du site opératoire et donc de récurrence locale. La section de l'urètre doit donc être le dernier temps opératoire et celui qui termine la cystectomie avant l'extraction du bloc pelvien, limitant ainsi la durée d'exposition tumorale dans le champ opératoire.

3. Conditionnement préopératoire :

Depuis 2018, il est recommandé d'inclure les patients dans une démarche de protocoles de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) afin d'optimiser la récupération postopératoire, de réduire le risque de complications, de raccourcir les durées d'hospitalisation et, globalement, de réduire l'impact de la cystectomie sur la qualité de vie des patients selon l'Association Française d'urologie (AFU) et validées par la Haute Autorité de santé (HAS) (8).

Le protocole comprend :

- Une phase de préhabilitation intégrant l'évaluation nutritionnelle, l'immunonutrition, le soutien psychologique, la préhabilitation physique et respiratoire avec l'aide d'un kinésithérapeute, l'absence de préparation digestive, la limitation de la période de jeûne, la charge glucidique deux heures avant l'intervention ;
- Des recommandations anesthésiques et chirurgicales peropératoires, avec en particulier la limitation du remplissage, la ventilation protectrice, le réchauffement actif, la prévention des nausées et vomissements postopératoires, le choix des voies d'abord le moins invasives possibles, la limitation des drainages et sondes ;
- Une phase de post-habilitation avec la réalimentation et la mobilisation précoce, la prévention de l'iléus par la mastication de chewing-gum, l'optimisation de l'analgésie en épargnant au maximum les morphiniques.
- La mise en place de protocoles de RAAC a démontré son intérêt dans la réduction des complications postopératoires et la réduction des durées d'hospitalisation [9–10]. L'implémentation de ce type de protocoles doit être privilégiée dans tous les services réalisant des cystectomies totales.

4. Principes techniques :

a. Mode d'installation du patient :

Le patient est installé en décubitus dorsal, bras en croix. La table est cassée à 20° au niveau des épines iliaques antéro-supérieures afin d'obtenir une hyperlordose lombaire, d'ouvrir le pelvis, d'améliorer la vision et de permettre une meilleure pénétration de la lumière. Il est possible d'utiliser la cassure de la table ou d'abaisser les jambes (Figure : 1). Il n'est pas nécessaire d'installer le patient dans des jambières mais les jambes peuvent être légèrement écartées sur le plateau inférieur afin de préserver un éventuel abord rectal pour un test d'étanchéité en cas de temps postérieur difficile. Le sondage vésical doit être réalisé dans le champ. L'utilisation d'une sonde de bon calibre (CH20) permet une meilleure visualisation et palpation de l'urètre à l'apex prostatique. La sonde vésicale peut être utilisée en fin de procédure comme drain pelvien et laissée en place quelques jours en postopératoire [8].

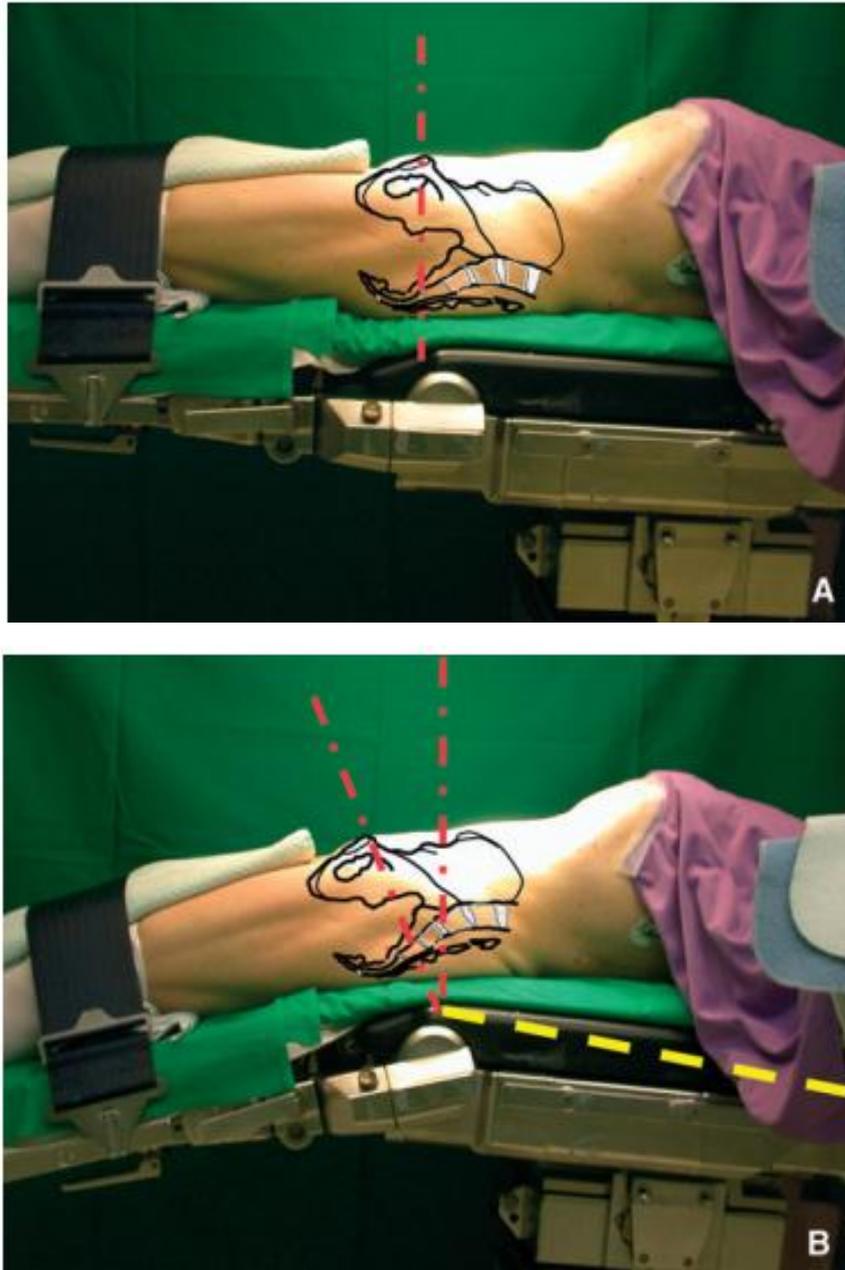


Figure 1 : Positionnement du patient lors de la cystectomie totale [8].

A. Position de départ en décubitus dorsal.

B. L'« ouverture » du bassin est obtenue par accentuation de l'hyperlordose en abaissant les membres inférieurs.

b. Voie d'abord

Le chirurgien droitier se place à gauche du patient afin de placer sa main directrice dans l'axe opératoire.

La voie d'abord de la cystectomie totale chez l'homme est une laparotomie médiane sous-ombilicale. Il est conseillé, si cela est possible, de ne pas remonter l'incision au-dessus de l'ombilic. Cela permet une meilleure exposition en utilisant l'écarteur pour refouler le grêle vers le haut, sous la paroi abdominale, une fois le péritoine ouvert.

Les problèmes d'exposition lors de la cystectomie sont généralement liés à l'anatomie pelvienne, l'agrandissement de l'incision vers le haut ne réglant en aucun cas le problème.

L'exposition pelvienne impose parfois une position de Trendelenburg de 15°, un écarteur sus-pubien (valve sus-pubienne ou écarteur de Gray), un refoulement dans un champ de l'ensemble du grêle et du côlon, et un confinement de ces viscères dans l'abdomen par une valve souple.

Le premier temps opératoire consiste en une exploration de la cavité péritonéale, à la recherche d'une contre-indication dominée par une carcinose péritonéale ou des métastases viscérales notamment hépatiques.

c. Technique opératoire :

Nous décrivons ici la technique classique de la cystectomie telle que nous la pratiquons dans le service. Les principes généraux de chirurgie extensive décrits ci-dessus sont appliqués au fur et à mesure en fonction des contraintes peropératoires et de l'importance de l'extension. Nous insistons surtout sur **la technique du « harcèlement » avec dissection zone par zone jusqu'à ce que la visualisation devienne difficile où la dissection est stoppée, et une nouvelle zone est disséquée. Le bloc tumoral est alors mobilisé pas à pas.**

i. Dissection du péritoine :

Après incision de la ligne blanche, la dissection antérieure de l'espace de Retzius se fait entre l'aponévrose postérieure des grands droits et l'aponévrose ombilico-prévésicale à l'aide d'un tampon monté ou de l'index de la main droite. Cette dissection est prolongée vers la symphyse et latéralement.

Dans la descente vers la symphyse, les petits vaisseaux qui se trouvent dans le tissu interstitiel sont coagulés.

Après mise en place d'un écarteur type Gosset ou Bookwalter® écartant les grands droits, cette préparation descend jusqu'à l'aponévrose endopelvienne qui isole la loge prostatique. Dans l'aponévrose ombilico-prévésicale, on peut voir en médian l'ouraque allant de l'ombilic jusqu'à sa finalité sur la vessie et les ligaments ombilicaux en latéral.

La dissection est ensuite portée latéralement jusqu'à la mise en évidence :

- Des déférents, qui cheminent de l'orifice inguinal profond vers la face postérieure de la vessie. Ils croisent les vaisseaux iliaques externes perpendiculairement ;
- Des vaisseaux iliaques externes puis primitifs.

Il est important de bien pousser la dissection latéralement pour faire « tomber » la vessie, bien mettre à jour les aponévroses pelviennes jusqu'en postérieur, visualiser les nerfs obturateurs et la naissance de l'hypogastrique. Les déférents sont sectionnés à proximité des orifices inguinaux profonds entre deux ligatures. La ligature côté vessie est gardée longue et mise sur pince afin de guider plus tard l'incision péritonéale jusqu'au cul-de-sac de Douglas **(8)**.

ii. Urétérolyse :

Les uretères sont repérés en extrapéritonéal, au niveau de leur croisement avec les vaisseaux iliaques.

Une incision péritonéale est réalisée en regard des uretères au niveau de leur croisement avec les vaisseaux iliaques.

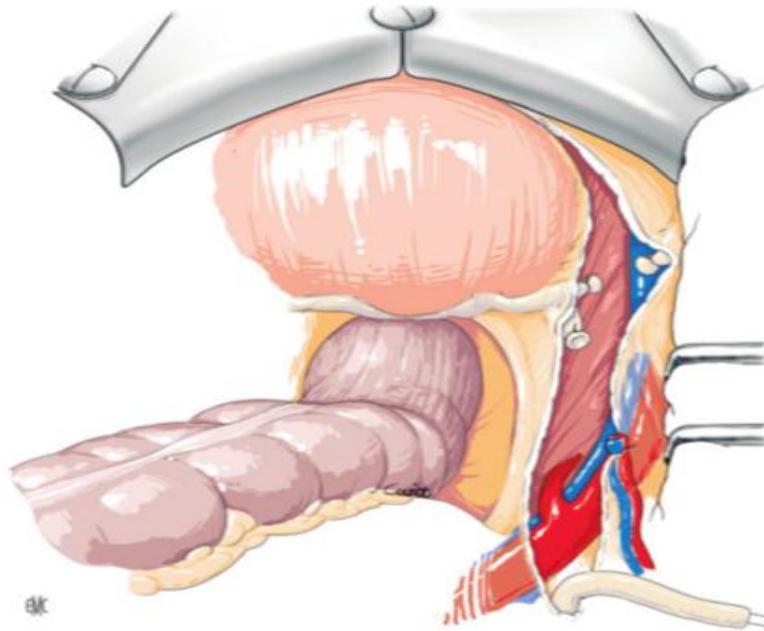


Figure 2 : Incision péritonéale devant le mésocolon, l'uretère et la vessie avec section uretère et déférent (11).

Une fois mis sur lacs, les uretères sont disséqués le plus bas possible. Une fois l'urétérolyse suffisamment distale, les uretères sont sectionnés après avoir été clippés afin de les dilater en vue des anastomoses urinaires.

Les deux uretères sont par la suite mobilisés à gauche jusqu'au pôle inférieur du rein et à droite sur une dizaine de centimètres, sans être dévascularisés et en les disséquant préférentiellement aux ciseaux plutôt qu'au bistouri électrique.

Section de l'ouraque et dissection péritonéale antérieure :

L'ouraque est ensuite repéré médialement juste sous l'ombilic.

Le péritoine est ouvert latéralement, autour de l'ouraque, en sous ombilical. L'ouraque est sectionné entre deux pinces de Kelly [8].

L'incision du péritoine (Figure : 3), entreprise au niveau de l'ombilic, descend en latéral le long des ligaments ombilicaux jusqu'au croisement avec les déférents (Figure : 4).

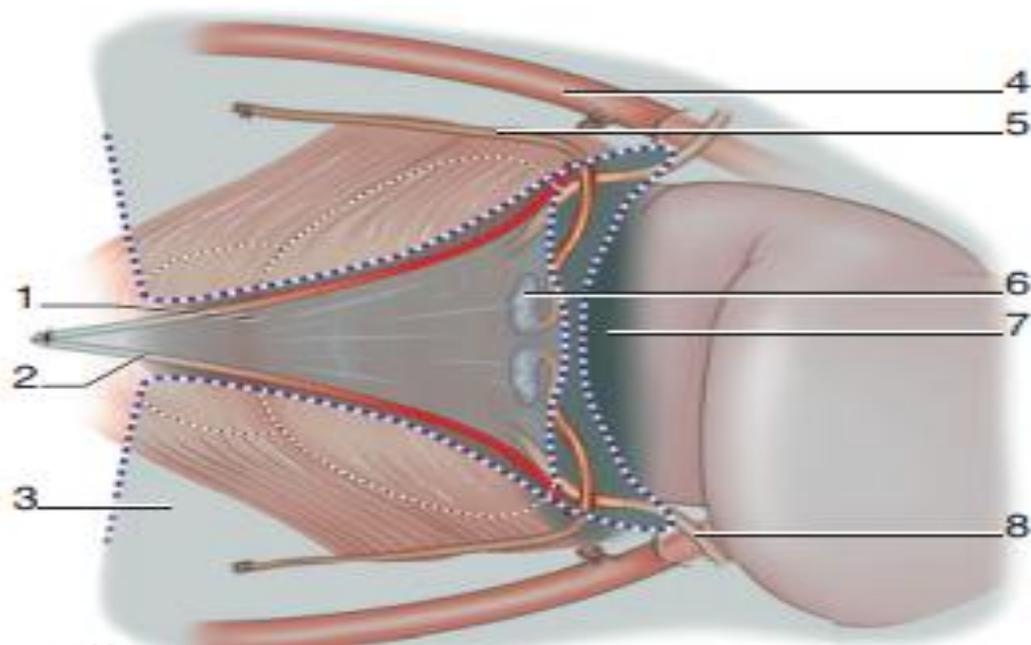


Figure 3 : Préparation des ailerons péritonéaux [8].

L'incision péritonéale débute au niveau de l'ombilic et suit le bord latéral du pli ombilical droit et gauche (2) jusqu'au niveau du cul-de-sac de Douglas à la hauteur des pointes des vésicules séminales (6). Le feuillet vésical (1) du péritoine fait partie, comme l'aponévrose ombilico-prévésicale, de la cystectomie radicale. L'incision transversale de la paroi antérieure du cul-de-sac péritonéal de Douglas (7) à la hauteur des pointes crânielles des vésicules séminales permet de récliner ce dernier en arrière et de passer en arrière de l'aponévrose de Denonvilliers jusqu'à l'apex de la prostate en refoulant en arrière au doigt ou au grand tampon monté la face antérieure du rectum. Aileron péritonéal gauche ; 4. axe artériel iliaque droit ; 5. Déférent droit ; 8. Uretere

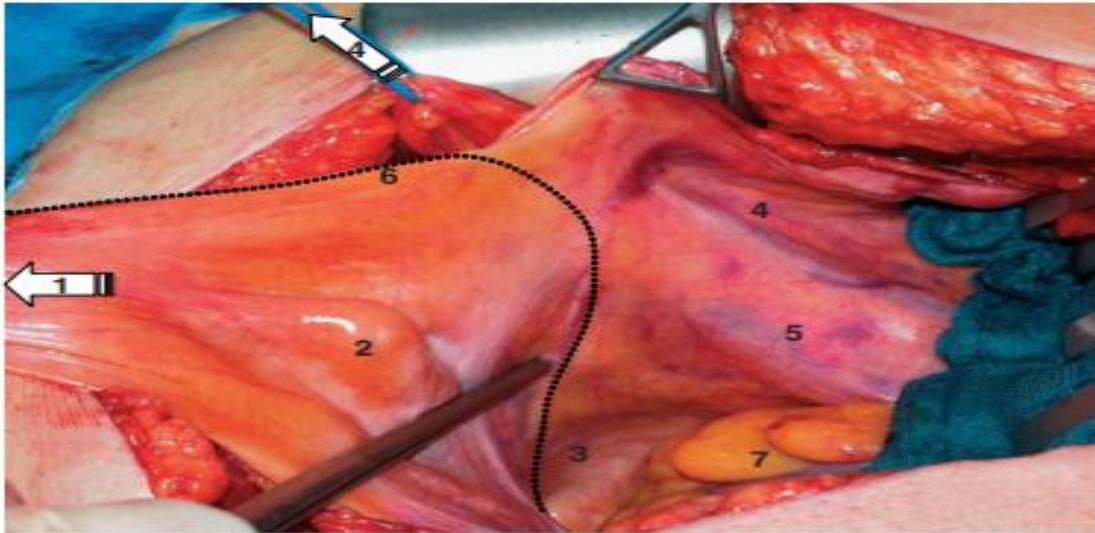


Figure 4 : Préparation des ailerons péritonéaux [8].

Par traction sur l'ouraque (1), on met en évidence le dôme vésical (2), le cul-de-sac péritonéal de Douglas (3), le cordon spermatique (sous légère traction) (4), l'axe vasculaire iliaque (5) et le déférent marqué par la pincette. La découpe péritonéale suit le bord latéral du pli ombilical droit (6) et se continue sur la face antérieure du cul-de-sac péritonéal de Douglas (pointillés). (7) Rectum.

iii. Dissection postérieure :

Le déférent préalablement sectionné sert ensuite de guide de dissection et de point de traction dans la dissection descendante.

Le péritoine est ensuite incisé le long du déférent qui guide la dissection jusqu'à la pointe des vésicules séminales (8) (Figure : 5).

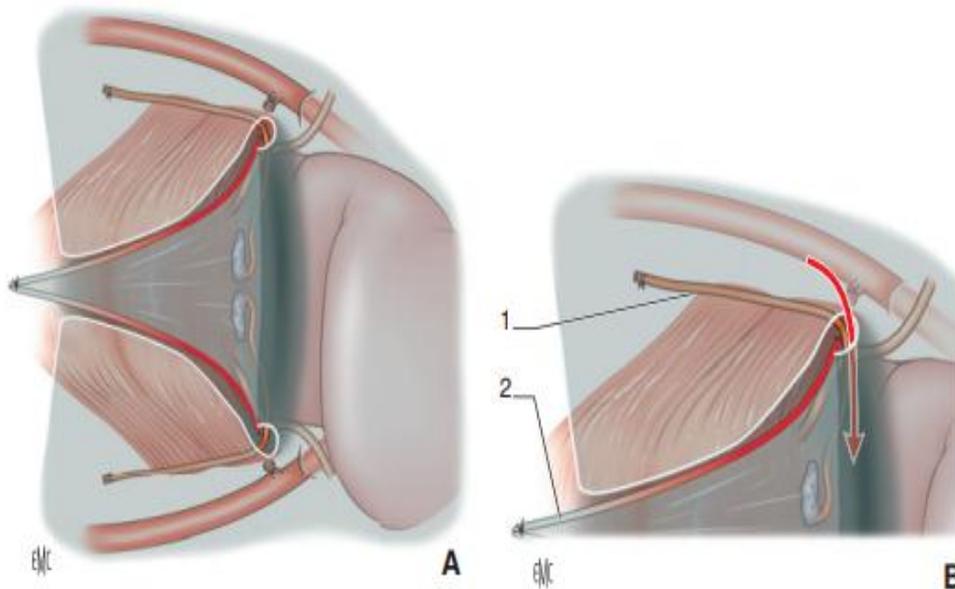


Figure 5 : Passage en dorso-latéral du déférent pour libérer la paroi antérieure du cul-de-sac péritonéal de Douglas (A, B). Cette dissection se fait le plus facilement au niveau du croisement du déférent avec le pli ombilical (flèche) [8].

1. Déférent droit ;
2. Pli ombilical droit.

En passant avec le doigt le long du déférent, il est possible de descendre entre le péritoine et le pédicule vasculaire vésical en latéral, la face postérieure de la vésicule séminale homolatérale en antérieur et le Douglas en médian et postérieur. Cette dissection se laisse pousser avec l'index jusqu'au niveau de la face postérieure de la prostate. Après une dissection controlatérale identique, l'index passe d'un déférent à l'autre au niveau des pointes des vésicules séminales.

L'incision transversale du péritoine antérieure du cul-de-sac de Douglas (Figure : 6) met à jour en avant les vésicules séminales et le rectum en arrière (Figure : 7).

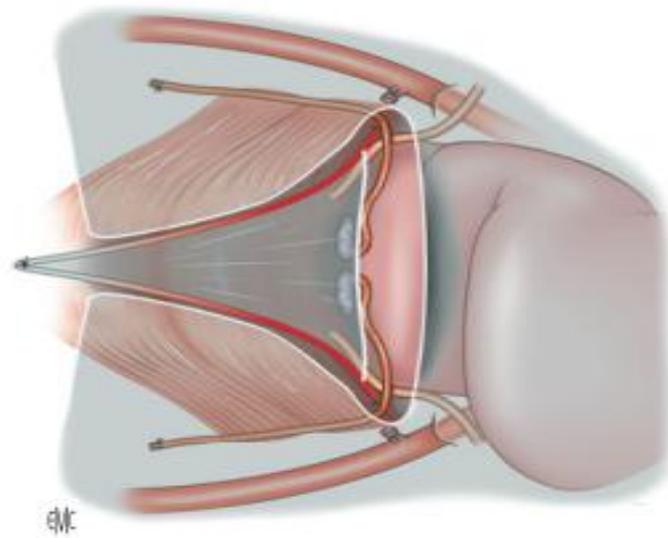


Figure 6 : Incision de la paroi antérieure du Douglas (8).

Après dissection symétrique du côté gauche, le péritoine de la paroi antérieure du cul-de-sac de Douglas est incisé transversalement aux ciseaux de Satinsky à hauteur des pointes crânielles des vésicules séminales [8].

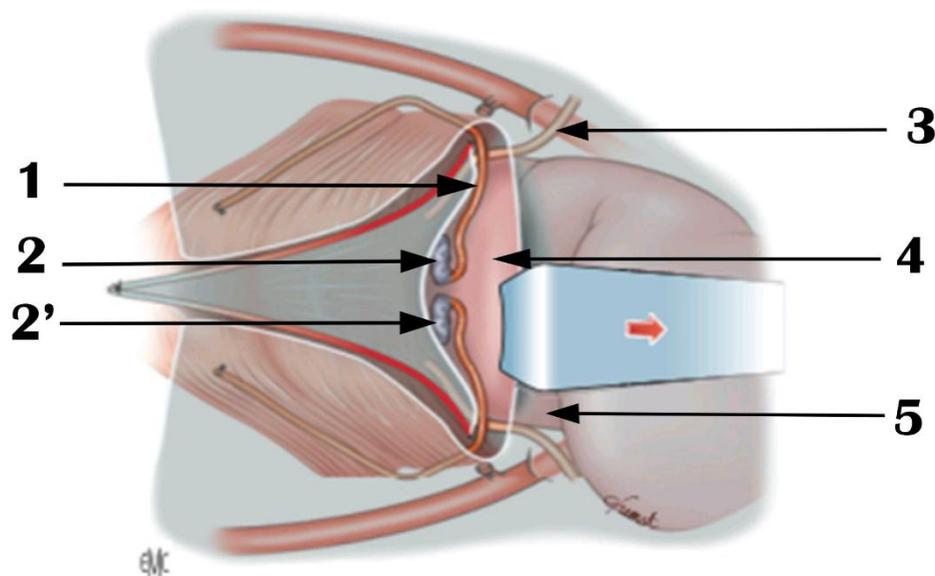


Figure 7 : Après libération de la paroi antérieure du Douglas, soustraction de la pièce opératoire [8].

1. cordon spermatique droit (portion vasculaire) sur lacs; 2 et 2' : vésicules séminales droite et gauche ; 3. uretère droit sur lacs ;4. Bord antérieur du cul-de-sac de Douglas; 5. Face antérieure du rectum [8].

Le plan de dissection postérieur doit se développer en arrière du Denonvilliers qui recouvre la prostate et enserre les vésicules séminales. Comme lors d'une prostatectomie totale par voie mini-invasive, le Denonvilliers doit être effondré à la base des vésicules séminales afin de passer en arrière et de développer le plan de dissection prostatorectal. La dissection est poussée au doigt ou au tampon monté jusqu'à l'apex prostatique. Une compresse peut être mise en place dans cette loge (pour l'hémostase de petits vaisseaux interstitiels), limitée latéralement par les piliers vésicaux et prostatiques droit et gauche. Le péritoine adhérent au dôme vésical n'est donc pas décollé de la vessie. Il fait partie de la cystectomie totale. La paroi antérieure du cul-de-sac de Douglas reste intacte.

À la fin du temps postérieur, le hamac vésical est totalement libéré de ses attaches et ne reste plus que la résection des piliers vésicaux [8].

iv. Incision de l'aponévrose endopelvienne :

La vessie est réclinée à l'aide d'un écarteur en Y ou d'un tampon monté mais sans trop de traction pour éviter un arrachement de la veine pénienne dorsale entre les ligaments puboprostatiques. Il est essentiel de bien dégraisser les aponévroses pelviennes afin de bien identifier les structures anatomiques. À l'aide d'un tampon monté moyen placé latéralement au niveau du col vésical et sous traction médiane, l'aponévrose endopelvienne droite est mise sous tension.

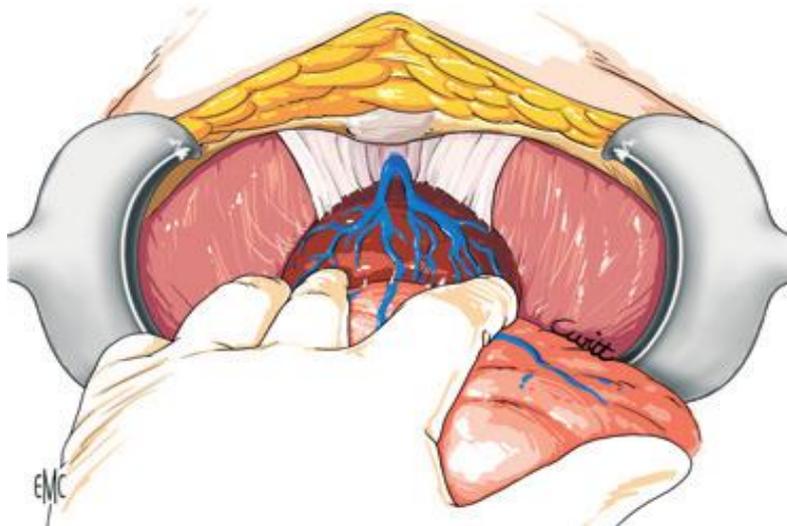


Figure 8 : Temps urétroprostatique, exposition de la face antérieure de la prostate (11).

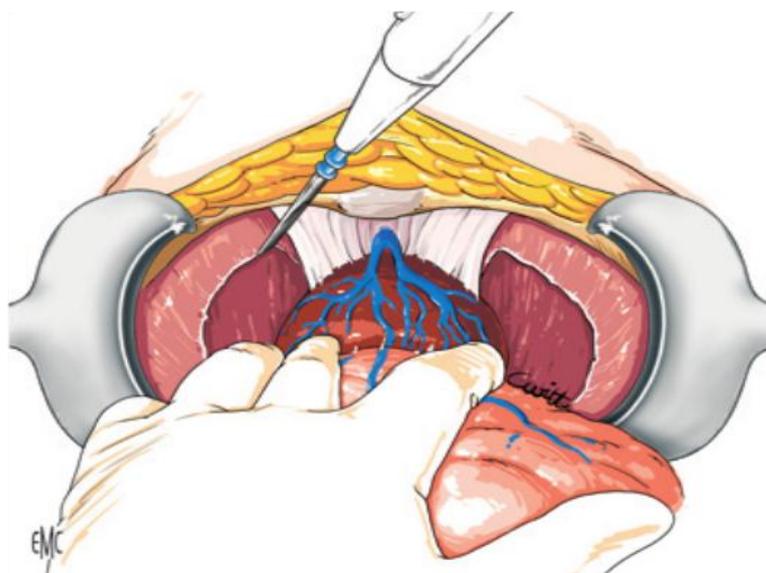


Figure 9 : Temps urétroprostatique, incision latérale de l'aponévrose pelvienne (11).

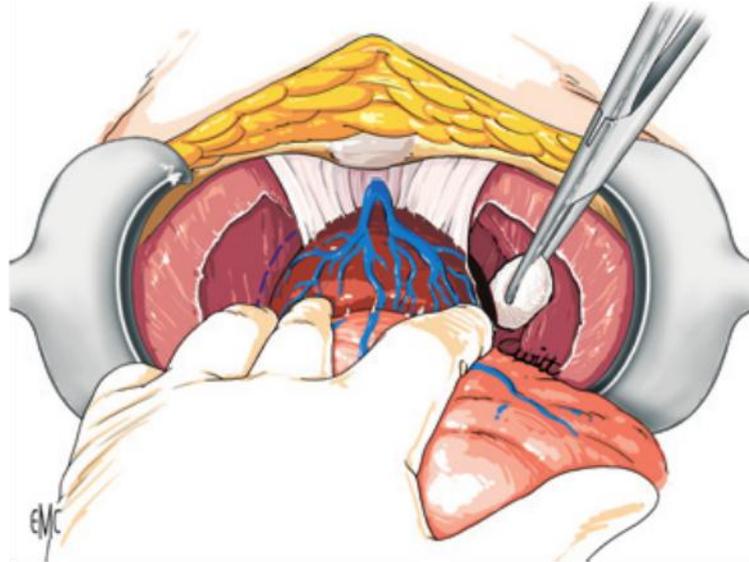


Figure 10 : Temps urétroréprostatique, libération de la face latérale de la prostate (11).

À l'aide d'un bistouri (lame 15), l'aponévrose est incisée d'arrière en avant (du rectum vers le pubis) au milieu du pli de réflexion de l'aponévrose endopelvienne, feuillet viscéral/pariétal. La lame ne doit pas perforer l'aponévrose mais glisser, appuyer légèrement sur cette dernière.

Dès l'apparition d'une discontinuité de l'aponévrose et sous bonne tension du tampon monté, de l'air s'engouffre sous l'aponévrose et dissèque spontanément l'aponévrose des structures sous-jacentes (essentiellement le muscle releveur). L'incision est alors complétée sur toute la longueur en veillant dans la partie antérieure à ne pas trop pénétrer en profondeur. À ce niveau, des fibres du releveur, généralement accompagnées d'une veine, vont dans l'apex de la prostate. Cette structure est à électrocoaguler au bipolaire ou par thermofusion avant section aux ciseaux. Il est important de suffisamment compléter l'ouverture de l'aponévrose endopelvienne dans la partie postérieure.

Un petit tampon monté et placé à cet endroit, sous le plan de l'aponévrose endopelvienne, permet de récliner le col de la vessie et la base de la prostate en médian. Le reste des fibres du releveur allant vers l'apex est refoulé au petit tampon monté (noisette) (8).

v. Piliers vésicaux et prostatiques :

La résection des piliers vasculaires vésicaux droit et gauche est facilitée en prenant à droite, puis à gauche ce dernier entre l'index et le majeur et en soulevant fermement la vessie pour mettre en tension le pilier. Ce geste est facilité par la rotation à 180° du corps du chirurgien qui fait face à la tête du malade. L'utilisation d'un système de thermofusion type LigaSure® facilite grandement ce temps en rendant l'hémostase beaucoup plus aisée. Il est recommandé de ne pas faire de trop larges prises au LigaSure® et de prendre soin de bien avoir refoulé le rectum en arrière et latéralement pour ne pas risquer de plaie rectale en « mangeant » les faces latérales. Il est important de bien horizontaliser le LigaSure® au fur et à mesure de la dissection afin de ne pas risquer à nouveau de plaie rectale. L'axe du LigaSure® doit être le même que celui de la pointe du dissecteur standard (100°) qui était préalablement utilisé pour la dissection des piliers. Généralement, le pédicule vésical est partagé en deux ou trois segments selon la présence ou non d'un pédicule vésical moyen.

Le pilier ou pédicule prostatique peut être de même sectionné au LigaSure®, à la suite des piliers vésicaux, en prenant de nouveau bien soin d'avoir éloigné le rectum afin de ne pas risquer de plaie latérale. La dissection est ainsi poussée à la face postérieure de la prostate jusqu'à l'urètre (8) (Figure : 11). Pour assurer la radicalité du geste et sécuriser le rectum, il est bon de le refouler au tampon monté moyen sur la face interne du pédicule prostatique [12]. La ligature de ce dernier se fait presque en latéro-rectal.

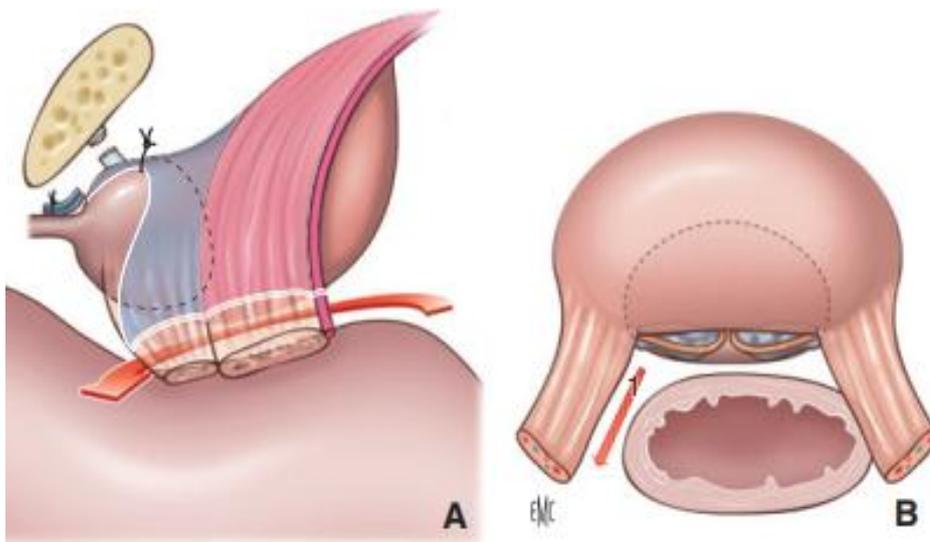


Figure 11 : Refoulement du rectum (A, B) [8].

vi. Point antireflux veineux du col vésical :

Le plexus veineux prévésical s'anastomose avec le plexus pré-prostatique ou de Santorini au niveau de la face antérieure du col vésical. Pour éviter un reflux veineux de haut en bas après section du plexus veineux de Santorini, un point de suture transfixiant est passé à l'aiguille. Le plexus veineux peut être « ramassé » à la pince à disséquer large (Rezzano) ou après application d'un clamp de Babcock.

Ce dernier prend l'aponévrose endopelvienne, feuillet viscéral, la graisse et les veines sous-jacentes (Figure : 12).

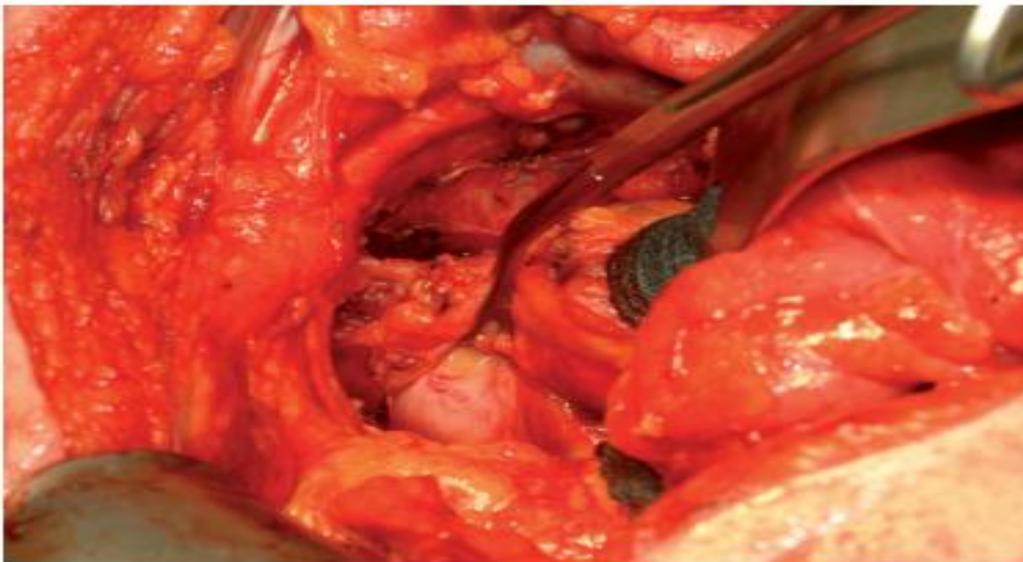


Figure 12 : Point antireflux veineux du col vésical [8].

Le ramassage de toutes les structures vasculaires, essentiellement veineuses, de la graisse prévésicale et de l'aponévrose endopelvienne, feuillet viscéral, n'assure pas seulement une bonne hémostase, mais aussi une bonne vue sur l'apex de la prostate. Dans un premier temps, ces structures sont saisies à l'aide de la pince de Babcock coudée, pour être assurées dans un second temps par une suture 0 [8].

La pince est introduite à branches largement ouvertes de part et d'autre de la base de la prostate dans le plan du col vésical.

Tout en resserrant les branches à pression constante et régulière, on fait glisser les deux mors de la pince pour « ramasser » le plexus veineux au niveau du col vésical, ainsi que l'aponévrose endopelvienne feuillet viscéral.

Un point de suture transfixiant au Vicryl® aiguille 36 à ce niveau, mis à part son effet hémostatique, donne, lors de la dissection de l'apex de la prostate par le ramassage de l'aponévrose endopelvienne, une meilleure vue sur les faces latérales de la prostate et de l'apex (Figure : 13).

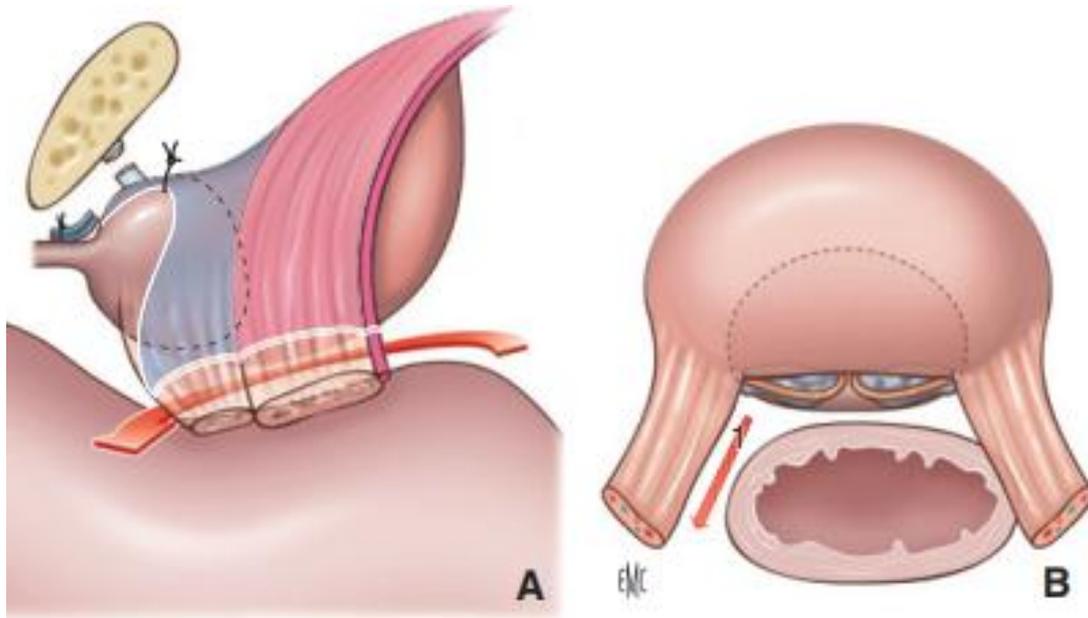


Figure 13 : Ligature du point antireflux (A, B). L'aiguille de la suture « ramasse » les tissus contenus dans la pince de Babcock (fil 0) [8].

vii. Préparation et section des ligaments pubo-prostatiques :

La préparation des ligaments pubo-prostatiques consiste à l'ablation de tout tissu adipeux interstitiel. Par poussée de la prostate vers le rectum à l'aide d'un petit tampon monté, les ligaments sous tension sont présentés au mieux et sectionnés aux ciseaux ou au bistouri électrique. La section doit se faire le long de la face postérieure de la symphyse pubienne, tout près de l'os, pour éviter d'« atterrir » dans le plexus de Santorini ou dans des veines en anastomoses avec la veine pénienne [8].

viii. Ligature du plexus de Santorini :

Ce point est très important car il est l'un des facteurs majeurs des pertes sanguines intraopératoires et qu'il pose les jalons pour la dissection de l'urètre sous-prostatique (surtout en cas de dérivation orthotopique continente).

Afin de préserver au mieux l'urètre et le sphincter et de ligaturer en masse le plexus de Santorini pour limiter la perte sanguine, il est nécessaire d'identifier le plan entre l'urètre et le plexus de Santorini.

Le principe est de faire passer un dissecteur à angle droit entre le plexus de Santorini en avant et l'urètre en arrière (Figure : 14) en perforant la gaine commune qui les englobe [8].

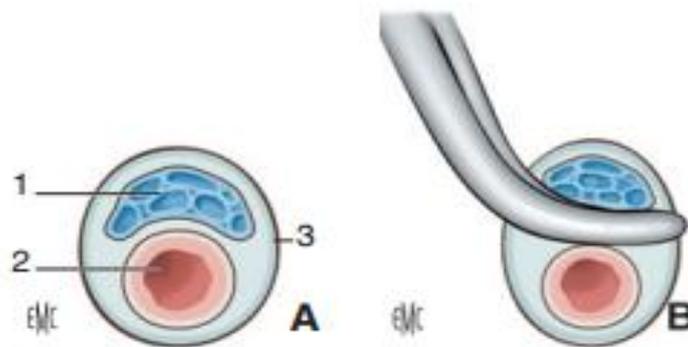


Figure 14 : Ligature du plexus veineux de Santorini [8].

A. Le plexus veineux de Santorini (1) et l'urètre sous-prostatique (2) se trouvent dans une « gaine » commune (3).

B. Par palpation digitale, il est possible de faire la différence entre le plexus relativement mou en avant et l'urètre plus dur grâce au cathéter transurétral en arrière. À l'aide du dissecteur à angle droit, la « gaine » commune est perforée entre ces deux structures.

En plaçant la pointe du dissecteur à angle droit au niveau de plexus de Santorini et l'urètre et en exerçant une pression transversale suffisante sur la pointe du dissecteur, celle-ci peut être sentie, repérée avec un doigt en contact avec le complexe plexus/urètre. L'urètre par la présence du cathéter est plus ferme, dur.

De gauche à droite, si le niveau est bon, il suffit d'augmenter la pression sur le dissecteur pour perforer la lame gauche, passer entre le plexus et l'urètre, pour finalement perforer la lame droite (ou inversement selon la meilleure dextérité de l'opérateur) (Figure : 15) (8).



Figure 15 : Passage de la pince à angle droit sous le plexus veineux de Santorini [8].

Ainsi chargé, le plexus veineux de Santorini est séparé de l'urètre sous-prostatique en ouvrant légèrement la pince parallèlement au plan de l'urètre [8].

Après quoi, par ouverture des branches du dissecteur parallèlement au plan de dissection entre urètre et plexus, ces deux structures sont séparées sur quelques millimètres. Il n'y a pas de risque de saignement, si l'on est dans le bon plan.

La ligature du plexus se fait à l'aide d'un fil résorbable serti de Vicryl® une aiguille 36. L'extrémité non sertie du fil est saisie dans le dissecteur et le fil est noué le plus distalement possible (Figure : 16) [8].

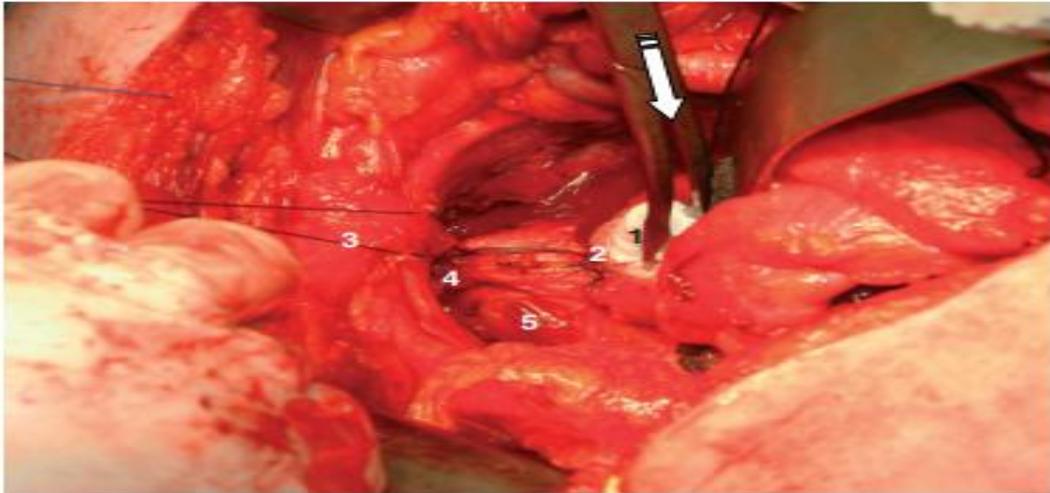


Figure 16 : Ligature du plexus veineux de Santorini [8].

Pour bien placer la ligature du plexus veineux de Santorini, c'est-à-dire le plus caudal possible, un grand tampon monté (1) pousse la base de la prostate vers le rectum. 2. Ligature antireflux veineux du col vésical ; 3. fil de ligature du plexus veineux de Santorini ; 4. plexus veineux de Santorini ; 5. face latérale gauche de la prostate et de la lame sacro-recto-génito-pubienne.

L'aiguille est ensuite chargée sur un porte aiguille et le Santorini est de nouveau saisi en masse à l'aide de l'aiguille 36. Une deuxième ligature est réalisée permettant de solidariser le fil au Santorini et d'éviter qu'il ne glisse lors de la section de celui-ci. Enfin, il est possible de passer une troisième fois le fil dans le périoste juste au-dessus du plexus afin de suspendre l'ensemble.

ix. Section du Santorini et de l'urètre :

Après une ligature double, distale, le dissecteur à angle droit repasse dans le plan entre l'urètre et le plexus veineux de Santorini. Il est légèrement ouvert pour permettre entre ses deux branches la section aux ciseaux du plexus de Santorini en amont de la ligature.

Cette section est effectuée aux ciseaux froids (Figure : 17).

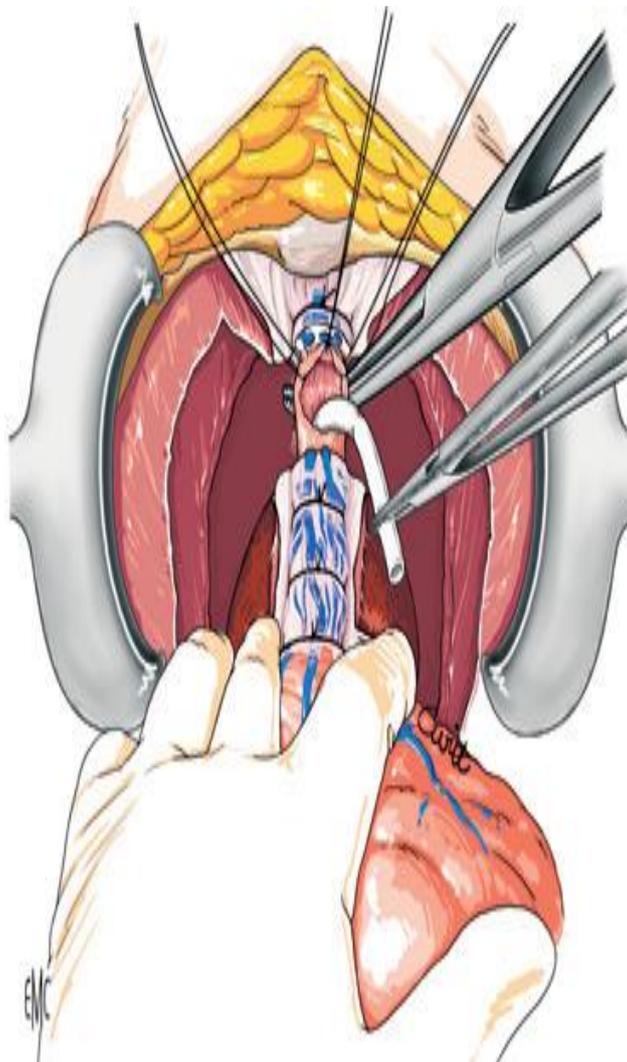


Figure 17 : Section de l'urètre (11).

Le cathéter est pris sous traction par une pince solide. Après luxation de la sonde, se présente l'hémicirconférence postérieure avec, pour limite crâniale, le veru montanum (Fig :18)

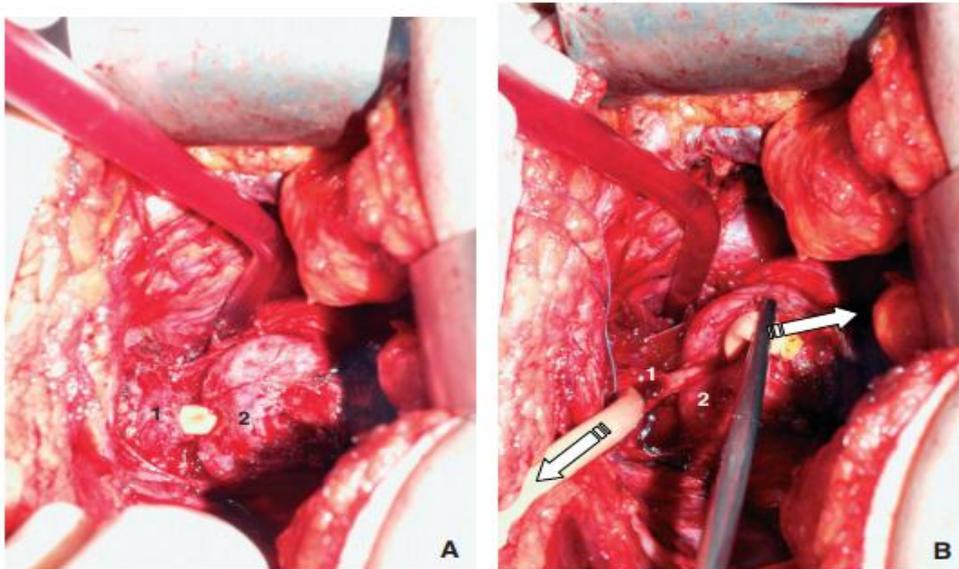


Figure 18 : Section de l'urètre [8].

A. Section de la circonférence antérieure.

1. Moignon urétral ;

2. Apex de la prostate et, entre les deux, le cathéter de Foley.

B. Section du cathéter de Foley. L'extrémité distale est luxée en caudal et l'extrémité crâniale sert de tracteur sur l'apex de la prostate et permet de la luxer et de passer en arrière.

1. Hémicirconférence postérieure de l'urètre ;

2. Partie postérieure de l'apex de la prostate. Les flèches indiquent le sens de la traction sur les extrémités du cathéter de Foley sectionné [8].

La section de l'hémicirconférence postérieure se fait en deçà du veru montanum. La pince sur le segment de cathéter d'amont doit être bien fermée pour éviter toute fuite du ballonnet.

C'est un bon point de traction pour la luxation crâniale de l'apex de la prostate et la dissection postérieure ascendante. Cela permet aussi d'éviter toute fuite d'urines dans le champ opératoire. La section de la paroi postérieure de l'urètre se fait sous légère traction sur le segment proximal du cathéter vésical pour pouvoir bien repérer le veru montanum (8).

x. Curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire réalisé dans le cadre d'une cystectomie totale pour carcinome urothélial doit être pelvien étendu. Il consiste en l'évidement des territoires iliaque externe, ilio-obturateur, hypogastrique, iliaque primitif remontant jusqu'au croisement de l'uretère.

Dans certains cas particuliers, nous avons remonté le curage jusqu'à au dessus de la bifurcation aortique. La lymphostase doit être réalisée à l'aide de clips. La réalisation d'un curage étendu impose un drainage adapté car les lymphorrhées postopératoires sont fréquentes et une source de complication.

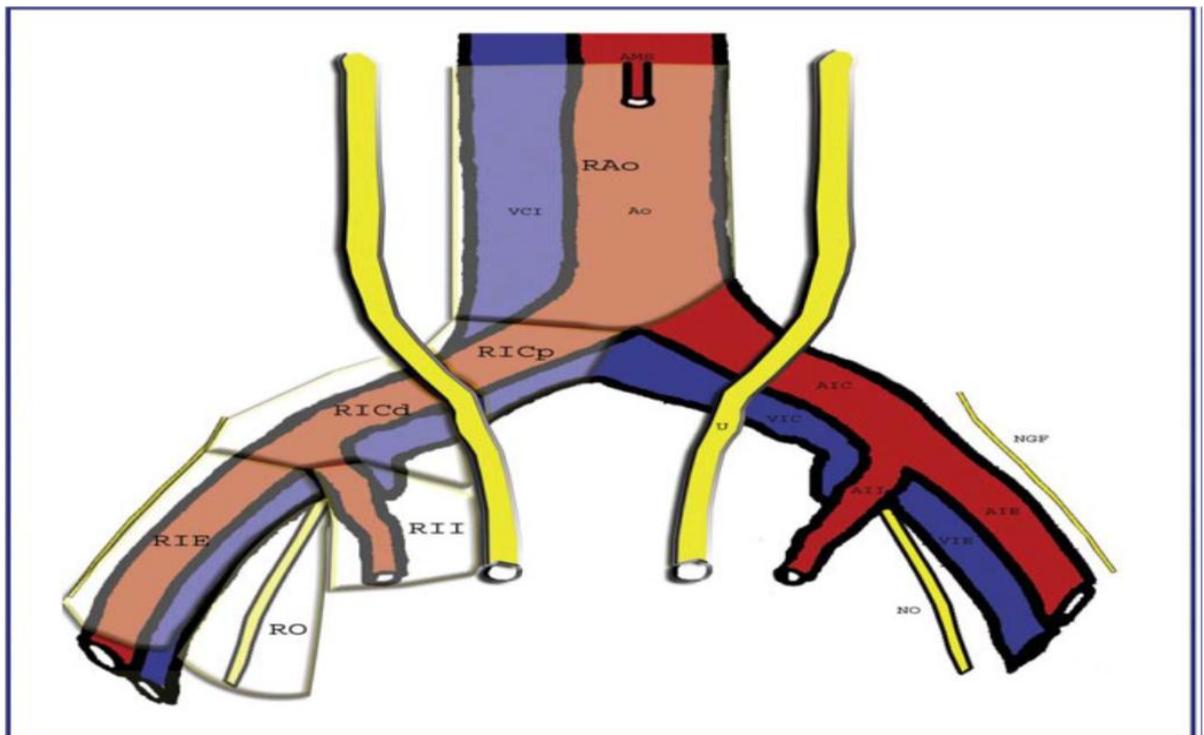


Figure 19 : Limites anatomiques du curage des tumeurs de vessie [13,14].

Ao : aorte ; VCI : veine cave inférieure ; AMS : artère mésentérique supérieure ;
AIC : artère iliaque commune ; VCI : veine iliaque commune ; VIE : veine iliaque externe ;
AIE : artère iliaque externe ; AII : artère iliaque interne ; U : uretère ; NO : nerf obturateur ;
NGF : nerf génitifémoral. RO : région obturatrice ; RII : région iliaque interne ;
RIE : région iliaque externe ; RIC : région iliaque commune (d : distale, p : proximale) ;
Rao : région aortique.

xi. Drainage :

Compte tenu des remarques précédentes, il est légitime de mettre en place deux drains de Redon CH10 dans chaque loge de curage et descendant jusque dans le pelvis une fois la dérivation urinaire réalisée.

En l'absence d'utilisation de l'urètre pour un remplacement vésical, une sonde peut être laissée en place dans l'urètre afin de drainer le pelvis [8].

d. Dérivations urinaires utilisées dans le cadre de notre étude :

i. Introduction :

Après cystectomie, plusieurs possibilités de dérivation urinaire existent [15, 16]. Schématiquement, on distingue :

- Les dérivations urinaires non continentes : urétérostomie cutanée bilatérale, urétérostomie cutanée transiléale, néphrostomies percutanées, etc [17].
- Les dérivations continentes :
 - « Orthotopiques » ou vessies de remplacement tubulées (Camey I) et surtout détubulées « à basse pression » (Camey II, Hautmann, en Z, Studer, Padoue),
 - Rectosigmoïdiennes (sigma pouch à basse pression, Mayence II),
 - Poches cutanées « continentes » (Kock, Mayence, Indiana).

En 1950, Bricker a décrit la technique du conduit iléal la plus utilisée jusqu'en 1990 et à laquelle toutes les techniques ont été comparées [18].

En 1979, Camey et LeDuc ont publié la technique de remplacement vésical par un segment iléal et de 1982 à 1986, Kock, Skinner, Ghoneim puis Hautmann ont développé les dérivations cutanées continentes en explorant le principe de réservoirs intestinaux à basse pression à partir du conduit intestinal [18].

Les dérivations non continentes sont représentées par toutes les méthodes permettant de dériver les urines sans que la continence physiologique soit maintenue ou qu'un système de continence extraphysiologique soit créé. L'écoulement des urines est donc ici permanent.

Classiquement, on distingue les dérivations avec interposition d'anse intestinale (iléon le plus souvent, jéjunum ou côlon) de celles sans interposition d'anse intestinale (urétérostomie cutanée, néphrostomies).

Nous allons décrire essentiellement l'urétérostomie transiléale selon Bricker [19] qui a été particulièrement utilisée chez nos patients ainsi que l'urétérostomie cutanée, qui a été choisie chez les patients très fragiles pour lesquels un temps digestif n'était pas souhaitable.

ii. Repérage de l'orifice de stomie :

Il est essentiel de repérer l'orifice d'une éventuelle stomie en préopératoire. Cela a le double avantage de s'assurer que l'orifice de stomie est bien placé, de faire prendre conscience au patient de l'appareillage éventuel et d'en favoriser l'acceptation.

L'emplacement du futur orifice stomial est capital et doit se vérifier en position allongée, assise, mais aussi debout afin de limiter tout conflit ultérieur avec les vêtements, en particulier la ceinture. L'orifice se situe en principe du côté droit à mi-distance de l'épine iliaque antérosupérieure et de l'ombilic, à distance des plis, de l'ombilic et des reliefs osseux (Figure : 20).

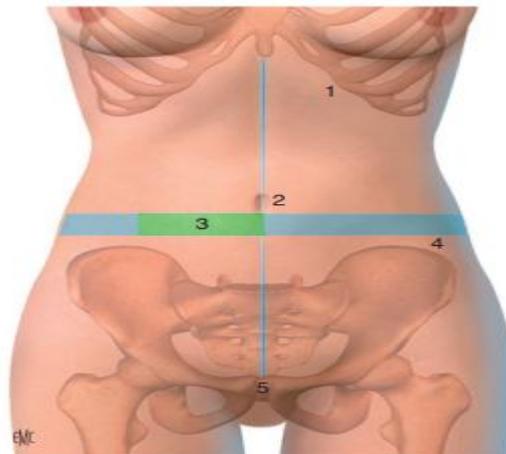


Figure 20 : Emplacement de l'orifice de stomie urinaire [17].

1.Rebord costal ; 2. ombilic ; 3. zone d'emplacement de la stomie ; 4. crête Iliaque ;5. symphyse pubienne.

iii. Urétérostomies cutanées :

➤ Technique chirurgicale :

iii.1. Libération de l'uretère :

Une fois l'uretère sectionné, il est cathétérisé par une sonde urétérale. De chaque côté, la dissection urétérale est réalisée si nécessaire jusqu'à la jonction pyélo-urétérale en préservant le méso-uretère. Ainsi, l'uretère peut être amené sans tension à la peau [17].

iii.2. Réalisation du passage transpariétal :

L'idéal est de réaliser la stomie latéralement et non au sein des grands droits du fait d'un risque obstructif en position debout par augmentation du tonus.

Une incision cutanée en V est réalisée en préservant la vascularisation du derme afin de limiter le risque de sténose stomiale.

Une alternative est de réséquer une pastille de peau de 3 cm de diamètre.

Après exérèse du tissu adipeux sous-cutané, une incision cruciforme (environ 1 cm ou un travers de doigt) est réalisée sur l'aponévrose afin de limiter au maximum l'obstruction urétérale. Après dissection des fibres musculaires, une nouvelle incision cruciforme est réalisée sur l'aponévrose postérieure et le péritoine.

L'uretère est glissé dans ce tunnel en prenant soin d'éviter les rotations ou les angulations.

Lorsque l'uretère est trop court, il est possible de remplacer l'incision en V par une langue cutanée tubularisée placée au sein de la paroi [17].

iii.3. Réalisation de la stomie :

L'anastomose urétérocutanée se fait à l'aide de points séparés de fil résorbable (Vicryl® 4/0 ou 5/0).

Il est important d'éverser l'uretère après l'avoir spatulé afin d'avoir un bon orifice stomial. Pour cette raison, l'incision cutanée en V semble préférable pour limiter le risque de sténose stomiale. Plusieurs types d'urétérostomie cutanée sont réalisables [17] (Figure : 21) :

- Urétérostomie cutanée bilatérale, où les deux uretères sont abouchés à la peau de manière séparée et symétrique par rapport à la ligne médiane ;
- Urétérostomie cutanée médiane ou latérale, où les deux uretères sont anastomosés sur une même stomie, en canon de fusil le plus souvent ;
- Urétéro-urétérostomie cutanée en Y, où seul un uretère est extériorisé et l'autre anastomosé soit au niveau urétéral, soit au niveau pyélique, avec toutefois un risque supplémentaire de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale.



Figure 21 : Différents types d'urétérostomie cutanée [17].

- A : Urétérostomie cutanée avec un orifice médian.
- B : Urétérostomie cutanée bilatérale.
- C : Urétérostomie cutanée avec un orifice de stomie latérale.
- D : Urétérostomie cutanée avec un orifice de stomie latérale avec anastomose urétéropyélique.
- E : Urétérostomie cutanée avec un orifice de stomie latérale avec anastomose urétéro-urétérale.

iv. Urétérostomie cutanée transiléale : (Technique de Bricker)

iv.1. Choix du greffon :

Pour des raisons métaboliques, il est important de préserver les 10 à 15 derniers centimètres d'iléon. Par transillumination pour apprécier la distribution de la vascularisation intestinale, le segment à prélever est repéré. La longueur du greffon varie en fonction de la morphologie du patient et surtout de l'épaisseur de la paroi abdominale. En moyenne, le greffon mesure entre 5 et 10 cm [17] (Figure : 22).

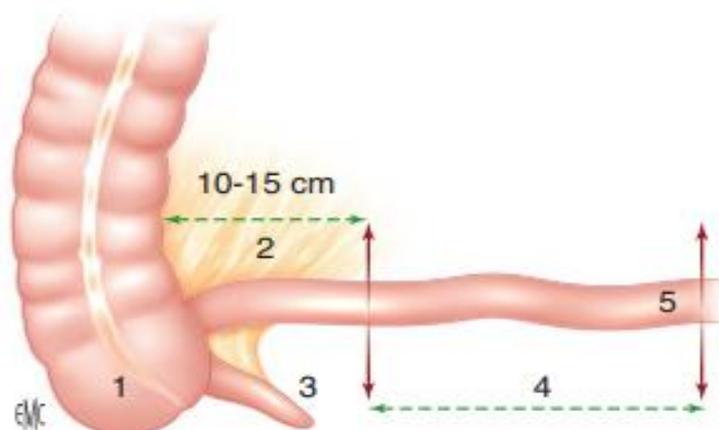


Figure 22 : Choix du greffon iléal [17].

1. Cæcum ; 2. graisse antimésentérique ; 3. appendice ; 4. iléon ; 5. zone de sélection du greffon.

iv.2. Prélèvement du greffon :

Une fois l'anse choisie, les deux extrémités sont repérées à l'aide de fils. Un long fil-repère est mis sur l'extrémité distale pour être sûr de respecter le sens du péristaltisme.

Le mésopéritoine est ensuite incisé au bistouri électrique en respectant les branches vasculaires qui sont contrôlées soit par des points séparés, soit par thermocoagulation. Le méso est ainsi progressivement incisé afin de libérer le greffon et de lui assurer une bonne mobilité.

Une fois le méso contrôlé, des clamps digestifs sont appliqués et l'incision du tube digestif est réalisée soit aux ciseaux, soit à l'aide du bistouri électrique.

Le greffon prélevé est placé dans une compresse bétadinée et le rétablissement de continuité digestive réalisé. Le greffon est lavé à l'eau stérile [17].

iv.3. Anastomose iléo-iléale :

L'anastomose iléo-iléale est réalisée soit manuellement à l'aide de fils résorbables (terminoterminal), soit par suture mécanique (latérolatérale) utilisant une pince GIA® 60 puis une pince TA® 90, technique moins pourvoyeuse de sténose et associée à une reprise plus rapide du transit. La brèche mésentérique créée est fermée immédiatement pour éviter que le greffon prélevé ne vienne s'y incarcérer [17].

La figure 23 : [20] montre l'anse iléale isolée et le rétablissement de continuité du conduit intestinal ainsi que la suture du mésentère.

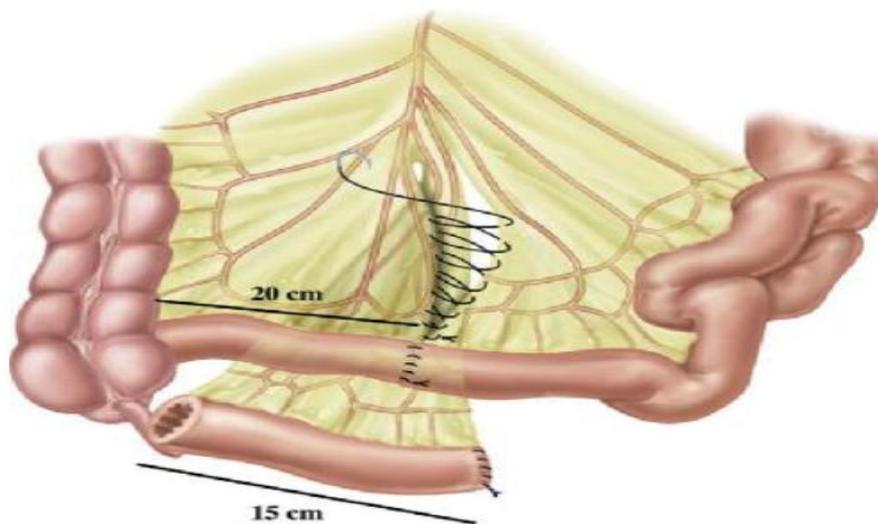


Figure 23 : Urétérostomie trans-iléale ; suture de l'iléon et du mésentère après le prélèvement du greffon iléal [20].

iv.4. Franchissement rétropéritonéal de la ligne médiane par l'uretère gauche :

L'uretère gauche franchit la ligne médiane dans l'espace rétropéritonéal préaortique, idéalement au-dessus du niveau de l'artère mésentérique inférieure. La dissection du trajet se fait au doigt, parfois à l'aide d'une pince de Steal qui, après la mise en place d'un fil-repère sur l'extrémité distale de l'uretère, permet de le saisir et de faciliter le passage [17].

La figure 24 : [20] montre le passage de l'uretère controlatéral dans un tunnel retro-péritonéal en arrière de la racine du méso-sigmoïde.

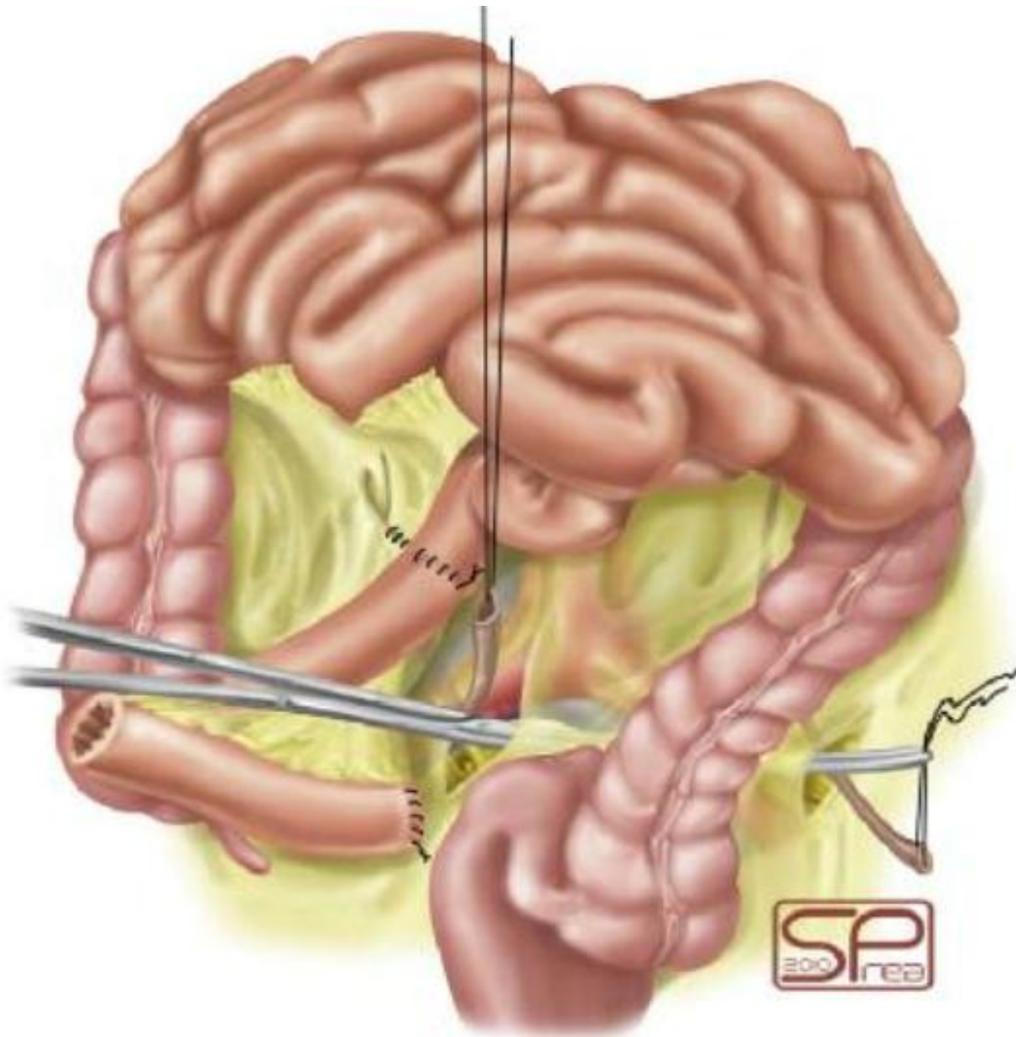


Figure 24 : Passage de l'uretère controlatéral [20].

iv.5. Anastomoses urétéro-iléales :

Une fois les uretères spatulés, une sonde urétérale CH ou 7 est placée dans chaque uretère et fixée à l'extrémité distale par un point intramuqueux de Vicryl® à résorption rapide 5/0. Plusieurs techniques d'anastomose existent :

- Anastomose de chaque uretère sur le bord antimésentérique par une série de points séparés extramuqueux selon Bricker [21] ;

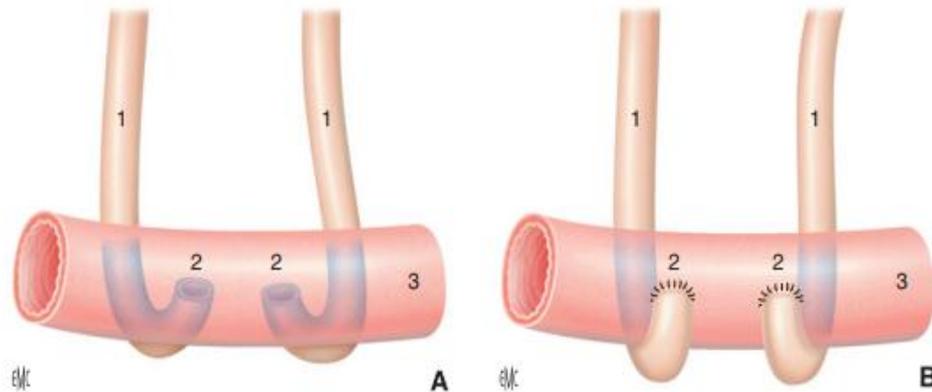


Figure 25 : Anastomose urétéro-iléale selon Bricker (A, B) [17].

1 : Uretères ; 2 : Zone d'implantation de l'uretère ; 3 : Greffon iléal.

- Anastomose des deux extrémités distales des uretères avec l'extrémité proximale du greffon selon Wallace : après avoir spatulé les uretères, ceux-ci sont anastomosés ensemble côte à côte (Wallace I) ou en tête bêche (Wallace II) [22, 23] (Fig. 26) ;

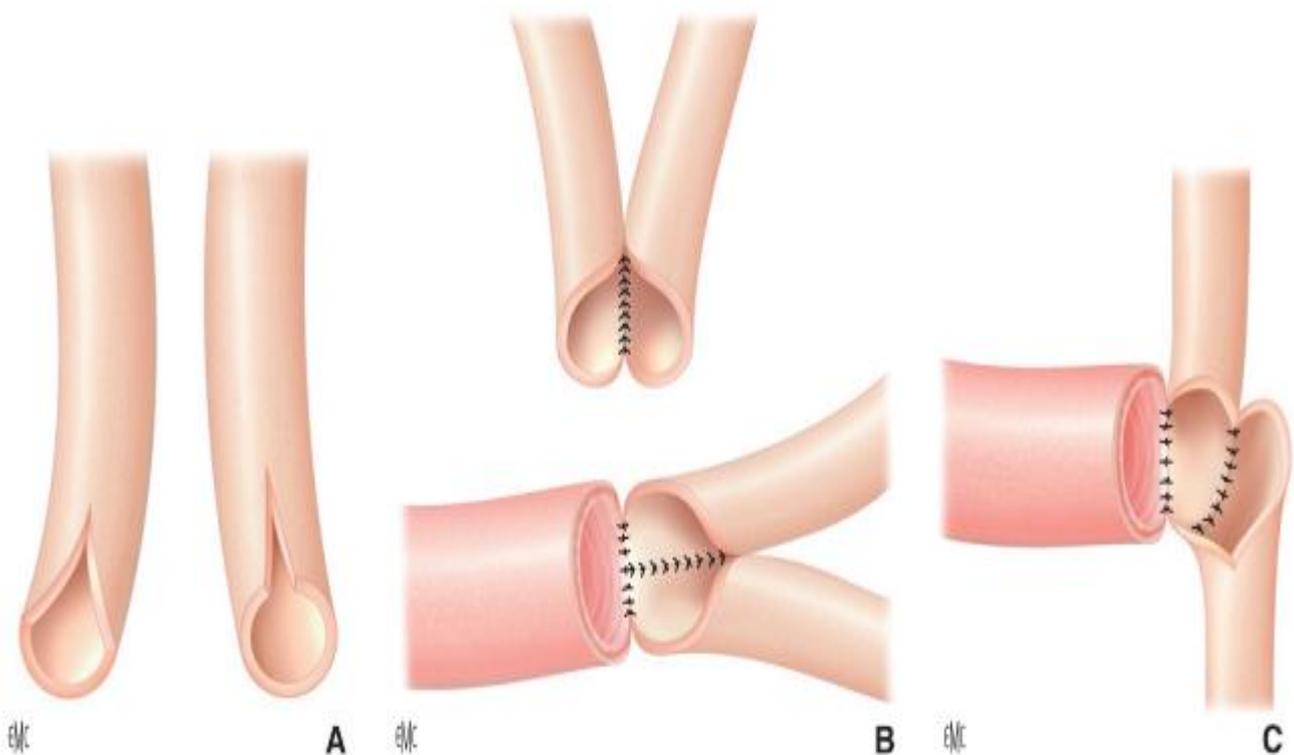


Figure 26 : Anastomose urétéro-iléale selon Wallace [17].

A : Spatulation des uretères. B : Wallace I. C : Wallace II.

- Anastomose directe par implantation directe des uretères dans le greffon en laissant une extrémité libre d'environ 1 cm à l'intérieur. Les uretères sont fixés par des points séparés séroséreux (Figure : 27) [17].

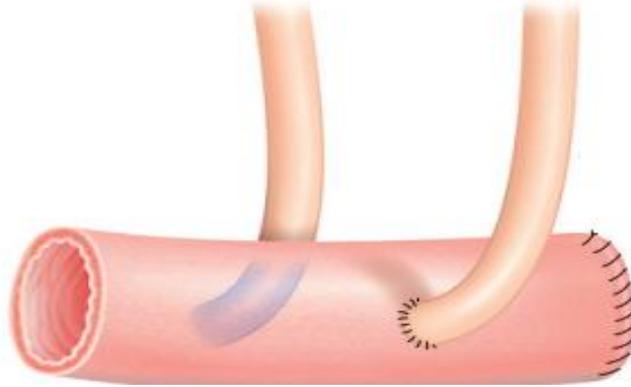


Figure 27 : Anastomose urétéro-iléale par implantation directe [17].

Une fois les anastomoses réalisées, leur étanchéité est vérifiée par lavage du greffon. Les sondes urétérales sont extériorisées par l'extrémité distale du greffon intestinal [17].

iv.6. Confection de la stomie :

Une pastille de peau de 3 à 4 cm de diamètre est réséquée, puis également le tissu graisseux sous-cutané jusqu'à l'aponévrose du muscle oblique externe. Celle-ci est incisée en croix. Des fils repères sont placés à chaque coin (quatre points de fil résorbable 0), ce qui permet de fixer la stomie à la paroi. Un trajet musculaire et péritonéal est ensuite réalisé, et celui-ci doit permettre le passage facile de deux doigts. L'extrémité libre du greffon est saisie pour l'extérioriser à travers le trajet pariétal. Le geste se termine par une série de points éversants uniquement cutanéomuqueux de fil résorbable 3/0. Le socle adhésif est posé sur la peau afin de fixer la poche de recueil urinaire (17) (Figure : 28).

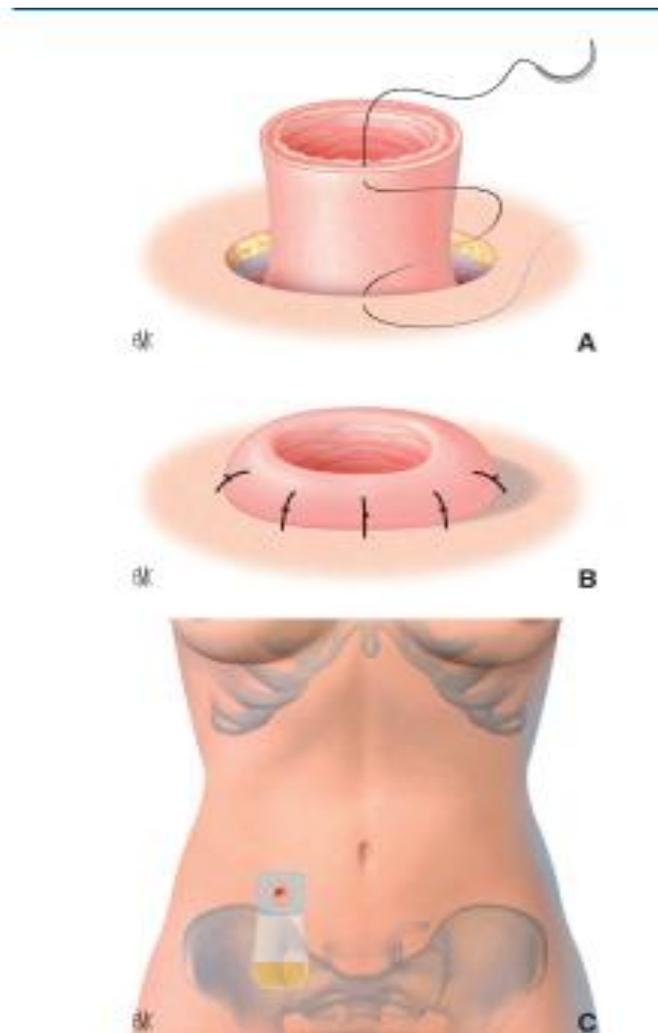


Figure 28 : Confection de la stomie (A à C) [17].

E. Suivi des patients :

Le suivi des patients débutait le jour de la procédure chirurgicale. La fin du suivi a été définie par la date du dernier contrôle (clinique, radiologique et biologique), la date de la mort ou de la perte de vue des patients.

Le protocole de surveillance est basé sur la clinique, la biologie et la TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Les patients étaient systématiquement revus en consultation à 1, 3, 6 et 12 mois la première année puis tous les 3 mois.

F. Analyse des résultats :

5. Évaluation préopératoire :

- Les informations qui étaient notifiées, concernaient :
 - Les données cliniques des patients :
 - L'âge, les antécédents de tabagisme et le sexe ;
 - La symptomatologie clinique ;
 - L'état général du patient, PERFORMANCE STATUS, The Charlson comorbidity index, ASA
 - Les données de l'imagerie :
 - La taille et l'extension de la lésion
 - Qualité des reins
 - Les données biologiques :
 - NFS : HB, Hte...
 - Fonction rénale
 - Bilan d'hémostase
 - ECBU

6. Données péri-opératoires :

La durée d'intervention a été évaluée pour chaque technique. La première incision marquait le début de l'intervention. La fermeture pariétale marquait la fin de l'intervention. Elle a été relevée en minutes.

La durée du séjour hospitalier a été recueillie. Elle correspondait à la date d'entrée du patient c'est-à-dire la veille de l'intervention et à la date de retour à domicile du patient après la chirurgie. Elle était relevée en jours.

Outre les incidents per-opératoires, nous avons recueilli les complications post opératoires qui étaient recherchées à chacune des visites journalières durant l'hospitalisation mais aussi lors des contrôles à deux semaines et à 1 mois post opératoire.

7. Évaluation des complications :

➤ Classification Clavien :

La classification Clavien des complications chirurgicales a été proposée en 1992 puis réévaluée et validée au terme de 5 années d'analyses dans différents types de chirurgies à travers le monde pour permettre de remplacer les termes inappropriés et imprécis de complications mineures ou majeures. La base de cette classification repose sur le niveau de soins nécessaires pour prendre en charge la complication post-opératoire survenue dans les 30 jours. La classification de Clavien-Dindo [24] divise les complications postopératoires (CPO) de grade I à grade V.

Tableau 1 : La classification de Clavien-Dindo [24]

<p>Grade 1 Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade</p>
<p>Grade 2 Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale</p>
<p>Grade 3 a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale</p>
<p>Grade 4 Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse) b) Dysfonction multiorganique</p>
<p>Grade 5 Décès du patient</p>

8. Résultats anatomopathologiques :

Toutes les pièces opératoires ont été analysées de façon conforme avec les standards anatomopathologiques : La classification qui a été longtemps la plus utilisée pour établir le grade tumoral est celle de l'OMS qui date de 1973 qui proposait seulement trois grades (G1, G2 et G3). En 1998, une classification de consensus des tumeurs urothéliales a été validée. Cette classification n'a été publiée par l'OMS qu'en 2004 [25,26].

OMS 1973		OMS 2004
Papillome	↔	Papillome
Carcinome de grade 1	→	Néoplasie papillaire de bas potentiel de malignité
Carcinome de grade 2	→	Carcinome de bas grade, grade 1
Carcinome de grade 3	↔	Carcinome de haut grade, grade 3

Figure 29 : Correspondance entre les classifications OMS 1973 et OMS 2004 [25,26].

9. Analyses statistiques des résultats :

Pour l'ensemble des données analysées, les variables qualitatives étaient rapportées en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne et leur écart types (Déviation standard) ou en termes de médiane avec leur minimum et maximum.

G. Analyse de la littérature :

Une recherche MEDLINE a été réalisée sur les cystectomies pour tumeurs de vessie avancées durant les quinze dernières années. Les mots clefs utilisés étaient : radical cystectomy, advanced bladder cancer, Urothelial carcinoma.

Les données de la recherche ont été analysées et recueillies selon la pertinence des résultats. Enfin elles ont été comparées aux données de notre étude.

H. Fiche d'exploitation :

Nom et Prénom :

Age :

Sexe : Homme · Femme ·

Profession :

Exposition au carcinogène :

Antécédents :

● Médicaux :

Diabète <input type="checkbox"/>	Infection générale <input type="checkbox"/>	Corticothérapie ·
HTA <input type="checkbox"/>	Phlébite <input type="checkbox"/>	Durée :
Obésité <input type="checkbox"/>	Cardiopathie <input type="checkbox"/>	Terrain ou traitement
Maladie générale <input type="checkbox"/>	Etat bucco-dentaire	immunosuppresseur ·
	Bon <input type="checkbox"/>	Autre
	Mauvais ·

● Chirurgicaux :

Urologique :

.....

Autre :

.....

● Toxique :

Tabac · PA

Alcool ·

Autre:

Indications:

- Hématurie persistante
- Symptômes sévères du bas appareil urinaire
- Douleurs pelviennes rebelles
- Insuffisance rénale

Biologie :

Hb =	Urée =	Créatinine =	ECBU = IU ·
------	--------	--------------	-------------

Imagerie :

Uroscanner :..... Autre :.....
IRM pelvienne.....
.....

Cytologie urinaire:

Endoscopie:

Cystoscopie:.....
RTUV:.....
.....
.....

- **Résultat de l'étude anapathologie de la RTUV :**
.....

Extension :

- TDM TAP :.....

.....

.....

Scintigraphie osseuse

Evaluation pré-opératoire / Préparation du patient / Gestes avant la chirurgie

Données opératoires :

Durée opératoire

Saignement

Plaies vasculaires

Plaies digestives

Résection des organes de voisinage

Extension du curage

Marges chirurgicales

Abandon de la procédure

Type de dérivation urinaire

Histologie :

Type histologique : Carcinome urothélial papillaire <input type="checkbox"/>			
Autre :			
Grade :	Cis isolé	Bas	Haut
<u>Stade :</u>		<u>Tumeur invasive</u>	
		<u>pT2</u>	<u>pT3a</u> <u>pT3b</u>

Suites post-opératoires :

Complications : selon la classification de Clavien

Complications parietales

Complications liée à la derivation urinaire

Retentissement sur le haut appareil urinaire

Suivi à distance:

Récidive locale - ... mois

Métastase à distance - ... mois

Survie à 1 an -

Traitements complémentaires:

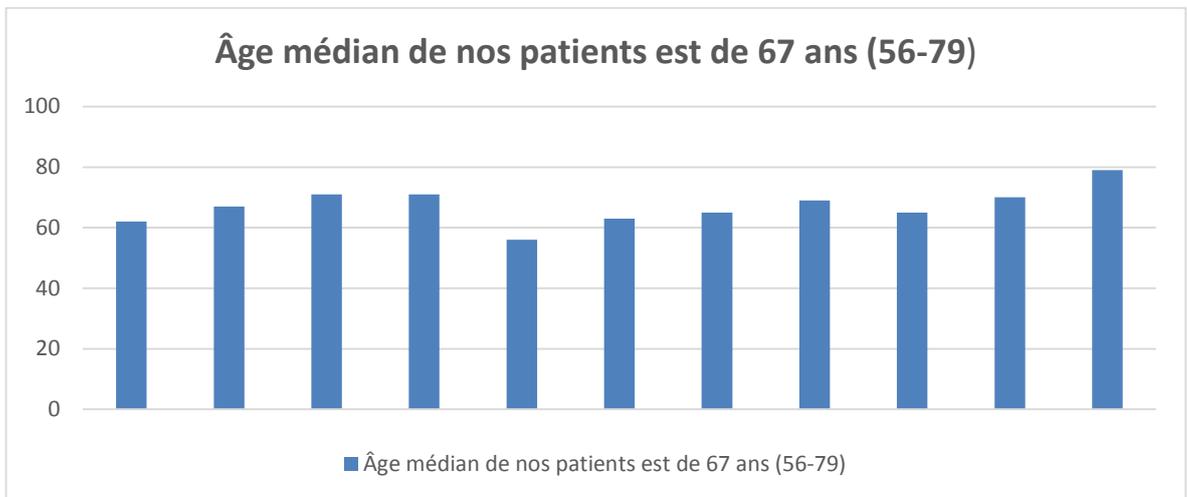
Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie adjuvante
--------------------------	-------------------------

III. Résultats :

A. Caractéristiques de la population :

10. Âge :

Notre analyse portait sur 11 patients opérés entre Mars 2018 et Mars 2020. L'âge moyen des 11 patients au moment de la cystectomie a été de 67 ans, avec des extrêmes allant de 56 à 79 ans.



Graphique 1 : Âge médian de notre série .

11. Sexe :

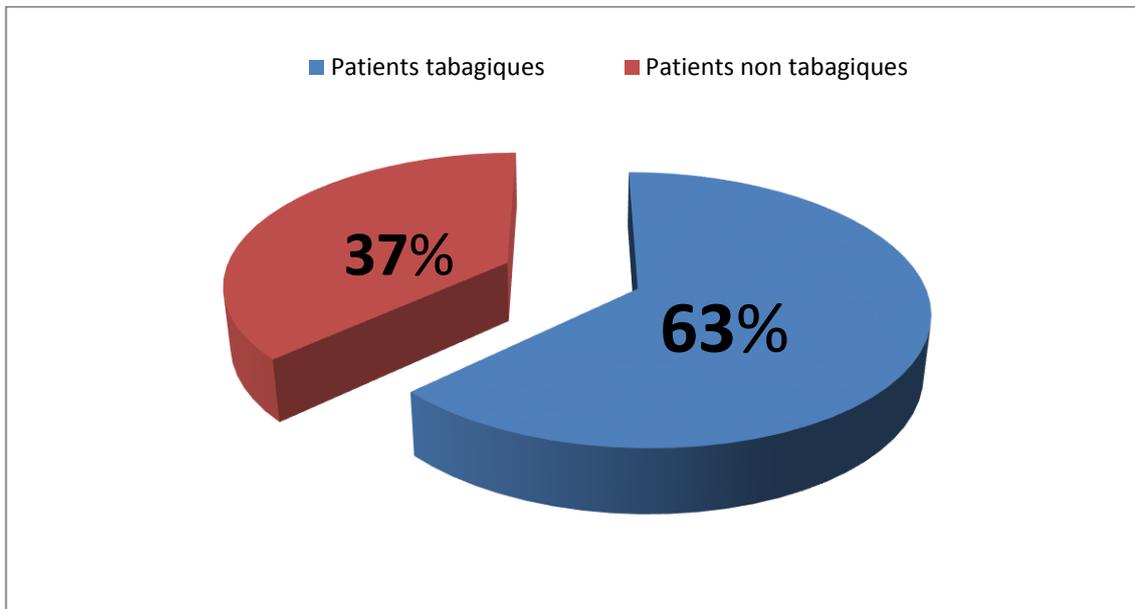
Notre série comptait 11 hommes (100% des patients) et 0 femme (0% des patients).



Graphique 2 : Pourcentage de patients en fonction de sexe.

12. ATCDs tabagiques :

Parmi nos 11 patients 7 étaient tabagiques (63%) et 4 autres ne l'étaient pas (37%).



Graphique 3 : Profil tabagique chez les 11 malades.

Le nombre de paquets-année n'a pas été toujours mentionné sur les dossiers médicaux et ne peut être exploité dans cette étude.

13. Symptômes cliniques :

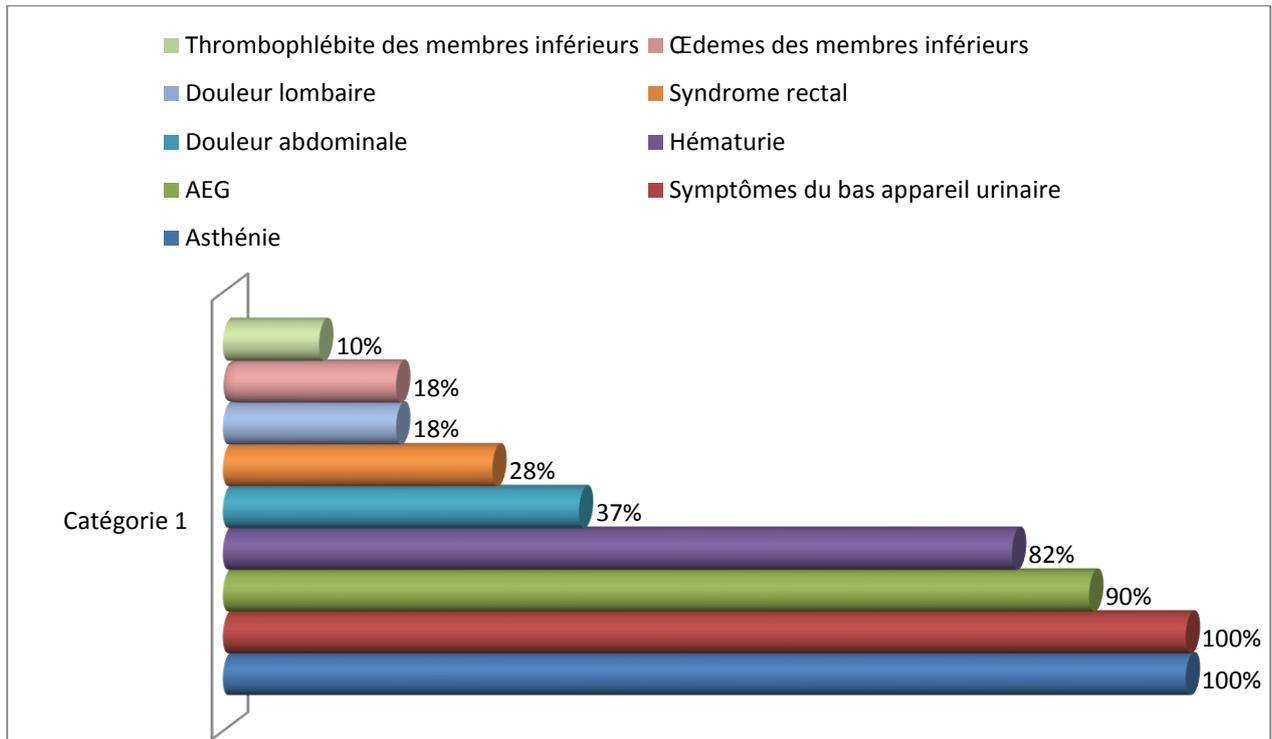
Avant la procédure chirurgicale, les symptômes du bas appareil urinaire et l'asthénie étaient les maîtres symptômes et présents chez la totalité de nos patients (100%).

Les autres signes retrouvés étaient :

- Altération de l'état général (AEG) : (90%),
- Hématurie (82%),
- Douleurs abdominales (37%),
- Syndrome rectal (28%),
- Douleurs lombaires (18%),
- Œdème des membres inférieurs (18%),
- Thrombophlébite des membres inférieurs (un seul patient : 9%) ;
- Le poids des patients était en moyenne de 54kg (49-69).



Figure 30 : Patient avec tumeur de vessie localement avancée en progression pendant la chimiothérapie.



Graphique 4 : Fréquence des différents symptômes cliniques chez nos patients.

14. Résultats de l'imagerie :

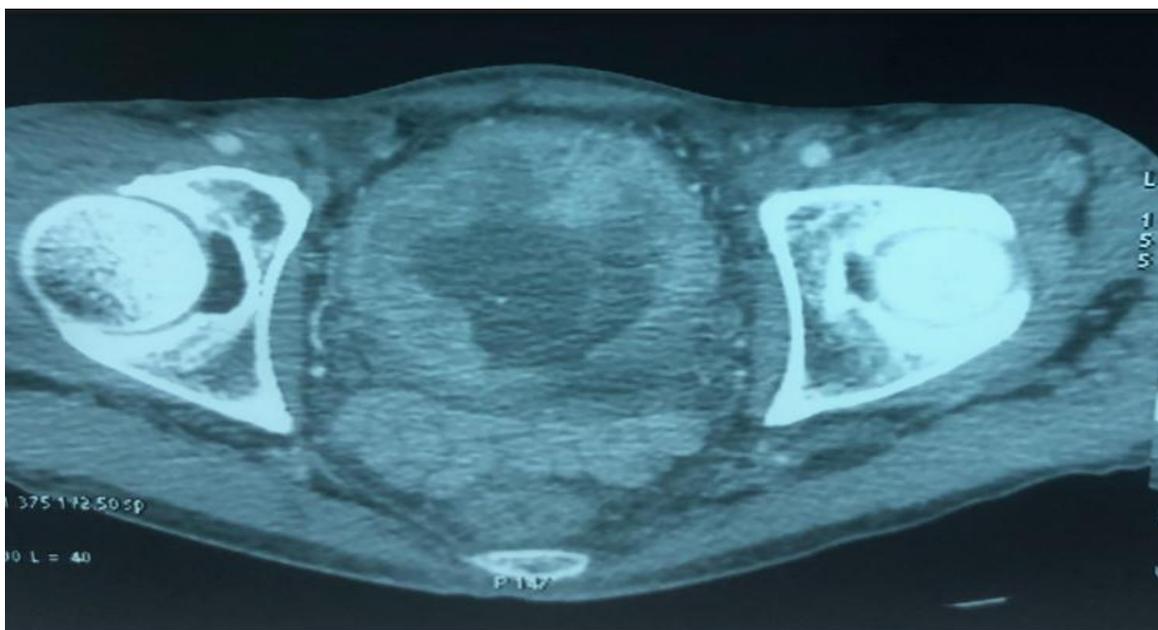


Figure 31 : Tumeur vésicale prenant la totalité de la vessie avec extension extravésicale postéro-latérale gauche.

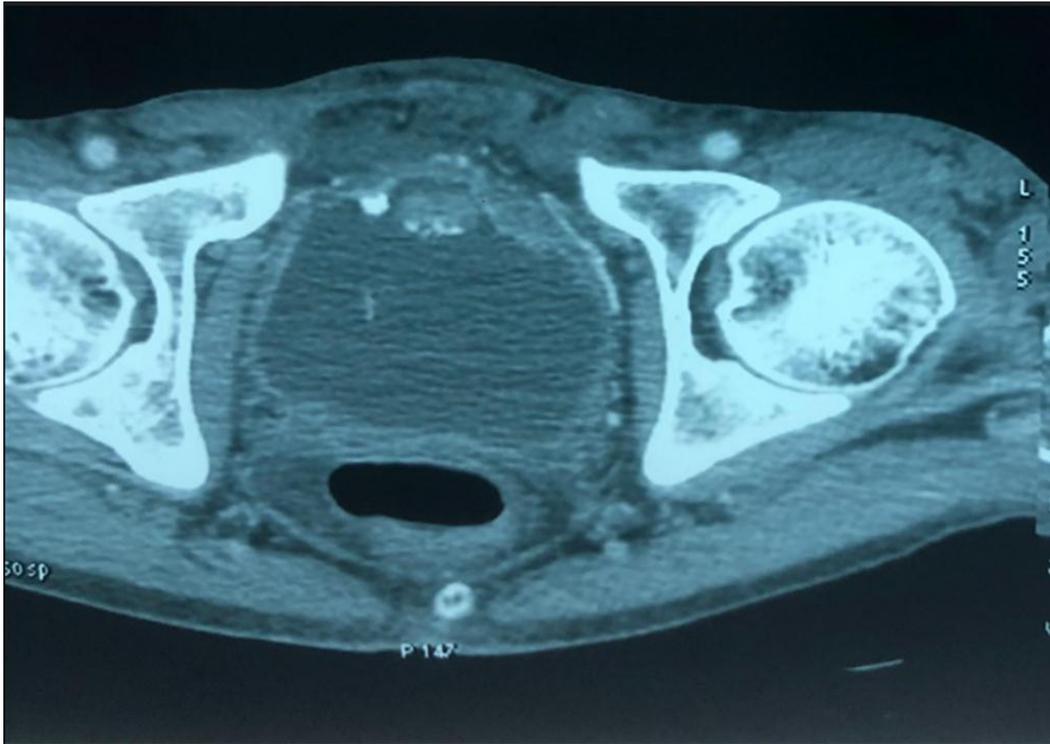


Figure 32 : Tumeur de vessie avec calcifications et extension extravésicale antérieure.

Les résultats de l'imagerie de notre population sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Résultats d'imagerie de notre population.

Résultats de l'imagerie	Nombre de cas		Pourcentage (%)	
Envahissement de la paroi pelvienne	7		63	
Envahissement de la paroi abdominale	2		18	
Suspicion d'envahissement rectal	3		27	
ADP	6		54	
Urétérohydronéphrose	Unilatérale	Bilatérale	Unilatérale	Bilatérale
	4	3	27	54

15. Résultats de la RTUV :

Tous nos patients ont bénéficié d'une RTUV, elle a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur, le nombre, la localisation, la taille et de préciser à l'étude anatomopathologique son type histologique, le grade, le stade, la présence d'une invasion massive vasculaire ou lymphatique.

10 tumeurs étaient des carcinomes urothéliaux, avec minimum un grade 2.

Un patient était porteur d'un carcinome épidermoïde.

Tableau 3 : Résultats de RTUV de notre population.

Résultats de la RTUV	Nombre de cas		Pourcentage (%)	
	Taille > 5 cm	11		100
Méats urétéraux visibles	Un visible 3	Deux visibles 4	Un visible 26	Deux visibles 37
Histologie :				
Carcinome urothélial	10		90	
Carcinome Epidermoïde	1		9	

16. Gestes et préparations des patients avant la cystectomie :

Tous les patients ont eu une évaluation pré-opératoire par un médecin réanimateur anesthésiste et éventuellement par le nutritionniste de l'hôpital.

Nous avons utilisé essentiellement deux scores de comorbidité qui sont corrélés à la mortalité post-opératoire (cf discussion)

Ainsi deux scores ont été calculés chez tous les patients : le score ASA et l'indice de Charlson (CCI). Ce dernier est particulièrement intéressant car son intérêt a été étudié et confirmé pour mesurer le risque de mortalité dans les 90 jours suivants la cystectomie.

Quand le CCI était à 0 le risque de mortalité a été de 1.7% vs 3.0% pour un CCI de 1 ; 4.2% pour un CCI de 2 ; 4.3% quand le CCI est de 3 et 12.1 % à 4 (P <0.01b) (27).

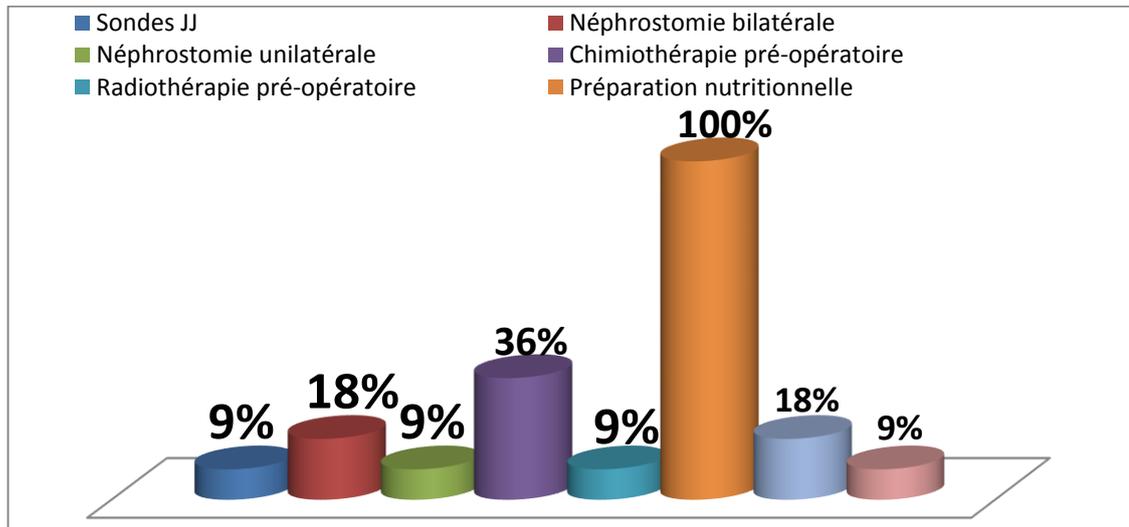
Tableau 4 : Évaluation de score de ASA et de charlson (CCI) de nos patients.

Score	ASA	Charlson
Patient 1	2	3
Patient 2	2	3
Patient 3	2	4
Patient 4	3	4
Patient 5	3	5
Patient 6	2	3
Patient 7	3	5
Patient 8	3	5
Patient 9	2	4
Patient 10	2	4
Patient 11	3	3

-Un patient a eu une mise en place de sonde JJ (9%), 2 patients ont eu une néphrostomie bilatérale (18%) et un patient a eu une néphrostomie unilatérale (9%).

- 4 patients ont eu une chimiothérapie pré-opératoire (36%) et un autre une radiothérapie pré-opératoire (9%).

- Tous nos patients ont eu une préparation nutritionnelle (100%), 2 patients ont reçu une transfusion sanguine (18%).
- Du fait d'une insuffisance rénale sévère, un patient a eu une hémodialyse avant la mise en place des sondes de néphrostomie.



Graphique 5 : Fréquence de la population qui ont bénéficié des différents gestes avant la cystectomie.

B. Indications de la cystectomie :

Nos patients présentaient des tableaux cliniques complexes faits de plusieurs signes et symptômes associés. L'indication chirurgicale a été retenue essentiellement pour hématurie persistante avec des symptômes sévères du bas appareil urinaire. Cette association a été retrouvée chez tous nos patients. 4 autres patients se plaignaient de douleurs importantes pelviennes nécessitant le recours à des antalgiques morphiniques. Trois autres patients avaient une insuffisance rénale avec un DFG < 30.

C. Résultats per-opératoires :

1. Abandon de la procédure :

La procédure n'a été abandonnée chez aucun patient, elle a été menée à terme chez tous les patients.

2. Durée :

La durée moyenne de l'intervention a été de 3h35min avec des extrêmes allant de 2h40 à 6h38.

3. Gestes réalisés :



Figure 33 : Pièce de cystectomie avec curage iliaque et lombo-aortique bilatéral, envahissement en apical de la paroi abdominale et de l'ouraque.

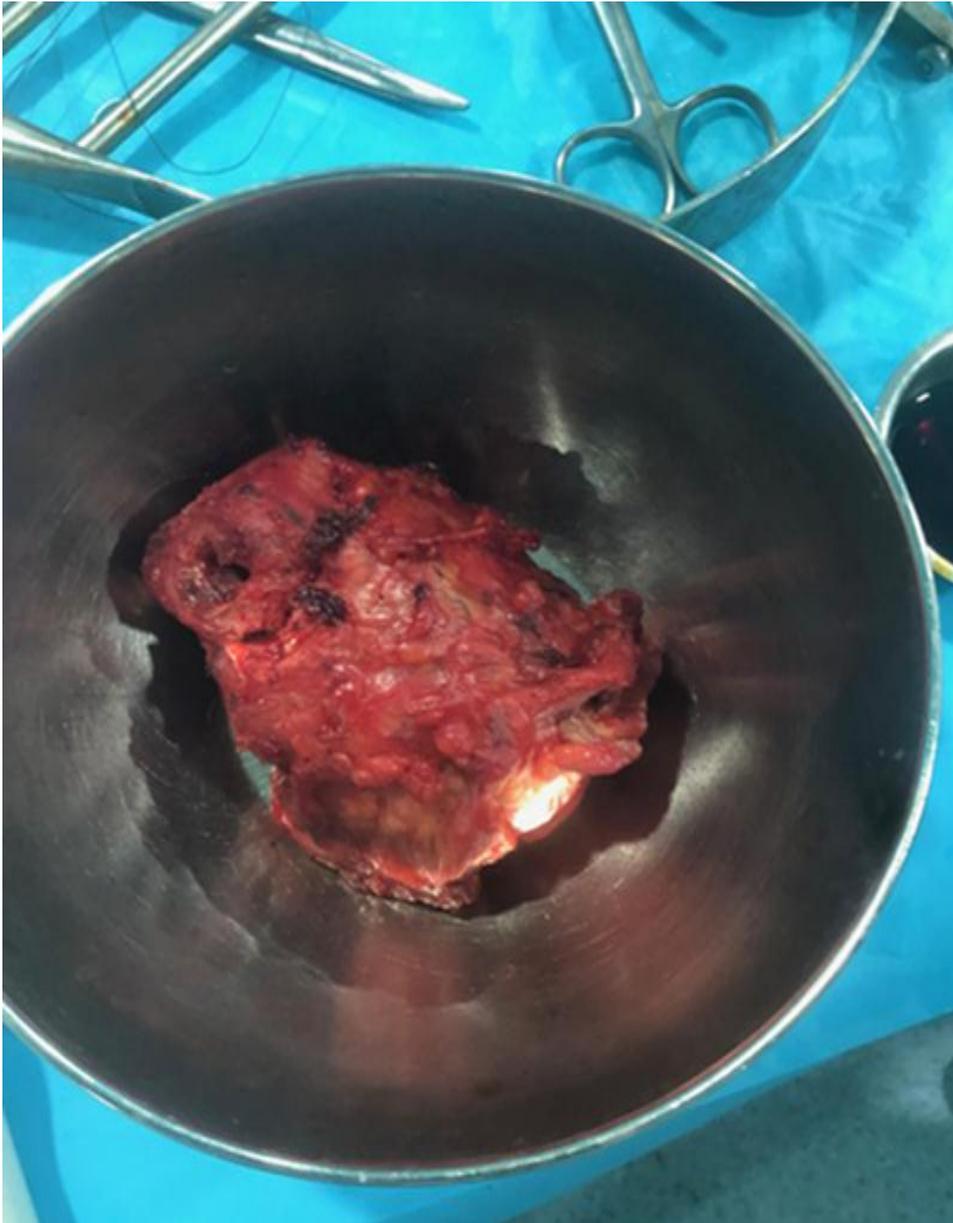


Figure 34 :Tumeur de vessie avec extension au muscle élévateur de l'anus.

- 7 patients ont eu une résection large de la vessie sans sacrifice d'organe ;
- 1 patient a eu une résection de la paroi antérieure du rectum sur 2 cm de hauteur ;
- Chez un patient on a sacrifié le pedicule hypogastrique droit (artère et branches veineuses) du fait d'un engainement du dit pédicule ;
- Chez 1 patient la partie médiale du muscle elevateur de l'anus droit a été réséquée ;
- Chez deux patients une résection de la gaine postérieure du muscle grand droit a été effectuée.

4. Curage ganglionnaire :



Figure 35 : Ganglions latéro-caves droits.

- Un curage standard remontant jusqu'au pédicule iliaque primitif au niveau du croisement avec l'uretère a été réalisé chez 7 patients ;
- Chez trois patients chez qui la résection a été macroscopiquement complète mais qui avaient des adénopathies lombo-aortiques, le curage a été réalisé au niveau latéro-aortique, latéro-cave et inter aortico-cave chez deux patients et remontant jusqu'au pédicule rénal droit chez un patient ;
- Un patient n'a pas eu de curage ganglionnaire du fait de la durée opératoire (5heures) et son état fragile.

5. Dérivation urinaire :

- 6 patients ont eu une urétérostomie devant l'état général particulièrement altéré dans une perspective de réduction de la durée opératoire ;
- 4 patients ont eu une dérivation urinaire trans-iléale type Bricker ;
- Un seul patient a eu une enterocystoplastie du fait d'une résection macroscopiquement complète et de son insistance pour ne pas avoir une poche stomiale.

6. Marges macroscopiques :

- Chez 8 patients, les marges étaient macroscopiquement saines R0 ;
- Chez les trois autres, du résidu tumoral a été laissé en place du fait d'une extension de la tumeur dans le trou obturateur ou d'une prise totale du pédicule iliaque externe.

7. Saignement et Plaies vasculaires :

- Le saignement moyen a été de 900ml (230-1400) ;
- Des plaies veineuses profondes et postérieures ont été à l'origine du saignement dans tous les cas, et ont été gérées par paking ;
- Chez un patient avec un envahissement antérieur, le contrôle du plexus de Santorini a été laborieux avec un saignement quantifié à 500 ml uniquement pendant ce temps opératoire ;
- Un autre patient a eu un saignement important provenant de la veine obturatrice ;
- 5 patients, avec une hémoglobine de départ inférieure à 10g/dl ont eu une transfusion per-opératoire de deux culots globulaires.

8. Plaies digestives :

En dehors du patient chez qui une résection de la paroi antérieure du rectum a été réalisée, aucun incident digestif n'a été noté.

La séreuse rectale a été ouverte chez deux patients sans ouverture de la muqueuse. Nous avons procédé à une plicature de la séreuse au dessus de la muqueuse.

Deux patients avaient des adhérences d'allure inflammatoire entre l'ouraque et le grêle qui ont été libérées, avec une ouverture de la séreuse dans un cas sans plaie de la muqueuse.

9. Plaies nerveuses :

Chez le patient chez qui nous avons réséqué le muscle elevateur, une embrochure latérale du nerf obturateur a été reconnue en fin d'intervention et réparée au monofilament 6.0.

Chez un autre patient un clipé a été découvert poser sur le nerf obturateur et a été enlevé.

D. Suites post-opératoires :

1. Douleur post-opératoire et consommation d'antalgiques :

7 patients ont eu une anesthésie péridurale qu'ils ont gardé durant les 48 heures suivant le geste chirurgical.

L'analgésie a été administrée directement à travers le cathéter et les patients ne se sont pas plaint de douleur pendant la phase post-opératoire précoce.

Chez les autres patients, la douleur a été gérée par du paracétamol injectable et du Néfopam (Acupan*) sans recours aux morphiniques avec une douleur toujours évaluée inférieure à 3 sur l'EVA.

2. Reprise du transit :

La reprise du transit a été effective à j2 chez les patients n'ayant pas eu de geste intestinal ;

Chez 4 autres patients, la reprise du transit s'est effectuée entre le 2ème et le 7ème jour ;

Un seul patient a présenté un iléus prolongé au-delà d'une semaine avec un ballonnement abdominal sans contracture ni fièvre. Une TDM a été réalisée pour éliminer une complication digestive. Le transit a été repris à J 11.

3. Reprise de l'alimentation :

La mastication de chewing-gum a été encouragée chez tous les patients ;

Chez les patients sans résection intestinale associée ou réparation rectale, l'alimentation a été reprise progressivement dès J1 post-opératoire ;

Chez les autres patients l'alimentation a été permise après reprise du transit à partir de J5.

4. Ablation des drains :

Chez tous les patients deux drains de Redon ont été mis en place dans la cavité pelvienne ;

Les Redons ont été retirés chez tous les patients avant J5 à l'exception de deux patients. Ceux-ci avaient présenté une lymphorrhée (confirmée par l'étude biochimique), les drains ont été mobilisés et retirés progressivement à J11 chez un patient et J14 chez l'autre ;

Aucune sonde gastrique n'a été utilisée chez nos patients ;

Chez le patient ayant eu l'enterocystoplastie, un rinçage pluriquotidien de la sonde à faible pression a été réalisé, et la sonde a été retirée à J16. L'ablation des sondes urétrales ayant été effectuée de manière séquentielle à J12 et J13.

5. Séjour post-opératoire :

La durée moyenne du séjour hospitalier a été de 11 jours avec des extrêmes allant de 9 jours à 22.

6. Complications :

- Aucun patient n'a eu de fistules urinaire ou digestive ;
- Deux patients avaient présenté un syndrome infectieux en rapport avec une infection respiratoire dans un cas et sans cause apparente dans le second. Ils ont été traités par ATB à large spectre ;
- Deux patients ont eu une infection de paroi jugulée par pansement bi-quotidien et antibiothérapie ;
- Aucune Complication thrombo-embolique n'a été notée.

Tableau 5 : Complications de nos patients selon la classification de Clavien.

Les complications de nos patients	Nombre des patients atteints	Le grade adapté selon le système Clavien
Fistules urinaires	0	Grade 3
Syndromes infectieux avec une infection respiratoire	2	Grade 2
Infection de paroi jugulée par pansement bi-quotidien et ATB à large spectre	2	Grade 2
Iléus prolongé	1	Grade 1
Lymphorrhée	1	Grade 1
Complication thrombo-embolique	0	Grade 2

E. Résultats oncologiques :

SERVICE: Pr A. BOUDJAS Med Lt Colonel	COMPTE RENDU ANATOMO PATHOLOGIQUE N°:3379/AP/19
Major de service: A/C ALIKOUCH	Cystoprostatectomie
Techniciens: A/C NAJMI A/C ZIYADE Adj EL ARKOURI S/C EL GHAOUAT S/C SLIMANI SGT SYOURISS	Pièce opératoire de cystoprostatectomie. La prostate mesure 3.5x3x3 cm, la vessie mesure 9x5x4 cm. A l'ouverture présence d'une formation tumorale blanchâtre et friable occupant la totalité de la vessie mesurant 4x5x4cm. L'uretère droit mesure 6cm de long, l'uretère gauche mesure 5cm de long. Vésicule séminale droite mesure 2.5x1.5 cm, vésicule séminale gauche mesure 1.5x1.2 cm. Canale déférent droit mesure 1.2 cm de long, Canale déférent gauche mesure 1cm de long. La prostate présente une formation blanchâtre homogène macroscopiquement paraît envaillie par la tumeur.
Secrétaire: S/C EL BOUL	L'analyse histologique des lésions repérées à la macroscopie montre une paroi vésicale ulcérée et infiltrée par une prolifération carcinomateuse d'architecture compacte, faite des massifs et des travées de cellules épithéliales épaisses, cohésives souvent fusionnées. Les cellules tumorales ont une différenciation urothéliale avec un cytoplasme éosinophile abondant et un noyau souvent atypique. Ces noyaux montrent une chromatine irrégulièrement distribuée, avec présence de multiples nucléoles parfois proéminents, et de nombreuses figures mitotiques. Le stroma est d'aspect fibreux abrite un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire. La tumeur est ulcérée en surface et infiltre la paroi vésicale avec des images d'envahissement du muscle en profondeur. Pas vu des embols vasculaires ou des images d'engainements périnerveux. Le parenchyme prostatique est régulier, comporte un infiltrat inflammatoire chronique de densité modérée. Les vésicules séminales droite et gauche sont infiltrées, les canaux déférents droit et gauche, montrent une morphologie globalement conservée. La recoupe de l'urètre prostatique est indemne.
Le:	Conclusion : -Carcinome urothélial infiltrant de haut grade stade PT2, sans emboles vasculaires. -Limite inférieure saine. -Prostate, vésicules séminales : saines.
	2)-Recoupe urétrale gauche : Un fragment mesurant 0.8cm de long. -Recoupe saine.
	3)-Recoupe urétrale droite : Un fragment mesurant 0.8 cm de long. -Recoupe saine.
	4)-Curage droit : Quatre fragments de 2 à 3 cm de grand axe. A la coupe, 08 ganglions ont été identifiés. - Métastase ganglionnaire : 3N+/8N, Sans effraction capsulaire ni emboles vasculaires.
	3)-Curage gauche : Trois fragments de 2 à 3.5 cm de grand axe. A la coupe 07 ganglions ont été identifiés. -Métastase ganglionnaire : 2N+/7N, Sans effraction capsulaire ni emboles vasculaires.
	Pr Sinaa
	26 DEC 2019

Figure 36 : Étude histologique chez un patient chez qui le stade initial était un T4c, stade final pT2N2.

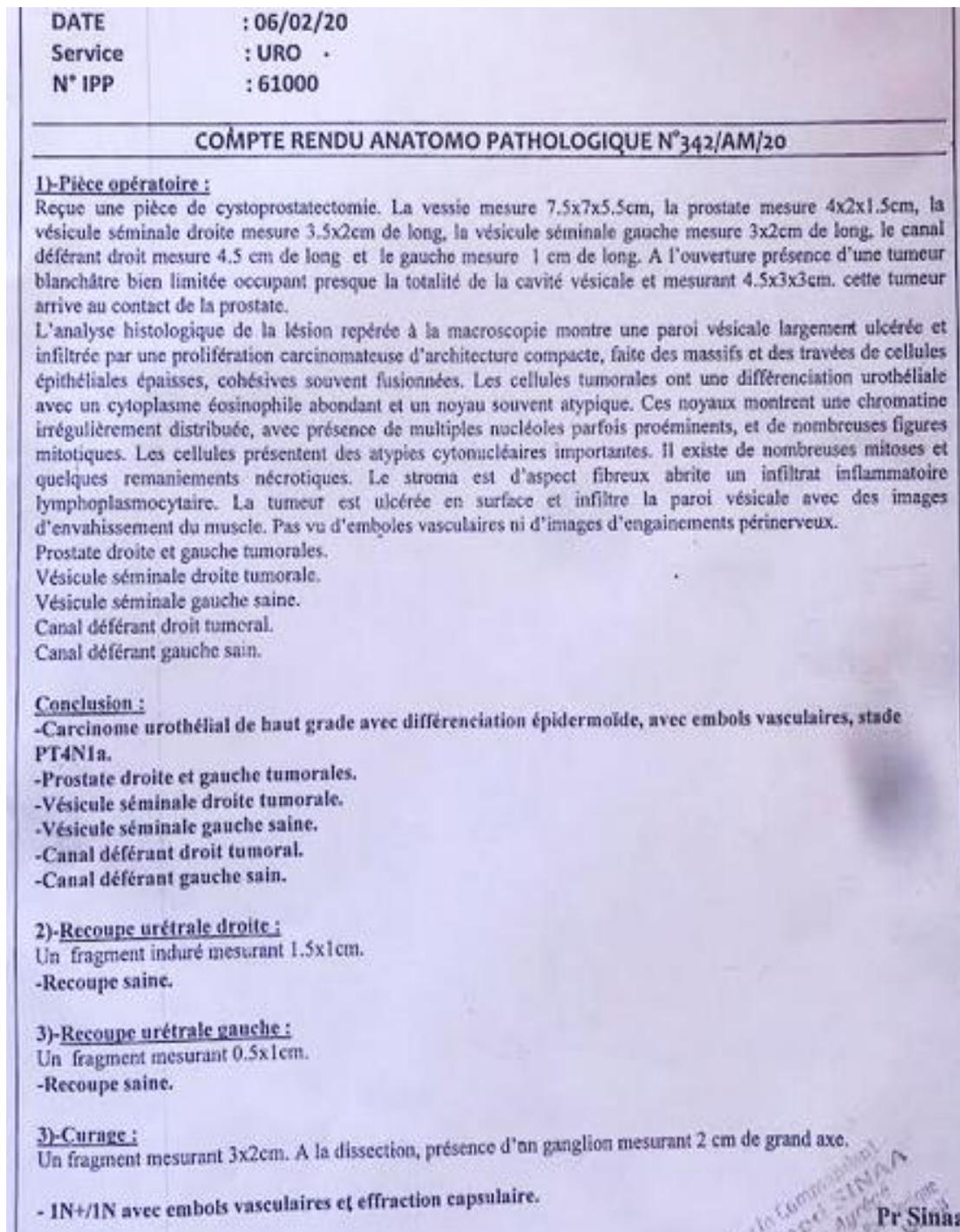


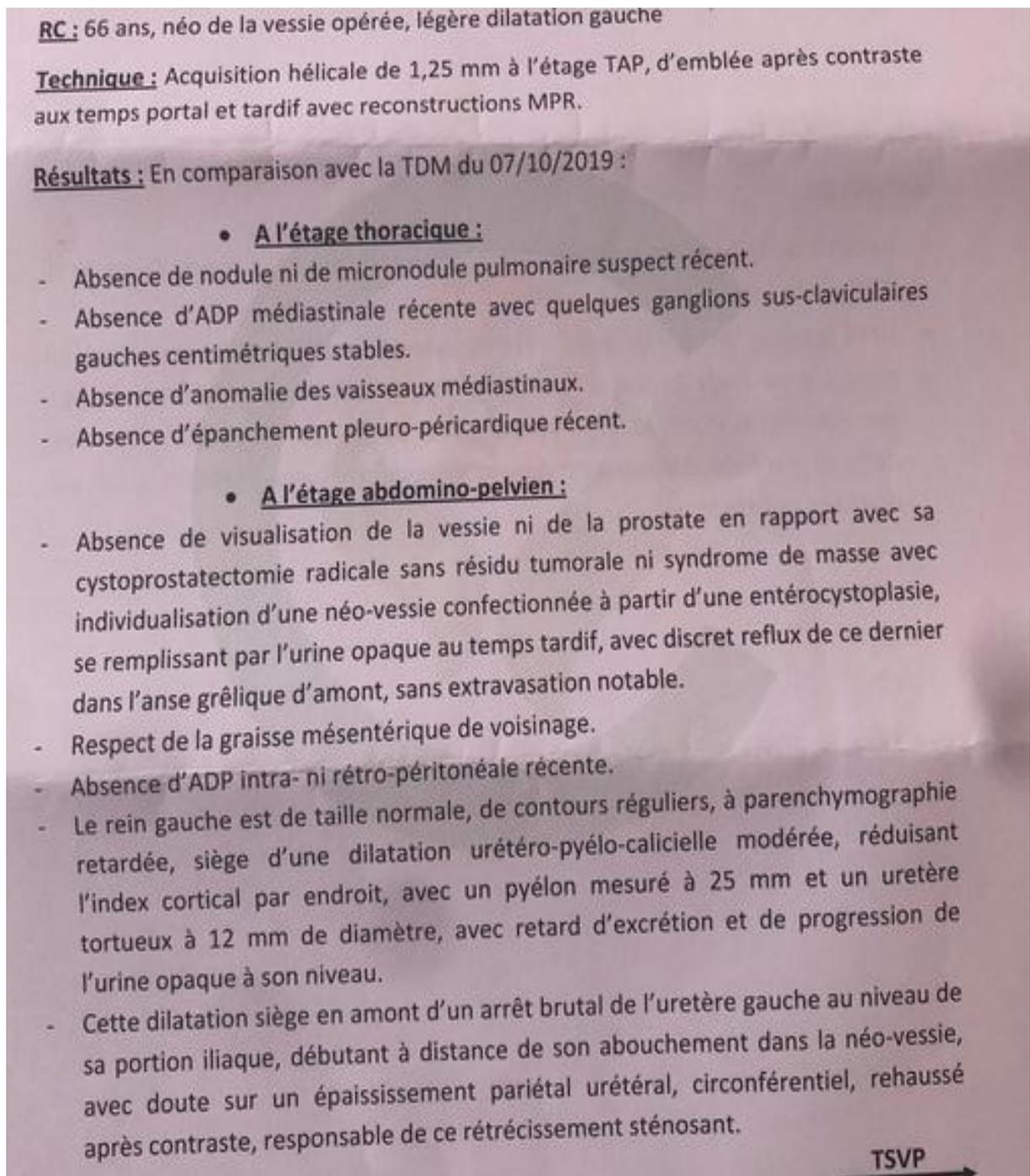
Figure 37 : Étude histologique d'une pièce de cystectomie montrant un stade pT4 N1.

- Les marges ont été saines chez 8 patients.
- Tous les patients, sauf celui avec le stade pT4a, ont été adressés en oncologie pour chimiothérapie et éventuellement radiothérapie pour les patients avec une marge positive.

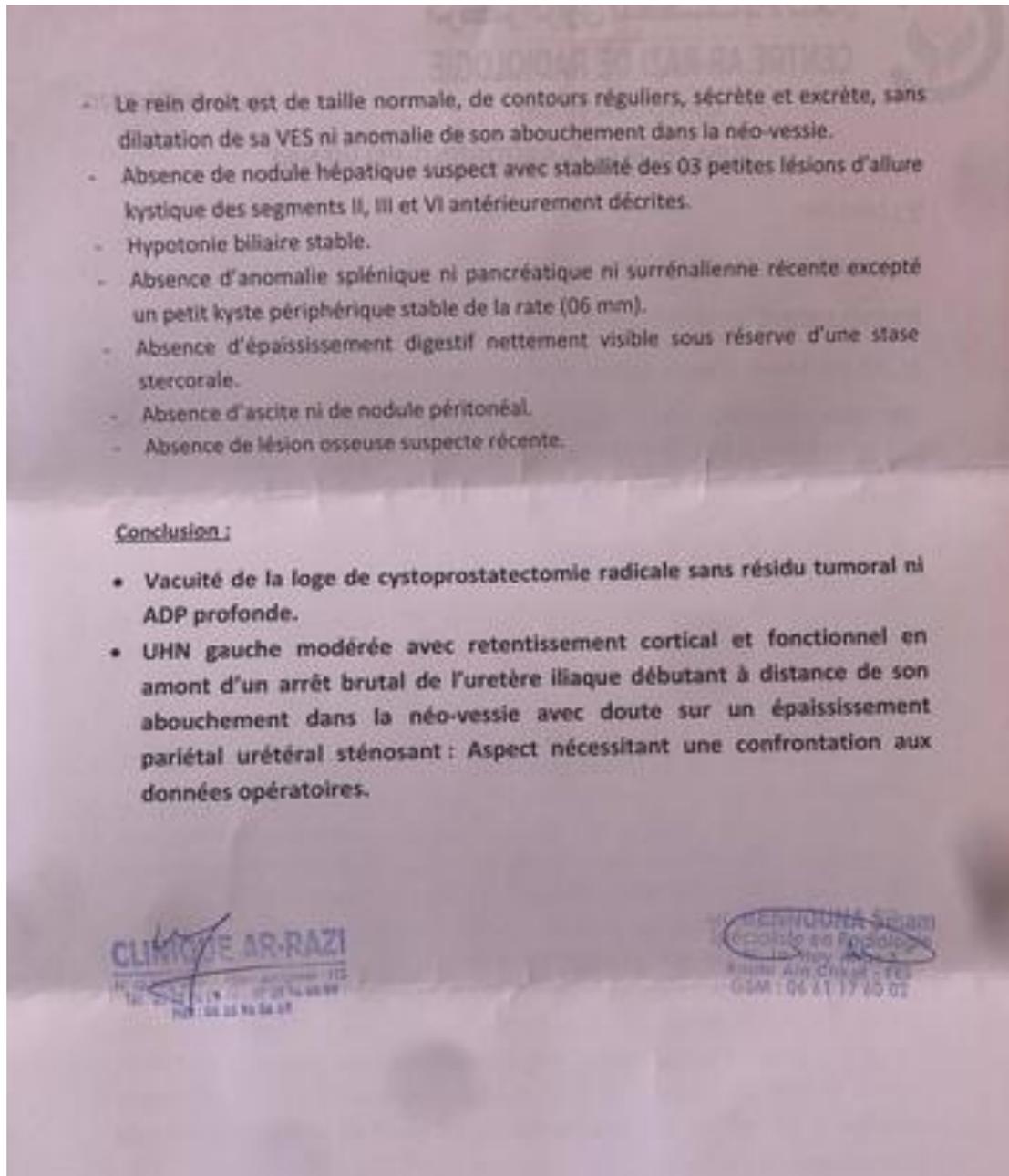
Tableau 6 : Résultats oncologiques de nos patients.

Nombre des patients	Stade pTNM adapté	Taux %
pT2N2	1	9
pT3N1	2	18
pT3N2	2	18
pT3Nx	1	9
pT4aNx	1	9
pT4b N1	3	27
pT4b N3	1	9

F. Résultats à moyen terme :



(A)



(B)

Figure 38 : (A) et (B) montrent la TDM de contrôle 6 mois après une cystectomie pour une tumeur de vessie localement avancée.

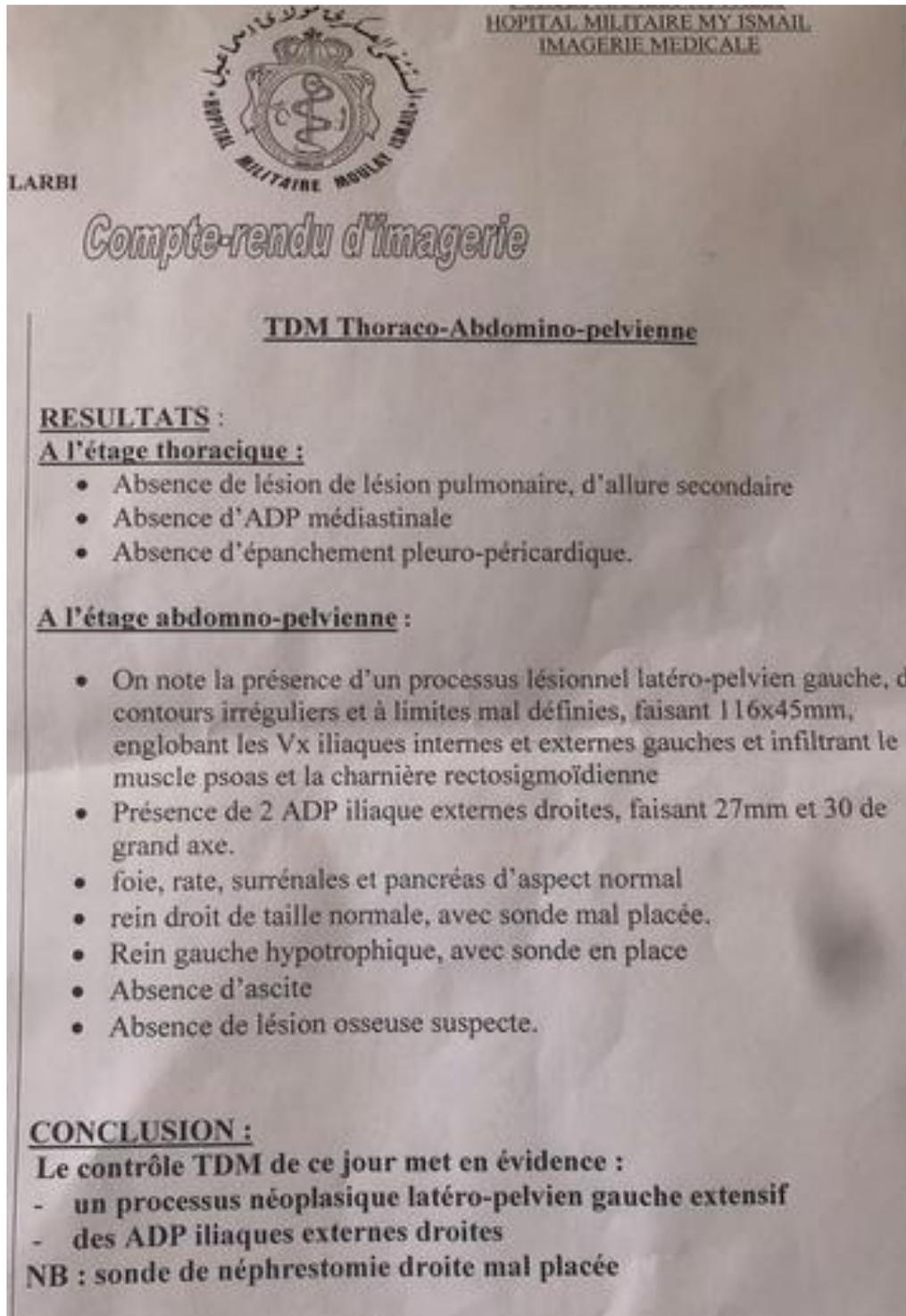


Figure 39 : TDM TAP chez un patient sous chimiothérapie objectivant une extension latéropelvienne arrivant au contact du muscle psoas.

Aucune complication chirurgicale n'a été notée durant les 6 mois suivants la chirurgie ;

Le suivi a été réalisé en collaboration avec les oncologues médicaux.

3 patients avaient présenté une récurrence pelvienne : à 2 mois, 5 mois et 8 mois. Les 3 avaient des marges chirurgicales positives ;

2 patients ont présenté une progression métastatique (métastases pulmonaires dans les deux cas) ;

À 6 mois du geste opératoire, 7 patients étaient encore en vie dont 6 sous chimiothérapie. 4 patients avaient décédé.

DISCUSSION



IV. Discussion :

A. Rappel anatomique et histologique :

1. Rappel anatomique :

1.1.Généralités :

La vessie est un réservoir musculo-membraneux dans lequel l'urine qui s'écoule par les uretères s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions.

Elle se comporte comme un viscère à géométrie variable se composant d'un socle trigonal fixe au contact du plancher pelvien surmonté d'une calotte mobile se déployant dans l'enceinte abdominale selon un volume proportionnel à l'état de réplétion [28].

La vessie est un organe sous péritonéal. Lorsqu'elle est vide elle reste dans la cavité pelvienne en arrière de la symphyse pubienne. Quand elle est pleine, elle fait saillie dans l'abdomen [29].

Il s'agit d'un muscle creux constitué de fibres musculaires lisses dont la myo-architecture est disposée en trois couches concentriques : une couche longitudinale interne, une couche plexiforme externe et une couche constamment circulaire moyenne qui se renforce au niveau du col vésical pour former le sphincter lisse du col [29].

La vessie a une partie fixe triangulaire rétro-pubienne, le trigone, dont la base est matérialisée par la barre inter-urétérale qui relie les deux méats urétéraux et le sommet, plus antérieure, par le col vésical (sphincter interne, lisse, involontaire) qui se poursuit par l'urètre. Le trigone est en rapport étroit avec la prostate chez l'homme, et le col utérin chez la femme (29).

L'autre partie est mobile, c'est le dôme, très extensible séparé de la cavité abdominale par le péritoine, en rapport étroit avec le sigmoïde.

Lorsqu'elle est pleine, la vessie a une capacité de 300 à 400 ml et remonte jusqu'à 3 cm au-dessus de la symphyse pubienne [29]. (Voir figure40)

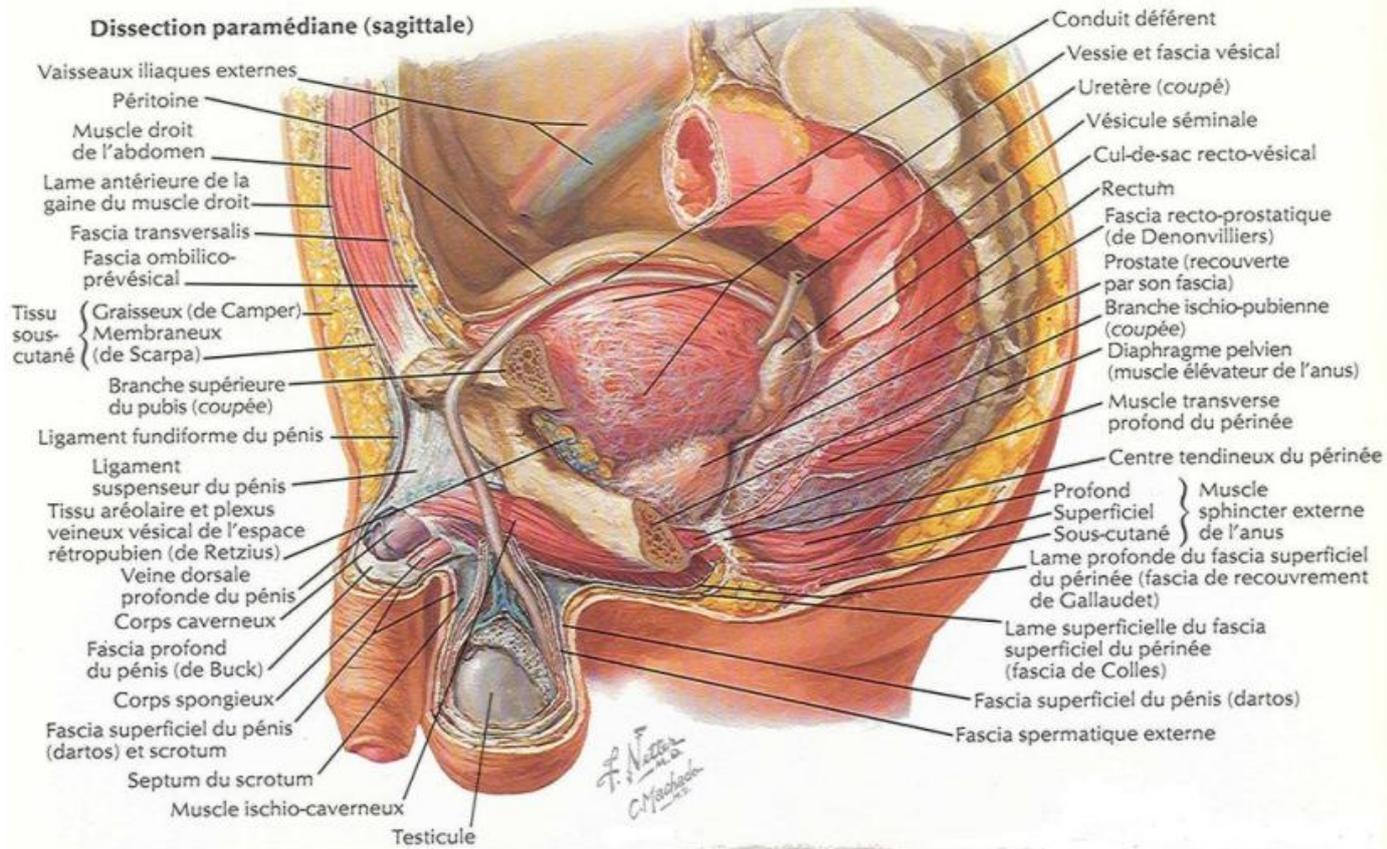


Figure 40 : Coupe A médiane du bassin masculin [30].

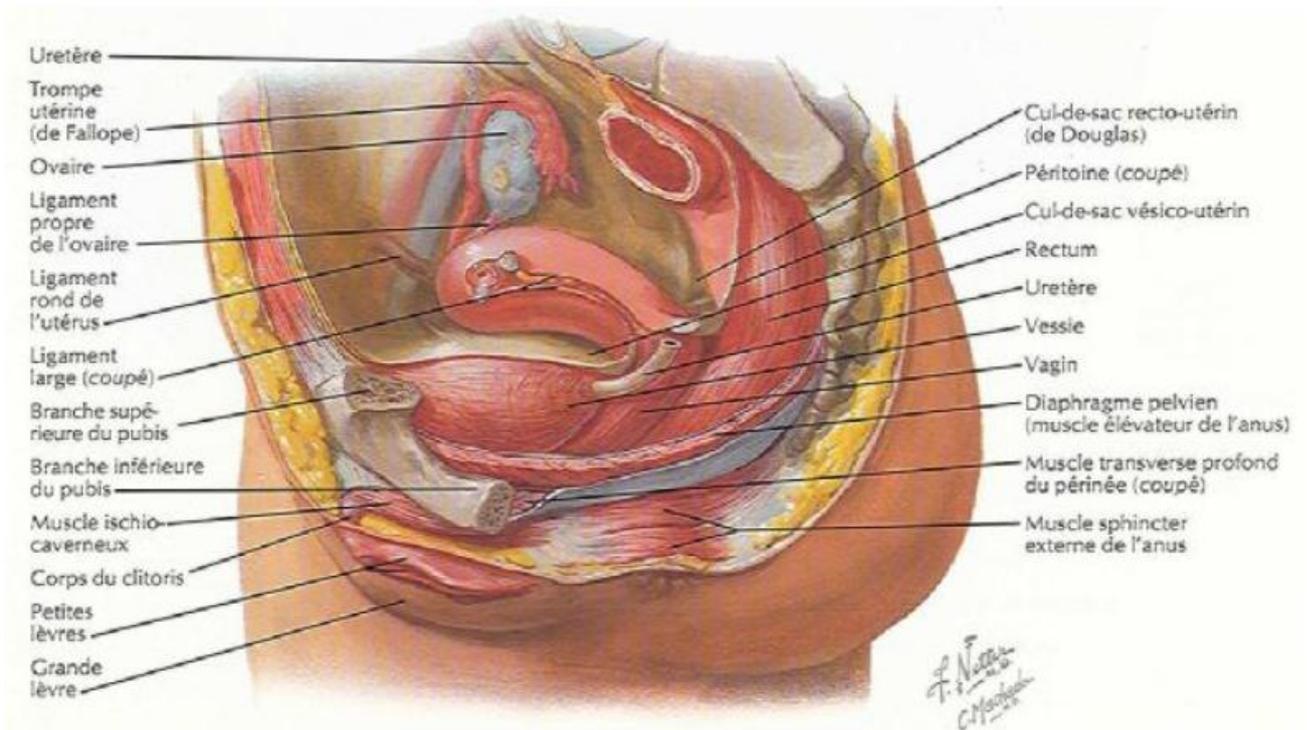


Figure 41 : Coupe B médiane du bassin féminin [30].

1.2.Situation :

Chez l'adulte [31] :

- Vide, elle est contenue dans la cavité pelvienne en arrière de la symphyse pubienne. Pleine et distendue ;
- Elle déborde en haut l'excavation pelvienne et fait saillie dans l'abdomen.

- Chez l'homme [31] :

- Elle repose sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien. Elle répond en bas aux vésicules séminales et en arrière au rectum.

- Chez la femme [31] :

- Elle repose en avant de l'utérus et du vagin, au-dessus du plancher pelvien.

- Chez le nouveau-né [31] :

- ❖ La vessie occupe une place plus haute dans la cavité abdominale. Elle s'enfonce peu à peu dans la cavité pubienne.

1.3.Capacité :

Pour un diamètre moyen de 6 à 8 cm, la capacité physiologique moyenne de la vessie est d'environ 350 ml. Cette capacité moyenne correspond à un besoin pressant d'uriner. En dessous de 200 ml, la réplétion vésicale est réelle et entraîne un besoin moins pressant ; au-dessus de 500 ml le besoin est alors franchement douloureux. La capacité maximale de la vessie peut dans certains états pathologiques dépasser 3 litres [32].

1.4.Configuration externe :

La vessie présente à décrire :

Une face supérieure tapissée par le péritoine : Vide, elle est triangulaire à sommet antéro-supérieur et concave en haut. Pleine, elle se distend en dôme qui s'élève au-dessus de l'implantation de l'ouraque d'où la formation du cul de sac péritonéal pré-vésical d'autant plus profond que la réplétion vésicale est plus importante.

- Une face postéro inférieure ou base ;
- Une face antéro inférieure ou espace pré vésical ou espace de RETZIUS convexe ;

Un bord postérieur ; Deux bords latéraux longés par l'artère ombilicale, trois angles : un angle antérieur et deux angles latéraux (droit et gauche) [33].

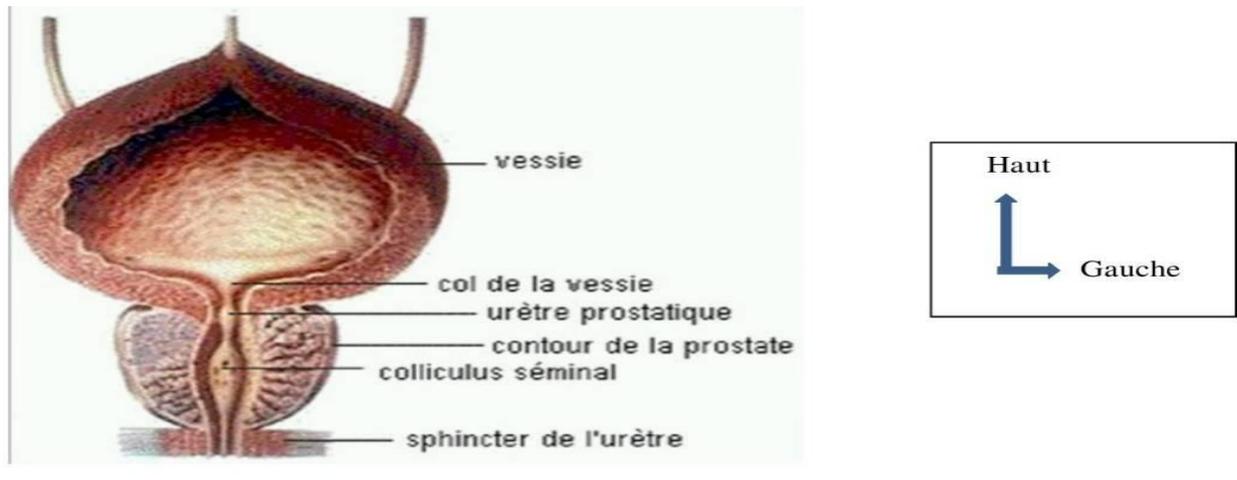


Figure 42. Coupe longitudinale de la vessie et de la prostate [34].

1.5. Configuration interne :

La cavité vésicale est tapissée d'une muqueuse blanc-rosée sillonnée de vaisseaux. Lisse chez l'enfant, elle peut être soulevée chez l'adulte par des saillies de la couche musculaire qui sont très accentuées dans la vessie de lutte [33].

On observe à la base, le col vésical qui est une région de partage entre la vessie et l'urètre. Il constitue avec les orifices urétéraux en arrière et en dehors les trois sommets du Trigone de Lieutaud [33]. Le col est en général circulaire, souple, normalement fermé mais admettant la pulpe du petit doigt [33].

1.6.Moyens de fixité :

La vessie est maintenue [33] :

- A son sommet par l'ouraue fibreux ;
- En bas par le bloc urétroprostatique chez l'homme et l'urètre chez la femme ;
- En avant par l'aponévrose ombilico pré-vésicale ;
- En arrière : chez l'homme par l'aponévrose de Denonvilliers ;
- Latéralement par les lames sacro-génito-pubiennes ;
- En haut, le péritoine ferme la loge ;
- La vessie est séparée de la loge par une couche cellulo-conjonctive qui permet le clivage, mais la cystectomie totale pour une tumeur maligne doit passer en dehors de la loge [33].

2. Rapports:

2.1.Face supérieure de la vessie :

Elle est tapissée sur toute sa surface par le péritoine qui lui adhère au niveau de l'insertion ouraquienne, il se laisse décoller de la calotte vésicale au devant de cette insertion et latéralement. 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 [35].

2.2.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. Ces derniers sont constitués des fibres musculaires lisses d'origine vésicale, ils masquent de volumineuses veines pré-prostatiques.

Il n'existe pas de point 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 ombilico-prévésicale 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 du tissu cellulo-graisseux lâche, la symphyse pubienne ferme cet espace en avant et en bas. Latéralement, par l'intermédiaire de l'espace de RETUIS, la face antéro-inférieure de la vessie est en rapport avec le muscle releveur de l'anus recouvert par l'aponévrose périnéale profonde.

La partie supérieure et latérale de la face antéro-inférieure est en rapport avec les vaisseaux et les nerfs obturateurs qui vont sortir de la cavité pelvienne pour aborder la face médiale de la cuisse [35].

2.3.Face postéro-inférieure :

a. Chez l'homme :

La base fixe de la vessie (par opposition à la partie supérieure mobile en état de réplétion) est en rapport avec la face supérieure de la prostate par l'intermédiaire d'un tissu cellulaire très vascularisé, en arrière avec les vésicules séminales, les ampoules défférentielles et les uretères qui s'insinuent entre vessie et vésicules séminales. La partie supérieure de la base de la vessie tapissée par le péritoine qui retombe sur la partie supérieure des vésicules séminales formant le cul de sac vésico-séminal (feuillet fibro-musculaire de l'aponévrose de DENONVILLIERS). La séreuse péritonéale se réfléchit en arrière sur la face antérieure du rectum pour former le cul de sac de Douglas. Ce péritoine peut se décoller sans difficulté de la face postérieure des vésicules séminales et des canaux déférents, permettant de trouver le plan entre l'aponévrose de DENONVILLIERS et la face antérieure du rectum.

C'est à ce niveau que l'on peut aborder le clivage inter-prostato-rectal en utilisant cet espace avasculaire. On peut l'aborder : soit en suivant la face postérieure des canaux déférents, des ampoules et des vésicules séminales pour refouler en arrière la face antérieure de rectum et aborder la face postérieure de la prostate.

Soit en incisant directement le péritoine au sommet des vésicules séminales et en les suivant tout en refoulant le rectum en arrière de la glande prostatique [35].

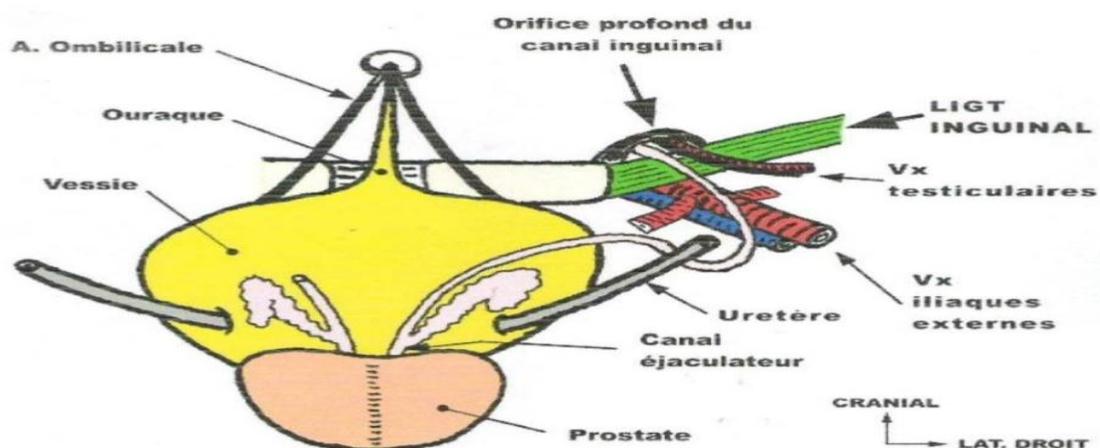


Figure 43 : Vue postérieure de la vessie [35].

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 [35].

3. Vascularisations de vessie:

3.1. Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle est issue de l'artère iliaque interne (hypogastrique).

La plupart des branches de cette artère cheminent au dessus du plan du releveur de l'anus, formant le système sus-lévatorien principal qui comprend :

- Les artères destinées à la partie mobile de la vessie : artères ombilicales, tronc ombilico-vesiculo-déférentiel et vésiculo-déférentiel naissant le plus souvent de l'hypogastrique. L'artère vésiculo-déférentielle homologue de l'artère utérine chez la femme, passe au dessus de l'uretère qu'elle croise en X pour atteindre les vésicules séminales et la face postérieure de la vessie.

- L'artère vésico-prostatique chez l'homme ou vésico-vaginale chez la femme irrigue la partie fixe.

Le système sous lévatorien donne de façon inconstante une artère vésicale antérieure et ascendante branche de l'artère honteuse interne [35,36].

3.2. Vascularisation veineuse :

Les veines de la face antérieure de la vessie sont au nombre de deux, elles descendent verticalement vers le col vésical, ménageant entre elles une zone avasculaire où la vessie peut être incisée verticalement. Elles se glissent entre les deux ligaments pubo-vésicaux pour rejoindre le plexus veineux pré-prostatique de SANTORINI.

Les veines latéro-vésicales, qui constituent les voies de drainage principales de la vessie, sont contenues dans les ailerons vésicaux-prostatiques.

Elles se drainent dans deux courants principaux : un courant supérieur (supra lévatorien) qui vient en avant du plexus pré prostatique sous les ligaments pubovésicaux, et un courant inférieur (infra lévatorien) qui contourne le bord inférieur du muscle releveur de l'anus pour passer sous celui-ci et former une des origines de la veine honteuse interne. En arrière, ces

courants veineux latéraux –supra et infralévatorien) (veine honteuse interne) se jettera dans le tronc postérieur (ischio-honteux) de la veine hypogastrique.

Le plexus pré-prostatique de SANTORINI clé du drainage veineux de la région cervicoprostatique, est le principal obstacle vasculaire de la cysto-prostatectomie radicale.

Ce plexus a schématiquement la forme d'un losange, il réalise un réseau veineux recevant en avant sous le pubis la veine dorsale profonde de la verge, en arrière et en haut les veines antérieures de la vessie, en arrière et en bas les veines antérieures de la prostate. Il émet, latéralement au dessus du plan des releveurs de l'anus, les veines latéro-vésico-prostatiques accolées par l'aponévrose pelvienne sur la face latérale de la prostate, et au dessous du plan des releveurs de l'anus les veines honteuses internes [35,36].

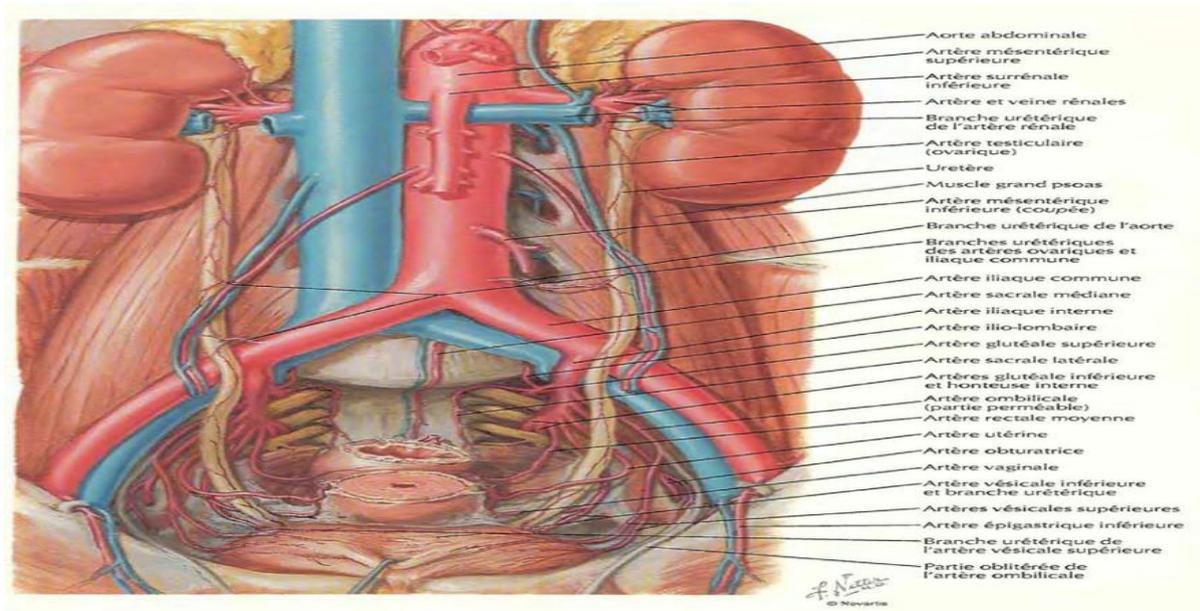


Figure 44 : Vascularisation des uretères et de la vessie [36].

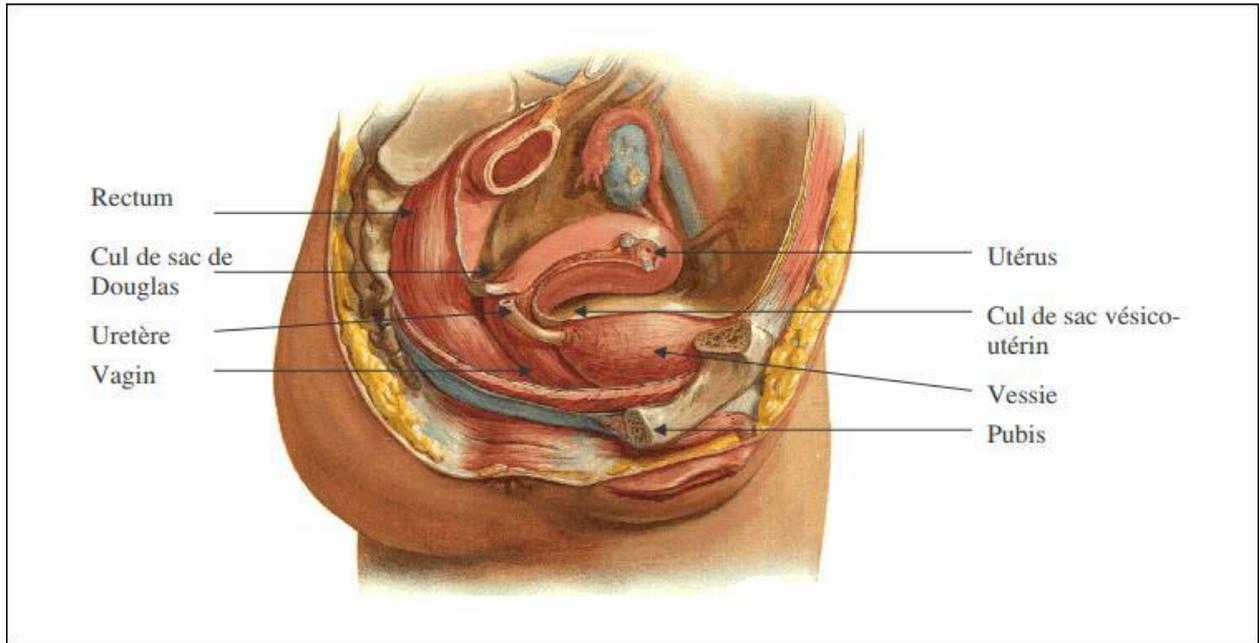


Figure 45 : Coupe sagittale montrant les rapports de la vessie chez la femme [36].

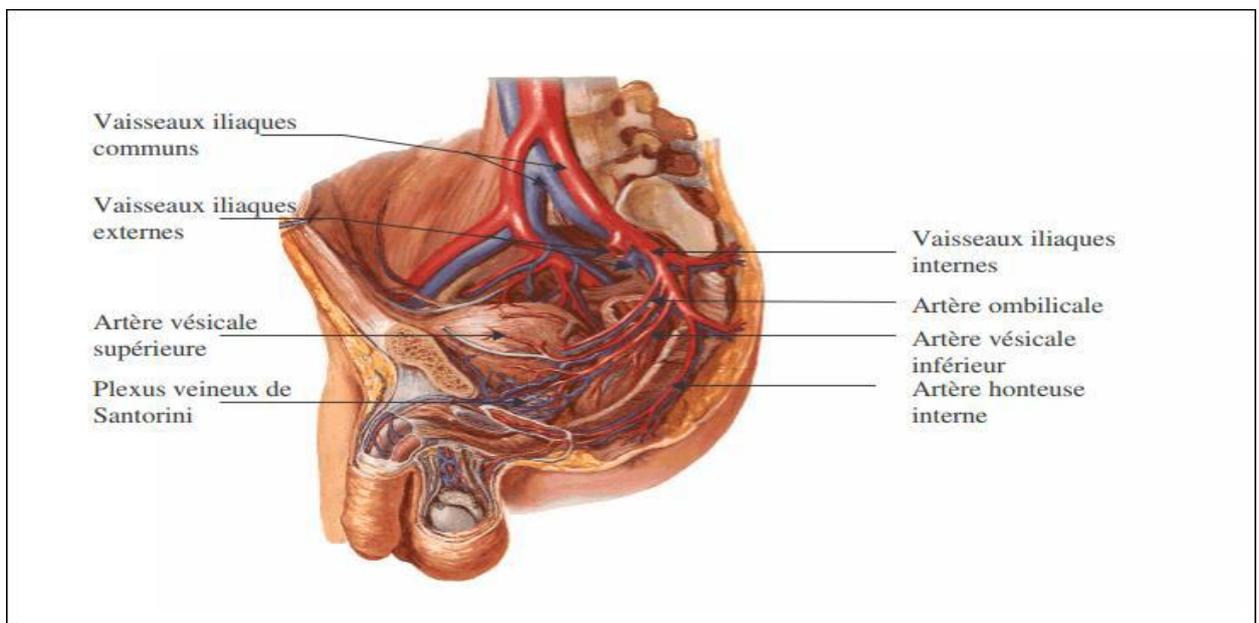


Figure 46 : Vascularisation de la vessie chez l'homme [36].

3.3.Vascularisation lymphatique :

Les voies de drainage lymphatique de la vessie comportent trois groupes de ganglions dans la systématisation la plus fréquente. Des variations anatomiques sont, comme pour les veines, possibles et relativement courantes [37] :

- Les ganglions lymphatiques viscéraux au contact direct des viscères ;
- Les ganglions lymphatiques pariétaux du bassin, second relais lymphatique et objet du curage à titre diagnostique. Ils comportent : les ganglions lymphatiques obturateurs, les ganglions lymphatiques iliaques externes, les ganglions lymphatiques iliaques internes, les ganglions lymphatiques iliaques communs, les ganglions lymphatiques présacrés latéraux [37] ;
- Les ganglions lymphatiques extrapelviens à distance pré-, latéro- et inter-aortico-cave ;
- Les collecteurs lymphatiques de la vessie se jettent essentiellement dans les chaînes iliaques externes sous veineuses (noeuds du groupe interne et moyen).

Il faut rappeler que les noeuds iliaques externes sont groupés autour de ces vaisseaux en trois chaînes :

- La chaîne externe est sus veineuse comprend trois ou quatre noeuds qui tendent à s'insinuer entre le bord interne du muscle psoas et l'artère iliaque externe.
- La chaîne moyenne, latéroveineuse comprend deux ou trois noeuds situés sur la face médiale de la veine iliaque externe. Le noeud moyen de cette chaîne est situé à mi-distance entre l'arcade fémorale et la bifurcation iliaque.
- Le noeud supérieur est situé immédiatement en avant de l'origine de l'artère iliaque interne (hypogastrique). Le troisième noeud de la chaîne moyenne, inconstant, est placé immédiatement derrière l'arcade fémorale dans le sillon séparant l'artère iliaque externe de la veine.
- La chaîne interne ou sous veineuse, improprement appelée chaîne obturatrice, est formée par trois ou quatre noeuds situés au-dessous de la veine iliaque externe contre la paroi médiale du releveur de l'anus, immédiatement au-dessus du nerf obturateur.

Le noeud inférieur de ce groupe est situé en arrière de la partie interne de l'arcade fémorale. Le noeud sus-jacent est situé immédiatement au-dessus du nerf obturateur.

Le noeud supérieur est situé en avant de l'artère iliaque interne. Le noeud obturateur fait donc partie de cette chaîne, il est classiquement situé au -dessus du nerf.

Au sein des chaînes interne et moyenne, ce sont surtout les ganglions moyens et supérieurs qui reçoivent les collecteurs lymphatiques vésicaux, rarement les noeuds inférieurs ou rétro-fémoraux.

Le principal relai ganglionnaire vésical est donc représenté par les chaînes moyenne et interne (chaîne obturatrice par abus de langage) des ganglions iliaques externes [38].

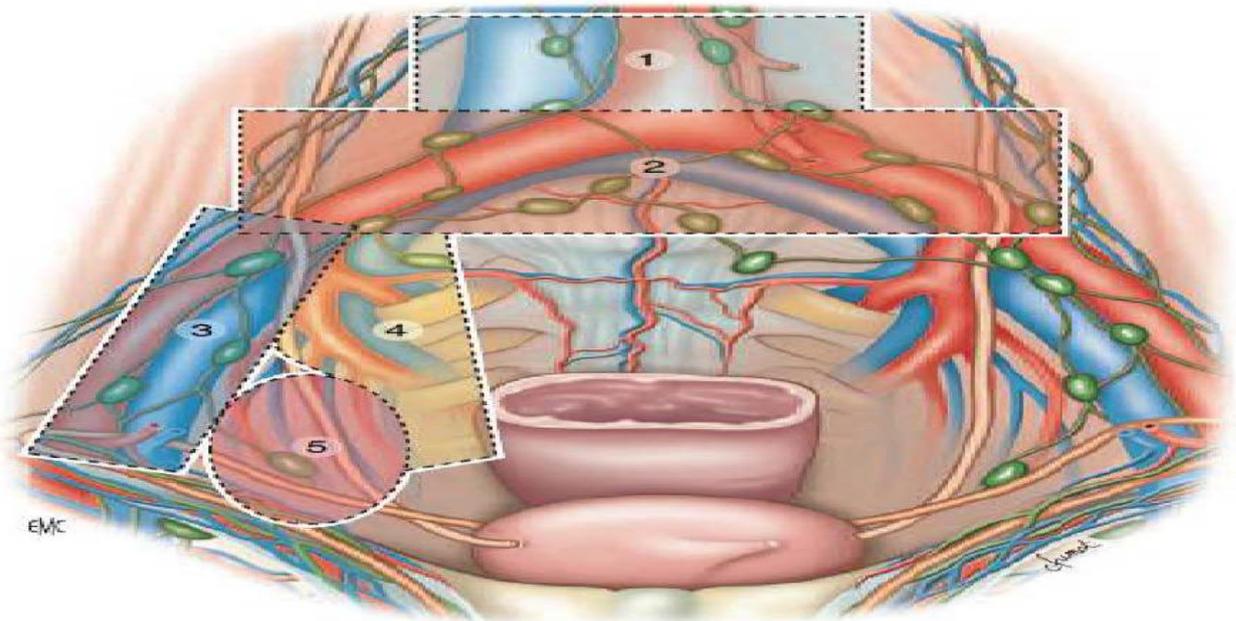


Figure 47 : Principales aires lymphatiques de la vessie et leurs rapports anatomiques [39].

1. Ganglions lymphatiques aortiques 2. Ganglions iliaques communs droits et gauches 3. Ganglions iliaques externes droits 4. Ganglions lymphatiques internes droits 5. Ganglions obturateurs droits.

4. Innervation de la vessie [35]:

- **Innervation parasympathique :**

Les nerfs proviennent des 3ème et 4ème nerfs sacrés (branche du plexus ilio-sacré) en partie directement mais surtout par l'intermédiaire du plexus hypogastrique qui lui apporte aussi des fibres sympathiques.

Les influx provenant de ce centre passent par le plexus sacré puis par les nerfs érecteurs, ensuite le plexus pelvi-viscéral. Les influx véhiculés par ces nerfs parasympathiques sont essentiellement moteurs pour l'urètre postérieur et le détrusor. Le médiateur chimique du système parasympathique est l'acétylcholine. Cette riche innervation explique la douleur pelvienne de la tumeur de la vessie [33-40].

- **Innervation sympathique :**

Le centre médullaire du système sympathique vésical siège dans la colonne intermédiolatérale de la moelle au niveau des métamères D10 à L1. A partir de cette colonne médullaire, les influx rejoignent les ganglions sympathiques latéro-aortiques où s'effectuent la plupart des relais [33,40].

De ces ganglions partent des fibres post-ganglionnaires qui rejoignent le plexus pré-sacré médian, la lame triangulaire antéro-postérieure qui va se diviser en 2 nerfs hypogastriques droit et gauche encore appelé splanchnique pelvien ou nerf pré-sacré. Le médiateur du système sympathique est l'adrénaline. Ce médiateur chimique est responsable à la fois d'effets activateurs et d'effets inhibiteurs au niveau de la vessie et l'urètre postérieur.

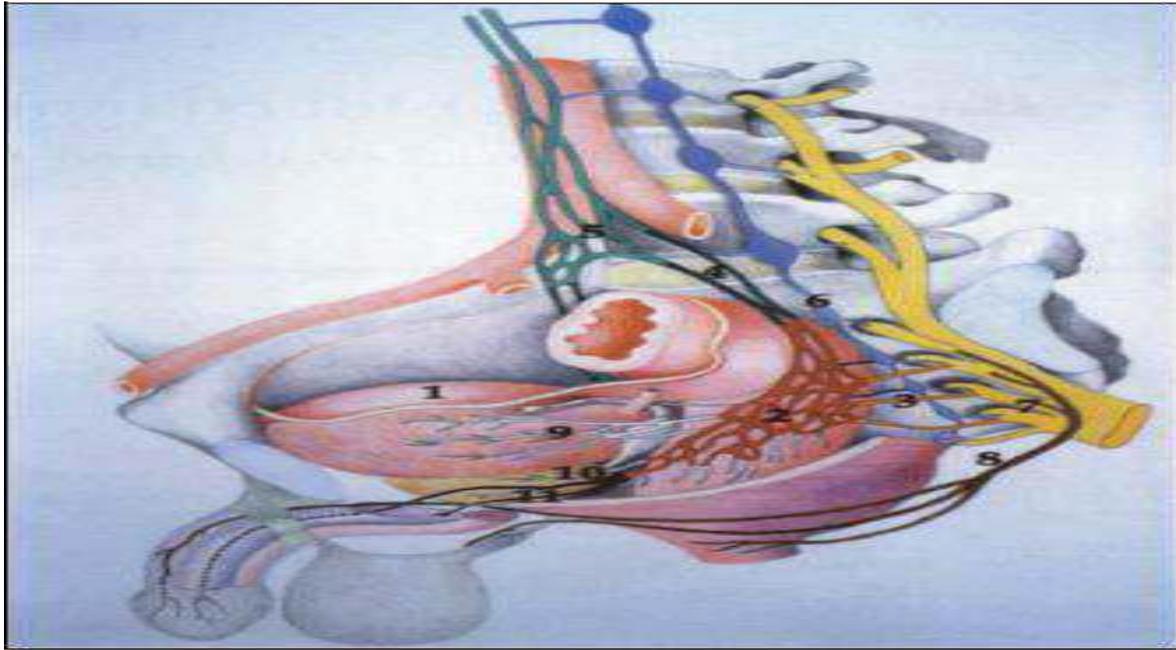


Figure 48 : Innervation du bas appareil urinaire [33,40].

1.Vessie ; 2.Plexus hypogastrique gauche (inférieur); 3.Nerfs pelviens gauches; 4.Nerfs hypogastriques gauches; 5.Nerfs pré-sacrés; 6. Chaîne sympathique latéro-vertébrale gauches; 7.Branche antérieure du 3^e nerf spinal sacré gauche; 8.Nerf pudental; 9.Efférences neurovégétatives vésicales gauches; 10.Efférences neurovégétatives prostatiques gauches; 11.Nerfs caverneux gauches.

5. Histologie de la vessie :

La paroi vésicale est constituée de 3 plans :

- La muqueuse ;
- La musculuse (aussi appelée détrusor) ;
- L'adventice couvert par la séreuse à la partie supérieure de la vessie [41].

5.1.Muqueuse:

Elle est constituée d'un épithélium et d'un chorion.

➤ Épithélium :

L'épithélium vésical est appelé l'urothélium : c'est un épithélium pseudostratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou distendue [41].

Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria. On décrit trois couches de cellules urothéliales :

- La couche de cellules basales : elle comporte des noyaux non alignés. Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, exprimant les marqueurs des cellules neuroendocrines [41]. Ces cellules sont très rares dans la vessie, mais plus fréquentes dans la partie proximale de l'urètre. Elles sont susceptibles de sécréter diverses hormones telles que : la sérotonine, l'HCG, la somatostatine et la bombésine [41].
- La couche de cellules intermédiaires : elle est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont à distinguer des cellules basales ; elles sont ovoïdes avec un grand axe perpendiculaire. Elles sont aussi appelées cellules en raquette car certaines d'entre elles possèdent un prolongement cytoplasmique amarré à la membrane basale épithéliale. Cette particularité a valu à cet épithélium d'être parfois considéré comme un épithélium pseudostratifié [41].
- La couche superficielle : elle est en contact avec la lumière vésicale, et est composée de cellules de grandes tailles, encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou en parapluie.
- Ces cellules comportent parfois plusieurs noyaux, chacune d'elle coiffe plusieurs cellules intermédiaires, et elles n'ont aucun contact avec la membrane basale épithéliale [41]. Le pôle apical de ces cellules est tapissé d'un film de sialomucines qui constitue le glycocalyx et se colore par le PAS, le mucicarmin et le bleu alcian à pH acide [41].

Chez la femme le trigone est recouvert par un épithélium malpighien non kératinisé qui est soumis aux mêmes exigences hormonales cycliques oestrogéniques que la muqueuse vaginale. Ce qui explique que l'examen cytologique urinaire a pu être utilisé dans le passé pour étudier le statut hormonal de la femme [41].

➤ **Chorion ou lamina propria :**

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais aux pourtours des orifices urétéraux et sur le dôme [41].

Il comporte deux parties : l'une superficielle, et l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse [41].

La musculaire muqueuse se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone vésical où le chorion est particulièrement

mince. La musculaire muqueuse est située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre [41].

5.2.Musculeuse ou Détrusor:

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculeuse résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'urètre intra-mural et du muscle détrusor ; ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de plus petite taille et moins ordonnés [41].

Le col vésical est formé par la contribution du muscle lisse venant du trigone, du détrusor et de l'urètre [41].

5.3.Adventice:

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale (42)

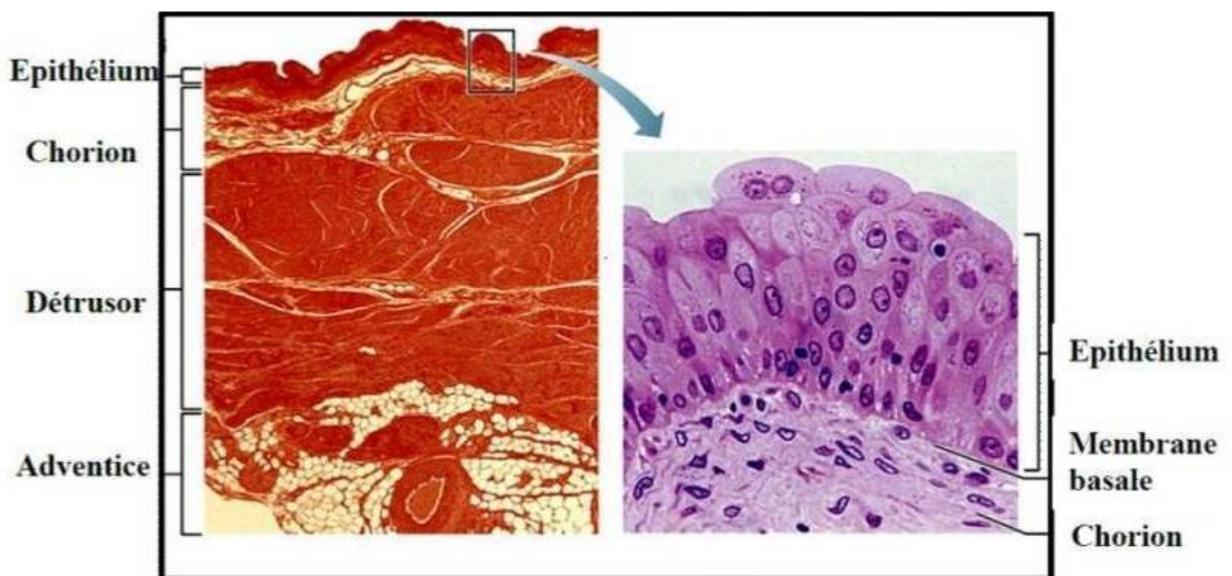


Figure 49 : Coupe histologique de la paroi vésicale en microscopie optique [42].

6. Fonctionnement de la vessie :

La vessie normale autorise son remplissage progressif avec l'urine produite par les reins tout en empêchant des fuites permanentes. La vessie stocke l'urine jusqu'à ce qu'une quantité suffisante (250 à 300 ml) la remplisse et envoie alors un signal au cerveau pour déclencher l'envie d'uriner [43].

La vessie est comme un ballon de baudruche qui s'adapte en permanence au volume qu'elle contient (2 à 3 litres d'urine) tout en maintenant une pression constante basse pendant le remplissage. Lorsque la vessie se vide, le muscle trigonal se contracte, le col et les sphincters s'ouvrent en même temps que le détrusor se contracte [43].

En fin de miction, le sphincter se ferme en premier, on peut alors voire radiologiquement que l'urine qui était dans l'urètre postérieur reflue dans la vessie [43]. Le remplissage vésical est donc autorisé par inhibition permanente de la contraction des fibres du détrusor [43].

Cette inhibition est tout d'abord inconsciente apparaissant à l'absence de tout besoin de miction, et il semble que cette inhibition soit véhiculée par les influx activateurs des récepteurs bêta du système sympathique [43].

Lorsqu'apparaît le besoin, cette inhibition devient consciente jusqu'à mettre en jeu une inhibition active par renforcement de l'activité du sphincter strié et relâchement du détrusor [43].

7. Hamac vésical :

C'est un élément anatomique indispensable est à bien connaître afin de guider le geste de cystectomie :

Hamac vésical (Figure : 50) : la vessie repose dans une sorte de « Hamac » dont la toile est formée par l'aponévrose ombilico-prévésicale tendue entre les plis ombilicaux (artère vésicale supérieure) et l'ouraque. En avant, ce « Hamac » est fixé au niveau de l'ombilic et, en arrière, au niveau de l'artère iliaque interne par les artères ombilicales [8].

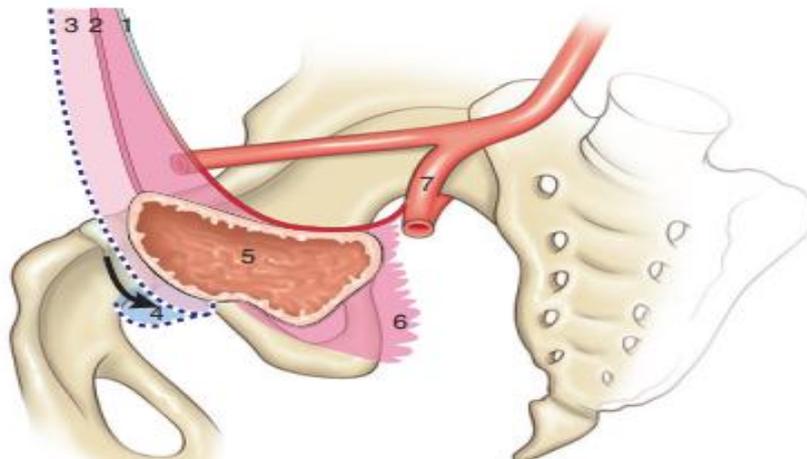


Figure 50 : « Hamac » vésical [8].

1. Artère ombilicale ; 2. Ouraque ; 3. Moitié de l'aponévrose ombilico-prévésicale gauche (les pointillés : ligne de résection de la partie latérale) ; 4. Aponévrose pelvienne feuillet viscéral ; 5. Vessie ; 6. Bord dorsal de l'aponévrose ombilico-prévésicale venant se terminer sur l'axe vasculaire hypogastrique et contenant le pédicule neurovasculaire de la vessie. Le bord supérieur du « hamac » est formé par l'artère ombilicale. En prévésical, à hauteur du col vésical, l'aponévrose ombilico-prévésicale se termine dans l'aponévrose endopelvienne. La flèche indique l'espace virtuel dans l'angle de cette fusion ; 7. Artère hypogastrique droite [8].

Du côté abdominal, cette aponévrose est tapissée par le péritoine qui se prolonge vers le bas sur le dôme vésical (partie adhérente) et se termine dans la face antérieure du cul-de-sac péritonéal de Douglas. Ce hamac représente le premier guide de la dissection chirurgicale.

En dessous des artères ombilicales, au niveau de l'artère hypogastrique, dans le même alignement vertical, se trouve le reste du pédicule vasculaire de la vessie (veines et artères vésicales moyennes et inférieures variables) [8] ;

Le pédicule vésical est un pédicule vasculaire de la vessie qui est essentiellement composé de l'artère ombilicale donnant une artère vésicale supérieure et inférieure, parfois aussi moyenne. Ces artères peuvent parfois provenir directement de l'artère hypogastrique [10] (Figure : 51).

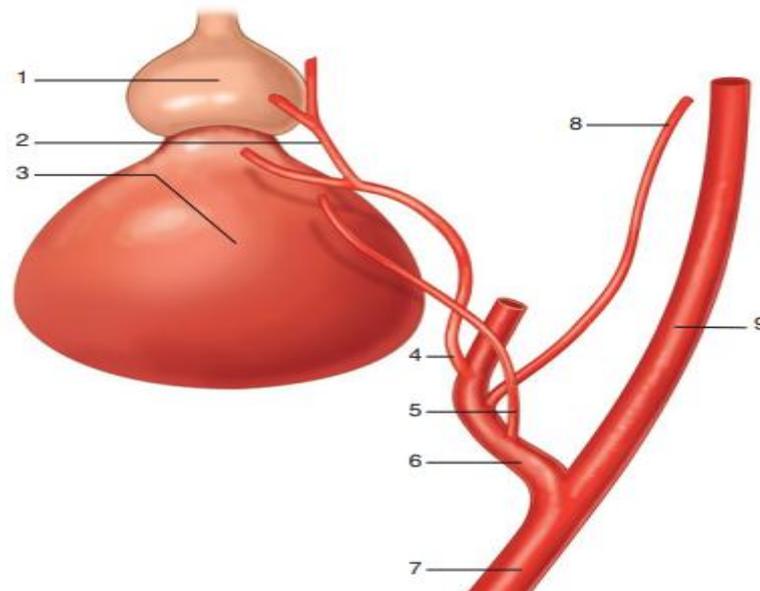


Figure 51 : Anatomie artérielle vésicale et prostatique. Vue opératoire droite [8].

1.Prostate ; 2. Artère prostatique ; 3. Vessie ; 4. Artère vésicale inférieure ; 5. Artère ombilicale ; 6. Artère iliaque interne ; 7. Artère iliaque primitive ; 8. Artère obturatrice ; 9. Artère iliaque externe.

La systématisation des veines est beaucoup plus variable et pour le chirurgien de moindre intérêt, puisque artères et veines, ainsi que toutes les structures de ce pédicule reliant la vessie à l'artère hypogastrique sont sectionnées le long de cette dernière. Ce pédicule est dans la paroi de la lame ombilico-prévésicale ou point postérieur d'insertion du « hamac » de la vessie ;

- Les aponévroses endopelviennes isolant la loge prostatique ;
- Le pédicule prostatique : il comporte les artères prostatique, séminale et déférentielle. Il longe comme un aileron latéral de même orientation et axe le bord inférieur du pédicule vésical.

Entre les deux, il n'existe pas de discontinuité, de limite anatomique apparente, mais ce sont des entités bien délimitées ;

- **L'apex de la prostate** : ce point est essentiel lors d'une intervention ayant pour but une dérivation urinaire continente orthotopique. L'apex de la prostate, l'urètre sous-prostatique ainsi que le plexus veineux de Santorini se trouvent dans une même loge anatomique [8].
- L'apex de la prostate repose comme un œuf dans son coquetier sur le sphincter externe de l'urètre qui se trouve à hauteur des plans du muscle releveur de l'anus droit et gauche (Figure : 52).

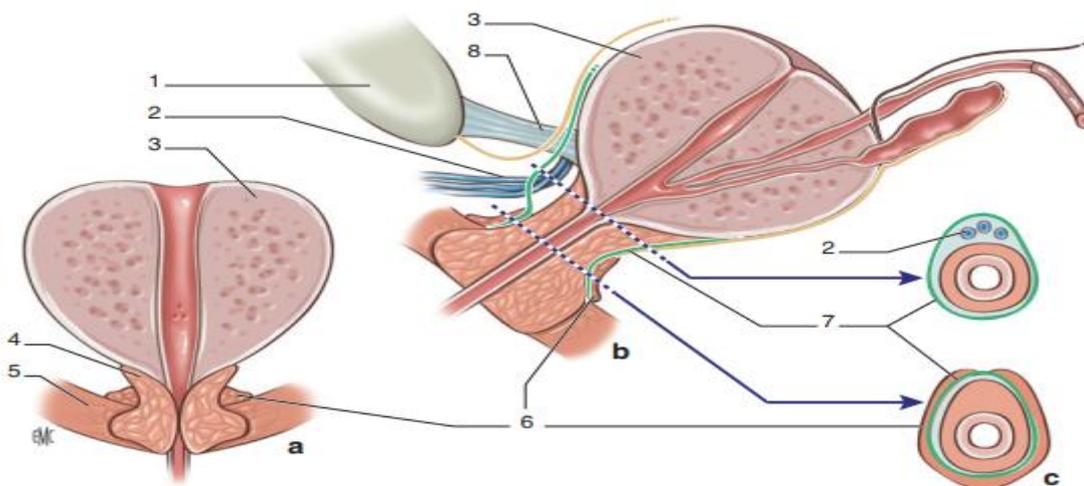


Figure 52 : Aspect schématique de l'anatomie chirurgicale du sphincter strié de l'urètre [8].

La prostate (3) repose comme un « œuf » sur le « coquetier » du sphincter externe strié de l'urètre (4). Le plexus veineux de Santorini (2) ainsi que l'urètre sont dans une « gaine commune » ou fascia (7).

Les fibres circulaires du releveur de l'anus remontent légèrement sur la « gaine commune » (6) de l'urètre et du plexus veineux de Santorini.

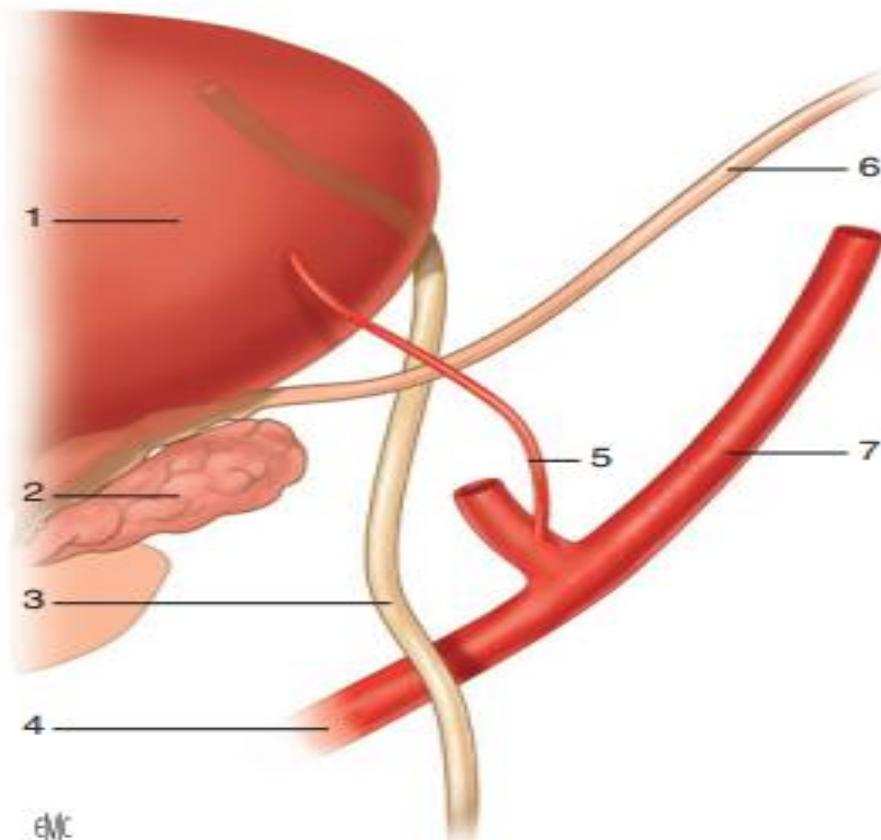
1.Symphyse pubienne ; 5. Muscle releveur de l'anus ; 8. Ligament pubo-prostatique. a. Coupe frontale ; b.Coupe longitudinale ; c. Coupe transversale de l'urètre à différents niveaux.

La dissection méticuleuse de l'apex prostatique avec isolation d'une longueur suffisante d'urètre est indispensable à la récupération de la continence en cas de néovessie. Il s'agit d'un temps difficile qui mérite une attention toute particulière ;

Plexus de Santorini et pré-vésical : le plexus veineux de Santorini est un des points importants de l'anatomie chirurgicale de cette région en raison du risque majeur de saignement lors de sa section par voie ouverte. Il se compose classiquement d'un segment antérieur (surtout pré-urétral), le plus important, et d'un segment latéral, à gauche et à droite, paraprostatique, généralement moins important, et situé au-dessus du plan de l'urètre. Chez certains sujets, les segments latéraux peuvent être très développés et à l'origine de saignements gênants et importants. Ils cessent dès l'ablation de la pièce opératoire. Ce plexus est dans une gaine commune fasciale avec l'urètre ;

Les canaux déférents sont indispensables à repérer précocement et guident l'incision péritonéale allant des artères ombilicales antérieures jusqu'à la pointe des vésicules séminales [8] ;

Les uretères croisent les artères iliaques communes droite et gauche, cheminent en dedans puis passent sous une tente dont le toit est formé par le croisement du déférent d'un côté et de l'artère ombilicale de l'autre côté. La dissection de l'uretère ne peut se faire sans rencontrer l'artère ombilicale dans le pédicule vésical homolatéral (Figure :53) ;



**Figure 53 : Rapport anatomique entre uretère pelvien, artère ombilicale et déférent.
Vue opératoire droite [8].**

1.Vessie ; 2. Vésicule séminale droite ; 3. Uretère droit ; 4. Artère iliaque primitive droite ; 5. Artère ombilicale ; 6. Déférent droit ; 7. Artère iliaque externe droite.

B. Rappels anatomopathologiques :

Le diagnostic de cancer de vessie est basé sur l'examen anatomopathologique des copeaux de résection vésicale, l'histologie du matériel de résection endoscopique va permettre de préjuger la gravité de la maladie afin de poser au mieux l'indication de la cystectomie totale [44].

1. Types histologiques :

L'examen histopathologique est l'examen clé qui permet de confirmer le diagnostic. Il apporte la preuve de la malignité de la tumeur et permet de trancher s'il s'agit d'une tumeur primitive ou secondaire par propagation des cellules néoplasiques d'une tumeur primitive du voisinage (prostate, rectum, utérus, sigmoïde). Il précise également le type histologique, le stade et le grade de la tumeur [45].

➤ **Aspect macroscopique des tumeurs :**

La macroscopie permet de préciser le siège (trigone, le dôme vésical, le col vésical ou le fond vésical), la taille et le nombre de tumeurs (unique ou multiples). Ainsi il nous a permis de les classer en trois (3) types parfois associés [46,47] :

➤ Tumeurs papillaires à développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

Les tumeurs papillaires pédiculées, rattachées à la muqueuse vésicale par un pédicule plus ou moins long ou plus ou moins large, de ce dernier s'épanouit un bouquet de végétation fines ou déliées (aspect de polype bénin) ou épaisses ou coalescentes (aspect de polype suspect). La surface des végétations est rose ou orange violacée parfois sphacelique.

Les tumeurs papillaires sessiles (muriformes) dépourvues de pédicules mais conservant une structure papillaire.

La papillomatose diffuse : rare (1%). Elle est caractérisée par une prolifération papillaire extensive intéressant la quasi-totalité de la muqueuse vésicale.

➤ Tumeurs non papillaires ou solides :

À large base d'implantation, ne présentant aucune structure papillaire, elles peuvent être bourgeonnantes et ulcérées mais le plus souvent elles ont un développement endophytique à l'intérieur de la paroi vésicale.

➤ Les tumeurs non papillaires, non infiltrantes :

Ces lésions tumorales particulières intéressent la couche superficielle de la muqueuse vésicale. Elles témoignent du carcinome in situ.

➤ **Microscopie :**

La microscopie permet d'identifier le type histologique des tumeurs de la vessie tout en précisant le stade et le grade de la tumeur.

➤ **Classification OMS 2017 des tumeurs de la vessie :**

On distingue :

a- Tumeurs épithéliales :

Les tumeurs urothéliales invasives (en nids, microkystique, plasmocytoïde, sarcomatoïde, à type lympho-épithélial, à cellules claires et peu différencié) et non invasives (le carcinome in situ) ;

Le carcinome épidermoïde ;

L'adénocarcinome ;

Les tumeurs mülleriennes (carcinome endométrioloïde et le carcinome à cellules claires) ;

Les métastases ou extension d'une tumeur du voisinage.

Les tumeurs épithéliales représentent 95% des tumeurs de la vessie et sont constituées à 90% du carcinome urothélial. Les 10% restants des tumeurs épithéliales des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes, les tumeurs épithéliales peuvent être divisées en deux catégories principales : les tumeurs bénignes ou papillomes et les tumeurs malignes ou carcinomes [46].

b- Tumeurs non épithéliales :

Les tumeurs neuroendocrines ;

Les tumeurs mésenchymateuses (léiomyome, léiomyosarcome, rhabdomyosarcome...) ;

Les tumeurs mélanocytaires ;

Les tumeurs hématopoïétiques ;

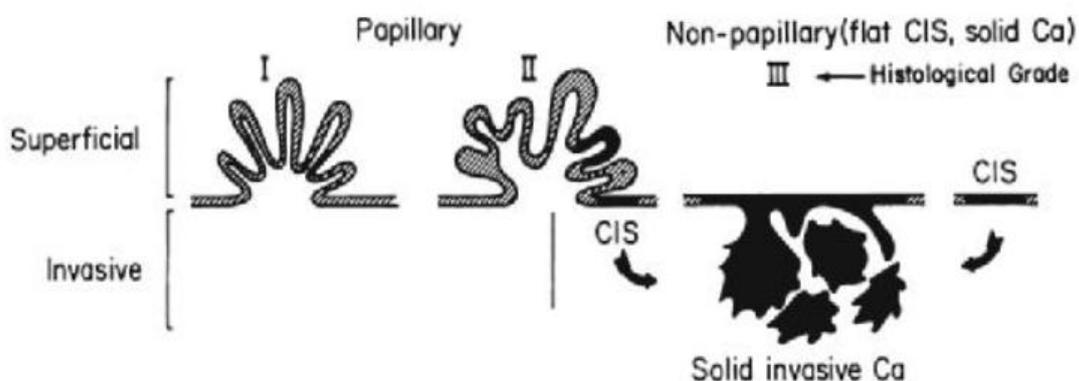
1.1 Compte-rendu anatomopathologique :

Tableau 7 : Éléments à mentionner dans le compte-rendu de l'analyse de RTUV [44].

Matériel analysé	Nombre de copeaux, poids, taille % de copeaux tumoraux
Cytologie	Grade OMS 1973 et 2004
Histologie	Lamina propria : vu/infiltrée/autres (p.ex. granulomes épithélioïdes et gigantomitotiques) Musculaire muqueuse : vu/infiltrée/autres Muscleuse : vu/infiltrée/autres Type tumeur/variant histologique Embole lymphovasculaire Autres lésions/lésion planes
Immunohistochimie	En fonction
Diagnostic/ Conclusion	pTNM 2017 (pTa, pT1 ou pT ≥ 2 ; il n'est pas possible de préciser pT2a, pT2b ou pT3 à partir de copeaux de RTUV)

1.2 Grade tumoral :

Les tumeurs urothéliales sont classées en 2 catégories : papillaires et planes ou non papillaires dont le carcinome in situ (Cis). Cette distinction est primordiale car le passage à l'invasion tumorale se fait via les lésions planes (Figure : 54) ce qui explique l'indication de la cystectomie devant l'association d'une tumeur papillaire à un Cis. Cependant, la présence de Cis isolé autorise un traitement moins radical sous réserve d'un suivi stricte [53].



Schematic representation of bladder tumors reflecting the morphology, grading and behavior of the two families of urothelial tumors (Diagram by Dr. Bogdan Czerniak, Department of Pathology, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX)

Figure 54 : Mode d'invasion des tumeurs vésicales [48].

1.3 Cytologie urinaire :

a- Définition :

L'examen cytologique est un examen simple, non invasif, rapide et peu coûteux qui permet la détection de cellules tumorales desquamant dans les urines provenant d'une tumeur des voies excrétrices urinaires, que celle-ci soit connue ou suspectée [49], et qui reste un complément à la cystoscopie et à l'histologie.

Il se fait soit sur un prélèvement d'urine réalisé soit en milieu de jet (urine mictionnelle) ou par cystoscopie, soit sur le liquide de lavage vésical (urines recueillies après introduction d'une sonde et injection du sérum physiologique) après centrifugation et coloration (par la méthode de May-Grünwald-Giemsa et/ou Papanicolaou ou Harris Shorr) [50].

Le cytodagnostic urinaire, bien qu'il contribue au diagnostic initial des tumeurs urothéliales principalement de haut grade, prend tout son intérêt pour la surveillance des malades traités [50,51].

1.4 Interprétation cytologique des urines :

a- Cytologie inflammatoire ou résultat négatif :

L'urine à l'état normal contient des cellules qui desquament de l'urothélium : cellules superficielles, cellules transitionnelles ou intermédiaires ou encore dites en « raquette » et cellules basales [50,52].

Les cellules superficielles sont volumineuses polygonales avec un ou souvent plusieurs noyaux. Les cellules transitionnelles ont un cytoplasme franchement allongé avec un noyau allongé souvent encoché et excentré.

Cependant les cellules transitionnelles, surtout si elles ont été déformées par la centrifugation, apparaissent souvent polygonales ou cylindriques.

Les cellules basales sont plus petites cubiques avec un noyau central [50].

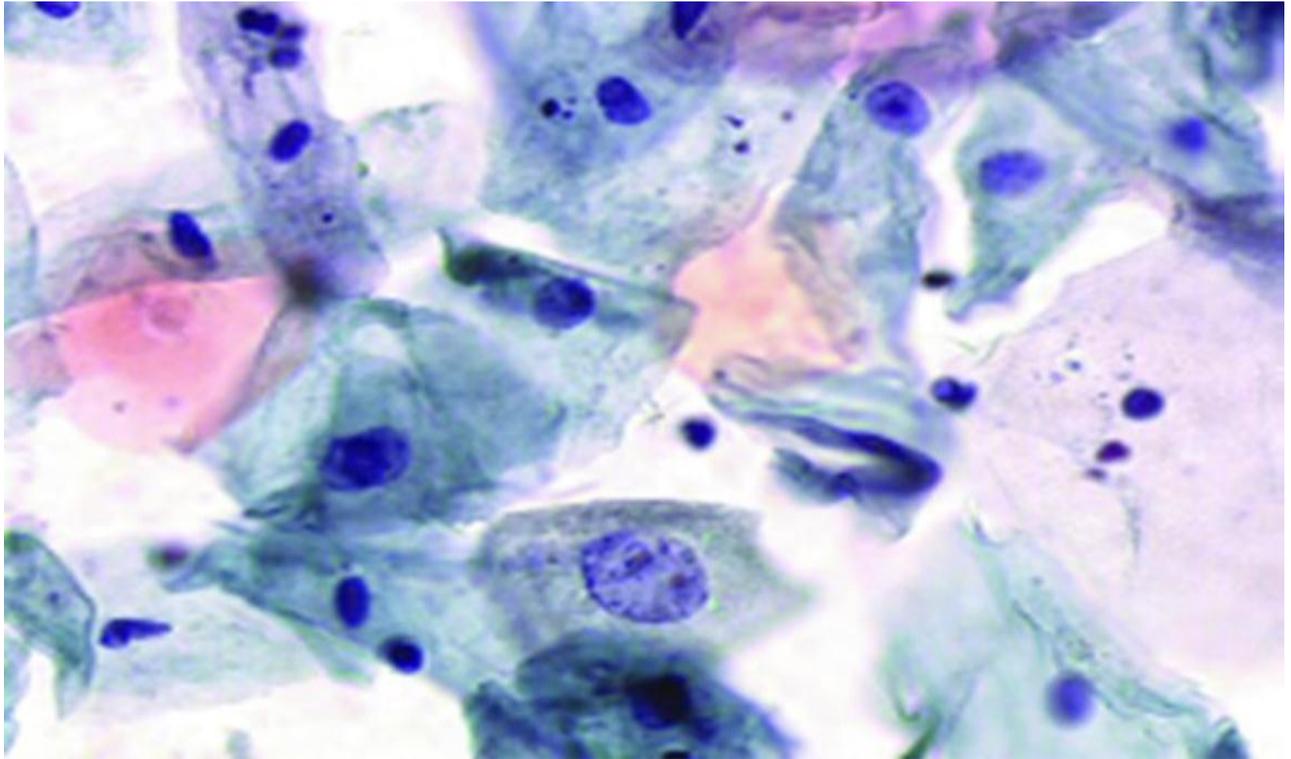


Figure 55 : Cytologie inflammatoire [50].

b- Cytologie atypique ou suspecte (état des cellules ne permet pas de poser le diagnostic) :

- Les cellules ne paraissent pas normales bien que leur caractère cancéreux ou précancéreux ne puisse être confirmé ;
- Manque de cellules urothéliales ;
- Il n'y a pas trop de cytololyse ;
- Il y'a trop d'hématies ;
- L'inflammation est trop importante avec des cellules inflammatoires masquant la desquamation [50,52].

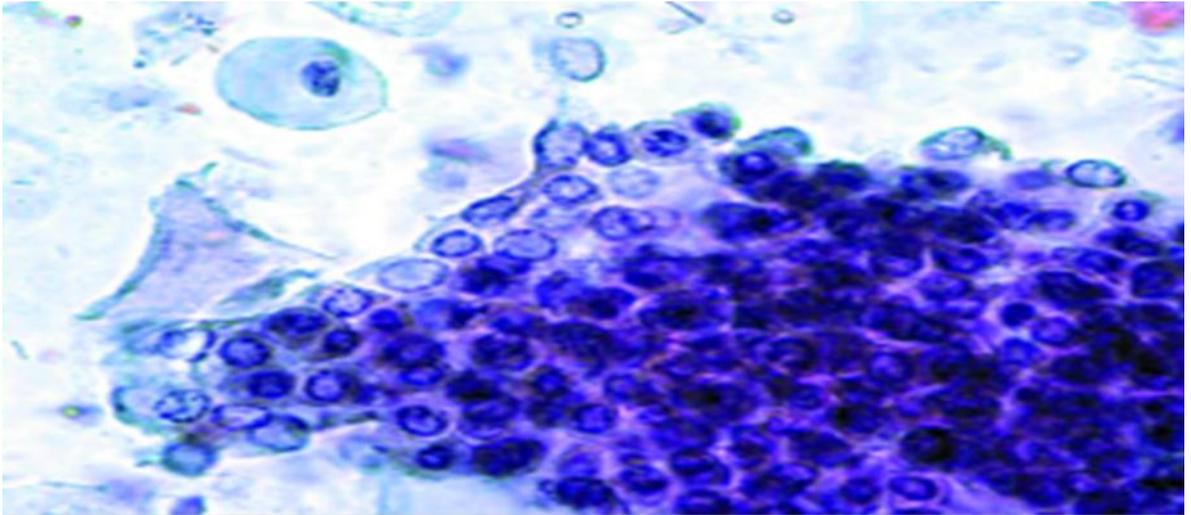


Figure 56 : Cytologie atypique ou suspecte [50].

c- Cytologie positive ou malignité probable :

- Présence de bactéries ou de levures dans la culture ;
- Urine cellulaire, contexte hémorragique et nécrotique ;
- Cellules tumorales isolées au noyau augmenté de volume (plus de 2 hématies) ou anguleux, excentré, avec rapport nucléo-cytoplasmique augmenté ;
- Amas cellulaires cohésifs renfermant à côté de cellules d'aspect normal quelques cellules tumorales avec anisocytose et anisocaryose [50,52].

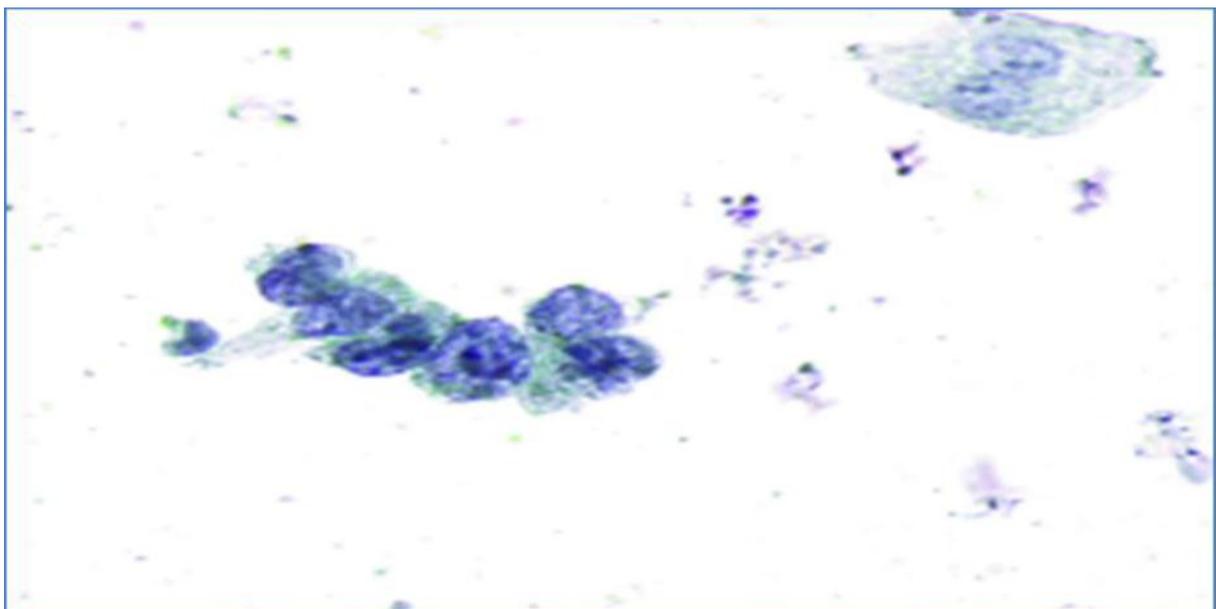


Figure 57 : Cytologie urinaire d'un carcinome urothélial [50].

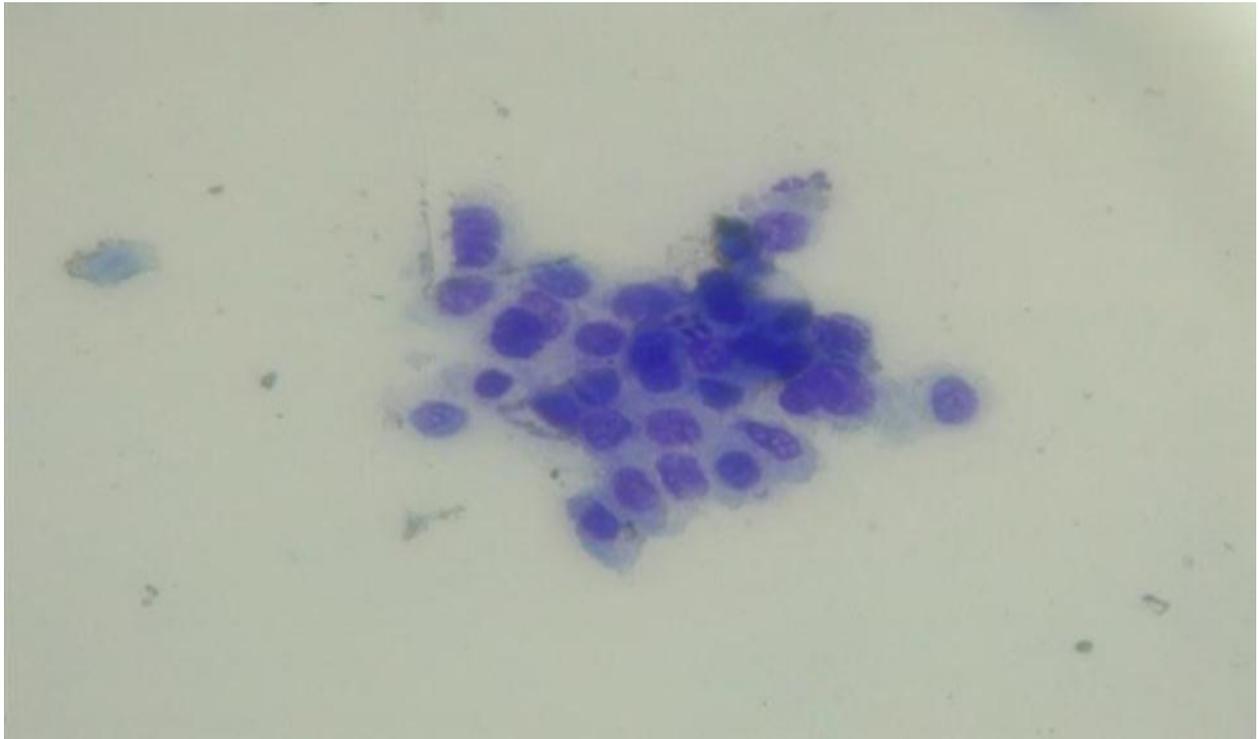


Figure 58 : Cytologie urinaire positive (malignité probable) [50].

2. Oncogenèse :

a-Généralités :

Depuis plus de 100 ans, le cancer est considéré comme une « maladie du génome » responsable de désordres chromosomiques qui conduisent à des divisions cellulaires incontrôlables [53].

Le modèle de carcinogenèse urothéliale vésicale reposait sur deux voies distinctes d'altérations génétiques : la voie de l'hyperplasie papillaire et des tumeurs non infiltrantes et de bas grade (avec des mutations prépondérantes des gènes HRAS et FGFR3), et la voie de la dysplasie et des tumeurs infiltrant le muscle (avec des anomalies structurelles et fonctionnelles des gènes suppresseurs de tumeurs TP 53 et / ou RB1) [54].

L'analyse exhaustive des ADN et ARN tumoraux par les technologies 'microarrays' et surtout par séquençage d'exomes ou de génomes entiers (résolution de 1pb) devraient permettre rapidement de préciser à quel point certaines altérations jouent un rôle important dans le développement du cancer [54].

Le nombre d'altérations génomiques étaient particulièrement important, les tumeurs vésicales arrivant en troisième position en termes de taux de mutations (environ 7,7 par Megabase) après les mélanomes (10/Mb) et les cancers du poumon (8/Mb). En fait ça nous a permis d'identifier un certain nombre de mutations, de délétions et d'amplifications impliquant des gènes jusqu'alors jamais rapportés comme altérés dans les tumeurs de vessie, et pouvant constituer de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles [55].

b-Gènes anti-oncogènes :

Selon l'analyse récente du 'Cancer Genome Atlas', 30 régions ont été identifiées comme porteuses de délétions focales. Parmi celles-ci, les délétions sur le chromosome 9 sont les remaniements génétiques les plus fréquents dans les tumeurs de vessie et sont mises en évidence dès les premiers stades et grades des carcinomes urothéliaux.

Au niveau du bras long du chromosome 9, plusieurs régions (9q21, 9q22, 9q31, 9q33, 9q34) sont candidates pour contenir des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans l'oncogénèse vésicale [56].

Les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment impliqués dans les carcinomes urothéliaux (sont répertoriés dans le tableau 8), ces gènes peuvent se répartir en différentes catégories : les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les gènes intervenant dans les mécanismes de régulation épigénétique, et notamment la régulation de la chromatine, et les gènes impliqués dans le système Redox [56,57] :

Tableau 8 : Principaux gènes suppresseurs de tumeur (GST) décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux [56].

Gènes	Données COSMIC [13]	Gui et al. Nat Genet 2011 [8]	Ross et al. Mod Pathol 2014 [16]	TCGA Nature 2014 [9]
<i>TP53</i>	44 %	21 %	54 %	49 %
<i>RB1</i>	26 %	11 %	17 %	13 %
<i>P16/CDKN2A</i>	17 %	–	23 %	5 % (47 % ¹)
<i>PTEN</i>	3 %	–	–	3 % (13 % ¹)
<i>APC</i>	3 %	–	–	4 %
<i>NF1</i>	–	7 %	6 %	8 %
<i>TSC1</i>	–	–	6 %	8 %
<i>ATM</i>	–	–	–	15 %
<i>P21/CDKN1A</i>	–	–	–	14 %
<i>STAG2</i>	–	–	–	11 %
<i>FBXW7</i>	–	–	–	10 %
<i>NFE2L2</i>	–	–	–	8 %
<i>TXNIP</i>	–	–	–	7 %
Gènes impliqués dans les mécanismes épigénétiques				
<i>MLL</i>	–	7 %	–	14 %
<i>MLL2</i>	–	–	–	27 %
<i>MLL3</i>	–	5 %	–	22 %
<i>ARID1A</i>	–	13 %	20 %	25 %
<i>KDM6A/UTX</i>	–	21 %	29 %	24 %
<i>EP300</i>	–	13 %	–	15 %
<i>CREBBP</i>	–	13 %	–	12 %
<i>NCOR1</i>	–	6 %	–	8 % (25 % ¹)

¹Taux de délétions décrites (précisé quand significativement différent du taux de mutations).

Les mutations du gène RB1 qui est également impliqué dans le cycle cellulaire, est localisé sur le chromosome 13 et code pour une phosphoprotéine nucléaire (pRB) ont un effet coopératif avec les anomalies de CDKN2A, jouent un rôle plus important dans les tumeurs de vessie infiltrantes et de haut grade [56].

c- Gènes oncogènes :

Parmi les amplifications géniques mises en évidence dans les carcinomes de vessie, celles touchant le chromosome 7 sont d'une particulière importance car ciblant l'oncogène ERBB1 codant pour le récepteur de l'EGF. Ce récepteur est parfois surexprimé dans les cancers de vessie et le gène est retrouvé comme amplifié dans 11% des cas. De même, au niveau du chromosome 17, un des gènes candidats est l'oncogène ERBB2 codant pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase apparenté aux récepteurs de l'EGF [56,58].

Les principaux oncogènes montrant des mutations activatrices dans les tumeurs de vessie sont répertoriés dans le tableau 9, il s'agit pour la plupart de gènes impliqués dans des voies de signalisation clés de la carcinogenèse.

Tableau 9 : Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux [56].

Gènes	Données COSMIC [13]	Gui et al. Nat Genet 2011 [8]	Ross et al. Mod Pathol 2014 [16]	TCGA Nature 2014 [9]
<i>FGFR3</i>	46 %	9 %	11 %	12 %
<i>PIK3CA</i>	22 %	–	15 %	20 %
<i>HRAS</i>	7 %	10 %	5 %	5 %
<i>KRAS</i>	4 %	6 %	–	0 %
<i>NRAS</i>	1 %	–	–	2 %
<i>AKT1</i>	3 %	–	–	0 %
<i>CTNNB1</i>	2 %	–	–	2 %
<i>EGFR</i>	–	–	6 %	0 % (11 % ¹)
<i>ERBB2</i>	–	–	6 %	5 % (7 % ¹)
<i>ERBB3</i>	–	8 %	–	11 % (2 % ¹)
<i>FGFR1</i>	–	–	14 %	–
<i>LAMA4</i>	–	7 %	–	–
<i>CCND1</i>	–	–	14 %	0 %
<i>CCND3</i>	–	–	11 %	4 %
<i>MDM2</i>	–	–	11 %	0 %
<i>MCL1</i>	–	–	11 %	–
<i>ERCC2</i>	–	–	–	12 %
<i>RXRA</i>	–	–	–	9 %

¹Taux d'amplifications focales décrites (précisé quand significativement différent du taux de mutations activatrices).

d- Instabilité des marqueurs microsatellites et gènes de réparation des mésappariements de l'ADN :

L'inactivation des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, ou mismatch repair gènes (MSH2, MLH1, MSH6), est à l'origine d'une accumulation d'altérations génétiques sous la forme de séquences multiples répétitives (instabilité micro-satellitaire (MSI)) caractéristiques des tumeurs du syndrome de Lynch. Des mutations somatiques de ces gènes sont également retrouvées avec une fréquence variable dans certaines tumeurs sporadiques. Ces instabilités microsatellites sont rares dans les carcinomes urothéliaux de la vessie (<5%), mais plus fréquentes pour les carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure. Celles-ci, lorsqu'elles existent, sont retrouvées dès les stades précoces de la maladie. Il est à noter que dans les formes familiales liées au syndrome de Lynch, les tumeurs de l'appareil urinaire sont au troisième rang après les localisations coliques et endométriales [59].

e- Rôle potentiel des virus dans la carcinogenèse vésicale:

Les infections virales sont impliquées dans 16% des cancers (plus particulièrement HPV et cancer du col de l'utérus, EBV et cancer du nasopharynx, HHV8 et sarcome de Kaposi, HTLV-1 et lymphome T, virus des hépatites B et C et hépato-carcinome). En fait qu'une expression virale soit retrouvée dans 7,3% des cas, impliquant certains virus HPV (HPV16, HPV45, HPV56, HPV6b) ou CMV/ HHV5, avec, dans la majorité des cas, un mécanisme d'intégration du matériel génétique viral au sein du génome [59,60].

f- Mécanismes de régulation épigénétique :

Le mot « épigénétique » désigne les phénomènes qui modulent l'activité du génome sans changer sa séquence. Ces mécanismes sont dynamiques et réversibles et répondent à des événements, tels que l'embryogenèse ou les facteurs environnementaux. Ces phénomènes ont été mis en évidence pour plusieurs gènes suppresseurs de cancer, qui dans certaines tumeurs, montraient une totale absence d'expression transcriptionnelle ou protéique tout en étant indemne de toute altération au niveau ADN.

L'importance majeure des altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, remodelage de la chromatine par modification biochimique des histones, régulation par les ARNs non codants) pouvant modifier l'expression de gènes codant des protéines dans les tumeurs humaines, et notamment dans les carcinomes urothéliaux [61].

g-Mécanismes de développement de métastases :

La tumeur primitive amorce le micro-environnement dans lesquelles métastases vont se développer facilitant leur délivrance dans la circulation sanguine et lymphatique, tout en contrôlant la distribution et la charge métastatique par des interactions avec des facteurs endocrines. La tumeur primitive prépare le terrain pour la métastase [62,63] :

- L'événement initial au niveau du site métastatique n'est pas l'arrivée des cellules tumorales, mais le regroupement de cellules dérivées de la moelle osseuse (BMDCs) qui préparent le micro-environnement du nouveau site en le rendant plus réceptif à la colonisation des cellules tumorales. Ces BMDCs impliquées dans la tumorigenèse ont des cellules hématopoïétiques, endothéliales et mésenchymateuses ;
- Le recrutement de ces BMDCs est stimulé par des facteurs endocrines (VEGFA, TGF bêta, chimiokines...), d'où l'intérêt primordial de les supprimer en traitant la tumeur primitive.

Le développement des métastases dans des sites spécifiques, par l'intermédiaire d'une colonisation initiale de cellules dans une niche pré-métastatique, sous l'influence de chémokines et de facteurs de croissance sécrétés par la tumeur primitive [62].

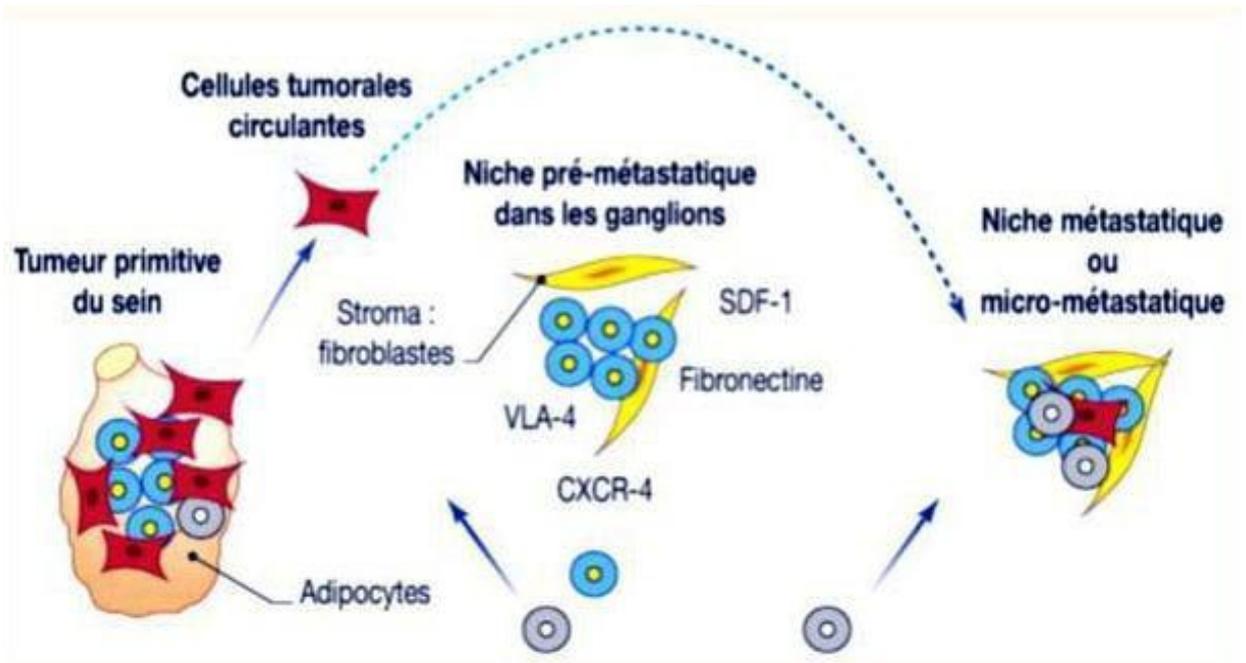


Figure 59 : Concept de la niche pré-métastatique [62].

Les récentes avancées de la biologie moléculaire appliquée aux tumeurs permettent une meilleure compréhension de la carcinogenèse urothéliale vésicale. Les principales altérations moléculaires concernant FGFR3, TP53 et HER2 permettent désormais de différencier trois sous-groupes de tumeurs, de profil moléculaire et de pronostic différents [64].

3. Classification de TNM :

La classification de TNM permet de regrouper les tumeurs selon :

- Lettre T qui traduit l'extension de la lésion dans la paroi de la vessie ;
- Lettre N (Node) qui exprime l'envahissement des ganglions lymphatiques situés plus ou moins loin de la tumeur ;
- Lettre M qui traduit la présence ou de l'absence de métastases à distance (M).

Tableau 10 : Classification de TVIM de tumeur de vessie 2017 [65].

T - Tumeur primaire :
Tx : La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0 : Aucun signe de tumeur primaire
Ta : Carcinome papillaire non invasif
Tis : Carcinome in situ : "tumeur plate"
T1 : La tumeur envahit le tissu conjonctif sous-épithélial
T2 : La tumeur envahit le muscle
T2a : Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
T2b : La tumeur envahit le muscle profond (moitié externe)
T3 : La tumeur envahit le tissu périvésical
T3a : au niveau microscopique
T3b : macroscopiquement (masse extravésicale)
T4 : La tumeur envahit l'un des éléments suivants : stroma de la prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
T4a : La tumeur envahit le stroma de la prostate, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin.
T4b : La tumeur envahit la paroi pelvienne ou la paroi abdominale.
N - Ganglions lymphatiques régionaux :
Nx : Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0 : Pas de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1 : Métastase dans un seul ganglion lymphatique du vrai bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré).
N2 : Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux du vrai bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, ouprésacré)
N3 : Métastase dans un ou plusieurs ganglions lymphatiques iliaques communs.
M - Métastase à distance :
M0 : Pas de métastase à distance
M1a : Ganglions lymphatiques non régionaux
M1b : Autres métastases à distance

a. Métastases ganglionnaires (PN) :

La présence de métastases ganglionnaires loco-régionales au moment de la cystectomie montre le degré d'extension pariétale de la tumeur et son pronostic.

Les métastases ganglionnaires sont trois fois plus fréquentes dans les pT3b que les pT1.

L'existence de métastases ganglionnaires est un facteur de risque majeur de récurrence et de progression de la maladie. C'est pour cela que le curage ganglionnaire extensif commence à être adopté par beaucoup d'équipes dans le monde.

Il est conseillé d'adresser séparément les différentes chaînes ganglionnaires du curage [66].

b. Métastases systématiques (M) :

Les sites métastatiques privilégiés des carcinomes urothéliaux sont [66] :

- Le plus souvent le foie, le poumon et l'os ;
- Plus rarement : le péritoine, la plèvre, les reins, les surrénales ou l'intestin ;
- Métastases exceptionnelles : muscle, mammaires, cutanées...etc ;
- Une incidence non négligeable de métastases cérébrales chez les patients traités pour leur cancer de vessie par chimiothérapie de type M-VAC.

C. Rappels sur le cancer de vessie :

1. Épidémiologie :

➤ **Incidence et mortalité :**

Il atteint surtout l'homme âgé, tabagique chronique. Hormis le tabac, plusieurs autres facteurs de risque ont été associés au risque de développer un cancer de vessie : l'exposition professionnelle, la bilharziose et les infections urinaires à répétition, cependant, d'autres facteurs peuvent être impliqués dans l'oncogenèse du cancer de vessie et sont en cours d'évaluation notamment des facteurs génétiques, alimentaires, infectieux et immunitaires qui expliqueraient la survenue de ce cancer chez le non tabagique. Il est beaucoup plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

La différence entre les 2 sexes suggère que la carcinogenèse dans la vessie puisse être induite par des hormones androgéniques tandis que les hormones œstrogéniques auraient un effet protecteur [67, 68,69].

Au Maroc le cancer de la vessie représente 7 à 8,6% de tous les cas de cancers. C'est le 4ème cancer chez l'homme et le 2ème cancer urologique. Le carcinome urothélial représente 82,4% des cas [4].

En France, il représente la 7ème cause de mortalité par cancer chez l'homme et le 10ème cancer chez les femmes soit environ 5% des décès par cancer tous sexes confondus (3,5% chez l'homme et 1,5% chez la femme). Ainsi, 2000 hommes et 800 femmes décéderont par an en France, de l'évolution d'une tumeur de vessie [70].

Son incidence est de 16,5 pour 100.000 chez l'homme et de 3,5 pour 100.000 chez la femme donnant un sexe ratio variant entre 4 et 5 [70].

Le cancer de vessie occupe le 5ème rang aux Etats-Unis d'Amérique. On estime à 67.160 nouveaux cas de cancer de vessie diagnostiqué en 2001 et que 13.750 personnes en décéderont [70].

Dans le monde, l'incidence du cancer de vessie est estimée à 336.000 cas par an soit 3,3%.

La mortalité : le nombre estimé de décès par cancer de vessie est de 132.000 soit 2,7% de décès annuels par cancer [71].

La prévalence estimée de cancer de vessie, tous sexes confondus était de 1 million en 2000 soit 4,5% de la prévalence estimée des cancers [71].

Le cancer de la vessie est diagnostiqué le plus souvent à un stade non infiltrant le muscle. Seulement 20% des cas sont diagnostiqués à des stades infiltrants dotés d'un potentiel évolutif métastatique important, et 5% cancers sont d'emblée métastatiques [76].

Il est plus fréquent chez l'homme se plaçant à la 7ème place par rapport à l'ensemble des cancers alors qu'il est à la 17ème place chez la femme [72,73].

Le carcinome urothélial est la forme la plus fréquente des cancers de vessie et prédomine nettement chez l'homme (sex-ratio proche de 5). Le pronostic reste largement corrélé au stade et au grade de différenciation de ces tumeurs [74].

2. Facteurs de risque :

Le facteur de risque principal est le tabagisme avec une augmentation du risque de 2 à 4 fois chez les fumeurs. Le risque du tabac dépend du nombre de cigarettes par jour mais surtout de la durée, sa latence est de 20 à 30 ans. L'inhalation de fumée de cigarette est directement impliquée dans 30 à 40% des tumeurs de vessie.

Ce risque carcinologique relatif au tabac est en rapport avec la présence de carcinogènes vésicaux dans la fumée inhalée qui se compose de plus de 3500 substances chimiques dont 43 sont reconnues comme carcinogènes. Le sevrage réduit immédiatement le risque pour atteindre le risque habituel au bout de 20 à 30 ans [75,76].

L'exposition professionnelle notamment aux amines aromatiques, ainsi les autres facteurs confirmés à ce jour sont les infections urinaires chroniques, la bilharziose, la radiothérapie pelvienne et le cyclophosphamide sont être reconnu comme facteur de risque du cancer de vessie. D'autres sont retrouvés et sont en cours dévaluation : Le déficit immunitaire, le papilloma virus (HPV), la ménopause précoce, des adjuvants alimentaires (inversement une alimentation riche en fruits et légumes prévient de ce cancer) la phénacétine ou bien les sucres artificiels comme la saccharine ou le cyclamate mais leur rôle exact n'a pas encore été démontré. Et enfin il existe une forme familiale de cancer de vessie mais qui est rare [77,78,79].

3. Diagnostic :

a) Circonstances de découvertes :

La détection précoce des symptômes d'une tumeur de vessie est nécessaire pour améliorer le pronostic de cette maladie. Il est établi depuis longtemps que l'hématurie est un signe clé dans les tumeurs de l'appareil urinaire, notamment de la vessie. L'hématurie est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale.

L'importance de l'hématurie est indépendante du stade et du grade tumoral. Il n'existe pas de lien entre le type d'hématurie et le type infiltrant ou non de la tumeur vésicale. Dans tous les cas, l'hématurie doit faire évoquer une tumeur de vessie [80-83].

Les signes urinaires qui peuvent évoquer le diagnostic d'un cancer de vessie sont :

- L'hématurie qui représente le signe révélateur amenant les patients à consulter ;
- La pollakiurie dont il faut préciser l'horaire nocturne ou diurne ;
- L'urgenterie et les brûlures mictionnelles ;

– Des douleurs lombaires, voire de coliques néphrétiques lorsque la tumeur envahit et sténose l'orifice urétéral ;

– La dysurie voire rétention aiguë d'urine par envahissement du col vésical ;

– L'œdème des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique.

Exceptionnellement, découverte de la tumeur à l'occasion de métastases osseuses ou pulmonaires [84].

b) Diagnostic radiologique :

i. Échographie :

L'échographie est l'examen de première intention pour le diagnostic de tumeur urothéliale vésicale, réalisé devant une hématurie macroscopique ou une manifestation urologique clinique évocatrice de tumeur vésicale (pollakiurie, impériosité vésicale...). Elle oriente en fonction des résultats, la suite du bilan d'imagerie. Elle fournit une information sur la morphologie rénale (épaisseur du parenchyme rénal, hydronéphrose) et un bilan grossier d'extension locale, en cas de volumineuse masse tumorale [85-89].

Bien que l'uro-scanner (uro-tomodensitométrie (TDM)) doit être privilégié, une échographie de l'appareil urinaire est parfois réalisée dans le cadre d'une hématurie en raison de son innocuité en termes de rayonnements ionisants et d'injection de produit de contraste.

Dans ce cas, si l'échographie ne retrouve pas d'explication à l'hématurie, un complément de bilan par uro-scanner +/- cystoscopie devra être réalisé [44].

ii. Cystoscopie avec RTUV :

ii.1. Endoscopie : Fibroscopie vésicale :

En définitive, le diagnostic du cancer de la vessie est établi par cystoscopie et évaluation histologique des tissus réséqués. Une cystoscopie flexible (ambulatoire) est recommandée pour obtenir une image complète de la vessie. Cependant, dans la pratique quotidienne, si une tumeur de la vessie a été visualisée sans équivoque par des études d'imagerie telles que la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie, la cystoscopie diagnostique peut être omise et le patient peut procéder directement à l'examen, et passer à la résection transurétrale de la vessie invasive (RTUV) pour un diagnostic histologique et une résection pendant l'intervention.

Un examen approfondi de la vessie par cystoscopie rigide sous anesthésie est obligatoire afin de ne pas manquer de tumeurs au niveau du col de la vessie. Actuellement, il n'existe aucune preuve du rôle du diagnostic photodynamique (DDP) dans le diagnostic standard du cancer invasif de la vessie [7].

Une description minutieuse des résultats de la cystoscopie est nécessaire. Elle doit inclure la documentation, le site, la taille, le nombre et l'aspect (papillaire ou solide) des tumeurs, ainsi qu'une description de toute anomalie muqueuse [90].

L'utilisation d'un diagramme vésical est recommandée [90].

Le diagnostic photodynamique est très sensible pour la détection du CIS et, dans des mains expérimentées, le taux de résultats faussement positifs est très faible et il peut être similaire à celui de la cystoscopie ordinaire en lumière blanche [81, 89].

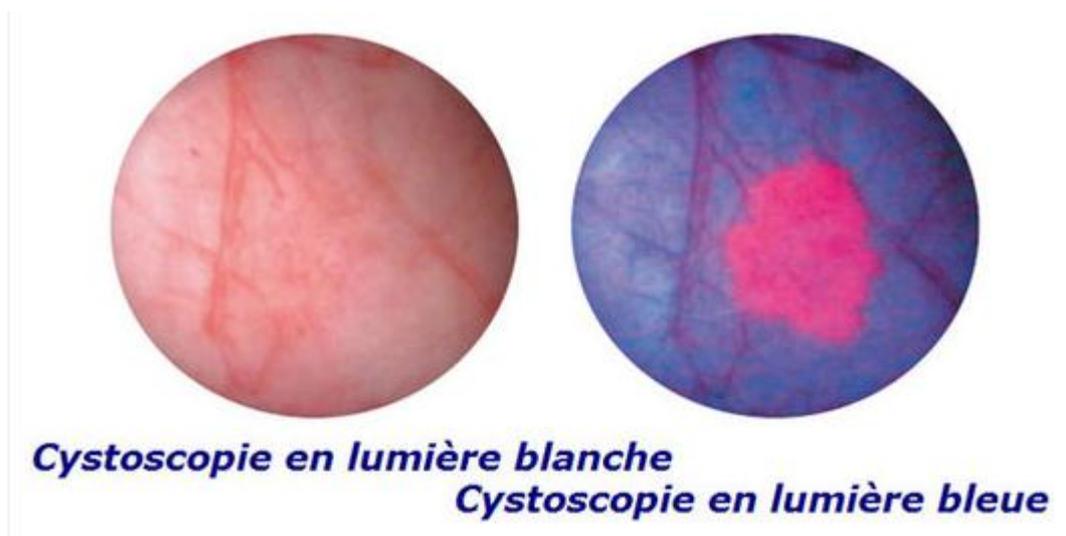


Figure 59 : image de cystoscopie d'une tumeur vésicale végétante [91].

ii.2. RTUV : Geste diagnostique et thérapeutique :

C'est l'examen clé pour le diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie car elle permet l'étude anatomopathologique avec précision du type histologique, du stade, du grade, et du type d'invasion massive vasculaire ou lymphatique.

C'est une intervention endoscopique nécessitant :

- Une antibioprofylaxie ;
- Une anesthésie loco-régionale ou générale.

Elle doit comporter :

- Une cytologie urinaire ;
- Une résection si possible complète pour les tumeurs T2a-b de moins de 3 cm ;
- Une différenciation des copeaux par tumeur, et pour chacune d'elle des copeaux superficiels et profonds ;
- Une recherche de CIS associé ;
- Une cartographie vésicale chez la femme et de l'urètre prostatique chez l'homme en cas d'entérocystoplastie envisageable ;
- Une surveillance post-opératoire attentive pour dépister le plus rapidement ;
- Une complication telle une hémorragie, une perforation vésicale ou une sténose de l'orifice urétérale avec dilatation urétéro-pyélo-calicielle est envisageable.

A noter que les éléments prédictifs d'une infiltration du muscle vésical sont : l'aspect sessile de la tumeur, une forme non papillaire, et une taille supérieure ou égale à 1 cm [92].

iii. Uro-TDM :

L'uro-scanner (Uro-TDM) est indiqué dans les bilans d'hématurie et ceux de tumeur urothéliale avérée présentant un risque d'atteinte des voies excrétrices supérieures, une localisation trigonale [93], une cytologie de haut grade, une atteinte vésicale multifocale.

Il étudie l'ensemble de l'appareil urinaire par plusieurs acquisitions réalisées avant et après une injection de produit de contraste et il comporte obligatoirement une étude à la phase excrétoire de l'élimination du PC. L'utilisation d'un protocole avec une injection de furosémide (Lasilix*) et une double injection de PC (Split bolus) est recommandée pour améliorer les performances de l'examen et diminuer l'irradiation des patients [94].

Les performances de l'Uro-TDM pour la détection des lésions urothéliales vésicales varient selon les études avec des sensibilités de l'ordre de 64-95% et spécificités de l'ordre de 83-99% [95].

iv. 4-Uro-IRM :

L'imagerie par résonance magnétique urinaire (Uro-IRM) permet également d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire et constitue une alternative intéressante à l'Uro-TDM notamment si celui-ci est contre indiqué [96].

L'intérêt particulier de l'uro-IRM réside dans la contribution des séquences d'imagerie fonctionnelle notamment des imageries pondérées en diffusion (DWI) qui améliorent de façon significative les performances de l'examen. La sensibilité et la spécificité de la séquence de diffusion pour la détection des lésions vésicales sont respectivement de 85 et 95 % [97].

À l'étage vésical, l'IRM semble permettre également d'évaluer le risque d'infiltration de la couche musculaire [98].

Quand les délais d'obtention de l'examen ne retardent pas la prise en charge du patient, il est souhaitable de réaliser cette IRM vésicale multiparamétrique avant le geste de résection pour optimiser l'évaluation de la maladie [44].

iv.1. Bilan d'extension :

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

Les différents examens d'imageries doivent fournir d'une part, un bilan précis pour la planification du geste chirurgical avec les points suivants : une extension loco-régionale et ganglionnaire, état du reste de l'appareil urinaire et d'autre part, rechercher des localisations métastatiques (os, poumon, cerveau, foie, surrénale,...).

- **Uro-TDM :**

L'uro-TDM avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire couplé au scanner thoracique est l'examen de référence du bilan d'extension des TVIM.

La stadification ganglionnaire (N) par ce dernier repose uniquement sur des critères morphologiques, notamment de petit axe ganglionnaire et ne permet pas le diagnostic des micro-métastases. Ainsi, la sensibilité du scanner pour la détection des envahissements ganglionnaires est faible, elle varie selon les études entre 30 et 53% avec une spécificité se situant entre 68 et 100% [99,100].

- **IRM de vessie multiparamétrique :**

Les performances de l'IRM pour la stadification locale T de la tumeur vésicale sont nettement supérieure à l'uro-TDM et permettent de faire la différence entre les tumeurs superficielles et infiltrantes avec des sensibilités poolées de l'ordre de 84-92% et des spécificités poolées de l'ordre de 79-91% [101,102].

L'IRM est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé.

Le scanner a démontré son insuffisance pour déterminer l'extension locale des TVIM et en particulier l'extension microscopique à la graisse périvésicale [103]. L'IRM semble permettre une meilleure stadification locale que le scanner (exactitude majorée de 19% en moyenne) [104]. Elle peut être proposée lorsqu'un traitement radical est envisagé et en particulier chez la femme en cas de préservation génitale [105].

La réalisation d'une IRM vésicale multiparamétrique avant la résection est souhaitable pour le bilan de toute tumeur de vessie si les détails d'obtention de l'examen ne retardent pas la prise en charge du patient [106,107].

L'IRM améliore la stadification ganglionnaire de la maladie par rapport au scanner [108].

La fiabilité de l'IRM est supérieure à celle de la TDM, elle présente 85 à 90% grâce à de meilleures résolutions et à des antennes endorectales, mais le problème qui persiste toujours est le manque d'accessibilité [108].

- **Scintigraphie osseuse :**

À l'heure de localisation secondaire osseuse n'est pas systématique et doit être réalisé en présence des symptômes cliniques évocateurs [109].

- **Tomographie par émissions des positons (TEP) :**

À l'heure actuelle, il n'y a pas de place pour le TEP. La TDM dans le bilan d'extension de tumeurs vésicales infiltrant en dehors d'études cliniques [109,110].

Les performances de la TEP pour la détection des ganglions chez les TVIM avant la cystectomie avec une sensibilité de l'ordre de 56%-57% et une spécificité d'environ 92%-95% [111,112].

Chez certains patients à risque métastatique significatif, la TEP-TDM au FGD peut être envisagée après la validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP), dans une méta-analyse récente, une sensibilité et une spécificité de 82% et 89 % pour la détection des métastases à distance [113].

- **Scanner cérébral :**

La recherche de localisations secondaires cérébrales n'est pas systématique et doit être réalisée en présence de symptômes cliniques évocateurs [110].

L'IRM cérébrale et l'IRM du corps entier sont des alternatives possibles au scanner, notamment en cas de contre indication de faire une uro-scanner avec une injection de PC et un temps tardif excrétoire couplé à un scanner thoracique ou de faire une IRM de vessie multiparamétrique avant résection (si cela ne retarde pas la prise en charge du patient [44].

D. Rappels des recommandations actuelles du traitement du cancer de vessie localement avancé : Européennes et Françaises :

1. Comités de cancérologie de l'A.F.U et Européennes (EAU) pour les TVIM :

- Association française d'urologie (AFU 2020-2022) :

Les dernières recommandations françaises 2020-2022 ne consacrent aucun chapitre pour les tumeurs de vessies cT4N0M0, seules les TVIM localisées T2-T3 N0 M0 et les TVIM avec envahissement ganglionnaire sont abordées. Ceci dit, en regardant de près dans le texte détaillé, il est possible de déduire certaines recommandations concernant les stades localement avancés, ainsi on peut lire [44] :

-La cystectomie palliative n'est pas recommandée de première intention, sauf en **cas de troubles mictionnels majeurs ou d'hématurie deglobulisante non contrôlée** (c'est-à-dire après échec des stratégies hémostatiques : résections palliatives, radiothérapie hémostatique, embolisation artérielle...);

-La douleur n'est pas une indication de cystectomie et doit être gérée par une analgésie multimodale adaptée ;

-L'obstruction du haut appareil urinaire n'est pas une indication de cystectomie palliative et doit faire privilégier une dérivation urinaire palliative sans geste vésical (néphrostomies, urétérostomies).

2. Arbre décisionnel de la gestion des TVIM (selon l'association Européenne d'urologie EAU) :

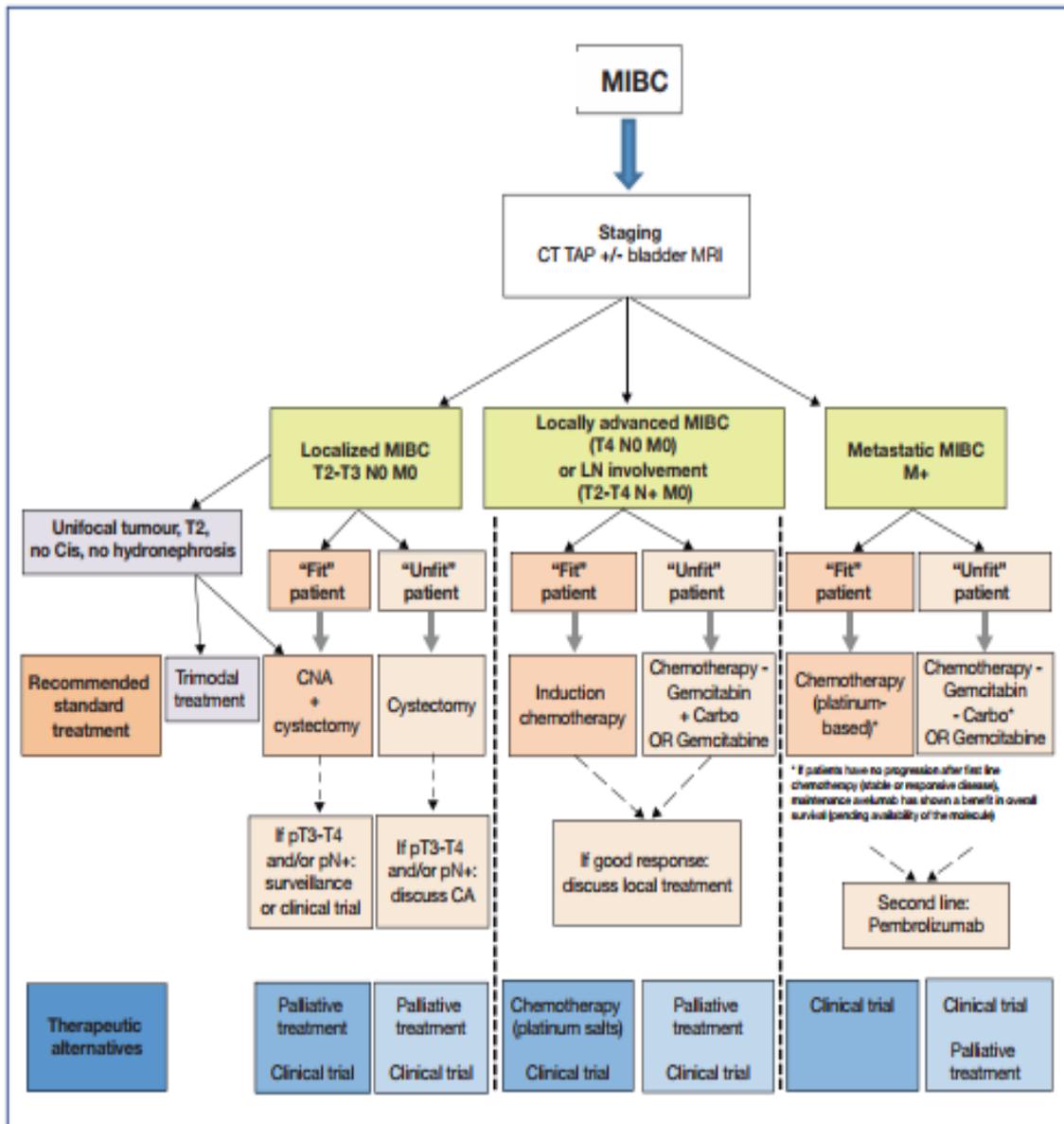


Figure 60 : Arbre décisionnel de la gestion des TVIM [44].

Patient fit : clairance de la créatinine >60ml /mn et PS <2.

Patient unfit : clairance de la creatinine <60 ml/mn ou PS>2

NAC=chimiothérapie néo-adjuvant ; AC= chimiothérapie adjuvante

E. Principes généraux du traitement local des cancers :

1. Contrôle carcinologique de la tumeur primitive et la prévention de l'extension métastatique :

1.1-Théorie de « la graine et du sol » et ses applications :

L'hypothèse « de la graine et du sol » de Stephen Paget publiée, dans le Lanceten 1889, a été une étape pivot dans la compréhension de la maladie cancéreuse par l'observation de l'association entre la tumeur primitive et la progression métastatique. Elle introduisait la notion qu'un micro-environnement réceptif était requis pour permettre la greffe des cellules tumorales dans des tissus à distance de la tumeur primitive et faciliter ainsi le développement des métastases [114]. Quarante ans plus tard, James Ewing a repris cette hypothèse en ajoutant que le développement des métastases était déterminé par l'anatomie des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui drainent la tumeur primitive. Cependant, si les cellules tumorales atteignent la vascularisation de tous les organes, les métastases se développeront dans certains d'entre eux et pas dans d'autres.

Depuis 20 ans, il est acquis que les cellules tumorales présentes dans les lésions métastatiques ont un phénotype différent de celui des cellules tumorales qui ne donnent pas de métastase. Ce sont des événements mutationnels successifs survenant sur des gènes régulateurs qui sont responsables de cette transformation progressive de clones non métastatiques en cellules acquérant un potentiel métastatique. Les clones tumoraux qui persistent après échec d'un traitement local pour éradiquer la tumeur primitive sont probablement à l'origine de cette transformation mutagénique et agissent comme des variants pré-métastatiques.

Les observations de cycle cellulaire plus court et l'activité mitotique augmentée au sein des clones tumoraux résiduels après chirurgie partielle ou radiothérapie dans de nombreuses tumeurs sont le témoin de la maturation de ces états cellulaires pré-métastatiques qui complètent leur mutation vers des clones ayant acquis une capacité métastatique complète. Le processus de redéveloppement de la tumeur primitive à partir de résidus tumoraux restés latents contribue à la croissance de clones à potentiel métastatique. Cette théorie, déjà ancienne, sur la maladie résiduelle génératrice de clones métastatiques appuie la nécessité d'une éradication précoce et complète de la tumeur primitive dans le cancer localisé [115,116].

De même, la présence de micro-métastases ganglionnaires est un facteur pronostique qui a été identifié en RT-PCR dans le Ca P localisé.

La détection de cellules tumorales circulantes (CTC) et de cellules tumorales disséminées (DTC) dans le sang circulant (véritable « biopsie liquide ») pourrait devenir un prochain biomarqueur pour évaluer l'efficacité des traitements. La présence de CTC dans le sang périphérique est un facteur de mauvais pronostic à l'étude dans de nombreuses tumeurs malignes (côlon, sein, vessie) avec une démonstration pour le Ca P en situation métastatique avancée [114].

1.2-Le concept du contrôle local en cancérologie générale :

À côté des découvertes de Paget, deux autres théories historiques et opposées concernant la prise en charge de la tumeur primitive méritent d'être rappelées :

- L'hypothèse ancienne de William Steward Halsted, appuyée sur une grande expérience dans les tumeurs du sein, plaide pour un traitement (chirurgical) loco-régional maximaliste.
- La progression tumorale et la diffusion métastatique sont des événements programmés s'effectuant selon un ordre établi par la tumeur primitive vers les ganglions puis vers les sites métastatiques. Dans ce cadre, le contrôle de la tumeur, **même en cas de diffusion loco-régionale permettrait de ralentir la progression métastatique de la maladie** [117] ;
- La théorie plus iconoclaste de Bernard Fischer défend que tous les cancers apparents soient des maladies systémiques et dénie tout impact oncologique du traitement local en cas de métastases. L'envahissement ganglionnaire comme la récurrence loco-régionale sont seulement des indicateurs de l'agressivité tumorale. Les différents traitements de la maladie loco-régionale sont insuffisants pour affecter la survie [118].

Des recherches récentes ont montré que la tumeur initiale influence le développement des métastases dans des sites spécifiques, par l'intermédiaire d'une colonisation initiale de cellules dans une niche pré-métastatique, sous l'influence de chémokines et de facteurs de croissance sécrétés par la tumeur primitive [57].

Ces données ont ouvert la voie au traitement local même en cas de maladie métastatique.

Les thérapies oncologiques modernes utilisent des traitements loco-régionaux et systémiques souvent associés comme compléments thérapeutiques.

Ce principe se fonde sur l'importance du contrôle de la tumeur primitive, sans omettre que la principale menace réside dans le potentiel métastatique de la tumeur, les métastases étant responsables de la plupart des décès spécifiques. Les essais randomisés et les expériences institutionnelles de référence combinant les approches chirurgicales aux traitements par radiothérapie loco-régionale dans de nombreuses pathologies tumorales d'organes ont généré des résultats qui ont montré l'impact du contrôle tumoral local sur la survie.

Ces constatations ont été documentées pour les cancers ayant une faible tendance à la propagation systémique, comme les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, du col utérin et les gliomes malins. En revanche, l'importance d'éradiquer la tumeur primitive a été longtemps controversée pour les cancers à fort potentiel métastatique, comme le cancer du sein, de la prostate et du poumon à petites cellules [119].

Pourtant le contrôle local de la tumeur a bien été identifié comme facteur déterminant du risque métastatique et de la survie des patients. Deux arguments viennent confirmer ces constatations résultant de la biologie tumorale :

- Les tumeurs les plus volumineuses ont un potentiel plus important de progression métastatique ;
- La constatation d'une plus grande fréquence des métastases chez les patients avec tumeur résiduelle ou en récurrence locale [120].

La survie s'améliore par la chimiothérapie pour certaines tumeurs (par exemple, le carcinome pulmonaire à petites cellules), l'observation régulièrement rapportée de taux importants de rechute locale après des traitements conventionnels pour d'autres tumeurs solides est longtemps restée un réel problème pour la prise en charge optimale (cancers du col utérin, de l'endomètre, de la tête et du cou, colorectal, vessie et voies excrétrices supérieures...) [119].

Parmi les hypothèses avancées pour expliquer l'impact du contrôle local sur la maladie métastatique, sont retenues la cytoréduction tumorale favorisant la réponse à l'hormonothérapie et / ou à la chimiothérapie, la suppression de facteurs promoteurs de tumeurs et de cytokines immunosuppressives.

L'élimination de la principale source de dissémination des cellules métastatiques intégrant l'hypothèse du self-seeding ou auto-ensemencement tumoral.

Au total, trois faits d'oncologie clinique sont clairement établis :

- Un patient guéri doit avoir une inactivation de sa maladie locale, régionale ou à distance ;
- L'échec local résulte finalement d'un traitement initial insuffisant, qui peut être compensé si un traitement de rattrapage est valable, efficace et appliqué suffisamment tôt ;
- Les tumeurs récidivées sont la capacité de produire des métastases si la maladie primitive a déjà cette capacité (présence de clones métastatiques siégeant dans la tumeur primitive) [120].

La qualité des techniques chirurgicales appliquées aux principes de la cancérologie d'organe selon le niveau d'atteinte tumorale, les associations thérapeutiques, les nouvelles techniques de radiothérapie avec les escalades de doses, permettent d'améliorer l'efficacité du contrôle local et la survie sans récurrence, comme dans le cancer du rectum et le Ca P [121].

Dans le cancer du sein, la diminution de la fréquence des exérèses larges dans les tumeurs localisées s'est faite au profit de gestes plus limités (segmentectomie) s'appuyant sur des traitements néoadjuvants (radiothérapie et hormono-chimiothérapie) avec un bénéfice réel sur la survie sans récurrence [120].

1.3- Principes généraux de la chirurgie oncologique :

a- Généralités :

La chirurgie en oncologie a évolué au fil du temps se nourrissant des nouveautés en génétique, en biologie moléculaire et en immunologie, autant dans le diagnostic des tumeurs solides que dans l'ordonnement des séquences thérapeutiques chimiothérapeutiques et/ou radiothérapeutiques.

L'apport de l'imagerie moderne, l'identification des bio-marqueurs et des mutations génomiques à partir des tumorothèques ont fait modifier les prises en charge oncologiques et les indications des gestes d'exérèse chirurgicale autrefois seules solutions envisageables [122].

D'autre part, l'anesthésie et la réanimation péri-opératoire ont permis d'améliorer considérablement la qualité des soins dispensés en chirurgie oncologique chez des patients à l'état général souvent altéré avec des comorbidités conséquentes. Toutefois, les traitements néo-adjuvants (chimio- et/ou radiothérapie), de nouvelles thérapeutiques ciblées, adjuvantes voire personnalisées avec leur toxicité additionnelle complexifient les délais de prise en charge chirurgicale et rajoutent parfois des difficultés opératoires et des morbidités chirurgicales nouvelles [123].

Cet ensemble souligne l'absolue nécessité du travail multidisciplinaire dans lequel le chirurgien spécialiste d'organe (ORL, digestif, thoracique, gynécologue et l'urologue) s'inscrit comme élément essentiel dans la gestion de la qualité des soins et dans les programmes de recherche en cancérologie [119].

En pratique, les principes généraux de la chirurgie oncologique, quelle que soit la spécialité sont réunis dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Les principes de chirurgie oncologie [119].

- 1 – La chirurgie d'une tumeur solide n'est indiquée qu'avec la certitude de l'absence d'une maladie métastatique
- 2 – La résection d'une tumeur maligne se doit d'être complète et de concerner tout le tissu néoplasique, tumoral et ganglionnaire
- 3 – Un équilibre judicieux doit être trouvé entre le délabrement prévisible entraîné par la chirurgie et les chances de guérison, en considérant les alternatives thérapeutiques et leur résultat potentiel
- 4 – Une résection complète n'est considérée comme telle que si toutes les marges de résection sont exemptes de tissu tumoral à l'examen histopathologique définitif
- 5 – L'examen histologique extemporané fait partie intégrante de toute intervention oncologique pour affirmer un diagnostic de malignité, vérifier les marges et faire le bilan de l'extension lymphatique régionale
- 6 – La protection du champ opératoire en cours d'intervention doit faire l'objet de précautions minutieuses pour éviter toute contamination directe tumorale en particulier pariétale. Ceci concernant autant les instruments et trocarts utilisés que les mains du chirurgien et de ses aides. Le champ opératoire doit être abondamment lavé à l'eau stérile en fin d'intervention
- 7 – Le compte rendu opératoire d'une intervention oncologique doit être particulièrement détaillé, comportant entre autre une description macroscopique systématique des lésions observées, le site et le résultat des examens extemporanés, la justification des gestes effectués, leur description, en particulier celle du curage ganglionnaire et de son étendue
- 8 – La perspective envisagée d'une radiothérapie post-opératoire sera facilitée par la pose de repères métalliques (clips titanium afin de préserver les possibilités de résonance magnétique nucléaire)

b- Chirurgie de la tumeur primitive :

La chirurgie est un traitement efficace lorsque la maladie tumorale est localisée. Définir les limites anatomiques de l'extension tumorale est devenu plus fiable avec les moyens d'imagerie modernes (scanner, IRM, échographie à haute résolution, TEP scan..) ou la vision directe (endoscopie, cœlioscopie pour la cavité péritonéale). L'objectif est d'établir le plus précisément possible le stade TNM pour guider l'indication thérapeutique optimale [119].

L'objectif majeur de la chirurgie de la tumeur primitive est d'assurer un contrôle local de la lésion.

Le contrôle local est défini par l'élimination du processus néoplasique dans un site chirurgical où le risque de récurrence locale sera minimal. Un des principes majeurs de la chirurgie oncologique est d'obtenir des limites chirurgicales saines autour de la tumeur primitive, ce qui va conditionner des approches opératoires différentes selon l'organe concerné et l'extension de la tumeur aux structures voisines.

Le risque de récurrence locale pour toutes les tumeurs malignes solides est clairement augmenté si le statut des limites chirurgicales saines (ou négatives) n'est pas atteint. Dans de nombreux cas, une résection chirurgicale qui circonscrit la tumeur avec une marge significative de tissu sain est un traitement local suffisant. Le concept de traitement néo-adjuvant, où la chimiothérapie, l'association chimio-radiothérapie ou plus récemment les anti-angiogéniques sont administrés avant la séquence chirurgicale, est devenu un standard dans plusieurs tumeurs (cancer du sein, de vessie, du rectum...) [119]. La possibilité de réaliser des chirurgies d'exérèse moins délabrantes et des tumorectomies emportant la tumeur avec marges en tissu sain permettant de ne pas sacrifier systématiquement l'organe malade (sein, poumon, rein, vessie) sans altérer les résultats carcinologiques en termes de survie [119].

c-Curage ganglionnaire :

Les ganglions régionaux représentent habituellement le premier site d'atteinte métastatique des tumeurs solides. De ce fait, l'envahissement ganglionnaire représente un important facteur pronostique dans la stadification d'une tumeur maligne. Pour cette raison, l'ablation des ganglions régionaux est souvent réalisée au moment de la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive.

À côté de cette stadification, la « lymphadénectomie régionale » permet un « contrôle régional » du cancer (exemple dans le mélanome, sein, vessie, tumeurs épidermoïdes de la tête et du cou). L'introduction de la « lymphadénectomie sélective » basée sur le concept du ganglion sentinelle (premier ganglion de drainage atteint par la tumeur) a nettement amélioré la stadification des ganglions régionaux de certains cancers (sein, mélanome, vessie, pénis) [123].

Une lymphadénectomie standard chez les patients atteints de cancer de vessie implique l'enlèvement du tissu ganglionnaire crânialement jusqu'à la bifurcation iliaque commune, l'uretère étant la limite médiale, et incluant les ganglions iliaques internes, pré-sacrés, de la fosse obturatrice et iliaques externes [124]. La lymphadénectomie étendue (LND) inclut tous les ganglions lymphatiques dans la région de la bifurcation aortique, et les vaisseaux pré-sacrés et iliaques communs médians aux uretères croisés, les limites latérales sont les nerfs génito-fémoraux, caudalement la veine iliaque circonflexe, le ligament lacunaire et les nodules lymphatiques de Cloquet [124-125]. Une LND super étendu s'étend crânialement jusqu'au niveau de l'artère mésentérique inférieure [126].

d- Résection chirurgicale des métastases isolées :

La résection chirurgicale d'une métastase isolée pour des patients ayant une tumeur maligne solide doit toujours être évoquée lorsqu'elle est techniquement réalisable avec une évaluation de faisabilité et de limites d'exérèse négatives. Le terme de « métastase isolée » implique qu'il n'y a pas d'autre site métastatique sur les différents examens du bilan d'extension.

La sélection des patients candidats à une telle chirurgie doit être individualisée et s'appuyer sur une évaluation stricte du malade et de la maladie. Comme toute décision impliquant un traitement oncologique, elle sera validée en RCPO.

Le rapport de l'AFU 2008 sur la prise en charge des métastases des cancers urologiques a particulièrement mis l'accent sur les diverses possibilités chirurgicales selon les phénotypes de tumeurs et les sites atteints (cerveau, vertèbres, os longs, thorax, foie...).

Des techniques spécifiques qui font appel aux compétences des spécialistes d'organes concernés permettent d'envisager des exérèses selon les règles carcinologiques avec des résultats satisfaisants en termes de bénéfice en survie comparativement à des traitements plus palliatifs [114,127].

1.4-Essais cliniques :

La recherche clinique est essentielle pour évaluer les nouveaux traitements. L'implication des chirurgiens doit être forte pour de nombreuses raisons :

- Approvisionnement des banques de tissus et tumorothèques : l'adressage des tissus frais est fondamental pour les études génétiques afin de mieux comprendre les mécanismes des maladies cancéreuses ;
- Essais cliniques : les chirurgiens recrutent des patients pour des essais cliniques et ils doivent expliquer aux patients pourquoi il est important de ne pas refuser tel ou tel essai randomisé, dans la mesure où chaque bras est considéré d'efficacité équivalente jusqu'à preuve du contraire ;
- Les patients inclus dans les essais cliniques sont généralement plus suivis qu'en dehors d'un essai par le nombre et la fréquence des examens requis pour l'essai auquel se rajoute l'attention apportée au patient étant donné le nombre de ses visites **(119)**.

1.5-Intérêt de la chirurgie dans le contrôle local en cancérologie d'organe :

a-Exemple de cancer du rectum :

L'intérêt des associations thérapeutiques en cancérologie pelvienne pour améliorer le contrôle local et le pronostic tumoral est éclatant avec l'exemple du cancer du rectum et le traitement « radiologie-radiothérapie-chirurgie » qui s'appuie sur les performances de l'imagerie IRM et des résultats des essais randomisés.

Parmi les cancers colorectaux, le cancer du rectum sous-péritonéal pose des problèmes thérapeutiques spécifiques du fait des alocalisations pelviennes. Les tumeurs localement évoluées sont d'exérèse complète difficile, avec un taux élevé d'envahissement microscopique des marges chirurgicales, aboutissant à un fort risque de récurrence locale. La radiothérapie externe a été très utilisée, historiquement en post-opératoire, puis en pré-opératoire [128].

En 30 ans, deux évolutions majeures ont modifié la stratégie thérapeutique pour les cancers des tiers moyen et inférieur du rectum :

- Le concept de mésorectum (ensemble des tissus graisseux, vasculaires, ganglionnaires et lymphatiques périrectaux, contenus dans une enveloppe d'origine endodermique nommée « fascia recti »).

Il peut contenir des nodules tumoraux fréquemment laissés en place au cours des interventions dites conventionnelles où le plan d'exérèse n'était pas anatomique, expliquant un taux élevé de récurrences locales et de séquelles fonctionnelles digestives et génito-urinaires liées aux lésions des nerfs pelviens péri rectaux.

L'évolution des techniques chirurgicales basées sur l'exérèse extra-fasciale du mésorectum a permis une diminution de ce risque, à moins de 10%, tous les stades confondus, sans radiothérapie [129]. Parallèlement, cette chirurgie anatomique permet de visualiser parfaitement les nerfs pelviens et de les préserver, d'où une amélioration des résultats fonctionnels ;

- L'imagerie pelvienne par résonance magnétique (IRM) s'est imposée comme l'examen de référence des tumeurs rectales localement évoluées.
- L'IRM évalue la marge entre la tumeur et le plan de dissection chirurgicale avec une concordance histologique proche de 95% [130].
- Elle permet de prédire les résections incomplètes, facilitant le choix d'un traitement néo-adjuvant par irradiation externe ou d'une résection élargie.

Plus récemment, deux essais randomisés ont montré la supériorité d'une radiochimiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule [131].

Au total, le cancer du rectum sous-péritonéal est un exemple typique des progrès multidisciplinaires en oncologie. La base du traitement repose sur une technique chirurgicale optimale, aboutissant à un meilleur contrôle local, de moindres séquelles nerveuses et plus de conservation sphinctérienne (préservation de la fonction).

La place de la radiothérapie s'est précisée en pré-opératoire, sélectivement pour les tumeurs à risque de marges envahies sur l'IRM afin de minimiser les séquelles induites.

De manière encore expérimentale, l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie permet une stratégie de préservation d'organe dans les cas favorables. Reste le problème du risque métastatique secondaire, pour lequel plusieurs stratégies de chimiothérapie sont en cours d'étude [119].

b- Néphrectomie cytoréductive : Une preuve de traitement local bénéfique en situation métastatique à l'ère de l'immunothérapie :

En onco-urologie, l'intérêt de la chirurgie cytoréductive de la tumeur primitive est argumenté dans le cancer du rein métastatique. Dans le rapport AFU2008, il était rapporté que 10 à 40% des patients étaient d'emblée métastatiques et que 10 à 20% le deviendront [132].

En 2001, puis en 2004, deux essais prospectifs randomisés (SWOG et EORTC) selon un protocole identique ont montré l'intérêt de la néphrectomie cytoréductive chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par interféron-alpha (versus interféron seul) [133,134]. Depuis ces essais la néphrectomie est réalisée en situation métastatique, chez les patients en bon état général et/ou symptomatiques (Figures : 61 et 62).

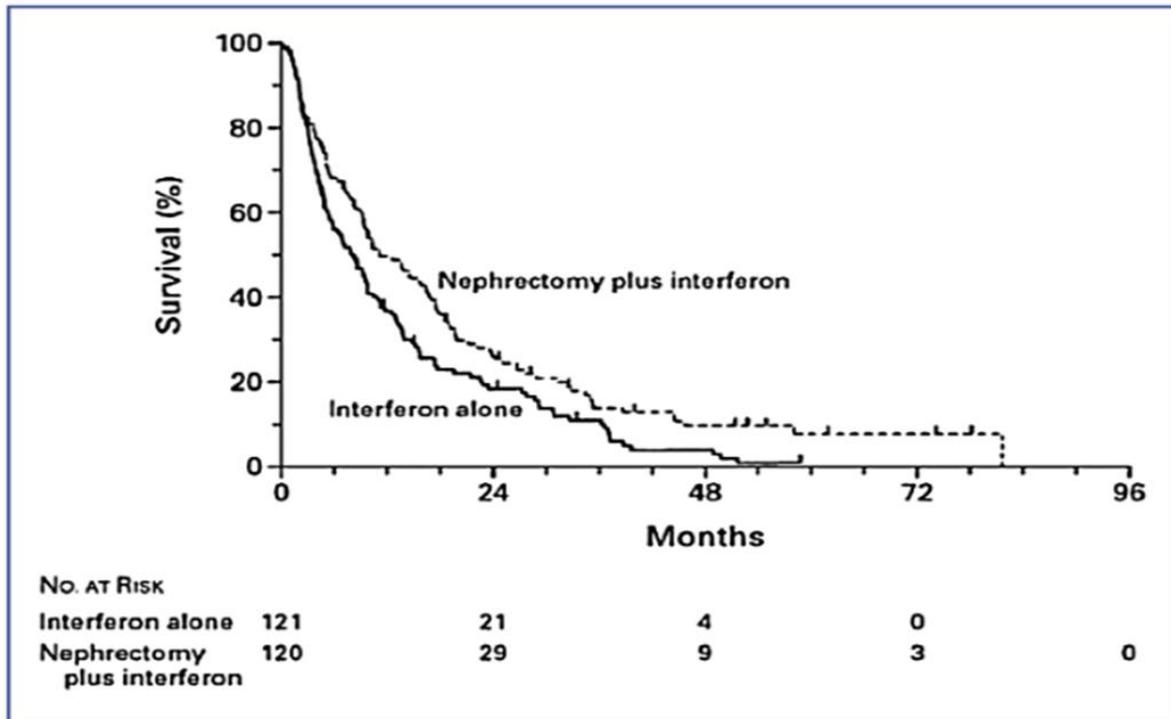


Figure 61 : Essai SWOG (néphrectomie + IFN-alpha vs IFN-alpha seul). Courbes de survie actuelle [133].

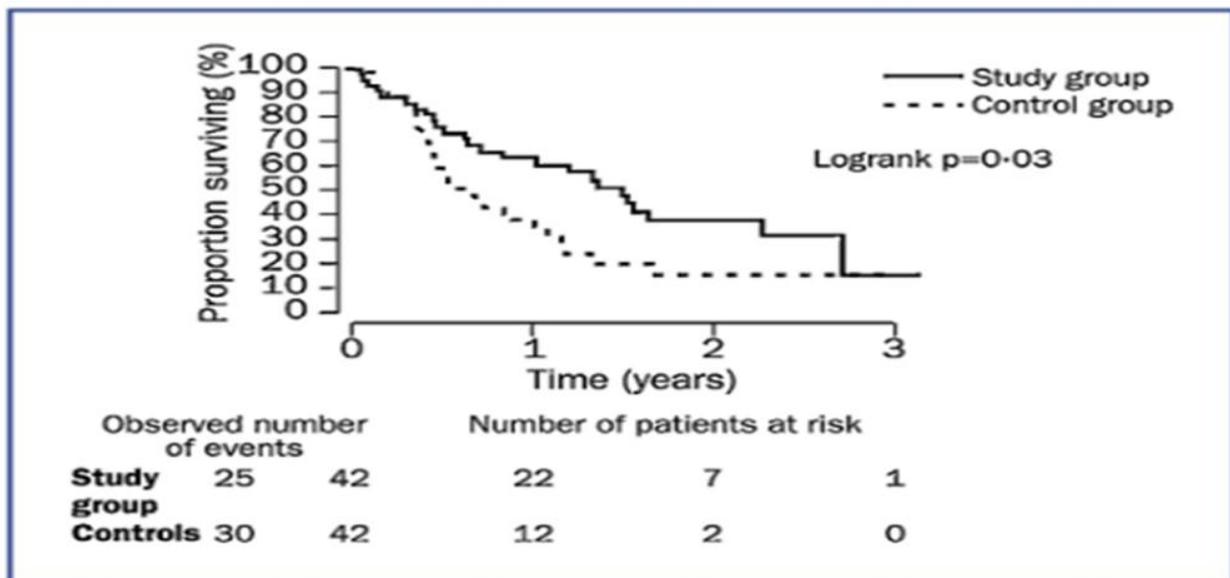


Figure 62 : Essai EORTC (néphrectomie + IFN-alpha vs IFN seul). Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale [135].

Les mécanismes avancés pour soutenir l'intérêt de la chirurgie cytoréductive dans ce contexte sont d'ordre immunologique (la tumeur primitive piège les lymphocytes et facilite l'immunosuppression) et angiogénique (la tumeur primitive est productrice de VEGF).

L'apport des thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs mTOR, anticorps monoclonaux) fait reconsidérer la place de la néphrectomie en situation métastatique, d'autant que des taux de réponse objective aux anti-angiogéniques ont été rapportés sur la tumeur primitive laissée en place [136].

c-Rationnel de la chirurgie pour le contrôle local du cancer de la prostate : Maladie localement avancée :

Pour les CaP localement avancés, l'association radiothérapie pelvienne et hormonothérapie de longue durée (3 ans) est devenue le traitement standard versus l'hormonothérapie isolée, depuis les résultats positifs de trois essais randomisés publiés en 2009 (SPCG-7/SFUO-3, par Widmark et al.), en 2011 (NCICCTGPR3/MRCUKPR07, par Warde et al) et 2012 (essai TAP III 032 par Mottet et al.) [137].

La place de la chirurgie reste un sujet controversé du fait de l'absence d'essai randomisé la comparant à une autre modalité thérapeutique dans ce contexte tumoral. Cependant, le rôle du traitement local de la tumeur primitive est fondamental.

Un élément de réponse est apporté par l'étude de Tzelepi et al. Un traitement hormonal d'un an associé à 3 cycles de docetaxel a été administré à 32 patients avec un CaP localement avancé avant la réalisation d'une PT.

Dans 29 cas (90 %), des marqueurs d'activité tumorale (CYP17, SRD5A1) ont été identifiés dans la pièce opératoire. L'étude suggérait que la tumeur primitive n'était pas stérilisée par le traitement systémique, contribuant à la progression tumorale et soulignant la nécessité du contrôle de la tumeur primitive [138].

5 Traitements complémentaires après chirurgie pour cancer localement avancé :

1- Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante est indiquée pour les patients chez qui l'étude histologique définitive confrime le stade pT4, quand les ganglions sont positifs et/ou les marges chirurgicales positives, en évaluant la balance bénéfique/risque et seulement si la fonction rénale permet l'utilisation du cisplatine [141].

Pour les patients ayant une fonction rénale entre 50 et 60 ml/min, l'indication de la chimiothérapie adjuvante peut être discutée au cas par cas selon l'extension tumorale et de la réponse thérapeutique en RCP [7].

2-Radiothérapie post-opératoire :

Il est raisonnable d'envisager une irradiation adjuvante chez les patients présentant un cancer urothélial pT3/pT4 pN0-2 après une CR, bien que cette approche n'ait été évaluée que dans un nombre limité d'études. Les champs d'irradiation doivent englober les zones à risque d'abriter une maladie microscopique résiduelle sur la base des résultats pathologiques de la chirurgie et peuvent inclure le lit de cystectomie et les ganglions lymphatiques pelviens.

Des doses de l'ordre de 45 à 50,4 Gy peuvent être envisagées. Pour les patients qui n'ont pas eu de CNA antérieure, il peut être raisonnable de prendre en sandwich la radiothérapie adjuvante entre les cycles de chimiothérapie adjuvante.

La sécurité et l'efficacité d'une chimiothérapie radiosensibilisante concomitante dans le cadre d'un traitement adjuvant doivent être étudiées plus avant [7].

F. Évaluation du statut général des patients :

En plus de l'évaluation de la maladie carcinologique, les patients porteurs de cancers de vessie avancés sont souvent dénutris, anémiques, voir insuffisants rénaux et peuvent être porteurs de comorbidités vu leurs âges [142,143].

Une évaluation de l'état général des patients avant toute proposition de chirurgie est alors indispensable. Pour cela, plusieurs scores ont été proposés [142,143].

I. TVIM et état de santé :

Les complications de la CR peuvent être directement liées à une comorbidité pré-existante, à la procédure chirurgicale, à l'anastomose intestinale ou à la diversion urinaire. Un nombre important de publications a évalué l'utilité de l'âge comme facteur pronostique de la RC, bien que l'âge chronologique soit moins important que la fragilité [144-145]. La fragilité est un syndrome de réduction de la capacité à répondre aux facteurs de stress.

Les patients fragiles ont un risque plus élevé de mortalité et d'effets secondaires négatifs du traitement du cancer [146].

La plus grande étude rétrospective sur la CR chez les septuagénaires et les octogénaires, basée sur les données du programme national d'amélioration de la qualité chirurgicale (n = 1 710), n'a montré aucune différence significative pour les complications cardiaques ou pulmonaires.

Cependant, le risque de mortalité est plus élevé chez les octogénaires que chez les septuagénaires (4,3% contre 2,3 %) [147]. Bien que certains octogénaires aient subi avec succès une procédure de néovessie, la plupart des patients ont été traités par une dérivation par conduit iléal.

Il est important d'évaluer le fonctionnement et la qualité de vie (QdV) des patients âgés à l'aide d'une évaluation gériatrique standardisée, ainsi que de procéder à une évaluation médicale standard [148].

La sarcopénie s'est avérée être un facteur prédictif indépendant de la survie globale (SG) et de la survie spécifique au cancer (SCS) dans une vaste étude multicentrique portant sur des patients subissant une CR pour un cancer du sein [149]. Afin de prédire la mortalité spécifique au cancer (MSC) après une CR chez des patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante (CNA), la sarcopénie doit être évaluée après la fin de la chimiothérapie [150].

Les autres facteurs de risque de morbidité comprennent une chirurgie abdominale antérieure, une maladie extravésicale et une RT antérieure [151]. Le sexe féminin, un IMC élevé et un taux d'albumine pré-opératoire plus faible sont associés à un taux plus élevé de hernies parastomales [152].

Un faible taux d'albumine sérique pré-opératoire est également associé à une altération de la cicatrisation, à des complications gastro-intestinales et à une diminution du nombre de récidives et de la durée de vie après une CR [153, 154]. Elle pourrait donc être utilisée comme biomarqueur pronostique pour les patients subissant une CR.

2. Évaluation de la comorbidité, de la fragilité et de la cognition :

Rochon et al ont montré que l'évaluation de la comorbidité est un meilleur indicateur de l'espérance de vie dans le TVIM que l'âge du patient [155].

L'évaluation de la comorbidité permet d'identifier les facteurs susceptibles d'interférer ou d'avoir un impact sur le traitement, l'évolution et le pronostic du TVIM [156].

L'intérêt d'évaluer l'état de santé global avant de recommander et de procéder à une intervention chirurgicale a été souligné par Zietman et al. qui ont démontré une association entre la comorbidité et les résultats pathologiques et de survie défavorables après CR [157]. Des résultats similaires ont été trouvés pour l'impact de la comorbidité sur la mortalité spécifique au cancer (MSC) et sur la mortalité due à d'autres causes dans une analyse basée sur une population de 11260 patients provenant de leurs registres des résultats finaux d'épidémiologie et de surveillance (SEER) [158].

La stratification des patients âgés en fonction de leur fragilité à l'aide d'une approche multidisciplinaire permettra de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une chirurgie radicale et d'optimiser les résultats du traitement [159]. Il existe de nombreux outils de dépistage de la fragilité et des approches locales peuvent être utilisées. Citons par exemple le G8 et l'échelle de fragilité clinique (voir tableau 12 et figure 63 ci-dessous).

Les troubles cognitifs peuvent être dépistés à l'aide d'un outil tel que le mini-COG (<https://mini-cog.com/>), qui consiste en un rappel de trois mots et un test de dessin d'horloge, et qui peut être réalisé en 5 minutes. Un score $\leq 3/5$ indique la nécessité d'orienter le patient vers une évaluation cognitive complète.

Les patients présentant toute forme de déficience cognitive (par exemple, la maladie d'Alzheimer ou la démence vasculaire) peuvent avoir besoin d'une évaluation de leur capacité à prendre une décision éclairée, ce qui est un facteur important dans l'évaluation de l'état de santé. Les troubles cognitifs permettent également de prédire le risque de délire, ce qui est important pour les patients devant subir une intervention chirurgicale [160].

Tableau 12 : Outil de dépistage du G8 [161].

	Articles	Possible réponses (score)
A	La prise alimentaire a-t-elle diminué au cours des 3 derniers mois en raison d'une perte d'appétit, de problèmes digestifs, de difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 = forte diminution de la prise alimentaire 1 = diminution modérée de la prise alimentaire 2 = aucune diminution de la prise alimentaire
B	Perte de poids au cours des 3 derniers mois ?	0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids
C	La mobilité	0 = lié au lit ou à la chaise 1 = capable de sortir du lit/de la chaise mais ne sort pas 2 = sort
D	Des problèmes neuropsychologiques ?	0 = démence sévère ou dépression 1 = démence légère 2 = pas de problèmes psychologiques
E	IMC ? (Poids en kg) / (Taille en m ²)	0 = IMC < 19 1 = IMC 19 à < 21 2 = IMC 21 à < 23 3 = IMC ≥ 23
F	Prend plus de trois médicaments sur ordonnance par jour ?	0 = oui 1 = non
G	En comparaison avec d'autres personnes du même âge, comment le patient considère-t-il son état de santé ?	0.0 = pas aussi bon 0.5 = ne sait pas 1.0 = aussi bon 2.0 = meilleur
H	Âge	0 = ≥ 85 1 = 80–85 2 = < 80

Score total : 0-17

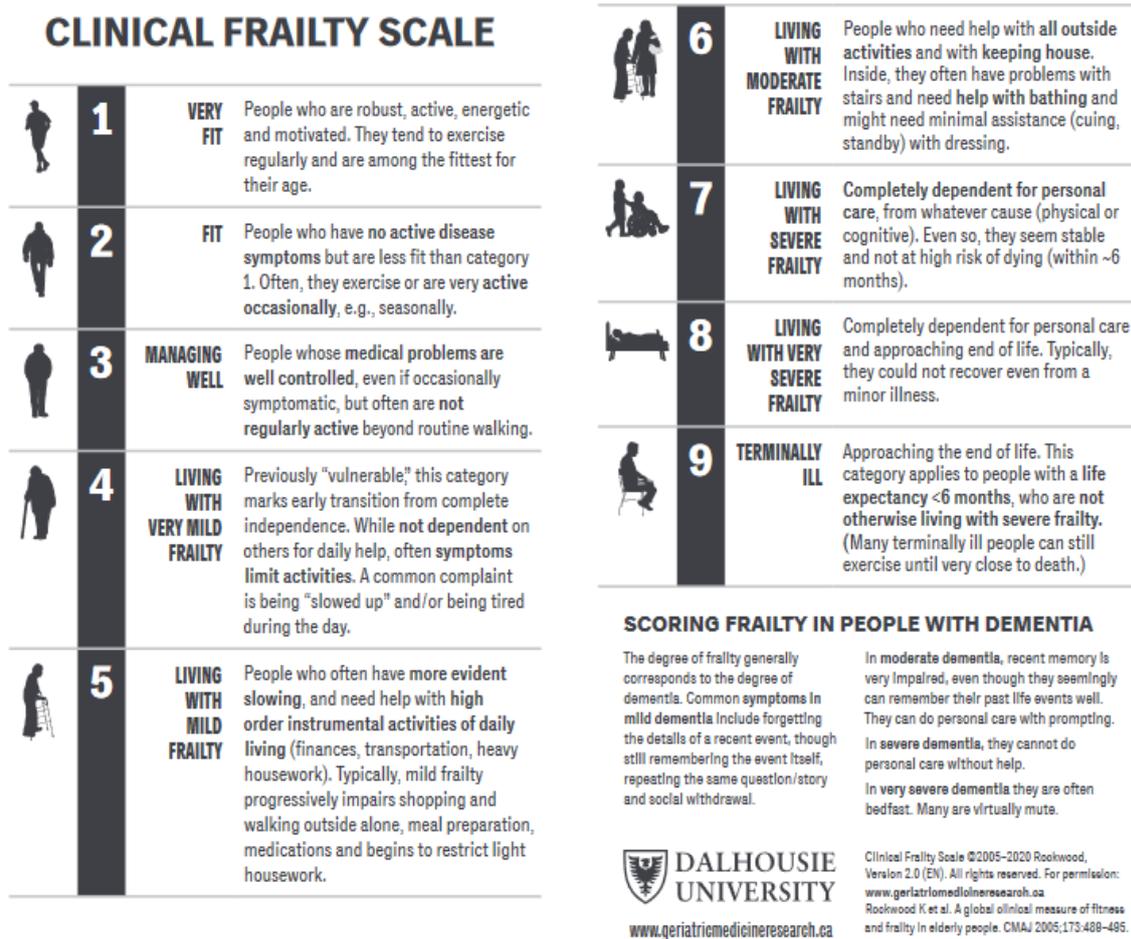


Figure 63 : Échelle de fragilité clinique© [162].

Une série d'échelles de comorbidité a été développée [163], dont sept ont été validées [164-165]. L'indice de comorbidité de Charlson (CCI) varie de 0 à 30 selon l'importance de la comorbidité décrite à quatre niveaux et est calculé par les praticiens de santé sur la base des dossiers médicaux des patients.

Ce score a été largement étudié chez les patients atteints de cancer de vessie et s'est révélé être un facteur pronostique indépendant de la mortalité péri-opératoire [166, 167], de la mortalité globale [168] et de la MSC [169, 170,171]. Seule la version de l'ICC ajustée à l'âge était corrélée à la fois avec la mortalité spécifique au cancer et la mortalité d'autres causes [172].

L'ICC ajusté à l'âge (tableau 13) est l'indice de comorbidité le plus utilisé dans le domaine du cancer pour estimer la survie à long terme et il est facile à calculer [173].

L'évaluation de la santé des patients oncologiques doit être complétée par la mesure de leur niveau d'activité. Extermann et al ont montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la morbidité et le niveau d'activité compétitive [174]. Les scores de performance (PS) de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et l'indice de Karnofsky ont été validés pour mesurer l'activité des patients [175]. Le score de performance est corrélé à la SG du patient après une cystéctomie radicale [176] et une chimiothérapie palliative [177-178]. Les patients dont le dépistage de la fragilité ou des troubles cognitifs est positif bénéficient d'une évaluation par un gériatre. Cela permet d'identifier les syndromes gériatriques et les possibilités d'optimisation.

Le protocole le plus complet est l'Évaluation Gériatrique Complète (CGA) [179] qui est utile dans la prise en charge des patients atteints de cancer [180]. Dans le cas du cancer du sein, le CGA a été utilisé pour adapter la chimiothérapie à la gemcitabine chez des patients âgés non traités à un stade avancé du cancer du sein [181].

Tableau 13 : Calcul de l'indice de comorbidité de Charlson (EAU2021) [7].

Nombre de points	Conditions
1	50-60 ans Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque Insuffisance vasculaire périphérique Maladie cérébrovasculaire Démence Maladie pulmonaire chronique Maladie du tissu conjonctif Maladie d'ulcère Maladie hépatique légère Diabète
2	61-70 ans Hémiplégie Maladie rénale modérée à severe Diabète avec atteinte des organes Tumeurs de toutes origines
3	71-80 ans Maladie hépatique modérée à sévère
4	81-89 ans
5	≥90 ans
6	Tumeurs solides métastatiques SIDA

Interprétation :

1. Calculer le score ou l'indice de comorbidité de Charlson = i
 - a. Ajouter le score de comorbidité au score d'âge
 - b. Le total est indiqué par 'i' dans le calcul de la probabilité de Charlson (voir ci-dessous).
- i = Somme du score de comorbidité et du score d'âge
2. Calculer la probabilité de Charlson (mortalité à 10 ans = Y)
 - a. Calculer $Y = 10(i \times 0,9)$
 - b. Calculer $Z = 0,983Y$ (où Z est la survie à 10 ans).

Le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) a été couramment utilisé pour évaluer les comorbidités des patients. Il est réparti en cinq classe :

Classe I - Personne en bonne santé ;

Classe II - Patient souffrant d'une maladie systémique légère ;

Classe III - Patient souffrant d'une maladie systémique grave qui limite l'activité mais n'est pas invalidante ;

Classe IV - Patient souffrant d'une maladie systémique invalidante qui constitue une menace constante pour la vie ; et **Classe V** - Patient moribond dont on ne s'attend pas à ce qu'il survive 24 heures avec ou sans chirurgie [182].

Dans notre série, nous avons utilisé :

Le score ASA : 6 patients avaient un stade 2, 5 autres patients un stade 3.

- Le score de charlson avec 4 patients de stade 3, 4 patients de stade 4 et 3 patients de stade 5 .
- Les 3 patients ayant un ICC à 5 étaient décédés avant 6 mois de la chirurgie : 2 à 5 mois et un au 6 ème mois.

➤ **Discussion des résultats de notre série :**

Nous avons été confrontés à une pauvreté de la littérature concernant le sujet de notre thèse. Très peu d'équipes ont publié des articles traitant de la question : en saisissant les mots clés mentionnés dans le chapitre matériel et méthodes dans la base de recherche seuls 5 articles concordant avec notre méthode de recherche sont retrouvés. Il en est de même pour les thèses de médecine quand une recherche est faite dans les sites des facultés de médecine marocaines ou étrangères (principalement françaises et nord africaines).

Dans une étude intitulée « The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer » publiée en 2007 [183] et qui a été faite entre 09/2002 et 03/2005 au Département d'urologie de l'Université de Tübingen, en Allemagne sur une population de Vingt patients ayant eu une cystectomie radicale pour un cancer de la vessie T4 dont 8 avec envahissement ganglionnaire, l'âge moyen des patients était de 64 (52-77) ans, avec 7 (33%) âgés de 70 ans ou plus. Le suivi médian pour l'ensemble de la cohorte de patients était de 13 (1-36) mois. La stadification pré-opératoire de la tumeur comprenait un scanner et une IRM de l'abdomen et du thorax ainsi qu'une scintigraphie osseuse. Le suivi a été effectué par le biais d'un questionnaire envoyé aux patients et à leurs urologues.

Les procédures chirurgicales ont été réalisées par deux chirurgiens urologues. Tous les patients, à l'exception d'un seul (substitution iléale orthotopique de la vessie) ont reçu un conduit iléal comme dérivation urinaire.

Un patient a dû être opéré en raison d'une énorme progression tumorale après l'administration de deux cycles de cisplatine/gemcitabine (gemcitabine 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15, cisplatine 70 mg/m² le jour 2) dans un contexte néo-adjuvant. Quatre patients ont reçu 4 à 6 cycles du même régime chimiothérapeutique, et trois patients ont été soumis à une radiothérapie postopératoire. Le protocole de suivi et résultats cliniques ont montré que : Dix des patients n'ont reçu aucune transfusion sanguine intra- ou post-opératoire, tandis qu'un nombre moyen de 3 (1-7) unités de sang (1 unité : 2 patients ; 2 unités : 4 patients ; 4 unités : 2 patients ; 5 unités : 1 patient ; 6 ou 7 unités : 1 patient, respectivement) ont été administrées dans les autres cas. La valeur moyenne de l'hémoglobine des patients qui n'ont pas reçu de transfusions sanguines per- ou péri-opératoires était de 10 (8,5-11,4) g/dl, telle que détectée immédiatement après l'opération.

Chez un patient une résection complète de la tumeur n'a pas été possible et chez trois autres les marges ont été positives.

La durée moyenne de l'hospitalisation a été de 19 jours. 11 patients étaient encore en vie après une période de suivi de 20 (6-36) mois (Figure :65).

Quatre patients âgés de 70 ans au moment de la chirurgie étaient encore en vie après une période de suivi de 11, 22 et 31 mois, respectivement. Au cours du suivi, 10 patients sont décédés d'une maladie évolutive dans un intervalle de temps moyen de 7 (2-19) mois après l'opération, tous sauf deux avaient des tumeurs T4bN0 (2 patients) ou T4a/b avec simultanément des métastases ganglionnaires.

Deux patients atteints de tumeurs T4b étaient encore en vie après un suivi de 22 mois. Les auteurs n'ont pas mentionné le taux de récurrence pelvienne.

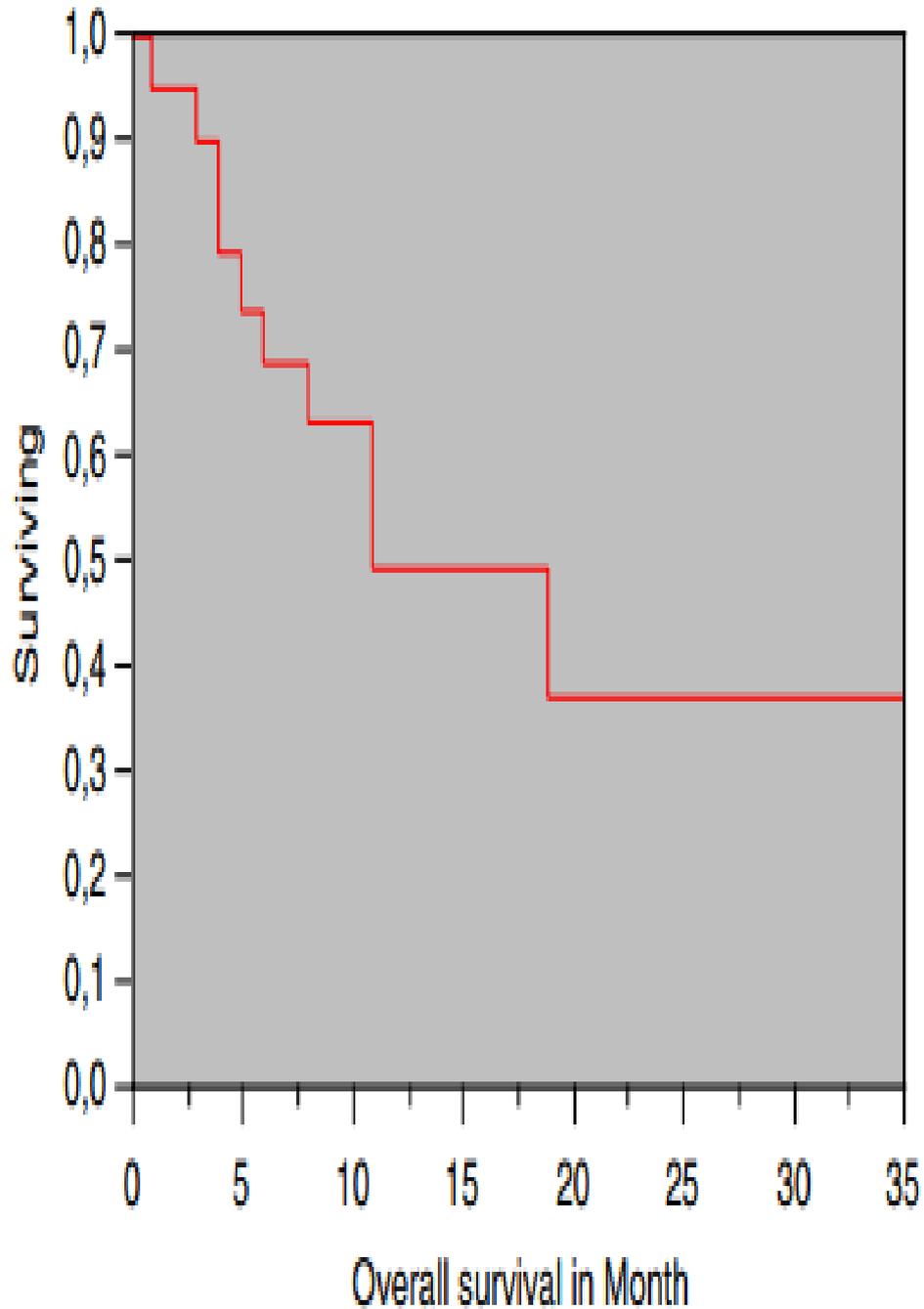


Figure 64 : Diagramme de Kaplan-Meier montrant la survie chez 20 patients consécutifs ayant subi une cystectomie radicale pour un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire [183].

Concernant les complications, une cicatrisation prolongée des plaies a été observées chez quatre patients, d'autres complications directement associées à l'opération ont été une paresthésie légère affectant les extrémités inférieures (trois patients) ainsi qu'une embolie pulmonaire et une insuffisance rénale aiguë chez un patient. En outre, un patient avec une fistule entéro-cutanée est décédé de cette complication 3 mois après la cystectomie [183].

Les données concernant les résultats de l'exentération pour le cancer de vessie sont en grande partie rétrospectives, monocentriques et de faibles volumes.

La plus grande analyse réalisée à ce jour par Speicher et al (184) ont examiné les résultats de l'exentération pour les tumeurs malignes colorectales et vésicales. Leur étude a inclus plus de 1400 patients, observant une mortalité à 30 jours de < 2 %, avec une bonne survie globale pour les cancers de la vessie localement avancés (tableau 14).

Tableau 14 : Résultats post-opératoires non ajustés après exentération pelvienne (184).

Pre- or intra-operative variable	Total (n = 377)	Colorectal (n = 226)	Urologic (n = 151)	p
30 Day mortality, n (%)	5 (1.3)	2 (0.9%)	3 (2%)	0.393
Overall complication rate, n (%)	229 (60.7)	134 (59.3%)	95 (62.9%)	0.55
Major complication rate, n (%)	188 (49.9)	104 (46%)	84 (55.6%)	0.085
Early return to the OR, n (%)	36 (9.5)	25 (11.1%)	11 (7.3%)	0.296
Length of stay, days	9.5 (7-15)	10 (8-17)	9 (7-12)	0.011
Operative time, minutes	414 (318-544)	470.5 (348.5-592.5)	366 (262-453.5)	< 0.001
Specific complications, n (%)				
Superficial SSI	48 (12.7)	34 (15)	14 (9.3)	0.136
Deep SSI	11 (2.9)	11 (4.9)	0 (0)	0.004
Organ space SSI	37 (9.8)	30 (13.3)	7 (4.6)	0.01
Wound dehiscence	10 (2.7)	9 (4)	1 (0.7)	0.055
Sepsis	40 (10.6)	31 (13.7)	9 (6)	0.026
Septic shock	17 (4.5)	12 (5.3)	5 (3.3)	0.452
Pneumonia	14 (3.7)	10 (4.4)	4 (2.6)	0.42
Reintubation	13 (3.4)	8 (3.5)	5 (3.3)	0.999
Prolonged vent. (> 48 h)	22 (5.8)	18 (8)	4 (2.6)	0.042
Pulmonary embolism	3 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.7)	0.999
Acute kidney injury	6 (1.6)	2 (0.9)	4 (2.6)	0.223
Renal failure	4 (1.1)	2 (0.9)	2 (1.3)	0.999
Urinary tract infection	40 (10.6)	28 (12.4)	12 (7.9)	0.229
Stroke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.999
Coma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.999
Cardiac arrest	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)	0.999
Myocardial infarction	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)	0.999
Postoperative bleeding	121 (32.1)	53 (23.5)	68 (45)	< 0.001
Deep venous thrombosis	14 (3.7)	8 (3.5)	6 (4)	0.999

SSI = Surgical site infections.

D'après l'étude de Speicher et al réalisé sur 151 malades, on constate un taux de mortalité de 2% dans les 30 jours post-opératoire, avec un taux de complication de 62,9 % reparti comme tel : 55,6 % de complications majeures et 7,3% de complications mineures. Parmi les complications citées : on note un taux élevé de saignement post-opératoire estimé à 45 %.

Nos taux de complications sont inférieurs à ceux cités dans cette étude du fait que les patients qui y avaient été retenus ont eu tous une exentération pelvienne emportant la vessie la prostate et le rectum en bloc. Ceci dit ces complications demeurent raisonnables vu l'état avancé de la malignité et la nature des terrains de patients opérés.

En termes de survie, les patients qui ont tenu une exentération pelvienne pour cancer de vessie T4M0 (n = 389) avaient une survie médiane de 14 mois (95 % CI, 12–16 mois), même si ceci paraît très bas, il demeure substantiellement plus élevé que les 1.5 mois chez les patients non opérés ($p < 0.001$).

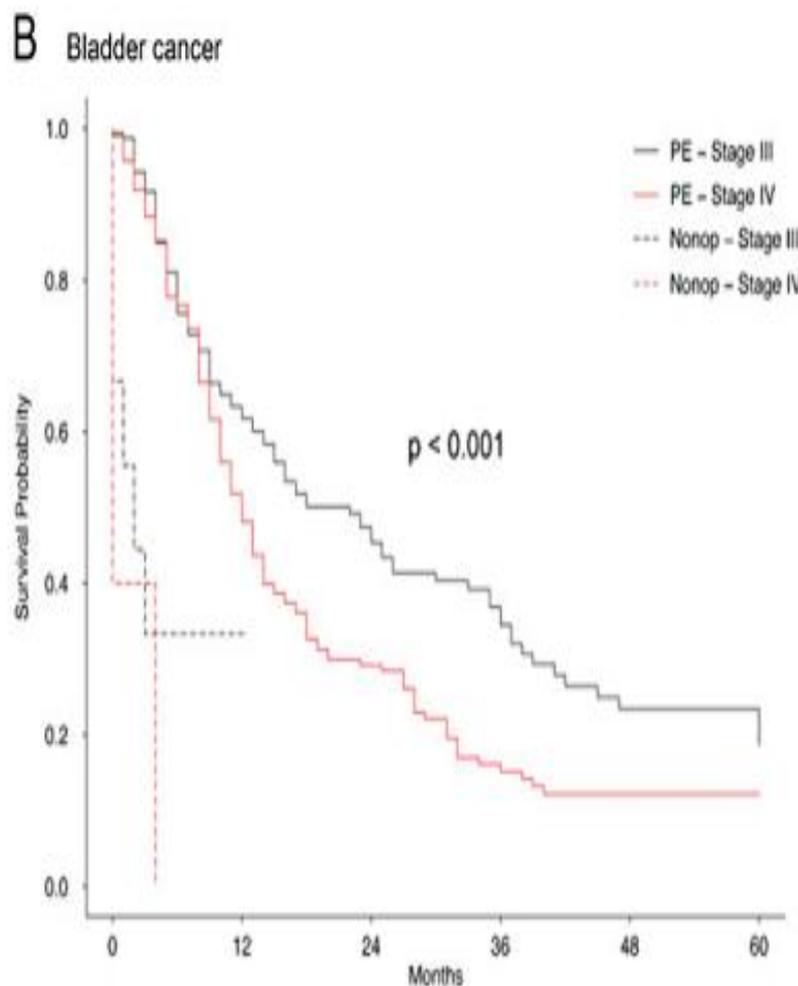


Figure 65 : Figi Kapla_Meier survie pour le cancer colorectal a et le cancer de la vessie localement avancés, stratifiés par maladie et utilisation de l'exentération pelvienne (184).

Notre série compte 11 patients qui ont eu une cystectomie radicale pour un cancer de la vessie localement avancé, qui ont présenté comme indications : hématurie persistante avec des symptômes sévères du bas appareil urinaire. Cette association a été retrouvée chez tous nos patients. 4 autres patients se plaignaient de douleurs importantes pelviennes nécessitant le recours à des antalgiques morphiniques. Trois autres patients avaient une insuffisance rénale avec un DFG < 30.

L'âge moyen de nos patients était de 67 (56-79) ans.

1 patient avait de tumeur pT2 ,6 patients atteints de tumeurs pT3 par contre 1 seul patient avait de tumeur pT4a et 4 autres patients avaient de tumeur pT4b.

Aucune complication chirurgicale n'a été notée durant les 6 mois suivants la chirurgie, le suivi a été réalisé en collaboration avec les oncologues médicaux, 3 patients avaient présenté une récurrence pelvienne : à 2 mois, 5 mois et 8 mois. Tous les 3 avaient des marges chirurgicales positives, 2 patients ont présenté une progression métastatique (métastases pulmonaires dans les deux cas),

À 6 mois du geste opératoire, 7 patients étaient encore en vie dont 6 sous chimiothérapie. 4 patients avaient décédé.

Les principales complications étaient : deux patients avaient présenté un syndrome infectieux en rapport avec une infection respiratoire (grade 2) dans un cas et sans cause apparente dans le second. Ils ont été traités par ATB à large spectre.

Deux patients ont eu une infection de paroi jugulée par pansement bi-quotidien et antibiothérapie (grade 2).

Un patient qui présente iléus prolongé (grade 1) et un patient qui a souffert de lymphorrhée (grade 1), par contre personne ne présente une complication thrombo-embolique (grade 2) ou une fistule urinaire (grade 3).

Tableau 15 : Résultat de la comparaison des patients ayant subi une cystectomie radicale.

	Série de ‘‘The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer’’(194)	Notre série
Nombre des patients	20	11
Age moyen	64 ans (52-77)	67 ans (56-79)
Suivi médian	13 mois	6 mois
Séjour hospitalier	19 jours	11 jours
Marges positives	3 patients	3 patients
Complications	Transfusion Fistule entéro-cutanée Cicatrisation prolongée Paresthésie légère Embolie pulmonaire Insuffisance rénale aigue	Transfusion Iléus Lymphorrhée Syndrome infectieux Infection de paroi jugulée
Suivie	11 en vie 10 décès médiane de 7 mois	7 en vie 4 décès médiane de 6 mois

Si l'histoire naturelle des tumeurs de vessie se fait vers une extension loco-régionale et métastatique, un auteur a détaillé le devenir des patients non opérés (patients qui ont refusé la chirurgie ou qui n'étaient pas éligibles). Ainsi, Lodde et al. [185,186] avaient traité 24 patients atteints d'un cancer de la vessie par une approche de préservation vésicale : 7 patients ont eu une résection trans-urétrale seule, 9 une radiothérapie associée, 4 une chimiothérapie avec résection endoscopique et deux ont reçu les trois traitements.

Avec cette approche, tous les patients se sont plaints de pollakiurie (plus qu'une miction toute les heures), d'urgenterie avec fuites urinaires et de nycturie (>4). Deux patients ont eu une cystectomie du fait des signes irritatifs intolérables, deux autres ont eu une mise en place d'une sonde vésicale à demeure.

La seconde complication la plus fréquente a été le saignement : 20 patients (83.3%) ont été réadmis pour saignement important, 15 patients (62%) ont reçu 107 culots globulaires. Quand une irrigation continue ne suffisait pas après 24 heures, une résection avec coagulation endoscopique a été effectuée. Ainsi un total de 108 TUR (mean 4.5) a été performé chez 24 patients. Si le saignement ne s'arrêtait pas, une embolisation bilatérale des artères hypogastriques a été effectuée ce qui a été le cas chez 9 patients alors que le saignement a été contrôlé chez un seul. Une cystectomie de sauvetage a été nécessaire chez 7 patients.

Les autres événements majeurs comprennent : une fistule entéro-vésicale compliquée de péritonite qui a nécessité une exentération pelvienne en urgence, trois cas d'occlusion intestinale, deux cas d'anurie avec mise en place de néphrostomies dont un a souffert de trois urosepsis.

Durant le suivi, les 24 patients ont passé 108 jours (range 13–253) à l'hôpital et 15 ont nécessité un traitement analgésique continu.

Cette étude élucide toutes les complications auxquelles seront confrontés les patients non opérés avec un impact considérable sur la qualité de vie des patients mais aussi de la famille. L'étude insiste sur le nombre d'interventions, de transfusions, le nombre total des jours passés à l'hôpital. En gros sur la souffrance vecue par ces patients non opérés, à laquelle s'ajoutent les difficultés liées à notre contexte : accès aux soins, aux médicaments analgésiques, l'éloignement....

La chirurgie pour les patients porteurs de tumeurs localement avancées pourrait représenter une alternative offrant une fin de vie dans la dignité.

Nous pensons qu'une radiothérapie (avec chimiothérapie) initiale devrait être offerte aux patients présentant une tumeur de vessie non résecable. Une approche multidisciplinaire devrait être adoptée avec implication d'un spécialiste en analgésie. Un traitement endoscopique à visée hémostatique devrait être instauré aussi.

Mais quand ces moyens deviennent insuffisants, notamment en termes de contrôle de la douleur, une chirurgie devrait être proposée à des patients sélectionnés. L'intérêt de celle-ci a déjà été confirmé chez des patients porteurs de pathologies malignes pelviennes comme par exemple le cancer de prostate, ainsi Kamat et al (187) rapportent une amélioration globale avec disparition de la douleur chez 78% des patients.

3. Envahissement ganglionnaire, survie, lymphadenectomie régionale et étendue :

Plusieurs études ont démontré l'impact des métastases ganglionnaires sur la survie des patients [165, 166,167].

Jian Huang et al [168] dans une série de 171 patients ayant eu un curage ganglionnaire ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 27.5 % pour les patients présentant des métastases ganglionnaires et de 82.6 % pour les patients de statut (N0).

H. Toledano et ses collègues [170] dans une série de cystectomie radicale de 242 patients a évalué la survie globale à trois ans en fonction du statut ganglionnaire (pN0 versus pN+), et ils ont retrouvé un taux de survie globale de 58,8 mois contre 13,3 mois pour les patients pN+. Les différences de survie étaient statistiquement significatives ($p < 0,005$).

Stein et al [176] ont évalué une série de 1054 patients ayant eu une cystectomie radicale, 24% de ces patients avaient un statut ganglionnaire N+, 31% de ces cas étaient vivants à 5 ans et 23% étaient vivants à 10 ans.

Hayn MH et al [171] dans une série de radiothérapie adjuvante à la cystectomie radicale (RARC) chez 164 patients a évalué la survie globale à cinq années en fonction du statut ganglionnaire et retrouve un taux de survie qui s'étend de 31% à 38% pour les patients présentant des métastases ganglionnaires. Ils ont constaté que la présence de ganglions lymphatiques positifs était fortement corrélée à la survie globale, les patients présentant des métastases ganglionnaires ont un risque 7.1 fois plus grand que les patients ne présentant pas de métastases.

Simone Albisinni et ses collègues [172] dans une étude rétrospective multicentrique de la cystectomie totale laparoscopique (CRL) ont évalué la survie globale en fonction du statut ganglionnaire et ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 30 % pour les patients présentant des métastases ganglionnaires et de 71 % pour les patients de statut (N0).

Dans notre série : vu le faible effectif des patients, il est défficile de faire le lien entre le statut ganglionnaire et la survie.

La lymphadénectomie (LND) a deux aspects principaux : procédure thérapeutique et/ou instrument de stadification. Deux importantes études autopsiques ont été réalisées jusqu'à présent pour CR. La première étude a montré que chez 215 patients atteints de cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire et dissémination ganglionnaire, la fréquence des métastases était de 92% en régional (périvésical ou pelvien), 72% dans les nodules lymphatiques rétropéritonéaux et 35% dans les nodules lymphatiques abdominaux. Il y avait également une corrélation significative entre les métastases ganglionnaires et les métastases à distance concomitantes ($p < 0,0001$). Environ 47% des patients présentaient à la fois des métastases ganglionnaires et une dissémination à distance et seulement 12% des patients avaient une dissémination nodale comme seule manifestation métastatique [188].

La seconde étude autopsique est concentrée sur le rendement ganglionnaire lorsque la lymphadénectomie pelvienne super-étendue était effectuée.

Des différences inter-individuelles substantielles ont été trouvées avec des comptes allant de 10 à 53 ganglions [189].

Ces résultats démontrent l'utilité limitée du nombre de ganglions régionaux comme substitut de l'étendue de la dissection à tous les ganglions pelviens situés en dessous de la bifurcation de l'aorte [190].

Cinq études [124-125, 126, 191,192] comparant la LND par rapport à l'absence de LND ont rapporté un meilleur résultat oncologique pour le groupe LND.

Sept des douze études comparant LND étendue par rapport à une LND limitée ou standard ont rapporté un résultat bénéfique pour la LND étendue (7).

Les taux de survie augmentent avec le nombre des ganglions lymphatiques disséqués [193].

Dans des études rétrospectives, l'ablation d'au moins dix ganglions lymphatiques a été jugée suffisante pour évaluer le statut des LN et bénéfique pour la survie globale [194].

En conclusion, le LND étendu pourrait avoir un avantage thérapeutique par rapport au LND moins étendu, mais en raison du biais de l'étude [195,196].

Même si notre série s'est intéressée à la cystectomie palliative, nous avons réalisé un curage chez tous les patients sauf un, la lymphadénectomie (LND) jusqu'au pédicule iliaque primitif au niveau du croisement avec l'uretère a été réalisé chez 7 patients, et chez trois autres patients, chez qui la résection a été macroscopiquement complète mais qui avaient des adénopathies lombo-aortiques, le curage a été réalisé au niveau latéro-aortique, latéro-cave et inter aortico-cave chez deux patients et remonant jusqu'au pédicule rénal droit chez un patient.

Nous encourageons cette démarche car sur les 11 patients chez qui l'évaluation préopératoire montrait une tumeur localement avancée, six se sont révélés être des pT3 et les marges ont été négatives chez 8 patients. Ceci pourrait suggérer un bénéfice en termes de survie chez cette catégorie de patients.

4. La marge chirurgicale :

Plusieurs auteurs ont démontré que les patients ayant des marges positives ont un mauvais pronostic, et des marges chirurgicales positives sont des facteurs indépendants de la survie des patients à cinq ans [173].

H. Toledano et ses collègues [174] dans une série de cystectomie radicale de 242 patients a évalué la survie globale à trois ans en fonction du statut des marges chirurgicales (R0 versus R+) et a retrouvé un taux de survie globale à trois ans de 35 % pour (R-) versus 5 % (R+). Les différences de survie étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$). Ils en concluent qu'un statut R+ et/ou N+ impactait péjorativement et significativement sur les survies globales.

Simone Albisinni et ses collègues [175] dans une étude rétrospective ont retrouvé un taux de survie globale à 5 ans de 16 % pour les patients ayant des marges positives contre 60 % pour les patients avec des marges négatives.

Hayn MH1, Hellenthal NJ [177] dans une série de 164 patients a évalué la survie globale à cinq années en fonction du statut des marges chirurgicales (R- versus R+) et ont retrouvé un taux de survie globale 60% pour les marges négatives (R-) versus 25% pour les marges positives (R+).

Dans notre série, malgré le stade local avancé, seulement 3 cas (27%) de marges chirurgicales positives ont été notés. Les trois ont présenté une récurrence pelvienne traitée par radio-chimiothérapie.

G. Perspectives d'avenir :

a- Immunothérapie pré-opératoire :

1-Rappel immunologique :

Le principe d'un traitement par immunothérapie est de stimuler le système immunitaire pour qu'il puisse agir contre les cellules cancéreuses. Ce concept repose sur l'hypothèse que chaque patient possède intrinsèquement la réponse au cancer.

Naturellement, une réponse immunitaire anti-tumorale existe déjà à l'état normal (immuno-surveillance), mais le cancer fait en sorte de ne pas se trouver dans un contexte de vigilance immune, de telle sorte que le système immunitaire, ne reconnaissant pas la cellule comme étant anormale, se met en tolérance. Les cellules cancéreuses sont capables de diminuer l'expression des Ag tumoraux à leur surface et de produire des molécules inhibitrices qui vont induire une anergie et/ou une apoptose des lymphocytes T [197].

Lorsqu'une cellule tumorale est repérée par un lymphocyte effecteur qui vient la détruire, elle est capable de freiner cette réponse, en exprimant à sa surface une protéine qu'on appelle PD-L1.

PD-L1 va interagir avec son récepteur PD-1 qui est présent à la surface des lymphocytes T, pour exercer un effet inhibiteur. À ce moment-là, la cellule cancéreuse va en quelque sorte « éteindre » la réponse immunitaire qui était en train de s'enclencher. D'autres molécules sont impliquées dans l'interaction entre le système immunitaire et le développement tumoral, comme la voie CTLA4/CD80-86 par exemple (Figure :66). Les nouvelles immunothérapies ont pour but débloquent ces molécules inhibitrices pour réveiller le système immunitaire des patients. Une fois la tumeur à nouveau reconnue comme dangereuse, le système immunitaire pourra la détruire [198].

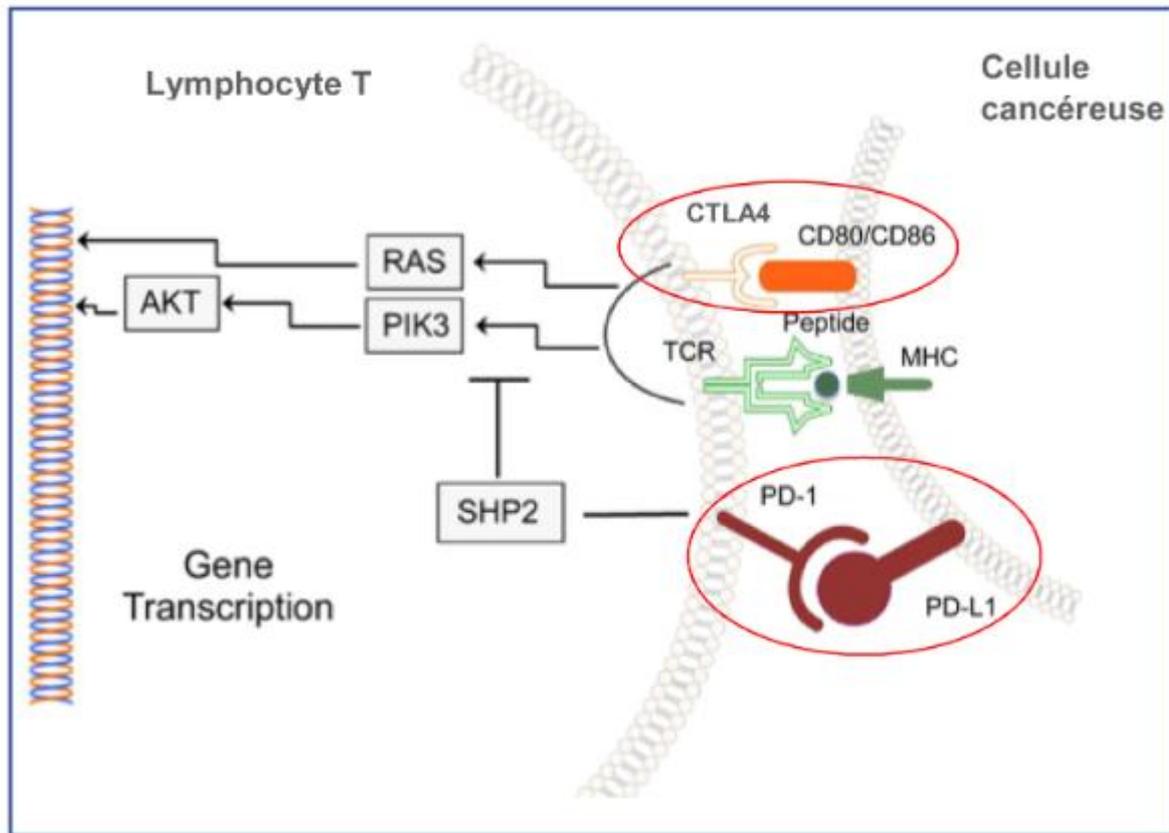


Figure 66 : Principaux points de contrôle immunitaire impliqués dans l'anergie des lymphocytes T [198].

2-Les principes caractéristiques de l'immunothérapie pré-opératoire :

L'immunothérapie semblait d'emblée très intéressante dans les tumeurs de vessie en raison de leur forte charge mutationnelle. Les protéines mutées représentent des antigènes potentiels exprimés à la surface cellulaire, cibles pour la reconnaissance immunitaire.

Les premières études réalisées ont concerné des patients en situation de deuxième ligne métastatique après échec d'une première ligne à base de sels de platine (Tableau 16).

L'immunothérapie (Pembrolizumab) a montré un bénéfice significatif en survie globale de l'ordre de 3 mois versus chimiothérapie de deuxième ligne (taxanes ou vinflunine) [199].

En première ligne métastatique, chez des patients non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, le pembrolizumab a également montré un bénéfice chez les patients présentant une sur-expression de PD-L1 (selon le score CPS) [200].

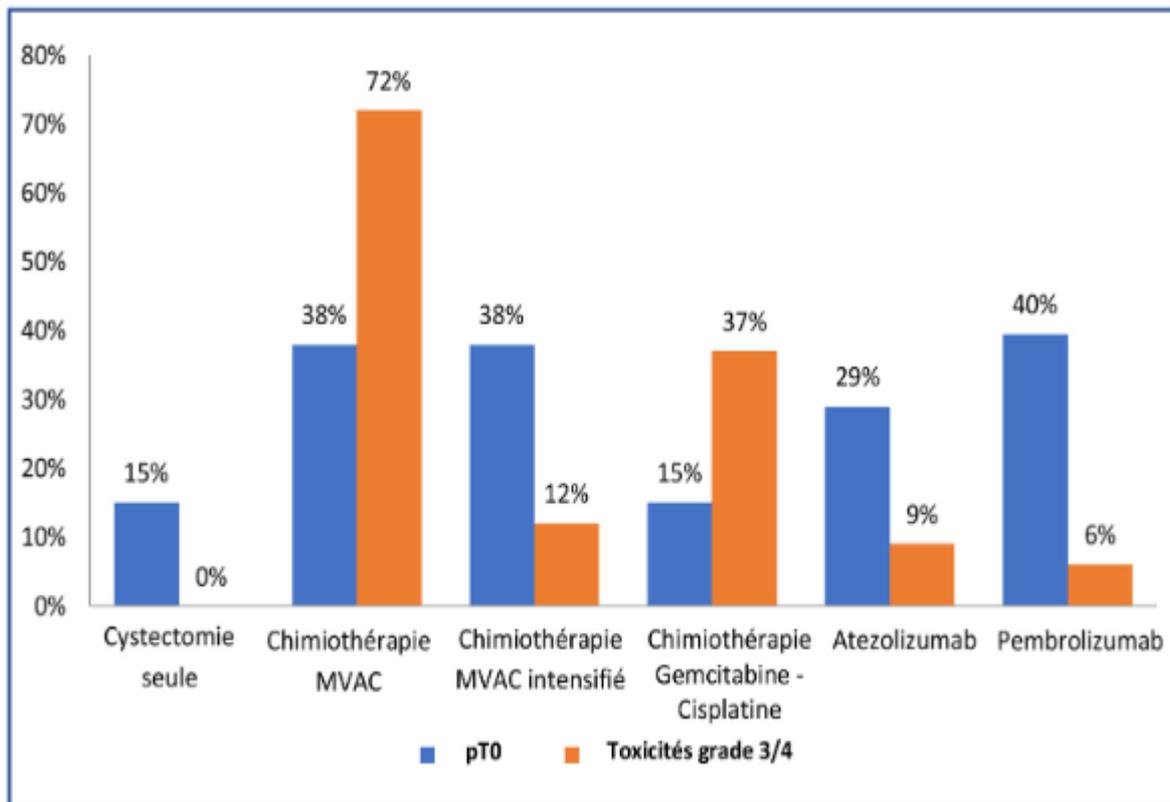
Tableau 16 : Traitements évalués en deuxième ligne dans le cancer de la vessie métastatique [201].

Molécules (essais cliniques)	Mécanisme d'action	Phase	Survie globale	Taux de réponse objective (%)
Pembrolizumab (KEYNOTE-045)	Anti-PD-1	III	10,3 mois (vs 7,4 mois chimio) ($p=0,002$)	21,1
Atézolizumab (IMvigor 211)	Anti-PD-L1	III	8,6 mois (vs 8,0 mois chimio) ($p=NS$)	16
Nivolumab (CheckMate 275)	Anti-PD-1	II	8,7 mois	19,6
Durvalumab (NCT01693562)	Anti-PD-L1	I/II	NA	17,8
Avelumab (NCT01772004)	Anti-PD-L1	Ib	13,7 mois	18,2

NA : non adapté ; NS : non significatif.

Plus récemment, l'immunothérapie a été évalué en situation néoadjuvante chez des patients ayant un cancer de la vessie infiltrant localisé, non métastatique, chez qui une cystectomie était envisagée. Évaluée dans un premier temps chez des patients non éligibles à la chimiothérapie néoadjuvante, l'immunothérapie néoadjuvante (Atezolizumab dans l'essai Abacus, Pembrolizumab dans l'essai Pure-01) a montré des résultats prometteurs avec 30 à 40% de réponse pathologique complète (stade pT0 sur pièce de cystectomie) [202].

Ces taux de réponse pathologique complète sont proches de ceux obtenus avec la chimiothérapie néoadjuvante actuellement utilisée, mais avec une toxicité probablement moindre de ces nouvelles immunothérapies qui peuvent notamment être proposées pour les patients non éligibles à la chimiothérapie néoadjuvante (insuffisance rénale, AEG...) (Graphique :6).



Graphique 6 : Taux de réponse pathologique complète (pT0) et toxicités (grade3/4) des différentes stratégies néoadjuvantes avant cystectomie [201].

Le traitement de la tumeur primitive améliore l'efficacité de l'hormonothérapie dans les maladies localement avancées avec envahissement ganglionnaire.

Pour les cancers métastatiques d'emblée au diagnostic ou devenus métastatiques secondairement, l'hormonothérapie reste le traitement standard initial, même s'il y a une association chimiothérapie par taxane+hormonothérapie apporte un bénéfice en survie globale (+17mois) pour des patients ayant un volume métastatique important ,plus d'un tiers des patients sans traitement local initial de la tumeur primitive va développer des complications sur l'arbre urinaire dues à une progression du cancer [203], et pour améliorer l'efficacité de l'hormonothérapie dans les maladies localement avancées avec envahissement ganglionnaire, il faut tout d'abord le traitement de la tumeur primitive [204].

L'inhibition de la liaison PD-1 et PD-L1 par des nouveaux anticorps spécifiques libère l'immunosuppression exercée par les tumeurs d'où une migration des cellules T, une prolifération et une sécrétion des médiateurs cytotoxiques, les nouveaux anticorps monoclonaux bloquant les points de rétrocontrôle lymphocytaires anti-PD-1 et anti-PD-L1 viennent «lever les freins» que certaines tumeurs font peser sur les cellules tumorales en réactivant le système immunitaire dans le micro-environnement tumoral. L'arrivée prochaine et attendue de ces nouveaux médicaments est à l'ordre du jour dans la plupart des cancers urologiques (rein, vessie, prostate et tumeurs germinales) [205].

b- Immunothérapie perspective :

L'immunothérapie devrait prochainement trouver une nouvelle place dans la prise en charge thérapeutique des cancers de vessie, puisqu'il semble exister surexpression protéique de PD-L1 corrélée au stade et au grade tumoral avec un rôle pronostique controversé notamment dans les TVIM. Il semblerait enfin que les tumeurs avec une instabilité micro-satellitaire (MSI) présenteraient un micro-environnement immunitaire particulier avec une surexpression des molécules PD-1, PD-L1, CTLA-4 et LAG-3 pouvant contribuer à leur développement cellulaire par échappement au contrôle immunitaire. Initialement mis en évidence dans les cancers colorectaux, cette information pourrait s'avérer utile pour optimiser la prise en charge des carcinomes urothéliaux MSI+, notamment au niveau des voies excrétrices supérieures [206, 207, 208].

Les nouvelles immunothérapies agissent en restaurant l'immunité, par le blocage des points de contrôle tel que l'axe PD1-PDL1. Elles ont montré un intérêt dans les cancers du rein et de la vessie, en permettant une amélioration significative de la survie globale (SG) aux stades métastatiques.

Des essais sont actuellement en cours à des stades plus précoces de la maladie. L'identification de marqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie est désormais indispensable pour optimiser la prise en charge et guider la prescription rationalisée de ces nouvelles molécules.

L'arrivée de ces molécules dans la prise en charge d'un grand nombre de cancer modifie l'organisation des soins en ambulatoires, avec la chronicisation de la maladie, une augmentation des patients à accueillir en hôpital de jour, à la fois lié à la durée des traitements, qui peuvent être pour suivis de nombreux mois voir des années, et par l'augmentation du nombre de patients, qui étaient antérieurement traités par des thérapies orales, comme dans le cadre du cancer du rein. Les patients viennent pour une durée de perfusion qui va de 30 à 90 minutes, toutes les 2, 3 ou 4 semaines.

Si ces traitements sont globalement plus confortables et moins toxiques que les autres traitements anti-cancéreux, les effets secondaires potentiels peuvent arriver à tout moment.

La sévérité des effets secondaires est monitorée selon la classification internationale d'institut national du cancer (NCI) qui a été adaptée aux effets de l'immunothérapie. Si l'immunothérapie a déjà largement fait ses preuves en uro-oncologie, notamment dans le cancer du rein et de la vessie, il reste plusieurs points en suspens. Le mécanisme exact d'action de ces molécules n'est pas parfaitement connu et les cascades d'évènements immunitaires sont probablement beaucoup plus complexes qu'on ne l'imagine. Les cinétiques de réponse au traitement peuvent être très variables avec des réponses immédiates ou différées, des pseudo-progressions, et des réponses prolongées même après l'arrêt du traitement. De nombreuses questions subsistent, notamment concernant la séquence optimale par rapport aux autres traitements et l'intérêt des associations.

Enfin et surtout, il semble indispensable d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement, afin de permettre une meilleure sélection des patients éligibles à l'immunothérapie « répondeurs » et d'éviter d'administrer ces traitements coûteux et potentiellement toxiques aux non répondeurs, selon le concept de pharmacogénomique [209].

De nombreuses études cherchent actuellement à identifier des profils tumoraux et des marqueurs prédictifs afin d'optimiser l'administration des immunothérapies [201].

c- Rôle de l'immunothérapie néoadjuvante :

L'inhibition du récepteur de mort programmée PD-1 (PD-1)/PD-L1 a démontré un bénéfice significatif chez les patients atteints de cancer colorectal non résécable et métastatique en deuxième ligne et chez les patients PD-L1 + non éligibles au platine en première ligne de traitement avec différents agents. Les inhibiteurs de points de contrôle sont de plus en plus testés également dans le cadre d'un traitement néoadjuvant, soit en monothérapie, soit en association avec la chimiothérapie ou l'inhibition du point de contrôle CTLA-4.

Les données de deux essais de phase II ont été présentées avec des résultats encourageants [210,211]. Les résultats de l'essai de phase II utilisant l'inhibiteur PD-1 pembrolizumab ont fait état d'une rémission pathologique complète (pT0) chez 42 % des patients et d'une réponse pathologique (< pT2) chez 54 % des patients, tandis que dans l'essai de phase II à un seul bras avec l'atezolizumab, un taux de réponse pathologique complète de 31 % a été rapporté. Cependant, l'immunothérapie n'est pas encore approuvée dans le cadre du traitement néoadjuvant [7].

d- Rôle de l'immunothérapie adjuvante :

Pour évaluer le bénéfice des inhibiteurs de points de contrôle PD-1/PD-L1, un certain nombre d'essais randomisés de phase III comparant la monothérapie par inhibiteur de points de contrôle avec l'atezolizumab, le nivolumab ou le pembrolizumab sont en cours. Les résultats préliminaires de deux essais de phase III ont été présentés (atezolizumab à l'ASCO 2020 ; nivolumab à l'ASCO GU 2021) :

Le critère principal d'amélioration de la DFS n'a pas été atteint avec l'atezolizumab mais l'a été avec le nivolumab en adjuvant. Il faut attendre d'autres résultats et un suivi plus long.

Jusqu'à présent, l'immunothérapie adjuvante n'est pas un traitement standard et ne devrait être administrée que dans le cadre d'un essai clinique [7].

e- Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées ont pour but de cibler spécifiquement certains gènes impliqués dans la carcinogénèse (ou leurs produits) dans un but de « rééduquer » ces cellules tumorales ou de les éliminer sélectivement. La notion de cible thérapeutique en cancérologie a toujours existé.

La présence de la tumeur a ainsi constitué la première cible, dont le geste thérapeutique associé a été en premier lieu l'exérèse chirurgicale. Puis, l'identification des capacités de prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses a conduit au développement de traitements ciblant cette propriété, les chimiothérapies cytotoxiques dites conventionnelles [74].

Parmi les cibles cellulaires, les plus utilisées actuellement sont les récepteurs membranaires (essentiellement à activité tyrosine kinase). Plus rarement, il s'agira de cibles cytoplasmiques (protéines de voie de signalisation) ou de cibles nucléaires (facteurs de transcription).

Les cibles de l'environnement tumoral quant à elles gravitent principalement au tour du phénomène de l'angiogenèse, élément majeur pour la survie de la tumeur, son développement et sa dissémination, y compris dans les tumeurs urothéliales. Plus récemment, le concept d'immunothérapie est venu élargir le spectre des nouvelles thérapies ciblées [74].

Parmi les cibles moléculaires potentielles pouvant avoir des applications thérapeutiques dans le cancer de la vessie, les récepteurs de surface à activité tyrosine kinase ont été particulièrement étudiés : EGFR et ErbB2, VEGFR, FGFR3. Une autre voie de recherche est de cibler les protéines contrôlant le cycle cellulaire, soit par la modulation de l'activité des cyclines et des kinases cycline-dépendantes, soit par la restauration des fonctions p53 et / ouRB permettant de stimuler l'apoptose. Enfin, il est également possible de cibler les modifications de la chromatine grâce au développement récent d'agents se fixant aux motifs de liaison acétyl-lysine (bromodomaines). Tous ces médicaments innovants, ayant un mécanisme d'action original et une mise sur le marché rapide, ont cependant l'inconvénient majeur d'être extrêmement coûteux, sans commune mesure avec les traitements de référence connus à ce jour [74].

f- Thérapies anti-angiogéniques :

La néo-angiogenèse tumorale est actuellement au cœur du développement des nouvelles thérapies ciblées en cancérologie. L'idée est de pouvoir, en inhibant la néo-vascularisation tumorale, empêcher l'apport en oxygène et en nutriments au sein de la tumeur et ainsi induire une hypoxie et une nécrose ischémique des cellules cancéreuses. Cependant, il semble peu probable qu'un agent anti-angiogénique seul puisse suffire au contrôle de la maladie. Une utilisation en association aux chimiothérapies standards pourrait être plus pertinente, en l'absence de toxicité [74].

Les traitements anti-angiogéniques exercent un effet de normalisation de la vascularisation tumorale, du moins au début de leur administration, créant une fenêtre thérapeutique durant laquelle la diffusion tumorale des cytotoxiques est améliorée. Les néo-vaisseaux tumoraux assurent en effet un flux sanguin tumoral hétérogène, laissant des régions probablement hypoxiques, peu accessibles aux cytotoxiques et radiorésistantes. Le traitement anti-angiogénique permet d'homogénéiser la vascularisation tumorale par un effet de remodelage vasculaire, notamment par le blocage de la voie du VEGF dont les vaisseaux tumoraux sont dépendants, et d'améliorer l'oxygénation des cellules tumorales ;

Cette action peut entraîner durant les premières semaines de traitement une potentialisation de l'effet de la chimiothérapie cytotoxique [74,212].

g- Thérapies ciblant la voie PI3K / AKT / mTOR :

C'est une voie de signalisation essentielle dans la transduction du signal au sein de la cellule cancéreuse. Elle est notamment impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans de nombreux cancers. Dans le cancer de la vessie, les données récentes du TCGA laissent supposer un rôle plus important qu'initialement supposé de cette voie de signalisation dans la carcinogenèse urothéliale. Il pourrait donc s'agir d'une indication intéressante pour les inhibiteurs de la voie PI3K / AKT / mTOR, plus particulièrement en cas d'activation de certains composants de la voie.

L'évérolimus par exemple a montré une efficacité chez les patients atteints de carcinomes urothéliaux métastatiques et présentant une mutation de TSC1 (retrouvée dans 8 % des cas). À l'inverse, l'existence d'une mutation inactivatrice ou d'une délétion de PTEN pourrait être associée à une résistance au traitement [56,213].

H. Intérêt de la prévention :

1. La prévention et les régimes alimentaires anticancéreux :

Les facteurs nutritionnels de risque de cancers, responsables du développement de 35% des cancers dans le monde sont l'une des premières cibles de la prévention primaire car sont facilement modifiables [214].

a. Patrimoine génétique :

Le patrimoine génétique d'un individu peut être analysé, entre autres, via des tests d'analyse d'ADN. Ces tests permettent de relever chez un individu la présence de gènes pouvant accroître le risque de développement de diverses maladies tant chez lui que chez sa descendance et ainsi d'orienter le choix du régime alimentaire à suivre [215]. Parmi ces gènes, on cite par exemple les gènes de prédisposition au cancer dont la présence chez un individu augmente le risque de développement de cancers, Il est également possible d'étudier la composition du microbiote intestinal d'un individu et ainsi de connaître les espèces dominantes de sa flore bactérienne soit par culture bactérienne ou par clonage et séquençage de l'ADNr 16S à partir de l'ADN fécal [216].

Des formes familiales de cancer de la vessie ont été décrites, des mutations dans le suppresseur de tumeur RB1 ou l'oncogène HRAS, parfois en mosaïque, peuvent être impliquées dans l'apparition de tumeurs de la vessie à un âge plus jeune [217,218]. D'une manière générale, la tumeur de vessie est une maladie complexe et la susceptibilité génétique est plutôt due à de nombreux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) à faible effet qu'à un simple trouble SNP/gène. Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) dans les gènes de détoxification des carcinogènes, tels que NAT2 ou GSTM1, ont été systématiquement associés au risque de cancer du sein [219]. Une méta-analyse récente a confirmé l'association entre le statut d'acétyleur lent de NAT2 et le risque de cancer de vessie avec un OR de 1,31 (1,11-1,55) [220].

En outre, les facteurs génétiques et environnementaux peuvent être interagir avec le tabagisme pour développer le cancer de vessie.

b. Régimes alimentaires anti-cancereux :

Différents régimes alimentaires ont été retenus comme protecteurs contre le cancer car présentent des caractéristiques nutritionnelles bénéfiques.

Toutefois, la réponse d'un individu à un régime alimentaire donné dépend de nombreux paramètres en particulier de son patrimoine génétique et de la composition de son microbiote intestinal. Des études montrent que la consommation régulière de certains légumes verts (épinards, artichauts, laitue...) réduit le risque de développement de cancer de la vessie.

Une méta-analyse de 5 études de cohortes et 5 études cas-témoins, indique une diminution de 20 % du risque de cancer de la vessie, associée aux plus fortes consommations de légumes crucifères (supérieures à 80g/jr). Riches en acides gras oméga-3, les aliments de base du régime méditerranéen, tels que le poisson et les huiles végétales protègent également contre le développement du cancer de la vessie [214,221].

Les régimes alimentaires les plus utilisés dans la prévention nutritionnelle des cancers sont, le régime hypotoxique, le végétarisme et régimes dérivés et le régime méditerranéen. Leur efficacité varie d'un individu à un autre selon les caractéristiques propres de ce dernier (patrimoine génétique et composition du microbiote intestinal). Le régime hypotoxique ou régime ancestral est un régime inspiré de l'alimentation du paléolithique. Il repose sur une approche essentiellement qualitative des aliments, rejetant tout aliment potentiellement nocif pour l'organisme humain tels que : les produits laitiers qui consommés en excès, élèvent le taux de facteurs de croissance dont l'IGF-1, et ainsi le risque de cancer du sein et de la prostate.

Ils contiennent également des protéines telles que la β -lactoprotéine qui, est à l'origine d'allergies irritantes muqueuses intestinales et conduisant au développement de terrains inflammatoires qui, sont des promoteurs cancéreux. Les aliments cuits à haute température, Les sucres, les aliments conservés grâce aux diverses méthodes de conservation modernes (réfrigération, congélation, mise en conserves ...) [222].

La consommation régulière de fruits et de légumes est associée à la réduction du risque de cancer des voies aérodigestives supérieures, du poumon, du sein, des cancers de l'estomac, de la prostate, du pancréas et du cancer colo-rectal. Les fruits et les légumes sont riches en vitamines, en minéraux, en fibres, et en composés phytochimiques qui sont des composés chimiques présents naturellement dans les tissus végétaux. Comme les vitamines et les minéraux, les composés phytochimiques possèdent des propriétés anticancéreuses.

Il s'agit entre autres des caroténoïdes, des flavonoïdes, des tanins, des acides hydroxycinnamiques, des saponines, des glucosinolates, des sulfures d'allyles, du fucoïdane et de la fucoxanthine [223].

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles de couleur jaune ou orange naturellement présents dans la plupart des végétaux et qui sont des antioxydants puissants qui protègent l'ADN de l'action nocive des radicaux libres.

Ils augmentent l'expression des molécules d'adhésion et renforcent les jonctions intercellulaires entre les cellules cancéreuses ralentissant ainsi le développement cancéreux. Ils diminuent aussi la prolifération des cellules cancéreuses et favorisent leur différenciation [224].

Le bêta-carotène empêche l'altération du gène P53 par les cancérigènes chimiques de l'environnement. A fortes doses, le bêta-carotène a un effet pro-oxydant (provoque la production de radicaux libres) et contribue à réduire l'expression de l'hème oxygénase 1, protéine de réponse au stress cellulaire [225]. L'hème oxygénase 1 induit la formation de produits de dégradation de l'hème tels que le monoxyde de carbone, le fer et la biliverdine transformée en bilirubine. Ces derniers sont des éléments cytoprotecteurs contre l'agression oxydative et l'inflammation tissulaire [226].

2. Acidose sanguine et protection anticancéreuse :

La mise en acidose sanguine est la baisse de la valeur normale du pH sanguin qui est de 7.35. Le pH sanguin étant le reflet de l'inverse du pH tissulaire, les travaux de chercheurs tels que Louis Claude Vincent, émetteur de la théorie bio-électronique, et Otto Heinrich Warburg, pionniers en investigations sur le métabolisme des cellules cancéreuses, ont postulé que l'acidification des tissus et donc l'alcalinisation du sang est un terrain favorable au développement cancéreux tandis que l'alcalinisation tissulaire et donc l'acidification sanguine est défavorable au développement des cellules cancéreuses.

Le métabolisme anaérobie permanent, induisant la production en grandes quantités d'acide lactique, rejeté hors de la cellule après formation, favoriserait l'acidification tissulaire et ainsi le développement cancéreux [227].

Sur la base de ces résultats, afin de lutter contre la carcinogénèse, des spécialistes de la santé préconisent la mise en acidose sanguine progressive par, entre autres, la pratique d'une activité physique régulière qui induit une accélération des métabolismes circulatoires et respiratoires, une meilleure oxygénation des tissus et ainsi une oxydation facile des acides [228].

3. AINS et prévention anti-cancéreuse :

L'effet de l'administration d'AINS sur le risque de cancer de la vessie a été étudié dans le cadre de vastes études épidémiologiques dont les résultats cohérents suggèrent une réduction du risque de développer une tumeur maligne de la vessie sous traitement [229].

La chimio-prévention orale par l'acide acétyl salicylique ou les inhibiteurs de COX 2 a réduit le risque de cancer de la vessie induit chez la souris [230]. Dans l'ensemble, les études publiées soutiennent l'efficacité des médicaments anti-inflammatoires dans la prévention du cancer en général et du cancer de la vessie en particulier. Cependant, les effets indésirables de l'administration à long terme empêchent de recommander ces traitements dans la pratique quotidienne [231].

4. Inflammation et cancer de vessie :

Au niveau de la vessie, l'inflammation chronique est un facteur de risque majeur de carcinome épidermoïde mais aussi de carcinome urothélial. L'infection de la vessie par *Schistosoma haematobium* entraîne une réponse immunitaire favorisant le développement de tumeurs malignes de la vessie [232]. Les patients souffrant de vessie neurogène courent un risque beaucoup plus élevé que la population générale de développer un cancer de la vessie, en partie à cause des sondages répétés et des infections récurrentes [233].

5. Jeûne et protection anticancéreuse :

Le jeûne est l'abstinence volontaire ou non de la consommation d'aliments solides (jeûne partiel) et parfois liquides (jeûne complet) pendant une période de temps limitée au cours de laquelle pour fonctionner, le corps utilise ses réserves énergétiques, d'abord le glycogène via la glycolyse puis les triglycérides et les acides aminés via β -oxydation et la néoglucogenèse et enfin les corps cétoniques lors de jeûnes prolongés (≥ 5 jours [234]).

Agissant sur la carcinogenèse, la restriction d'apports alimentaires oblige l'organisme à puiser dans ses réserves tissulaires pour la production d'énergie. Celles-ci libèrent des corps cétoniques et des acides gras dont se sert l'organisme. Ces derniers ne pouvant être fermentés, ils sont donc inutilisables par les cellules cancéreuses qui contrairement aux cellules saines sont affaiblies par l'absence de glucose puis, sont détruites [235].

Le jeûne dans son ensemble peut donc être utilisé face à plusieurs maladies dont le cancer. Développé au XXe siècle, le jeûne Buchinger, par exemple, est aujourd'hui utilisé à but préventif et curatif dans la lutte contre le cancer. Il est basé sur l'apport quotidien (≤ 2100 kJ/jour soit environ 500 kcal/jour), pendant deux à quatre semaines, selon les indications médicales et la condition initiale du patient, de bouillon de légumes (1/4 l), de jus de fruits ou de légumes (1/4 l), de miel (30 g), ainsi que de 2 à 2,5 l d'eau et de tisanes. En plus de la dimension physique (effets thérapeutiques physiologiques médicaux), il associe une dimension psychosociale (groupe de soutien, jeûne collectif, activité physique ...). Comme tout jeûne médical, il nécessite une période de préparation physique et psychique (01 à 03 jours) pendant laquelle, les patients réduisent le nombre de calories ingérées quotidiennement, leur consommation de stimulants, et augmentent leur niveau d'activité physique quotidienne. Après le jeûne, une ré-introduction consciente et progressive de l'apport alimentaire solide est réalisée. Cette dernière permet d'adopter avec succès un mode de vie plus sain, prévenant l'apparition de maladies et/ou des récurrences de celle soignée [236].

De nombreuses études s'intéressant à l'impact du régime alimentaire sur l'incidence cancéreuse ont permis de rapporter la consommation régulière de certaines classes d'aliments (en g/j), à la baisse du risque de développement cancéreux dans différents tissus de l'organisme [236].

CONCLUSION



V. Conclusion :

La cystectomie radicale avec curage ganglionnaire a été longtemps considérée comme une « aventure » chirurgicale associée à une mortalité élevée, mais grâce au développement de l'anesthésie-réanimation, des techniques chirurgicales et d'électrochirurgie, à l'amélioration de la réhabilitation postopératoire, la mortalité a nettement diminué et les suites sont meilleures.

Le cancer de vessie localement avancé est un groupe très hétérogène de tumeurs. Les recommandations internationales considèrent que ces stades ne sont pas opérés mais relèvent plutôt d'une chimiothérapie d'induction avec éventuellement un traitement local en cas de bonne réponse, mais les progrès sus-mentionnés pourraient faire suggérer une extension des indications de la cystectomie à ces tumeurs localement avancées. Ceci permettrait une réduction tumorale, une stadification adéquate de la tumeur avec une idée sur le statut ganglionnaire, contrôler les symptômes locaux comme l'hématurie, douleur...dérivier les urines et donc prévenir ou bien améliorer une insuffisance rénale ;

Notre étude montre que la cystectomie pour les tumeurs de vessie cT4 est faisable, sûre permettant en outre d'améliorer la qualité de vie des patients voir la survie.

Cette indication devrait être retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La prévention demeure fondamentale dans la protection contre le cancer de vessie en luttant particulièrement contre la consommation tabagique.

RÉSUMÉS



Résumé :

Objectif : évaluation de la faisabilité, la sécurité de la cystectomie dans la PEC des cancers de vessie localement avancés et d'analyser l'effet sur la qualité de vie des patients voir sur la survie.

Patients et méthodes : étude rétrospective ayant colligé les patients ayant eu une cystectomie pour tumeur de vessie localement avancée définie comme suit :

Envahissement de la paroi pelvienne ou de la paroi abdominale et ou extension manifeste au-delà des vésicules séminales en postérieur vers le rectum. Les paramètres étudiés ont été : les caractéristiques des patients, le score ASA, The Charlson comorbidity index, les données anatomopathologiques finales, le suivi et la survie.

Résultats : 11 patients d'âge moyen de 67 ans (56-79ans) ont été opérés entre Mars 2018 et Mars 2020. La principale indication opératoire a été l'hématurie persistante avec symptômes sévères du bas appareil urinaire. L'index de Charlson a été en moyenne de 3h 35min (2h40-6h38). 7 patients ont eu une résection de la paroi antérieure du rectum sur 2 cm de hauteur. Chez un patient nous avons sacrifié le pédicule hypogastrique droit (artère et branches veineuses) du fait d'un engainement du dit pédicule, 1 patient a eu une résection de la partie médiale du muscle élévateur de l'anus droit et chez deux autres une résection de la gaine postérieure du muscle grand droit a été effectuée. Le saignement moyen a été de 900 ml (230-1400). Aucun décès peropératoire ou post-opératoire n'a été noté. Les suites ont été simples dans la majorité des cas. 3 patients avaient présenté une récurrence pelvienne : 2 mois , 5 mois et 8 mois. Tous les 3 avaient des marges chirurgicales positives. 2 patients ont présenté une progression métastatique (métastases pulmonaires dans les deux cas).

À 6 mois du geste opératoire, 7 patients étaient encore en vie dont 6 sous chimiothérapie . 4 patients avaient décédé.

Conclusion : la cystectomie élargie précédée ou non d'une chimiothérapie pourrait avoir une place dans la prise en charge des tumeurs de vessies localement avancées.

Elle permet une amélioration des symptômes locaux, une prévention de l'extension aux organes non encore atteints et l'évolution vers l'insuffisance rénale, et pourrait avoir un impact sur la survie.

Summary

Objective: evaluation of the feasibility, the safety of cystectomy in the PEC of locally advanced bladder cancers and to analyze the effect on the quality of life of the patients seen on survival.

Patients and Methods: A retrospective study that collected patients with locally advanced bladder tumor cystectomy deflated as follows:

Invasion of the pelvic or abdominal wall and or obvious extension beyond the posterior seminal vesicles to the rectum. The parameters studied were: patient characteristics, ASA score, The Charlson comorbidity index, final anatomopathological data, monitoring and survival.

Results: 11 patients of average age of 67 years (56-79 years) were operated between March 2018 and March 2020. The main surgical indication was persistent hematuria with severe symptoms of the lower urinary tract. Charlson's index score was an average of 3h 35min (2h40-6h38). 7 patients had resection of the anterior wall of the rectum 2 cm high. In one patient we sacrificed the right hypogastric pedicle (artery and venous branches) due to a gagging of the said pedicle, 1 patient had a resection of the medial part of the elevating muscle of the right anus and in two others a resection of the posterior sheath of the right muscle was performed. Mean bleeding was 900 ml (230-1400).

No intra-operative or post-operative deaths were noted. Follow-up was simple in the majority of cases. 3 patients had pelvic recurrence: 2 months, 5 months and 8 months. All 3 patients had positive surgical margins. 2 patients had metastatic progression (both lung metastases).

At 6 months of surgery, 7 patients were still alive, 6 on chemotherapy. 4 patients had died.

Conclusion : enlarged cystectomy preceded or not by chemotherapy could have a place in the management of locally advanced bladder tumors.

It allows an improvement of local symptoms, prevention of extension to organs not yet affected and progression to renal insufficiency, and could have an impact on survival.

الملخص

الهدف: تقييم الجدوى ، وسلامة استئصال الأوعية الدموية من سرطانات المثانة المتقدمة محلياً ، وتحليل التأثير على نوعية حياة البقع التي تراها على البقاء على قيد الحياة

المرضى والأساليب: دراسة بأثر رجعي جمعت المرضى المصابين باستئصال أورام المثانة المتقدم محلياً انخرقت كما يلي:

غزو الحوض أو جدار البطن أو الامتداد الواضح إلى ما وراء الأظافر الأمامية إلى المستقيم. وكانت ، ومؤشر شارلسون للتضخم ، والبيانات ASA البارامترات التي تم دراستها: خصائص المرضى ، وسجل التشريحية النهائية ، والرصد والبقاء على قيد الحياة

النتائج: تم تشغيل 11 مريضاً من متوسط عمر 67 عاماً (56-79 عاماً) بين مارس 2018 و آذار/مارس 2020. وكانت الإشارة الجراحية الرئيسية هي التهاب الدم المستمر مع أعراض شديدة من المسالك البولية السفلى. وكان الإصبع القياسي لشارلسون يبلغ في المتوسط 35,3 (2,40-6,38). 7 مرضى كان لديهم استئصال الجدار الأمامي للمستقيم بارتفاع 2 سم. وفي أحد المرضى قمنا بالتضحية بالبيدكل اليميني (الشریان والفروع الوريدية) بسبب تشنج البيدكل المذكور ، 1 المريض باستئصال الجزء الأوسط من العضلة الرافعة للشرح الأيمن ، وفي اثنين آخرين تم إجراء عملية استئصال للغشاء الخلفي للعضلة اليميني. كان النزيف المتوسط 900 مل (230-1400). ولم تلاحظ أية حالات وفاة داخل الجهاز أو بعده. وكانت المتابعة بسيطة في معظم الحالات. 3 أشهر ، 5 أشهر ، 8 أشهر. جميع المرضى 3 لديهم هوامش شيروغورية إيجابية. وكان هناك 2 من المرضى الذين تعرضوا لتطور حاد (كلتا الحدقة في الرئة)

في 6 أشهر من الجراحة ، كان 7 مرضى لا يزالون على قيد الحياة ، 6 على العلاج الكيميائي. 4 المرضى ماتوا

الاستنتاج: إن استئصال الرحم الموسع الذي يسبقه أو لا يسبقه العلاج الكيميائي قد يكون له مكان في إدارة أورام المثانة المتقدمة محلياً

ويسمح بتحسين الأعراض المحلية ، ومنع التوسع في الأعضاء التي لم تتأثر بعد ، والتقدم إلى عدم كفاية الكلى ، ويمكن أن يكون له تأثير على البقاء على قيد الحياة

BIBLIOGRAPHIE



[1].Rebillard X,Grosclande P, Lebet T et les membres du CC AFU. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010. Recommandations en Onco-urologie 2010.

[2] .Stenzl A, Witfies JA,Cowan NC,De Santis M,Kuczyk M,Lebet T, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A.Guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European association of Urology 2011.

[3].Irani J. Tumeurs urothéliales : Epidémiologie du cancer de la vessie. Prog Urol. 2003, 13, 5,1207-1208, Suppl. 2.

[4]. N. Ismaili; M.Mesmoudi; H.RasLe cancerde la vessie au MarocManuel de cancérologie/ SociétéMarocaine de cancérologie / Janvier 2017

[5]. Morgan Roupret, Thomas Seisen. KB Urologie Nouvelle Edition 2013 : Editions Vernazobres-grégo (Paris) : p 123-130.

[6].Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of Summary of the 2020 the EAU Guidelines , European Urology,Volume 79, Issue 1 , Jan2021, Pages 82-104

J Alfred Witjes , Harman Max Bruins , Richard Cathomas , Eva M Compérat , Nigel C Cowan , Georgios Gakis , Virginia Hernández , Estefania Linares Espinós , Anja Lorch , Yann Neuzillet , Mathieu Rouanne , George N hThalmann , Erik Veskimäe , Maria J Ribal , Antoine G van der Heijden

[7].J.A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat,N.C. Cowan, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis,V. Hernández, A. Lorch, M.I. Milowsky, M.J. Ribal (Vice-chair),G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne,Y. Neuzille EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, European Association of Urology 2021.

[8].A. Masson-Lecomte, A. Goujon, R. de Petriconi, P. Meria, F. Desgrandchamps , cycstoptatectomie totale avec ou sans urétrectomie par laparotomie , 2020 Elsevier Masson SAS. 41-190.

[9].Daneshmand S, Ahmadi H, Schuckman AK, Mitra AP, Cai J, Miranda G, et al. Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 2014;192:50–5.

[10].Pang KH, Groves R, Venugopal S, Noon AP, Catto JWF. Prospective implementation of enhanced recovery after surgery protocols to radical cystectomy. *Eur Urol* 2018;73:363–71.

[12] .Daneshmand S, Ahmadi H, Schuckman AK, Mitra AP, Cai J, Miranda G, et al. Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2014;192:50–5

[13].Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhauser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al.

A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:205—11.

[14].Zerbib M, Slama J, Coloby P, Bouchot O.

Total cystectomy: surgical techniques. *Prog Urol* 2002;12:833—56.

[15].Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology* 2007;69(Suppl. 1):17–49

[16].Parekh DJ, Donat SM. Urinary diversion: options, patient selection, and outcomes. *Semin Oncol* 2007;34:98–109.

[17].J. Guillotreau, X. Gamé. Dérivations urinaires non continentales définitives. 2015 Elsevier Masson SAS : 41-213

[18].DRISS AMIROUNE

LES CYSTECTOMIES POUR CANCER DE VESSIE: DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET OPERATOIRES, RESULTATS CARCINOLOGIQUES, MORTALITE ET MORBIDITE thèse de médecine de Fès 2012. N°086

[19].Bricker EM. Substitution for the urinary bladder by the use of isolated ileal segments. *Surg Clin North Am* 1956;36:1117–30.

[20].Ileal Conduit as the Standard for Urinary Diversion After Radical Cystectomy for Bladder Cancer *European Urology Supplements*, Volume 9, Issue 10, December 2010, Pages 736-744 Renzo Colombo, Richard Naspro

-
- [21].Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003;169:985–90
- [22].Wallace DM. Ureteric diversion using a conduit: a simplified technique. Br J Urol 1966;38:522–7.
- [23].Wallace DM. Uretero-ileostomy. Br J Urol 1970;42:529–34.
- [24].The University Of Zurich Complication Comprehensive Index. Accessed July 17 2019
- [25].Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. Geneva: World Health Organization; 1973
- [26] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004
- [27]. Development and Validation of a Reference Table for Prediction of Postoperative Mortality Rate in Patients Treated with Radical Cystectomy: A Population-based Study Ann Surg Oncol (201 2) 1 9:309–31 7
- [28].Abou C, Dubernard J.M.Chirurgie urologique. Edition: Masson, 2002, ISBN: 2-225-83542-X EAN: 9782225835421
- [29]. Othmane Ouardi
Traitement des tumeurs infiltrantes de la vessie .Thèse de médecine de Marrakech 2007. N°78.
- [30]. Atlas d’anatomie humaine. Section V : Pelvis et périnée. 4ème edition Franck Netter Edition : Masson.ISBN-10: 2294094735 ISBN-13: 978-2294094736
- [31].H Rouviere.Anatomie humaine : descriptive,topographiqueet fonctionnelle. Delmas 1975; Tome 2 : p542.
- [32].Frank H Netter.Atlas d’anatomie humaine. 3ème édition. New Jersey. Icon learning systems ; 2004, Planche : 347-**348**.
- [33].Camey N. et Leduc A.Reins et voies urinaires normaux, embryo, cahier intégré de Médecine. Ann Urol (Paris) 1980; 65(2): 114-123.

[34].Tangara S. Etude des tumeurs de vessie au service d'Urologie du CHU Gabriel Toure. Thèse : Med ; 2008-M-84

[35].BENNOIT G, GIULIANO F Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la vessie Encycl. Méd Chir (Paris) 1991 ; 41160

[36].Frank H ; Netter M.D Pelvis et périnée Atlas d'anatomie humaine, 2ème édition, 1997 , p 333-379

[37].Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389:67–76.

[38]. Boucher A, Cuilleret J. Anatomie: Topographique, descriptive et fonctionnelle. Tome 4. 2ème édition. Edition: Masson, 2000. ISBN: 2-225-82467-3

[39]. Alfred Witjes, J., Le Bret, T., Compérat, E.M. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol. 2017; 71: 462–475

[40].Dupagne D.Cancers invasifs de la vessie <http://medespace.com/basic/vessie.htm>.

[41].Billery C, Sibony M. Tumeurs superficielles de la vessie. Prog Urol 2001 ; 11(5) : 807-818.

[42].Torti F M and Lum BL. Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy. Cancer 1987 ; 59(3) : 613-616

[43].Tangara S. Etude des tumeurs de vessie au service d'Urologie du CHU Gabriel Toure. Thèse : Med ; 2008-M-84

[44].M.Rouprét*,G.Pignot ,A.Masson-Lecomte,,E-Comperat,F.Audenet,M.Roumiguié,N-Houédé ,S-Larré,S.Brunelle,E.Xylinas, Y Neuzillet ,A.Méjean, et al. French ccAFU guidelines-update 2020-2022: bladder cancer 2020 elsevier Masson SAS.

[45].Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Declining mortality from bladder cancer in Europe. 2008 Jan ; 101(1) : 11-19.

[46].Samaké L. Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers de la vessie au Mali. Thèse : Med ; USTTB 2014-M-91

[47].Mallé N. Etude clinique des tumeurs de vessie dans le service du CHU du Point G : à propos de 40 cas. Thèse : Med ; USTTB 2009-M-85.

[48].Koss's Cytology of the Urinary Tract with Histopathologic Correlations Leopold G. Koss MD, Doct. HC (multiple), Rana S. Hoda MD, FIAC Edition: Springer US. 2012 DOI 10.1007/978-1-4614-2056-9_6 ISBN 978-1-4614-2055-2

[49].Lanz B, Jochim E, Deix T, Caspers HP, Jakse G et Boeking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol 2005 ; 4 : 304-308.

[50].Sissoko S. Apport de la cytologie urinaire au diagnostic des cancers de la vessie. Thèse : Med ; USTTB 2018-M-52.

[51].Wendum D. Collège des pathologistes : Elsevier Masson (Paris) 2016 : p163.

[52].Vincent M et Annick V. Apport de la cytologie urinaire (méthode, intérêt et limite). R franco des laboratoires 2008 ; N° 398 : pages 25-36.

[53].GarrawayLA,LanderES.Lessonsfromthecancergenome.Cell2013;153:17—37.

[54].Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nat Rev Cancer 2005;5:713–25.

[55].Kandoth C, Mc Lellan MD, Vandin F, YeK, Niu B, Lu C,et al.Mutational landscape and significance across 12major cancer types.Nature2013;502(7471):333–9.

[56].Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;507 (7492) :315–22.

[57]. Forbes SA, Binda IN , Bamford S, Cole C , Kok CY ,Beare D, etal. COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) : miningcomplete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Nucleic Acids

[58].Ross JS ,Wang K, Al-Rohi IRN ,Nazeer T, Sheehan CE, Otto GA, et al.Advanced urothelial carcinoma :next-generation sequencing reveals diverse genomic alterations and targets of therapy. Mod Pathol 2014;27(2):271–80

[59].Mylona E, Zarogiannos A,Nomikos A, Giannopoulou I, NikolaouI, Zervas A,et al.Prognostic value of micro satellite instability determined by immunohisto-chemical staining of hMSH2 and hMSH6 in urothelial carcinoma of the bladder. APMIS 2008;116(1):59–65.

[60].TangKW,Alaei MahabadiB, SamuelssonT ,LindhM, LarssonE. The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer.Nat Commun 2013;4:2513

[61]. Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK ,HansenL L, etal. Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. Clin Cancer Res 2011; 17:5582–92

[62].P saila B,Lyden D. The metastatic niche : adapting the foreign soil .Nat Rev Cancer 2009 ;9:285—93

[63].Kaplan RN, Riba RD,Zacharoulis S, etal.VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche.Nature 2005;438:820—7

[64]. tome102 décembre 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.10.004> © 2015 Société Française du Cancer . Publié par Elsevier Masson SAS

[65].Brierley JD, G.M., Wittekind C, TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2016, Oxford.

[66].Renaudin K, Moreau A, Buzelin F. Définition et classification des tumeurs infiltrantes de vessie. Progrès en urologie (2002), 12 N°5 : 773-779.

[67].Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Urol Oncol. 2012 Mar;30(2):199-211.

[68].F.H.Sarkar (ed.), Nutraceuticals and Cancer chapter 8 , DOI 10.1007/978-94-007-2630-7_8, Springer Science+Business Media B.V. 2012

[69].V.B. Lokeshwar et al. (eds.), Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management, Cancer Drug Discovery and Development chapter 1, DOI 10.1007/978-1-60761-928-4_1, © Springer Science Media, LLC 2011

[70].L.M TIERNEY Current Medical Diagnosis and treatment 2005

[71].CHOPIN D, GRATENGO B Epidémiologie description des tumeurs superficielles de la vessie , Programme urologique 2001, 11 : 953 – 960

[72] Van Rhijn Bas WG, Burger M, Lotan Y, Solsona EG, Stief C, et al. Recurrence and Progression of Disease in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy. Eur Urol 2009;56:430–42.

[73] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002

cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5,
version 1.0. International Agency for Research on Cancer

[74]. Altérations moléculaires au cours de la carcinogenèse urothéliale vésicale
Géraldine Pignot, Constance le Goux, Ivan Bieche *Urology* 2015;102:1020–1035

[75]. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemenev L, and
all.

Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis Original Research
Article *Urology*, Volume 66, Issue 6, Supplement 1, December 2005, Pages 4-34.

[76]. Desgrandchamps F.

Épidémiologie des tumeurs épithéliales de vessie. *Encycl Méd chir Nephro-Uro* 1995;
18-243-A-10 :5p.

[77]. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. *Urol Oncol*.

Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. 2012
Mar;30(2):199-211.

[78]. F.H. Sarkar (ed.),

Nutraceuticals and Cancer chapter 8 , DOI 10.1007/978-94-007-2630-7_8, Springer
Science+Business Media B.V. 2012

[79]. V.B. Lokeshwar et al. (eds.),

Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management, Cancer Drug Discovery
and Development chapter 1, DOI 10.1007/978-1-60761-928-4_1, © Springer
Science+Business Media, LLC 2011

[80]. Rebillard X, Grosclande P, Leuret T et les membres du CC AFU. Projection de
l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010. *Recommandations en
Onco-urologie* 2010

[81]. Bouchot O, Zerbib M. Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie. *Progrès en
urologie* (2002), 12, N° 5, (769-772).

[82]. European Association of urology, Guidelines 2011: Diagnosis and staging (14-20).

[83].Van Rhijn BW, VanDerPoel HG, Van DerkWaastTH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systemic review. Eur urol. Juin 2005; 47 (6): 736 –48. Epub mars 2005
23

[84].Teillac P. : Tumeurs de vessie: diagnostic, formes cliniques, marqueurs.EMC, Néphro-Uro., 18–243. A–30, 1995, 3 p

[85].Descotes J L, Hubert J, Lemaitre L. Apport de l'imagerie dans les tumeurs de vessie.Progrès en urologie (2003), 12,947-968.

[86].Debre B, Saighi D, Peyromaure M. Abrégés d'urologie.

[87].Roy C. Bilan radiologique des cancers de la vessie. Progrès en urologie (2005), 15 : 1069 –1071.

[88]. Gris Scars CL, Ward JF, Sears ST and all. Comparaison prospective de la tomodensitométrie et l'urographie dans l'évaluation de la micro hématurie asymptomatique.Jurol 2002 Dec; 168 (6): 2457 –60

[89].Witijes J.A., Bruins H.M,Cathomas R.,etal.European Association of Urology guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer:summary of the 2020 guidelines.Eur Urol. In press.

[90].Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol, 2010. 57: 843.

[91].Cancer de la vessie : cystoscopie de fluorescence, une nouvelle technique de diagnostic Article publié le novembre 2008.

[92].E., et alSolsona: Feasibility of transurethral resection for muscleinfiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow up of a prospective study.. Urol., 1 998 Jan., Vol. 1 59, pp. 95-99.

[93].Mbeutcha A,Lucca I,Mathieu R,Lotan Y,Shariat SF.Current Status of Urinary Biomarkers for Detection and Surveillance of Bladder Cancer.Urol Clin North Am 2016;43 (1):47-62

[94].Renard-Penna R,Rocher L,Roy C,André M,Bllin M-F,Boulay Isabelle,et al,Imaging protocols for CT urography :results of a consesus conference from the french Society of Genitourinary Imaging.Eur Radiol2020 ;30(3) :1387-96.

[95]. Roupret M,Neuzillet Y,Pignot G,Compérat E,Audenet F,Houédé N,et al.Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU guidelines- 2018-2020:tumeurs de la vessie (French ccAFU guidelies-update 2018-2020:Bladder cancer).Prog urol 2019;28(S1):R48-R80.

[96].Rouvière O,Cornelis F,Brunelle S,Roy C,André M,Bellin M-F,Imaging protocols for renal multiparametric MRI ad MR urography :results of a concensus conference from the french society of genitourinary imaging.Eur Radiol 2020 ;30(4) :2103-14

[97].Zhai,Wang Y-H,Zhu L-M,Wang J-H,Sun X-H,Hu X-B,et al. Sensitivity and specifity of diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in diagnostic of Bladder Cancers.Clin Invest Med 2015 ;38 (4) :e 173-e84.

[98].zhang N,Wang X,Wang C, Chen S,Wu J,Zhang G,et al.Diagnostic Accuracy of Multi-Parametric Magnetic Resonanace Imaging for Tumor Staging of Bladder Cancer :Meta-Analysis.Frot Oncol 2019 ;9 ;981.

[99].Baltaci S,Resorlu B, Turkolmez K,Gogus C, Beduk Y,Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma,Urol Int 2008;173(2):399-402

[100].Husband JE,Ollif JF,Williams MP,Heron CW,Cherryman GR.Bladder cancer:staging with CT and MR imaging ,Radiology 1989;173(2):435-40

[101].Gandi N,Krishna , Booth CM, breau RH,Flood TA,Morgan SC, et al.Diagnostic accuracy of magnetic resonace imaging for tumour staging of bladder cancer:systematic review and meta-analysos.BJU Int 2018;122(5):744-53

[102].Woo S , Suh CH,Kim SY,Cho,JY,Kim SH.Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis,Eur J Radiol 2017;95:46-55

[103].Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitationsof computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol 2000;163:3-6.

- [104]. Chakiba C, Cornelis F, Descat E, Gross-Goupil M, Sargos P, Roubaud G, et al. Dynamic contrast enhanced MRI-derived parameters are potential biomarkers of therapeutic response in bladder carcinoma. *Eur J Radiol* 2015;84:1023-8.
- [105] . Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *ClinRadiol* 2011;66:1140-5.
- [106] .Luo C,Huang B ,Wu Y, Chen J,Chen L.Use of vesicam imaging reportig and data system (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer:a diagnostic meta-analysis,*Eur radiol* 2020;30(8):4606-14
- [107] .Margolis DJA, Hu JC.Vying for standardilization of bladder cancer MRI Interpretation and reporting : VI-RADS.*Radiology* 2019;291:6756676.+koga F.What are roles of multiparametric magnetic resonance imaging prior to transurethral resection of bladder tumor? *Transl androl urol* 2019;8:290-1
- [108].Crozier J,Papa N,Pepera M ,Ngo B, Bolton D,Sengupta S,et al.Comparative sensivity and specificity of imaging modalities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy :a systematic review and meta-analysis: *World J Urol* 2019; 37:667-90.
- [109].Heidrenreich A, Albers P, Classen J, Gschwend J, Kotzeke J, et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the association of urology oncology of the german cancer society.*Urol Int* 2010;85 (1): 1-10
- [110]. Eulitt PJ,Altun E, sheikh A, Wong TZ, Woods ME, Rose TL, et al.pilot study of (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) / magnetic resonance imaging (MRI) for staging of muscle-invasive bladder cancer (MIBC).*Clin Genitourin cancer* 2020;18 (5):378-86.pii:S1558-7673(20)30042-2
- [111].Soubra A, Hayward D,Dahm P, Goldfarb R,Froehlich J,Jha G, et al.the diagnostic accuracy of 18 F-fluoro deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer:a single-institution study and a systematic review with meta-analysis.*world J Urol* 2016;34:1229-37
- [112].Crozier J,Papa N,Perpera M,Ngob,Bolton D,Sengupta S,et al comparative sensitivity and specifity of imaging modamities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis .*world J Urol* 2019;37(4):667-90

[113] .LuYY,Chen JH,Liang JA,Wang HY,Lin WY, et al .clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis,Eur J Radiol 2012;81(9):2411-6.99.Yin M, Joshi M,MEIJER RP,Glantz M,Holder S,Harvey HA,etal.neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer:a systematic review ad two-step Meta-Analysis,oncologist 2016;21 (6):708-15

[114].Lebret T,Mejean A .Metastases from urologic malignancies: history,definition sand strategies. Prog Urol 2008;18(Suppl.7):S143—6.

[115].Fuks Z, Leibel SA ,Wallner KE ,et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125 I implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:537—47.

[116]. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R.Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:539—47.

[117].Halsted WS. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg 1907;46:1—19.

[118].Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. Ann Surg 1968;168:337—56.

[119].M.Soulié,G.Portier,L.Salomon Principes oncologiques du contrôle local de la tumeur primitive Progrès en urologie (2015)25,918—932

[120]. Schmidt-Ullrich R. Local tumor control and survival: clinical evidence and tumor biologic basis. Surg Oncol Clin N Am 2000;9:401—14[vii].

[121].Suit HD. Local control and patient survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:653—60.

[122] .Sabel MS , Diehl KM, Chang A E.In: Chang AE , editor. Principles of surgical therapy, in oncology: an evidence base approach. New York:Springer-Verlag;2006.p.58—63.

[123] .Grunenwald D. Principes de la chirurgie oncologique. In :Morère J F,Morex F,Soulières D,editors.Thérapeutique du cancer. France:Springer-Verlag;2011.p.3—16.

[124].Simone, G., et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol, 2013. 20: 390.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970939>

[125].Dhar, N.B., et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol*, 2008. 179: 873.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18221953>

[126].Zehnder, P., et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol*, 2011. 186: 1261.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849183>

[127].Lebret T,Mejean A.Metastatic urothelial carcinoma: is there a role for surgery ?*Prog Urol* 2008;18(Suppl.7):S285—8.

[128]. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID,et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.*N Engl J Med* 2001;345:638—46.

[129]. Heald RJ ,Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence ?*Br J Surg* 1982;69:613—6.

[130] .Taylor FG, Quirke P, Heald R J, etal. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-yearfollow-up results of the MERCURY study.*J Clin Oncol* 2014;32:34—43

[131].Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, et al.What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD9203 trials:surrogacyin question? *Eur J Cancer* 2012;48:1781—90.

[132].Mejean A, Lebret T.Prise en charge of metastatic renal carcinoma. *Prog Urol* 2008;18 (Suppl.7):S 298—308.

[133].Flanigan RC,Salmon SE,Blumenstein BA,et al.Nephrec-tomyfollowed by interferon alfa-2 b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer.*N Engl J Med* 2001;345:1655—9

[134].Flanigan RC, Mickisch G,Sylvester R,et al.Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer:a combined analysis.*J Urol*2004;171:1071—6

[135].Mickisch GH,Garin A,van Poppel H,et al.Radical nephrectomy plus interferon alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma:a randomised trial.Lancet 2001;358:966—70.

[136].Mc Kiernan J,Wood CG.Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma.J Urol 2013;190:386—8

[137].Salomon L,Bastide C, Beuzeboc P,et al. CCAFU recommendations 2013:prostate cancer.Prog Urol 2013;23(Suppl.2):S69—101

[138].Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S, et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. J Clin Oncol 2011;29:2574—81.

[141].Zaghloul MS,Christodouleas JP,Smith A,Abdallad A,William H,Khaled HM, et al.Adjuvant Sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy:A Randomized Phase 2 Trial.JAMA Surg 2018;153(1):e174591

[142].Ok, J.H., et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol, 2005. 174: 1177.

[143].Zebic, N., et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int, 2005. 95: 1211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15892803>

[144].Game, X., et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. Eur Urol, 2001. 39: 525.

[145].May, M., et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. Int Braz J Urol, 2007. 33: 764.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18199344>

[146].Ethun, C.G., et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. CA Cancer J Clin, 2017. 67: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731537>

[147].Haden, T.D., et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? *Eur Urol Focus*, 2018.4: 895.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865996>

[148].Brown, A.S., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-making. *J Am Geriatr Soc*, 1988. 36: 342.

<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.15325415.1988.tb02362.x>

[149].Mayr, R., et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. 9: 505.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479839>

[150].Lyon, T.D., et al. Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 216.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060857>

[151].Lawrentschuk, N., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 983.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227172>

[152].Donahue, T.F., et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J Urol*, 2014. 191: 1708.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384155>

[153].Djaladat, H., et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int*, 2014. 113: 887.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2390603768> LIMITED UPDATE MARCH 2021

[154].Garg, T., et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int*, 2014. 113: 918.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053616>

[155].Rochon, P.A., et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care*, 1996. 34: 1093.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911426>

[156].Williams, S.B., et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 91.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345422>

[157].Zietman, A.L., et al. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med*, 2000. 32: 34.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711576>

[158].Lughezzani, G., et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 2011. 117: 103.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803606>

[159].Froehner, M., et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol*, 2009. 56: 443.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481861>

[160]. Korc-Grodzicki, B., et al. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. *J Geriatr Oncol*, 2015. 6: 60.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454768>

[161]. Soubeyran, P., et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*, 2014. 9: e115060.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576>

[162].Rockwood, K., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 2005.173: 489.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869>

[163].de Groot, V., et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*, 2003. 56: 221.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725876>

[164].Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc, 1968. 16: 622.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646906>

[165].Farhat, J.S., et al. Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. J Trauma Acute Care Surg, 2012. 72: 1526.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695416>

[166].Mayr, R., et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. BJU Int, 2012. 110: E222.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314129>

[167].Morgan, T.M., et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol, 2011. 186: 829.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788035>LIMITED UPDATE MARCH 2021 69

[168].Abdollah, F., et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 309.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21701925>

[169].Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol, 2003. 169: 105.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478114>

[170].Koppie, T.M., et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Cancer, 2008. 112: 2384.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404699>

[171].Yoo, S., et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? Korean J Urol, 2011. 52: 446.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860763>

[172].Mayr, R., 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. *Eur Urol*, 2012. 62: 662.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534059>

[173].Hall, W.H., et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 2004. 4: 94.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610554>

[174].Extermann, M., et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1582.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552069>

[175].Blagden, S.P., et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*, 2003. 89: 1022.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12966419>

[176]. Bolenz, C., et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int*, 2010. 106: 1324.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500510>

[177].Logothetis, C.J., et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 2272.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666085>

[178] . Niegisch, G., et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol*, 2011. 60: 1087.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839579>

[179]. Cohen, H.J., et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med*, 2002. 346: 905.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907291>

[180]. Balducci, L., et al. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2000. 14: 221.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11195414>

[181]. Castagneto, B., et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology*, 2004. 67: 27.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459492>

[182]. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:606-8.

[183]. Udo Nagele • Aristotelis G. Anastasiadis • Axel S. Merseburger • Stefan Corvin • Jörg Hennenlotter • Melanie Adam • Karl-Dietrich Sievert • Arnulf Stenzl • Markus A. Kuczyk , The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer , *World J Urol* (2007) 25:401–405 DOI 10.1007/s00345-007-0172-9

[184]. Speicher PJ, Turley RS, Sloane JL, Mantyh CR, Migaly J : L'exentération pelvienne pour le traitement des tumeurs malignes colorectales et vésicales localement avancées à l'ère moderne. *J Gastrointest Surg* 2014;18:782-788

[185]. Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L et al (2005) Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 47(6):773–778; discussion 778–9

[186]. Mantadakis E, Panagiotidis C, Delakas D, Samonis G (2003) Symptomatic relief of patients with advanced bladder carcinoma after regional intra-arterial chemotherapy. *Anticancer Res* 23(6D):5143–514

[187]. Kamat AM, Huang SF, Bermejo CE, Rosser CJ, Pettaway CA, Pisters PW, Guitreau D, Pisters LL: Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1868-1871]

[188] , Wallmeroth, A, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*, 1999. 62: 69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461106>

[189] , Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*, 2013. 81: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374802>

[190], Dorin, R.P., et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol*, 2011. 60: 946.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802833>

[191], Brossner, C., et al. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int*, 2004. 93: 64.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678370>

[192], Yuasa, M., et al. [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. *Hinyokika Kyo*, 1988. 34: 975.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3223462>

[193], .Koppie, T.M., et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*, 2006. 107: 2368.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041887>

[194].Wright, J.L., et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*, 2008. 112: 2401.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383515>

[195].Wang, Y.C., et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 225.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864368>

[196].Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 1065.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074764>

[197].Dunn GP, Bruce AT, I keda H,Old LJ ,Schreiber RD. Cancer immuno editing: from immuno surveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3 (11): 991—8.

[198].Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12 (4):252—64.

[199].Bellmunt J,de Wit R,Vaughn DJ, KEYNOTE-045 Investigators,et al.Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma.*N Engl J Med* 2017; 376(11):1015—26.

[200].BalarAV,CastellanoD,O'DonnellPH,etal.First-linepembro-lizumabincisplatin-ineligiblepatientswithlocallyadvancedandunresectableormetastaticurothelialcancer(KEYNOTE-052):amulticentre,single-arm,phase2study.*Lancet Oncol* 2017;18(11):1483—92.

[201].G.Pignota,N.Houedeb Service de chirurgie oncologique 2, institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France b Département d'oncologie médicale, Montpellier université, CHU Caremeau, 30000 Nîmes, France Immunothérapie en urologie: principes et résultats 1166-7087/©2019 Elsevier Masson SAS

[202].Necchi A, Anichini A,Raggi D,et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01):an open-label, single-arm, phase II study.*J Clin Oncol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.01148> [JCO1801148 (Epubaheadofprint)].

[203].Salomon L , Bastide C,Beuzeboc P, etal.CCAFU recommendations 2013: prostate cancer.*Prog Urol* 2013; 23 (Suppl.2): S 69 — 101

[204].Verhagen PC, Schroder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/ or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy ? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58:261—9

[205].Oncological principles for local control of primary tumor, M.Soulié ,G. Portier, L.Salomon 30juillet2015 25,918—932

[206]. Nakanishi J,Wada Y,Matsumoto K,Azuma M,Kikuchi K,Ueda S.Over expression of B7-H1(PD-L1) significantly associates with tumor grade and post operative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(8):1173—82.

[207]. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, Farmer SA, Lohse CM, Kuntz SM, et al. T-cellco-regulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinic pathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4800–8.

[208]. Xiao Y, Freeman GJ. The micro satellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for check point block-adeimmunotherapy. *Cancer Discov* 2015;5(1):16–8.

[209]. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019; 19 (3):133—50

[210]. Powles, T., et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*, 2019. 25: 1706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686036>

[211]. Necchi, A., et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 3353.

[212]. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trial on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:24–40

[213]. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, Al-Ahmadie H, Scott SN, Janakiraman M, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012; 338 (6104): 221.

[214]. institut national du cancer, réseau national alimentation cancer recherche. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données. *INCa*. 2015, 108p.

[215]. Fougier E. Vers une alimentation personnalisée -1 -Du marketing à la génétique. Paris sciences et lettres. 2016, 5p.

[216]. Healey G, Murphy R, Butts C, Brough L, Whelan K et al. Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *British Journal of Nutrition*. 2018; 119: 176-189.

[217]. Beukers W, Hercegovic A, Zwarthoff EC. HRAS mutations in bladder cancer at an early age and the possible association with the Costello Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 837-839.

[218].Hafner C, Toll A, Real FX. HRAS mutation mosaicism causing urothelial cancer and epidermal nevus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1940-1942.

[219].Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005; 366: 649-659.

[220].An Y, Li H, Wang KJ et al. Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 16896-16904.

[221].Xu C, Zeng X, Liu T, Zhang C, Yang Z et al. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*.2015; 94:e759.

[222].Seignalet J. Encrassage, régimes toxiques et cancers. In : Seignalet J, l'alimentation ou la troisième médecine. Paris, Office d'Édition ImpressionLibrairie. 2004. p: 471-491.

[223].Biesalski K, Grimm P. Atlas de poche de nutrition. Flammarion médecine - sciences.2010.

[224].Gerber M, Boutron-Ruault C, HercbergS, Riboli E, Scalbert A et al. Actualités en cancérologie: fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseauNacre. 2002 ; 89 : 293 -312.

[225].Larsson S, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*.2004 ; 79 : 935-945

[226].Lyoumi S, Tamion F, Leplingard A, Beaumont C, Puy H et al. Rôles protecteurs de l'hème oxygénase et des catabolites de l'hème. *Hématologie*.2007; 13 : 251-265.

[227].Razungles J, Cavallès V, Jalaguié S, Teyssier C. The Warburg effect: from theory to therapeutic applications in cancer. *Medicine/science*. 2013; 29:2016-1033.

[228].Willem J. Le jeûne, une méthode naturelle de santé et de longévité. Guy Trédaniel. 2015.

[229].Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000; 82: 1364-1369.

[230].Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Raskov H. Oral chemoprevention with acetyl salicylic Acid, vitamin D and calcium reduces the risk of tobacco carcinogen-induced bladder tumors in mice. *Cancer Invest* 2013; 31: 490-493.

[231].Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K et al. Prevention of bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006; 49: 226-234.

[232].Bernardo C, Cunha MC, Santos JH et al. Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium*-induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumour Biol* 2016; 37: 11279-11287.

[233].Kalisvaart JF, Katsumi HK, Ronningen LD, Hovey RM. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2010; 48: 257-261

[234].Toledo W, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C. et al. Fasting Therapy - an Expert Panel Update of the 2002: consensus guidelines. *Complementary medicine research*.2013; 20 :434-443.

[235].Raffaghello L, Lee C, Longo V, Safdie F, Wei M et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:15-20.

[236].Buchinger O. Therapeutic Fasting: The Buchinger Amplius Method.Thiemus.2011.



أطروحة رقم 22/127

سنة 2022

استئصال أورام المثانة Ct4 : الجدوى والسلامة والمؤشرات
تجربة قسم جراحة المسالك البولية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(دراسة بأثر رجعي حول 11 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/23

من طرف

السيدة ابراهيمي منار
المزداة في 02 نونبر 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الظهارة البولية - سرطان المثانة المتقدم - استئصال جذري للمثانة

اللجنة

الرئيس	السيد عماني عبد الغني أستاذ في جراحة المسالك البولية
المشرف	السيد الحرش يونس أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية
أعضاء	السيد أفريشة توفيق أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيد قشنى هشام أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش
	السيد الفتوح محمد أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
	السيد بازين عزيز أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية