

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 21

Fixation du ^{99m}Tc -hmdp sur un carcinome
urothelial calcifie de vessie
(a propos d'un cas)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohamed EL MINAOUI

Né le 17 Juillet 1983 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Scintigraphie osseuse – ^{99m}Tc -HMDP – Fixation extra-osseuse –
Mécanisme – Carcinome urothélial - Carcinome urothélial

JURY

Mr. A. AL BOUZIDI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. A. BIYI

Professeur Agrégé de Biophysique

Mr. A. DOUDOUH

Professeur Agrégé de Biophysique

Mr. S. AKJOUJ

Professeur Agrégé de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES





سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 32



Dédicaces

...Avoir le privilège de
signer cette thèse c'est
témoigner de mon immense
reconnaissance à tous ceux
qui m'ont aidé de près ou
de loin à élaborer ce
travail... merci

A mes parents...

*Deux grandes âmes pour qui sacrifice
et amour dépassent toute
imagination.....*

*Oser exprimer ma reconnaissance sur
une page, des pages, des milliers de
pages...serait faire preuve
d'ingratitude à votre égard
Vous m'avez offert tout... ..*

*...Cela dit J'ose espérer pouvoir
dépenser ma vie à être votre
humble serviteur...*

*A vous chère mère, cher père je dédie
ce travail ...*

A ma petite soeur « mimi » Wafae
*Mon « boosteur » de tous les
jours...*

Mon petit frère Abderrahmane
A ma soeur Nisrine et son mari
Youssef

*Deux jeunes gens pleins d'ambition et
qui ne cessent d'en répandre tout
autour.....*

A ma sœur Awatif
A mon oncle Hassan et son épouse
Fatiha :

*Chez qui bonté d'âme et hospitalité
sont une nature...*

A la mémoire de mon grand père
paternel :
...Paix à son âme.

A la mémoire de ma grande mère
paternelle

A mes grands parents maternels
A ma tante Najia

*Celle qui n'a pas cessé de
m'encourager acharnement...*

A mes oncles et tantes leurs épouses
et époux...

A mes cousines et cousins...

A mes amis :

Adil, Ahmed el Amine, Badr, Mounia,
Sohayla, Fadwa...

A mon cher maitre et ami Pr A. Biyi

En voyant figurer sur mon emploi de
1^{ère} année le mot biophysique et
médecine nucléaire, qui n'en disait
pas long d'ailleurs, un grand
monsieur de la discipline allait
tout juste m'en expliquer le concept

.....

J'ai appris à apprécier ce grand
monsieur et la discipline qu'il
enseigné au travers
lui... ..

A vous cher maitre je dédie mon
travail.

Au cher Pr Y. Abouabdillah

...A l'été de mon « bac », peu
après mon inscription en faculté
de médecine, un monsieur m'avais
parlé du mot « bizut » étonné je
fus, mais curieux d'en savoir le sens
ce professeur de chirurgie
pédiatrique m'a aussitôt rassuré en
me disant

que j'apprendrais l'art de la
patience...

Il m'inculquait là l'un des piliers
de la science... Vos paroles seront
toujours en mémoire professeur.....

*A vous cher maitre je dédie ce
travail*

**Au très cher Pr A. Al jattari et au
très cher Dr M. Benzeroual**

Remerciements

**A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur A. Al Bouzidi
Professeur d'Anatomie Pathologique
À la Faculté de Médecine et de
Pharmacie
Chef du Service d'Anatomie
Pathologique
A l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V - Rabat -**

*Aucun mot ne saurait exprimer notre
fierté que vous acceptiez la
présidence de notre jury de thèse ...
Rédiger ces quelques lignes c'est
vous témoigner d'une infime partie de
notre infinie reconnaissance...
La qualité de votre enseignement
serait toujours marque de votre
rigueur.*

*Notre reconnaissance n'a d'égal que
notre admiration pour vos qualités
intellectuelles et humaines.*

*Veillez trouver ici Cher
Maître l'expression de ma profonde
gratitude et de mon profond respect...*

**A notre Maître et Rapporteur de
Thèse,
Monsieur le Professeur A. Biyi
Professeur Agrégé en Biophysique
- Service de Médecine Nucléaire -
A l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V - Rabat -**

*Aucun remerciement ne saurait
exprimer ma reconnaissance...
Vos conseils et vos orientations ont
été toujours pertinents.
Votre bienveillance, vos qualités
humaines n'ont guère d'égal...
J'ai appris à vos côtés rigueur et
méthodologie.
Vous m'avez toujours réservé le
meilleur accueil.
Votre disponibilité malgré vos
occupations suscite mon ample
appréciation.
Je n'ai que m'incliner devant vos
innombrables qualités...*

*Ce fut une expérience scientifique et
humaine hors pair...*

À vous Cher Maître ... merci

**A notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Professeur A. Doudouh
Professeur Agrégé en Biophysique
Chef du Service de Radio-isotopes
Médecine Nucléaire
A l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V - Rabat-**

*Vous invitez à faire part de notre
jury de thèse c'est vous
témoigner, cher Maître, de notre
ample admiration et de notre
profonde reconnaissance..*

*Vos qualités humaines et votre
perspicacité suscitent tout le
respect..*

*La qualité de votre enseignement
marquera à tout jamais notre mémoire*

...

*Puisse ce travail témoigner de notre
reconnaissance et de l'estime que
nous portons à votre personne.
Nous vous prions, cher Maître, de
recevoir nos remerciements
renouvelés.*

**A notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Professeur S. Akjouj
Professeur Agrégé en Radiologie
À la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat
- Service de Radiologie -
A l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V - Rabat-**

*Nous fûmes fascinés par l'amabilité
de votre accueil...*

*Vous avez accepté de juger ce travail
avec une spontanéité et une
simplicité émouvante.*

*Par votre simplicité et votre
modestie, vous nous faites part de la
grandeur de votre âme.*

*Qu'il nous soit permis,
cher Maître, de vous exprimer toute
notre gratitude et notre profonde
admiration.*

Tableau 1: Facteurs de risque des tumeurs de vessie (**Annexes**).

Tableau 2: Risque de progression et de décès spécifique suivant le stade et le grade des tumeurs vésicales superficielles (**Annexes**).

Tableau 3: Classification TNM (**Annexes**).

Tableau 4: Classification en grade OMS 1973 (**Annexes**).

Tableau 5: Comparaison des classifications OMS 1973 et 2004 (**Annexes**).

Tableau 6: Pharmacocinétique et activité thérapeutique des biphosphonates (**Annexes**).

Tableau 7: Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologiques du MDP et HMDP.

Tableau 8: Mécanismes proposés selon les localisations extra-squelettiques des traceurs osseux.

Tableau 9: Fixation extra-squelettique présentant souvent une signification clinique.

Tableau 10: Quelques cas de fixations pelviennes rapportés par la littérature.

Tableau 11: Les différents cas de fixation du ^{99m}Tc -biphosphonate sur des carcinomes urothéliaux.

Figure 1: Les différents plans de la paroi vésicale.

Figure 2: Aspect macroscopique d'un papillome de la vessie.

Figure 3: Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie.

Figure 4: L'extension tumorale en profondeur.

Figure 5: Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (UICC 1997) .

Figure 6 : Calcium extra et intracellulaire.

Figure 7 : Fixation du Ca^{2+} (vert) sur l'oxygène (rouge) de l'ATPase- Ca^2 .

Figure 8 : Représentation schématique d'un cristal d'hydroxyapatite.

Figure 9 : Aspect normal (à gauche) et anormal (à droite) de la vascularisation en microscopie électronique à balayage et selon une représentation schématique.

Figure 10: Illustration de la perméabilité vasculaire observée dans les vaisseaux tumoraux, et normaux observé en microscopie électronique à balayage.

Figure 11 : Instrumentation de la scintigraphie gamma planaire.

Figure 12 : Structure chimique des biphosphonates.

Figure 13 : Distribution corporelle du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - biphosphonate à 4h.

Figure 14 : Polymère Tc-MDP $[\text{Tc}(\text{MDP})(\text{OH})]^{-\text{O}_3}$ (A) Tc central lié à 2 molécules de MDP ligands, et (B) MDP liant 2 Tc centraux.

Figure 15: Fixation extra-osseuse en scintigraphie osseuse (a) : neuroblastome abdominale (b) : fibrome utérin calcifié.

Figure 16: Radiographie du bassin montrant des opacités sus pubiennes de tonalités calciques latéralisées à gauche.

Figure 17: Absence d'anomalie pleuro-parenchymateuse évidente à la radiographie thoracique de face.

Figure 18: TDM pelvienne montrant un processus tumoral bourgeonnant du plancher vésical avec extension aux parois postérieure et latérale gauche et de nombreuses calcifications en surface.

Figure 19: Coupes thoraciques mettant en évidence de nombreux nodules pulmonaires bilatéraux évocateurs de localisations secondaires sans atteinte costale.

Figure 20 : Lame d'examen anatmo-pathologique objectivant un carcinome urothélial grade 3 avec de multiples zones de calcification et de nécrose.

Figure 21: Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP en face antérieure et postérieure montrant deux foyers métastatiques sur la diaphyse fémorale gauche.

Figure 22: Squelette du bassin en face antérieure objectivant une fixation extra osseuse de ^{99m}Tc -HMDP dans l'aire vésicale de même topographie que la tumeur décrite à la TDM.

Figure 23 : Squelette du bassin en face postérieure objectivant une fixation extra osseuse de ^{99m}Tc -HMDP dans l'aire vésicale de même topographie que la tumeur décrite à la TDM..

Figure 24 : Squelette du thorax en face antérieure (A) et postérieure (B): Aspect scintigraphique normal. Absence de fixation ectopique sur les métastases pulmonaires.

Figure 25 : Acquisition en face antérieure 2 heures après injection de ^{99m}Tc -HMDP dans la lumière vésicale montrant une fixation intense du traceur sur la tumeur.

SOMMAIRE

Introduction	1
---------------------------	----------

CHAPITRE 1 : LES TUMEURS DE VESSIE

I. Définitions, généralités	5
II. Épidémiologie	7
1. Incidence	7
2. Mortalité	7
III. Facteurs de risque des tumeurs vésicales	8
1. Tabagisme.....	8
2. Expositions professionnelles	8
3. Facteurs infectieux	8
3.1. Bilharziose urinaire.....	8
3.2. Infections urinaires chroniques.....	8
4. Autres facteurs de risque.....	9
IV. Anatomie pathologique	9
1. Aspects généraux.....	10
1.1. Macroscopie.....	10
1.1.1. Variétés tumorales.....	10
➤ Tumeurs végétantes	10
➤ Tumeurs infiltrantes pures	10
1.1.2. Taille des tumeurs	11
1.1.3. Nombre des tumeurs	11
1.1.4. Topographie	11
1.2. Microscopie.....	13
1.3. Histoire naturelle et mode d'évolution des tumeurs de vessie...	13

1.3.1 <u>Tumeurs superficielles</u>	13
1.3.2 <u>Tumeurs infiltrantes</u>	14
1.3.3 <u>Carcinome in situ (cis)</u>	15
1.4. Classification des tumeurs de vessie.....	15
1.4.1. <u>Classification TNM</u>	15
1.4.2. <u>Classification en grades tumoraux: classification OMS 1973</u> . 16	
1.4.3. <u>Classification OMS 2004</u>	17
1.4.4. <u>Classification «clinique»</u>	17
➤ Les tumeurs superficielles	17
➤ Les tumeurs infiltrantes	17
1.5. Facteurs pronostiques	18
1.5.1. <u>Facteurs morphologiques et cliniques</u>	18
➤ Stade.....	18
➤ Grade de malignité.....	18
➤ Carcinome in situ	19
➤ Récidive précoce.....	19
➤ Multifocalité.....	19
➤ Statut ganglionnaire	20
➤ Envahissement vasculaire	20
➤ Taille tumorale	20
1.5.2. <u>Facteurs biologiques</u>	21
2.Aspects particuliers	21
3.Calcifications tumorales et métaplasie osseuse.....	21
3.1. Calcifications tumorales	21
3.1.1. <u>Données épidémiologiques</u>	21
3.1.2. <u>Calcium et transfert cellulaire</u>	22
3.1.3. <u>Histogenèse des calcifications</u>	25

3.2. Métaplasie osseuse	27
4. Carcinogénèse	29
4.1. <u>Principes</u>	29
4.2. <u>Etapas</u>	29
4.3. <u>Angiogenèse</u>	31
4.4. <u>Les molécules d'adhésion et la matrice extracellulaire</u>	33
V. Impératifs diagnostiques	34
VI. Conclusion du chapitre	36

CHAPITRE 2 : SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

I. La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc biphosphonates	38
1. Mot d'histoire	38
2. Généralités	39
3. Physique et instrumentation de la scintigraphie gamma planaire.....	39
4. Les biphosphonates	41
4.1. <u>Historique</u>	41
4.2. <u>Présentation</u>	41
4.3. <u>Pharmacologie</u>	42
4.3.1. <u>Mode d'action</u>	42
4.3.2. <u>Pharmacocinétique</u>	44
4.3.3. <u>Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologiques du MDP et du HMDP</u>	46
4.3.4. <u>comparaison clinique entre le ^{99m}Tc-HMDP et MDP</u> ...	48
5. Liaison biphosphonate-^{99m}Tc et techniques de marquages	48

6. Mécanismes de fixation des biphosphonates technétiers sur le tissu osseux	52
6.1. Fixation sur la phase organique	53
6.2. Fixation sur la phase minérale	53
6.3. Internalisation cellulaire	55
7. Mécanismes de fixation des biphosphonates technétiers sur les tissus extra-osseux	55
8. Revue de littérature de quelques cas de fixations pelviennes du ^{99m}Tc biphosphonate	61
II. <i>Interprétation de la scintigraphie osseuse</i>.....	62
1. Protocole d'examen	62
2. Scintigraphie en trois temps	63
3. Facteurs d'interprétation.....	64
3.1. Contenu minéral	64
3.2. Remodelage osseux.....	64
3.3. Accessibilité de la pathologie	64
4. Aspects normaux de la scintigraphie osseuse.....	65
4.1. Principe de symétrie.....	65
4.2. Principe d'uniformité	65
5. Images pièges extra-osseuses	65
5.1. Point d'injection	66
5.2. Reins, vessie, urine.....	66
III. Conclusion du chapitre.....	67

CHAPITRE 3 : MATERIELS ET METHODES

I. Partie pratique	70
1. Observation.....	70

2. Méthodologie de l'exploration	80
3. Résultat	80

II. Partie analytique..... 82

CHAPITRE 4: DISCUSSION

I. Lecture analytique dans la littérature	84
II. Point de vue statistique.....	88
III. Point de vue histologie et anatomie pathologique	88
IV. Point de vue imagerie.....	89
V. Point de vue biochimie	91
VI. Point de vue pharmacologie.....	92
VII. Corrélation pronostique.....	93
VIII. Corrélation diagnostique	94
IX. Aléas du travail.....	94
X. Propositions	95
Conclusion	96
Perspectives	98
Résumés	100
Annexes	107
Références.....	113

Acronymes :

CCAFU	: Comité de Cancérologie de l'association Française d'urologie.
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin.
UICC	: Union international contre le cancer.
MEC	: Matrice extra-cellulaire.
FGF	: « Fibroblast Growth Factors ».
VEGF	: « Vascular Endothelial Growth Factor ».
TGF	: « Transforming Growth Factor ».
⁴⁵ Ca	: Calcium 45.
⁸⁹ Sr	: Strontium-89.
^{99m} Tc	: <i>Technétium 99 métastable.</i>
BPs	: Biphosphonates.
HMDP	: Hydroxyméthylène diphosphonate.
MDP	: Méthylène diphosphonate.
¹²³ I	: Iode 123.
¹⁸ F	: Fluor 18.
¹¹¹ In	: Indium 111.
⁹⁹ Mo	: Molybdène 99.
⁶⁷ Ga	: Gallium 67.

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is L-shaped, with the top and right sides being solid lines, and the bottom side being a solid line with a decorative, scroll-like pattern at the bottom-left corner. The word "Introduction" is centered within the frame in a bold, dark red, serif font.

Introduction

L'imagerie médicale est certainement l'un des domaines de la médecine qui a le plus progressé ces vingt dernières années.

La méthode scintigraphique, basée sur l'émission photonique est extrêmement sensible, on peut grâce à cette méthode détecter des volumes cibles de l'ordre du mm³ (10⁵ cellules), ce qui la rend le moyen idéal pour révéler les lésions précocement. Ce « volume-seuil » passe à l'ordre du centimètre (10⁸ cellules) pour la TDM et l'IRM [1].

La scintigraphie osseuse, examen de routine courante, est le moyen le plus performant en matière d'exploration osseuse.

Il reste une indication fréquente dans les bilans d'extension, et de suivi thérapeutique chez les cancéreux.

Les images scintigraphiques sont dans de nombreuses situations cliniques plus précoces que les images radiologiques [2,3].

Cependant, cette grande avancée technologique n'a pas pu résoudre toutes les « figures énigmatiques » de la pathologie cancéreuse.

En effet, le cancer de vessie occuperait le 11^{ème} rang des causes de cancer dans le monde [4]. Il représenterait 7% des nouveaux cancers diagnostiqués chaque année chez l'homme et 2% chez la femme [5].

L'atteinte de ce cancer est estimée à 68810 cas en 2008 aux USA uniquement et le nombre de décès s'élèverait à 14 100 [6].

Le cancer de vessie est un cancer ostéophile. En effet, l'os occuperait le 3^{ème} rang dans la répartition des sites atteints de métastases de cancer de vessie (27%) [7].

En découle que la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -biphosphonate est un examen clé dans l'élaboration du bilan d'extension.

La fixation du ^{99m}Tc biphosphonaté en extra-squelettique est rapportée dans plusieurs écrits, par contre sa fixation sur un carcinome urothélial est un phénomène rarissime ; cinq observations uniquement sont retrouvées dans la littérature médicale.

Le mécanisme de cette fixation vésicale, figure emblématique de la scintigraphie osseuse, demeure inconnu.

Chapitre 1 :

Les tumeurs de vessie

I. Définitions, généralités :

En théorie, on entend par « tumeurs de vessie » les tumeurs primitives de la vessie développées aux dépens de l'épithélium, de la paroi musculaire et du tissu conjonctif d'origine mésenchymateuse. Ceci exclut les tumeurs secondaires (par envahissement de voisinage ou métastases) et les localisations des maladies générales (lymphomes) [8].

En pratique, le terme de « tumeurs de vessie » est souvent confondu avec les tumeurs épithéliales. Elles se caractérisent par leur fréquence, leur polymorphisme anatomopathologique (allant d'un aspect bénin à la malignité franche), la difficulté d'une classification précise et surtout par l'incertitude pronostique des tumeurs initialement considérées comme bénignes ou peu agressives [8].

Les tumeurs de vessie sont dominées par les tumeurs malignes qui représentent 3 à 4 % de l'ensemble des cancers [8].

La pathologie tumorale de la vessie est scindée en deux groupes d'importance inégale, le groupe des tumeurs épithéliales constituant 95 % des cas et le groupe des tumeurs mésenchymateuses ne représentant que 5 % de l'ensemble des tumeurs de vessie [8,9,10].

Parmi les tumeurs épithéliales, 90 % des cancers sont des épithéliomas à cellules transitionnelles ou épithéliomas excréto-urinaires, et les 10 % restants sont occupés par des carcinomes anaplasiques [8,9,10].

Les carcinomes anaplasiques sont dominés par le carcinome épidermoïde, forme la plus fréquente en zone d'endémie bilharzienne [8], et l'adénocarcinome qui lui se développerait partir des vestiges ouraquiens [9].

Il existe, en fait, une grande disparité dans les structures histologiques et les formes pures sont rares [11].

L'association des tumeurs vésicales à d'autres tumeurs malignes est bien connue et estimée entre 2,5 et 7,5 % des cas. La plus courante est l'association avec un cancer de la prostate. Plus rarement, il s'agit de la coexistence avec un cancer du côlon, du poumon, un cancer gynécologique ou encore de la sphère ORL [8].

La fréquence d'une localisation tumorale du haut appareil urinaire associée à la tumeur vésicale varie de 5 à 10 % [12].

Les lésions précancéreuses sont multiples : métaplasie malpighienne, leucoplasie, dysplasie, cystite kystique ou glandulaire. Les tumeurs de vessie sont associées pour 60 à 80 % d'entre elles à des îlots disséminés d'hyperplasie, de dysplasie, de lésions inflammatoires chroniques ou de carcinome in situ [8].

Dans notre travail, nous nous intéresserons au carcinome urothélial.

II. Épidémiologie :

Dans le monde, le cancer de vessie occupe le onzième rang de tous les cancers [4].

1. Incidence :

En 2000, dans le monde, l'incidence des tumeurs de la vessie est évaluée à 336000 nouveaux cas par an soit 3,3% de tous les cancers [4,13], celle-ci étant la plus élevée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord [14,15].

Ce cancer, essentiellement dû au tabagisme et aux expositions professionnelles, touche préférentiellement les hommes, avec un sexe ratio de 5.

L'incidence en fonction de l'âge augmente de façon très importante à partir de 40 ans avec un âge moyen du diagnostic de 69 ans chez l'homme et 71ans chez la femme. Le taux de progression du cancer de vessie ne semble pas lié à l'âge.

2. Mortalité :

En 2000, dans le monde, le nombre estimé de décès par cancer de vessie est de 132000 soit 2,1 % de décès annuels par cancer [4,15].

III. Facteurs de risque des tumeurs vésicales : [16]

1. Tabagisme :

Le tabagisme pourrait compter pour au moins 50% des causes environnementales dans l'étiologie des tumeurs vésicales, de nombreuses études épidémiologiques ont porté sur le risque relatif du tabagisme dans la carcinogénèse vésicale. Actuellement, on peut estimer que ce risque relatif, oscille entre 2 et 5 [17,18].

2. Expositions professionnelles :

Elles sont responsables d'environ 20% des tumeurs de vessie [19]. Les produits incriminés sont les dérivés des hydrocarbures (benzidine) et anilines, utilisés dans les métiers de la teinture, du caoutchouc, de la métallurgie et ceux nécessitant l'usage des goudrons. Dans ce type d'exposition, l'absorption se fait par voie trans-cutanée.

3. Facteurs infectieux :

Bilharziose urinaire :

L'infection à *Shistosoma Haematobium*, parasite endémique en Afrique, est considérée comme le facteur de risque principal du carcinome épidermoïde de vessie.

Infections urinaires chroniques :

Il semblerait, aux vues des études anciennes, que les infections urinaires récidivantes (plus de trois infections urinaires) prédisposeraient au développement de tumeurs de vessie [20].

4. Autres facteurs de risque :

L'abus de phénacétine, le cyclophosphamide et l'irradiation pelvienne sont reconnus comme facteurs de risque [19].

Tableau récapitulatif des facteurs de risque des tumeurs de vessie (Tableau 1 ► Annexes).

IV. Anatomie pathologique :

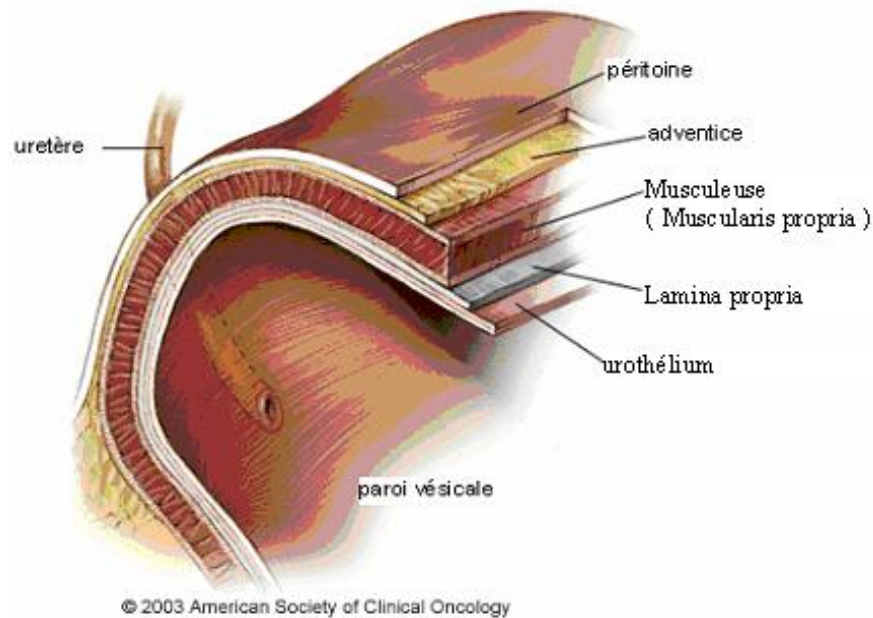


Figure 1 : Les différents plans de la paroi vésicale (adaptée d'après [21]).

1. Aspects généraux :

1.1. Macroscopie [9] :

L'examen macroscopique d'une pièce opératoire ouverte ou l'endoscopie permettent de distinguer différentes variétés tumorales selon le mode de croissance.

1.1.1. Variétés tumorales :

➤ Tumeurs végétantes :

Elles ont un développement exophytique intravésical. On distingue plusieurs types :

- Tumeur végétante non infiltrante. Elle est reliée à la paroi vésicale par un pédicule étroit (tumeur pédiculée) ou une base d'implantation plus large (tumeur sessile). La paroi vésicale en regard reste souple.
- Tumeur végétante infiltrante. L'envahissement pariétal se traduit par un aspect rigide de la paroi vésicale au contact de la base d'implantation.
- Tumeur ulcérovégétante infiltrante. Elle présente une ulcération centrale avec bourrelet exophytique irrégulier.

➤ Tumeurs infiltrantes pures :

Elles sont planes et diagnostiquées le plus souvent en cystoscopie. Leur visualisation est difficile en imagerie.

1.1.2. Taille des tumeurs :

Elle est variable allant du millimètre à une lésion envahissant toute la vessie. Il n'y a pas de corrélation entre la taille et le degré d'infiltration pariétale.

1.1.3. Nombre des tumeurs :

Il est variable. Souvent la tumeur est unique, mais la plurifocalité étagée sur tout l'appareil urinaire n'est pas rare, soit au moment de la découverte, soit au décours des récidives.

1.1.4. Topographie :

Dans plus de la moitié des cas, la tumeur siège au niveau de la base avec, par ordre de fréquence décroissante : pourtour des orifices urétéraux, trigone et col vésical. Les parois latérales sont atteintes dans 25% des cas, la paroi postérieure dans 10% des cas et enfin, plus rarement, le dôme et la face antérieure.



Figure 2 : Aspect macroscopique d'un papillome de la vessie [22]

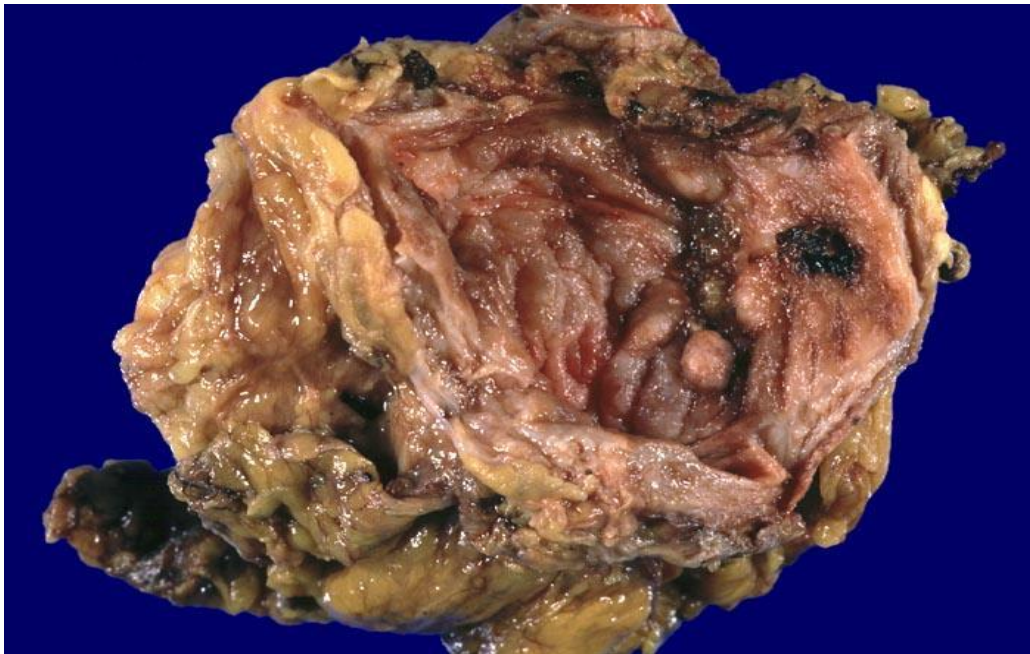


Figure 3 : Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie [22]

1.2. Microscopie [10] :

Trois paramètres apparaissent essentiels car ils déterminent le pronostic, le traitement et la surveillance : le type cellulaire, le degré de différenciation et l'importance des atypies cellulaires.

Le degré de différenciation cellulaire et d'atypies cellulaires permet de préciser une gradation de malignité qui va de G1 à G3.

L'épithélium montre des anomalies qui varient d'intensité. Les anomalies observées sont : nombre accru de couches de cellules épithéliales, avec des aspects papillaires de la muqueuse; une perte de la polarité cellulaire ; une maturation cellulaire anormale, de la basale aux cellules superficielles ; des cellules géantes ; des irrégularités nucléaires ; une augmentation de l'index nucléocytoplasmique ; une augmentation de la taille des nucléoles et enfin, un nombre accru de mitoses.

La désorganisation architecturale atteint, quant à elle, des degrés importants pour les grades élevés

1.3. Histoire naturelle et mode d'évolution des tumeurs de vessie :

1.3.1. Tumeurs superficielles :

Elles représentent 70% des tumeurs vésicales tous stades et grades confondus [23].

Par ordre de fréquence, les tumeurs pTa sont les plus fréquentes (40%) suivies des tumeurs pT1 (30%), les tumeurs pTis isolées étant rare (1,5%) [24].

Le risque évolutif des tumeurs superficielles est double. Il existe, d'une part, un risque de récurrence sans aggravation du stade et du grade tumoral, et d'autre part, un risque de progression de la tumeur dont le stade ultime est l'infiltration du muscle vésical et la diffusion métastatique.

La fréquence de ces deux risques dépend essentiellement du stade et du grade de la tumeur mais aussi d'autres facteurs comme la multifocalité, la taille, le délai de récurrence.

Ces tumeurs vésicales superficielles peuvent être classées selon le risque évolutif en trois groupes comme la propose le Comité de Cancérologie de l'association Française d'urologie (CCAFU) : tumeurs à faible risque, à risque intermédiaire et à risque élevé [24] (Tableau 2 ► Annexes).

Le risque de progression à 5ans varie de 7 % (faible risque) à 40 % (risque élevé).

Les tumeurs pTis sont dotées d'un pouvoir de progression moindre que celui associé à une tumeur urothéliale dont il double le risque de progression naturelle [25].

1.3.2. Tumeurs infiltrantes :

Elles représentent 30% des tumeurs de la vessie lors de la résection initiale [19]. Les risques de ce type de tumeur sont la diffusion métastatique par voie lymphatique et hématogène et l'infiltration des organes de voisinage. La diffusion micro-métastatique est de 50%.

1.3.3. Carcinome in situ (Cis) :

Le Cis, associé ou non à un autre type de tumeur vésicale, représente moins de 10% de l'ensemble des tumeurs vésicales. Par contre, lorsqu'il est isolé, sa fréquence est faible aux alentours de 1.5% [23,26]. Le risque de progression est particulièrement élevé puisqu'il est évalué à plus de 30 à 52%, par contre la BCG thérapie (instillation des tumeurs de vessie par le bacille de Calmette et Guérin) a fait chuter le risque de progression à moins de 30% [26].

1.4. Classification des tumeurs de vessie :

1.4.1. Classification TNM :

La classification anatomopathologique des tumeurs urothéliales de la vessie selon l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer, 2004) rend compte de l'extension en profondeur de la tumeur (T), de l'extension ganglionnaire (N) et métastatique (M) (Tableau 3 ► Annexes).

Le stade d'infiltration est un élément pronostique déterminant et reste le critère le plus fiable et le plus reproductible sur lequel sera basée la décision thérapeutique.

L'extension tumorale en profondeur est représentée sur la (figure 4).

Les stades pT sont représentés sur la (figure 5 ► annexes).

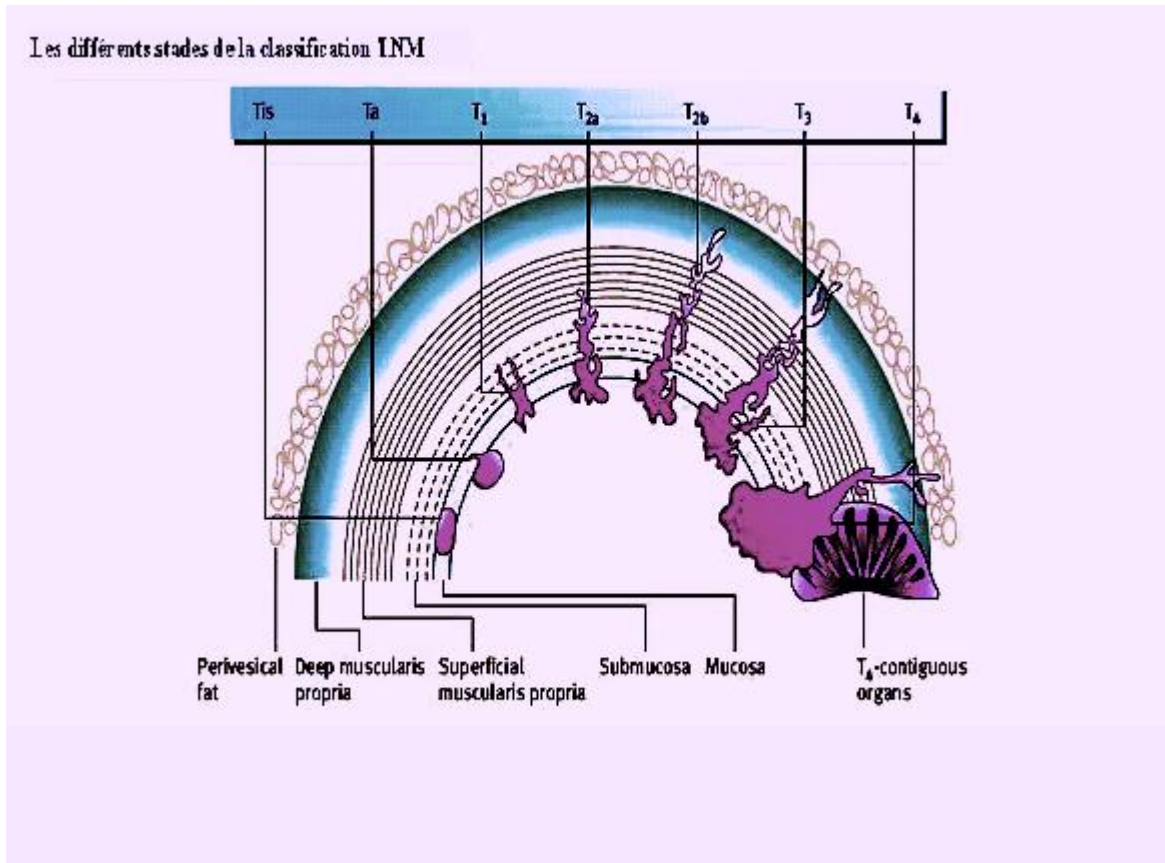


Figure 4 : L'extension tumorale en profondeur adaptée d'après [27]

1.4.2. Classification en grades tumoraux: classification OMS 1973 :

Le grade est basé sur l'appréciation d'anomalies architecturales (épaisseur de l'urothélium, polarité cellulaire, maturation en surface) et cytologiques (anomalies nucléaires et mitoses) de l'urothélium. Il est en rapport avec l'agressivité tumorale et constitue un facteur pronostique majeur, surtout dans les tumeurs pTa et pT1 où il apparaît comme un facteur pronostique d'invasion musculaire [28] (Tableau 4 ► Annexes).

1.4.3. Classification OMS 2004 :

Cette classification prend en compte les aspects histologiques et certaines données moléculaires. Elle distingue en 2 groupes les tumeurs vésicales génétiquement stables des tumeurs génétiquement instables. De plus, au sein des tumeurs superficielles, elle distingue les tumeurs superficielles de bas grade et de haut grade de malignité (**Tableau 5 ► Annexes**).

1.4.4. Classification «clinique» :

Les urologues ont pour habitude de classer les tumeurs de vessie en fonction de leur infiltration par rapport au muscle détroisor. Ils définissent ainsi:

➤ Les tumeurs superficielles :

Représentent 70% des tumeurs de vessie [13]. Elles correspondent aux tumeurs pTa (tumeur urothéliale papillaire non invasive), pTis (carcinome in situ) et les pT1 (carcinome urothéliale envahissant la lamina propria) de la classification TNM et n'infiltrant pas la musculature.

➤ Les tumeurs infiltrantes :

De stade supérieur ou égal à la pT2, représentent 30% des tumeurs de vessie.

Il faut savoir que cette classification prête à confusion avec la classification des anatomo-pathologistes qui considèrent comme infiltrantes les tumeurs franchissant la membrane basale de l'épithélium et envahissant le chorion (T1 des cliniciens).

1.5. Facteurs pronostiques:

De nombreux facteurs pronostiques de récurrence ou de progression des tumeurs de vessie ont été évalués. D'une façon générale, le stade et le grade histologique sont les deux facteurs les plus importants [23,29]. Malgré cela, il est encore difficile de prévoir l'évolution d'un malade donné.

1.5.1. Facteurs morphologiques et cliniques :

➤ Stade :

Pour les tumeurs superficielles, le risque de progression vers l'infiltration du muscle vésical est deux fois moins important pour les tumeurs pTa (9%) que pour les tumeurs pT1 (18%), mais le grade est un facteur encore plus important [30].

La survie est étroitement liée au stade de la tumeur.

La survie spécifique est de 80% à 5 ans et 71% à 10 ans pour les tumeurs superficielles; de 70% à 5 ans et de 48% à 10 ans pour les tumeurs T2; et de 34% à 5 ans et de 23% à 10 ans pour les tumeurs T3 et T4.

➤ Grade de malignité :

Le risque de progression d'une tumeur superficielle apparaît étroitement lié au grade.

C'est le second facteur pronostique essentiel.

Il est à 3 ans de 2% pour les grades 1 de 11% pour les grades 2 et de 45% pour les grades 3.

Le risque de récurrence des tumeurs superficielles est lié au grade: il est de 50% pour les grades 1, de 59 % pour les grades 2 et de 80 % pour les grades 3.

Le grade est également un facteur de survie pour les tumeurs de vessie infiltrantes sachant qu'à partir des tumeurs de stade pT2, elles sont toutes de haut grade de malignité. La médiane de survie après cystectomie est de 11,8 ans pour les tumeurs bien différenciées contre 4,5 ans pour les tumeurs indifférenciées [25].

➤ Carcinome in situ :

Il augmente le risque de récurrence et double le risque de progression d'une tumeur superficielle.

➤ Récurrence précoce :

La récurrence avant le 3^{ème} mois après la résection complète d'une première tumeur, est un facteur prédictif du nombre des futures récurrences [30].

➤ Multifocalité :

Elle a été souvent décrite comme facteur de récurrence des tumeurs superficielles [25].

Pour les tumeurs vésicales infiltrantes, il faut rajouter d'autres facteurs pronostiques cliniques.

➤ Statut ganglionnaire [31] :

L'incidence d'envahissement ganglionnaire dans les tumeurs infiltrantes de la vessie varie entre 5% et 20% dans les tumeurs de pT1 et entre 50-60% dans les stades de pT3- pT4.

Dans les séries les plus larges, l'envahissement ganglionnaire apparaît comme le principal paramètre pronostique. La survie sans récurrence des stades N+ est de 35% à 5 ans et de 34% à 10 ans contre 78 et 75% pour les stades N0. La médiane de survie N+ ne dépasse pas 2 ans.

➤ Envahissement vasculaire :

Cet envahissement peut concerner les vaisseaux lymphatiques et les capillaires sanguins.

Certaines études considèrent cet envahissement comme un facteur pronostique de survie dans les suites d'une cystectomie. La distinction histologique entre l'invasion lymphatique et vasculaire sanguine étant difficile, la plupart des études ont regroupé dans le terme «envahissement vasculaire», les deux types d'envahissement [32].

➤ Taille tumorale :

Une tumeur infiltrante de plus de 3 cm apparaît comme un facteur prédictif d'évolution péjorative [33].

1.5.1. Facteurs biologiques :

Ces facteurs peuvent être étudiés de deux manières: soit être dosés dans le sérum (facteurs biologiques circulants) ou les urines, soit faire l'objet d'analyses moléculaires sur les tissus.

2. Aspects particuliers :

En plus de la grande diversité macroscopique et microscopique des tumeurs urothéliales, certaines de ces tumeurs revêtent des aspects particuliers.

En effet, des foyers de dédifférenciation épidermoïde ou glandulaire sont fréquents en particulier au sein des tumeurs urothéliales peu différenciées. Ils n'ont pas de signification pronostique [9].

Par contre la présence de métaplasie osseuse et / ou de calcifications associées à ces tumeurs est souvent corollaire d'un haut grade de malignité [34].

3. Calcifications tumorales et métaplasie osseuse :

3.1. Calcifications tumorales :

3.1.1. Données épidémiologiques :

La mise en évidence de calcifications dans une tumeur de vessie est rare en radiologie conventionnelle Elles sont détectées dans environ 0,5 % à 6 % des cas alors qu'elles sont présentes dans 15% des pièces opératoires. La présence des calcifications est notée, par contre, dans 50 % des adénocarcinomes [35].

3.1.2. Calcium et transfert cellulaire:

La concentration de calcium dans le plasma ou calcémie est de 100 mg/L, soit 2,5 mmol/l ou 5 meq/l, se répartissant ainsi :

- 40% lié aux protéines dont l'albumine.
- 10% diffusible mais complexé par des anions comme le citrate et le phosphate.
- 50% libre, ionique, qui joue le rôle de régulateur de la sécrétion des hormones impliquées dans le métabolisme phosphocalcique.

La quasi totalité du calcium de l'organisme est contenu dans les os et les dents. Le calcium s'y trouve sous forme d'hydroxyapatite de formule générale $[\text{Ca}_{10} (\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2]$. Toute localisation autre que ces deux sites est considérée comme pathologique.

Dans la matrice osseuse, les cristaux d'hydroxyapatite sont situés entre ou dans les fibres de collagène.

Ils ont l'aspect d'une aiguille ou d'une plaque d'une épaisseur de 50 Å. le réseau du cristal est formé par des ions calciques à disposition hexagonale entourés d'ions phosphates ayant la même répartition. Les 4 ions calciques restant se placent entre les hexagones.

La distribution du calcium est essentiellement osseuse et extracellulaire.

La concentration extracellulaire de calcium est très élevée comparativement à sa concentration intracellulaire.

La pénétration de calcium dans la cellule s'effectue par différentes structures : l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, les canaux calciques messenger-dépendants et les canaux dépendants du potentiel membranaire.

Par contre sa sortie cellulaire est garantie par : la pompe calcium-ATPase et l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Les transporteurs membranaires sont constitués de chaînes polypeptidiques. Chaque chaîne traverse plusieurs fois la bicouche lipidique de la membrane cytoplasmique exposant ainsi alternativement des domaines fortement polaires aux deux milieux aqueux séparés par la membrane.

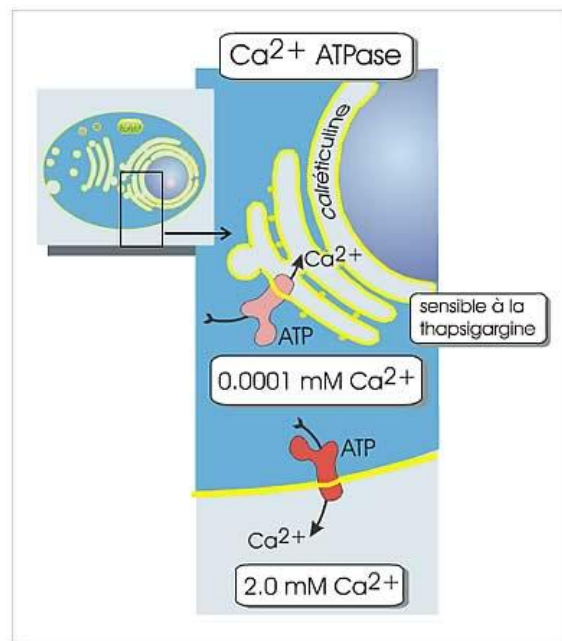


Figure 6 : Calcium extra et intracellulaire [36]

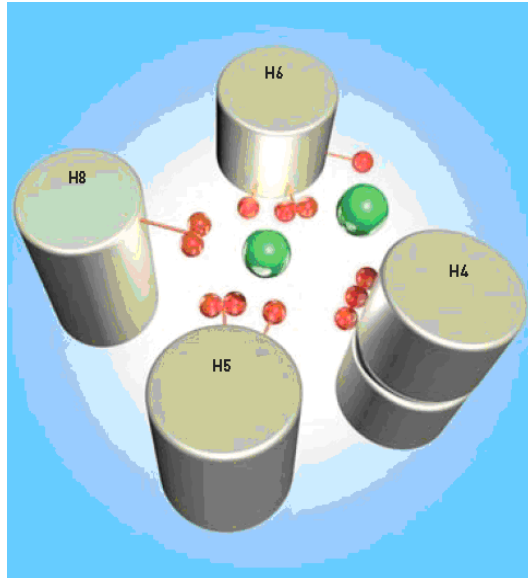


Figure 7 : Fixation du Ca^{2+} (vert) sur l'oxygène (rouge) de l'ATPase- Ca^{2+} [37]

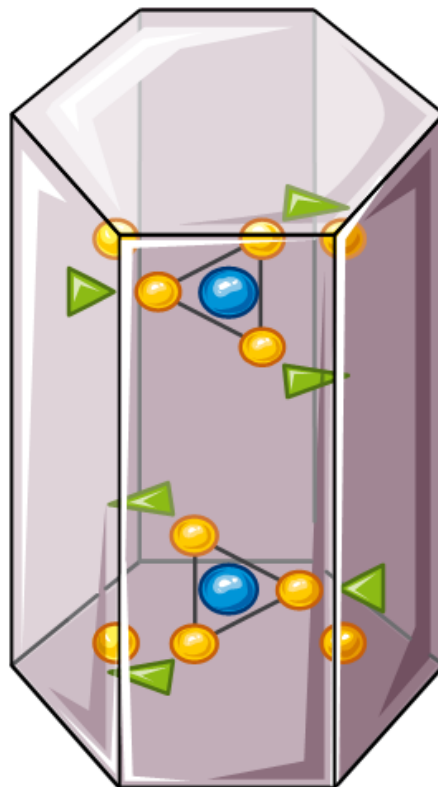


Figure 8 : Représentation schématique d'un cristal d'hydroxyapatite d'après (Servier Medical Art)

3.1.3. Histogenèse des calcifications:

Les dépôts calciques tissulaires nécessitent le passage d'une phase d'ions calcium et phosphate solubles à une phase cristalline de phosphates tricalciques (ou hydroxyapatite). Ces cristaux doivent se fixer sur une trame organique. On distingue trois mécanismes principaux [38].

- les calcifications "métastatiques" ont pour substratum commun l'hypercalcémie.
- les calcifications "dystrophiques" sont liées à des lésions tissulaires, localisées ou diffuses. Les formes localisées correspondent à des dépôts sur des foyers de nécrose ou d'altérations tissulaires, c'est le cas des calcifications rencontrées dans les tumeurs. Les formes diffuses surviennent dans le cadre d'atteintes primitives ou secondaires de la trame collagène telles que polyarthrite rhumatoïde ou artériosclérose.
- les calcifications idiopathiques telles que la calcinose tumorale.

Les calcifications retrouvées dans les tumeurs de vessie sont influencées par l'ischémie locale l'infection ou le pH urinaire. Elles sont de deux types de mécanisme différent [39] :

- Modifications des paramètres biochimiques de l'urine. Elles sont situées sur la surface tumorale, elles sont punctiformes ou linéaires, développées au sommet des processus papillaires et se traduisent par un aspect ponctué ou encore moucheté sur un « ASP » de face. Dans les tumeurs de morphologie sessile, ces calcifications sont linéaires ou curvilignes.

- Dépôts de calcium sur une zone de nécrose tumorale étendue ou production de calcification par une tumeur urothéliale qui a la capacité de produire une métaplasie osseuse. Elles sont plus grossières et centrales.

En cas de calcifications dystrophiques, l'atteinte directe des membranes cellulaires est responsable d'abord d'un afflux intracellulaire de calcium ionisé puis d'une précipitation de calcium sous forme de phosphate de calcium amorphe ou de cristaux d'hydroxyapatite lorsque le produit de solubilité du calcium et des phosphates est dépassé [40].

Dans les tumeurs urothéliales classiques, il peut s'agir de calcifications dystrophiques par une métaplasie osseuses bénigne du stroma.

La présence de multiples calcifications centrales et massives est une des caractéristiques du carcinosarcome.

En zone d'endémie bilharzienne une nette asymétrie dans la répartition des fines calcifications pariétales est un élément évocateur d'un processus tumoral de type épidermoïde surajouté [39].

Parait donc évident l'intérêt diagnostique de ces calcifications.

Trois types de tumeurs vésicales calcifiées sont reconnus. La différenciation entre un type ou l'autre nécessite parfois l'apport précieux de l'immunohistochimie :

- Carcinosarcome hétérologue (avec contingent sarcomateux osseux ou cartilagineux).

- Carcinome urothélial avec métaplasie osseuse (totipotence de la cellule urothéliale pouvant se différencier sur le mode conjonctif et entraîner une métaplasie ostéoïde.
- Carcinome urothélial avec simples dépôts de calcium sur la tumeur (6% des tumeurs vésicales).

Ces tumeurs sont le plus souvent péjoratives sur le plan pronostique et récidivent très souvent si le traitement est trop conservateur.

La décision thérapeutique se trouve donc conditionnée et la cystectomie reste de règle devant une tumeur infiltrante. Mais l'association radiothérapie/chimiothérapie partielle (endoscopie ou ouverte) a été rapportée [1, 2, 3].

3.2. Métaplasie osseuse :

En 1931 HUGGINS été le premier à titrer, sur un model animal, la capacité de l'épithélium transitionnel à induire des ossifications hétérotopiques ou une métaplasie osseuse [41]. Cela a été démontré chez l'homme par WELCKER en 1950 [42].

Le carcinome urothélial se présente le plus souvent sous sa forme typique. Mais de nombreuses variantes ont été décrites. La plupart d'entre elles traduisent une différenciation inhabituelle du contingent carcinomateux, comme les formes avec métaplasie glandulaire ou épidermoïde, les formes microkystiques ou micropapillaires et la variante à cellules claires [43,34].

Certaines variantes histologiques correspondent à un aspect particulier du stroma, comme les variantes à stroma lymphoïde, les formes pseudosarcomateuses et les formes à cellules géantes de type ostéoclastique et les très rares variantes avec métaplasie osseuse ou chondroïde du stroma [43,34].

En effet, le carcinome transitionnel avec métaplasie osseuse du stroma est une variante rare. Elle doit être distinguée du carcinome sarcomatoïde, de très mauvais pronostic [43]. L'immunohistochimie revêt là tout l'intérêt.

Les lésions de métaplasie osseuse du stroma d'un carcinome transitionnel doivent être également distinguées de l'association entre des lésions tumorales et des foyers de métaplasie ostéoïde réactionnelle, survenant notamment dans un contexte inflammatoire [44,45].

La localisation habituelle est la vessie. Dans cette localisation, l'aspect inhabituel du stroma peut être observé le plus souvent dans la tumeur primitive, parfois uniquement dans ses métastases, voire seulement dans sa récurrence après radiothérapie [43].

Les mécanismes physiopathogéniques responsables de l'apparition d'une métaplasie osseuse du stroma dans certaines proliférations carcinomateuses excréto-urinaires restent inconnus ; ils témoignent vraisemblablement de la sécrétion par les cellules tumorales de facteurs de croissance et de différenciation spécifiques. Il s'agit d'une propriété très inhabituelle, car la plupart des carcinomes transitionnels n'ont pas de capacités ostéo-inductives [46].

Le caractère habituellement peu différencié et très infiltrant de la prolifération carcinomateuse associée à la métaplasie osseuse du stroma explique le mauvais pronostic de cette variante histologique [43,34].

4. Carcinogénèse :

4.1. Principes [47] :

Dans le cancer de vessie, la transformation des cellules normales en cellules tumorales obéit à de nombreux facteurs et mécanismes complémentaires par endroit, interdépendants dans d'autres cas mais concomitants le plus souvent.

L'altération de gènes spécifiques : proto- oncogènes (oncogènes), les gènes suppresseurs de tumeurs (P₅₃...), les gènes de régulation du cycle cellulaire et autres gènes de réparations de l'ADN. En découle en fait une croissance non contrôlée des tissus tumoraux.

La délétion de certaines régions chromosomiques joue un rôle important dans la progression tumorale, la diffusion métastatique et parfois la résistance aux traitements. En effet, la carcinogénèse dépend d'un équilibre entre le contrôle positif exercé par les oncogènes et le contrôle négatif qui est sous l'égide des gènes suppresseurs de tumeurs le déséquilibre de cette balance oriente vers une transformation en cellule maligne.

4.2. Etapes [48] :

Dans les systèmes d'expérimentation animale, les mécanismes de carcinogénèse ont été classés en trois grandes étapes : initiation, promotion et progression.

En cancérogenèse humaine, aucune de ces étapes n'est obligatoire et il n'existe aucune standardisation à ce niveau. Plus que ces trois étapes classiques, la carcinogenèse est le résultat d'une accumulation d'altérations génétiques et de variations dans la prolifération conduisant à la perte de l'homéostasie cellulaire et tissulaire. Dans ce processus complexe, certains agents cancérogènes peuvent agir de façon précoce (initiation) ou plus tardive (progression).

Ainsi, après l'exposition à un toxique (procarcinogène), celui-ci est habituellement métabolisé par l'organisme, ce qui assure sa transformation en carcinogène. A ce niveau, les possibilités d'inactivation et/ou d'élimination dépendent des systèmes enzymatiques qui assurent son métabolisme (phase I : fonctionnalisation; phase II : détoxication ou détoxification).

L'initiation du processus tumoral peut survenir à ce stade, suite à une ou plusieurs altérations génétiques. Celles-ci sont le résultat de l'action directe du toxique sur l'ADN ou de son action sur l'ARN ou encore sur les systèmes enzymatiques de la réplication.

Les possibilités de contrôle et de réparation à ce niveau dépendent de l'intégrité des gènes suppresseurs de tumeurs, en particulier du gène p53. Les altérations de l'expression génique et les mécanismes de la prolifération cellulaire peuvent ensuite transformer cette cellule précancéreuse en une population distincte de cellules cancéreuses. A ce stade, le développement tumoral peut être accéléré « promotion » par d'autres carcinogènes (par exemple, d'origine nutritionnelle). Sous l'influence de l'accumulation

d'altérations génétiques, la tumeur progresse d'abord localement, puis en envahissant les tissus avoisinants et distants (métastase) [49].

4.3. Angiogenèse :

L'angiogenèse est un processus complexe qui mène à la formation de nouveaux capillaires sanguins assurant ainsi une augmentation de l'apport nutritionnel et une expansion tissulaire. Une hypothèse prédominante veut que l'angiogenèse soit indispensable à la croissance des tumeurs solides et à la dissémination métastatique. La formation de néo-vaisseaux fait intervenir des mécanismes de régulation entre différents types de cellules capables de synthétiser des facteurs de croissance, des cytokines, des composants de la matrice extra-cellulaire (MEC) et des enzymes spécifiques [50,51].

Les médiateurs de l'angiogenèse identifiés dans le cancer de la vessie ont une action inhibitrice comme la thrombospondine-1, l'interleukine12 et l'interféron g ou une action activatrice comme le « basic » et « acidic » « Fibroblast Growth Factors » (FGFb et FGFa), « Vascular Endothelial Growth Factor » (VEGF), « Transforming Growth Factor » b1 et b2 (TGF b1 et b2), Interleukine 8, et les enzymes dégradants la matrice extracellulaire [50,52].

L'étape clé de l'angiogenèse est le « switch angiogénique ». L'angiogenèse tumorale est caractérisée par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques (Figure 9) ainsi qu'une perméabilité vasculaire accrue (Figure 10) contrairement aux modèles physiologiques [53].

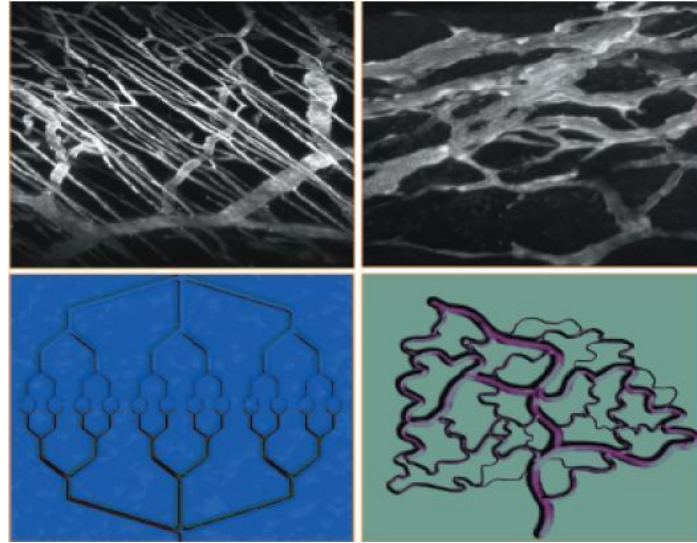


Figure 9 : Aspect normal (à gauche) et anormal (à droite) de la vascularisation en microscopie électronique à balayage et selon une représentation schématique [53].

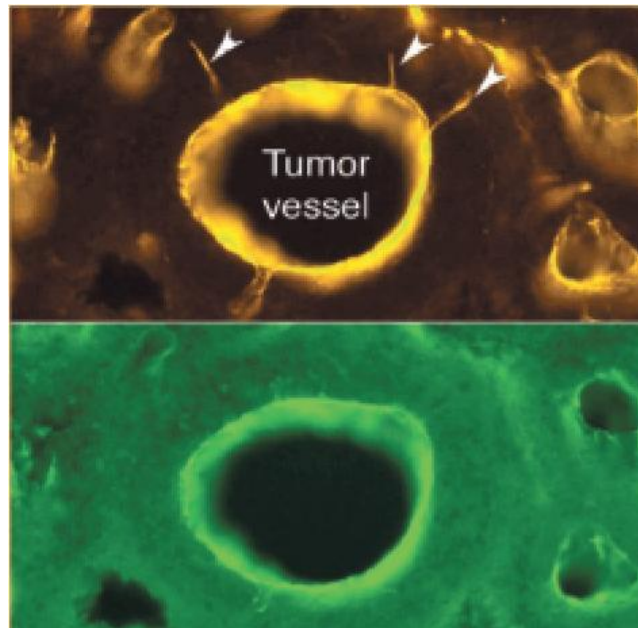


Figure 10: Illustration de la perméabilité vasculaire observée dans les vaisseaux tumoraux, et normaux observé en microscopie électronique à balayage [53].

4.4. Les molécules d'adhésion et la matrice extra-cellulaire [50] :

Les molécules d'adhésion cellulaire jouent un rôle important dans les interactions intercellulaires et cellulaires avec les éléments de la matrice extracellulaire [54].

Plusieurs familles de molécules d'adhésion cellulaire ont été reconnues: les cadhérines, les sélectines, les intégrines et les molécules immunoglobuline-like d'adhésion cellulaire.

Ces molécules sont impliquées dans un grand nombre de fonctions cellulaires:

- La transduction des signaux d'activation
- La communication et la reconnaissance cellulaire,
- L'embryogenèse, l'inflammation, les réponses immunitaires et
- L'apoptose.

La perte de l'adhésion intercellulaire peut conduire à la métastase de la cellule tumorale par voie sanguine ou par voie lymphatique. Il est probable que les molécules impliquées dans l'adhésion intercellulaire sont associées à l'invasion et au potentiel métastatique de la majorité des cancers humains y compris ceux de la vessie.

V. Impératifs diagnostiques :

Lors du diagnostic initial, 70% des tumeurs urothéliales sont superficielles, 25% des tumeurs sont invasives et 5% des tumeurs sont métastatiques. Parmi les tumeurs superficielles, 60 à 70% vont récidiver et 10 à 20% vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle en devenant potentiellement métastatiques [55]. Réside là tout l'intérêt du diagnostic précoce.

Le motif de consultation le plus alarmant qui amène les patients en consultation est en général l'hématurie.

Il faut rappeler que toute hématurie macroscopique, même survenant sous traitement anticoagulant, doit faire la preuve de son origine, et en particulier, il est indispensable de rechercher une tumeur urothéliale [10].

L'hématurie est le signe révélateur habituel. Elle est retrouvée dans 85% des cas, Elle est typiquement terminale, isolée et indolore [56].

Plus rarement la tumeur est découverte à l'occasion de métastases (pulmonaires ou osseuses) ou d'envahissement loco-régional [56].

Les examens biologiques comportent une numération formule sanguine (NFS), un bilan rénal et un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU). La cytologie urinaire est à l'heure actuelle un examen de routine surtout dans le cadre du suivi des tumeurs de vessie [56].

L'exploration échographique est un examen de première intention. Elle reste un bon examen de dépistage des tumeurs vésicales avec une sensibilité variable entre 60 et 85 % pour des tumeurs supérieures à 5mm [56].

Elle a un intérêt diagnostique et pronostique [57]. La tumeur vésicale se présente habituellement comme une masse saillant dans la lumière vésicale, à base d'implantation sessile ou pédiculée. Rarement des zones de calcifications peuvent être retrouvées avec cône d'ombre postérieure.

La composante doppler permettrait de détecter les tumeurs vésicales comme le suggère leur nature hypervasculaire [57].

A L'urographie intraveineuse Les tumeurs végétantes se présentent sous forme d'une lacune vésicale se raccordant à la paroi par une base d'implantation large, étroite ou pédiculée. La lacune peut avoir des bords réguliers ou dentelés. Sur le cliché d'abdomen sans préparation les calcifications seront découvertes dans 0,5% à 6% des cas [39,9].

La cystoscopie est l'examen indispensable pour la confirmation diagnostique .elle permet outre la visualisation de la tumeur, la réalisation des prélèvements pour l'étude anatomo - pathologique.

L'analyse histologique, en précisant l'infiltration pariétale va déterminer le traitement qui va être proposé au patient porteur d'une tumeur de vessie.

La recherche d'une extension locorégionale n'est pas utile si la cyctoscopie-résection conclut à une tumeur superficielle ; seule l'UIV sera réalisée pour rechercher une autre localisation sur l'appareil urinaire [56]. Par contre en cas de tumeur infiltrante un bilan d'extension loco-régionale et à distance est pratiqué et fait appel à la TDM et à l'IRM.

La TDM permet de dépister 8% des calcifications tumorales [9].

Les principaux diagnostics différentiels sont: le caillottage vésical, l'hypertrophie du lobe médian prostatique, les cystites hypertrophiques diffuses, certains calculs vésicaux et les autres entités histologiques des tumeurs de vessie.

VI. Conclusion du chapitre 1 :

- ▶ Le cancer de vessie est un cancer ostéophile fréquent.
- ▶ Il se caractérise par sa grande diversité anatomopathologique.
- ▶ Le carcinome urothéliale est la forme majeure.
- ▶ La présence de calcifications est rare mais pas exceptionnelles.
- ▶ Possibilité d'inflexion métaplasique (osseuse, glandulaire, épidermoïde).
- ▶ Nombreux facteurs pronostiques déterminés mais l'évolution tumorale reste peu prévisible.

Chapitre2 :

Scintigraphie osseuse

I. La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc biphosphonates :

1. Mot d'histoire:

Claude Bernard disait "...Nous saurons la physiologie lorsque nous pourrons suivre pas à pas une molécule de carbone ou d'azote, faire son histoire, raconter son voyage dans le corps d'un chien, depuis son entrée jusqu'à sa sortie..."

Dès 1913, George de Hevesy développa la notion de "traceur radioactif" et observa par des méthodes de détection physique, divers processus métaboliques de la cellule vivante, suivant de peu la découverte de la radioactivité artificielle elle même fruit des travaux d'Henri Becquerel, de Pierre et de Marie Curie ainsi que de ceux de Frédéric et Irène Joliot-Curie [58].

Dès 1942, la fixation du ^{45}Ca et du ^{89}Sr sur les tumeurs osseuses a été démontrée [59].

Il a fallu cependant d'assez nombreuses années pour que ces espoirs précoces débouchent sur des applications courantes.

Dés les années 1970 les traceurs technétiés ont pris place des traceurs marqués au Strontium [59].

Une nouvelle époque pour la scintigraphie osseuse est apparue à partir du moment où des composés phosphatés marqués au technétium ont été proposés, ce fut en 1971 [59].

2. Généralités :

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc biphosphonates est une imagerie métabolique basée sur les différences d'incorporation du radiotracteur entre l'os normal et une lésion osseuse. Cet examen permet l'analyse de la totalité du squelette (axial et périphérique) en pratiquant un balayage sur la totalité de la surface corporelle par la gamma caméra.

Cependant la résolution spatiale des techniques scintigraphiques est moins bonne que l'IRM ou la TDM.

La traduction scintigraphique de la majorité des pathologies osseuses (tumorale, infectieuse ou traumatique) est une augmentation réactionnelle du métabolisme osseux se traduisant par un foyer hyperactif ; dans les plus rares cas, il s'agit d'une hypoactivité ou d'un foyer mixte. Cette réponse est en soi, peu voir non spécifique de la pathologie sous-jacente raison pour laquelle cet examen doit être replacé dans son contexte clinique et radiologique.

3. Physique et instrumentation de la scintigraphie gamma planaire:

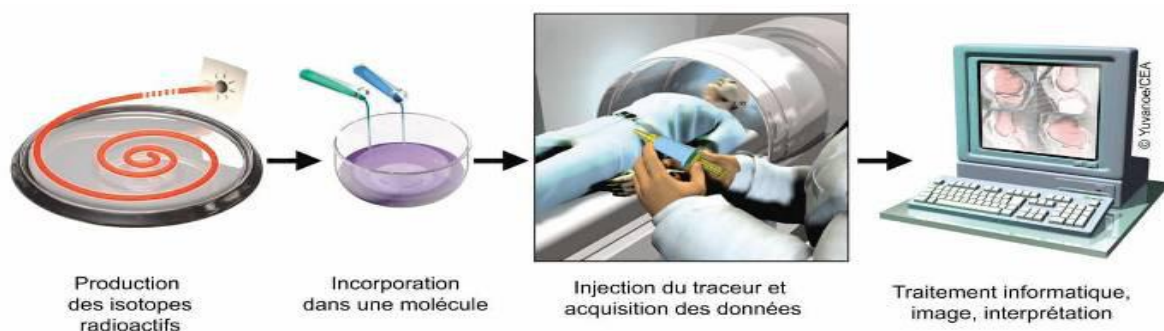


Figure 11 : Instrumentation de la scintigraphie gamma planaire d'après [60]

La scintigraphie est basée classiquement sur l'utilisation de radioisotopes émetteurs de rayonnement gamma. Le rayonnement gamma est constitué de photons neutres sans charge électrique. C'est un rayonnement électromagnétique de très haute fréquence.

Le rayonnement gamma est émis du noyau d'un isotope lors de sa désintégration.

Une large gamme de radiotraceurs diagnostiques contient comme isotope le ^{99m}Tc Technétium.

L'attrait de cet isotope réside dans sa disponibilité permanente, l'énergie de ses rayons gamma bien adaptée aux caméras et sa demi-vie physique de 6 heures permettant à la fois une bonne organisation des examens et la limitation de l'exposition du patient aux radiations ionisantes.

Dans la scintigraphie classique, basée sur l'utilisation d'isotopes émetteurs de rayonnement gamma, un ou plusieurs détecteurs de photons sont montés sur une caméra. Le détecteur présente en couches successives d'abord un collimateur en plomb qui permet de sélectionner les photons provenant d'une direction donnée.

Le rayonnement gamma arrive à travers le collimateur sur un cristal scintillant qui transforme le rayonnement gamma en un signal lumineux (scintillation).

Le signal lumineux est amplifié dans des tubes de photomultiplication pour former un signal électrique dont l'amplitude est proportionnelle à l'énergie du rayonnement gamma détecté.

L'information du détecteur est ensuite traitée sous forme numérique par l'ordinateur qui permet d'obtenir des projections similaires à celles du radiodiagnostic classique.

4. Les biphosphonates (BPs) :

Historique :

Jadis appelés diphosphonates, les BPs sont connus depuis la fin du 19^{ème} siècle: la première synthèse des BPs a été réalisée en Allemagne en 1865 et ils ont été principalement utilisés comme inhibiteurs de la corrosion dans l'industrie textile et dans celle de l'huile [61].

Présentation :

Les biphosphonates sont des analogues structuraux synthétiques du pyrophosphate où la liaison P–O–P est remplacée par une liaison P–C–P résistante à l'hydrolyse enzymatique par les phosphatases. Ces molécules se distinguent entre elles par la nature des chaînes latérales R1 et R2 .

Le groupement P–C–P est responsable de la liaison des BPs sur le Ca^{++} . Cette propriété particulière fait des BPs des agents pharmacochimiques de choix pour cibler l'os. La nature de la chaîne R2 conditionne grandement leurs propriétés biologiques, en particulier leur capacité à inhiber la résorption osseuse in vivo ; les BPs possédant un groupement amine primaire

(–NH₂) ou imine dans la chaîne R2, appelés amino-biphosphonates, sont environ 100 à 500 fois plus puissants que leurs homologues dépourvus de groupement (–NH₂).

De plus, la méthylation (-CH₃) du groupement amine ou son inclusion dans un hétérocycle augmente encore cette puissance inhibitrice sur la résorption osseuse [62].

Il devient alors possible d'accorder un « facteur de mérite » à chaque BP selon sa structure chimique traduisant la puissance de ses effets pharmacologiques (Figure 12) [63].

Pharmacologie :

4.3.1 Mode d'action :

Les BPs technétiés utilisés en scintigraphie osseuse ne possèdent pas d'action pharmacologique. En effet, la quantité pondérale des BPs technétiés injectés arrivant sur l'os est de l'ordre du microgramme et se situe bien en deçà du seuil d'action pharmacologique observé avec les BPs thérapeutiques analogues, de l'ordre du gramme.

La principale cellule cible des biphosphonates est l'ostéoclaste mature, même si certains effets sur les précurseurs de ce dernier [64] ou sur l'ostéoblaste [65] ont été décrits.

Lors de leur administration, les biphosphonates sont adsorbés à la surface osseuse par liaison au calcium de la phase minérale osseuse. Ils se distribuent préférentiellement dans les zones de résorption osseuse, où le calcium est bien exposé, mais la valeur du rapport de dépôt en zone de résorption vs en zone de formation osseuse dépend de la molécule utilisée [66].

Lors du phénomène de résorption, les biphosphonates sont libérés de la phase minérale osseuse sous l'effet de l'acidité produite dans la chambre de résorption par les ostéoclastes.

Par ce phénomène, les ostéoclastes sont exposés à de fortes concentrations locales en biphosphonates libres.

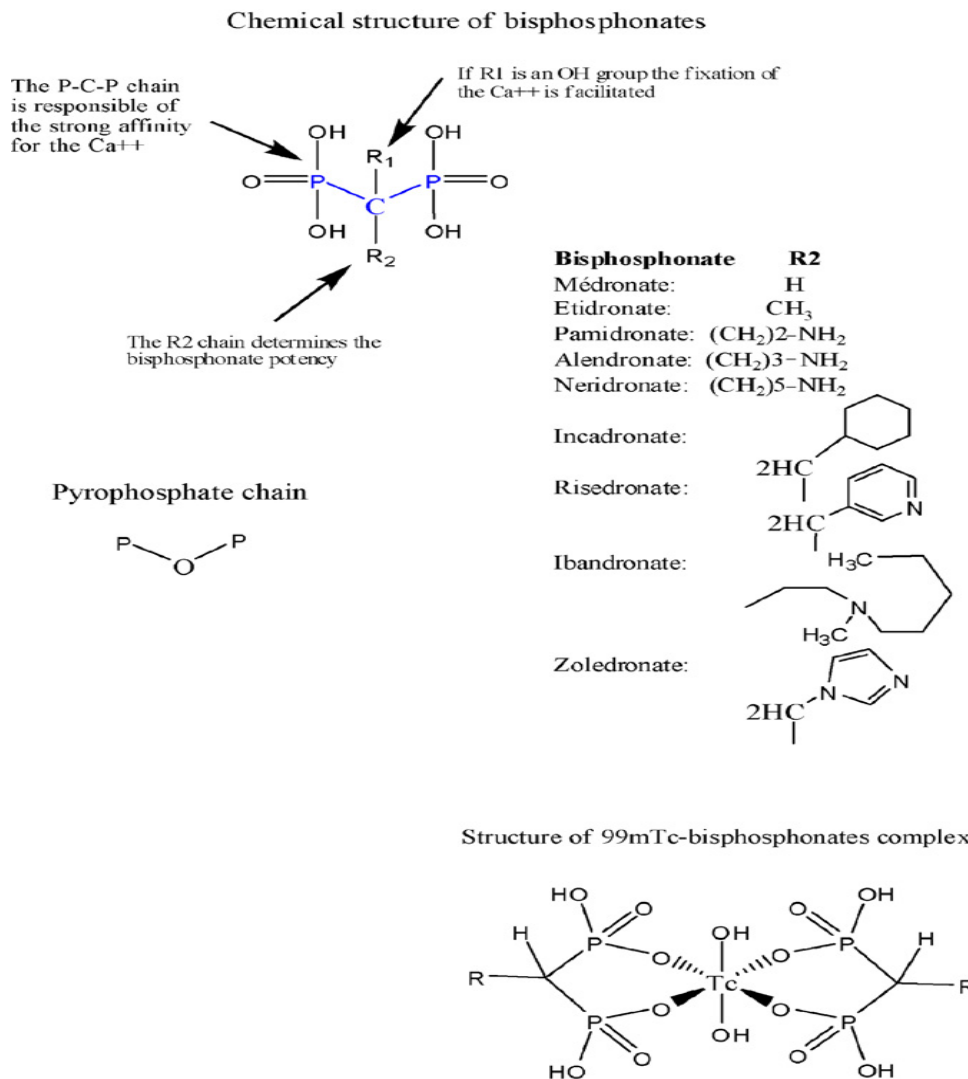


Figure 12 : Structure chimique des biphosphonates d'après [63]

4.3.2 Pharmacocinétique :

A l'instar de leur structure chimique commune de base, tous les BPs possèdent une pharmacocinétique proche (**Tableau 6 ► annexes**). Les biphosphonates possèdent des caractéristiques pharmacocinétiques très particulières, similaires dans toutes les espèces étudiées, de par leur grande affinité pour les tissus calcifiés, dont la phase minérale osseuse [67].

Ils présentent une très faible biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés per os (<6%). La fixation dans le tissu osseux correspond approximativement à 50% de la quantité pondérale injectée avec une fixation moindre (20 à 40%) pour les BPs utilisés en scintigraphie (médrionate, oxidronate), l'excédent (35 à 80% suivant les produits) est éliminé dans les urines en quelques heures [68].

La clairance vasculaire de tous les radio-traceurs d'usage courant obéit à une courbe bi-exponentielle [69].

Suite à leur administration, les BPs se lient fermement à l'hydroxyapatite des surfaces osseuses, provoquant une phase de clairance initiale rapide du plasma (phase de distribution et d'élimination précoce) [70], et leur accumulation dans le compartiment profond que représente l'os [67].

Capables de résister à une hydrolyse enzymatique par les phosphatases, ces molécules sont considérées comme des « hard-drugs » c'est-à-dire qu'elles sont éliminées dans les urines sans être métabolisées.

Enfin, la vascularisation osseuse joue un rôle important dans la biodistribution des BPs qui se dirigent de préférence vers les territoires osseux bien perfusés [68].

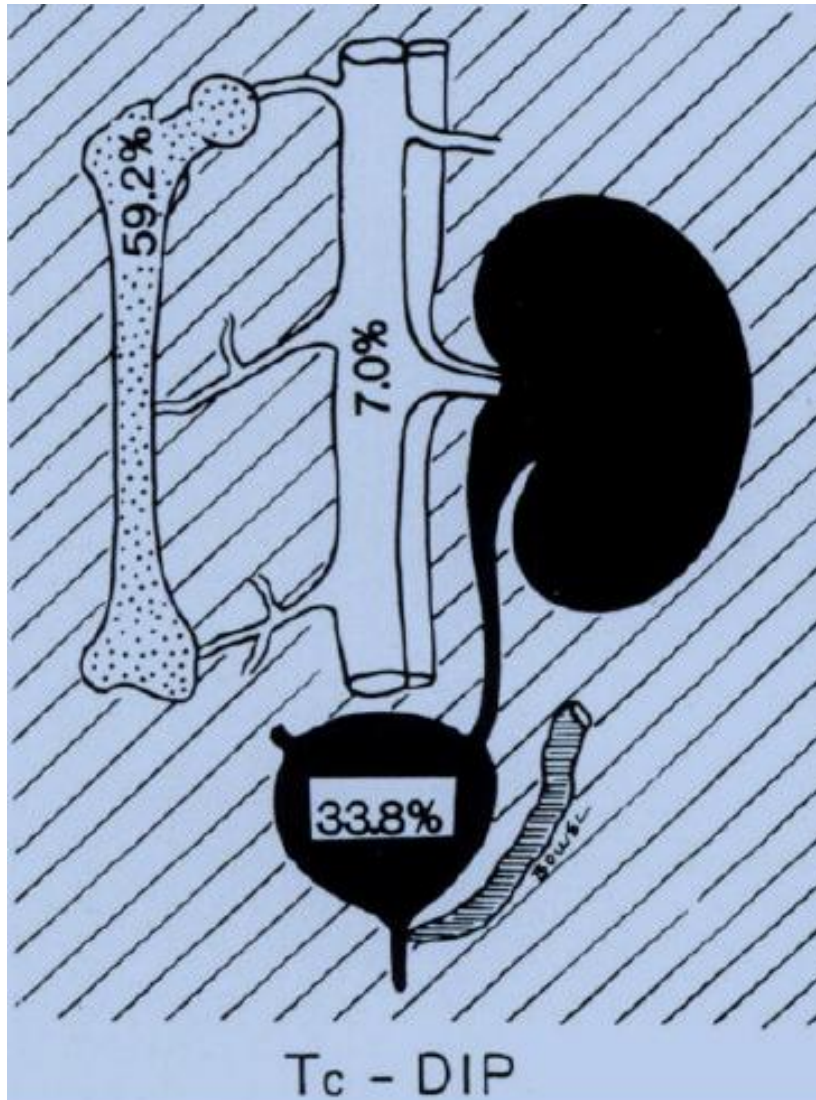


Figure 13 : Distribution corporelle du ^{99m}Tc - biphosphonate à 4h (adaptée d'après [69]).

4.3.3 Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologiques du MDP et du HMDP :

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des propriétés pharmacologiques du MDP et HMDP adapté d'après [71]

		Médronate			Oxidronate	
DCI		Méthylène diphosphonate MDP			Hydroxyméthylène diphosphonate de sodium HMDP	
Spécialité		AMERSCAN ®MEDRONA TE (a)	MEDROCIS ® (b)	TechneScan® MDP(c)	TCK-21®(a)	OstéoScan® HDP (b)
DOSIMÉTRIE : Estimation des doses absorbées	Squelette	63 µGy/MBq	11 µGy/MBq	9 µGy/MBq	6,8 µGy/MBq	9 µGy/MBq
	Paroi vésicale	50 µGy/MBq	37 µGy/MBq	60 µGy/MBq	18 µGy/MBq	35-80 µGy/MBq
Forme galénique		Poudre lyophilisée stérile et apyrogène pour préparation radiopharmaceutique				
Pharmacocinétique		Accumulation progressive dans le squelette (zones d'ostéogénèse active). Clairance rapide, résultant de l'incorporation osseuse et de L'élimination urinaire				
Réalisation de l'examen		- Faire uriner le patient avant l'acquisition des images - Acquisition des images précoces : immédiatement après l'injection. - Acquisition des images tardives : 2 à 3 heures après l'injection.			- Faire uriner le patient avant l'examen. - Acquisition des images : 1 à 4 heures après l'injection.	

<p>Précautions d'emploi et mises en garde</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Faire boire et uriner fréquemment le patient en raison de l'irradiation vésicale. - Éviter tout exercice physique après l'injection (pour éviter l'accumulation du traceur dans les masses musculaires) (a). - Jeune enfant et nourrisson : indication qui doit être bien justifiée (exposition aux radiations des épiphyses des os en croissance). Réduction de la dose au minimum possible et après estimation d'un bénéfice résultant supérieur aux risques encourus. - Femme en période d'activité génitale : injection dans les 10 jours suivant le premier jour des dernières règles. 	<ul style="list-style-type: none"> - Faire boire et uriner fréquemment le patient en raison de l'irradiation vésicale. - L'obésité, l'âge et l'état rénal du patient peuvent être à l'origine de mauvaises images scintigraphiques du squelette(a). - Femme en période d'activité génitale : injection dans les 10 jours suivant le premier jour des dernières règles. - Enfant : réduction de la dose au minimum possible et après estimation d'un bénéfice résultant supérieur aux risques encourus
<p>Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Allaitement : interrompre l'allaitement au mieux pendant 48h après l'injection 	
<p>Effets indésirables</p>	<p>Rares réactions d'hypersensibilité (0,5 cas/ 100 000 examens) (a)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Érythèmes locaux ou généralisés avec démangeaisons et irritation cutanée, débutant quelques heures après l'injection et pouvant durer jusqu'à 48 heures (amélioration apportée par Anti-histaminiques H1) (a) - Chute de la pression artérielle et symptômes d'hypotension, <p>nausées, vomissements, vasodilatation cutanée, céphalées, malaises, oedème des extrémités et arthralgies (a)</p>	<p>Rares réactions de type anaphylactoïde (moins de 5 cas décrits) (b)</p>
<p>Interactions médicamenteuses</p>	<p>Administration massive de :</p> <p>Diphosphonates, Produits contenant du fer, différents Agents cytostatiques et Immunodépresseurs,</p> <p>Anti-acides contenant de l'aluminium, Produits de contrastes radiologiques, antibiotiques, Anti-inflammatoires,</p> <p>injection de Gluconate de calcium, Héparine calcique, Acide gamma-aminocaproïque</p> <p>→ACCUMULATION EXTRA-OSSEUSE ACCRUE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicine : mauvaises images scintigraphiques - Diphosphonates : diminution de la fixation du ^{99m}Tc-HMDP par les lésions osseuses (a).

4.3.4 Comparaison clinique entre le ^{99m}Tc -HMDP et MDP [72]:

^{99m}Tc -Hydroxyméthylène diphosphonate (HMDP) a été comparé au ^{99m}Tc -méthylène diphosphonate (MDP) en ce qui concerne la qualité de l'image, la détectabilité des lésions, et les rapports de fixation entre le tissu osseux normal et les tissus mous (B/S), entre les métastases osseuses et les tissus mous (M/S) et entre les métastases osseuses et le tissu osseux normal (M/B) à 2h et 3h après injection chez les mêmes sujets.

La fixation du ^{99m}Tc -HMDP au niveau de l'os normal (B/S) était significativement plus élevée que celle du MDP à 2h et 3h, mais il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 composantes concernant les rapports M/S ou M/B. le rapport M/B du HMDP à 2h n'était pas significativement différent de celui du MDP à 3h, ce dernier montrant un rapport B/S et M/S significativement plus élevé, toutes les lésions ont été détectées avec les deux composantes, même à 2h.

La qualité de l'image est nettement meilleure avec le ^{99m}Tc -HMDP.

5. Liaison biphosphonate- ^{99m}Tc et techniques de marquage [71]:

La recherche de radiopharmaceutiques présentant une affinité spécifique vis-à-vis d'un organe ou d'une pathologie, a conduit à intégrer les radioéléments (marqueurs) à des structures organiques plus ou moins complexes (vecteurs) ayant un tropisme particulier pour un organe :

VECTEUR		MEDICAMENT
<i>(Biphosphonates)</i>	+ =	RADIOPHARMACEUTIQUE
MARQUEUR SPECIFIQUE <i>(traceur)</i>		
<i>(^{99m}Tc)</i>		

Le traceur peut être lié au vecteur par :

- Fixation: cas des halogènes (^{123}I , ^{18}F) monocoordinés qui seront fixés aux ligands par une liaison simple. Ces molécules marquées sont obtenues par synthèses chimiques, biosynthèses ou échanges isotopiques.
- Complexation: cas des métaux de transition et post-transition polycordinés (^{99m}Tc , ^{111}In) qui impliquent un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal-ligand.

Le Tc forme des complexes stables. La géométrie de la molécule ligand et la stabilité des complexes formés conditionnent le degré d'oxydation dans lequel se trouve le ^{99m}Tc . Concernant les BP technétiés, les complexes formés impliquent deux molécules de BP entourant un atome de ^{99m}Tc avec un degré d'oxydation +IV. Les liaisons covalentes se font avec deux atomes d'oxygène des groupements phosphates (PO_3^-), les deux liaisons restantes sont datives avec deux molécules d' H_2O . Un effet chélate des ligands sur le ^{99m}Tc induit une grande stabilité du complexe formé. Par ailleurs, il est connu que si la

chaîne latérale R2 des BPs contient un groupement amine ($-\text{NH}_2$), l'effet chélate est renforcé et la stabilité du complexe améliorée [62].

L'éluât issu du générateur de $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ se présente sous forme d'une solution de NaCl 0,154M contenant du pertechnétate de sodium ($^{99m}\text{TcO}_4^- \text{Na}^+$) à l'état d'oxydation VII. Sous cet état, l'ion pertechnétate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) n'a pas de propriétés complexantes.

Le métal doit être réduit à des degrés d'oxydation inférieurs à VII pour pouvoir se lier aux différents ligands, d'où la nécessité d'un réducteur lors de l'étape de marquage. Le ^{99m}Tc peut alors présenter tous les degrés d'oxydation allant de - 1 à + 7 et un nombre de coordination de 4 à 9.

Le marquage doit s'opérer dans des conditions de température et de pH bien précises.

La synthèse de ces complexes peut se faire selon plusieurs voies :

- Réduction du $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en présence de molécules vectrices portant des groupements donneurs d'électrons.
- Greffage puis échange de ligand.

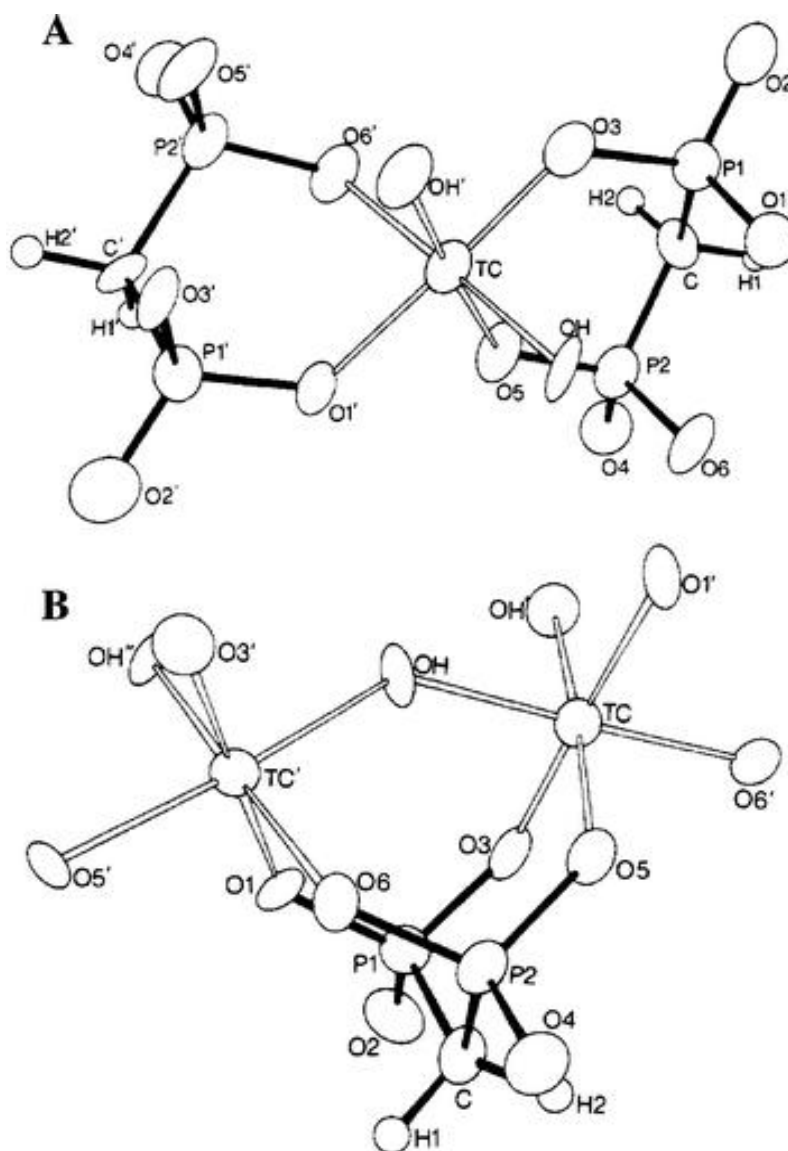


Figure 14 : Polymère Tc-MDP $[\text{Tc}(\text{MDP})(\text{OH})]^{00}$ (A) Tc central lié à 2 molécules de MDP ligands, et (B) MDP liant 2 Tc centraux (d'après la Société Américaine de Chimie1980).

6. Mécanismes de fixation des biphosphonates sur le tissu osseux [63] :

Le mécanisme de fixation des biphosphonates technétiés étudié depuis plus de trente ans reste complexe et mal élucidé.

Plusieurs théories contradictoires ont été avancées :

- Fixation sur la phase organique (collagène immature) de l'os ;
- Fixation sur la phase minérale (cristaux d'hydroxyapatite) de l'os ;
- Fixation cellulaire après internalisation (ostéoclastes et ostéoblastes).

Aujourd'hui, il est admis que la fixation s'opère préférentiellement dans les territoires bien perfusés et où existe une ostéogenèse active.

La matrice organique de l'os est essentiellement composée de collagène et est sécrétée par les ostéoblastes. Sur cette base se déposent les sels minéraux comportant les ions calcium et phosphates. Le phosphate de calcium est initialement sous forme amorphe et présent sous différents états d'hydratation. À partir de ce dépôt initial, se constituent les cristaux d'hydroxyapatite. D'autres ions sont également présents dans la trame minérale de l'os, comme le Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , CO_3^- . Cette capacité des cristaux d'hydroxyapatite d'adsorber à leur surface de nombreux types d'ions s'étend à des corps qui ne sont normalement pas présents dans l'organisme, comme le strontium, le plutonium, l'uranium, le plomb, l'or, etc. [59].

En scintigraphie du squelette les biphosphonates marqués au technétium 99m (^{99m}Tc) se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite et la fixation est plus intense sur les zones qui ont une activité ostéoblastique augmentée.

6.1. Fixation sur la phase organique:

Cette approche se base sur une fixation des BPs technétiés sur le collagène immature formé par les ostéoblastes lors de l'ostéoformation. Néanmoins, de nombreux arguments démentent cette théorie. Tout d'abord, d'un point de vue chimique, les BPs ne présentent aucune affinité particulière pour les molécules de collagène. En effet, la plupart des études concluant à un tel mécanisme sont anciennes et se basent sur une méthodologie fragile utilisant des pyrophosphates [73]. Ces molécules sont très sensibles à l'hydrolyse par les phosphatases acides ce qui a pour conséquence une séparation de la partie technétiée qui se fixe sur la phase organique et de la partie phosphate qui se fixe sur la phase minérale mais reste invisible lors de l'imagerie.

Enfin, une étude *in vitro* utilisant des allogreffes d'os humain décalcifié a montré que la fixation des BP sur la matrice organique était faible et inconstante [74].

6.2. Fixation sur la phase minérale :

Elle se produit sur le front de minéralisation de l'os lors de l'ostéoformation [75,76]. Le principe est un échange de molécules de phosphates entre les cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) en formation, constituant principal de la phase minérale de l'os, et les molécules

de phosphate des BPs. De nombreux arguments sont en faveur d'un tel mécanisme :

- L'analogie de structure entre l'hydroxyapatite et les BPs qui contiennent chacun des molécules de phosphate leur donnant un pouvoir de chélation pour les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Pb^{2+} [68].
- les effets pharmacologiques des BPs thérapeutiques sur la minéralisation osseuse se traduisent par une stabilisation de la matrice minérale vis-à-vis de la résorption à travers deux actions principales qui sont :
 - une inhibition de la cristallisation du phosphate de Ca^{2+} de l'hydroxyapatite ;
 - une inhibition de la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite.
- La biochronologie de fixation des BPs technétiés sur l'os se révèle maximale entre j8 et j10 après une atteinte osseuse traumatique, lorsque débute la phase de minéralisation osseuse qui suit la phase de résorption osseuse entre j2 et j4 [76].
- Les phénomènes de calcifications ectopiques métastatiques dans les viscères (myocarde, foie, estomac, poumons, reins...) de même nature phosphocalcique que la matrice minérale osseuse présentent le même profil de fixation scintigraphique par les BPs technétiés, traduisant un tropisme minéral [77].

Cependant, certains résultats en imagerie pondèrent ces arguments.

6.3. Internalisation cellulaire :

Compte tenu de l'action pharmacologique des BP thérapeutiques sur la résorption osseuse, une action sur les ostéoblastes et/ou les ostéoclastes et leurs précurseurs, après internalisation par pinocytose ou phagocytose, est très probable.

7. Mécanismes de fixation des biphosphonates sur les tissus extra-osseux [78] :

L'expérience clinique et l'évidence expérimentale ont pu démontrer certains aspects de la fixation extra-osseuse du ^{99m}Tc -biphosphonate sans pour autant en déterminer le mécanisme avec certitude.

La fixation du ^{99m}Tc -biphosphonate intéresse un large spectre d'anomalies non-osseuses.

De nombreux cas de ce type de fixation ont été rapportés. Des entités pathologiques telles que : les néoplasies, l'inflammation, l'ischémie, les traumatismes, ainsi que les artefacts scintigraphiques illustrent la fixation anormale de ce type de radiopharmaceutiques sur les tissus mous extra-squelettiques.

Les mécanismes de fixation du traceur osseux sur les tissus mous ne sont pas univoques et sont souvent intriqués.

Un des mécanismes les plus fréquemment en cause est la simple diffusion passive du traceur dans un secteur interstitiel augmenté de volume [40]. Cette augmentation de volume du liquide interstitiel peut survenir dans de nombreuses circonstances : phénomènes inflammatoires et tumoraux,

insuffisance rénale, amylose, rhabdomyolyse, épanchements pleuraux ou ascites [40].

L'existence de calcifications est également fréquemment mise en cause, [79]. En effet, la fixation du ^{99m}Tc -HMDP/MDP est proportionnelle à la teneur en calcium des tissus (0,005% du Ca^{2+} au niveau des muscles et 14 à 24% du Ca^{2+} au niveau de l'os) [80].

En cas de calcifications métastatiques, une hypercalcémie et/ou une augmentation du produit (calcémie \times phosphorémie), conduisant à une augmentation du produit de solubilité, semblent, pour de nombreux auteurs [79] indispensables à la précipitation du traceur osseux.

Le produit (calcémie \times phosphorémie), doit dépasser $5 \text{ mmol}^2 / \text{l}^2$ pour que surviennent ces fixations extra-osseuses [81].

Les fixations sont alors visibles principalement dans les tissus à pH acide tels que l'estomac, les poumons et les reins [40].

La présence d'autres ions métalliques est déterminante dans la réactivité des biphosphonates vis-à-vis des concrétions calciques. Par contre, l'addition du magnésium diminue significativement cette réactivité. Condition produite dans l'insuffisance rénale chronique [80].

D'autres mécanismes évoqués font intervenir la liaison du traceur ostéotrope à des protéines dénaturées [82], à du collagène immature [82], à des dépôts ferriques [83] ou directement à certains récepteurs tumoraux [84].

Le rôle d'une hyperémie ou d'une altération de la perméabilité capillaire a également été évoqué [82].

Dans l'amylose, la fixation concerne les deux types de dépôts amyloïdes, de type AA et de type AL [85]. La fixation ne semble pas en rapport avec la protéine amyloïde fibrillaire de structure β plissée mais plutôt avec la protéine AP qui se lie à la protéine fibrillaire de façon dépendante du calcium [85].

Les ossifications extra-osseuses ont la même affinité, vis-à-vis des biphosphonates, que celle de l'os normal [77,80].

Les artefacts qui peuvent être pris pour des fixations ectopiques sont dus en général à une faute de préparation du radiopharmaceutique.

Sur le (tableau 8) sont représentés les mécanismes proposés selon les localisations extra-squelettiques des traceurs osseux.

Quelques exemples de fixation extra-squelettiques présentant souvent une signification clinique sont représentés sur le (tableau 9).

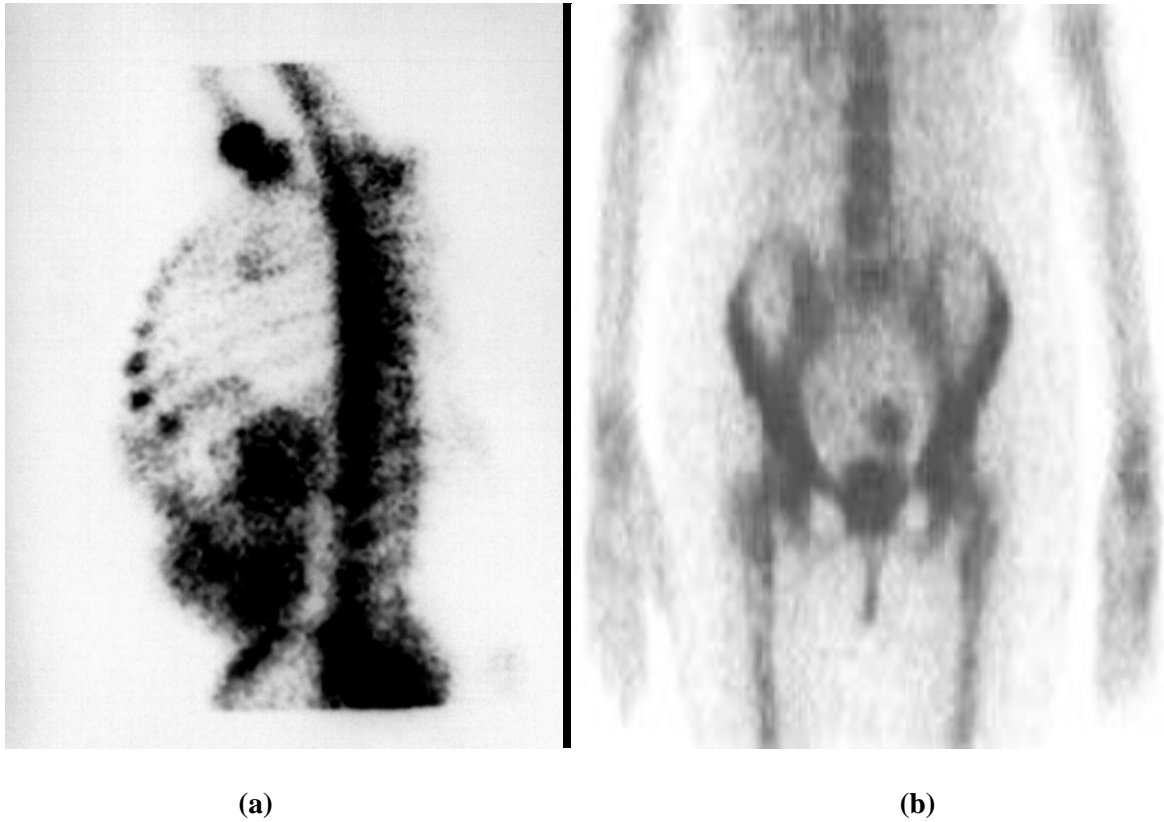


Figure 15: Fixation extra-osseuse en scintigraphie osseuse (a) : neuroblastome abdominale (Service de Médecine Nucléaire HMI-MV) (b) : fibrome utérin calcifié.

Tableau 8: Mécanismes proposés selon les localisations extra-squelettiques des traceurs osseux adapté d'après [40].

Mécanismes	Exemples
Expansion du volume interstitiel	Inflammation, infection, tumeurs, ascite, œdème, épanchements, insuffisance rénale, amylose, rhabdomyolyse, post-traumatisme ou post-sympathectomie
Néo-ostéogenèse maligne	Ostéosarcome ou chondrosarcome
Calcifications dystrophiques	État post ischémique ou infarctus, myosite ossifiante, post radiothérapie, post-traumatisme ou chirurgie, calcifications vasculaires, sclérodémie ou fibrodysplasie
Calcifications métastatiques	hyperparathyroïdie, insuffisance rénale ou hypercalcémie
Chélation de métaux	Injections de fer ou de calcium, surcharge en fer ou hémochromatose
Facteurs radiopharmaceutiques	Mauvaise administration, contamination par le pertechnétate libre ou formation de colloïdes
Rétention anormale de la radioactivité dans le secteur vasculaire	Insuffisance rénale, âge, effets de médicaments (biphosphonates, fer) enregistrement scintigraphique précoce

Tableau 9: Fixation extra-squelettique présentant souvent une signification clinique adapté d'après [77].

Organe	Conditions entraînant la fixation du ^{99m}Tc-biphosphonate
Sein	Cancer du sein
L'espace pleural	Epanchement pleural malin
Foie	Métastases nécrosées ou calcifiées
Coeur	Infarctus ou amylose
Rate	Drépanocytose
Cerveau	Infarcissement
Muscle	Myosite ossifiante ou ossification hétérotopique
Estomac	Hypercalcémie ou calcifications métastatiques
Poumon	Hypercalcémie ou calcifications métastatiques
Cortex rénal	Hypercalcémie
Articulation	Ostéochondromatose
Péricarde	Péricardite, épanchement malin
Tissu mou	Sarcome ostéogénique

8. Revue de littérature de quelques cas de fixations pelviennes du ^{99m}Tc biphosphonate :

De nombreux cas de fixations du ^{99m}Tc-biphosphonates ont été rapportés quelques cas sont relevés sur le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Quelques cas de fixations pelviennes rapportés par la littérature.

Auteurs	Cas de fixations pelviennes rapportées
ACKERMAN, L. et AL.	Fixation pelvienne correspondant à une vessie déplacée par le recto-sigmoïde distendu par des selles se présentant comme une masse pelvienne [86].
FARMER KD. et AL.	Fixation du ^{99m} Tc-HDP sur un diverticule vésical simulant une métastase pelvienne [87].
CAMPEAU NG. et AL.	Calcifications prostatiques détectées au ^{99m} Tc-MDP mimant des métastases osseuses [88].
CHANG CP. et AL.	Énorme diverticule vésical objectivé par scintigraphie osseuse au ^{99m} Tc-MDP [89].
ILGAN S. et AL.	Énorme hernie vésicale inguino-scrotale retrouvée fortuitement sur une scintigraphie osseuse [90].
LEE TA.3 rd et AL.	Hernie vésicale scrotale visualisée par scintigraphie osseuse [91].
VIDAL-SICART S. et AL.	Hernie vésicale détectée par scintigraphie osseuse [92].
SLAVIN JD JR et AL.	Prolapsus vésical objectivé par scintigraphie osseuse [93].
RADIN AI et AL.	Fixation du ^{99m} Tc-MDP sur un psammocarcinome ovarien [94].
BERES RA. et AL.	Fixation du ^{99m} Tc-MDP sur un carcinome ovarien et ses métastases [95].
UYSAL U. et AL.	Métastases pelviennes d'un carcinome ovarien révélées par scintigraphie osseuse [96].
RUBINI G et AL.	Métastase inguinale d'un mélanome fixant le ^{99m} Tc-MDP [97].
ROHRER DG et AL.	Fibrome utérin calcifié simulant une métastase sacrée en scintigraphie osseuse [98].
ARTUS et AL.	1. Fixation pelvienne par des neuroblastomes [99]. 2. fixation par une métastase surrénalienne calcifiée d'un cancer du sein [99].
GARTY I. et AL	Fixation du ^{99m} Tc-MDP par un rhabdomyosarcome pléomorphe [100].

II. Interprétation de la scintigraphie osseuse [59] :

1. Protocole d'examen :

Une activité de 550 à 900 MBq (environ 15 à 25 mCi) pour un adulte est injectée par voie intraveineuse lente. Si une scintigraphie en trois phases est requise, on enregistre immédiatement des images correspondant à l'arrivée vasculaire du traceur au niveau de la région pathologique, puis, quelques minutes plus tard, des images correspondant à la phase tissulaire où le traceur a diffusé dans les tissus, mais ne s'est pas encore fixé de façon appréciable sur le squelette. Pour réaliser la scintigraphie osseuse proprement dite, un délai de 2 à 4 heures après l'injection est nécessaire, pendant lequel le patient est invité à boire abondamment pour favoriser l'élimination urinaire du produit et à uriner souvent pour minimiser l'irradiation de la vessie. Ce délai de quelques heures, associé à une bonne hydratation, est nécessaire pour avoir un contraste optimal entre ce qui est fixé sur le squelette et l'activité qui reste présente dans les tissus mous. La vessie est à nouveau vidée juste avant l'examen.

Dans certains cas, en particulier pour étudier le bassin dans des zones où la superposition vésicale gêne l'interprétation, on peut pratiquer des images 24 heures après l'injection. À ce moment, il n'y a plus de produit dans l'urine et seul le squelette est visible.

2. Scintigraphie en trois temps [101] :

La scintigraphie «ostéo-articulaire» en «3 temps», parfois dénommée «angio-scintigraphie osseuse» est utilisée pour l'obtention d'informations plus précises quant à la perfusion, la vasodilatation et la localisation d'une lésion. Elle comporte de façon résumée, outre l'habituelle acquisition des images ostéo-articulaires vers la troisième heure (3ème temps, dit «tardif») :

Enregistrement dynamique pendant les 3 à 5 minutes qui suivent l'injection du traceur. Pendant cette phase, des vues séquentielles sont enregistrées à intervalles réguliers (toutes les 20 secondes par exemple). Des courbes d'évolution de l'activité (localisée ou globale) peuvent être tracées.

C'est le premier temps, dit vasculaire («perfusion»). Le temps vasculaire est principalement artériel. Ses images sont celles d'une angiographie de faible résolution. Sa quantification renseigne sur le flux sanguin.

Enregistrement de vues précoces statiques à trois ou cinq minutes donnant des indications sur l'état inflammatoire, pour les pathologies articulaires ou des parties molles.

Enregistrement de vues tardives standards ou particulières, à 3 heures, étudiant la composante métabolique osseuse. Il est recommandé de réaliser systématiquement quatre incidences pour le crâne. Le problème de la vessie peut être résolu par des incidences particulières (patient assis sur le collimateur) ou par la réalisation d'un cliché tardif à 24h (si réalisable).

3. Facteurs d'interprétation :

L'image scintigraphique est déterminée par un grand nombre de facteurs. Voici ceux qui doivent être pris en considération de façon systématique dans toute interprétation :

3.1. Contenu minéral :

La quantité de tissu osseux détermine de toute évidence l'intensité de la fixation.

L'absence de cette intensité constitue une anomalie (hypofixation). Ces hypofixations refléteront une ostéolyse sans stimulation ostéoblastique voisine, ou simplement une atrophie de l'organe osseux.

L'augmentation du contenu minéral contribue à la formation d'une image d'hyperfixation.

3.2. Remodelage osseux :

Le niveau de «turnover» osseux détermine évidemment aussi la quantité de traceur ostéotrope qui aura le temps d'être fixée dans les limites imparties pour l'acquisition de l'image.

L'intensification du remodelage avec l'hyperémie intra-osseuse concomitante, est le seul déterminant des images d'hyperfixation.

3.3. Accessibilité de la pathologie :

Une lésion osseuse peut être isolée de la circulation générale par son évolution très destructrice, ou par sa propre pathogénie, ce qui est évidemment les cas des nécroses d'origine ischémique. Dans toutes ces situations, le traceur ne pourra avoir accès à cette lésion, qui apparaîtra par conséquent comme une hypofixation.

4. Aspects normaux de la scintigraphie osseuse :

L'interprétation de la scintigraphie osseuse est essentiellement visuelle. Elle est basée sur deux principes fondamentaux « la symétrie » et « l'uniformité ». Une étude comparative des pièces osseuses permet la détection de foyers chauds appelés « foyers hyperfixants » ou rarement des foyers froids appelés « foyers hypofixants ».

4.1. Principe de symétrie :

Les aspects scintigraphiques des hémisquelettes droit et gauche sont les images miroirs l'un de l'autre. Néanmoins, ce critère n'est pas toujours nécessaire : un ou plusieurs foyers d'hyperfixation asymétrique peuvent être visibles physiologiquement. Ce critère peut parfois s'avérer insuffisant : c'est le cas de l'aspect dit de « trop belle image » (super bone scan).

4.2. Principe d'uniformité :

La répartition de la fixation du traceur doit normalement être relativement uniforme sur l'ensemble du squelette. Ce principe d'uniformité est évidemment modulé selon les pièces osseuses ou les articulations. Certaines régions montrent, de part leurs situations anatomiques ou leurs fonctions, une intensité de fixation différente.

5. Images pièges extra-osseuses :

Il existe un certain nombre de facteurs qui font varier les aspects normaux de la scintigraphie osseuse. Certains de ces facteurs sont liés au patient lui-même (âge, métier..) ou à ses états physiologiques d'autres sont liés à la composante anatomique sous tendant la fixation scintigraphique. La

parfaite connaissance de ces variantes permet d'éviter une mauvaise interprétation de certaines fixations pièges de la scintigraphie osseuse.

Les lésions des tissus mous sont souvent objectivées, en scintigraphie osseuse, comme des régions d'hyperactivité focale. Les anomalies sont le plus souvent subtiles et nécessitent par conséquent une interprétation prudente des images. L'affichage numérique permet un meilleur ajustement du contraste et un panel étendu de couleurs permettant ainsi une distinction franche entre le normal et l'anormal.

5.1. Point d'injection :

Le cas le plus fréquent correspond au foyer d'hyperactivité qui est visible au point d'injection, lorsqu'il y a eu extravasation d'un peu de produit. Lorsque le produit au point d'injection s'est de plus répandu dans le tissu sous-cutané, le drainage lymphatique entraîne parfois une opacification des ganglions notamment du creux axillaire.

5.2. Reins, vessie, urine :

Les petites rétentions pyélocalicielles du traceur se projettent au niveau de l'arc postérieur des 11^{ème} et 12^{ème} côtes en incidence postérieure. Elles peuvent ainsi simulées des foyers costaux.

L'autocontamination du patient par l'urine radioactive est souvent reconnaissable lorsqu'il apparaît plusieurs « flaques » d'hyperfixation manifestement extra-osseuses sur le bassin en face antérieure. Parfois, la souillure urinaire se réduit à un foyer unique se projetant sur une pièce osseuse (par exemple sur une branche ischiopubienne). En général, cette

contamination par l'urine siège sur les vêtements ou sous-vêtements du patient, et l'image disparaît lorsque ceux-ci sont retirés.

Les diverticules vésicaux peuvent donner des foyers d'hyperfixation sur la symphyse pubienne ou les cadres obturateurs, simulant, parfois masquant, des métastases ou des fractures de fatigue [102].

III. Conclusion du chapitre 2 :

- ▶ La scintigraphie osseuse est d'usage courant mais non systématique en carcinologie vésicale.
- ▶ Grande sensibilité mais manque de spécificité.
- ▶ Les biphosphonates marqués au ^{99m}Tc ont une grande avidité vis-à-vis des cristaux d'hydroxyapatite.
- ▶ La fixation de ce type de traceur au tropisme osseux est élective au niveau de l'os. Cependant l'observation de fixations en extra-squelettique n'est pas rare.
- ▶ Les mécanismes par lesquels se fixent les biphosphonates, sur les tissus mous, demeurent peu connus.

Chapitre 3 :

Matériels et méthodes

I. Partie pratique :

1. Observation :

Le matériel de notre travail est une observation d'un patient de 48 ans hospitalisé à l'HMI-MV en service d'urologie adressé au service de médecine nucléaire pour scintigraphie osseuse dans le cadre du bilan d'extension de sa tumeur de vessie.

L'observation du patient est détaillée dans cette partie.

2. Méthodologie de l'exploration :

Plusieurs jours après avoir réalisé la scintigraphie osseuse classique au ^{99m}Tc -HMDP Dans le cadre du bilan d'extension de la tumeur vésicale, nous avons, dans un deuxième temps, d'apporter notre contribution à l'explication du mécanisme de fixation du ^{99m}Tc -HMDP sur la tumeur urothéliale après injection directe du traceur dans la lumière vésicale.

3. Résultat :

Sera détaillé dans ce chapitre.

II. Partie analytique :

Nous proposons une lecture analytique dans la littérature médicale disponible.

I. Partie pratique :

1. Observation :

Patient âgé de 48 ans.

Motif d'hospitalisation :

Hématurie totale.

Antécédents :

Tabagisme chronique chiffré à 16 paquets-année.

Histoire de la maladie :

Dysurie trainante évoluant depuis 08mois se greffant d'une hématurie totale.

Le patient a été hospitalisé en service d'urologie de l'HMI MV pour prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Examen clinique :

Le patient présentait une pâleur cutanéomuqueuse.

Au toucher rectal La base vésicale était souple, avec toutefois une discrète hypertrophie prostatique.

Le reste de l'examen clinique n'a révélé aucun signe particulier.

Examens paracliniques :

❖ Biologie :

NFS : a mis en évidence une anémie à 6,4g d'hémoglobine par 100ml et un taux normal de plaquettes

La fonction rénale : normale

Le bilan phospho-calcique : normal

ECBU : culture stérile.

❖ Echographie pelvienne :

A révélée la présence d'une masse vésicale aux contours irréguliers hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur.

❖ Cystoscopie :

La tumeur vésicale avait une allure papillaire avec des zones de calcification en surface. Elle occupait le trigone, la paroi latérale gauche et une partie du dôme.

❖ Radiographie du bassin (figure 16) :

A mis en évidence des opacités sus pubiennes, de tonalité calcique, latéralisées à gauche.

❖ Radiographie thoracique face (figure 17) :

Absence d'anomalie pleuro-parenchymateuse évidente.

❖ TDM :

➤ Pelvienne (figure 18) :

Processus tumoral bourgeonnant du plancher vésical avec extension aux parois postérieure et latérale gauche. La surface tumorale était ponctuée de nombreuses calcifications.

➤ Thoracique (figure 19) :

Nombreux nodules pulmonaires bilatéraux évocateurs de localisations secondaires.

❖ L'examen histopathologique (figure 20) :

Du matériel de biopsie était en faveur d'un carcinome urothélial grade 3 avec de multiples zones de calcification et de nécrose.

Absence de silhouettes de travées ostéoïdes .

❖ scintigraphie osseuse :

Réalisée dans le cadre du bilan d'extension

A permis de retrouver :

- Deux foyers fémoraux gauches d'allure métastatique (figure 21) ;
- une fixation vésicale intense (dépassant de loin le niveau de fixation des os du bassin et des vertèbres lombaires), de même topographie que la tumeur sus décrite (figures 22 et 23).
- Aucune fixation ectopique n'a été observée sur les métastases pulmonaires (figure 24).



Figure 16: Radiographie du bassin montrant des opacités sus pubiennes de tonalités calciques latéralisées à gauche.

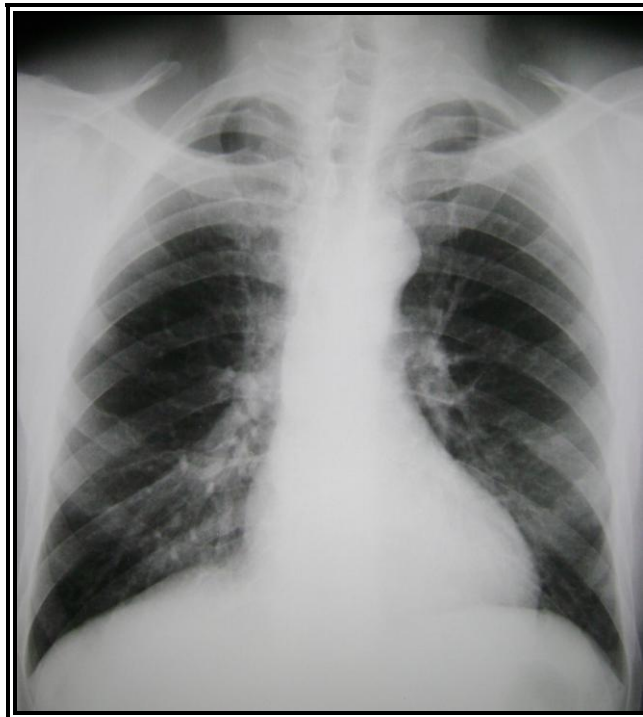


Figure 17: Absence d'anomalie pleuro-parenchymateuse évidente à la radiographie thoracique de face.

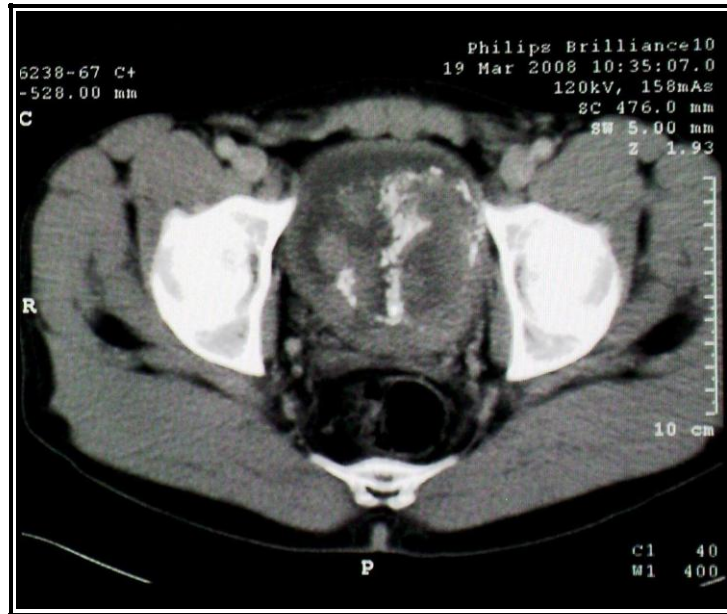


Figure 18: TDM pelvienne montrant un processus tumoral bourgeonnant du plancher vésical avec extension aux parois postérieure et latérale gauche et de nombreuses calcifications en surface.

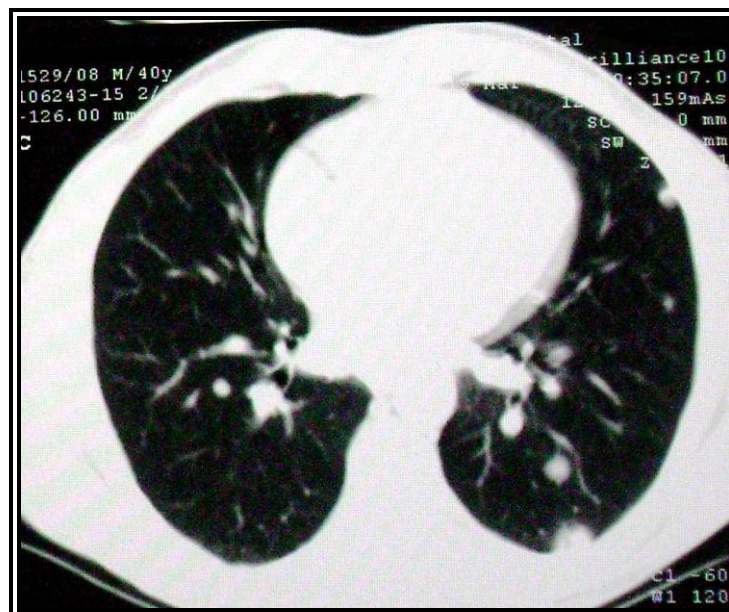


Figure 19: Coupes thoraciques mettant en évidence de nombreux nodules pulmonaires bilatéraux évocateurs de localisations secondaires sans atteinte costale.

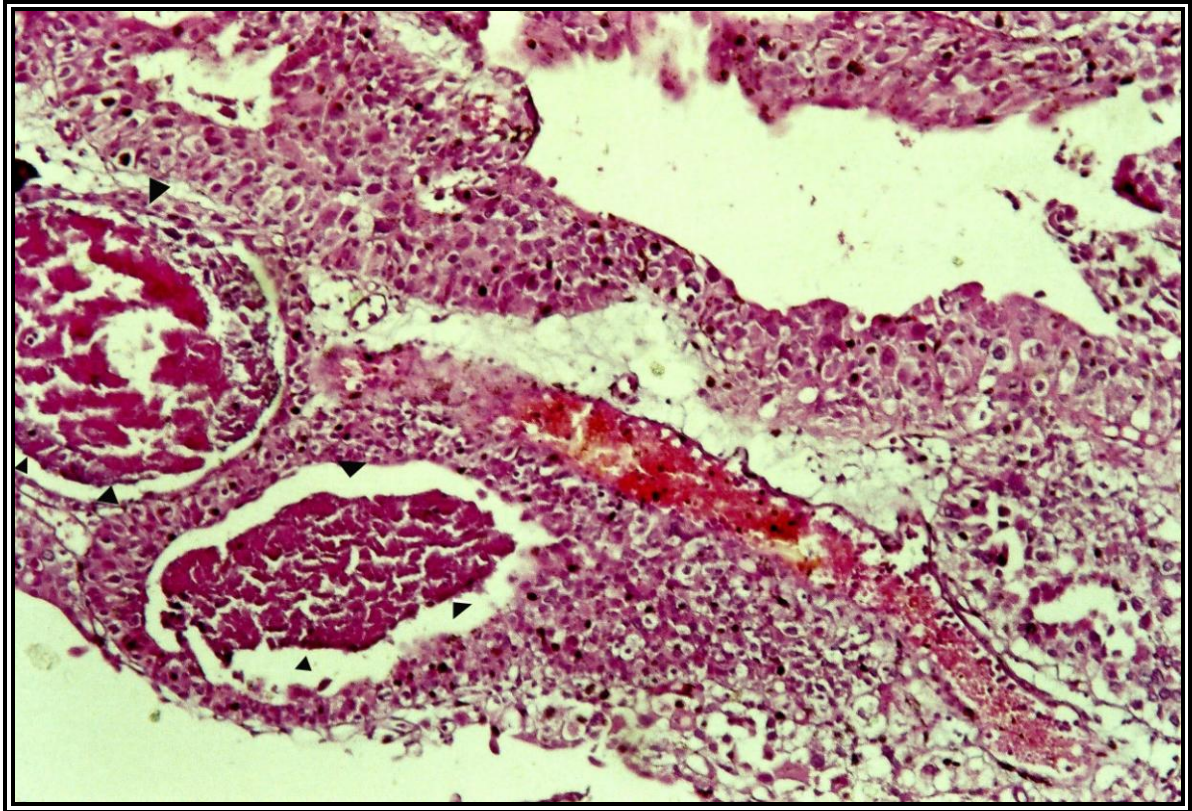


Figure 20 : Lame d'examen anatmo-pathologique objectivant un carcinome urothélial grade 3 avec de multiples zones de calcification et de nécrose

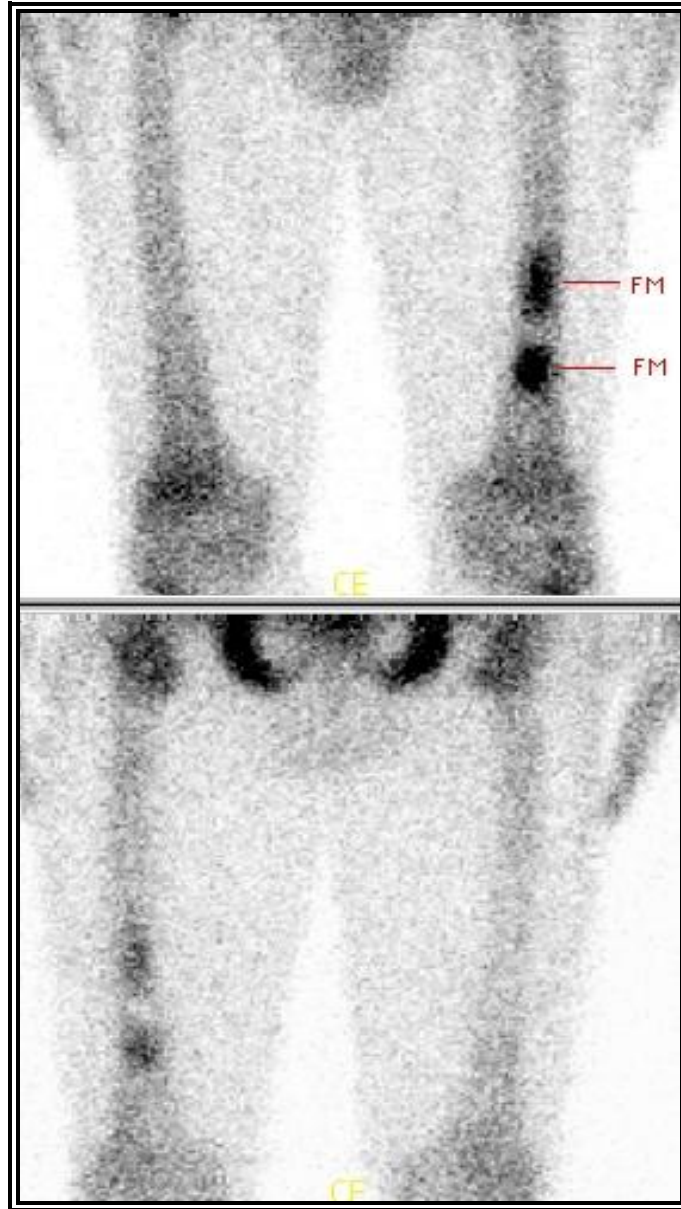


Figure 21 : Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP en face antérieure et postérieure montrant deux foyers métastatiques sur la diaphyse fémorale gauche.



Figure 22 : Squelette du bassin en face antérieure objectivant une fixation extra osseuse de ^{99m}Tc -HMDP dans l'aire vésicale de même topographie que la tumeur décrite à la TDM.

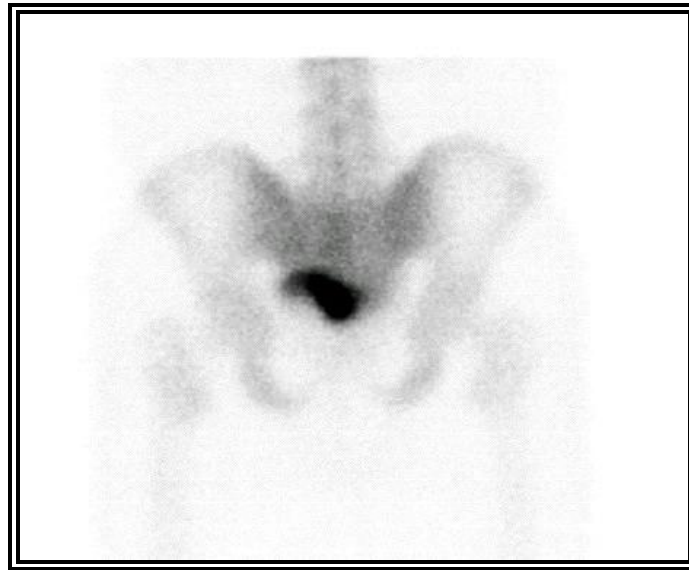


Figure 23 : Squelette du bassin en face postérieure objectivant une fixation extra osseuse de ^{99m}Tc -HMDP dans l'aire vésicale de même topographie que la tumeur décrite à la TDM.

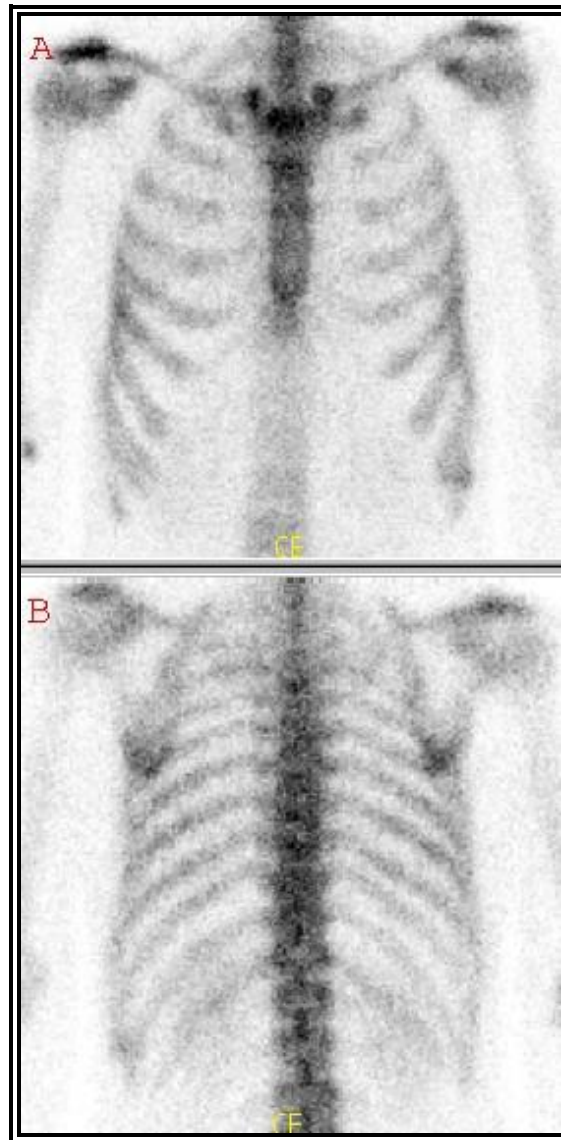


Figure 24: Squelette du thorax en face antérieure (A) et postérieure (B): Aspect scintigraphique normal. Absence de fixation ectopique sur les métastases pulmonaires.

Hypothétique :

S'agit-il d'une captation du traceur par extraction à partir des vaisseaux nourriciers de la tumeur, ou alors d'une adsorption de ce dernier, après son élimination rénale, par contact direct dans la lumière vésicale avec la surface tumorale calcifiée ?

2. Méthodologie de l'exploration :

Le patient a été reconvoqué plusieurs jours après le premier examen scintigraphique.

On a procédé à l'injection d'une dose traceuse du ^{99m}Tc en intravésical après mise en place d'une sonde de type foley.

Deux heures plus tard et après miction complète (la sonde urinaire étant toujours en place pour réduire la contribution d'un résidu post-mictionnel), deux acquisitions statiques en face antérieure et postérieure ont été réalisées.

3. Résultat :

A partir des deux acquisitions statiques en face antérieure et postérieure une fixation intense du processus tumoral, de même forme polylobée que celle précédemment décrite a été notée (figure 25).

Les tumeurs urothéliales calcifiées fixent le ^{99m}Tc -HMDP excrété par les reins par contact direct dans la lumière vésicale. Il s'agit en effet d'une adsorption chimique du radiotraceur sur la surface calcifiée et non pas d'une captation de ce dernier à partir des vaisseaux nourriciers de la tumeur.



Figure 25 : Acquisition en face antérieure 2 heures après injection de ^{99m}Tc -HMDP dans la lumière vésicale montrant une fixation intense du traceur sur la tumeur.

II. Partie analytique :

Pour la revue de la littérature, la méthode a consisté en une recherche sur les écrits en langue française et anglaise à partir de la base de données Medline via Pubmed. Le choix des mots clés utilisés pour la recherche informatique s'est fait selon la terminologie MeSH (Medical SubHeadings). Les mots clés suivants ont été utilisés de façon croisés : fixation, carcinome urothélial, scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc biphosphonate.

Une recherche sur les bases de données « science direct », « wiley interscience[®] » ainsi que sur les bases de données et les annales de l' « American Journal of Roentgenology » et du « Clinical Nuclear Medicine » et du « The Journal of Nuclear Medicine ».

Chapitre 4 :

Discussion

La compréhension des mécanismes de fixation des biphosphonates sur la tumeur vésicale passe tout d'abord par une compréhension approfondie de la pharmacologie de ce type de traceurs, par la parfaite connaissance des mécanismes de calcifications tumorales et par la connaissance de l'histologie des cellules urothéliales ainsi que les mécanismes de carcinogénèse.

La compréhension de ces mécanismes permettrait de confirmer ou d'infirmier l'hypothèse débattue dans notre travail.

Cette fixation, figure toujours emblématique de la scintigraphie osseuse, nécessite une approche empirique et rigoureuse afin d'en comprendre les mécanismes.

I. Lecture analytique dans la littérature :

La découverte d'une fixation scintigraphique du ^{99m}Tc biphosphonaté sur un carcinome transitionnel est rarissime, cinq observations seulement sont retrouvées dans la littérature tous les écrits ont été rapportés en anglais.

Notre cas est le premier cas marocain rapporté d'une fixation scintigraphique sur un carcinome urothélial.

Le cas qui présente plusieurs similitudes avec le cas de notre patient est celui rapporté par MITSURU TANIGUCHI et AL [103] colligé au département de radiologie du centre universitaire médical de Kanazawa au Japon.

En effet, TANIGUCHI et AL. ont rapporté le cas d'un carcinome urothélial incrusté de dépôts calciques en surface. La découverte d'une fixation du ^{99m}Tc -HMDP sur la tumeur vésicale s'est faite lors de l'établissement du bilan d'extension.

Dans ce cas, l'éventuelle existence d'un diverticule vésical (son absence n'avait été titrée qu'à posteriori) a conduit l'équipe à réaliser des acquisitions scintigraphiques tardives (8h).

Le mécanisme suggéré de cette fixation était celui de l'adsorption chimique du traceur sur les précipitations du calcium urinaire incrustées en surface. Ceci dans une ambiance plutôt alcaline puisque le pH urinaire était de 8.0.

TANIGUCHI et AL. ont proposé également la réalisation d'une étude dynamique de l'activité vésicale au tout début de l'examen et avant son remplissage, ou alors l'injection rétrograde du ^{99m}Tc -HMDP en intra-vésicale, sans injection intraveineuse, chose que nous avons fait au cours de notre travail.

Le mécanisme proposé par MORENO et AL. [104] était l'éventuelle existence d'une liaison entre le ^{99m}Tc -MDP et des récepteurs tissulaires ou encore l'existence d'une hypervascularisation. Ceci a été appuyé par la fixation du ^{67}Ga -citrate sur le site tumoral. Aucune calcification n'a été notée dans ce cas, même histologiquement.

ROHERN et AL. [105] ont présenté le cas d'un patient avec un carcinome urothélial calcifié. Les principaux diagnostics différentiels ont été la possible présence d'un diverticule ou une possible fixation sur un calcul

vésical. Il avait cependant conclu, vu le degré de fixation par rapport aux urines, qu'il s'agissait bel et bien d'une masse tissulaire calcifiée.

La particularité de ce cas est l'association de calcifications avec une tumeur de bas grade.

ROTH et AL. [106] et KAIDA et AL. [107] ont rapporté respectivement la présence d'une métaplasie osseuse et des calcifications au niveau des localisations secondaires (ganglions lymphatiques métastatiques). Aucun mécanisme de fixation n'a été proposé.

KAIDA et AL. par contre ont suggéré l'existence d'un échange ionique sur la surface cristalline des aires calcifiées.

Un autre cas rapporté par BRIGGS et WEGENER [108] d'un ganglion lymphatique métastatique visualisé par ^{85}Sr -chlorure. Une métaplasie osseuse a été retrouvée histologiquement.

Un cas de fixation sur « studer pouch » plastie vésicale réalisée après cystectomie radicale pour un carcinome urothélial rapporté par YU-YU LU et AL. été due à une simple accumulation du traceur dans la néo-vessie [109].

Un tableau récapitulatif des différents cas rapportés est représenté ci-dessous.

Tableau 11 : Les différents cas de fixation du ^{99m}Tc -biphosphonate sur des carcinomes urothéliaux.

Critères \ Cas	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Notre cas
Auteur	Taniguchi et al.	Rohren et al.	Roth et al.	Moreno et al.	Kaida et al.	
Année	1997	2001	1988	1991	2004	2008
Nombre de cas	1	1	1	1	1	1
Age du patient	49	68	68	50	70	48
Sexe du patient	F	M	M	F	M	M
Clinique	Hématurie abondante et indolore	Carcinome prostatique révélateur	Hématurie abondante	lombalgie	-	Hématurie totale
Présence radiologique des calcifications	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Morphologie de la tumeur	sessile	Exophytique	-	-	-	papillaire
Type histologique	carcinome urothélial	carcinome urothélial	Carcinome urothélial récurrent	carcinome urothélial	carcinome urothélial	carcinome urothélial
Grade	3	Bas	3	Peu différencié	-	3
Site de la tumeur	Vessie	Vessie	Uretère	Rein ectopique pelvien	Uretère	Vessie
Type du traceur	^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc -HMDP	^{99m}Tc -HMDP
Présence de calcification ou métaplasie osseuse	Calcifications ponctuéées et curvilignes en surface	Tumeur calcifiée	Métaplasie osseuse au niveau d'un ganglion supra-claviculaire	Non	Calcification des ganglions métastatiques	Calcifications en surface
Localisations secondaires	Non	Métastase osseuse probable au niveau de la tête fémorale droite	Ganglion supra-claviculaire gauche	Non	Ganglions de l'artère iliaque commune et à l'extérieur du muscle psoas-iliaque et la région cervicale gauche	Métastases pulmonaires
pH urinaire	8.0	-	-	-	-	-
Culture	stérile	-	-	stérile	-	stérile
Calcémie	-	-	-	Normale	-	Normale

II. Point de vue statistique :

Le cancer de vessie revêt un intérêt épidémiologique puisqu'il occuperait le 11^{ème} rang des causes de cancer dans le monde [4]. Le sexe ratio est de 5.

La diversité anatomo-clinique du carcinome urothélial n'est égalée que par la grande diversité anatomo-pathologique.

Les calcifications des tumeurs de vessie sont notées dans 15% des pièces opératoires [9,39].

Elles ne sont notées cependant sur les coupes tomодensitométriques que dans 8% des cas et que dans 0,5% à 7% en radiologie standard [9,39].

Le recours à la scintigraphie osseuse pour établir un bilan d'extension d'un carcinome urothélial est d'usage courant. Cela est dû au fait que l'os est le 3^{ème} site de métastases de cancer de vessie (27 %) [7].

III. Point de vue histologie et anatomie pathologique:

L'urothélium qui tapisse la paroi vésicale possède la qualité essentielle d'être imperméable, de ne pas laisser normalement filtrer l'urine et de réaliser une barrière hémato-tissulaire [110]. Les cellules superficielles de l'urothélium sont reliées entre elles par des jonctions étroites. Ces dernières sont les garantes de barrière à l'égard de petites molécules telles que le sodium et l'urée, ainsi qu'à l'égard de l'eau en comparaison au degré de pénétration de ces mêmes molécules au niveau d'un revêtement urothélial tumoral [111].

L'effraction de cette barrière serait derrière la présence de calcifications dans certains processus pathologiques telle que la cystite incrustée.

La localisation la plus commune des calcifications sur l'épithélium tumoral est l'incrustation des sels de calcium en surface [112].

Cela se produit dans des zones non nécrotiques et reflète une interaction du pH local et un taux de calcium normal dans les urines où baigne la tumeur vésicale [112].

De nombreux facteurs jouent un rôle dans la localisation du ^{99m}Tc-biphosphonate au niveau tumoral. Cependant la découverte histologique du calcium est celle corrélée le plus à une avidité importante du traceur [113].

Une étude menée par YAND SHUN FANG et AL. [114] sur la capacité des cellules tumorales (cancer de vessie entre autres) à fixer le ^{99m}Tc-MDP avait conclu au fait que de nombreuses tumeurs pouvaient en effet fixer le ^{99m}Tc-MDP à condition d'avoir un détecteur à haute sensibilité, une taille tumorale ≥ 5 cm, ou une prolifération tumorale près du thorax ou en surface.

IV. Point de vue imagerie:

Dans une série scannographique menée par MOON WK. et AL. [115] qui comprenait 132 patients portants des tumeurs de vessie. Les calcifications notées sur les tumeurs à cellules transitionnelles ont été découvertes chez 6 patients. Dans les 6 cas, les calcifications ont été localisées en surface.

Le scanner a permis en effet, dans notre cas, de diagnostiquer tout d'abord la tumeur siégeant au niveau de la vessie, mais aussi de noter la présence de calcifications en surface.

Il a permis aussi d'éliminer la présence d'un diverticule (principal diagnostic différentiel dans le cas proposé par TANIGUCHI et AL.) qui serait derrière la présence d'une fixation vésicale plus intense que l'ambiance urinaire.

La fixation du ^{99m}Tc -HMDP sur la tumeur vésicale a la même morphologie que celle décrite par TDM. Cela indique l'omniprésence de calcifications en surface.

L'intensité de fixation du ^{99m}Tc -biphosphonate est étroitement liée à l'évidence radiologique des calcifications [80].

La fixation pulmonaire du ^{99m}Tc -biphosphonate a été rapportée dans de nombreux écrits. Le mécanisme de cette fixation serait vraisemblablement une adsorption chimique sur les cristaux d'hydroxyapatite [116].

Sur les clichés post-mictionnels de l'UIV, des densités peuvent être observées sur la surface d'une tumeur de vessie, cela est dû à un piégeage du produit de contraste au niveau des replis tumoraux. [39]. Par similitude, un tel mécanisme peut être proposé dans notre cas.

V. Point de vue biochimie :

Il existe une analogie de structure entre l'hydroxyapatite et les BPs. Ils contiennent des molécules de phosphate leur donnant un pouvoir de chélation pour les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Pb^{2+} [68]. Il se fait alors un échange de molécules de phosphates entre les cristaux d'hydroxyapatite et les BPs. Cela fait des biphosphonates des molécules avides à l'hydroxyapatite.

Cette avidité est soutenue par l'observation de fixations de biphosphonates sur des calculs vésicaux et urétéraux malgré leur caractère inerte [117,118].

Une expérience originale rapportée par BOUYOUCHEF S. E. et AL. a été réalisée sur des œufs avec et sans coquille (assemblage cristallin constitué de carbonate de calcium fixé sur une charpente protéique), immergés dans différentes solutions contenant les radiopharmaceutiques indiqués afin d'étudier les fixations in vitro. Les résultats montrent une captation exclusive et indiscutable, observée seulement in vitro, des BPs technétiés par la coquille d'œuf, confirmant ainsi leur réelle affinité pour les cristaux de carbonate de calcium [119].

La concentration du ^{99m}Tc -biphosphonate est proportionnelle à la teneur en calcium. Cela fait de l'os (14 à 24 % Ca^{2+}) [120] un siège électif de fixation. Une corrélation similaire entre le calcium et la rétention des biphosphonates a été décrite dans les sites de fixations anormaux [80].

L'évidence scientifique indique que les biphosphonates agissent comme des ligands qui s'adsorbent sur le calcium tissulaire, localisant ainsi le ^{99m}Tc au niveau de la phase minérale sans interaction significative avec les substrats organiques [121].

La nature des dépôts calciques joue un rôle tout aussi important que la concentration dans la détermination du degré d'avidité au ^{99m}Tc -biphosphonate. En effet, les sites rapidement calcifiés sont les plus fréquemment «purs» et présentent plus d'avidité vis-à-vis du ^{99m}Tc -biphosphonate.

VI. Point de vue pharmacologie :

La pharmacologie par contre donne appui à la théorie vasculaire ceci est du au fait que le traceur est amené par voie sanguine, la vascularisation joue un rôle important dans l'intensité de la fixation, de même que la perméabilité capillaire [59].

Le carcinome urothélial obéit à ces deux règles. L'angiogenèse anarchique et l'augmentation de la perméabilité des « néo-vaisseaux » laisserait prétendre que la fixation vésicale en cause est due à l'échappement du traceur à travers les parois des vaisseaux tumoraux et au haut débit vasculaire ainsi qu'aux multiples « shunts » qui caractérisent ce type de vascularisation.

Or l'absence de la fixation des biphosphonates technétiés sur les métastases pulmonaires pour lesquelles la seule voie « d'abord » est vasculaire infirmerait la théorie vasculaire. Bien que la scintigraphie osseuse aux biphosphonates soit relativement spécifique dans la détection des cas de calcifications et d'ossification pulmonaire [122].

Pour départager les deux théories, il a fallu alors vérifier l'interaction de l'excédent du traceur injecté, éliminé par voie urinaire, après filtration rénale, avec la tumeur siégeant au sein de la vessie.

Une sonde urinaire a été mise en place via laquelle une dose traceuse de ^{99m}Tc -HMDP a été injectée.

L'examen est réalisé plusieurs jours après la première scintigraphie.

La vessie est couramment visualisée sur la scintigraphie osseuse par le traceur excrété par les reins dans les urines. Dans notre cas, La tumeur urothéliale calcifiée fixe le ^{99m}Tc -HMDP excrété par les reins par contact direct dans la lumière vésicale. L'élimination de la composante vasculaire nous a permis d'affirmer qu'il s'agit en effet d'une adsorption chimique du radiotraceur sur la surface calcifiée et non pas d'une captation de ce dernier à partir des vaisseaux nourriciers de la tumeur.

VII. Corrélation pronostique :

L'association des calcifications à des carcinomes urothéliaux et souvent corollaire d'un haut grade de malignité [34].

Leur détection scintigraphique aurait donc un apport pronostique important et permettrait de mieux approcher l'évolution des carcinomes urothéliaux.

VIII. Corrélation diagnostique :

La présence de calcifications est corrélée principalement à des types particuliers de tumeurs de vessie. La scintigraphie pourrait d'ores et déjà annoncer des hypothèses diagnostiques sur la nature tumorale en détectant ces calcifications.

Elle orienterait l'attitude thérapeutique, puisque certaines tumeurs seraient difficiles à réséquer du fait de la présence de calcifications ou d'une métaplasie osseuse associée, et nécessiteraient un éventuel geste de lithotritie préalable [123].

Dans d'autres localisations (cas du rein ectopique de MORENO et AL.) l'apport de la scintigraphie a été décisif dans le dépistage de la tumeur rénale. Ceci a été rapporté aussi dans une série de 119 cas rapporté par FRANK VIERAS et CHARLES M. BOYD [124].

IX. Aléas du travail :

L'absence d'une confirmation histologique des métastases pulmonaires.

L'absence d'une étude vasculaire de la tumeur (angioscintigraphie).

L'utilisation d'une sonde urinaire ne garantit pas l'absence d'un résidu post mictionnel.

X. Propositions:

La réalisation d'une TEMP-TDM (SPECT-CT) devrait permettre une meilleure investigation et de la vessie et de la tumeur en son sein elle permettrait ainsi de déterminer avec précision le situs des calcifications avec une fixation en couronne du traceur biphosphonaté.

L'utilisation d'un traceur autre que les biphosphonates technétiés pourrait aider à mieux comprendre le mécanisme de la fixation vésicale.

Conclusion

Bien qu'à l'échelle cellulaire les mécanismes d'incrustation calcique et la fixation des radiopharmaceutiques sont loin d'être élucidés, la littérature médicale continue à offrir des exemples, aussi fascinants les uns que les autres, sur des sites inhabituels.

Les mécanismes proposés de fixations extra-squelettiques restent souvent théoriques.

La diversité morphologique du carcinome urothélial, dont nous en avons présenté un exemple, requiert une lecture avertie de ses aspects anatomopathologiques, radiologiques et scintigraphiques.

La présence de la tumeur primitive et de ses métastases pulmonaires dans des environnements différents nous a permis d'élucider le mécanisme de fixation des biphosphonates sur les tumeurs urothéliales calcifiées.

En effet, Le traceur radiopharmaceutique excrété par les reins interagit avec la surface calcifiée du carcinome urothélial en se fixant par contact direct. Il s'agit d'une adsorption chimique des biphosphonates, HMDP, dans notre cas, marqués au ^{99m}Tc .

L'observation de fixation extra-osseuse n'est pas qu'un simple artéfact. Ici, une signification pronostique péjorative devrait lui être attribuée au même titre que la découverte de calcifications sur les examens morphologiques.

Cependant cette corrélation pronostique rapportée et une meilleure compréhension des mécanismes de fixations des traceurs de la scintigraphie osseuse impose des investigations à l'échelon cellulaire et moléculaire pour mieux approcher cette fixation et, d'en valider l'intérêt pronostique.

perspectives

La scintigraphie utilisant les radiopharmaceutiques au technétium-99^m est porteuse de grands espoirs en médecine plus spécialement en oncologie.

Cependant, les performances de la scintigraphie n'ont pas, jusqu'à présent, été exploitées au maximum par manque de spécificité des produits utilisés. La recherche de cette spécificité passe aujourd'hui par le "screening" (essais systématiques non sélectifs) empirique in vivo de nouvelles molécules synthétisées. Ce "screening" est rendu indispensable en l'absence de facteurs prédictifs fiables.

La mise en évidence du coefficient d'adsorption membranaire estimé in vitro par ultracentrifugation des molécules à travers une membrane tristratifiée "Polaire/Apolaire/Polaire" (substrat rigide de polyester recouvert de deux couches de gels ioniques maquette proche de la membrane cytoplasmique) a permis une nouvelle approche en matière de conception de nouveaux radiopharmaceutiques. Ce facteur, introduit pour la première fois dans le modèle pharmacocinétique classique (fondé sur la diffusion passive de molécules libres lipophiles à travers la paroi vasculaire), fait augmenter le pouvoir explicatif (coefficient de détermination ajusté) de ce modèle de façon radicale.

Des efforts de recherche se font dans le but de trouver de nouvelles techniques de marquage par le technétium d'autres progrès se font aussi dans les techniques de nanomédecine.

Ce qui permettrait dans l'avenir de mieux expliquer les phénomènes qui se passent à l'échelon cellulaire.

Résumés

Résumé

La scintigraphie osseuse est un examen très sensible couramment sollicité en urologie à la recherche de localisations secondaires.

Lors d'un tel examen, malgré le tropisme osseux sélectif des biphosphonates, l'observation de fixation extra-squelettique n'est pas exceptionnelle.

Nous rapportons dans ce travail le cas d'un homme de 48 ans admis pour hématurie totale.

L'exploration échographique avait mis en évidence une masse vésicale de contours irréguliers hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur.

À la cystoscopie, la tumeur avait une allure papillaire avec des zones de calcifications en surface.

Cette masse correspondait, au scanner, à un processus tumoral bourgeonnant du plancher vésical avec extension aux parois postérieure et latérale gauche.

L'examen histopathologique a permis de poser le diagnostic définitif d'un carcinome urothélial grade 3 avec de multiples zones de calcifications et de nécrose.

Le scanner thoracique a objectivé de nombreux nodules pulmonaires bilatéraux évocateurs de localisations secondaires.

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP réalisée dans le cadre du bilan d'extension a permis, outre la découverte de deux foyers fémoraux gauche

d'allure métastatique, la mise en évidence d'une fixation vésicale de biphosphonates de même topographie que la tumeur sus-décrite.

Aucune fixation pathologique du même traceur n'a été notée sur les localisations pulmonaires.

Le comportement différent de la tumeur primitive vésicale et de ses métastases pulmonaires vis-à-vis des biphosphonates marqués a suscité des interrogations quant au mécanisme de la fixation de ce traceur sur les tumeurs urothéliales.

Une dose traceuse de ^{99m}Tc -HMDP a alors été injectée en intraluminal après mise en place d'une sonde vésicale. La visualisation d'une fixation tumorale a permis de montrer qu'il s'agit d'une adsorption chimique par contact direct du traceur sur les concrétions calciques situées sur la surface du carcinome urothélial.

Mots clés : scintigraphie osseuse/ ^{99m}Tc -HMDP/ fixation extra-osseuse/ mécanisme/ carcinome urothélial/ vessie.

Abstract

Bone scintigraphy is a very sensitive examination commonly used in urology to search secondary skeletal locations.

In such analysis, despite the selective bone tropism of biphosphonates, the observation of extra-skeletal fixation is not unusual.

We report, in this work, a case of a 48 year-old man presenting with total hematuria.

Ultrasonography of the bladder revealed the presence of a hyperechogenic mass with irregular contours and posterior acoustic shadow.

On cystoscopy, the tumor had a papillary appearance with calcifications areas on surface.

This mass corresponded, on scan-CT, to a budding tumor of the bladder floor with extension to the posterior and the lateral left walls.

Histopathological examination established the definitive diagnosis of a grade 3 urothelial carcinoma, with multiple areas of calcification and necrosis.

Thoracic-CT objected many bilateral lung nodules suggestive of secondary locations.

^{99m}Tc -HMDP bone scintigraphy performed for the local staging demonstrated, in addition to two left femoral sites looking metastatic, a bladder diphosphonate uptake, with the same topography as the tumor described above.

No pathological uptake of the tracer was found on lung locations.

The different behavior of the primitive bladder tumor and its lung metastases with marked disphosphonates has raised questions about the mechanism of this tracer fixing on urothelial tumors.

Bladder probing was performed and then a tracer dose of ^{99m}Tc-HMDP was injected on intraluminal. Tumoral uptake permitted us to affirm that it was chemisorption of the tracer on calcium concretions located on the surface of the urothelial tumor.

Key words: Bone scintigraphy/ ^{99m}Tc-HMDP/ Soft-tissu uptake/ Mechanism/ Transitional cell carcinoma / Bladder.

ملخص

التصوير الومضاني اختبار بالغ الحساسية عادة ما يستعان به في طب الجهاز البولي للبحث عن المواقع الثانوية للأورام .

في مثل هذه الاختبارات و رغم التوجه العظمي الانتقائي لثنائي الفوسفونات فان مشاهدة تثبيت خارج العظم ليست باستثنائية .

نقدم من خلال هذا العمل حالة رجل في الثامنة و الأربعين من العمر يشكو بيلة دموية .

بينت الكتابة الصدوية وجود كتلة غير منتظمة الحفاف داخل المثانة تعكس بشدة الموجات الفوق صوتية مع وجود مخروطات ظل خلفية.

كشف تنظير المثانة على أن هيئة الورم حليمية مع وجود مناطق تكلس على سطحه .

أظهر المقطعي المحوسب على أن الكتلة عبارة عن تشكل ورمي متبرعم على أرضية المثانة مع امتداده إلى الجدارين الخلفي و الوحشي الأيسر .

تمكن التشريح الهيستولوجي من وضع التشخيص النهائي لسرطان الظهارة البولية من الدرجة الثالثة مع وجود العديد من مناطق التكلس و التخر.

ابرز المقطعي المحوسب الصدري وجود العديد من العقيدات الرئوية الثنائية الجانب توحى على أنها نقيلية .

تمكن التصوير الومضاني العظمي بالتكنيتيوم ^{99m}Tc هيدروكسي — مثيلين ثنائي الفوسفونات المنجز في إطار تقييم انتشار الورم من الكشف بالإضافة إلى وجود موقعين على عظم الفخذ الأيسر ذوا هيئة نقيلية عن وجود تثبيت لثنائي الفوسفونات على مستوى المثانة بنفس موقع الورم المشار إليه سابقا.

لا يوجد أي تثبيت لنفس القائف على المواقع الرئوية.

التعامل المختلف للورم الأولي للمثانة و نقيلياته تجاه ثنائي الفوسفونات المعلم طرح تساؤلات حول آلية تثبيت هذا القائف على أورام الظهارة البولية.

تم إذن حقن جرعة قانفة داخل اللمعة بعد وضع مسبار مثاني. مشاهدة

تثبيت على الورم مكننا من التبيين على أن التثبيت ناتج عن امتزاز كيميائي للقائف على التكلسات المتموقعة على سطح ورم الظهارة البولية .

الكلمات الأساسية : التصوير الومضاني العظمي / التكتينيوم ^{99m}Tc هيدروكسي مثيلين ثنائي الفوسفونات/ تثبيت خارج العظم /آلية/ الظهارة البولية /المثانة.

Annexes

Tableau1 : Facteurs de risque des tumeurs de vessie d'après [125].

Agent en cause	Effet carcinologique	Carcinogène ou mécanisme de la carcinogenèse	Implication documentée
Tabac	Potentialisation	Exposition aux amines aromatiques et autres carcinogènes	Oui
Exposition professionnelle : Fabrication d'amines aromatiques Industrie des colorants Industrie du caoutchouc Peinture Industrie du cuir Industrie de l'aluminium Conducteur d'engins	Potentialisation	Expositions aux amines aromatiques et autres carcinogènes chimiques Diesel et faible hydratation	Oui
Prise de boissons	Prévention	Dilution des carcinogènes et augmentation de la fréquence des mictions	Peut-être
Eau chlorée et arsenic	Potentialisation	Action carcinogène directe	Oui
Café	Potentialisation	Métabolites carcinogènes dans l'urine	Controversé
Edulcorants	Potentialisation	Non connu chez l'homme	Inadéquate
Régime : Fruits, légumes, fibres, vitamines et antioxydants	Prévention	Antioxydants et autres propriétés des vitamines ou minéraux	Peut-être
Infections urinaires chroniques : Schistosomiase (haemtobium), Cystite, lithiases	Potentialisation	Inflammation chronique et altération métabolique	Oui
Médicaments : Phénacétine Cyclophosphamide phénobarbital	Potentialisation Potentialisation Potentialisation		Oui Oui Peut-être
Cancer de vessie familial	Potentialisation	Prédisposition génétique	Peut-être
Polymorphisme des gènes impliqués dans la détoxification des amines aromatiques : Délétion de NAT2 Délétion de GSTM1	Potentialisation Prévention	Augmentation de la production de métabolites carcinogènes	Peut-être

Tableau 2 : Risque de progression et de décès spécifique suivant le stade et le grade des tumeurs vésicales superficielles (d'après le CCAFU).

Risques évolutifs	Tumeur vésicale	Risque de progression à 5 ans (%)	Risque de décès par tumeur à 10 ans (%)
Groupe 1 Risque faible	pTa G1 unique pTaG1-G2 non récidivant à 3mois	7,1	4,3
Groupe 2 Risque intermédiaire	pTaG2 multifocal pTa multirécidivant pT1G2 unifocal	17,4	12,8
Groupe3 Risque élevé	pTaG3-pT1G3 pTis diffus pT1 multifocal pT1 récidivant à 6mois	41,6	36,1

Tableau3 : Classification TNM d'après [126].

Classification TNM				
Catégorie T	T0	Pas de tumeur décelable		
	Tis pTis	Carcinome in situ		
	Ta	Carcinome de type papillaire non invasif		
	pTa	Tumeur papillaire, confinée à l'épithélium (muqueuse) respectant la lamina propria		
	T1	Masse mobile à l'examen bimanuel		
	pT1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous épithélial et la lamina propria		
	T2	Induration de la paroi vésicale restant mobile à l'examen bimanuel		
	pT2	pT2 a	Tumeur envahissant le muscle superficiel (1/2 interne)	
		pT2 b	Tumeur envahissant le muscle profond (1/2 externe)	
	T3	Induration ou masse nodulaire mobile palpée dans la paroi vésicale qui persiste après résection transurétrale de la portion exophytique		
	pT3	pT3 a	Tumeur envahissant la totalité du muscle et invasion microscopique de la graisse périvésicale	
		pT3 b	Tumeur envahissant la totalité du muscle et invasion macroscopique de la graisse périvésicale	
	T4	Tumeur fixée ou envahissant les structures voisines		
	pT4	pT4 a	Tumeur envahissant un organe de voisinage	
pT4 b		Tumeur fixée à la paroi pelvienne et/ou infiltrant la paroi abdominale		
Catégorie N	N0	N1	N2	N3
	Pas de ganglion atteint	Un seul ganglion homolatéral < 2cm	Adénopathie unique > 2cm < 5cm ou adénopathies multiples <5cm	Adénopathie > 5cm
Catégorie M	M0	Pas de métastases à distance		
	M1	Métastases à distance sauf utérus, vagin, prostate		

p = Confirmation histopathologique

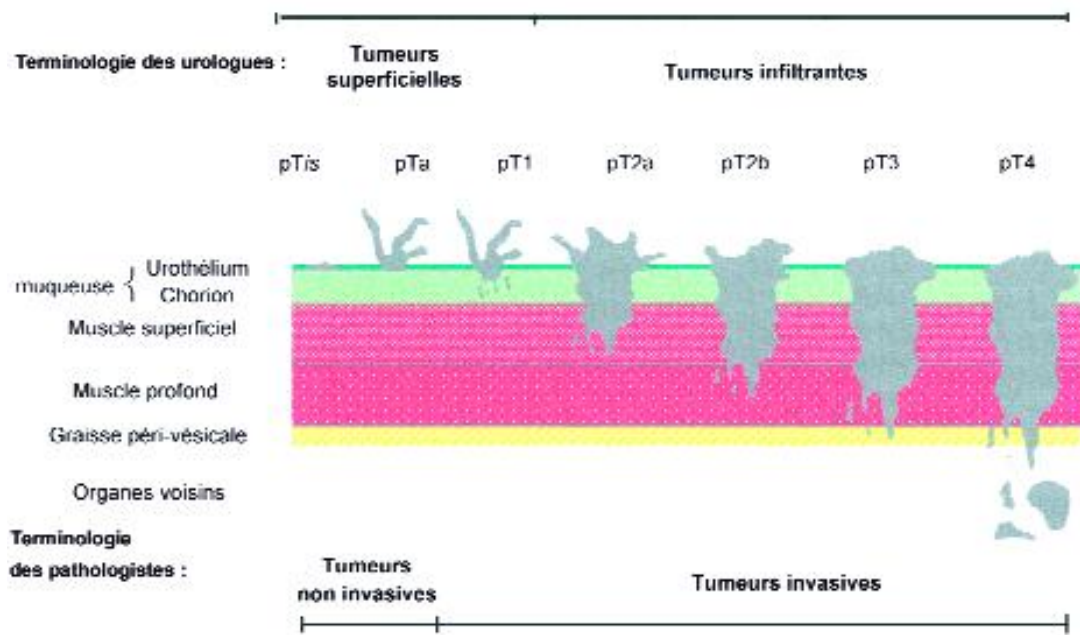


Figure 5: Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (UICC 1997) d'après [127].

Tableau 4 : Classification en grade OMS 1973 (d'après CCAFU)

Gx	Impossible à établir
G1	Bien différencié
G2	Moyennement différencié
G3-4	Peu différencié/ indifférencié

Tableau 5 : Comparaison des classifications OMS 1973 et 2004 (d'après le CCAFU)

OMS 1973	Papillome	Carcinome G1	Carcinome G2	Carcinome G3
OMS 2004		LMP* ou carcinome papillaire de bas grade	Carcinome papillaire de bas grade ou carcinome papillaire de haut grade	Carcinome papillaire de haut grade

*Low Malignant Potential: faible potentiel de malignité

Tableau 6 : Pharmacocinétique et activité thérapeutique des biphosphonates_d'après [63]

Biphosphonate	Voie d'administration	Biodis-ponibilité(%)	Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques (%)	Pourcentage de fixation sur l'os dans les 24 h (%)	Métabo-lisation	Demi-vie sanguine (h)	Demi-vie osseuse	Puissance thérapeutique
Médronate	Intraveineuse	100	?	30	Non	1	Très longue, de quelques semaines à plusieurs mois	NA*
Oxidronate	Intraveineuse	100	?	36		1		NA*
Etidronate	Per os/Intraveineuse	3,5/100	?	20		6/1		1
Clodronate	Per os	2	<10	20		2		10
Tiludronate	Per os	6	91	50		2		10
Pamidronate	Intraveineuse	100	54	60		0,5		100
Alendronate	Per os	0,7	78	50		2		500
Risedronate	Per os	0,6	24	50		2		5000
Ibandronate	Intraveineuse	100	99	40		14		5000
Zoledronate	Intraveineuse	100	56	60		2		10 000

* non applicable.

Références

Dernière vérification des URL et liens Internet faite le 21/01/2009

- [1]. **HAFID BELHADJ-TAHAR et AL.**
Conceptualisation of diagnostic agents:
« *From empirical in vivo screening to rational in vitro predictive parameters* »
ATLA 28, 303-314, March/April 2000
- [2]. **P.O. KOTZKI**
In « *La médecine nucléaire* » Eyrolles, 2001.
- [3]. **D. CORADIN**
In « *Initiation au traitement de l'image en médecine nucléaire ISOTOP* » Edition Hermès, 2002.
- [4]. **DM PARKIN, FI BRAY , SS. DEVESA**
Cancer burden in the year 2000 « *The global picture* »
Eur J Cancer. 2001; 37(Suppl 8):4-66.
- [5]. **CC BORING, TS SQUIRES, T TONG, S. Montgomery**
Cancer statistics, 1994.
CA Cancer J Clin. 1994 Jan-Feb; 44(1): 7-26.
- [6]. **NATIONAL CANCER INSTITUTE**
<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/bladder>
- [7]. **RJ. BABAIAAN, DE JOHNSON, L. LLAMAS**
Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder.
Urology 16: 142–145, 1980.

- [8]. **C. ROY, G. SPITTLER, M. MOREL, D. JACQMIN**
Cancer de la vessie. «Apport de l'imagerie médicale».
Feuillets de Radiologie 1991; 31:1-8.
- [9]. **C. ROY, R. BEAUJEU, M. CAMPOS, Y LEBRAS.**
Pathologie tumorale de la vessie.
Editions Techniques EMC (Elsevier Masson, Paris), Radiodiagnostic Urologie-
Gynécologie 34-403-A-10, 1994: 16 p.
- [10]. **T. LEBRET**
Tumeurs vésicales.
EMC (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de
Médecine, 5-0610, 1999, 5 p.
- [11]. **JM. BRULÉ, C. ROY, JJ WENGER, M. BARTH, P. WARTER**
Affections tumorales de la vessie.
EMC (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic V, 34402 D10, 3-1988 : 20p.
- [12]. **WF. WHITMORE**
Management of urothelial tumors of the upper collecting system.
In :« *Skinner DG ed. Urological cancer* ».
Grune and Stratton. New York. 1983; pp 181-197.
- [13]. **D. CHOPIN, B. GATTEGNO**
Epidémiologie descriptive des tumeurs superficielles de la vessie.
Prog. Urol., 2001 ; 11 : 953-960

- [14]. **P. PISANI, F. BRAY, DM. PARKIN**
Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites
in the adult population.
Int J Cancer 2002; 97: 72-81
- [15]. **P. PISANI, DM. PARKIN, F. BRAY, J. FERLAY**
Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990.
Int J. Cancer, 83: 18-29. (1999)
- [16]. **S. BERNARDINI**
Facteurs de risque des tumeurs vésicales à l'exclusion des risques
Professionnels.
Prog. Urol.2003 13 pp 1209-1214
- [17]. **A. PITARD, P. BRENNAN, J. CLAVEL, E. GREISER, G. LOPEZ-
ABENTE, J. CHANG- CLAUDE**
Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men.
Cancer Causes Control. 2001; 12(6):551-6.
- [18]. **P. BERNAN, O. BOGILLOT, P. BOFFETA**
The contribution of cigarettes smoking to bladder in women.
Cancer causes control 2001; 12pp 411-417
- [19]. **C. COULANGE, D. ROSSI**
In : « *Epidémiologie et diagnostic des tumeurs de vessie* »
Rev Prat 1997 47 pp 369-373
- [20]. **AF. KANTOR, P. HARTGE, RN. HOOVER et AL.**
Urinary tract infection and risk of bladder cancer.
Am J Epidemiol 1984; 119:510–15.

- [21]. **A.S.C.O.**
<http://www.cancer.net/patient/Cancer+Types/Bladder+Cancer>
- [22]. **PATHOPIC**
Pathology « ImageDatabase »
<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/intro.htm>
- [23]. **B. GATTEGNO, D. CHOPIN**
Histoire naturelle des tumeurs superficielles de vessie.
Prog Urol 2001 ; 11(5) : 963-90.
- [24]. **P. RISCHMANN**
Recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie « *Tumeurs urothéliales* ».
Prog Urol, 1998. 8, Sup. 3 N° 5: p.25-50
- [25]. **C. COULANGE, J.L. DAVIN**
In : « *Urologie et cancer 2004* »
Jhon libbey Eurotext 2004 pp46
- [26]. **DL. LAMM**
Carcinoma in situ.
Urol Clin North Am 1992; 19:499-508
- [27]. **N. MUNRO, P. WHELAN**
Bladder cancer
Elsevier Ltd Renal and urology surgery 24:5 181-184 1 may 2006

- [28]. **S. KAUBISCH, BL. LUM, J. REESE ET AL.**
Stage T1 bladder cancer « *grade is the primary determinant for risk of muscle invasion*».
J Urol 1991; 146:28-31
- [29]. **J. IRANI, S. BERNARDINI, J-L. BONNAL, P. COLOBY et AL**
Recommandations onco-urologie
Progrès en Urologie (2004), 14, 2004 p 976-978.
- [30]. **K. KURTH, C. DENIS, M. DE PAUN**
The natural history and the progression of treated superficial bladder cancer
EORTC GU Group. Prog.Clin.Biol.Res. 1992; 378 pp 1-7.
- [31]. **M. ZERBIB, O. BOUCHOT**
Les traitements des tumeurs infiltrantes de vessie.
Prog Urol 2002 ; 12 : 735-1 1 78.
- [32]. **P. BASSI, GD. FERRANTE, N. PIAZZA ET AL**
Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer « *a retrospective study of a homogeneous patient cohort*».
J. Urol. 1999; 161: 1491–7.
- [33]. **L. CHENG, AL. WEAVER, BC. LEIBOVICH, et AL.**
Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy.
Cancer 2000; 88(10):2326-2332.
- [34]. **J.N. EBLE, R.H. YOUNG**
Stromal osseous metaplasia in carcinoma of the bladder.
J. Urol 1991; 145: 823-825

- [35]. **VIKAS KUNDRA , PAUL M. SILVERMAN**
Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Cancer of the Urinary Bladder.
AJR 2003; 180:1045-1054.
- [36]. **ANONYME**
http://www.ulyse.ubordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.102.b3/content/access.htm
- [37]. **C.E.A.**
In : Clefs n° 48 « *Les mécanismes mis en jeu au niveau cellulaire* »
http://www.cea.fr/recherche_fondamentale/toxicologie_radiologique_et_chimique
- [38]. **FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER**
In : « *Tumeurs des tissus mous - Groupe Sarcomes -Tumeurs avec cartilage, os ou calcifications* »
Tome II (2004) pp382.
- [39]. **S. MERRAN, C. ROY, J.F. chichE, A. Dana**
In : Alain Dana, « *Imagerie du bas appareil urinaire de l'adulte - Pathologie* ».
Edition Masson pp 123-124.
- [40]. **F. DANIEL, WORSLEY, C. BRIAN, LENTLE, ABASS ALAVI**
Uptake of Technetium-99m MDP in Primary Amyloidosis with a Review of the Mechanisms of Soft Tissue Localization of Bone Seeking Radiopharmaceuticals.
The Journal of Nuclear Medicine. Vol. 34 .No. 9 .September 1993.

- [41]. **CB. HUGGINS**
The formation of bone under the influence of epithelium of the urinary tract.
Arch Surg 1931; 22:377 - 408.
- [42]. **ER. WELCKER**
Experimentelle erzeugung heteropen knochens
Menschew. Zenzralbl F Chir 1950; 75:765 - 770.
- [43]. **F. MEGE-LECHEVALLIER, A. CHERASSE, S. RONZE, M. COLOMBEL, JY. SCOAZEC**
Carcinome urothélial de l'uretère avec métaplasie osseuse stroma.
Ann Pathol 2007; 27: 43-46.
- [44]. **K. YAMAGUCHI, N. KITAGAWA, T. KOTAKE, O. MATSUZAKI, K. NAGAO, H. ITO**
Primary localized amyloidosis of the ureter associated with osseous metaplasia.
Urol Int 1991; 47: 164-6.
- [45]. **A. BORDA, M. DECAUSSIN-PETRUCCI, N. BERGER**
Lésions bénignes diverses de la vessie et de la voie excréto-urinaire.
Ann Pathol 2004; 24: 18-30.
- [46]. **KH. Wlodarski, B. Kuzaka, P. Wlodarski**
Human urinary bladder-carcinoma cells are non-osteoinductive.
World J Urol 1996; 14 Suppl 1: S16-20.

- [47]. **T. LEBERT, V. MOLINIE**
In : « *Coulange C., Culine S. Cancer de la vessie - Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des tumeurs de vessie* ».
Edition Jhon Libbey Eurotext pp 20-22.
- [48]. **D. CHOPIN, D. CAPPELLEN, F. RADVANYI, B. GATTEGNO**
Bases fondamentales de la carcinogénèse urothéliale
Progrès en Urologie (2001), 11, N°5, 877-923.
- [49]. **WORLD CANCER RESEARCH FUND. AND AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH**
(1997) Food, nutrition and the prevention of cancer « *a global perspective*».
1759 R. St NW Washington, DC 20009: World,Cancer Research Fund;
American Institute for Cancer Research.
- [50]. **J. RIGAUD, R. TIGUERT, Y. FRADET, M. ZERBIB, O. BOUCHOT**
Partie B. Chapitre VI.
« *Marqueurs moléculaires du cancer infiltrant de la vessie* »
Prog Urol, 2002, 12, 5, 1057-1083
- [51]. **E. CHABANNES, S. BERNARDINI, H. WALLERAND, H. BITTARD**
L'angiogénèse dans les tumeurs vésicales: indicateur pronostique et cible thérapeutique.
Prog.Urol., 2001, 11(3), 417-427
- [52]. **C. JAYET, D. DEPERTHES, H.J. LEISINGER**
Angiogénèse et cancer de vessie « *marqueur tumoral à la mode ou nouvelle cible thérapeutique?* »
Ann.Urol.(Paris), 2002, 36(4), 258-263.

- [53]. **A. RAVAUD**
Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale
Progrès en Urologie (2007), 17 144-147
- [54]. **M.B. COHEN, T.L. GRIEBLING, C.A. AHAGHOTU, O.W. ROKHLIN, J.S. ROSS**
Cellular adhesion molecules in urologic malignancies.
Am.J.Clin.Pathol., 1997, 107(1), 56-63
- [55]. **P. RISCHMANN, J.C. BARON, J.L. BONNAL et AL.**
Tumeurs Urotheliales
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, Supp.2
- [56]. **K. LEBBAR, T. AMIL, A. AMEUR, SM. DRISSI, J. ELFENNI, H. OUKHEIRA, M. BENAMEUR**
PLACE DE L'IMAGERIE DANS LES TUMEURS DE VESSIE
Médecine du Maghreb 2001 n°86
- [57]. **J.L. DESCOTES, J. HUBERT, L. LEMAITRE**
Chapitre V « *Apport l'imagerie dans les tumeurs de vessie* »
Progrès en Urologie (2003), 13, 947-968
- [58]. **CHRISTIAN BECKERS**
La médecine nucléaire « *De la radioactivité à la naissance d'une spécialité* »
<http://www.uclouvain.be/md.html>
- [59]. **F. PAYCHA et B. RICHARD**
Exploration scintigraphique du squelette.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Radiodiagnostic –Squelette normal, 30-480- A-10, 2001, 37 p.

- [60]. **C.E.A.**
In : « *Dossier de presse : 50 ans du CEA-SHFJ, 10/04/2008* ».
[http://www.cea.fr/presse/liste_des_dossiers_de_presse/\(debut\)/10](http://www.cea.fr/presse/liste_des_dossiers_de_presse/(debut)/10)
- [61]. **S. ABI NAJM, P. LESCLOUS, T. LOMBARDI et AL**
Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates :
« *Mise au point* »
Médecine Buccale chirurgie buccale VOL. 14, N° 2008page 5
- [62]. **M. COMET, J. MAUBLANT**
Radiopharmaceutiques à tropisme osseux.
In : « *Comet M, Vidal M, editors. Radiopharmaceutiques – Chimie des radiotraceurs et applications biologiques* ».
Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble; 1998. p. 485–93.
- [63]. **F. PAYCHA, S. MAIA, N. AYACHI, M. GROSSIN ET AL**
Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuse ?
Retour sur les mécanismes de fixation des bisphosphonates- (^{99m}Tc).
Médecine Nucléaire 31 (2007) 356–365
- [64]. **P.M. BOONEKAMP, L.J. VAN DERWEE-PALS, M.M. VAN WIJKVAN LENNEP et AL**
Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix.
Bone Miner, 1986, 1, 27 39.
- [65]. **M. YOSHIDA, H. TOKUDA, A. ISHISAKI, Y. KANNO, A. HARADA, K. SHIMUZU, O. KOZAWA**
Tiludronate inhibits prostaglandin F2alpha-induced vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts.
Mol. Cell. Endocrinol, 2005, 236, 59-66.

- [66]. **P. MASARACHIA, M. WEINREB, R. BALENA, G.A. RODAN**
Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones.
Bone, 1996, 19, 281-290
- [67]. **D. STEPENSKY, L. KLEINBERG, A. HOFFMAN**
Bone as an effect compartment «*Models for uptake and release of drugs* »
Clin. Pharmacokinet, 2003, 42, 863-881.
- [68]. **L. WATT, P. HILL**
Effects of acute administration of ethane hydroxydiphosphonate (EHDP) on skeletal scintigraphy with technetium-99m methylene diphosphonic acid (Tc-MDP) in the rat.
Brit J Radiol 1981; 54: 592-6.
- [69]. **T. KRISHNAMURTHY, R.J. HUEBOTTER, M. TUBIS, W.H. BLAHD**
Pharmaco-kinetics of current skeletal-seeking radiopharmaceuticals
American journal of roentgenology vol126, issue 2, 293-301
- [70]. **P. RAVN, G. NEUGEBAUER, C. CHRISTIANSEN**
Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis.
Bone, 2002, 30, 320-324.
- [71]. **ANONYME**
In : « *Dossier du C.N.H.I.M.* »
Revue d'évaluation sur le médicament 1998, XIX, 5-6.

- [72]. **B. DELALOYE, A. DELALOYE-BISCHOF, R. DUDCZAK, K. KOPPENHAGEN ET AL**
Clinical comparison of ^{99m}Tc-HMDP and ^{99m}Tc-MDP
« *A multicenter study* ».
Eur J Nucl Med (1985) 11:182-185
- [73]. **A. GUILLEMART, A. LE PAPE, G. GALY, J.C.BESNARD**
Bone kinetics of calcium-45 and pyrophosphate labeled with technetium 96 «*an autoradiographic evaluation* ».
J Nucl Med 1990; 31:466-70
- [74]. **M. KAYE, S. SILVERTON, L. ROSENTHALL**
Technetium-99^m-pyrophosphate « *studies in vivo and in vitro* ».
J Nucl Med 1975; 16:40-5.
- [75]. **T. EINHORN, V.J. VIGORITA, A. AARON**
Localization of technetium-99^m methylene diphosphonate in bone using microautoradiography.
J Orthop Res 1986; 4:180-7.
- [76]. **S. TOEGEL, O. HOFFMANN, W. WADSAK, D. ETTLINGER, L.K. MIEN, K. WIESNER et AL**
Uptake of bone-seekers is solely associated with mineralization « *A study with ^{99m}Tc-MDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ¹⁸F-fluoride on osteoblasts* ».
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33:491-4.
- [77]. **I. LOUTFI, B.D. COLLIER, A.M. MOHAMMED**
Nonosseous abnormalities on bone scans.
J Nucl Med Technol 2003; 31:149-56.

- [78]. **F. MONTRAVERS, C. ROUSSEAU, K. KERROU, J.N. TALBOT**
Fixation extra-osseuse des traceurs utilisés en scintigraphie du squelette.
Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique
1994, vol. 18, no1, pp. 23-31.
- [79]. **S. AMICO, P. LUCAS, M.D. DIEBOLD ET AL**
Metastatic Calcification in the Thyroid Gland Demonstrated on Bone
Scan in a Patient with Primary Hyperparathyroidism
The Journal of Nuclear Medicine Vol. 27 No. 3 373-376 1986.
- [80]. **P. PELLER, V. HO, M. KRANSDORF**
Extraosseous Tc-99m MDP uptake « *A pathophysiologic approach* »
- [81]. **R.D. LOW, R.J. HICKS, L.B. ARKLES, G. GILL, W. ADAM**
Progressive soft tissue uptake of Tc-99m MDP reflecting metastatic
microcalcification.
Clin Nucl Med. 1992 Aug; 17(8):658-62.
- [82]. **DR. BRILL.**
Radionuclide imaging of non neoplastic soft tissue disorders.
Semin Nucl Med. 1981 Oct; 11(4):277-88.
- [83]. **D. CHOY, P. MURRAY, R. HOSCHL**
The Effect of Iron on the Biodistribution of Bone Scanning Agents in Humans'
Radiology 140:197-202, July 1981
- [84]. **E. IBIS, A.Z. KRASNOW, A.T. ISITMAN, G. AKANSEL,
G. ERBAY, B.D. COLLIER**
Liver uptake of technetium-99m-labeled phosphate compounds
« *An updated Gamut* »
Seminars in nuclear medicine 1992, vol. 22, n° 3 (45 ref.), pp. 202-205.

- [85]. S. JANSSEN, D.A. PIERS, M.H. VAN RIJSWIJK, S. MEIJER, E. MANDEMA**
Soft-tissue uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate and ^{99m}Tc-pyrophosphate in amyloidosis.
Eur J Nucl Med. 1990; 16(8-10):663-70.
- [86]. L. ACKERMAN, P. SHIRAZI, M. VAN DRUNEN**
Bladder Displaced by Stool-Distended Rectosigmoid Colon Presenting on Bone Scan as a Pelvic Soft Tissue Mass.
Clinical Nuclear Medicine. 22(10):733-734, October 1997.
- [87]. K.D. FARMER, L.R. GELLETT, G.C. VIVIAN, K. FRANKLIN**
Bladder diverticulum simulating a pelvic metastasis on a Tc-99m HDP bone scan.
Clin Nucl Med. 2001 Jan; 26(1):60-1.
- [88]. N.G. CAMPEAU, D.M. HOWARTH, D.A. COLLINS**
Prostatic calcifications detected on Tc-99m MDP bone scan mimicking bone metastasis.
Clin Nucl Med. 1996 Jan; 21(1):24-6.
- [89]. C.P. CHANG, C.H. TSAI, J.H. CHEN, M.H. SHEU, H.J. HSIEH W.G. CHANG, S.Q. LIAO, R.S. LIU**
Demonstration of large bladder diverticulum on bone scan.
Clin Nucl Med. 2005 Apr; 30(4):276-7.
- [90]. S. ILGAN, M. OZGUVEN, M.O. EMER, A.O KARACALIOGLU**
Massive inguinoscrotal herniation of the bladder with ureter « *incidenta demonstration on bone scan* ».
Ann Nucl Med. 2007 Aug; 21(6):371-3. Epub 2007 Aug 27.

- [91]. **LEE TA.3rd, SIDDIQUI AR.**
Urinary bladder herniation into the scrotum seen on bone imaging.
Clin Nucl Med. 1986 Jun; 11(6):435.
- [92]. **S. VIDAL-SICART, F. PONS, M. HUGUET, F.J. SETOAIN, R. HERRANZ**
Bladder herniation detected on a bone scan.
Clin Nucl Med. 1995 Oct; 20(10):949-50.
- [93]. **JR SLAVIN JD, D.W. SHOEMAKER, R.P. SPENCER**
Prolapse of the urinary bladder demonstrated on bone imaging.
Clin Nucl Med. 1988 Nov; 13(11):834.
- [94]. **A.I. RADIN, I.M. YOUSSEF, R.D. QUIMBO, R.W. PERONE, C. GUERRIERI, H.M. ABDEL-DAYEM**
Technetium-99m diphosphonate imaging of psammocarcinoma of probable ovarian origin « *case report and literature review* ».
Clin Nucl Med. 2005 Jun; 30(6):395-9.
- [95]. **R.A. BERES, N. PATEL, A.Z. KRASNOW, A.T. ISITMAN et AL.**
Concentration of Tc-99m MDP in ovarian carcinoma and its soft tissue metastases.
Clin Nucl Med. 1991 Aug; 16(8):550-2.
- [96]. **U. UYSAL, L. KOSTAKOĞLU, N. ELAHI, U. AYDINGÖZ, D. FIRAT, C.F. BEKDIK**
Can bone scintigraphy detect additional metastatic sites unrevealed by CT in patients with recurrent ovarian carcinoma?
Radiat Med. 1997 Jan-Feb; 15(1):55-8.

- [97]. **G. RUBINI, F. LAURIERO, D. RUBINI, A. D'ADDABBO**
Casual discovery of Tc-99m MDP uptake for melanoma metastasis in soft tissue.
Clin Nucl Med. 1994 Sep; 19(9):773-5.
- [98]. **D.G. ROHRER, B.R. WILLIAMSON, C.D. TEATES**
Calcified uterine leiomyoma simulating metastatic disease on bone scan.
South Med J. 1988 May; 81(5):651-2.
- [99]. **J. ARTUS, J. PASQUIER, J. VINOT**
Scintigraphie osseuse « *Artefacts et anomalies de fixation* ».
Atlas de l'ACOMEN, 42-51.
- [100]. **I. GARTY, J. RISESCU, G. ROSEN, I. BAR-ILAN**
Unusual extraosseous tumoral accumulation of 99mTc-MDP.
Eur J Nucl Med. 1985; 10(7-8):362-5.
- [101]. **F. GIAMMARILE**
La scintigraphie osseuse.
Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2006 vol.30 - n°3
- [102]. **A.J. SILMAN**
The patient with fracture « *the risk of subsequent fractures* »
Am J Med 1995; 98 (suppl 2A): 12S-16S.
- [103]. **M. TANIGUCHI, N. TATSUTA, H. YOKOTA, M. OUGUCHI, K. HIGASHI, T. OKIMURA, I. YAMAMOTO**
Incrustation and Uptake of Skeletal Imaging Agent in Transitional Cell Carcinoma.
J Nuc Med 1997; 38:1206-1207.

- [104]. **A.J. MORENO, MAO. TONEY, J.C. GRIFFITH, A.A. RODRIGUEZ, G.L. TUMBULL**
Serendipitous finding of transitional cell carcinoma of the kidney on bone and gallium imaging.
Clin Nucl Med 1991;16:165-166.
- [105]. **E.M. ROHREN**
Tc-99m MDP uptake in a calcified bladder tumor.
Clin Nucl Med. 2001 Jan;26:58-9.
- [106]. **J.C. ROTH, K. ADCOCK, D.M. ADCOCK**
Bone formation in metastatic transitional cell carcinoma: «*detection with technetium – 99^m methylene diphosphonate*»
J Nuc Med 1988 ; 29 : 1462-3.
- [107]. **H. KAIDA, M. ISHIBASHI, K. BABA, NISHIDA, K.MATSUOKA, N. HAYABUCHI**
Extraosseous uptake of metastatic lymph nodes of ureteral cancer on 99Tc^m hydroxymethylene diphosphonate bone scintigraphy.
The British Journal of Radiology, 77 (2004), 869–870
- [108]. **R.C. BRIGGS, G.P. WCGENER**
Osseous metaplasia in soft tissue « *Demonstration of metastasis by⁸⁵ Sr Scintiscanning* ».
Jama 1966;12:1061 1063.7
- [109]. **YU-YU LU, SHIH-CHUAN TSAI, KEH-BIN WANG, WAN-YU LIN**
Extraosseous ^{99m}Tc-MDP Accumulation of Pelvis on Bone Scan «*A Case with Studer Pouch*»
Ann Nucl Med Sci 2007; 20:173-177

[110]. RAFTOPOULOS CH ET COLL.

Nature de la barrière hématotissulaire au niveau de la vessie et du testicule
« *Etude chez le rat en microscopie de fluorescence et au microscope électronique* ».

Acta Urol Belg 1981; 49 (4): 496-501

[111]. J. ELDRUP, J. THORUP, S.L. NIELSEN et al

Permeability and ultrastructure of human bladder epithelium.

Br J Urol 1983 ; 55 (5) : 488-492.

[112]. S.W. MILLER, R.C. PFISTER

Calcification in uroepithelial tumors of the bladder « *Report of 5 cases and survey of the literature* ».

American Journal of Roentgenology, 1974 - Am Roentgen Ray Soc.

[113]. E.B. SILBERSTEIN

Nonosseous localization of bone seeking pharmaceuticals.

In: « *Silberstein EB, ed. Bone scintigraphy*»

Mount Kisco, NY:Futura, 1985; 347-370

[114]. SHUN FANG, YAND.

Can tumor uptake Tc-99^m MDP?

Alasbimn Journal 5 (19): January 2003. Article N° AJ19-4.

[115]. W.K. MOON, S.H. KIM, J.M. CHO, M.C. HAN

Calcified bladder tumors « *CT features* ».

Acta Radiol. 1992 Sep; 33(5):440-3

- [116]. **J.L. COOLENS, P. DEVOS, M. DE ROO**
Diffuse pulmonary uptake of ^{99m}Tc bone-imaging Agents « *case report and survey* ».
Eur J Nucl Med. 1985; 11(1):36-42.
- [117]. **O. DEMIRKOL, H. SEYMEN M, I. KÖLGESIZ, A.KADIOGLU.**
Bone tracer uptake in urinary bladder stones.
Clin Nucl Med. 2003; 28(4):337-9.
- [118]. **STYLES CB, NIEKRASH RE.**
Bone tracer uptake in a ureteric calculus.
Australas Radiol. 1998 Feb; 42(1):83-5.
- [119]. **S.E. BOUYOUCEF, P. THIVOLLE, A. ADOUI, L. MATHIEU, J. DAMIDEAUX, et AL.**
Etude de la fixation des diphosphonates marqués au ^{99m}Tc sur la coquille d'oeuf de poule
J. Nuc. Med 1997, vol. 21, no8-9, pp. 468-472 (23 ref.)
- [120]. **E.B. SILBERTSTEIN, M.D.FRANCIS, A.J. TOFE, C.L. SLOUGH**
Distribution of ^{99m}Tc -Sn-diphosphonate and free ^{99m}Tc pertechnetate in selected soft and hard tissues.
J Nucl Med 1975; 16:58-61
- [121]. **M.D. FRANCIS, D.L. FERGUSON, A.J. TOFE, S.A. BEVAN, S.E. MICHAELS**
Comparative evaluation of three diphosphonates: in « *vivo adsorption (C-i4 labeled) and in vivo osteogenic uptake (Tc- 99m complexed)* »
J Nucl Med 1980; 21: 1185-1189. 14. Alfrey AC, Solomons CC

- [122]. **D. CHAN EDWARD, DONALD V. MORALES, CAROLYN H. WELSH et AL**
Calcium Deposition with or without Bone Formation in the Lung.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 165. pp. 1654-1669, (2002).
- [123]. **J. GAZAIGNE, J.G. MOZZICONACCI, B. PROVENDIER, P. SEBE**
Carcinome sarcomatoïde de la vessie avec métaplasie osseuse majeure.
Progrès en Urologie (1998), 8, 1051-1053.
- [124]. **FRANK VIERAS, CHARLES M. BOYD**
Diagnostic Value of Renal Imaging Incidental to Bone Scintigraphy with ^{99m}Tc-Phosphate Compounds
The Journal of Nuclear Medicine Vol. 16 No. 12 1109-1114.
- [125]. **J.L. BONAL**
In : Coulange C., *Culine Cancer de la vessie - Epidémiologie des tumeurs de vessie* ».
Edition Jhon Libbey Eurotext pp 3.
- [126]. **C. Roy, S. MERRAN**
Imagerie et Pathologie tumorale de la vessie
J Radiol 2002,83; 843-859 Éditions françaises de radiologie, Paris, 2002
- [127]. **C. BILLEREY, M. SIBONY**
Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie.
Progrès en Urologie (2001), 11, N°5,

LES ADRESSES URL DES SITES :

- ▶ « Clinical Nuclear Medecine »
<http://www.nuclearmed.com>

- ▶ «The Journal of Nuclear Medicine »
<http://jnm.snmjournals.org/>

- ▶ « American Journal of Roentgenology »
<http://www.ajronline.org/>

- ▶ « Science Direct »
<http://www.sciencedirect.com/>

- ▶ « PubMed »
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- ▶ « MeSH bilingue »
<http://ist.inserm.fr/basismesh/meshv08.html>

- ▶ « Wiley Inter Science »
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/home>

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 21

سنة : 2009

تثبيت التكنيتيوم ^{99m}Tc – هيدروكسي –
مثيلين ثنائي الفوسفونات على ورم متكلس
للظاهرة البولية للمثانة
(بصدد حالة واحدة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : محمد الميناوي

المزداد في: 17 يوليوز 1983 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التصوير الومضاني العظمي – التكنيتيوم ^{99m}Tc – هيدروكسي مثيلين ثنائي الفوسفونات
تثبيت خارج العظم – آلية الظاهرة البولية - المثانة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الرحمان البوزيدي

أستاذ في علم التشريح المرضي

مشرف

السيد: عبد الحميد ببي

أستاذ مبرز في الفيزياء الحيوية

السيد: عبد الرحيم دودوح

أستاذ مبرز في الفيزياء الحيوية

السيد: سعيد أقجوج

أستاذ مبرز في علم الأشعة

أعضاء

}