

PLAN

INTRODUCTION.....	5
RAPPEL ANATOMIQUE.....	7
RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	14
Classification TNM et anatomo-pathologique 2016 de l'OMS.....	18
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE	21
1/ <i>EPIDEMIOLOGIE</i> :	22
2/ <i>FACTEURS DE RISQUE ET ENVIRONNEMENTAUX</i>	24
A. Tabac	24
B. EXPOSITION PROFESSIONNELLE	25
C. INFECTIONS CHRONIQUES	26
D. La bilharziose urinaire	27
E. Radiothérapie	27
F. Facteurs de risque évoqués.....	28
G Facteurs liés à l'hôte	28
3/ <i>DIAGNOSTIC POSITIF</i> :	30
A. Circonstances de découverte	30
B. Signes cliniques	30
C. Examen clinique	31
D. Examens complémentaires :	31
1. Imagerie médicale	31
➤ Echographie sus pubienne	31
➤ UIV	34
2. Endoscopie.....	35
➤ Cystoscopie et fluorescence	35
➤ RTUV : (diagnostic et thérapeutique).....	38
3. Biologie	39

4. Les nouveaux tests du diagnostic biologique	39
4/ANATOMIE PATHOLOGIQUE :	42
A. Histoire naturelle des tumeurs de la vessie,	42
B. Histologie	44
➤ Tumeurs urothéliales invasives.....	46
➤ Tumeurs urothéliales non invasives	51
5/BILAN D'EXTENSION	68
6/TRAITEMENT	73
A. Moyen	73
➤ Traitement des TVNIM	73
➤ Traitement des TVIM.....	78
B. Le suivi	83
7/ETUDE MOLECULAIRE	85
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	92
Matériel et méthodes	93
Résultats	99
Discussion	111
CONCLUSION	136
RESUMES	138
BIBLIOGRAPHIE	145

ABREVIATIONS

5-FU	: 5- Fluorouracile.
BTA	: bladder tumor antigen
CHU	: centre hospitalier universitaire
CIS	: carcinome in situ
CMV	: cisplatine, méthotrexate et vinblastine
CU	: carcinome urothélial
ECBU	: examen cytobactériologique des urines
FGFR3	: fibroblast growth factor receptor3
HLA	: human leucocyt antigen
IPOP	: instillations post opératoires précoces
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LMP-T	: low malignant potential tumor.
NFS	: numération formule sanguine
NMP22	: nuclear matrix protein
PDF	: produits de dégradation de fibrinogène
RCC	: radio chimiothérapie concomitante
RTUV	: Résection trans-uretero vésicale
TAP	: thoraco-abdomino-pelvienne
TDM	: tomодensitométrie
TNM	: T= tumeur ; N= ganglion ; M= métastase
TR	: toucher rectal
TV	: toucher vaginal.
TV	: toucher vaginal
UIV	: urographie intra veineuse
VEGF	: vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

Les carcinomes urothéliaux de la vessie, deuxièmes cancers urologiques après les cancers de la prostate, voient leur taux d'incidence s'accroître chaque année d'environ 1% avec un taux de mortalité stable dans le temps.

Les carcinomes urothéliaux correspondent à une véritable maladie proliférante de tout l'urothélium. On distingue schématiquement deux groupes à évolution et au pronostic très différents :

1 – Les tumeurs n'envahissant pas le muscle vésical (TVNIM), « tumeurs superficielles »

2 – Les tumeurs envahissant le muscle vésical (TVIM) : infiltrant l'épaisseur de la paroi vésicale, « tumeurs infiltrantes ».

Les (TVNIM) présentent un double risque : le risque de récurrence et de progression en tumeurs infiltrantes et leur traitement vise à prévenir ce double risque tout en préservant autant que possible la vessie.

Les (TVIM) ont un risque d'évolution régionale et métastatique avec un traitement radical (cystectomie).

RAPPEL ANATOMIQUE (1)

Configuration externe

C'est un organe creux situé dans le petit bassin et qui se remplit progressivement avec l'urine produite par les reins pour stocker l'urine. Vide, elle mesure 6 cm de longueur et 5 cm de largeur ; pleine, elle double ses dimensions.

En moyenne, elle contient 300 cm³, chez l'adulte mais peut contenir jusqu'à 2 ou 3 litres d'urine.

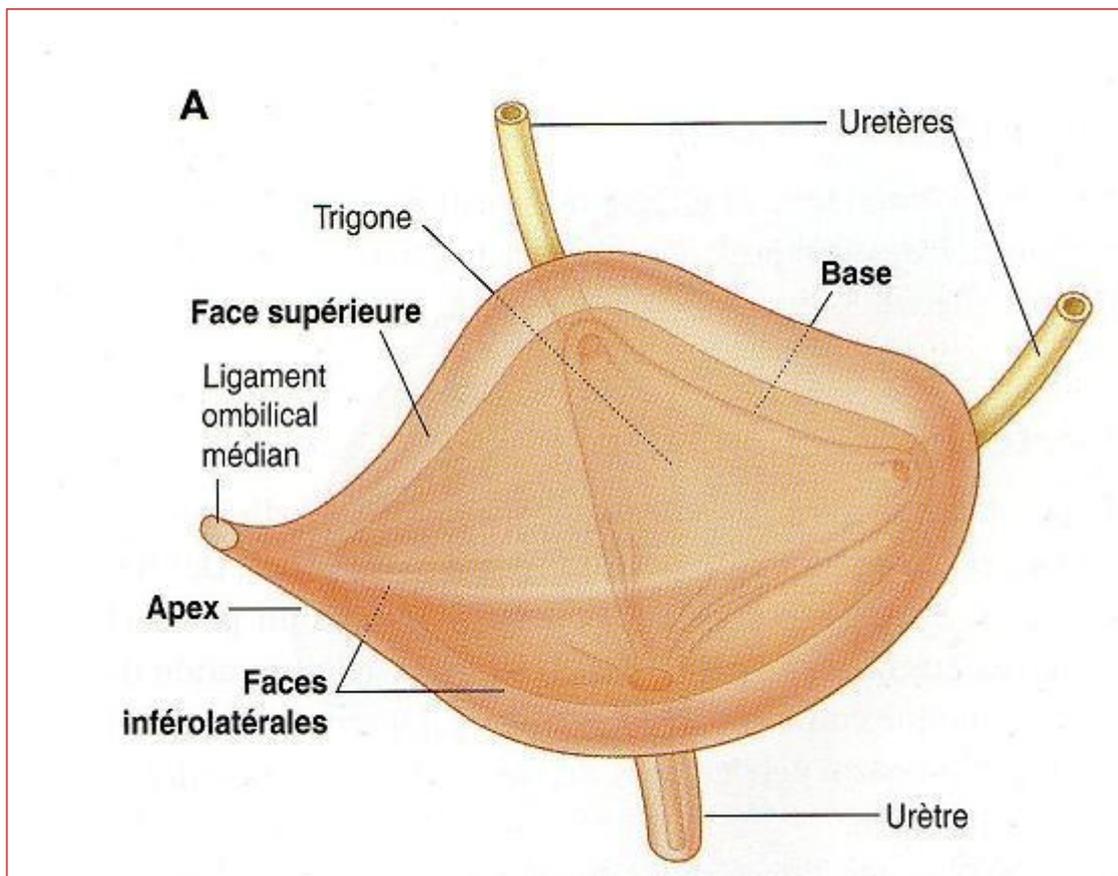


Figure 1 : vue supéro- latérale de la vessie

Configuration interne

L'aspect que découvre l'urologue en pratiquant une cystoscopie est le suivant.

- ✓ Le col de la vessie est marqué par la présence de deux sphincters, lisse et strié.
- ✓ Le bas-fond vésical
- ✓ Le trigone vésical, situé entre les 2 orifices urétéraux réunis par le bourrelet inter-urétérique et le col vésical. Les uretères traversent obliquement la paroi vésicale. Leur implantation très oblique dans la paroi vésicale et son amarrage aux plans musculaires du trigone crée un dispositif anti-reflux qui fait, qu'à l'état normal, l'urine ne peut remonter à contre courant vers le rein
- ✓ Le dôme ou calotte vésicale

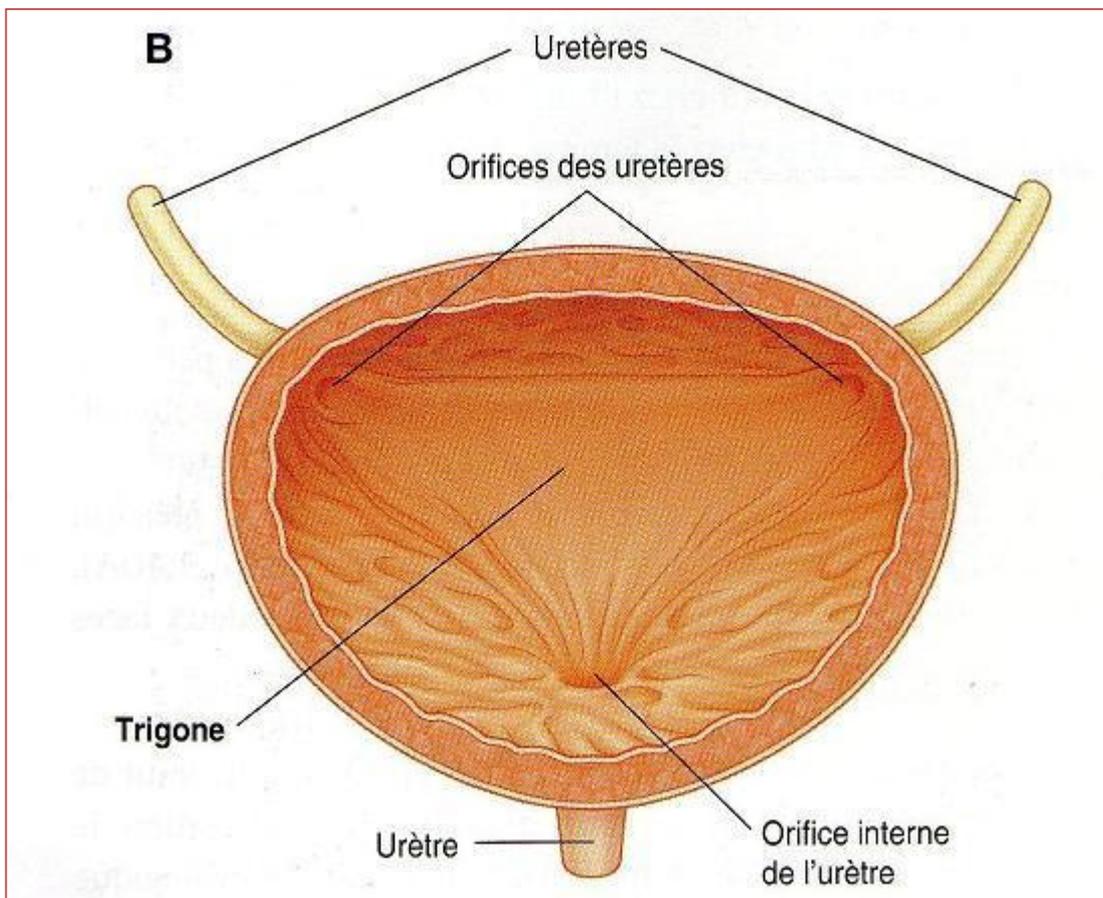


Figure 2 : vue antérieure avec la partie antérieure de la vessie enlevée.

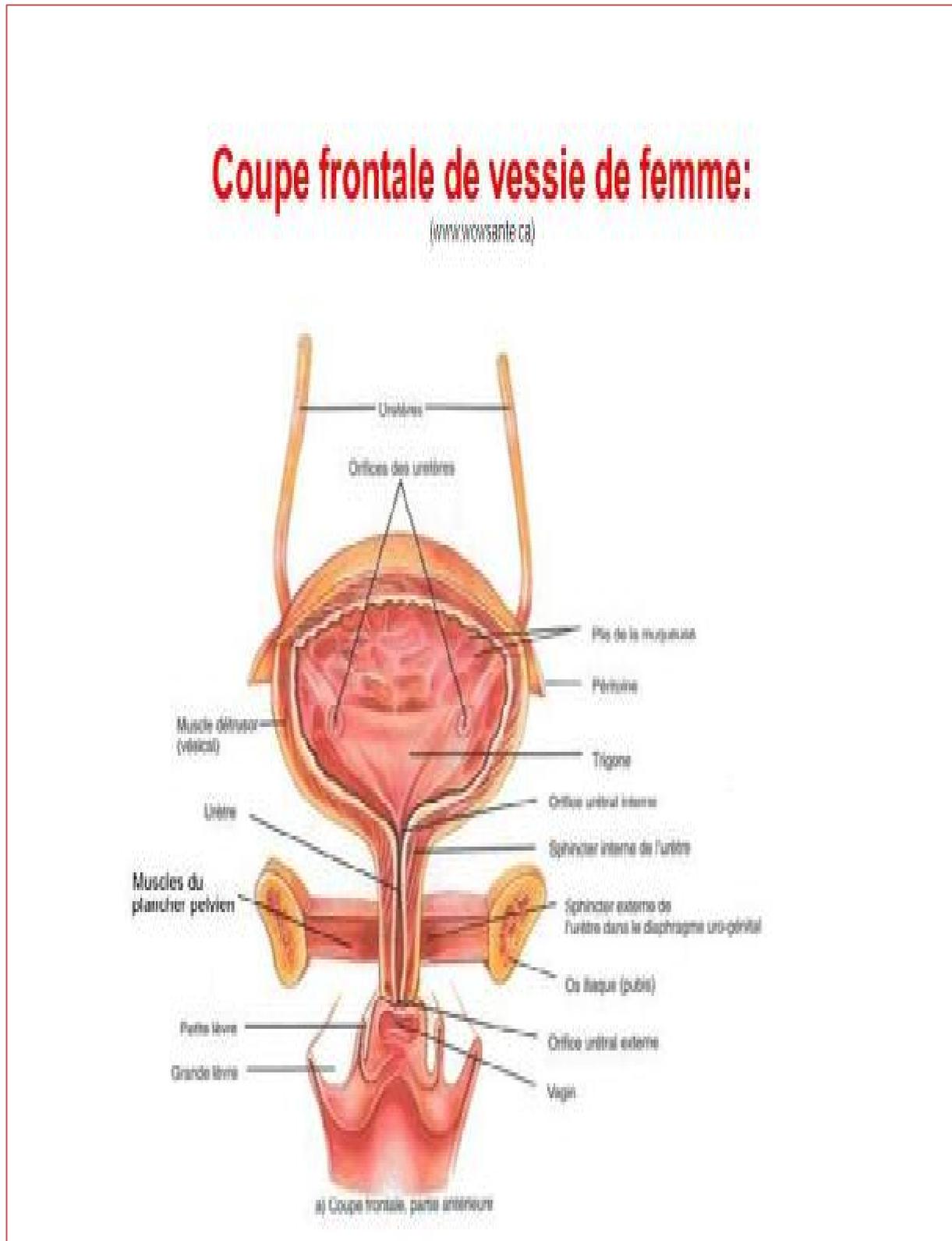


Figure 3: Coupe frontale de la vessie chez la femme.

LES RAPPORTS ANATOMIQUES DE LA VESSIE

En avant

Elle est en face de la symphyse pubienne. Lorsque la vessie est vide, elle demeure enfouie en arrière de la symphyse pubienne mais lorsqu'elle est pleine, elle est en rapport avec la paroi abdominale antérieure.

Latéralement.

Elle est en rapport avec les parois latérales ostéo-musculaires du pelvis et les vaisseaux iliaques.

En bas

Elle est en rapport avec le plancher pelvien et surtout à la partie élévatrice du muscle élévateur du rectum

En arrière

Les rapports anatomiques sont différents chez l'homme et chez la femme :

- Chez l'homme, la vessie est en rapport avec la prostate et les vésicules séminales, puis avec rectum. Entre vessie et rectum se trouve le cul de sac recto-génital ou cul de sac de Douglas, accessible par le toucher rectal.
- Chez la Femme, elle est rapport avec le vagin séparée de lui par le septum vésico-vaginal et à l'utérus.

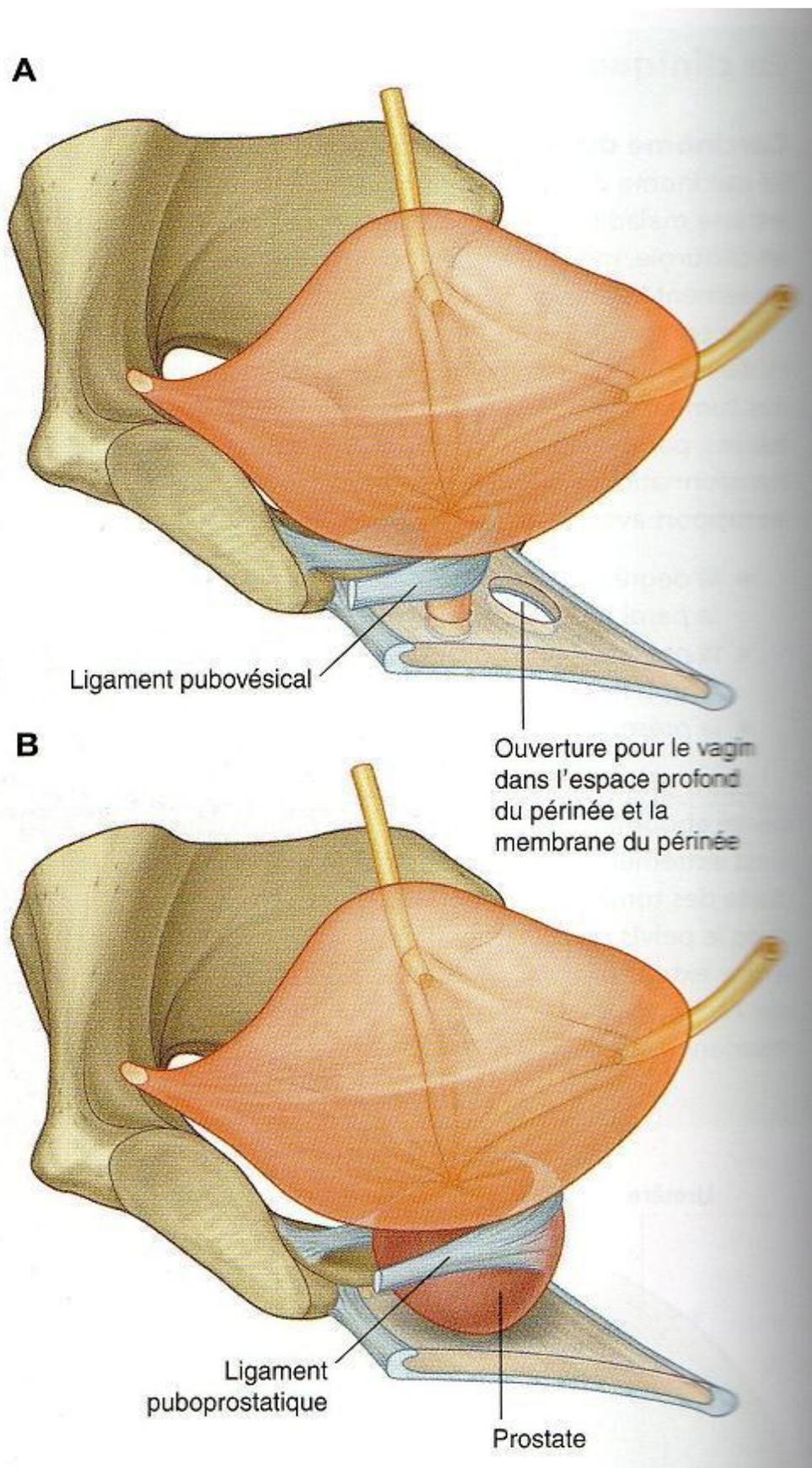


Figure 4: Ligaments qui amarrent le col de la vessie et la partie pelvienne de l'urètre aux os coxaux.

Vascularisation

Les artères:

Elles proviennent de l'artère iliaque interne et s'organisent en trois pédicules largement anastomosés:

- ✓ **Pédicule supérieur:** formé par l'artère ombilicale et l'artère obturatrice
- ✓ **Pédicule antérieur:** formé par l'artère vésicale antérieure née de l'artère honteuse interne.
- ✓ **Pédicule inférieur:** formé chez l'homme par l'artère vésicale inférieure; née de la vésico- prostatique, Chez la femme par des rameaux de l'art utérine et vaginale.

Les veines

Forment un riche réseau superficiel se drainant :

- ✓ **En avant** dans le plexus vésical de Santorini
- ✓ **En arrière** dans le plexus séminal chez l'homme, dans le plexus utéro vaginal chez la femme. Ces plexus gagnent les veines iliaques internes.

Innervation

Les nerfs de la vessie proviennent du:

Plexus hypogastrique inférieure

Branches antérieures des 3^{èmes} et 4^{ème} nerfs sacrés

Le drainage lymphatique

Les collecteurs lymphatiques se drainent vers :

- Les nœuds lymphatiques iliaques externes
- Les nœuds lymphatiques iliaques internes
- Les nœuds lymphatiques iliaques communs
- Les nœuds lymphatiques du promontoire

RAPPEL HISTOLOGIQUE⁽²⁾

La paroi vésicale est constituée de 3 couches : muqueuse, musculuse et adventice.

- La muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion
- un plan musculaire constitué de 3 couches
- Et l'adventice couvert d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.

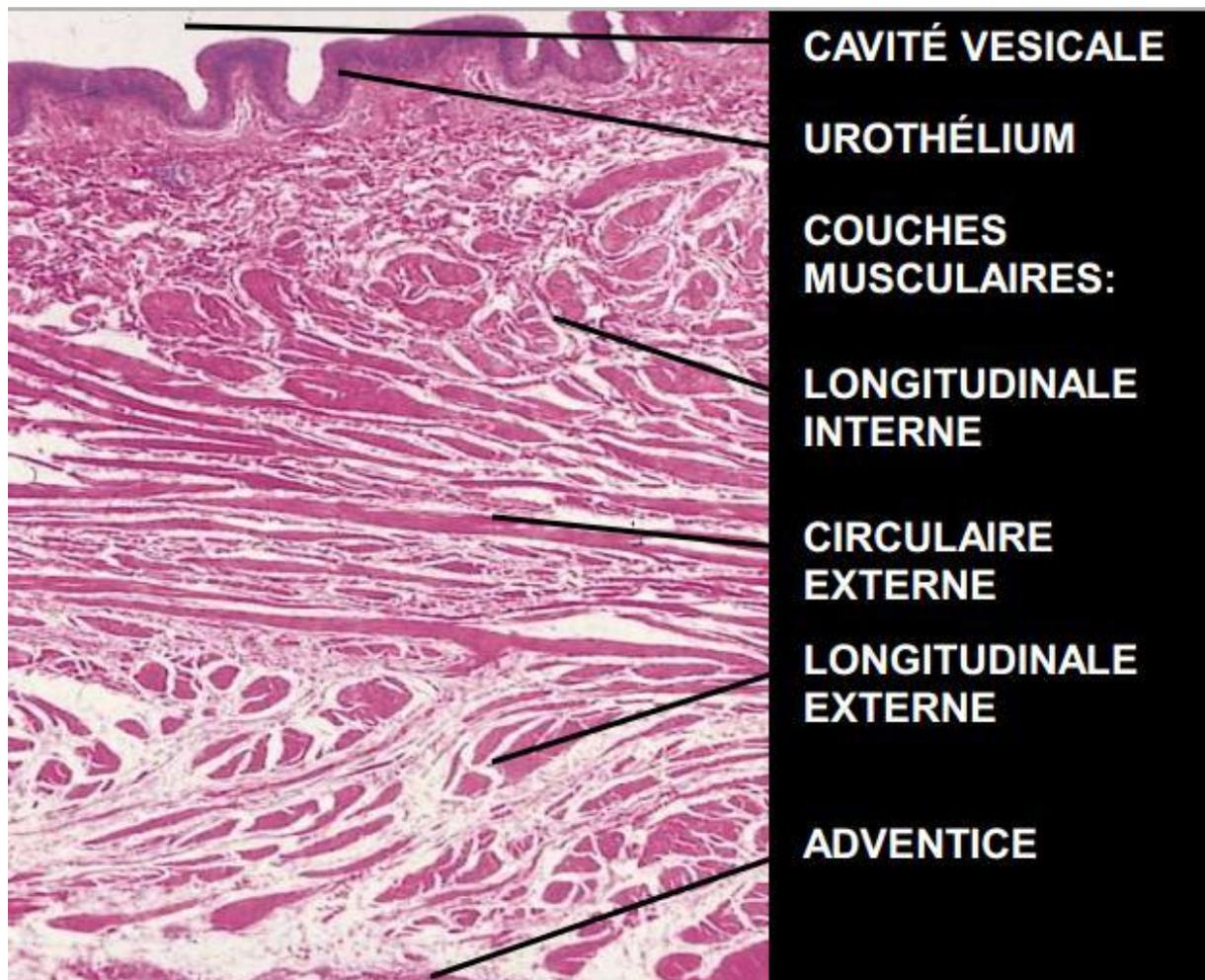


Image n°5 : coupe histologique montrant les différentes couches de la paroi vésicale

A-L'urothelium

L'urothélium est la muqueuse qui tapisse la face interne de la vessie. Appelé aussi épithélium transitionnel parce qu'on croyait qu'il représentait une transition entre le type pavimenteux stratifié non kératinisé (vagin, oesophage...) et le type cylindrique stratifié.

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

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

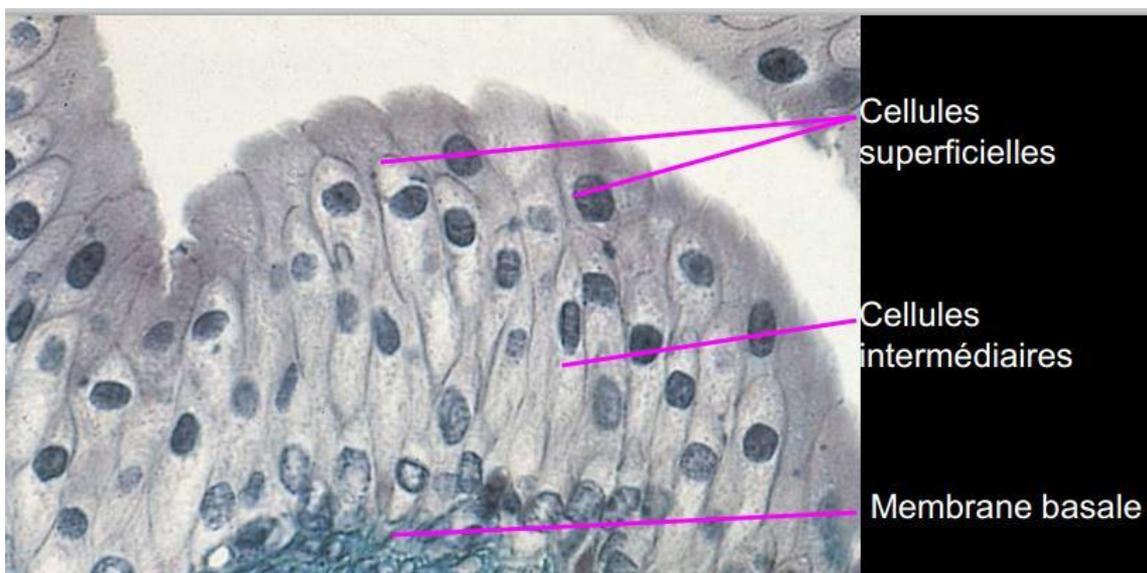


Image n° 6: Urothélium normal

B-le chorion

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm selon Cheng. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte deux parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling, se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince.

C. Le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor.

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

D- Adventice

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

CLASSIFICATIONS
ANATOMOPATHOLOGIQUE
ET TNM DE LA VESSIE

WHO classification of tumours of the urothelial tract

Urothelial tumours		Neuroendocrine tumours	
<i>Infiltrating urothelial carcinoma</i>	8120/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Nested, including large nested		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Microcystic		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Micropapillary	8131/3	Paraganglioma	8693/1
Lymphoepithelioma-like	8082/3		
Plasmacytoid / signet ring cell / diffuse		Melanocytic tumours	
Sarcomatoid	8122/3	Malignant melanoma	8720/3
Giant cell	8031/3	Naevus	8720/0
Poorly differentiated	8020/3	Melanosis	
Lipid-rich			
Clear cell		Mesenchymal tumours	
		Rhabdomyosarcoma	8900/3
<i>Non-invasive urothelial lesions</i>		Leiomyosarcoma	8890/3
Urothelial carcinoma in situ	8120/2	Angiosarcoma	9120/3
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade	8130/2	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade	8130/2	Perivascular epithelioid cell tumour	
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1	Benign	8714/0
Urothelial papilloma	8120/0	Malignant	8714/3
Inverted urothelial papilloma	8121/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential		Leiomyoma	8890/0
Urothelial dysplasia		Haemangioma	9120/0
		Granular cell tumour	9580/0
		Neurofibroma	9540/0
Squamous cell neoplasms		Urothelial tract haematopoietic and lymphoid tumours	
Pure squamous cell carcinoma	8070/3		
Verrucous carcinoma	8051/3	Miscellaneous tumours	
Squamous cell papilloma	8052/0	Carcinoma of Skene, Cowper, and Littre glands	8140/3
		Metastatic tumours and tumours extending from other organs	
Glandular neoplasms		Epithelial tumours of the upper urinary tract	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3	Tumours arising in a bladder diverticulum	
Enteric	8144/3	Urothelial tumours of the urethra	
Mucinous	8480/3		
Mixed	8140/3		
Villous adenoma	8261/0		
Urachal carcinoma	8010/3		
Tumours of Müllerian type			
Clear cell carcinoma	8310/3		
Endometrioid carcinoma	8380/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

Classification histologique des tumeurs de la vessie OMS 2016

TNM classification of carcinomas of the urinary bladder

TNM classification ^{a,b}			
T – Primary tumour		N0	No regional lymph node metastasis
TX	Primary tumour cannot be assessed	N1	Metastasis to a single lymph node in the true pelvis (a hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node)
T0	No evidence of primary tumour	N2	Metastasis to multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph nodes)
Ta	Non-invasive papillary carcinoma	N3	Metastasis to common iliac lymph node(s)
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"	M – Distant metastasis	
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue	M0	No distant metastasis
T2	Tumour invades muscularis propria	M1	Distant metastasis
T2a	Tumour invades superficial muscularis propria (inner half)	Stage grouping	
T2b	Tumour invades deep muscularis propria (outer half)	Stage 0a	Ta N0 M0
T3	Tumour invades perivesical tissue:	Stage 0is	Tis N0 M0
T3a	Microscopically	Stage I	T1 N0 M0
T3b	Macroscopically (extravesical mass)	Stage II	T2a–b N0 M0
T4	Tumour invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall	Stage III	T3a–b N0 M0
T4a	Tumour invades the prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina		T4a N0 M0
T4b	Tumour invades the pelvic wall or abdominal wall	Stage IV	T4b N0 M0
N – Regional lymph nodes			Any T N1–3 M0
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		Any T Any N M1

Classification TNM des tumeurs de la vessie 7^{ème} édition 2010

PREMIERE PARTIE : **ETUDE THEORIQUE**

1 /Epidémiologie

Les tumeurs de la vessie représentent la 11ème cause de cancer dans le monde. Il arrive au 2ème rang après le cancer de la prostate. Son incidence est en augmentation d'environ 1% par an au cours des 30 dernières années sans accroissement de mortalité. En 2000, l'incidence est évaluée à 336000 nouveaux cas par an (260000 chez l'homme, 76000 chez la femme) ; soit 3.3% de tous les cancers [3]. En Europe et les États-Unis, le cancer de la vessie représente 5 à 10% pour toutes les pathologies malignes chez les hommes, et 3.2% de tous les cancers du monde, fréquent chez les hommes (ratio 3.5/1). [4].

L'incidence en fonction de l'âge augmente de façon très importante à partir de 40 ans avec un âge moyen de diagnostic de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. Le taux de progression ne semble pas lié à l'âge [5.1].

La comparaison des taux d'incidence des tumeurs de vessie dans le monde rend évidente l'influence d'environnement et de comportement. Dans le monde entier les tumeurs de vessie sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. L'incidence est plus élevée dans les pays industrialisés à l'exception du Japon et à l'intérieur des pays, les taux sont plus élevés dans les villes que dans les campagnes. [5.2].

Les taux de mortalité âge-standard (dans le monde) varient de 2 à 10 par 100.000 par année pour les hommes et 0.5 à 4 par 100.000 par année pour les femmes [6-7-8]. La mortalité mondiale en moyenne chez l'homme est de 2,1 %, soit de 132.000 décès à l'an 2000 [9]. En France, comme pour tous les cancers de l'adulte, le taux de mortalité par tumeur de vessie croît avec l'âge et passe de 1/100.000 habitants à l'âge de 45 ans à 1/1000 habitants à l'âge de 80 ans. [10.1]

L'évolution du taux de mortalité par tumeur de vessie en France est caractéristique des localisations cancéreuses liées au tabac : d'une part il existe une surmortalité masculine par tumeur de vessie estimée à 4.9, d'autre part il existe une augmentation régulière annuelle de ce taux chez les hommes entre 1950 et 1985, alors que ce taux est relativement stable chez les femmes depuis 1950. [10.2].

L'accroissement régulier du taux de mortalité par tumeur de vessie chez les hommes est surtout dû à une augmentation de ce taux dans les tranches d'âge situées après 65 ans. Ces différentes données sont en France caractéristiques des localisations cancéreuses liées au tabac. Le tabagisme féminin ayant débuté vers 1925, l'accroissement du nombre de tumeur de vessie chez les femmes se fait sentir depuis 1993.

Répartition géographique : la tumeur de vessie est le seul cancer responsable d'une surmortalité dans le sud de la France [10.1]. En effet, l'étude de la répartition géographique de la mortalité par tumeur de vessie montre que contrairement aux autres cancers pour lequel il existe un gradient constant de surmortalité dans le nord du pays, la tumeur de vessie est le seul cancer pour lequel on observe une surmortalité dans le sud, et cela pour les 2 sexes. L'indice utilisé, le SMR (standardize mortality ratio) permet de comparer deux populations en évitant le biais de l'âge.

2/FACTEURS DE RISQUE

Le risque de développer un cancer de vessie augmente avec l'âge. Il est actuellement évident que le risque est plus élevé chez les sujets de sexe masculin. Plusieurs facteurs ont été incriminés dans la genèse du cancer de la vessie dont certains sont prouvés (tabac, exposition professionnelle) et d'autres évoqués. Le principal facteur de risque mis en évidence est le tabagisme.

A-Le tabac :

Il représente le facteur de risque majeur incriminé dans la carcinogénèse des tumeurs vésicales .L'inhalation de fumée de cigarette est directement impliquée dans 30 a 40% des tumeurs de vessie.

L'utilisation exclusive de la pipe ou du cigare ne modifie pas le risque relatif de survenue de tumeur de vessie .l'élévation du risque relatif de tumeur de vessie chez les fumeurs est lié d'une part au nombre de cigarettes fumées par jour et d'autre part a la dure de consommation. La consommation d'un demi-paquet par jour double le risque de tumeur .une consommation dépassant deux paquets par jour le triple.

Le cancer survient avec un risque accru à partir de 20 ans de tabagisme. [11]

Ces données ont encore été prouvées récemment au cours d'une enquête épidémiologique portant sur 34000 patients [12] .Dans cette étude, la survenue de tumeur de vessie était statistiquement fortement liée au sexe (masculin), à l'âge et a la consommation du tabac. Il faut au minimum 7 à 100 ans d'abstinence pour retrouver un risque relatif égal à celui d'un non fumeur.

B- Les expositions professionnelles :

C'est avec le tabac, l'une des grandes causes des tumeurs de vessie puisque les carcinogènes industriels seraient responsables de 27 % des cancers de vessie.

Plus de 200 substances suspectes ont été répertoriées. L'absorption se fait principalement par voie transdermique surtout .Il s'agit principalement de dérivés des hydrocarbures et de dérivés de l'alanine comme la toluidine.

Les professions exposées sont les métiers de la teinture, du caoutchouc type goudron et de la métallurgique.

Une exposition de 2 ans dans une industrie à haut risque peut suffire pour l'apparition d'une tumeur .Cette tumeur apparait surtout entre 40 et 50 ans après la fin de l'exposition. La latence est plus courte en cas d'exposition plus longue, mais le risque relatif ne change pas. Ce risque relatif est estimé entre 1.63 et 2.25 en fonction du type d'exposition [13.1].

Les tumeurs de vessie en rapport avec les amines aromatiques et leurs dérivés sont une maladie professionnelle, un texte de loi du 5 avril 1985 fixe les instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés aux substances susceptibles de provoquer une lésion maligne de la vessie [13.2].

Cette surveillance s'appuie essentiellement sur des cytologies urinaires régulières(tous les 6 mois) chez tout salarié pendant la période d'exposition à haut risque et conseille un examen cytologique régulier des urines pendant une durée de 20 ans chez tout salarié ayant été exposé au moins 3 ans à des carcinogènes industriels.

C- Les infections chroniques des voies urinaires :

Peu d'études en fait se sont intéressés à ce sujet et les quelques études retrouvées dans la littérature sont anciennes. L'étude la plus importante a été réalisée en 1984 par Kantor qui a analysé un peu plus de 8 000 patients [14].

Les auteurs ont rapporté une augmentation significative du risque de développement de tumeur de vessie chez les patients ayant présenté trois infections ou plus. Il a été suggéré que le mécanisme précis de la carcinogénèse faisait très probablement intervenir des dérivés nitrosaminés urinaires libérés par l'infection et responsables d'hyperplasie et de métaplasie épidermoïde comparables à la bilharziose urinaire. Par ailleurs, le taux de carcinome épidermoïde apparaît beaucoup plus important chez les patients porteurs d'infection urinaire chronique récidivante (OR= 4,8) [15].

Des études plus récentes ont mis en évidence une augmentation de la Prostaglandine E2 et une surexpression de Cox-2 lors d'infection urinaire récidivante ce qui suggère que les infections urinaires chroniques pourraient intervenir dans la carcinogénèse vésicale par un mécanisme faisant intervenir Cox-2 et les Prostaglandines [16]. La libération de facteurs de croissance en particulier d'interleukine et de TNF-Alpha (Tumor Necrosis Factor-Alpha) par les différents germes et en particulier l'Escherichia Coli, pourrait être également un autre mécanisme de développement de tumeur vésicale causé par des infections urinaires chroniques [17].

Il semblerait donc, que les infections urinaires chroniques récidivantes, soient plutôt un facteur de risque de développement de tumeur de vessie.

D- La bilharziose urinaire :

L'infection à schistosome haematobium est un facteur de risque connu de développement des tumeurs vésicales. Il peut être considéré aujourd'hui comme le facteur de risque principal de carcinome épidermoïde dans les pays d'endémie. Dans près de 76% des cas, il s'agit histologiquement en effet de carcinome épidermoïde et dans environ 15% des cas de carcinome transitionnel; les adénocarcinomes représentant 6% des cas [18].

Le mécanisme d'action de schistosome haematobium relève en fait de plusieurs facteurs : l'irritation vésicale et l'infection urinaire chronique chez les patients bilharziens avec formation de composés nitrosaminés par ces infections urinaires chroniques qui pourront interagir avec des séquences génomiques et entraîner des altérations reste l'hypothèse principalement retenue. Il a été également rapporté une plus grande fréquence de mutation du gène suppresseur de tumeur p53 dans les tumeurs vésicales induites par ce facteur [19].

D'autres altérations génomiques telles que l'activation d'oncogènes et plus particulièrement de l'oncogène H-ras mais également C-myc ont été observées avec une plus grande fréquence dans les cancers induits par le schistosome [19]. Des études plus récentes ont montré également une association entre la surexpression de la Cyclo-Oxygénase 2 (Cox-2) et les tumeurs vésicales induites par le schistosome [20].

E- RADIOTHERAPIE :

Un risque également connu dans les cancers de la vessie. Kaldor et al [21] ont menées une étude cas-témoins concernant les tumeurs de la vessie chez les femmes qui avaient été traitées pour le cancer de l'ovaire. Le risque de tumeur de la vessie est augmenté chez les patientes qui ont été traitées avec la radiothérapie ou

la chimiothérapie par rapport aux patientes traitées avec la chirurgie. Par ailleurs, le risque semble être beaucoup plus élevé chez les patientes qui ont reçu les deux.

F- Facteurs de risque évoqués : [22]

L'irritation chronique et l'infection vésicale, notamment en présence d'une sonde à demeure chez les patients à vessie neurologique, sont retenues comme facteur favorisant le développement du carcinome épidermoïde de vessie .De même , l'extrophie vésicale comporte un risque accru d'adénocarcinome de vessie.

L'abus d'analgésique (phenactine) peut être responsable de carcinome urothelial.

Le cyclophosphamide multiplierait par 9 le risque de tumeur de vessie avec une latence de 6 à 13 ans.

Une association potentielle avec la consommation du café souvent évoquée mais jamais confirmé.

Enfin, le rôle et **l'existence de virus oncogène** ont été évoqués .Des particules virales ont été isolées a partir des cellules de tumeur en culture mais jamais sur tumeur fraîche.

G-Tumeurs de vessie et facteurs liés à l'hôte: [22]

Une prédisposition génétique pour les tumeurs de vessie n'a jamais été prouvée, une fréquence particulière des groupes HLA, A9, B5 et CW4 a été remarqué, pouvant traduire la tendance de certains malades à développer une tumeur en réponse à certains stimuli de l'environnement.

En résumé :

Les tumeurs de vessie résultent de la succession d'initiations et de promotions, l'initiation créant des lésions dans l'ADN et dans d'autres macromolécules cellulaires, la promotion stimulant les cellules initiées qui prolifèrent et fixent les modifications d'ADN créées par l'initiateur.

Les données épidémiologiques des tumeurs de la vessie montrent une importance particulière qu'ont le tabac et les carcinogènes industriels dans les l'initiation de ces tumeurs.

Une action sur ces deux facteurs de risque essentiels par une politique de prévention primaire visant à diminuer les expositions au risque pourrait permettre de réduire les taux d'incidence des tumeurs de vessie en France.

Par ailleurs, une meilleure connaissance des populations a haut risque rendrait plus efficace un dépistage qui, à l'heure actuelle, repose encore sur la cytologie urinaire de routine.

3/ DIAGNOSTIC POSITIF

A- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

••••Dépistage individuel chez des patients asymptomatiques qui présentent un facteur de risque connu.

••••Dépistage de masse parmi une population.

••••Parfois, la découverte d'une tumeur de vessie sera fortuite dans le cadre d'un examen radiologique réalisé pour une autre cause.

✦ Des signes cliniques évoquant une tumeur vésicale :

B-SIGNES CLINIQUES: [22].

✦ la symptomatologie du carcinome urothélial dépend de l'extension et de la localisation de la tumeur.

••••L'hématurie macroscopique et terminale reste le signe clinique majeur, retrouvé chez 85 % des cas. Cette hématurie peut être aussi totale lorsqu'elle est abondante. Une hématurie microscopique peut révéler une tumeur vésicale dans environ 5 % des cas surtout, lorsqu'il existe des facteurs de risque tel que le tabac.

••••Signes d'irritation vésicale : dans 20% des cas, à savoir une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, peuvent se voir isolés ou souvent associées à l'hématurie.

••••Plus rarement, des signes d'envahissement loco- régional : [23].

- Des douleurs lombaires, voire de coliques néphrétiques en cas d'envahissement de l'orifice urétéral
- Dysurie voire rétention urinaire par envahissement du col vésical.
- Les œdèmes des membres inférieurs par compression veineuse ou lymphatique.
- Exceptionnellement, découverte de la tumeur à l'occasion de métastases osseuses ou pulmonaires.

C-EXAMEN CLINIQUE [24]

••L'examen clinique peut être normal, l'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical. L'examen des fosses lombaires recherche une douleur évoquant une distension rénale.

- Le toucher rectal est un élément important du diagnostic. Associé au palper hypogastrique, il recherche une infiltration de la base vésicale ou une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis.
- Chez l'homme, le TR apprécie également le volume de la prostate.
- Le toucher vaginal chez la femme permet de sentir la tumeur et de rechercher un envahissement du vagin et de la paroi pelvienne.

On recherche aussi des signes de diffusion métastatique telle une hépatomégalie.

D-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Plusieurs modalités d'examens paracliniques sont utilisées non seulement pour la détection de la tumeur mais aussi pour la détermination des stades de la maladie, incluant l'échographie, l'UIV, la TDM et l'IRM.

1- Imagerie médicale :

- Echographie sus pubienne : [25].

L'échographie vésicale par voie sus pubienne reste un bon examen de dépistage des tumeurs vésicales avec une sensibilité variable de 60 à 85% pour des tumeurs supérieures à 5 mm. Elle permet d'étudier le haut appareil en plus de sa valeur d'orientation, avec 74% de sensibilité et 90% de spécificité, dans la recherche de la récurrence d'une tumeur vésicale connue. Ses limites sont bien connues :

- Vessie insuffisamment remplie,

- Obésité,(la base et les régions péri urétérales sont masquées)
- Superposition de gaz intestinaux,(dôme vésical).

La tumeur se présente sous forme d'une image saillante dans la lumière vésicale d'échogénicité moyenne, et l'échographie permet d'apprécier le nombre de tumeurs, leur morphologie (papillaire ou végétante), leur base d'implantation ainsi que leur localisation et leurs rapports avec les méats urétéraux.



Image n 7 : Echographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inférieure et latérale gauche de la vessie (service d'urologie du chu Fès)



Image n°7 : Echographie vésicale montrant un processus tumoral de la vessie.

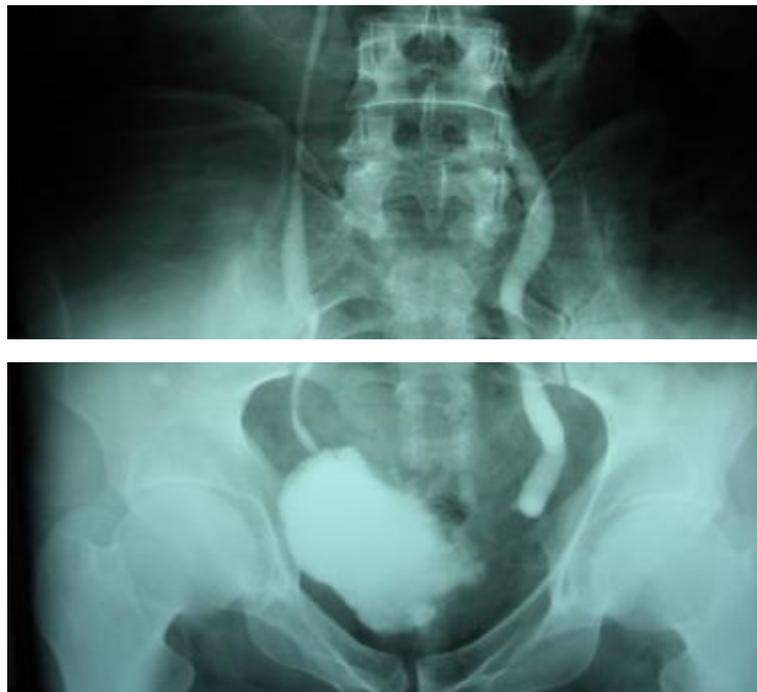


Image n°8 : UIV montrant une amputation de la corne vésicale gauche avec Urétéro-hydronéphrose homolatérale (Service d'urologie du CHU de Fès)

-Urographie intra veineuse : [26].

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

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

Mais l'UIV n'est pas un examen très fiable pour le diagnostic. En effet, 60 % seulement de l'ensemble des tumeurs sont détectées. La tumeur infiltrante est généralement peu saillante, se traduit par une lacune marginale. Parfois, il existe une rigidité nette avec un défaut d'extensibilité de la paroi vésicale, au stade extrême, cette tumeur réalise une amputation d'une corne vésicale.

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

2- Endoscopie :

••Cystoscopie :

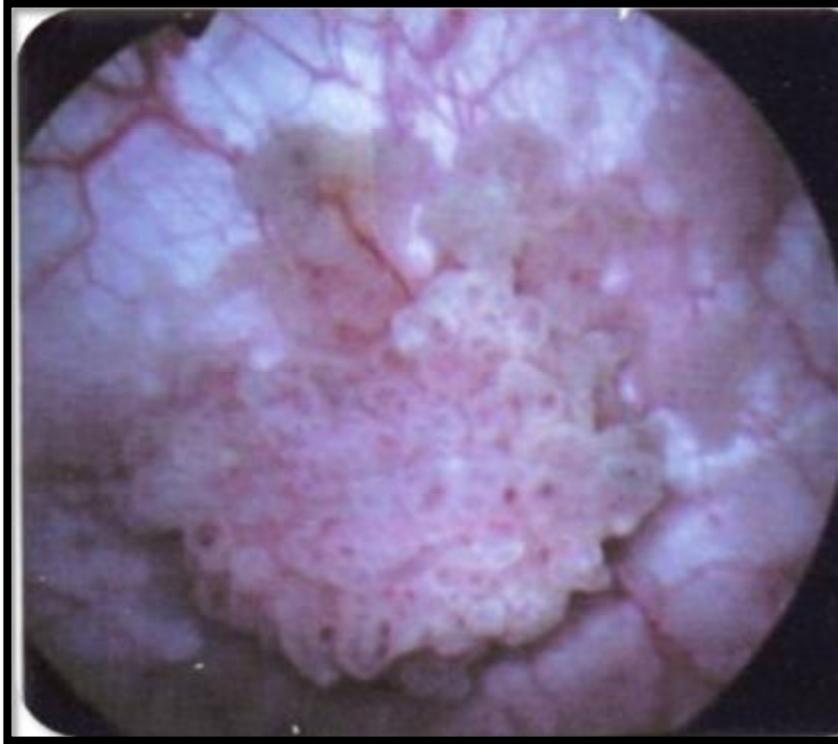


Image n°9 : tumeur vésicale visualisée par cystoscopie

L'évaluation cystoscopique est un élément principal et indispensable au diagnostic de tout patient suspect de tumeur vésicale. Cet examen peut être réalisé en consultation sous anesthésie locale ; mais ne peut être fait qu'avec un ECBU stérile [27]. En l'absence de troubles de l'hémostase et de traitement anticoagulant,

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

C'est l'examen de référence qui permet de faire le diagnostic macroscopique et de réaliser des biopsies de la tumeur sur des zones suspectes, une cartographie vésicale doit être effectuée précisant le nombre, la taille, la localisation, l'aspect de

la tumeur. L'ensemble de la muqueuse est examiné à la recherche de zones rougeâtres oedématisées pouvant correspondre à des zones de dysplasie ou de CIS associés. Les prélèvements biopsiques doivent intéresser la couche musculaire au pied de la tumeur, et aussi en muqueuse saine, car 30 à 70 % des tumeurs infiltrantes sont associées à des zones de dysplasie ou de CIS [28].

➤ **La détection des tumeurs par fluorescence :**

La cystoscopie «conventionnelle» et la résection endoscopique ne permettent de voir et de biopsier que les anomalies muqueuses ayant une expression macroscopique.

Il peut exister des lésions de dysplasie ou de carcinome in situ non optiquement visibles au moment de la cystoscopie. C'est la justification des biopsies randomisées de la muqueuse vésicale. Ces dysplasies «invisibles» de la muqueuse vésicale, sont probablement à l'origine de nombreuses récurrences tumorales qui auraient pu être évitées si elles avaient été décelées et détruites précocement.

Les techniques de fluorescence peuvent mettre en évidence ces dysplasies microscopiques et guider leur biopsie, il est aussi possible de détruire électivement ces dysplasies en utilisant un faisceau laser qui sera dirigé sur elles grâce à leur longueur d'onde.

En pratique, certaines substances, instillées dans la vessie ou injectées par voie intraveineuse, peuvent se fixer sur les zones pathologiques et permettre ainsi d'obtenir une fluorescence élective de ces zones pouvant être mise en évidence par voie endoscopique grâce à la lumière d'une ampoule au xénon.

Il est aussi possible d'utiliser l'auto fluorescence des tissus qui est mise en évidence par un faisceau laser au cours d'une cystoscopie [29].

LES SUBSTANCES UTILISÉES POUR OBTENIR UNE FLUORESCENCE VÉSICALE :

a) La substance injectée par voie intraveineuse : est essentiellement un dérivé de l'hémato porphyrine (Photofrin™) [30]., Mais ce produit entraîne des effets secondaires majeurs surtout cutanés rendant son utilisation difficile en routine [31].

b) La substance peut aussi être instillée directement dans la vessie : comme l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), cette substance, sans effets secondaires [32], induit une accumulation intracellulaire de protoporphyrine IX endogène fluorescente [33]. Le système de détection permettant de mettre en évidence les zones fluorescentes est une cystoscopie standard associée a une source de lumière froide au xenon,l'operateur peut instantanément passer de la lumière froide standard à la lumière filtrée de façon à visualiser les zones fluorescentes qui apparaissent rouges et qui peuvent alors être biopsiées électivement [34]. ,l'obstacle principal de cette technique est le temps d'exposition du produit qui doit être en moyenne de 3h et demi avant la cystoscopie .Cette méthode permet la détection des tumeurs urothéliales avec une sensibilité de 100% mais une spécificité de 68.5 % en raison des faux positifs provoqués par une cystite aigue ou chronique. [35].

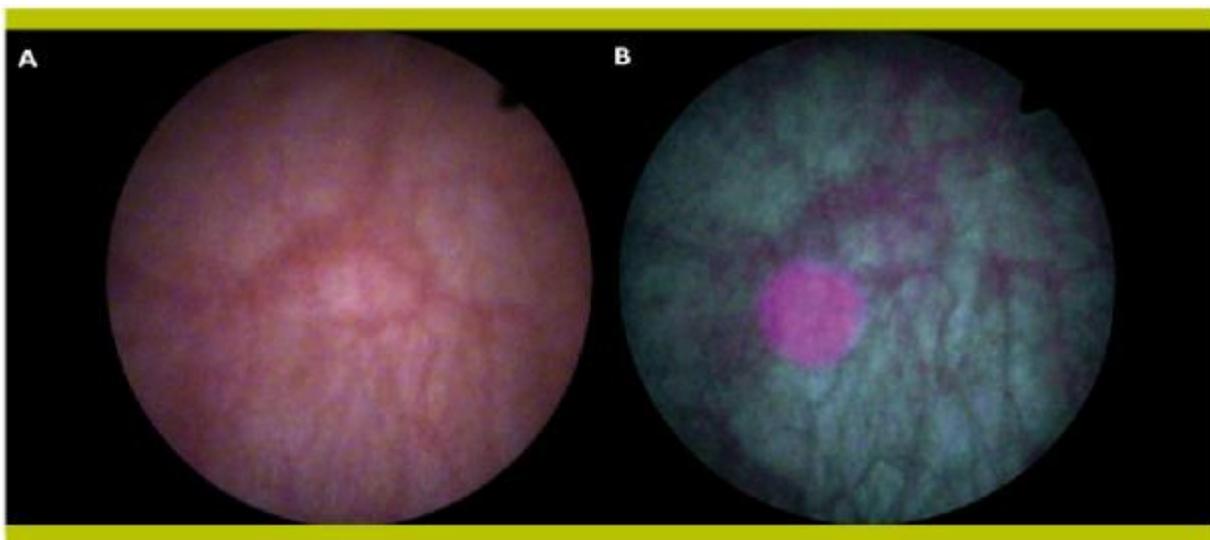


Image n° 10 : tumeur vésicale détectée par fluorescence

- RTUV : (diagnostic et thérapeutique)(36)

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

C'est une intervention endoscopique nécessitant :

- Une antibioprophylaxie.
- Une anesthésie locorégionale ou générale.

Elle doit comporter :

- Une cytologie urinaire.
- Une résection si possible complète pour les tumeurs T2a–b de moins de 3cm.
- Une différenciation des coupes par tumeur, et pour chacune d'elle des coupes superficiels et profonds.
- Une recherche de CIS associé.
- Une cartographie vésicale chez la femme et de l'urètre prostatique chez l'homme en cas d'entéro–cystoplastie envisageable.

Une surveillance postopératoire attentive pour dépister le plus rapidement une complication telle une hémorragie, une perforation vésicale ou une sténose de l'orifice urétérale avec dilatation urétéro–pyélocalicielle.

A noter que les éléments prédictifs d'une infiltration du muscle vésical sont :

- L'aspect sessile de la tumeur.
- Une forme non papillaire,
- Une taille supérieure ou égale à 1 cm.

3-Biologie :

- ECBU : doit être demandé avant toute exploration endoscopique.
- NFS : à la recherche d'une anémie.
- Fonction rénale : pour voir le retentissement sur le haut appareil, et qui doit être normale pour faire l'UIV.

4-Les nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire :

- Depuis quelques années, de nombreux nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire, non invasifs, ont été mis au point.
- L'objectif de ces tests est de remplacer les méthodes de référence actuelles (cystoscopie et cytologie urinaire) voire de détecter le plus précocement possible, avant qu'elle soit visible en cystoscopie, une récurrence ou une progression de la tumeur.
- En dehors des marqueurs qui restent du domaine de la recherche clinique, certains tests sont commercialisés mais ne sont pas facilement disponibles.
 - ✓ Le BTA stat test et BTA TRAK (bladder Tumor Antigen) [37] :
 - C'est un **test rapide**, non invasif, quantitatif, effectué dans les urines. Il permet de mettre en évidence des composants de la matrice extracellulaire, des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale.
 - Une **étude rétrospective** a été réalisée portant sur 445 patients présentant une tumeur vésicale pour lesquels on avait effectué un test BTA, une cytologie et une cystoscopie.
 - 118 patients avaient une cystoscopie positive dont 63 patients avaient un test BTA positif et 21 patients avaient une **cytologie positive**.
 - 327 patients avaient une **cystoscopie négative** dont seulement 24.8 % des patients avaient un **BTA positif**.

-Conclusion : la sensibilité de détection des tumeurs vésicales par le test BTA est supérieure que celle de la cytologie urinaire contrairement a la sensibilité qui est inférieure que celle de la cytologie urinaire.

✓ Le NMP22 urinaire (Nuclear Matrix Protein) [51]:

La protéine E-NMP22 peut être dosée au niveau des urines dans les laboratoires de référence grâce à un kit spécifique. La valeur normale est de 3,90 U/ml chez la femme et de **2,38 U/ml** chez l'homme. Une tumeur de vessie est suspectée lorsque **NMP22** est supérieur à **10 U/ml**.

L'infection, la lithiase et une pathologie rénale peuvent donner de faux positifs. La sensibilité moyenne du test est de **65%**. Cette sensibilité augmente avec le stade et le grade.

✓ Les produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène (PDF) :

Les PDF sont produits par le passage du fibrinogène et du plasminogène en extracellulaire par l'intermédiaire du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire produit par la tumeur de vessie. La sensibilité varie de **68 à 83%** pour les tumeurs superficielles de vessie. Elle varie en fonction du grade. Sa spécificité varie entre 78 et 98%.

✓ L'immunocyt : [40].

a) **principe :**

Ce test améliore les performances de l'examen cytologique des urines grâce à l'utilisation d'une réaction d'immunofluorescence. L'Immunocyt permet de détecter des marqueurs cellulaires des cellules exfoliées des tumeurs vésicales en utilisant 3 anticorps monoclonaux fluorescents. L'anticorps 19A21 détecte l'antigène carcino-embryonnaire de haut poids moléculaire et, les anticorps MO0.344 et LDQ10 détectent les mucines qui sont exprimées par les cellules des tumeurs vésicales mais pas par les cellules normales.

b) résultats :

Une étude a été réalisée chez 264 patients, dont 79 présentaient une tumeur de la vessie, le test de l'Immunocyt. Il a retrouvé une sensibilité globale de 90 % dont 84 % pour les grades 1, 88 % pour les grades 2 et 96 % pour les grades 3. La spécificité était de 79 % contre 98.2 % pour la cytologie utilisée seule. L'intérêt de la méthode semble être une bonne détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique. Par contre, le marquage des cellules avec l'Immunocyt entraîne de nombreux faux positifs.

✓ le Gène p53 :

a) Principe du test :

La différence génétique la plus fréquente entre une cellule normale et néoplasique est une altération du gène suppresseur de tumeur p53 [53].

b) Résultats de la littérature :

Sidransky [54] a constaté le premier que les mutations de p53 permettaient de déceler, dans un échantillon d'urines, les tumeurs de vessie. Une technique Immunochimique permet de déceler l'altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23.5 % et une spécificité de 75 % [55]. Mais, ces techniques ne sont pas actuellement utilisées en pratique courante et sont à l'état de recherche [56].

✓ Autres tests :

- La recherche de l'activité télomérase par PCR.
- Le test HA-HAase (acide hyaluronique-hyaluronidase) : production élevée de l'acide hyaluronique et la hyaluronidase par les tumeurs de vessie.
- Le test quanticyt : évalue la forme des noyaux et le contenu en ADN des cellules vésicales exfoliées dans l'urine.
- La recherche de perte d'hétérozygotie (LOH) des cellules urinaires par analyse de microsatellites.

- La Cytokératine 19 (CYFRA21).

Les conclusions déduites [41] des résultats de cette méta analyse sont:

- Les marqueurs tumoraux actuels ne peuvent remplacer la cystoscopie.
- Tous ces marqueurs ont une meilleure sensibilité que la cytologie urinaire et pourraient à terme la remplacer pour le suivi d'une tumeur vésicale connue.
- La mise au point de nouveaux marqueurs est nécessaire pour améliorer la sensibilité des marqueurs actuels.
- D'autres études sont nécessaires pour déterminer avec précision les critères d'exclusion qui amélioreront la spécificité des marqueurs

Néanmoins, la grande majorité de ces tests est encore en cours d'évaluation et ne peut être utilisé en pratique quotidienne.

4/ Anatomie pathologique

A-Histoire naturelle des cancers de la vessie [42]

Les carcinomes transitionnels représentent plus de 95% des tumeurs de la vessie. A la différence de la plupart des tumeurs qui comportent une évolution progressive de lésions superficielles de bas grade vers des lésions de haut grade infiltrantes, les tumeurs de vessie se distinguent par une présentation initiale bimodale liée probablement à deux principaux mécanismes pathogéniques susceptibles de s'associer. Quarante-vingt pour cent des tumeurs sont dites « superficielles » : de bas grade ou de haut grade et 20% des tumeurs sont dites « infiltrantes ». Ces expressions, consacrées par l'usage clinique sont impropres. En effet, sous le terme de « tumeurs superficielles », on désigne à la fois des tumeurs non infiltrantes, de stade Ta qui n'infiltrent pas le chorion et des tumeurs de stade T1 pour lesquelles il existe une effraction de la membrane basale avec infiltration du

chorion et potentiel métastatique. De même, le terme « tumeurs infiltrantes » désigne des tumeurs qui infiltrent au moins la musculuse.

la classification des tumeurs de la vessie

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

Image n°11: la classification des tumeurs vésicales

les tumeurs de la vessie selon le stade

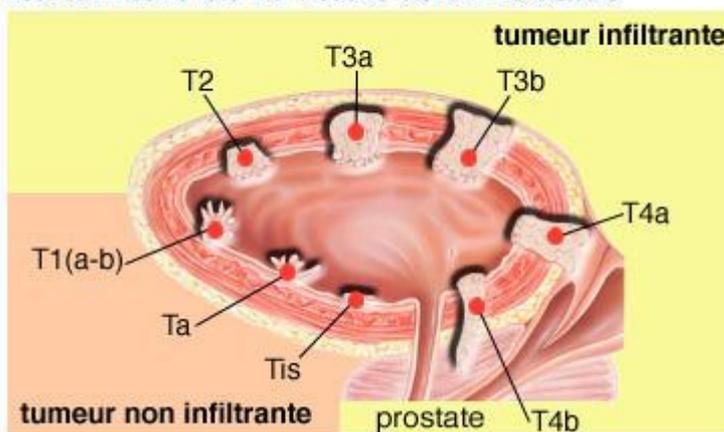


Image n°12 : Les tumeurs vésicales selon le stade

B-Histologie :

Selon la dernière classification 2016 de l'OMS, plusieurs variantes histopathologiques des tumeurs de la vessie ont été individualisées avec des critères plus adaptés à chaque type histologique :

Les tumeurs urothéliales :

- Le carcinome urothélial infiltrant (TVIM)
 - Microcytique
 - Micro papillaire
 - Lymphome like
 - Carcinome urothélial invasif a cellules géantes.
 - Carcinome urothélial invasif à type sarcomatoide.
 - Carcinome urothélial invasif à cellules claires.
 - Carcinome indifférencié.
 - Carcinome riche en lipides.

Les lésions urothéliales non invasives :(TVNIM)

- La dysplasie urothéliale
- L'atypie urothéliale de signification inconnue
- Papillome urothélial.
- Papillome urothélial inversé.
- La néoplasie urothéliale de faible potentiel de malignité.
- Le carcinome urothélial de bas grade.
- Le carcinome urothélial de haut grade.
- Le carcinome in situ.

Les tumeurs squameuses :

- Le carcinome à cellules squameuses
- Le carcinome verruqueux
- Le papillome malpighien

Les tumeurs glandulaires :

- Adénocarcinome
- Adénome vilieux

Les tumeurs neuroendocrines :

- Le carcinome à petites cellules
- Le carcinome à grandes cellules
- Le paragangliome
- Les tumeurs endocrines bien différenciées

Les tumeurs mélaniques**Les tumeurs mésenchymateuses****Les tumeurs diverses****UROTHELIUM NORMAL [43]**

Le revêtement urothélial normal est composé de trois à six couches de cellules, en fonction de l'état de distension de la paroi vésicale. En superficie, au contact de l'urine, les cellules en ombrelle possèdent un large cytoplasme éosinophile avec un grand noyau, parfois discrètement irrégulier. Ces cellules jouent un rôle important dans la distension et contraction de la vessie. Les cellules basales et intermédiaires sont plus petites et morphologiquement plus homogènes, possédant un cytoplasme pâle, un noyau central, rond ou ovalaire, et inconstamment, un petit nucléole au sein d'une chromatine fine harmonieusement répartie. Dans les couches les plus profondes, ces cellules sont orientées perpendiculairement à la membrane basale. Des perturbations architecturales minimales peuvent être observées. Il n'y a habituellement pas d'activité mitotique .

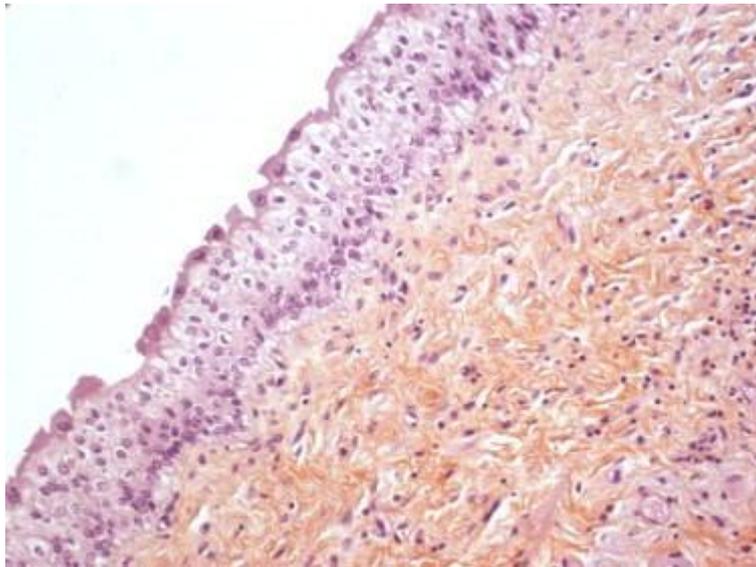


Image n°13 : Revêtement urothélial normal (HES×20).

➤ **CARCINOME UROTHELIAL INVASIF (46)**

Macroscopie :

Le carcinome urothélial invasif est grossièrement formé par une zone large de papilles polypoïdes, nodulaires, solides, ulcéreuses, de diffusion transmurale croissante, pouvant être solitaire ou multifocale, Le reste de la muqueuse peut être normal ou érythémateux qui parfois représente les zones microscopiques d'un carcinome in situ.

Histopathologie :

L'histologie du carcinome urothélial est variable, Ces carcinomes sont gradués de bas ou de haut grade selon le degré d'anaplasie nucléaire et la présence de quelques anomalies architecturales, L'élément pathologique le plus important dans l'évaluation des cancers urothéliaux est la détermination de la présence et le degré d'invasion tissulaire [44] Les foyers d'invasion sont caractérisés par des nids, des îlots, ou des cellules simples dans les noyaux papillaires et/ou la lamina propria. La détermination de l'invasion tumorale peut poser des difficultés à cause des sections tangentielles et des lésions thermales et mécaniques, L'histologie du carcinome

urothélial invasif n'a aucun aspect spécifique, elle montre une infiltration cohésive des nids par des cellules caractérisées par un cytoplasme amphophilique modéré à abondant, et de larges nucléoles hyperchromatiques, qui sont parfois palissadiques visualisées au bord des grands nids. Le noyau est typiquement pléomorphe et souvent de contours irréguliers avec profils angulaires, les nucléoles sont variables dans leur nombre et leur apparence avec certaines cellules contenant de petites nucléoles, uniques ou multiples et d'autres ayant de grandes nucléoles éosinophiles.

Les figures mitotiques sont fréquentes, avec nombreuses formes anormales.

Les nids d'invasion induisent habituellement une réaction stromale desmoplastique qui peut être confondue avec les cellules fusiformes malignes donnant un aspect de réaction stromale pseudo-sarcomateuse [45].

Les variantes Histologiques:

a. Carcinome urothélial micro-papillaire (OMS)

Le carcinome urothélial micro-papillaire est une variante distincte du carcinome urothélial qui constitue 0.6–2.2% de tous les carcinomes urothéliaux .Il existe une prédominance masculine avec un pic de fréquence à l'âge de 60 ans .Souvent, on observe un axe vasculaire au centre de la surface des tumeurs, la partie envahissante est caractérisée par des petits nids de cellules ou papilles minces dans les espaces de rétraction de tissu qui simulent des espaces lymphatiques. Cependant, dans la plupart des cas, l'invasion vasculaire/lymphatique est présente, avec présence du CIS dans plus de 50% des cas. Les cellules du carcinome micro-papillaire montrent des noyaux avec nucléoles contenant de la chromatine de distribution irrégulière. Aussi, le cytoplasme est abondant, éosinophilique ou clair. Cette variante considérée comme invasive exprime GATA3 (88% des cas), S100P (96%), CK7 (95%), CK20 (61%), P63 (69%). c'est un cancer avec un taux élevé

d'incidence de métastases et de morbidité. La présence d'une composante superficielle micro-papillaire ou d'une tumeur infiltrant la lamina propria sans atteinte musculaire devrait demander la suggestion d'une deuxième biopsie à cause de la grande association d'invasion musculaire.

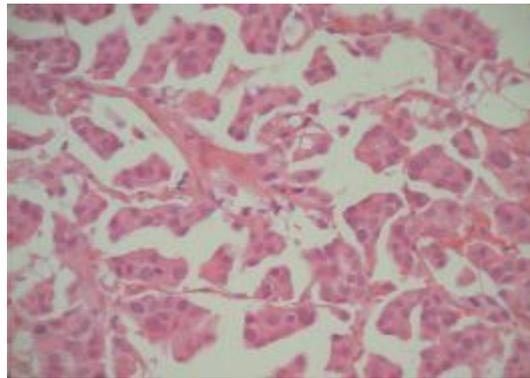


Image n° 14 : *tumeur d'architecture micro papillaire avec des atypies grade 3 (HE x 400).*

b. Carcinome Lympho-épithéliome-Like(OMS)

Ressemble au lympho-épithéliome du nasopharynx, récemment décrit dans les cancers de la vessie, avec également une prédominance masculine, et un moyen de survenue de 69 ans. L'hématurie constitue le signe majeur dans cette variante histologique, la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade T2-T3.

Le carcinome lympho-épithéliome-like peut être isolé (pur), prédominant ou focalement associé avec le carcinome urothélial typique ou encore à d'autres types histologiques.

À l'histologie, la tumeur est composée de cellules indifférenciées sous formes de nids, de lames et de cordes, avec un pléomorphisme nucléaire et un nucléole proéminent. Les bords cytoplasmiques sont mal définis donnant une apparence syncytiale, se compose d'un stroma lymphoïde qui inclut des lymphocytes T et B, des cellules plasmatique, rarement des histiocytes, et des neutrophiles ou des

éosinophiles. Les cellules épithéliales de cette tumeur sont immunoréactives avec différents marqueurs de cytokeratine et expriment le p63 et le GATA3. L'implication avec le virus Epstein-Barr a été annoncée négative dans différentes séries.

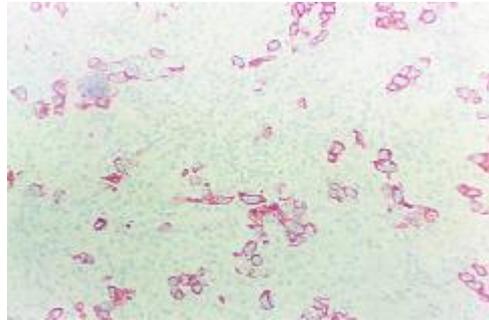


Image n°15 : Aspect histologique de grandes cellules atypiques

Disposées dans un stroma lymphoïde dense (HES x 40).

C-Carcinome urothélial invasif à cellules géantes:(OMS)

Le carcinome urothélial à haut grade peut contenir des cellules géantes des tumeurs épithéliales où la tumeur peut sembler être indifférenciée ressemblant aux cellules géantes du carcinome du poumon.

Il existe une transition entre le carcinome urothélial de haut grade légèrement différencié, le carcinome indifférencié mononuclé et le carcinome atypique à cellules géantes. On distingue des figures mitotiques différentes (typiques ou non), une invasion de la musculature avec une nécrose extensive. Ce type histologique est fréquent chez les sujets âgés de sexe masculin.

d. Carcinome urothélial invasif de type sarcomatoïde :(OMS)

Le terme sarcomatoïde devrait être employé pour toutes les tumeurs urothéliales qui sur le plan morphologique et histologique sont identiques aux sarcomes.

Cette variante histologique constitue 0.6% des tumeurs vésicales, avec un âge moyen de 66 ans et un sexe ratio de 3/1. L'hématurie macroscopique est le signe majeur, l'exposition aux radiations et la thérapie au cyclophosphamide constitue les 2 facteurs de risques les plus incriminés. Macroscopiquement, le carcinome sarcomatoïde est large, polyploïde avec des marges infiltrées, l'hémorragie, la nécrosé et des zones cavitaires. Microscopiquement, il peut être associé à d'autres types histologiques ; à savoir le type glandulaire, squameux. Les cellules épithéliales expriment la vimentine dans 80% des cas. Son diagnostic différentiel inclut essentiellement les carcinomes urothéliaux avec stroma pseudo sarcomateuse, les tumeurs inflammatoires myofibroblastiques et les sarcomes primaires.

Dans la plupart des cas ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade de métastases ganglionnaires et viscérales, avec une survie à 5 ans après cystectomie de 20 %, et une durée de survie de 14 mois.

e. Carcinome urothélial invasif à cellules claires:

Se définit par des cellules d'aspect clair focal ou étendu, avec un cytoplasme riche en glycogène.

L'aspect est important dans le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome à cellules claires de la vessie et le carcinome métastatique du rein et de la prostate. Cet aspect peut se voir dans les lésions papillaires ou in situ typiques, mais il est relativement plus fréquent dans les carcinomes urothéliaux mal différenciés.

f. Carcinome urothélial invasif à différenciation trophoblastique:

Dans cette variété histologique, la différenciation trophoblastique est reconnue selon différents niveaux, 35% de ces tumeurs sont détectées par l'immunohistochimie en exprimant le B-HCG. Il existe une corrélation entre les taux

élevés de B-HCG dans le serum, et le haut grade des tumeurs, ainsi que la réponse à la chimiothérapie.

Des études ont montré que 20–76% des patients qui présentent un taux élevé de B-HCG sont déjà métastatiques.

g. Le carcinome indifférencié:

Cette catégorie contient les tumeurs qui n'ont pas pu être classées. Selon L'OMS; elles sont extrêmement rares. Récemment; la littérature a inclus dans cette catégorie des tumeurs : le carcinome à petites cellules, le carcinome à cellules géantes, et le lympho épithéliome, mais elles sont maintenant reconnues comme variante tumorale spécifique.

➤ LES TUMEURS UROTHELIALES NON INVASIVES

Les tumeurs urothéliales non invasives constituent la majorité des tumeurs vésicales primitives, on peut les diviser en 2 catégories :les lésions papillaires et les lésions plates .La forme maligne du carcinome papillaire est nommée carcinome in situ ;qui est par définition une lésion de haut grade de malignité. Toutefois, le carcinome plat peut présenter différents spectres d'atypies :allant des formes bénignes, passant par les formes réactives, paranéoplasiques ,jusqu'aux formes malignes(CIS).

Les lésions papillaires sont également classées selon leur potentiel de malignité : commençant par les proliférations réactives et papillomateuses,la néoplasie urothélial papillaire de bas potentiel de malignité ,arrivant aux carcinomes urothéliaux de bas et de haut grade.

DYSPLASIE UROTHELIALE (OMS)

- Définition : la dysplasie urothéliale est une lésion caractérisée par atypie cytologique et architecturale qui permet de la classer dans les lésions pré-néoplasiques, souvent difficile à distinguer des CIS.
- Epidémiologie : la dysplasie urothéliale n'est pas très bien étudiée, vue la rareté de description de novo, elle est souvent non distinguée des CIS dans la plupart des cancers.
- Etiologies : elle présente les mêmes facteurs de risques que le carcinome in situ.
- Les signes cliniques : elle est souvent cliniquement asymptomatique, la plupart des patients qui sont symptomatiques sont souvent au stade de carcinome papillaire ou invasive, dans de rares cas ; la patient peut présenter des signes d'irritation vésicale ou une hématurie. Il a été démontré que l'altération du chromosome 9 et du gène P53, et les pertes d'allèles sont impliqués.
- Macroscopie : elle peut être inapparente ou associée à l'érythème, l'érosion ou l'ulcération.
- Histopathologie : lésion montrant une perte de la polarité nucléaire, et une atypie cytologique, ces critères ne sont pas assez sévères pour parler du diagnostic du carcinome in situ, les cellules présentent un cytoplasme éosinophile abondant et des noyaux avec bordures irrégulières, la distribution de la chromatine est légèrement modifiée, les petites nucléoles et les mitoses sont rares. Les cellules du carcinome in situ montrent le même aspect avec pléomorphisme nucléaire, et nucléole proéminent avec mitoses. La Cytokératine 20 peut être utile dans la reconnaissance de ces lésions].

Cette lésion est à distinguer de :

- L'atypie réactionnelle.
- L'atypie urothéliale de signification inconnue.

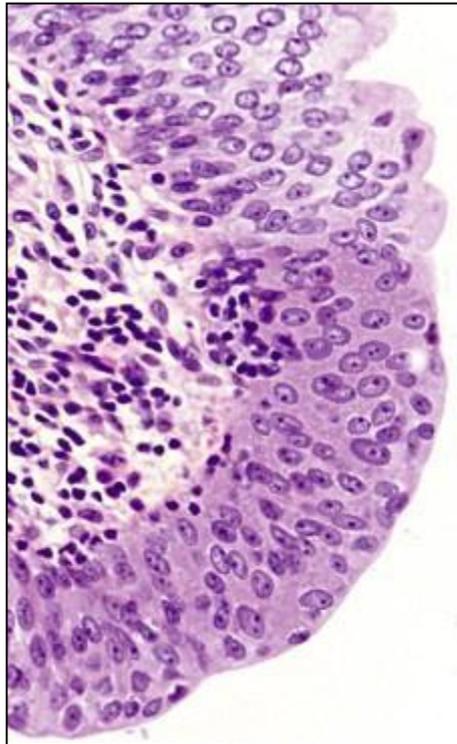


Image n° 16 : Dysplasie urothéliale : les cellules dysplasiques à droite comportent un cytoplasme plus basophile et un peu moins abondant, mais il n'y a ni désorganisation architecturale ni atypie nucléaire.

Atypies de signification inconnue : [47]

Cette entité recouvre un ensemble de lésions pour lesquelles la sévérité des altérations morphologiques ne semble pas en rapport avec le caractère inflammatoire du tissu environnant, de telle sorte que la notion de dysplasie ne puisse être totalement exclue. Il s'agit d'un groupe mal défini comme le montre les faibles taux de concordances observées dans les études de reproductibilité. De nombreux auteurs proposent d'éviter son emploi, qui n'apporte aucune valeur ajoutée à la prise en charge thérapeutique et regrettent une utilisation inappropriée

en cas de doute diagnostique. D'un point de vue pratique, un tel diagnostic doit éventuellement amener une réévaluation des lésions vésicales après un traitement anti inflammatoire adapté. Néanmoins, des études récentes montrent que ces lésions ne progressent pas vers la dysplasie ou le C/*s* et ne sont donc pas à individualiser par rapport aux lésions réactionnelles.

Papillome urothélial

Définition : Le papillome urothélial est une néoplasie urothéliale papillaire formé par un axe fibro-vasculaire recouvert par l'urothélium ayant le même aspect que l'urothélium normal.

Epidémiologie : Le papillome urothélial constitue moins de 4 % de toutes les tumeurs urothéliales non invasives de la vessie, touchant essentiellement les sujets jeunes (moins de 50 ans) ; incluant les enfants et les jeunes adultes.

Clinique: Le symptôme principal est l'hématurie macro/microscopique, le papillome urothélial peut survenir de novo ; sans aucune lésion histologique préalable, ou sur un terrain de néoplasie urothéliale préexistante.

Localisation_:le papillome se localise essentiellement au niveau du trigone.

Macroscopie : L'apparence endoscopique est essentiellement identique à celle de la néoplasie urothéliale papillaire de bas potentiel de malignité ou au carcinome urothélial de bas grade. La plupart des papillomes sont petits et uniques. Toutefois, certains cas de tumeurs mesurant plus de 3 cm ont été rapportés dans la littérature

Microscopie : Les lésions sont caractérisées par des franges discrètes avec ramification dans certains cas, mais sans fusion. Le stroma peut être oedématié et/ou contenir des cellules inflammatoires, l'atypie épithéliale peut manquer et les cellules superficielles sont souvent proéminentes. Les mitoses sont rares surtout au niveau basale voir absentes sans anomalie. Les lésions sont souvent petites

montrant parfois une prolifération d'aspect inversée et diploïdes, les mitoses sont rares et la prolifération estimée basse comme la démontre l'évaluation immunohistochimique de KI-67. L'immunohistochimie n'est pas indispensable au diagnostic, L'expression de la Cytokératine 20 est semblable seulement aux cellules superficielles de l'urothélium normal. Les études récentes montrent des mutations FGFR3.

Les facteurs pronostics : le risque de récurrence des papillomes est de 8-14% ;souvent dans les cas où le papillome est associé à d'autres types de néoplasie urothéliale avec un risque de progression vers le carcinome de 1 %. Toutefois, le risque de récurrence et de progression pour un papillome de novo est rare, le traitement de choix est la RTUV complète.

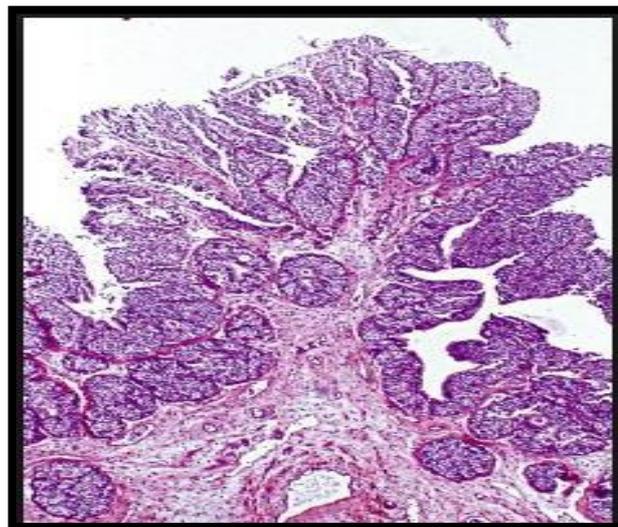


Image n°17 : papillome urothélial

Papillome inversé : [48]

Le papillome inversé de la vessie est une tumeur bénigne et rare qui représente entre 1 et 2.2% des tumeurs urothéliales [1, 2]. Depuis 1963, environ 600 cas ont été rapportés. Aucune étiologie n'est retenue jusqu'à l'heure actuelle, Cummings [5] et Matz et al. [6] ont suggéré que cette lésion n'était pas néoplasique mais plutôt une sorte de réaction hyperplasique, secondaire à une inflammation chronique ou à des agents irritants. Le papillome inversé de la vessie apparaît généralement dans la cinquième et la sixième décennie de la vie avec un âge moyen de 59 ans, la prédominance masculine est importante avec un sexe ratio allant de 5 à 8 [2].

L'hématurie macroscopique est le symptôme révélateur le plus fréquent puisqu'elle est présente dans plus de 50% des cas. Elle peut être isolée ou associée à des signes d'irritation vésicale. La cytologie urinaire est habituellement négative [3].

L'échographie montre une masse vésicale solide, échogène à surface régulière, parfois polyploïde, dont elle précise la taille et le caractère pédiculé ou non.

L'aspect cystoscopique typique est sous la forme d'une tumeur non papillaire, non invasif, à surface lisse, polyploïde pédiculé ou sessile, qui peut se développer sur tout l'urothélium de la vessie, particulièrement au niveau du trigone et du col vésical, qui restent la localisation préférentielle avec une fréquence de 84.5%[4].

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique. En 1975, Henderson et al. ont établi les critères diagnostiques histologiques du papillome inversé, y compris la prolifération cellulaire endophytique, la présence de cellules transitionnelles normales au niveau de l'épithélium de revêtement et de cellules uniformes sans atypies cytonucléaires au niveau de la lésion avec des mitoses absentes ou rares, ainsi que la présence de microkystes à contenu éosinophile et rarement de petits foyers de métaplasie épidermoïde [5]. En 1983,

Kunze et al. ont distingué deux types histologiques du papillome inversé : trabéculaire et glandulaire [6]. Le principal diagnostic différentiel est le carcinome urothélial, incluant une néoplasie de faible potentiel de malignité ou un carcinome urothélial de bas grade. D'autres diagnostics différentiels sont plus rares, comprenant l'adénome néphrogénique, le paragangliome, la tumeur carcinoïde et les Cystites [7]. Le traitement est basé sur la résection endoscopique avec coagulation du lit tumoral. Billery et al. [8] ont affirmé que le papillome inversé est la seule tumeur urothéliale dont on est assurée du caractère constamment bénin et non récidivant. L'association d'un carcinome urothélial au papillome inversé a été décrite et n'est pas rare [9], imposant une surveillance au long cours. En 2013, Picozzi et al ont recommandé de réaliser une cystoscopie souple tous les 4 mois dans la première année et ensuite tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes. La surveillance systématique du haut appareil urinaire n'est pas jugée nécessaire [2].

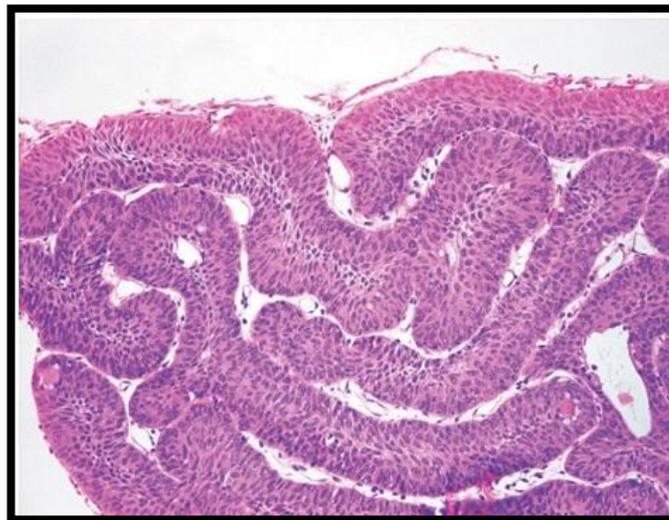


Image n°18 : papillome inversé

Carcinome urothélial non invasif de bas grade :

Tumeur papillaire de la paroi urothéliale d'apparence organisée, avec variations architecturales et aspect cytologique, facilement reconnaissable, la localisation et les signes cliniques sont similaires au LMP-T, dans 78% des cas la tumeur est unique, et multiples dans 22% des cas [64].

Les tumeurs sont caractérisées par des tiges papillaires minces, montrant fréquemment des ramifications et des fusions minimales, d'apparences organisées avec des variations architecturales et cytologiques facilement reconnaissables. Contrairement au LMP-T il est facile de reconnaître les variations de la polarité nucléaire, la taille, la forme et l'aspect de la chromatine, Les nucléoles sont uniformément élargies avec de légères différences dans la forme, les contours et la distribution de la chromatine.

Le Noyau peut être présent mais discret. Les mitoses sont rares et peuvent se produire à tous les niveaux mais sont plus fréquentes au niveau basale. Les tumeurs qui présentent des zones focales de haut grade doivent être classées comme tumeur de haut grade[65-66].

L'expression du Cytokératine 20, CD44, p53 et l'immuno-marquage p63 est intermédiaire entre les LMP-T et les carcinomes urothéliaux papillaires non invasifs de haut grade, Les tumeurs sont souvent diploïdes.

La progression de l'invasion et la mortalité par le cancer survient dans moins de 5% des cas. En revanche, la récurrence est fréquente (48 à 71%).[67-68-69]

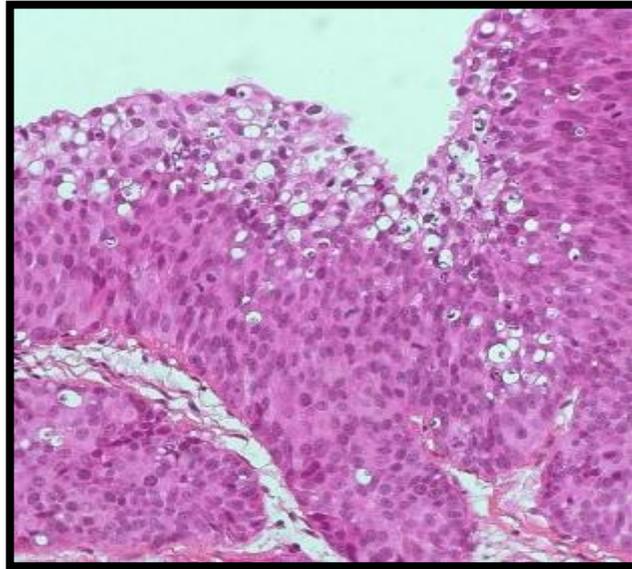


Image n°19 : Carcinome urothelial non infiltrant de bas grade.

Carcinome urothelial papillaire non invasif de haut grade (OMS)

Dans les lésions de haut grade, les papilles peuvent être fusionnées, donnant un aspect exophytique plus solide. L'atypie cellulaire, la variation de la taille nucléaire et les noyaux irréguliers pléomorphes sont facilement évidents à un grossissement faible à intermédiaire. Des nucléoles proéminents, réguliers et de nombreuses mitoses, y compris les formes irrégulières. L'épaisseur de l'urothélium est assez variable, avec parfois une anaplasie nucléaire marquée. L'expression de GATA3, CK20, P63, CK5/6 et les cytokératines de haut poids moléculaire est le profil immunologique typique des carcinomes papillaires urothéliaux. Toutefois, l'immuno-histochimie ne joue aucun rôle dans le grading de ces tumeurs.

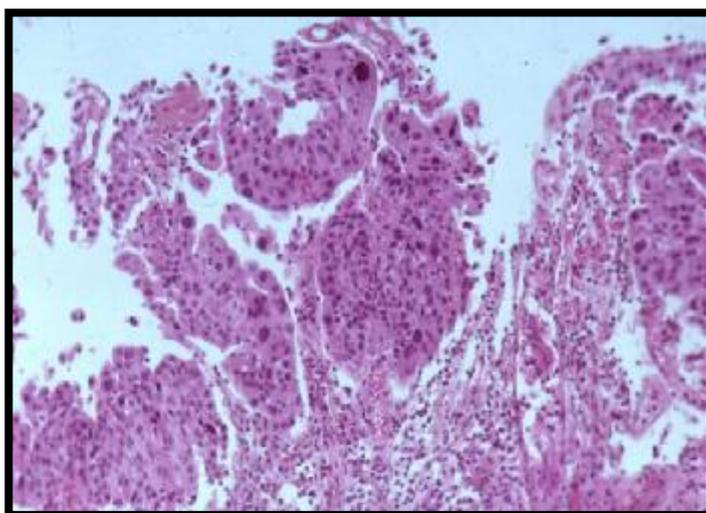
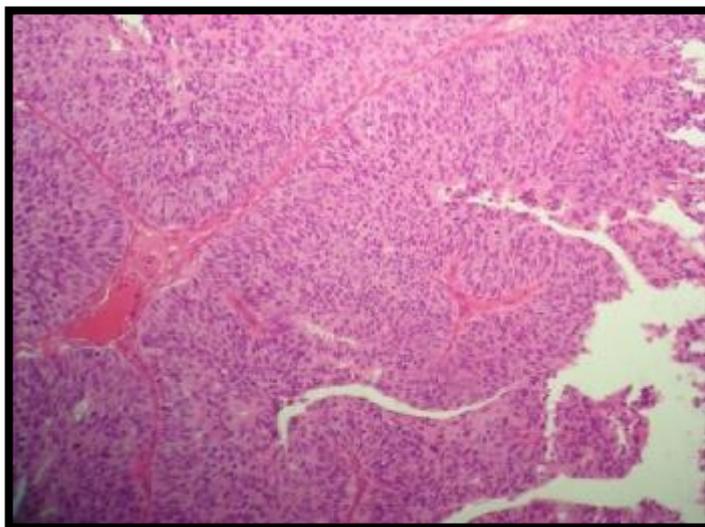


Image n°20 : Carcinome urothélial non infiltrant de haut grade

Carcinome urothélial in situ :Définition :

Le carcinome in situ est une lésion urothéliale plate d'épaisseur variable, dépourvue de structures papillaires, contenant des cellules cytologiquement malignes.

Epidémiologie :

Les formes pures de CIS constituent 1–3% des néoplasies urothéliales diagnostiquées .Par ailleurs, cette lésion est retrouvée généralement associée au carcinome urothélial de haut grade, et dans 45–65% of invasive tumours.

Clinique :

La symptomatologie du CIS est non spécifique, les patients présentent généralement une dysurie, une pollakiurie ou urgenturie, l'hématurie peut être le seul signe évocateur. Comme il peut être asymptomatique.

Localisation

Le CIS est fréquent au niveau de la vessie, avec 6–60% dans l'uretère distal, 20à 67% dans l'urètre prostatique, parfois diagnostiqué au niveau du bassinnet ou l'uretère proximale,

Macroscopie :

A la cystoscopie, le CIS est souvent difficile à diagnostiquer, la muqueuse peut apparaitre normale, érythémateuse ou oedématiée, parfois des érosions peuvent être rapportées.

Histologie :

A l'histologie, le CIS représente une anaplasie nucléaire identique à celle du carcinome urothélial de haut grade, les noyaux sont larges hyper-chromatiques et fréquemment pléomorphes, avec une grande distribution condensée de la chromatine, parfois représentent de larges nucléoles, les mitoses avec atypie sont

fréquentes s'étendant aux cellules de la couche supérieure, le cytoplasme est souvent éosinophile ou amphophilique.

Il y a une perte de la polarité cellulaire avec une masse nucléaire irrégulière, Le CIS peut se composer principalement par des petites cellules permettant ainsi de distinguer les variantes tumorales à petites cellules, multifocales et parfois diffuses. Pouvant atteindre plusieurs sites du tractus urinaire d'une façon synchrone ou méta-synchrone, le degré d'atypie nucléaire peut varier d'un site à l'autre, la lamina propria présente souvent une infiltration inflammatoire, avec œdème et congestion vasculaire modérée. Les marqueurs tumoraux qui sont exprimés anormalement au niveau du carcinome urothélial invasif et papillaire ont été évalués dans le CIS. La Cytokératine 20 est anormalement exprimée dans le CIS, alors que l'expression du P53 et la protéine RB peut être corrélée à la progression du CIS.

Pronostic :

La plupart des patients qui présentent un CIS répondent très bien aux instillations BCG, avec un taux important de guérison .toutefois, 25 % des patients évoluent vers une lésion invasive.

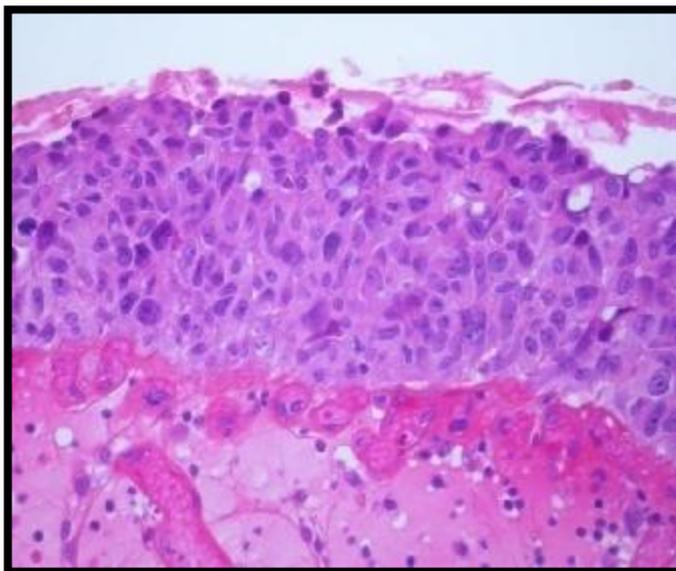


Image n°21 : le carcinome urothélial in situ.

TUMEURS SQUAMEUSES (TUMEURS MALPIGHIENNES OU EPIDERMOÏDES) :**a. Carcinome a cellules squameuses (carcinome épidermoïde) : [55]**

La différenciation squameuse est définie par la présence des débris de keratine et ou du matériel nécrotiques. La plupart des carcinomes épidermoïdes sont volumineux, solides, nécrotiques, siégeant au centre de la vessie(a), parfois de surface plane avec bordures irrégulières(b) ou avec des ulcérations infiltrantes.

Le diagnostic du carcinome épidermoïde est réservé pour les tumeurs pures (a, c,d), par contre, elles doivent être classées comme carcinome urothélial avec différenciation squameuse lors de l'identification d'un élément urothélial incluant aussi le CIS, . Le diagnostic du carcinome épidermoïde est renforcé par la distinction d'une métaplasie squameuse avec kératinisation dans l'épithélium adjacent, surtout s'il est associé à une dysplasie. Ces tumeurs peuvent être bien distinguées par des îlots de cellules squameuses kératinisées, des ponts intercellulaires proéminents et un pléomorphisme nucléaire minime, ce dernier peut être parfois marqué avec différenciation squameuse focale.

b. Carcinome verruqueux : [56]

Variante rare du carcinome à cellules squameuses (3 à 4.6%), survient presque exclusivement chez les patients avec notion d'infection à schistosoma haematobium.

Tumeur d'aspect exophytique, papillaire, en forme de « verrue », avec acanthose épithéliale et papillomatose, atypie nucléaire et architecturale minime, avec bordures arrondies, et profondes.(e)

c. Papillome malpighien : [57]

C'est une tumeur bénigne rare de la vessie, avec lésions squameuses prolifératives, fréquente chez la femme, souvent asymptomatique.

La cystoscopie montre souvent des lésions papillaires solitaires .

Pas d'association avec l'infection au papillomavirus,

A l'histologie on trouve des papilles recouvertes par des cellules squameuses bénignes sans concavité kystique atypique.(f)

TUMEURS GLANDULAIRES :a. Adénocarcinome : [58]

Tumeur maligne de l'urothélium, montrant à l'histologie un phénotype glandulaire typique. La tumeur peut être exophytique, papillaire, sessile, ulcéreuse ou infiltrée, elle peut prendre une apparence gélatineuse,

L'adénocarcinome peut présenter plusieurs aspects de croissance (g), dont on trouve le type intestinale non autrement spécifié (NOS), à cellules en bague à châton, mucineux (colloïdes), à cellules claires, à cellules hépatoïdes ou mixte constitué de plusieurs des types précédents.

L'adénocarcinome in situ peut être retrouvé seul ou associé à l'adénocarcinome invasif, la muqueuse est remplacée par des structures glandulaires avec atypie nucléaire, d'aspect papillaire, cribriforme ou plan, l'aspect pur est rarement retrouvé, le profil immunohistochimique est variable selon la littérature ressemblant à l'adénocarcinome du côlon, la Cytokératine (CK) 7 est positive dans 0-82% tandis que la CK 20 est reportée positive dans la plupart des cas. Autres marqueurs ont été signalés dans le type intestinal (villin, β -catenin) .

b. Adénome vilieux :

Tumeur glandulaire bénigne de la vessie dont l'aspect histologique est identique à son homologue digestif.

Son siège de prédilection : l'ouraques, le dôme, et le trigone de la vessie. Ces lésions sont d'aspect papillaire, impossible à distinguer des papilles du carcinome urothélial, avec des centres fibro-vasculaires, et processus linéaire en forme de doigt, tapissé par des colonnes épithéliales pseudo-stratifiées, montrant une stratification nucléaire, hyper-chromatique avec parfois des nucléoles proéminentes, Cette tumeur coexiste avec l'adénocarcinome in situ et invasif, la Cytokératine 20 est positive dans tous les cas, 56% pour CK 7, 89% pour l'ACE, 22% pour l'AME (antigène membrane épithélial), et 78% pour l'acide mucine.

Les patients avec l'adénome vilieux isolé présentent un pronostic favorable, et progressent rarement vers l'adénocarcinome.

TUMEURS NEUROENDOCRINES :**a. Le carcinome urothélial a petites cellules :**

Tumeur maligne neuroendocrinienne dérivée de l'urothélium, dont l'aspect histologique est identique à son homologue pulmonaire, Elle peut apparaître sous forme large, solide, isolée, polypoïde, nodulaire avec ou sans ulcérations, et peut infiltrer sévèrement le mur vésicale, atteint fréquemment le mur latéral et le dôme, et 4.7% le diverticule vésical . Elle est composée par des petites cellules uniformes avec des noyaux modelés, cytoplasme peu abondant et une chromatine nucléaire dense, fine, granulaire, le plus souvent sans nucléole, les mitoses présentes et la nécrose est typiquement extensive.

Les analyses génétiques suggèrent que le carcinome à petites cellules est une tumeur génétiquement instable, elles montrent un nombre élevé des modifications cytogénétiques . Le pronostic est défavorable avec invasion précoce du muscle et des vaisseaux, le taux de survie à 5 ans est de 8%.

b. Paragangliome (phéochromocytome) :

Se développe à partir des cellules embryonnaires de la crête neurale.

Il apparaît habituellement sous la forme d'un nodule sous-muqueux unique, bien circonscrit, mesurant moins de 4 cm de grand axe, siégeant préférentiellement au niveau du dôme (38%) et du trigone (20%).

La tumeur est constituée de nids de cellules séparés par un fin réseau capillaire, les cellules sont rondes avec cytoplasme clair amphophilique ou acidophile et noyau ovoïde. Les mitoses sont rares, est souvent absentes .

Les cellules tumorales expriment fortement les marqueurs neuroendocrines (NSE, chromogranine A, synaptophysine, CD56, etc.).

c. Carcinoïde :

Tumeur potentiellement maligne, se développe au dépens de l'urothélium, dont l'aspect histologique est identique à la tumeur carcinoïde des autres localisations, la tumeur est de localisation sous muqueuse avec prédilection au niveau du trigone de la vessie, sa taille est variable de 3mm à 3cm dans son grand axe, souvent se représente sous forme polypoïde, les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme abondant amphophilique, arrangées dans des îlots, acineux, trabéculaires ou pseudoglandulaires dans un stroma vasculaire. Les noyaux montrent une chromatine finement pointillée et discrètes nucléoles. Les figures mitotiques sont rares, et la nécrose tumorale est absente.

Les tumeurs sont immuno-réactives pour les marqueurs à type de : (neuron-specific enolase, chromogranin, serotonin, et synaptophysin) et cytokeratin (AE1 et3).

TUMEURS MELANIQUES :

Le Mélanome : tumeur maligne qui peut atteindre la vessie primitivement ou secondairement métastatique.

L'analyse histologique de cette tumeur est comparable aux mélanomes cutanés qui peuvent s'accompagner de métastases vésicales .

Le caractère primitif du mélanome peut être évoqué sur des arguments histologiques : infiltration pagétoïde de l'urothélium par la prolifération mélanocytaire et présence d'une activité jonctionnelle.

Le pronostic est sombre avec une mortalité spécifique élevée (deux tiers des patients décèdent d'un mélanome métastatique dans les 3 ans qui suivent le diagnostic) et un risque de récurrence important, même très tardif.

TUMEURS MESENCHYMATEUSES :

Les tumeurs malignes du tissu conjonctif : SARCOMES

Les sarcomes sont des tumeurs conjonctives malignes. Les plus fréquents sont le léiomyosarcome et le rhabdomyosarcome.

Le principal diagnostic différentiel est le carcinome sarcomatoïde.

Tumeurs diverses

Carcinome de Skene, Cowper et les glandes de Littre.

Les tumeurs métastatiques et les tumeurs s'étendant des autres organes.

Les tumeurs du tractus urinaire supérieur.

Les tumeurs urétrales

5/BILAN D'EXTENSION [59]

✓ **CLINIQUE**

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

✓ **Echographie:**

L'échographie vésicale trans-abdominale n'est pas suffisamment performante pour apprécier l'infiltration tumorale. Le caractère infiltrant se juge sur la disparition du liseré hyperéchogène péri-vésical et/ou sur la protrusion extra-vésicale de la Tumeur Mais la fiabilité de ces signes n'est valable que pour les envahissements massifs.

L'échographie endovésicale est plus performante mais ne peut remplacer la cystoscopie ni l'examen anatomo-pathologique des coupeaux de résection Quand à l'échographie rénale, elle est utile pour étudier le haut appareil et rechercher un éventuel retentissement

✓ **TDM :**

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3cm) puisqu'il existe un risque de sous-stadification. Un uro-TDM (en hyper diurèse avec temps excrétoire) est recommandé au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque .

En cas de TVIM, l'examen TDM thoraco-abdomino-pelvien constitue la référence pour le bilan d'extension. Il doit être réalisé idéalement sans, puis avec injection de produit de contraste iodé, si la fonction rénale le permet et en l'absence de contre-indication. Cet examen a pour but :

- d'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire et de rechercher une lésion associée éventuelle du haut appareil : un temps excrétoire tardif est donc recommandé ;
- d'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et l'infiltration de la graisse péri-vésicale, avec un risque de surestimation de l'extension après RTUV du fait de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale
L'examen TDM ne détecte qu'un envahissement massif de la prostate ou des vésicules séminales ;
- de rechercher des adénopathies locorégionales : valeur prédictive positive de l'ordre de 65 %. Le critère diagnostique d'adénopathie métastatique pelvienne est fondé uniquement sur la taille (8mm de plus petit axe) ;
- d'éliminer des métastases à distance.

L'examen TDM cérébral à la recherche de localisations secondaires n'est indiqué qu'en cas de manifestations cliniques neurologiques.

✓ **IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)**

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que dans les indications suivantes :

- en cas de suspicion d'extension aux organes de voisinage (fiabilité diagnostique de 94 %)
- en cas de suspicion d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse
- en cas de contre-indication à la TDM avec injection de produit de contraste iodée.

L'IRM standard ne semble pas être supérieure au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires du cancer de la vessie. L'IRM de diffusion semble avoir un rôle prometteur dans l'évaluation ganglionnaire et comme prédiction de la sensibilité des TVIM à la radio-chimiothérapie.

✓ **TOMODENSITOMÉTRIE PAR ÉMISSIONS DE POSITONS (TEP ¹⁸FDG-CT)**

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

✓ **SCINTIGRAPHIE OSSEUSE**

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

✓ **Etude anatomopathologique:**

L'évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité des tumeurs vésicales superficielles peut être obtenue grâce à :

- La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste.
- La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la musculaire muqueuse dans la stadification des tumeurs pT1.
- La répétition d'une deuxième série de biopsie de la ou des tumeurs, avec en particuliers des prélèvements en profondeur au niveau d'implantation de la tumeur initialement réséquée.
- La recherche de localisation tumorale prostatique/sur le haut appareil urinaire.

Classification TNM(2016)

1. Épithélium
2. Tissu conjonctif sous-épithélial
3. Musculeuse
4. Graisse péri-vésicale

T : TUMEUR PRIMITIVE,

TX : tumeur primitive ne peut être évaluée,

T0 : pas de tumeur primitive,

Ta : carcinome papillaire non infiltrant,

Tis : carcinome in situ

T1 : tumeur infiltrant le tissu sous épithélial,

T2 : tumeur infiltrant le muscle

➤ **T2a** : tumeur infiltrant le muscle superficiel

➤ **T2b** : tumeur infiltrant le muscle profond

T3 : tumeur infiltrant le tissu péri-vésical:

➤ **T3a** microscopiquement

➤ **T3b** macroscopiquement

T4 : tumeur infiltrant un organe de voisinage : prostate, utérus, vagin, pelvis, paroi abdominal,

➤ **T4a** tumeur infiltrant : prostate, utérus ou vagin,

➤ **T4b** tumeur infiltrant pelvis ou paroi abdominal

N : GANGLIONS REGIONAUX

NX : Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées,

N0 : pas de métastase des ganglions régionaux,

N1 : Adénopathie métastatique unique, ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

N2 : Adénopathie métastatique unique, > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension; ou adénopathies métastatiques multiples, ≤ 5 cm dans leur plus grande dimension.

N3 : Adénopathie métastatique unique, > 5 cm dans sa plus grande dimension

M : METASTASE A DISTANCE

MX : métastase à distance ne peut être évaluée,

M0 : pas de métastase à distance,

M1 : métastase à distance,

6/TRAITMENT

Les cancers urothéliaux ont été l'objet de communications variées dans les congrès internationaux. Une sélection des travaux les plus innovants et susceptibles de modifier la prise en charge des patients a été réalisée.

Concernant les tumeurs n'envahissant pas le muscle, l'accent a été mis sur les traitements d'entretien par instillations endovésicales. Le laser et la laparoscopie ont été évalués dans les tumeurs urothéliales du haut appareil.

Enfin, concernant les tumeurs infiltrantes de vessie, de nouveaux protocoles de radio-chimiothérapie ont fait leur apparition, et la lymphadénectomie étendue et la laparoscopie ont été largement évaluées.

A. LES MOYENS :

1/TRAITMENT DES TUMEURS VESICALES NON INFILTRANT LE MUSCLE (TVNIM) : [62]

➤ Résection endoscopique (RTUV) :

La résection endoscopique est la première étape du traitement sauf si : patient en mauvais état général n'étant pas candidat à une cystectomie, tumeur unique de petite taille n'envahissant que le muscle superficiel.

- **La RTUV nécessite : une antibioprophylaxie, une anesthésie locorégionale ou générale**
- **Doit être réalisée sous anesthésie locorégionale ou régionale.**
- **Doit comprendre une cytologie urinaire.**
 - ✓ **Une résection si possible complète, au moins pour les tumeurs T2a-b de moins 3 cm.**
 - ✓ **Une différenciation des copeaux de résection par tumeur et pour chacune d'elle des copeaux superficiels et profonds.**

- ✓ **une recherche de CIS associé.**
- ✓ **une cartographie vésicale consignée sur la fiche anatomo-clinique dont une copie sera intégrée dans le dossier du patient.**
- ✓ **Une surveillance post op attentive pour dépister le plus rapidement possible une complication.**

Des études ont ainsi montré qu'il persistait des reliquats tumoraux dans plus de 40 % des tumeurs pT1 six semaines après la 1^{ère} résection [60] . Il est ainsi d'usage courant de proposer une 2^{ème} résection-biopsie à six semaines en cas de tumeur à haut risque (pT1G3) [61], de résection incomplète ou d'absence de muscle à l'examen histologique.

➤ **TRAITEMENT ADJUVANT : INSTILLATIONS ENDOVÉSICALES**

En complément de la RTUV, un traitement par instillations endovésicales peut être nécessaire selon le risque de récurrence et de progression, soit par chimiothérapie (mitomycine C - MMC), soit par immunothérapie (Bacille Calmette Guérin - BCG).

• **INSTILLATION POSTOPÉRATOIRE PRÉCOCE DE MMC**

Après la RTUV, une instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contre-indications (hématurie et perforation vésicale) . tenant compte des complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfice-risque pour le patient.

L'IPOP doit être réalisée si possible dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV. Elle diminuerait ainsi le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %.

-MITOMYCINE C (CHIMIOTHÉRAPIE)

L'efficacité de la MMC dépend de son mode d'utilisation. Il est recommandé de prévoir [5,6] :

- une réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation ;
- une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium.

Le traitement classique est de 6 à 8 instillations de 40mg (instillation hebdomadaire), suivies ou non d'instillations mensuelles (traitement d'entretien). Les conditions dans lesquelles sont réalisées ces instillations sont essentielles, car la mitomycine C peut être facilement inactivée. Après l'instillation, pour chaque miction survenant dans les 6 heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200ml d'eau de Javel prête à l'emploi [5,6].

-GEMCITABINE (CHIMIOTHÉRAPIE)

La posologie validée est de 2g de gemcitabine diluée dans 50 à 100ml de sérum physiologique et instillée pendant 2 heures dans la vessie (hors AMM). Une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la gemcitabine.

-BCG (IMMUNOTHÉRAPIE)

Le BCG ne sera débuté que 4 à 6 semaines après la dernière résection et en l'absence de toute hématurie macroscopique et infection urinaire (ECBU \leq 48h). Le traitement d'attaque est de 6 instillations hebdomadaires (suivi d'un contrôle cytologique et endoscopique), complété par 3 instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt (schéma classique 6+3). Enfin, un traitement d'entretien peut être proposé sur une durée totale de 3 ans selon la tolérance au traitement.

➤ INDICATIONS DES TRAITEMENTS ENDOVÉSICAUX

En fonction de l'histologie de la RTUV, la prise en charge thérapeutique est discutée selon le risque estimé de récurrence/ progression tumorale (Fig. 1).

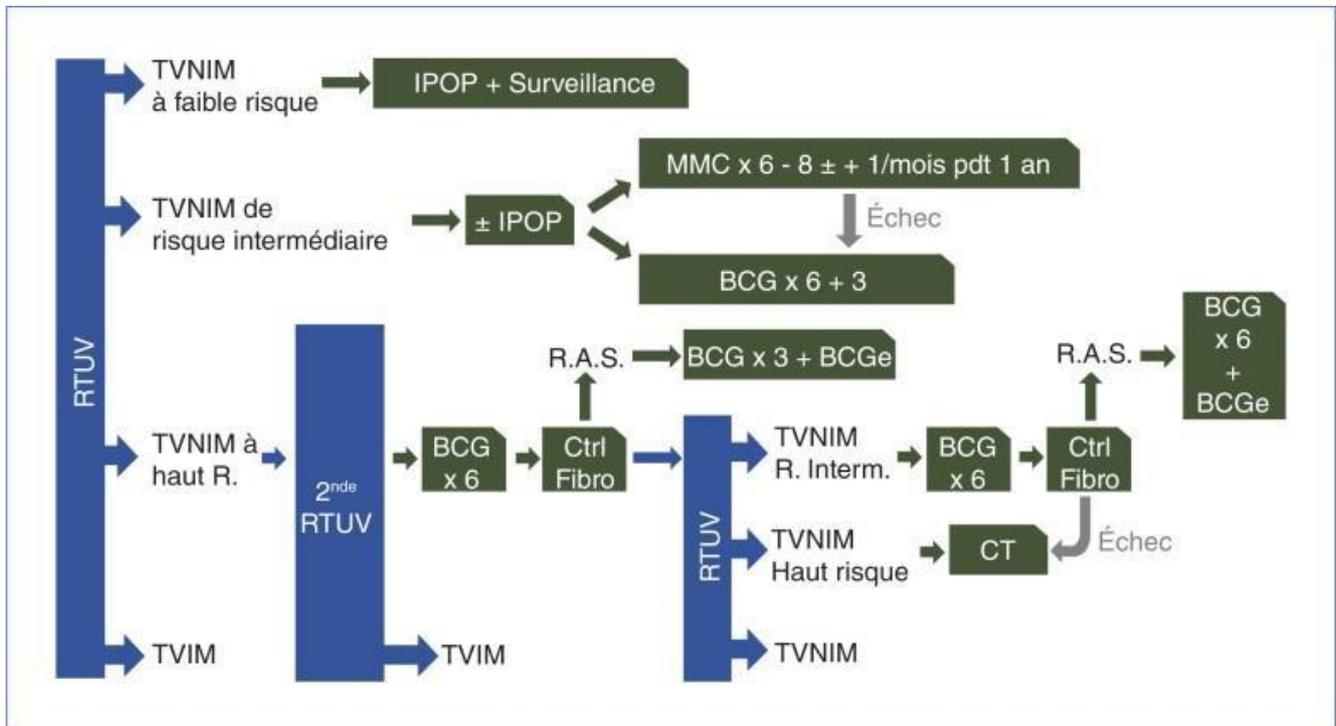


Figure 1 : Algorithme thérapeutique des TVNIM.

-TVNIM à faible risque de malignité :

Une IPOP réduit le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente donc une option thérapeutique. Aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale.

-TVNIM à risque intermédiaire :

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovesicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations. Les instillations par BCG peuvent être discutées dans ce cas. Cependant, l'avantage à

long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie endovésicale reste controversé compte tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance chimique.

-TVNIM à haut risque :

➤ *Indication d'une seconde RTUV avant BCG thérapie :*

Les TVNIM à haut risque répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV .Par ailleurs, toute immunothérapie par BCG n'est efficace que si la RTUV a été complète excepté pour le CIS.

➤ *Immunothérapie d'induction par BCG:*

4à 6 semaines après RTUV complète ,le traitement adjuvant de référence consiste en 6 instillations hebdomadaires de BCG suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines .L'objectif est de prévenir ou de retarder la récurrence tumorale et l'infiltration du muscle rénal .

➤ *Traitement d'entretien par BCG :*

L'objectif de ce traitement chez ces patients est de prévenir la progression tumorale, le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir .Le protocole proposé par Iamm : (6 instillations hebdomadaires à 3,6,12,18,24,30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé.

Pour les patients présentant un carcinome *in situ* vésical, la réponse à la BCG-thérapie doit absolument être évaluée 3 mois après le traitement d'induction (cytologie urinaire, biopsies vésicales randomisées ou sous fluorescence). En cas de persistance du CIS, il est recommandé de poursuivre le traitement par 6 nouvelles instillations hebdomadaires. Si une réponse complète n'est pas obtenue après 6 mois, la cystectomie totale est alors nécessaire.

2/ TRAITEMENT DES TUMEURS INFILTRANT LE MUSCLE VESICAL : [62]

➤ *CYSTECTOMIE TOTALE*

• **L'INDICATION :**

La cystectomie est le traitement curatif de référence des TVIM non métastatiques, des tumeurs non urothéliales et des échecs des traitements conservateurs. Elle peut aussi être proposée pour les TVNIM à haut risque de progression et dans un but palliatif pour les échecs de traitements moins invasifs des complications locales des tumeurs métastatiques.

• **ÉVALUATION PRÉOPÉRATOIRE**

Le traitement est associé à une morbidité importante et le choix du traitement est basé sur les comorbidités, l'âge physiologique et le choix du patient correctement informé des avantages et inconvénients de chaque possibilité.

• **DÉLAI AVANT RÉALISATION**

La cystectomie doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent le diagnostic. Au-delà, il existe une augmentation significative du stade de la tumeur sur la pièce opératoire, les patients ayant une tumeur localisée à la vessie passent de 81 à 52 % .

• **TECHNIQUE**

Chez l'homme, la cystectomie totale inclut l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales. La préservation des vésicules séminales et/ou d'une partie de la prostate améliore la fonction érectile postopératoire, mais elle est associée à un risque plus élevé de récurrence locale et doit être évitée. En cas d'envahissement de l'urètre prostatique, une urétrectomie complémentaire doit être réalisée. La récurrence urébrale après cystectomie survient dans 8 % des cas, le plus souvent dans les 5 ans. La survie moyenne après récurrence est de 28 mois après le diagnostic. Il est donc recommandé de surveiller l'urètre. Le mode optimal de surveillance n'est pas défini. Il repose sur la cytologie et la fibroscopie réalisées de façon régulière. La

surveillance doit être plus fréquente en cas de facteur de risque : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS .

Chez la femme, la cystectomie inclut l'exérèse des organes de voisinage (utérus et ovaires) réalisant une pelvectomie antérieure. Toutefois, en raison du faible risque de lésion génitale associée, un geste limité à la vessie peut être proposé chez une femme jeune .

Une conservation urétrale avec néo vessie peut être proposée, chez l'homme comme chez la femme, si la recoupe urétrale lors de l'examen extemporané est négative.

La cystectomie réalisée par voie coelioscopique classique ou robot assistée est une option pour des chirurgiens expérimentés. Les données à distance sont aujourd'hui insuffisantes pour pouvoir conclure sur une équivalence de ces voies laparoscopiques avec la voie ouverte.

Le curage ganglionnaire doit être systématique lors de la cystectomie en l'absence de difficultés techniques (radiothérapie, pontage vasculaire). Il doit inclure les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères. Ce curage étendu permet l'ablation de 90 % des métastases ganglionnaires potentielles. Il garantit une stadification plus précise, avec un gain de survie spécifique suggéré par différentes études, celui-ci augmentant avec le nombre de ganglions retirés. L'impact d'un curage étendu après chimiothérapie néoadjuvante est inconnu. Le curage étendu augmente la durée opératoire de 1 heure mais n'est pas associé à un taux de complications supérieur .

En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané des recoupes urétérales et urétrales doit être réalisé avant la réalisation de la dérivation urinaire.

- **TYPES DE DÉRIVATION URINAIRE**

D'un point de vue anatomique, la dérivation des urines peut être faite :

- à la paroi abdominale directement (urétérostomie cutanée bilatérale) ou au travers d'un segment digestif réalisant un réservoir non continent (urétérostomie cutanée transiléale de Bricker) ou continent (poche d'Indiana ou poche de Kock) ;
- à l'urètre avec réalisation d'une entérocytoplastie orthotopique, voire au rectum ou au sigmoïde (urétéro-iléorectostomie).

Le choix du mode de dérivation urinaire doit être pris en accord avec le patient correctement informé. Une néovessie iléale à basse pression ou colique est idéale permettant le rétablissement de la continuité urinaire avec la préservation de l'image corporelle.

Les contre-indications d'une dérivation urinaire continente sont : un envahissement de l'urètre, une altération des fonctions cognitives et des troubles psychiatriques (patient incapable de s'autosonder), une pathologie inflammatoire de l'intestin ou des antécédents d'irradiation pelvienne à fortes doses, la présence d'une insuffisance rénale avancée du fait du risque de majoration d'une acidose et une espérance de vie limitée du patient.

L'urétérostomie cutanée transiléale type Bricker est alors le mode de dérivation urinaire recommandé. La dérivation par urétérostomie cutanée bilatérale diminue la qualité de vie et doit être évitée. Elle sera réservée aux cystectomies palliatives ou lorsque l'état du patient ne permet pas un autre mode de dérivation. Les dérivations sigmoïdiennes sont abandonnées mais peuvent rester une option dans les pays où l'accès aux poches de stomie est limité .

➤ *DES ALTERNATIVES A LA CYSTECTOMIE*

Lorsqu'une chirurgie radicale est contre-indiquée ou refusée par le patient, des possibilités thérapeutiques conservatives existent comme la résection de la tumeur de la vessie seule, la cystectomie partielle, la chimiothérapie, la radiothérapie ou la combinaison de certains de ces traitements.

Les étapes d'un éventuel traitement multimodal conservateur associent :

- 1) sélection stricte des patients ;
- 2) résection exhaustive transurétrale de la tumeur de la vessie associée à une radiothérapie et une chimiothérapie ;
- 3) contrôle histologique de la réponse avec possibilité de cystectomie de rattrapage
- 4) suivi strict avec évaluation endoscopique associé à une histologie par des biopsies vésicales et une cystectomie si récurrence d'une tumeur infiltrant le muscle vésical.

- **RTUV + RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE**

Les meilleurs résultats oncologiques sont obtenus lorsque des critères précis sont appliqués : tumeur de moins de 3cm, absence de CIS, lésion T2 maximum (absence d'hydronéphrose) et résection complète et profonde de la tumeur. C'est alors une alternative optionnelle possible à la cystectomie. Les taux de réponse complète sont de 60 à 85 %, la survie globale à 5 ans de 50 à 60 % et la survie avec vessie en place de 40 %. Aucune étude randomisée n'a comparé cette approche à la cystectomie qui reste le traitement de référence.

- **CYSTECTOMIE PARTIELLE**

Cette alternative thérapeutique concerne potentiellement 5 % des patients ayant une TVIM. Elle répond aux mêmes impératifs carcinologiques que la chirurgie radicale et nécessite la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu. La survie

globale à 5 ans est identique aux patients ayant une cystectomie radicale lorsque des critères précis sont appliqués : lésion unifocale et primitive sur une portion mobile de la vessie à plus de 2cm du col et du trigone, de stade T3a maximum, absence de CIS et de taille \leq 4cm. La cystectomie partielle est aussi une option en cas de tumeur de vessie intradiverticulaire. Au total, 51 % des patients auront une récurrence vésicale à 5 ans.

Il existe cependant très peu de données dans la littérature sur l'intérêt d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie)

- **RADIOTHÉRAPIE EXTERNE**

Cette option peut être discutée dans les mêmes conditions que l'association radio-chimiothérapie concomitante. Elle n'est à envisager qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative . Une association avec la curiethérapie est également possible lorsque la cystectomie n'est pas possible ou refusée. Une localisation trigonale ou proche des méats urétéraux, une taille $>$ 5cm ou un stade $>$ T2 sont des contre-indications. Après une résection exhaustive de la tumeur, une radiothérapie externe (28 grays en 12 fractions) associée à une curiethérapie (Iridium 192) est réalisée. La survie spécifique à 5 et 10 ans est similaire à un groupe de patients identiques traités par cystectomie.

- **RTUV SEULE**

Cette option ne doit être envisagée que pour des patients âgés, dont l'espérance de vie est courte ($ASA \geq 3$). La RTUV seule ne peut être envisagée que pour une tumeur unique \leq pT2 d'une taille \leq 3cm sans CIS à distance

- **CHIMIOTHÉRAPIE SEULE**

La chimiothérapie seule après RTUV permet d'obtenir une réponse complète vésicale (pT0) dans 12 à 50 % après MVAC et 12 à 22 % après CG. Chez des patients

très sélectionnés, l'association RTUV et chimiothérapie peut permettre une survie prolongée avec vessie en place. Cette approche n'est pas recommandée en pratique

B. Suivi après chirurgie radicale :

a. Suivi carcinologique :

Tous les patients cystectomisés pour tumeur vésicale ont un risque de développer une progression tumorale sous forme de récurrences locales (pelviennes ou intraluminales) ou systémiques (métastases ganglionnaires ou à distance). De ce fait, le suivi sera axé sur la recherche de récurrences néoplasiques, et l'évaluation du haut appareil urinaire. Il repose, selon le comité de cancérologie de l'AFU sur :

- L'examen physique avec touchers pelviens.
- L'uro-scanner.
- L'ECBU, la créatinémie.
- La radiographie thoracique.

Ces contrôles sont effectués 2 à 3 mois après l'intervention, puis tous les 6 mois pendant deux ans, puis une fois par an pendant 10 ans. Au bout de 5 ans, une alternance TDM, échographie urinaire peut être proposée.

Pour les patients ayant une préservation de l'urètre, une surveillance fibroscopique de celui-ci avec cytologie urinaire de lavage doit être réalisée tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an.

b. Suivi fonctionnel :

Le suivi des patients cystectomisés ayant bénéficié d'une dérivation urinaire est nécessaire, en raison du taux non négligeable de complications infectieuses, métaboliques et mécaniques qui sont responsables de la détérioration de la fonction rénale chez certains patients.

L'association européenne d'urologie recommande pour ces patients :

- **Pendant la 1ère année : (chaque 3 mois)**
 - Echographie rénale et néo-vésicale.
 - Bilan hydro électrolytique (ionogramme et équilibre acido-basique).
 - ECBU.
- **Pendant la 2ème et la 3ème année : (chaque 6 mois)**
 - Echographie rénale et du réservoir vésical.
 - Urographie intra veineuse (UIV).
 - Bilan hydro électrolytique.
 - ECBU.
- **A partir de la 4ème année : (chaque année)**
 - Echographie rénale et du réservoir vésical.
 - UIV.
 - Bilan hydro électrolytique.
 - ECBU.
 - Dosage de la vitamine B12.
- **A partir de la 5ème année : (pour les patients bénéficiant d'une Urétérosigmoïdostomie)**
 - Une colonoscopie.

A. Suivi après traitement conservateur :

Outre les taux de survie significativement inférieurs à ceux de la chirurgie radical, les protocoles thérapeutiques visant la préservation vésicale, ne mettent pas à l'abri des récurrences (intra-vésicale, locorégionale et à distance) qui sont considérablement plus fréquentes.

La surveillance a trois axes principaux :

1. Le contrôle de la récurrence tumorale par :

- Cytologie urinaire et fibroscopie vésicale tous les 3 à 6 mois au long de la surveillance.
- Uro-TDM tous les 6 mois puis tous les ans.
- Biopsies profondes systématiques si cytologie urinaire positive ou anomalies radiologiques et/ou cystoscopiques.

2. Le contrôle de la valeur fonctionnelle de la vessie par :

- Débitmétrie.
- Résidu post-mictionnel mesuré par échographie.
- Bilan uro-dynamique en cas d'anomalie.

3. Le contrôle de l'évolution locale et/ou métastatique par :

- Uro-TDM.
- TDM thoracique.
- Scintigraphie osseuse si signes d'appel.

7/Plan moléculaire (63)

Il existe 2 voies de signalisation majeurs dans la cancérogenèse vésicale, l'une pour les tumeurs infiltrantes ou de haut grade caractérisée par l'altération du gène suppresseur des tumeurs P53 et l'autre pour les tumeurs non infiltrantes impliquant des mutations du gène FGFR3.

Le **FGFR3** (*fibroblast growth factor receptor3*) appartient à une famille des récepteurs à activité tyrosine kinase codés par 4 gènes différents *FGFR1-4*.

Ces récepteurs sont des glycoprotéines transmembranaires comportant dans leur région extracellulaire deux à trois domaines de type immunoglobuline et, dans leur région intracellulaire, un domaine tyrosine kinase. Les FGFR sont inactifs

sous forme de monomère. L'interaction avec le ligand conduit à la dimérisation du récepteur et à la transphosphorylation des domaines kinases. Le récepteur activé devient capable de lier et de phosphoryler des protéines effectrices déclenchant ainsi dans la cellule différentes cascades de signalisation. De façon tout à fait surprenante, il a été montré récemment que, parallèlement à son rôle inhibiteur dans le développement osseux, *FGFR3* est un proto oncogène.

Une translocation dont les points de cassure en 4p16.3 sont situés à 50–120 kb de *FGFR3*, associée à une surexpression de ce récepteur, est en effet observée dans 20 % de ces tumeurs. Dans de rares cas (trois lignées cellulaires et une tumeur primitive) des mutations activatrices de *FGFR3*, toujours associées à la translocation, ont été identifiées. Plus récemment, nous avons apporté l'évidence que *FGFR3* pourrait jouer un rôle majeur dans les carcinomes de la vessie. Des évidences cliniques suggèrent qu'il existe deux voies de progression dans les carcinomes de vessie, l'une passant par les tumeurs **pTa** et l'autre par **les carcinomes *in situ***. Ces deux types de tumeurs confinées à l'urothélium ont des évolutions très différentes. Les tumeurs pTa récidivent très fréquemment (dans 50 à 75 % des cas) et ont une faible probabilité de progresser vers des tumeurs invasives. Les carcinomes *in situ* sont considérés comme le principal précurseur des tumeurs invasives pour deux raisons : d'une part, ils ont une forte tendance à progresser (40 à 50 % des cas), et d'autre part la majorité des tumeurs invasives surviennent sans histoire préalable de tumeurs pTa. Ces observations cliniques sont confortées par des études moléculaires indiquant que les carcinomes *in situ* et les tumeurs invasives ont en commun les mêmes altérations génétiques.

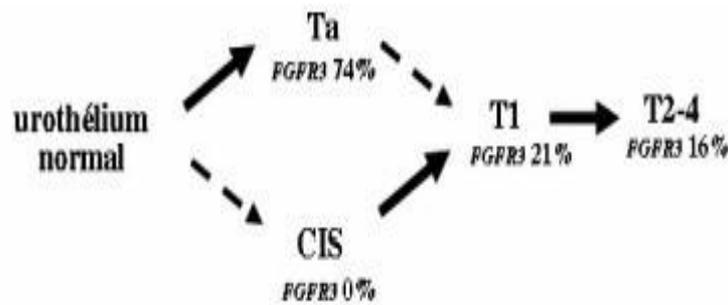


Figure 22 : Voies de progression dans les tumeurs de vessie et mutations de FGFR3.

Le pourcentage de mutations de FGFR3 retrouvées dans les tumeurs Ta (74%), CIS (0%), T1 (21%) et T2–T4 (16%) est tout à fait en accord avec l'existence de deux voies de progression dans les tumeurs de vessie.

L'identification de mutations fréquentes de FGFR3 dans les tumeurs de vessie a des retombées potentielles dans les domaines du diagnostic, du pronostic et du traitement de ces tumeurs :

- la recherche de mutations de FGFR3 dans les cellules du sédiment urinaire peut permettre une surveillance non agressive des récidives. Les mutations de FGFR3 étant très fréquentes dans les tumeurs de bas grade, cette recherche est un très bon complément aux méthodes non invasives actuellement disponibles comme la cytologie urinaire ou la recherche des déséquilibres alléliques, méthodes peu sensibles pour détecter les tumeurs de faible grade (Billerey et al., 2001).

- la connaissance du statut mutationnel de FGFR3 et de la positivité d'un marqueur de prolifération Mib-1 constitueraient de meilleurs marqueurs pronostiques que les critères actuels (van Rhijn et al., 2003).

- en ce qui concerne le traitement, des inhibiteurs ciblant FGFR3 pourraient être efficaces dans les tumeurs présentant des mutations de FGFR3 (75% des tumeurs Ta, 20% des tumeurs T1 et 15% des tumeurs invasives).

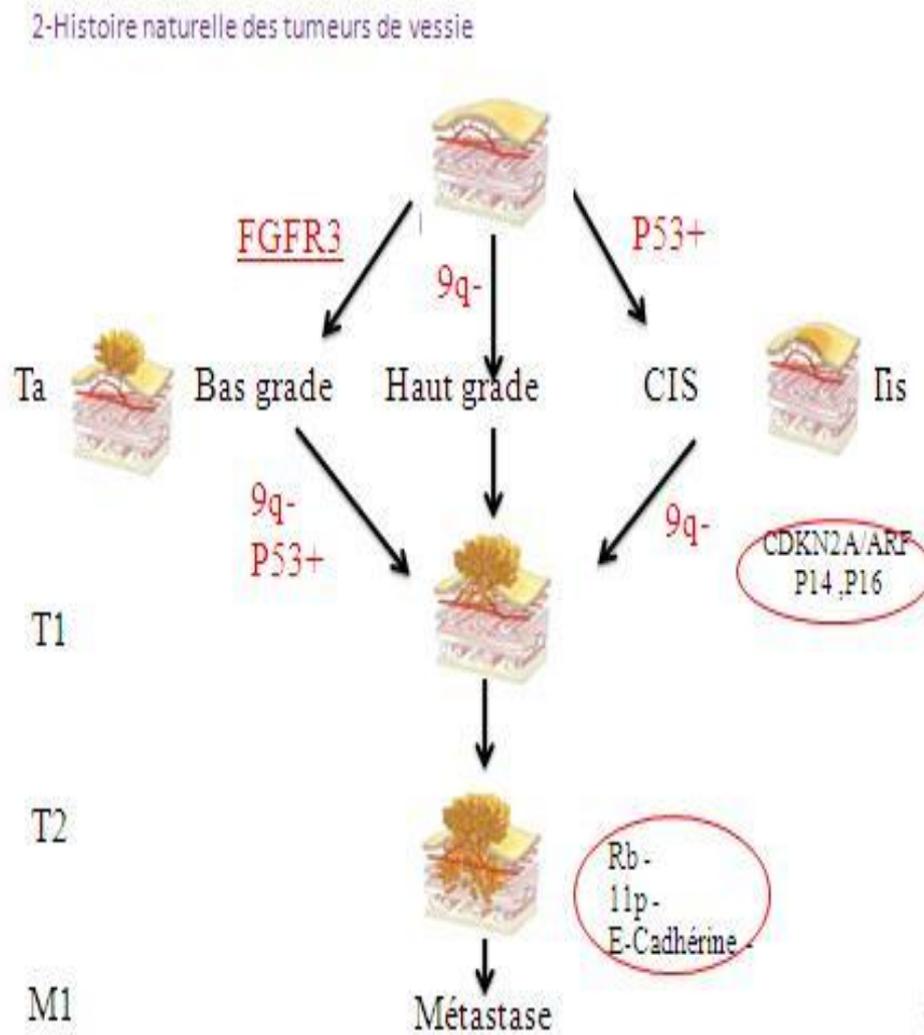


Figure n° 23 : L’histoire naturelle de la carcinogenèse vésicale.

La mutation du gène P53

Découvert en 1979 par Lane et Crawford, ce gène est le **gardien du génome**. Le gène p53 est localisé sur le bras court (p) du chromosome 17, au locus 17p13.1, une région sujette à des pertes alléliques et code pour la protéine p53 ou TP53, Le gène p53 est un gène **suppresseur de tumeurs**: ce rôle transformant a été confirmé par l’inhibition de la croissance in vitro de cellules tumorales par le type sauvage du gène p53. La protéine p53 issue du gène sauvage est le pivot régulateur central du cycle cellulaire. Lorsque des mutations de l’ADN (acide désoxyribonucléique) sont

présentes en grand nombre dans une cellule, le type sauvage de p53 arrête momentanément le cycle cellulaire, en empêchant le franchissement du point de restriction R (passage de G1 à S), afin de permettre à la cellule de réparer les erreurs lorsque les mutations sont trop nombreuses pour être réparées, p53 oriente la cellule vers **l'apoptose**, par l'intermédiaire du gène Bax.

La protéine p53 issue du gène muté ou inactif (suite à une délétion des gènes de régulation) n'a pas de propriétés **anti-oncogènes** suite à une altération du site de liaison de l'ADN, la cellule continue à se diviser, même avant la séparation chromatiniennne, en accumulant des mutations (instabilité chromosomique et aneuploïdie). Cette instabilité génomique est à l'origine de l'augmentation de l'agressivité tumorale. Le gène p53 est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains. Paradoxalement, dans les **cellules tumorales**, il existe souvent une **surexpression** du gène **p53**, avec, dans de nombreux cas une accumulation de la protéine p53 anormale qui forme des complexes inactifs avec la protéine p53 normale. La durée de vie cellulaire est également affectée par l'état de p53. A chacune des divisions cellulaires, la longueur génomique diminue de 50 à 60 nucléotides environ. Les cellules ayant perdu le contrôle de p53 ont une activité répllicative intense mais ne sont pas immortelles. Après exposition des cellules à des agents génotoxiques tels que les **radiations ionisantes**, il se produit une augmentation transitoire du taux de p53 par la voie de l'oncoprotéine mdm-2 (murine double minute-2), régulateur négatif de p53. Cette **surexpression de p53** peut avoir deux conséquences : **l'arrêt du cycle cellulaire** en phase G1 ou **l'apoptose**.

-P53 ET CARCINOGENESE HUMAINE

Le gène p53 est altéré dans tous les types de cancers humains étudiés à ce jour.

Le type de mutation est variable d'un cancer à l'autre, mais leur fréquence tous cancers confondus est élevée, entre 40 et 45% de tous les cancers. La majorité des mutations est regroupée dans 4 régions du gène, correspondant à 4 domaines de la protéine hautement conservés au cours de l'évaluation. 3 mécanismes de mutation sont possibles :

- Des mutations dites naturelles, ou spontanées
- Des mutations induites par des carcinogènes physiques ou chimiques
- Des mutations héréditaires, altérations germinales du gène p53, syndrome de Li-Fraumeni, où l'allèle muté se transmet de façon mendélienne.

-METHODES D'ETUDE DES MUTATIONS DE LA p53 :

Il existe 3 méthodes d'approche des mutations de la p53 :

- L'amplification et le séquençage du gène :

- C'est une technique lourde, une approche indirecte peut être utilisée par la mise en évidence de la perte d'hétérozygotie du bras court du chromosome 17.

-L'analyse immunohistochimique :

-En utilisant des anticorps monoclonaux anti-p53. La mise en évidence de la mutation est indirecte, se traduisant par une accumulation de la protéine dans les noyaux des cellules mutées.

- L'analyse sérologique

-Elle repose sur la mise en évidence dans le sérum des patients d'auto-anticorps anti-p53.

- MUTATIONS p53 DANS LES TUMEURS DE VESSIE :

La perte d'hétérozygotie du 17p est constatée dans environ 60% des tumeurs de vessie étudiées. Sur de courtes séries, il semble que les mutations p53 soient plus fréquentes dans les tumeurs infiltrantes, et plus fréquente dans les tumeurs de

haut grade, mais la fréquence des mutations du gène p53 en cas d'envahissement ganglionnaire reste discutée .

- L'étude immuno histochimique des mutations p53 peut avoir des implications Cliniques :

Environ 50% des tumeurs de vessie ont une positivité en immunohistochimie . Pour les tumeurs pT1, cette positivité pourrait être un facteur pronostic de progression indépendant du grade, avec 20,5% de progression par an si plus de 20% des cellules sont positives, contre 2,5% de progression par an si moins de 20% des cellules sont positives. En cas de carcinome in situ, la positivité en immunohistochimie est constatée dans 48% des cas.

Une étude a été réalisée chez 36 patients à la recherche de mutations de *p53* et *FGFR3* dans les tumeurs et les urines prélevées lors de la résection endoscopique. Les mutations de *p53* ont été recherchées en FASAY, qui permet une analyse fonctionnelle de la protéine P53. Les mutations de *FGFR3* ont été recherchées en SNaPshot, qui recherche les huit mutations ponctuelles les plus fréquentes de ce gène.

Résultats : pour 24 patients (66 % des cas), il existait au moins l'une des deux mutations dans la tumeur. Cette mutation existait dans les urines chez 15 patients (sensibilité = 62,5 %). Chez seulement un patient, il y avait une mutation dans le culot urinaire qui n'existait pas dans la tumeur (spécificité = 91,7 %).

DEUXIEME PARTIE:

Etude pratique

MATERIEL

ET METHODES

I. Matériel et méthodes :

Notre travail porte sur **une étude rétrospective de 29 cas de carcinomes urothéliaux** de la vessie réalisée au niveau du **Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique du CHU Hassan II de FES**. À travers une étude rétrospective entre janvier 2014 et décembre 2016.

Notre analyse s'est basée sur l'évaluation des caractéristiques épidémiologiques ,cliniques , paracliniques, histologiques ainsi que sur l'étude des aspects évolutifs .La fiche d'exploitation a permis d'étudier ces paramètres .

Fiche d'exploitation

Pour réaliser ce travail, nous avons collecté les données suivantes :

1. IDENTIFICATION DU PATIENT

- Nom/ N°/Code dossier :
- Age :
- Sexe:FM
- Origine géographique:
- Profession :
- Facteurs de risque :
- Cas similaire dans la famille: ouinon
- Le tabagisme :ouinon
 - Actif : PA passif :
- Expositions professionnelles :
 - amines aromatiques :
 - Hydrocarbures aromatiques :
 - Nitrosamine
- ATCDS :
 - cancer : vessie autre.....
 - BCG thérapie :.....
 - Bilharziose
 - Infection urinaire chronique.....
- Facteur iatrogène : cyclophosphamide..... Radiothérapie.....
- Paracétamol.....

2. SIGNES cliniques :

2.1 - Signes fonctionnels

- ✓ Hématurie : oui non.....
 - Macroscopique Microscopique
 - Abondance.....Chronologie..... Caillotage.....
- ✓ Signe d'irritation vésicale :
 - Pollakiurie urgenturie..... Brulures mictionnelles
- ✓ Signes obstructifs : -dysurie : légère modérée..... sévère
- ✓ Signe d'envahissement locorégional :
 - Douleurs lombaire... colique néphrétiques..... rétention aigue d'urines
 - ... OEdème des membres inférieurs....
- ✓ Métastase : osseuses :..... Pulmonaire.... Autre ;.....
- ✓ découverte fortuite :oui..... non.....

2.2 - Signes généraux:

a) Amaigrissement b) Anorexie c) Asthénie d) Fièvre e) Déshydratation

2.3 - Signes physiques :

A) Examen général :

- TA :

- Pâleur cutanéomuqueuse

B) Examen urogénital : normalouinon

a) fosses lombaire :

Gros reins Sensibilité.... Contact lombaire...

b) hypogastre :

Globe vésical oui..... non

c) Organes génitaux externes :

d) TR : Infiltration de la base de la vessie..... Pelvis..... Prostate :.....

e) TV :

C) Examen des autres appareils :

Aires ganglionnaires....., abdominale....., cardiovasculaire....

3-Examens para-cliniques :

A- **Imagerie** : a)échographie rénale :

b) échographie sous-pubienne :

c) urographie intraveineuse :

d) TDM abdominopelvienne :

_ Métastases : présence d'une tumeur de la voie excrétrice supérieur

e)Biologie :

ECBU :

Hématurie microscopique...

Leucocytaire.....

Germe.....

Cytologie urinaire : non faite ...Faite : avant l'acte chirurgical....

En cours de l'acte chirurgical

NFS : HG

Ionogramme :

Fonction rénale : créatininémie.....

Bilan d'hémostase :

Glycémie :

Autres.....

B- endoscopie:

a)Cystoscopie :

- Inspection : Urètre Le col ... le trigone..... Les orifices urétéraux
Les faces postérieures et antérieures de la vessie
- Aspect de CIS : oui non
- Cartographie : nombretaille Localisation.....
- L'aspect de la tumeur : d'allure non infiltranted'allure infiltrante.....

zones rougeâtres.....

-Envahissement du méat urétral : gauche droite

-Autres

- Biopsies :.....

b) Résection transurétrale de la tumeur RTU-TV : Complète.....
Incomplète.....

c) électrocoagulation :

d) Autres:

4-LA CYTOLOGIE URINAIRE :

Méthode de prélèvement : miction Sondage..... lavage.....cystoscopie

Techniques de préparations : - centrifugation et réalisation d'un spot

-Technique de filtre

- technique de couche mince

5-RESULTAT DE LA CYTOLOGIE URINAIRE :

- Cytologie urinaire benigne:

Normale Inflammatoire..... irritative..... non spécifique

- Cytologie urinaire non significative:

Trop peu de cellulestrop d'inflammation..... trop d'hématies :

- Cytologie urinaire tumorale:

Tumeur urothélial de haut grade

Autres tumeurs.....

- Cytologie urinaire atypique: légère modérée..... sévère.....

Tumeur urothélial de bas grade..... processus irritatif.....Cytologie urinaire suspecte:

Cellules atypiques peu nombreuses.....

6 -RESULTAT DE L'ANAPATH:

Le type histologique :..... Le stade:.....Le grade : - faible potentiel de malignité : oui..... non.....

- Haut grade ou haut potentiel de malignité oui.....non.....

L'existence ou l'absence d'invasion vasculaire :.....

L'existence ou l'absence de CIS associé :.....

La présence du muscle dérusor analysable :.....

7-PRISE EN CHARGE:

1-RTUV : complète OUI NON

Incomplète raison

Complication : hémorragie.....

Perforation vésicale

Sténose urétrale.....

Sd de résorption.....

2 eme RTU-TV : non faite faite : complète..... incomplète.....

2-L'immunothérapie endovésicale : BCG oui non

Nombre d'instillation

Complication : fièvre..... SD grippal..... Hématurie.....

Signes d'irritation vésicale..... Autre.....

3- la cystectomie :

Partielle ouinon

Totale oui non

Si oui type de Dérivation urinaire : BRIKER.....

Remplacement vésical : urétérocystoplastie de remplacement

8-SUIVIE :

-Cytologie urinaire oui non

- Cystoscopie au 3 eme mois OUI..... NON..... pas de récurrence
.....récurrence sans progression

-Progression : stade grade.....

-RTUV :.....

-Traitement d'entretien :

-cystectomie avec :

- BRIKER.....
- Urétérocystoplastie de remplacement.....

RESULTATS

Les prélèvements reçus au service passent par une série de préparations, il s'agit de prélèvements de type biopsique ou de coupeaux de résection transurétrale de la vessie et des pièces de cystoprostatectomie.

1-Epidémiologie

Il s'agissait de 24 hommes ,5 femmes ; soit 82.7% d'hommes et 17.2% de femmes. Le plus jeune âge était de 42 ans, le plus âgé était de 76 ans. Le tableau ci-dessous, représente la répartition des malades par catégorie d'âge.

Tableau n° 1 : La répartition des malades par catégorie d'âge

AGE	nombre	prévalence
moins de50 ans	3	10.3%
50-60 ans	8	27.5%
plus de 60 ans	18	62.2%

La tranche d'âge la plus fréquente est celle de plus de 60 ans, 18 malades soit 62.2%.

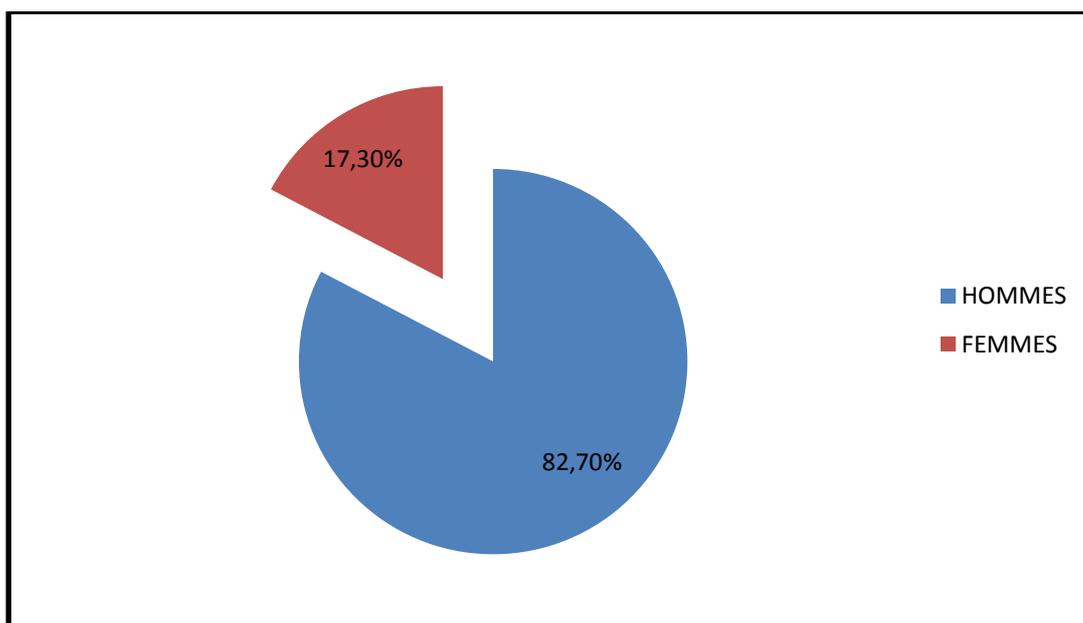


Figure n° 1 : La répartition des malades selon le sexe

2-Les Antécédents :

-21 patients étaient consommateurs de tabac soit **72.4%**, avec une durée moyenne de 16 ans et un délai d'arrêt non précis. Parmi ces patients, on distingue 2 tabagiques passifs soit 9.5%, 19 tabagiques actifs soit 90.4%.

Cette fréquence a été rapportée dans les différentes études de littérature :

Tableau n°2 : la fréquence des patients tabagiques atteints de tumeurs de la vessie.

	NOMBRE DE PATIENTS	PATIENTS TABAGIQUES	POURCENTAGE
DIMENSA	701	560	80%
FOURNIER	60	28	46.6%
Notre série	29	21	72.4%

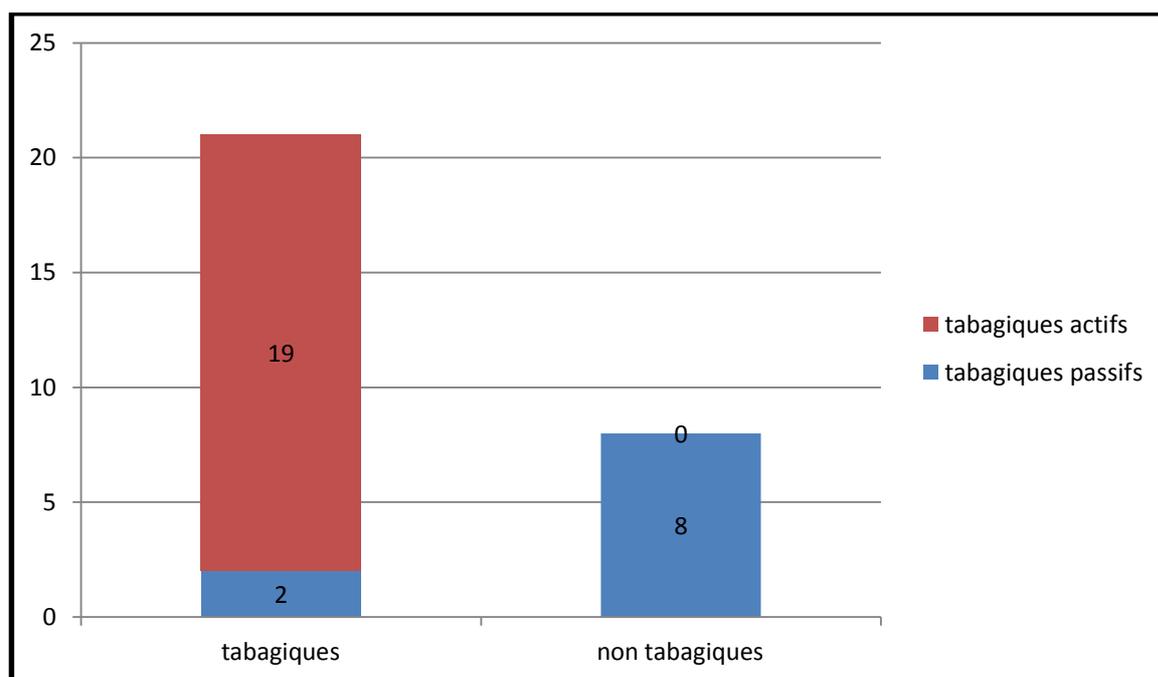


Figure n°2 : Graphique montrant la répartition des patients selon la consommation du tabac.

- 1 patient parmi les 29 étudiés avait une profession à risque. (Technicien industriel.)
- Aucun patient n'avait des antécédents personnels d'un autre cancer ou des antécédents familiaux d'une tumeur vésicale.
- la notion d'infection urinaire chronique a été rapportée chez 10 patients.

3-les signes cliniques :

-les signes fonctionnels :

L'hématurie était le signe clinique le plus révélateur chez la quasi-totalité des patients ; 27 patients soit **93.1%** avait consulté pour une hématurie.

16 patients avaient une hématurie totale soit 59.2% .9 patients parmi 27 avaient une hématurie caillotante soit 33.3%.

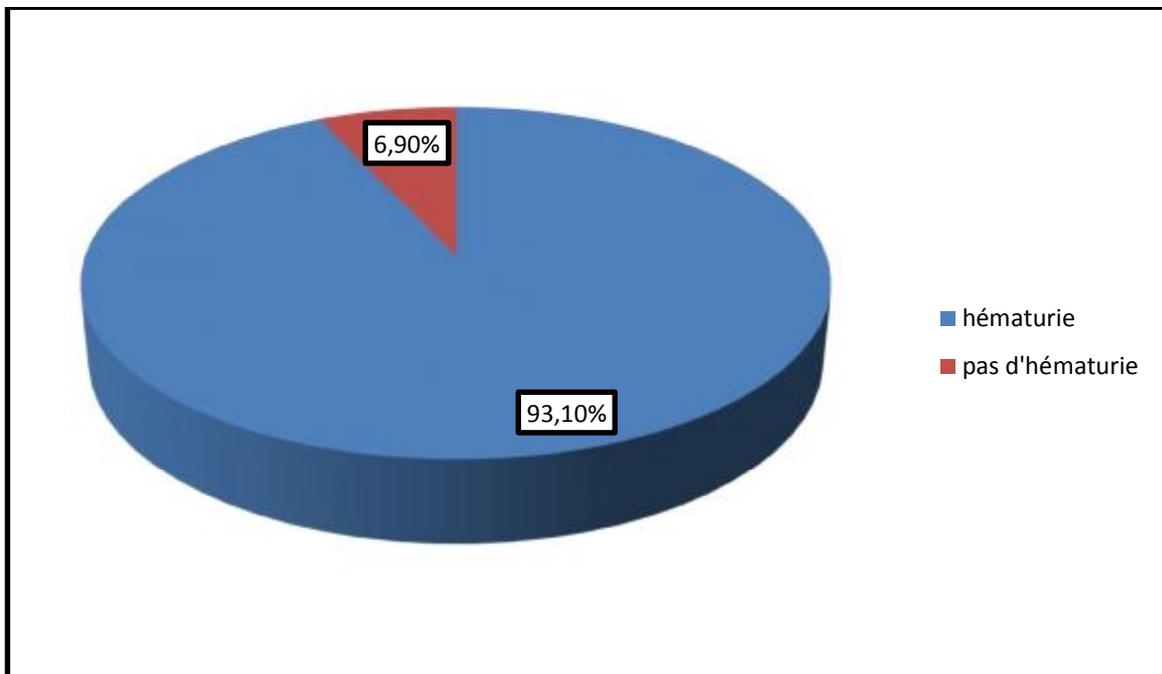


Figure n°3: Répartition des patients en fonction de l'hématurie

En plus de l'hématurie, d'autres signes cliniques ont été retrouvés.

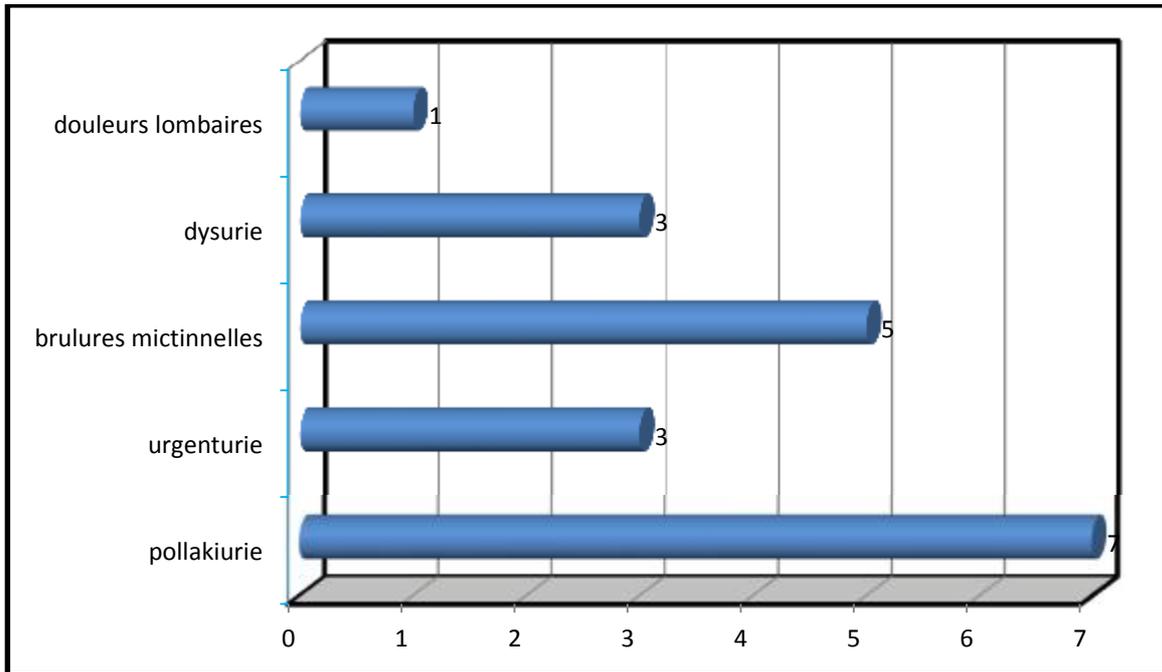


Figure n°4 : graphique montrant le taux de différents signes fonctionnels.

Tableau n°3 : le pourcentage des différents signes fonctionnels

Signes cliniques	Pourcentage
Pollakiurie	24.13%
Urgenturie	10.34%
brûlures mictionnels	17.24%
dysurie	10.34%
lombalgies	3.44%
altération de l'état général	10.3%
Hématurie	93.1%

-Examen clinique :

La palpation abdominale :

- 1 seul patient avait des douleurs hypogastriques
- Le globe vésical a été retrouvé chez un seul patient soit 3.4%.

L'examen urogénital et les touchers pelviens :

-Une peau scrotale bien plissée : des testicules de taille et de consistance normale chez tous les patients.

-Une infiltration de la base vésicale a été retrouvée chez 2 patients soit 6.8%.

-Au toucher rectal : une prostate augmentée de volume a été retrouvée chez 5 patients soit 17.24%, un envahissement des paramètres a été retrouvé chez 1 patiente soit 3.4% de tous les patients et 20% des patientes.

Au toucher vaginal : 1 patiente avait un col envahit, détruit et déchiqueté, soit 20 % des patientes étudiées.

-L'examen des aires ganglionnaires retrouvait des adénopathies sous maxillaires chez 1 seul patient soit 3.4% ,et des adénopathies inguinales chez 3 patients soit 10.3%.

4-Paraclinique :

Radiologie :

➤ **ECHOGRAPHIE :**

-L'échographie vésicale a été réalisée chez tous nos malades, et avait objectivé un processus tumoral vésical chez tous les patients.

-L'échographie rénale a été réalisée chez 27 patients soit 93.1% et avait objectivé :

Une UHN bilatérale chez 10 patients soit 34.4%.

Une UHN unilatérale chez 3 patients soit 11.1%.

Une lithiase rénale chez 4 patients soit 14.8%.

➤ **URO scanner :**

Il a été réalisé chez 21 patients soit **72.4%**, le processus tumoral a été visualisé chez tous ces patients.

- Un envahissement des méats urétéraux avec UHN a été visualisé chez 13 patients, soit **61.9%**.
- Un envahissement de la prostate a été retrouvé chez 2 patients soit **9.5%**.
- Un envahissement du col utérin chez une patiente soit 20% des patientes étudiées.

➤ **Cystoscopie avec RTUV :**

-Tous nos patients avaient bénéficié d'une cystoscopie avec RTUV, permettant ainsi de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur, la taille le nombre et la localisation, ainsi que le stade et le grade.

Type histologique :

-Le type histologique était un carcinome urothélial dans tous les cas.

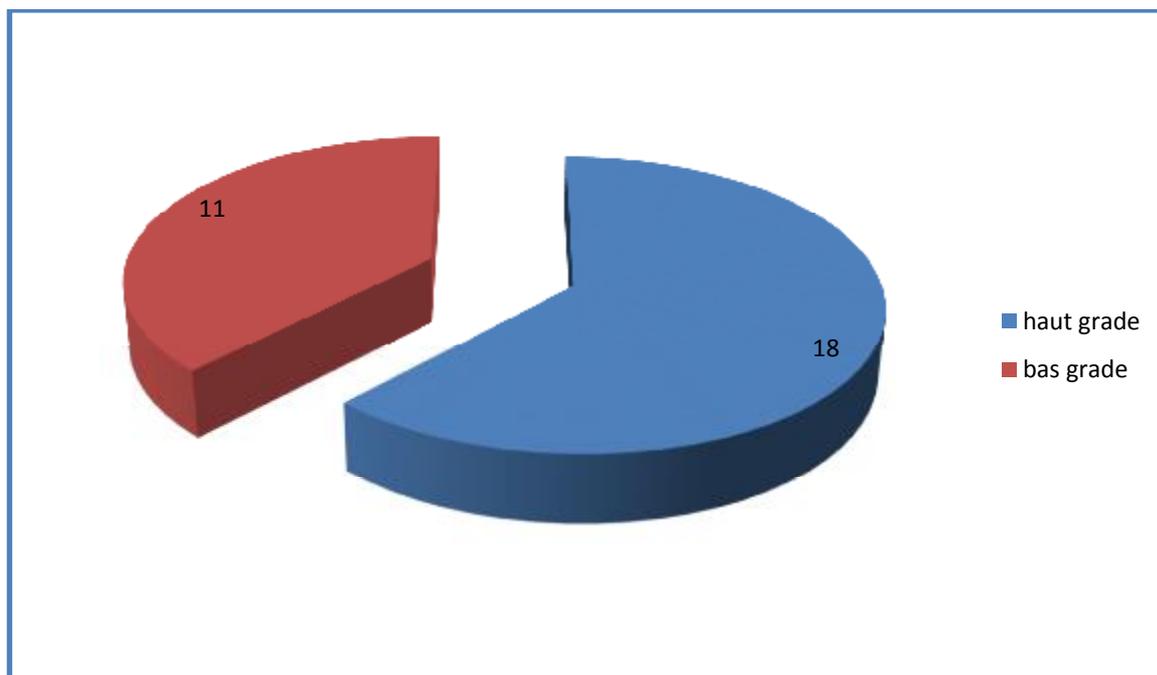
NB : la classification histologique des tumeurs est basée sur les résultats anatomopathologiques initiaux.

Stade :

Tableau n°4: Le taux des tumeurs en fonction du stade.

stade	nombre	pourcentage
PTa	10	34.4%
PT1	5	17.2%
PT2	13	44.8%
PT4a	1	3.4%

-Le patient classé PT4a avait un carcinome urothélial infiltrant avec des adénopathies iliaques.

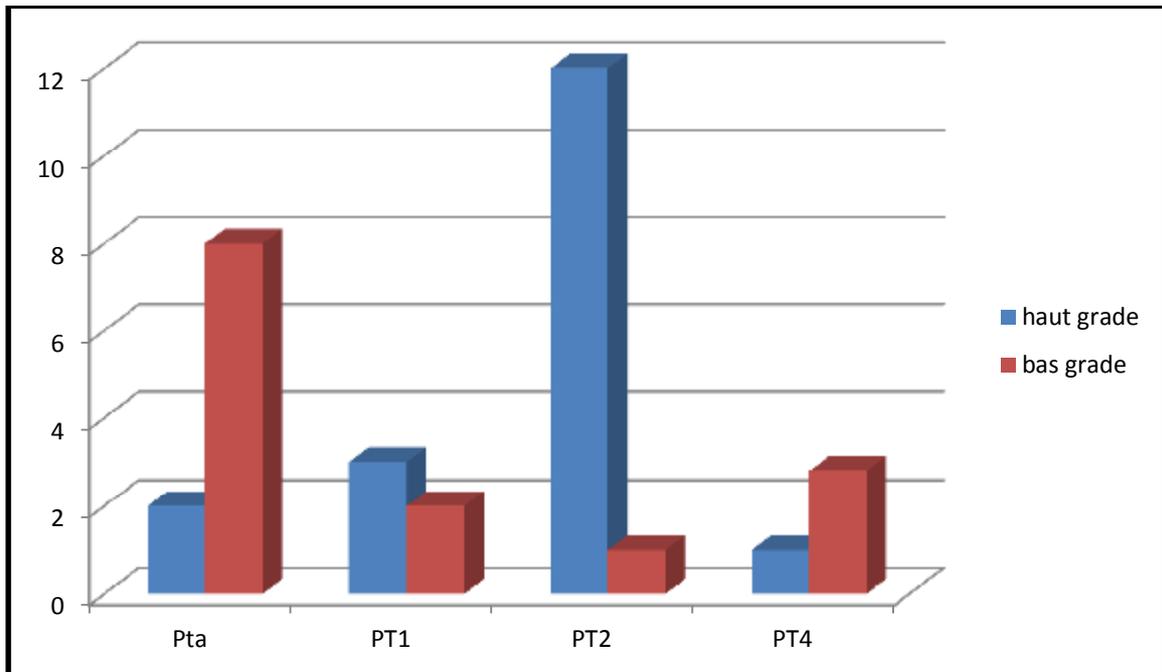
Grade :**Figure n°5:** Graphique montrant la répartition des tumeurs selon le grade.

-18 tumeurs de haut grade soit 62.0%.

-11 tumeurs de bas grade soit 37.9%.

Tableau n° 5 et graphique: La répartition des tumeurs selon le stade et le grade.

Stade	Haut grade	Bas grade
PTa	2	8
PT1	3	2
PT2	12	1
PT4	1	0



➤ **UIV :**

-Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'une urographie intraveineuse.

Biologie :

- Une **anémie** importante a été retrouvée chez 9 patients nécessitant dans certains cas une transfusion, soit **33.3%** .La moyenne d'HB était de 10.2g/dl, avec des extrémités allant de 4.3g/dl à 13.8g/dl.
- Une **insuffisance rénale** était retrouvée chez 9 patients, soit **31.0%**.
- L'**ECBU** avait montré une hématurie microscopique chez 23 patients soit **79.3%**.Et une infection urinaire chez 15 patients soit **51.7%**.
- Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'une cytologie urinaire.

5-Immunohistochimie :

L'étude immunohistochimique est en cours

6-Bilan d'extension :

Clinique :

- aucun patient n'avait présenté des douleurs abdominales, par ailleurs –une sensibilité hypogastrique a été retrouvée chez 3 patients, soit **10.3%**.
- Une infiltration de la base vésicale a été retrouvée chez 2 patients soit **6.8%**.
- Au toucher rectal : une prostate augmentée de volume a été retrouvée chez 5 patients soit **17.24%**, un envahissement des paramètres a été retrouvé chez 1 patiente soit **3.4%** de tous les patients et 20% des patientes.
- Au toucher vaginal : 1 patiente avait un col envahit, détruit et déchiqueté, soit **20 %** des patientes étudiées.

L'examen des aires ganglionnaires retrouvait des adénopathies sous maxillaires chez 1 seul patient soit 3.4%, et des adénopathies inguinales bilatérales chez 3 patients soit **10.3%**.

TDM TAP :

Une TDM TAP a été réalisé chez 15 patients, soit **51.7%**, et chez qui on avait retrouvé :

- Un envahissement des méats urétéraux avec UHN a été visualisé chez 13 patients, soit **44.8%** de cas.
- Un envahissement de la prostate a été retrouvé chez 2 patients soit **9.5%**.

- Une extension locale a la partie cervico-isthmique utérine et au vagin, avec des ADP intra-abdominales profondes, avec déminéralisations osseuses chez une seule patiente soit **20%** des patientes étudiées.
- Des micronodules pulmonaires chez 3 patients soit **10.3%**.
- Des poly adénopathies iliaques primitives chez 3 patients.
- Des ADP mediastinales et pelviennes ont été retrouvées chez 2 patients.
- Une lésion cérébrale métastatique chez un seul patient soit 3.4%.(le patient avait consulté pour un déficit neurologique).
- Un nodule hépatique a été visualisé chez un seul patient.
- Un KHF type 5 a été retrouvé chez un seul patient.

RADIO THORACIQUE :

La radiographie thoracique a été réalisée chez 7 patients révélant ainsi des nodules bilatéraux chez 2 patients, ainsi qu'une surcharge hilare bilatérale faisant suspectée une embolie pulmonaire (confirmation de l'embolie pulmonaire par l'angioscanner).

La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été réalisé chez 17 patients soit 58.6%, et avait objectivé des métastases osseuses disséminées chez 2 patients soit 6.8 %.

7-Traitement :

- RTUV :

Une résection trans-urétrale à visée thérapeutique a été réalisée chez 9 patients soit, dont 4 d'entre eux avaient récidivé ,2 patients ont été perdus de vue.

-la chirurgie radicale :

19 de nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical radical :

- 17 cystoprostatectomies avec dérivation urinaire type Briker.

- 2 pelvectomies antérieures.
- Un curage ganglionnaire pelvien bilatéral a été réalisé systématiquement dans tous les cas.

-Traitement non chirurgical :

- 9 patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie, dont 1 patient avait bénéficié d'une radiothérapie concomitante (2cures).

-Les complications :

- un patient avait présenté une embolie pulmonaire à j+2 de son hospitalisation suite a une CPT.
- 2 patients avaient présentés une TVP.
- 5 patients avaient bénéficié d'une néphrostomie bilatérale suite à une insuffisance rénale obstructive.

DISCUSSION

1-Généralités :

Dans le monde le cancer de la vessie représente la onzième cause de cancer, en 1990 on estime qu'il y a eu 310 000 nouveaux cas, 3% de l'ensemble des cancers, ce qui représente 4,7% chez l'homme et 1,3% chez la femme. L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés [1].

En Amérique du nord le cancer de la vessie vient pour l'incidence au 4ème rang chez l'homme ou il représente 10% des cancers, au 8ème rang chez la femme ou il représente 4% de l'ensemble des cancers. Il représente la 4ème cause de mortalité par cancer chez l'homme aux USA [6].

L'INO (Institut National d'oncologie de Rabat) entre 2002 et 2007: 1087 cas de tumeurs vésicales soit 67,3% de la totalité des cancers de l'appareil urinaire tout sexe confondu, qui représentent à leur tour 2,4% de l'ensemble des cancers enregistrés durant la même période [4]. Le cancer de la vessie a représenté au Maroc 5,6% de l'ensemble des cancers [4].

Dans le monde le taux de mortalité standardisé est de 6,55 pour le cancer de vessie chez l'homme, de 1,21 pour la femme. La mortalité par cancer de vessie est 5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. [2]

Au Maroc, en 2000, le taux de mortalité standardisé était de 9,1 pour 100 000 hommes/an versus 1,0 pour 100 000 femmes/an [4].

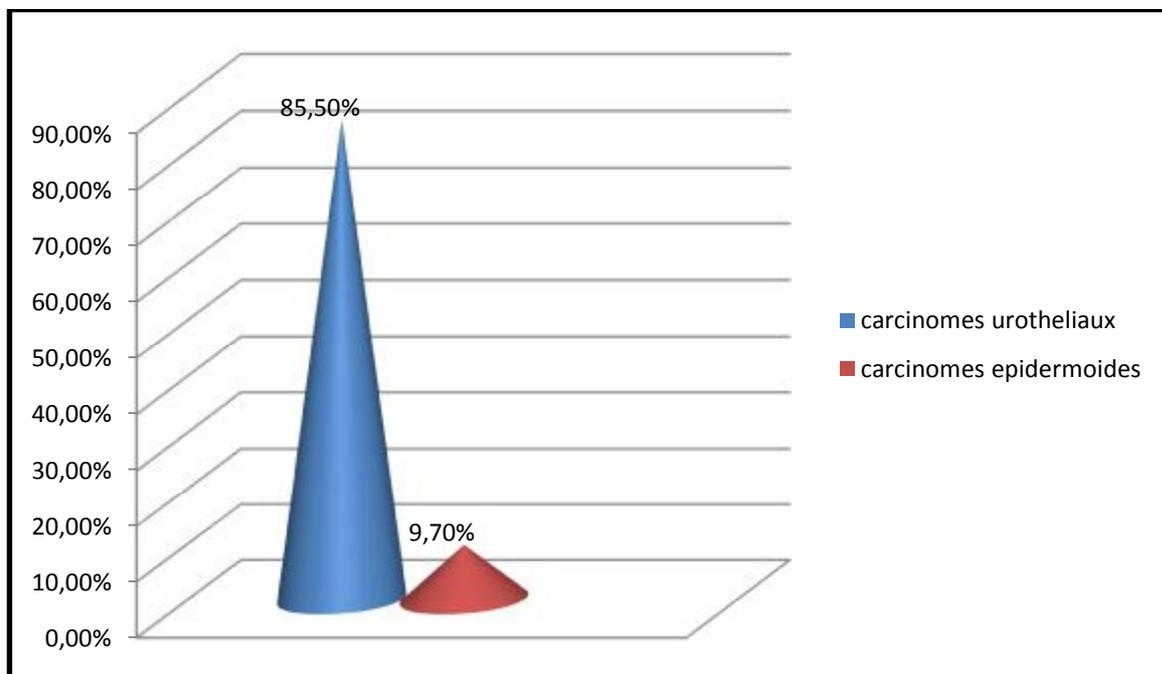
Selon une étude récemment faite au chu Hassan 2 de FES en 2012 portant sur 5532 cas ; 296 personnes ont été porteuses de tumeurs de vessie représentant 5,35% de l'ensemble des cancers et 85,30% des cancers urologiques.

Le cancer de la vessie a représenté 9,05% des cancers masculins et occupe par conséquent le premier cancer chez l'homme dans cette série. Il reste rare chez la femme et représente 1,30% seulement de l'ensemble des cancers féminins.

Par ailleurs, l'âge moyen de survenue était de **60 ans** et l'âge médian était également de 60 ans, par conséquent, il a touché essentiellement des sujets âgés avec notamment **75%** des patients qui étaient âgés entre 54 et 69 ans.

Le sexe ratio est de 7,7 avec **88,5%** des malades de sexe masculin (Correspondant à 262 cas) et seulement **11,5 %** qui sont de sexe féminin (34 cas).

Dans **85,8 %** des cas, il s'agissait d'un carcinome urothélial. Le carcinome épidermoïde est venu en deuxième position avec **9,7%** des cas.



Graphique n°6 : la répartition des tumeurs vésicales selon le type histologique.

(Service d'urologie CHU Hassan 2 FES).

Selon une étude réalisée au chu de Dakar étalée sur une période de 24 ans portant sur 82 cas, il s'agissait de 47.2% d'hommes et 52.8% de femmes, un âge moyen de 46.09% pour les 2 sexes.

Dans notre étude réalisée au sein du service d'anatomie pathologique portant sur 29 cas de carcinomes urothéliaux de la vessie, il s'agissait de 82.7 % d'hommes,

17.2% de femmes, un âge moyen de 61.6 ans, avec la tranche d'âge la plus fréquente était celle de plus de 60 ans qui constitue 62.2%.

Tableau n°7 : la répartition du carcinome urothélial

	Incidence du cancer dans 3 continents	Service d'Urologie CHU Hassan 2	Dakar	Dans la littérature
carcinome urothélial	81.5%	85.5%	26.6%	plus de 90%

Tableau n°8 : la différence épidémiologique selon la race

Régions	Répartition du carcinome urothélial	
	Race blanche	Race noire
USA	94.5%	87.7%
Afrique du sud	94%	41%
Etude de référence CHU HASSAN 2 FES	91.6%	-
Nos résultats	100%	

Tableau n°9 : la répartition des tumeurs de la vessie selon le sexe

	Hommes	femmes	nombre de cas
Service d'urologie CHU Hassan 2	88.5%(262 cas)	11.5%(34 cas)	296 cas
CHU de Dakar	74.2%	52.8%	82 cas
Etude de référence	86.7%	13.3%	98 cas
Notre série	82.7%	17.2%	29 cas de carcinomes urothéliaux

Tableau n°10 : la répartition des tumeurs de la vessie en fonction de l'âge

	Age moyen		
CHU DAKAR	46.09 ans	hommes : 51.05 ans	femmes : 42.04ans
Etude de référence	57 ans		
Notre série	61.6 ans	hommes : 62.08 ans	femmes : 58.8ans

2-Facteurs de risque :

Aujourd'hui, on ne connaît pas encore précisément les causes d'apparition du cancer de la vessie. Un certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés, mais dans certains cas, aucun de ces facteurs n'est retrouvé. Un facteur de risque augmente le risque d'apparition du cancer, mais n'est ni suffisant ni nécessaire pour le provoquer. Un facteur de risque n'est pas une cause en soi. Certaines personnes présentant ces facteurs de risque ne développeront jamais de cancer de la vessie, tandis que d'autres ne présentant aucun de ces facteurs en développeront un tout de même.

Principaux facteurs de risque du cancer de la vessie:

➤ **Le tabac :**

De nombreuses études épidémiologiques ont porté sur le risque relatif du tabagisme dans la carcinogénèse vésicale. On peut estimer actuellement que ce risque relatif varie entre deux et quatre. Une étude prospective néerlandaise récente portant sur près de 4000 sujets a mis en évidence un risque relatif de 3,3 chez des patients fumeurs [5]. Ces résultats rejoignent ceux d'une étude européenne portant sur plus de 7 000 patients et où le risque relatif était de 3,5 [6]. Le risque relatif, d'après les études récentes, augmente en rapport avec la quantité de cigarettes mais surtout avec la durée d'exposition au tabagisme. Dans notre série, 72.2% des patients étaient tabagiques.

➤ **Expositions professionnels :**

Nombreux sont les agents chimiques ou physiques rencontrés en milieu professionnel et impliqués dans la genèse de cancers. On estime que 9% des salariés français, soit plus d'un million de personnes, sont exposés à au moins un produit cancérigène pendant leur carrière professionnelle [7].

Cette exposition professionnelle est responsable de 5% des cancers diagnostiqués chaque année, soit 5000 à 20 000 cancers [8]. Le cancer de vessie ne fait pas exception malgré son origine multifactorielle : si le tabagisme reste le facteur de risque principal avec un risque relatif évalué entre 2 et 4 [9], il ne doit pas masquer la proportion des cancers de vessie attribuables à une exposition professionnelle. Le taux de cancers de vessie d'origine professionnelle varie selon les études de 3 à 24% [10, 11].

En 1998, 625 à 1110 cancers de vessie avaient été estimés d'origine professionnelle par l'institut de veille sanitaire dans la population masculine française: provoquant de 347 à 492 décès [12].

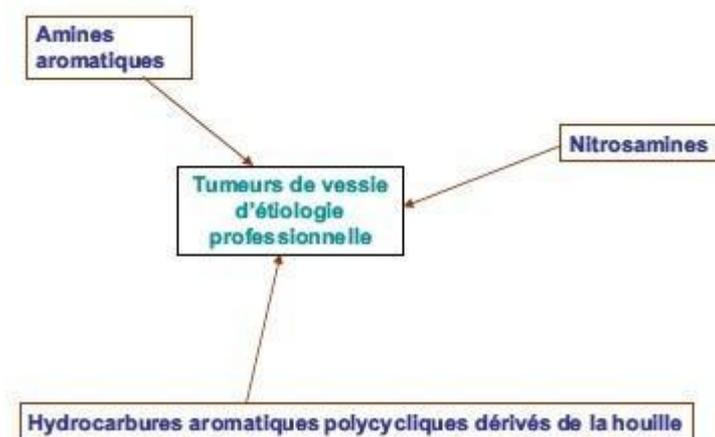


Figure n° 11 : Les substances impliquées dans les cancers de vessie professionnels.

Dans notre étude, un seul patient avait la notion d'exposition professionnelle soit 3.4 % (technicien industriel).

➤ **Les infections chroniques des voies urinaires :**

Une étude a été réalisée en 1984 par Kantor qui a analysé un peu plus de 8 000 patients [14]. Les auteurs ont rapporté une augmentation significative du risque de développement de tumeur de vessie chez les patients ayant présenté trois infections ou plus. Il a été suggéré que le mécanisme précis de la carcinogénèse faisait très probablement intervenir des dérivés nitrosaminés urinaires libérés par l'infection et responsables d'hyperplasie et de métaplasie épidermoïde comparables à la bilharziose urinaire. Par ailleurs, le taux de carcinome épidermoïde apparaît beaucoup plus important chez les patients porteurs d'infection urinaire chronique récidivante [15]. Des études plus récentes ont mis en évidence une augmentation de la Prostaglandine E2 et une surexpression de Cox-2 lors d'infection urinaire récidivante ce qui suggère que les infections urinaires chroniques pourraient intervenir dans la carcinogénèse vésicale par un mécanisme faisant intervenir Cox-2 et les Prostaglandines [16]. Il semblerait donc, que les infections urinaires chroniques récidivantes, soient plutôt un facteur de risque de développement de tumeur de vessie. Dans notre étude, 51.7 % des patients avaient une infection urinaire au moment du diagnostic (ECBU) ,34.4% rapporte la notion d'infection urinaire récidivante mise sous antibiothérapie.

➤ **La bilharziose :**

L'infection à schistosome haematobium est un facteur de risque connu de développement des tumeurs vésicales. Il peut être considéré aujourd'hui comme le facteur de risque principal de carcinome épidermoïde dans les pays d'endémie. Dans près de 76% des cas, il s'agit histologiquement en effet de carcinome épidermoïde et dans environ 15% des cas de carcinome transitionnel; les adénocarcinomes représentant 6% des cas [18]. Le mécanisme d'action de schistosome haematobium relève en fait de plusieurs facteurs : l'irritation vésicale et l'infection urinaire

chronique chez les patients bilharziens avec formation de composés nitrosaminés par ces infections urinaires chroniques qui pourront interagir avec des séquences génomiques et entraîner des altérations reste l'hypothèse principalement retenue.. Des études plus récentes ont montré également une association entre la surexpression de la Cyclo-Oxygénase 2 (Cox-2) et les tumeurs vésicales induites par le schistosome [20].

Les tumeurs vésicales induites par ce parasite ont été rapportées essentiellement en Afrique et en particulier dans la région de la vallée du Nil en Egypte ou le parasite est endémique mais également dans d'autres pays africains tels que le Kenya et le Sénégal. Une étude réalisée en 1988 retrouve un facteur de risque de développement de tumeur vésicale d'environ 3 en cas d'infection urinaire chronique à schistome. A noter que dans cette étude, l'OR pouvait aller jusqu'à 15 si les patients étaient concomitamment fumeurs, il apparaît également que les tumeurs vésicales induites par ce parasite sont en majorité de stade et de grade élevés. Des études sont actuellement en cours sur la chimio-prévention en utilisant des rétinoïdes ou des inhibiteurs de cyclo-oxygénase 2. Dans notre étude, aucun patient n'a été déclaré porteur d'une infection à *hematobium*. (13)

L'infection virale :

Le rôle de plusieurs virus (retro, papilloma virus...) a été suggéré dans la carcinogénèse vésicale, le résultat le plus discuté a été celui des papillomas. A l'heure actuelle, les résultats sont contradictoires pour de nombreux auteurs, le rôle de l'infection HPV dans la carcinogénèse vésicale semble limité, tenant compte du faible taux de papillomas virus retrouvé dans ces tumeurs. Une étude a été réalisée sur 60 tumeurs étudiées, ne rapporte aucun cas d'infection par le virus. (14/16) D'autres rapportent cependant des résultats contradictoires : Lopez Beltran sur une

série e 76 tumeurs ,rapporte un taux de 32.8% avec une prédominance nette de sous types 16 et 18 . (17).

On ne peut pas conclure à l'heure actuelle sur le rôle pathogénèse l'HPV dans la carcinogénèse vesicale.Les discordances des résultats peuvent être expliquées par les divergences méthodologiques utilisées dans les études, d'où la difficulté de pouvoir comparer les résultats des différentes séries.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE :

Les anomalies congénitales de la vessie, comme les anomalies de l'ouraue ou l'exstrophie vésicale, peuvent augmenter le risque de développer un cancer de vessie. Les irritations vésicales chroniques, post infectieuses ou post traumatiques, semblent aussi prédisposés à développer ce type de cancer. L'usage abusifs d'antalgiques, la chimiothérapie (Cyclophosphamide à forte dose) et la radiothérapie (centrée sur le bassin) sont aussi des facteurs de risque certains [17].

Des études récentes suggèreraient un lien de causalité probable entre certains facteurs génétiques et le cancer de vessie comme pour le syndrome de Lynch II «Hereditary Non Polyposis Carcinoma» [18].Ainsi que la mutation du gène du rétinoblastome RB1 pourrait, selon les mêmes études, augmenter le risque de le développer [19]. Le cancer de vessie apparait aussi dans certains syndromes dysplasiques comme le syndrome des mamelons surnuméraires, syndrome de Werner ou de l'ataxie-télangiectasie [20, 21, 22].D'autres facteurs sont suggérés, mais le lien de causalité reste incertain.L'apport liquidien journalier faible, l'abus de café ou d'alcool, les sous produits chlorés, et la consommation d'eau potable riche en Arsenic [23, 24].

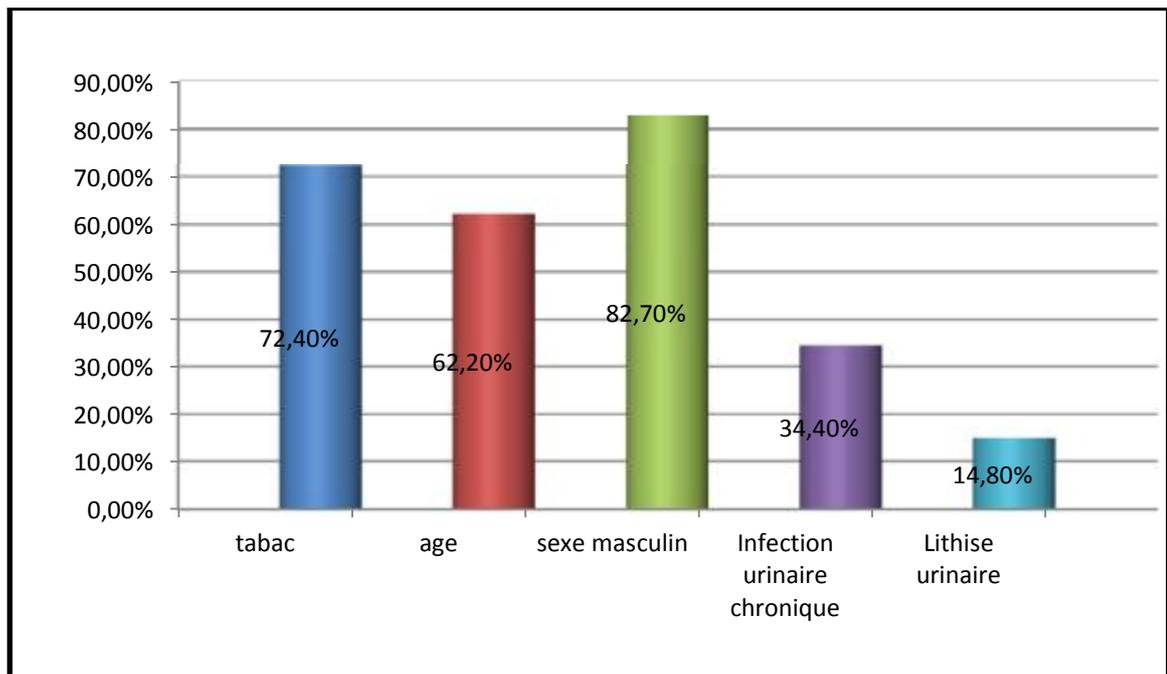


Figure n°12 : graphique montrant La répartition des patients de notre série selon les facteurs de risque

Selon une étude rétrospective réalisée au **service d'urologie** au CHU Hassan 2 de Fès, portant sur 214 cas des tumeurs de la vessie entre 2011 et 2014, **60.3%** des patients étaient **tabagiques**.

Une étude rétrospective **canadienne**(25) étalée sur une durée de 20 ans (1998/2011) portant sur 54 patients (moins de 40 ans au moment du diagnostic) ,**55.5%** des patients étaient **tabagiques**, la notion d'exposition professionnelle a été noté chez 9.25%,**51.85%** des patients avaient présentés une **irritation vésicale**.

Tableau n°13 : l'incidence des facteurs de risque associés au cancer de la vessie

	Tabac	irritation vésicale	Exposition professionnelle
Etude canadienne	55.5%	51.85%	9.25%
Service d'urologie CHU Hassan 2 Fès	60.5%	-	-
Notre série	72.2%	60%	3.4%

3/Diagnostic :

➤ clinique :

-Signes fonctionnels :

Le signe clinique le plus fréquent dans la littérature est l'hématurie (70 à 80 %). Dans notre série l'hématurie a été retrouvée chez 27 patients soit 93.1%.

Tableau n°14 : La fréquence de l'hématurie dans les tumeurs de la vessie.

	JAMES.T	YAGADA.A	Etude canadienne	La littérature	Notre série
hématurie	70-80%	75%	100%	70-80%	93.1%

A coté de l'hématurie d'autres signes cliniques doivent être recherchée dans les tumeurs de la vessie ; les signes irritatifs à savoir la pollakiurie, urgenturie, et la dysurie.

Dans une étude réalisée en France, les signes irritatifs ont été retrouvés dans 20% des cas (**Collège Français des Urologues**)(26). Dans notre étude les signes cliniques ont été retrouvés chez 65% des patients.

-Signes physiques :

Il est peu contributif en cas de TVNIM. Dans la majorité des cas, les patients ne présentent qu'une hématurie isolée ou associée à des signes irritatifs. En cas de TVIM peuvent apparaître des signes d'extension locorégionale ou à distance, à **rechercher systématiquement par un examen clinique général et complet.**

La découverte d'une tumeur hypogastrique chez un patient ayant une tumeur vésicale, évoque une tumeur avancée et volumineuse du dôme vésical.(27).

Dans une étude marocaine portant sur 147 cas de tumeurs infiltrantes de la vessie, une infiltration de la base vésicale a été retrouvée dans 40 % des cas, et une masse hypogastrique dans 14 % des cas. (28)

Dans notre série :

- 3.4 % des patients avaient des douleurs hypogastriques
- Une infiltration de la base vésicale a été retrouvée chez 2 patients soit 6.8%.
- Au toucher rectal : une prostate augmentée de volume a été retrouvée chez 5 patients soit 17.24%, un envahissement des paramètres a été retrouvé chez 1 patiente soit 3.4% de tous les patients et 20% des patientes.
- Au toucher vaginal : 1 patiente avait un col envahit, détruit et déchiqueté, soit 20 % des patientes étudiées.
- L'examen des aires ganglionnaires retrouvait des adénopathies sous maxillaires chez 1 seul patient soit 3.4%, et des adénopathies inguinales chez 3 patients soit 10.3%.
- 48.2% avaient une pâleur cutané - muqueuse .

➤ Biologie :

Dans la série de FOURNIER [29] portant sur 60 malades, rapporte l'existence d'une insuffisance rénale modérée chez 3 patients soit 5% .ENIS [30] dans sa série de 85 patients, retrouve une insuffisance rénale chez 7,4%.

Dans une étude réalisée au CHU ibn rochd, Une anémie importante était retrouvée chez 45 patients, soit 55% . Une insuffisance rénale était retrouvée chez 2 patients soit 3% des cas, principalement due a l'infiltration urétrale,

Dans notre série :

- Une **anémie** importante a été retrouvée chez 14 patients nécessitant dans certains cas une transfusion, soit 48.2% .La moyenne d'HB était de 10.2g/dl, avec des extrémités allant de 4.3g/dl à 13.8g/dl.
- Une **insuffisance rénale** était retrouvée chez 9 patients, soit 31.0%.

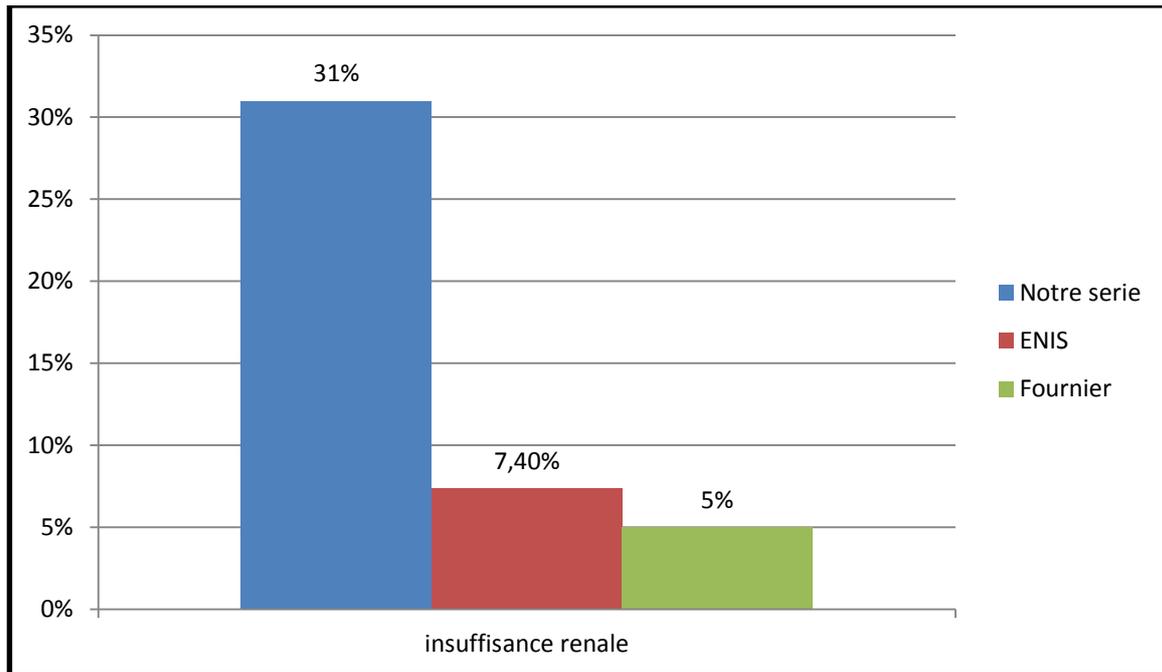


Figure n°15 : graphique montrant le taux d'insuffisance rénale dans notre série en comparaison avec les autres études.

Ces résultats relativement élevés sont en rapport avec le caractère infiltrant (13 patients avaient une UHN) et métastatique des tumeurs étudiées dans notre série.

-L'**ECBU** avait montré une hématurie microscopique chez 23 patients soit 79.3%.Et une infection urinaire chez 15 patients soit 51.7%.

-Bien qu'Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'une cytologie urinaire, cet examen cytologique demeure un examen simple ,rapide et peu couteux qui permet la détection de cellules tumorales desquamant dans les urines prévenant d'une tumeur des voies excrétrices urinaires .que celle-ci soit connue ou suspectée, [31] et qui reste un complément à la cystoscopie et à l'histologie .le cytodiagnostics urinaire ,bien qu'il contribue au diagnostic initial des tumeurs urothéliales principalement de haut grade ,prend tout son intérêt pour la surveillance des malades traités.[32]

-Pour tout type de tumeur confondue, la cytologie urinaire a une sensibilité de 11 à 76% et une spécificité de 70 à 100% [33]. Pour le diagnostic de carcinome de haut grade et de CIS, la sensibilité est bonne (70-90%) et la spécificité est excellente >90%, pour les tumeurs de faible potentiel de malignité et le carcinome de bas grade, la sensibilité n'est que 20% [34].

-Radiologie:

➤ **Echographie:**

-Selon une étude qui a été réalisée à l'hôpital Ibn Rochd, l'échographie vésicale avait objectivé la présence d'une tumeur vésicale chez la totalité des patients, l'échographie rénale a révélé la présence d'une UHN chez 35.8% des cas.

Dans notre série :

- L'échographie vésicale a été réalisée chez tous nos malades, et avait objectivé un processus tumoral vésical chez tous les patients.
- L'échographie rénale a été réalisée chez 27 patients soit 93.1% et avait objectivé :
 - Une UHN bilatérale chez 10 patients soit 34.4%.
 - Une UHN unilatérale chez 3 patients soit 11.1%.

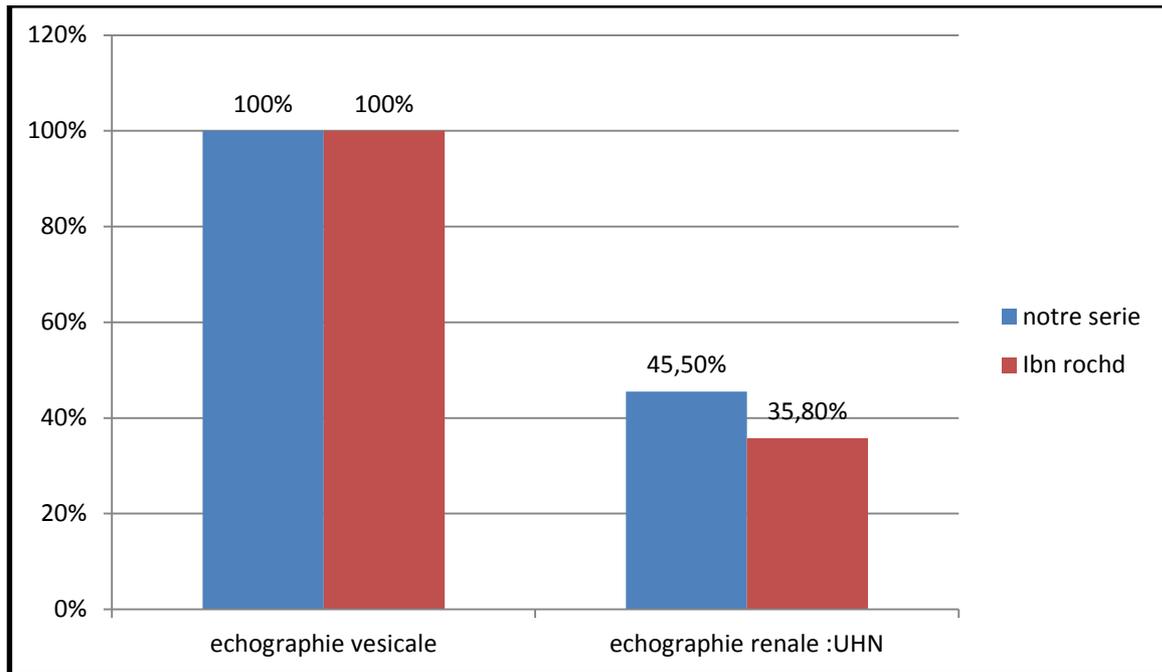


Figure n°16 : graphique montrant la comparaison des résultats de l'échographie vésicale et rénale

➤ **URO SCANNER :**

Le scanner fait parti du bilan d'extension, permettant de rechercher une atteinte du haut appareil urinaire, ainsi qu'un envahissement des organes de voisinage.

Il a été réalisé chez 21 patients soit 72.4%, le processus tumoral a été visualisé chez tous ces patients.

- Un envahissement des méats urétéraux avec UHN a été visualisé chez 13 patients, soit 45.5%.
- Un envahissement de la prostate a été retrouvé chez 2 patients soit 9.5%.
- Un envahissement du col utérin chez une patiente soit 20% des patientes étudiées.

➤ **CYSTOSCOPIE/RTUV**

Elle a été réalisée chez tous nos patients permettant ainsi de visualiser la tumeur dans la totalité des cas, préciser l'aspect macroscopique, la taille, le nombre et la localisation ainsi que le stade et le grade.

Le type histologique :

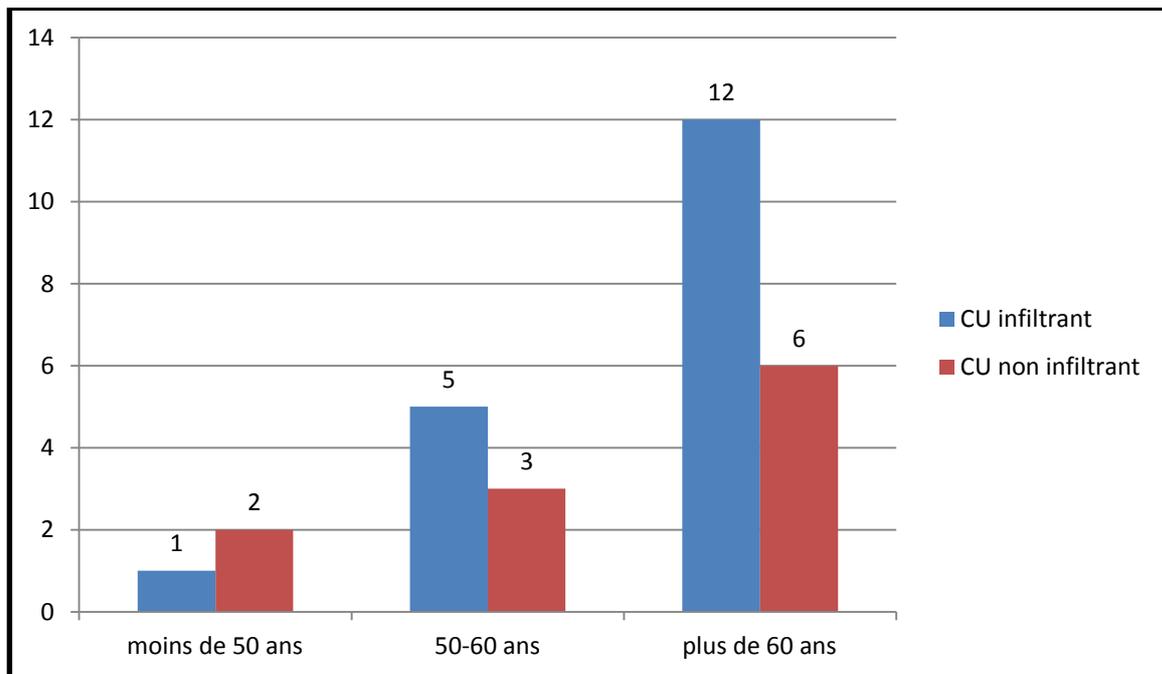
Les tumeurs urothéliales représentent 90% de l'ensemble des tumeurs vésicales.

Le type histologique dans notre série est un carcinome urothélial dans tous les cas.

➤ **Corrélation entre l'âge et le type histologique (carcinome urothélial infiltrant et non infiltrant).**

Tableau n°17 et graphique: Corrélation entre caractère infiltrant des tumeurs et âge des patients.

Type histologique/ Age	moins de 50 ans	Entre 50 et 60 ans	plus de 60 ans	Pourcentage
carcinome urothélial infiltrant	1 soit 3.4%	5 soit 17.24%	12 soit 41.3%	62%
carcinome urothélial non infiltrant	2 soit 6.8%	3 soit 10.3%	6 soit 20.6%	37.9%



- Dans notre série, les carcinomes urothéliaux infiltrants représentent 41.3% chez les sujets plus de 60 ans. Cette fréquence du caractère infiltrant chez les sujets âgés peut être liée au fait que la majorité de nos patients sont âgés plus de 60 ans (62%).

- Une étude canadienne portant sur 54 cas de tumeurs vésicales, qui ont été divisées en deux groupes en fonction de l'âge, on note une prédominance des TVIM, 38,46% chez les patients âgés de plus de 30 ans (30-40 ans).

_ En comparant cette étude à notre série, on note une prédominance des TVIM chez les sujets âgés. Cependant, les différentes séries ont des résultats divergents concernant les proportions des TVNIM et TVIM en fonction de l'âge, Certains auteurs ne notent pas de différence chez le sujet jeune. Aboutaieb[35]. a noté la présence de 14 TVIM chez 25 sujets âgés de moins de 40 ans. Johnson et Hillis[36]. ont noté la présence de six TVIM sur une série de 22 jeunes adultes. Yossepowitch[37]. a noté la présence de 13 TVIM chez 74 patients de moins de 40 ans et n'a mis en évidence aucune différence significative dans la récurrence et la progression des TVNIM en comparant deux groupes de patients âgés de moins de 40 ans et de plus de 65 ans.

Le stade :**➤ Fréquence :**

Dans la littérature, les tumeurs de stade PTa sont de loin les plus fréquents car elles représentent 40 % de l'ensemble des tumeurs de la vessie, les tumeurs PT1 sont retrouvées dans 30% des cas (84). La plupart des cancers PT1 sont superficiels de bas grade tandis que les tumeurs PT2 et PT4 sont infiltrants et de haut grade .

Tableau n° 18 : Répartition des stades selon les différentes séries.

Séries	STADE			TOTAL
	PTa	PT1	PT2	
RISCHMANN	40%	30%	-	-
CHAABAN	20%	56.6%	23.4%	29
JEAN MARC	84%	4%	12%	25
NOTRE SERIE	34.4%	17.2%	44.8%	29

Tableau n°19: la répartition des stades selon différentes séries

	tumeurs superficielles			tumeurs profondes
	Cis	Ta	T1	
Etats Unis	3-5%	50%	20%	29.6%
Service d'urologie CHU de FES	1.6%	35.5%	32.2%	29.5%
Etude de référence service d'anatomie pathologique	4%	21.8%	43.3%	29%
Nos résultats	-	34.4%	17.2%	44.8%

Dans notre série d'étude le stade tumoral le plus fréquent est le stade PT2 **44.8%**, La fréquence de ce stade dans notre série est liée probablement au retard diagnostic (progression de la tumeur).

➤ **Corrélation entre le stade des tumeurs et récurrence :**

La voie de développement des tumeurs de la vessie témoigne le profil pathogénique de la maladie, permettant ainsi de déterminer le Protocole thérapeutique adéquat.

• **PTa :**

Le stade **PTa** représente le stade pathologique le plus fréquent des tumeurs de la vessie au moment du diagnostic. Les tumeurs **PTa** sont habituellement traitées par résection (**RTUV**), suivie d'une **surveillance** simple ou d'instillations endovésicales. Ces tumeurs sont considérées comme ayant un bon pronostic en dépit de leur risque de récurrence élevé. Le principal problème est le risque de progression vers une tumeur **PT1**.

L'indice classique clinico-pathologique de **PARMAR** et **AL**, admet 2 facteurs de récurrence particulièrement importants :

-**L'existence d'une récurrence à 3 mois.**

-**La multiplicité des tumeurs au moment du diagnostic.**

Une étude française a été réalisée portant 193 patients ; opérés pour tumeur vésicale primitive **PTa** par **RTUV**, le taux de récurrence était de **56.5%** et le taux de progression vers un stade supérieur ou égal à **PT1** était de **9.3%**.

Dans notre série, il s'agissait de 10 **PTa**, on objective :

-3 cas de récurrence locale sans progression soit **30 %** (1 patient avait un nodule hépatique).

-1 cas de récurrence avec progression vers le stade **PT1** soit **10%**.

• **PT1 :**

Dans notre série, 2 **PT1** avaient présentés une récurrence avec extension locorégionale et générale dont une est une progression (**T3N2M1**).

- **PT2 :**

Dans notre série :

-3 patients avaient présentés une récurrence locorégionale, 2 patients avaient présentés des métastases générales.

Tableau n°20 : Corrélation entre stade et risque de progression des tumeurs de la vessie. D'après HASUI (étude faite sur 164 cas de tumeurs vésicale superficielle sur une durée de 6 ans.)

		Taux de récurrence	Taux de progression
PTa		25%	6.6%
PT1	PT1a	31.7%	6.7%
	PT1b	64.2%	53.5%

Tableau n°21 : corrélation entre stade et risque de récurrence et progression dans notre série.

notre série	Taux de récurrence	Taux de progression
PTa	30%	10%
PT1	40%	20%
PT2	23.07%	15.38%

Dans les stades PTa, le risque de progression est de moins de 5% dans les données de la littérature lorsque la muqueuse adjacente est intacte. Dans une étude de référence « **national bladder collaborative groupe A.** » 175/250patients porteurs d'une maladie superficielle ont des tumeurs qui restent toujours superficielles (PTa). Ces résultats sont confirmés dans notre série, le taux le plus faible de progression a été noté chez les patients PTa (10%).

Dans les stades PT1, envahissant la lamina propria, le risque de progression est de 30% en présence d'une muqueuse tumorale, versus 50% en présence d'un CIS.

Selon la même étude rapportée, 75 patients stade 1 sont de grade élevé, le 1/3 de ces patients a progressé en un cancer infiltrant.

Dans une étude de référence réalisée au CHU Hassan 2 au service d'anatomie pathologique, un seul cas des tumeurs T1 a progressé vers un stade T3.

Dans notre série, 40% des patients stade T1 avaient présentés une récurrence, et 30% avaient progressés vers un cancer infiltrant.

Le grade :

C'est un important facteur pronostic de survie pour les tumeurs de vessie infiltrantes. Une classification permet de regrouper les carcinomes urothéliaux en 3 grades selon la différenciation cellulaire, de gravité croissante.

G0 : cellules normales

G1 : très bien différenciés

G2 : modérément différenciés

G3 : peu ou pas différenciés

➤ **Grade I : tumeur bien différenciée.**

• Architecture: le pédicule fibrovasculaire qui centre la tumeur est fin. L'urothélium est composé de plus de 7 couches cellulaires.

• Caractéristiques cellulaires: discrète anaplasie, les mitoses sont rares, les anomalies de maturation cellulaire sont modestes.

➤ **Grade II: tumeurs moyennement différenciées.**

• Architecture: pédicule fibrovasculaire épais.

• Caractéristiques cellulaires: les anomalies de maturation existent entre la base et la surface de l'urothélium avec perte de polarité cellulaire. Le rapport noyau

sur cytoplasme est élevé avec un polymorphisme cellulaire et de nombreux nucléoles.

Les mitoses sont plus fréquentes.

➤ **Grade III : tumeurs peu différenciées.**

Absence de différenciation de cellules de la base à la surface de l'urothélium avec un rapport noyau sur cytoplasme élevé.

Dans notre série, on avait objectivé :

-18 tumeurs de haut grade soit 62%. (12 PT2, 3PT1, 2 PTa, 1PT4)

-11 tumeurs de bas grade soit 37.9%. (8PTa, 2PT1, 1PT2)

UIV :

- Dans une étude a été réalisé au chu Hassan 2 de Fès portant sur 16 cas de tumeurs vésicales, l'UIV a été réalisée chez tous les patients et avait objectivé :
- Une lacune vésicale chez 15 patients soit 83% des cas.
- Un retentissement sur le haut appareil urinaire était présent dans 31.2 % des cas.
- Dans notre série UIV n'a été réalisée chez aucun patient.

4/Traitement :

➤ **Résection endoscopique (RTUV) :**

La résection endoscopique est la première étape du traitement sauf si : patient en mauvais état général n'étant pas candidat à une cystectomie, tumeur unique de petite taille n'envahissant que le muscle superficiel.

Des études ont ainsi montré qu'il persistait des reliquats tumoraux dans plus de 40 % des tumeurs pT1 six semaines après la 1^{ère} résection[75] . Il est ainsi d'usage courant de proposer une 2^{ème} résection-biopsie à six semaines en cas de

tumeur à haut risque (pT1G3) [76], de résection incomplète ou d'absence de muscle à l'examen histologique.

En complément de la RTUV, un traitement par instillations endovésicales peut être nécessaire selon le risque de récurrence et de progression, soit par chimiothérapie (mitomycine C - MMC), soit par immunothérapie (Bacille Calmette Guérin - BCG).

➤ **La cystectomie totale :**

La cystectomie est le traitement curatif de référence des TVIM non métastatiques, des tumeurs non urothéliales et des échecs des traitements conservateurs. Elle peut aussi être proposée pour les TVNIM à haut risque de progression et dans un but palliatif pour les échecs de traitements moins invasifs des complications locales des tumeurs métastatiques.

➤ **RTUV + RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE**

Les meilleurs résultats oncologiques sont obtenus lorsque des critères précis sont appliqués : tumeur de moins de 3cm, absence de CIS, lésion T2 maximum (absence d'hydronéphrose) et résection complète et profonde de la tumeur . C'est alors une alternative optionnelle possible à la cystectomie. Les taux de réponse complète sont de 60 à 85 %, la survie globale à 5 ans de 50 à 60 % et la survie avec vessie en place de 40 %. Aucune étude randomisée n'a comparé cette approche à la cystectomie qui reste le traitement de référence .

➤ **CYSTECTOMIE PARTIELLE**

Cette alternative thérapeutique concerne potentiellement 5 % des patients ayant une TVIM. Elle répond aux mêmes impératifs carcinologiques que la chirurgie radicale et nécessite la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu. La survie globale à 5 ans est identique aux patients ayant une cystectomie radicale lorsque des critères précis sont appliqués : lésion unifocale et primitive sur une portion mobile de la vessie à plus de 2cm du col et du trigone, de stade T3a maximum,

absence de CIS et de taille ≤ 4 cm. La cystectomie partielle est aussi une option en cas de tumeur de vessie intradiverticulaire. Au total, 51 % des patients auront une récurrence vésicale à 5 ans.

Il existe cependant très peu de données dans la littérature sur l'intérêt d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie)

PREMPREE [38] et JOHNSON [39] ont rapporté des survies à 5ans de 34 à 40% pour des patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie puis d'une cystectomie radicale, montrant que l'adjonction d'une radiothérapie à la cystectomie n'apporte rien en terme de durée de survie. Dans une étude réalisée au service d'urologie au CHU de FES : 87.5% des patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical radical avec 2 pelvectomies antérieures et 12 cystoprostatectomies. Un curage ganglionnaire ilio obturateur a été réalisé systématiquement dans tous les cas. Une récurrence locorégionale a été observée chez 5 patients (T4a et T4b ; T3b et 2 T2a) soit 31.25% des cas. 3 décès ont été enregistrés dont 2 avaient une récurrence locorégionale ; soit 67% des décès enregistrés. A noter que le devenir réel de la totalité des patients ne peut être jugé vu la perte de vue de 56.25% d'entre eux. La radiothérapie précédant la chirurgie radicale n'a été effectuée chez aucun de nos patients ; donc aucune conclusion ne peut être tirée dans cette série

Dans notre série, 19 cas de nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical radical :

- 17 cystoprostatectomies avec dérivation urinaire type Briker.
- 2 pelvectomies antérieures.

Un curage ganglionnaire pelvien bilatéral a été réalisé systématiquement dans tous les cas.

-Une résection trans-urétrale à visée thérapeutique a été réalisée chez 9 patients soit, dont 4 d'entre eux avaient récidivé ,2 patients ont été perdus de vue.

5/Evolution :

- 4 patients avaient présentés une récurrence locale
- 5 patients avaient présentés une récurrence locorégionale.
- 2 patients avaient une métastase osseuse et pulmonaire.
- 1 seul décès.

A noter que ces résultats ne sont pas très représentatifs, vu le manque d'information concernant le devenir de certains patients (16 patients ont été perdus de vue).

Tableau n° 22: Le taux de survie, récurrence et de décès entre la littérature et notre série.

	Patients ayant bénéficié d'une chirurgie radicale	Survie après 5 ans	Récurrence locorégionale	Décès enregistrés
Notre série	19	55.17% ont été perdus de vue	34.61%	1 seul décès
Etude du service d'urologie CHUHASSAN 2 FES (43)	14	56.25%	31.25%	3 décès
Richie ; Swanon et al.90 (40)	33	48%	30%	86% si récurrence 36% sans récurrence
A.SHARFI, S. EL SIR O. BELEIL .92(41)	16	75%	6.25%	25%
Rous (42)	4	100%	-	-

CONCLUSION

Le cancer de la vessie occupe le cinquième rang des cancers et touche principalement une population âgée avec comme risque principal le tabac. Le diagnostic est habituellement réalisé à la suite d'une hématurie, ou plus rarement d'une hyperactivité vésicale ou de douleurs pelviennes.

Le premier temps du diagnostic consiste en la réalisation d'une résection transurétrale de la vessie. La forme la plus fréquente est le carcinome urothélial retrouvé dans plus de 90 % des cas.

La résection permet une première estimation du stade et du grade de la maladie. On distingue alors les tumeurs infiltrant le muscle vésical qui peuvent être métastatiques, des tumeurs plus superficielles dont l'extension à distance est rare mais qui ont tendance à récidiver. Dans les formes infiltrant le muscle, un bilan d'extension est réalisé afin d'éliminer un envahissement ganglionnaire ou viscéral dont le traitement relève de la chimiothérapie à base de cisplatine. Dans les autres cas infiltrant le muscle, une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une cystectomie élargie et d'un curage ganglionnaire est le traitement de référence.

Il existe des alternatives permettant de conserver la vessie, mais qui sont d'efficacité oncologique inférieure. Certaines formes superficielles qui n'envahissent pas le muscle doivent avoir une deuxième résection afin de définir au mieux leur risque d'évolution. Globalement, les tumeurs à faible risque sont alors surveillées après une instillation postopératoire précoce, celles de risque intermédiaire ont des instillations de mitomycine C ou de BCG pendant un an, celles à haut risque des instillations de BCG pendant trois ans, et celles à très haut risque une cystectomie élargie. Les tumeurs non urothéliales répondent à une stratégie différente et la cystectomie radicale associée à une chimiothérapie est l'approche la plus courante, quel que soit le stade initial de la maladie.

RESUMES

INTRODUCTION : L'incidence du carcinome vésical est en constante augmentation dans les pays industrialisés (15 cas/100 000 habitants). L'homme est trois fois plus touché que la femme. Les carcinomes urothéliaux de la vessie sont divisés en tumeurs superficielles (muqueuse et sous muqueuse) et invasives (détrusor). Les lésions envahissant la sous muqueuse peuvent présenter une invasion débutante (cancer micro-invasif). Ces dernières sont connues pour la variabilité de leur risque de récurrence, voir de progression vers des lésions invasives. Leur prise en charge constitue un dilemme et un défi thérapeutique majeur, certains patients devant être orientés vers une cystectomie, alors que d'autres le seront vers une chirurgie endoscopique moins invasive.

MATERIELS ET METHODES : Notre travail porte sur une étude rétrospective de 29 cas de carcinomes urothéliaux de la vessie réalisée au niveau du Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique du CHU Hassan II de FES. À travers une étude rétrospective entre janvier 2014 et décembre 2016. Notre analyse s'est basée sur l'évaluation des caractéristiques épidémiologiques ,cliniques , paracliniques, histologiques ainsi que sur l'étude des aspects évolutifs .La fiche d'exploitation a permis d'étudier ces paramètres .

RESULTATS :

- L'âge moyen de nos patients était de 61.6%.
- 72.2% des patients étaient tabagiques ,1 seul patient avait la notion d'exposition professionnel.
- A cote de l'hématurie (principal signe révélateur 93.1%), d'autres signes fonctionnels ont été retrouvés ; notamment les signes d'irritation vésicale (60%), lombalgies (3.4%), altération de l'état général (10.3%).
- 19 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical radical : 17 cystoprostatectomies ,2 pelvectomies.

- 9 patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie dont 1 patient avait bénéficié d'une radiothérapie concomitante (2 cures).
- 1 patient avait présenté une embolie pulmonaire à j2 de son hospitalisation suite à une cystoprostatectomie, 2 patients avaient présentés une TVP.
- le stade tumoral le plus fréquent est le stade PT2 **44.8%**, La fréquence de ce stade dans notre série est liée probablement au retard diagnostic (progression de la tumeur).
- A noter que 4 patients avaient présentés une récurrence locale, 5 patients avaient présentés une récurrence locorégionale, 2 patients avaient une métastase osseuse et pulmonaire. 1 seul patient est décédé.
- 55.17% des patients ont été perdus de vue.

DISCUSSION : La pathogénie de cette tumeur quoiqu'elle reste diverse, le tabagisme ainsi que l'irritation vésicale chronique sont mis en avant. Le traitement de référence de cette tumeur est la cystectomie radicale associée à un curage ganglionnaire. Le stade tumoral le plus fréquent dans notre contexte est le stade PT2, ceci est expliqué par le retard diagnostic. Le risque de progression et de récurrence augmente avec le stade de la maladie. La radiothérapie peut être envisagée pour optimiser le contrôle locorégional et la survie. Cependant, aucune donnée ne montre que la radiothérapie externe néo adjuvante pour les TVIM opérables améliore la survie. La chimiothérapie trouve son indication dans les tumeurs localement avancées ou métastatiques. La chimiothérapie néoadjuvante reste l'approche privilégiée, l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante après chirurgie est controversé. Cependant, face aux formes les plus avancées, les plus difficiles à traiter, de nouvelles immunothérapies apportent des résultats étonnants.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The incidence of bladder carcinoma is constantly increasing in the industrialized countries (15 cases / 100,000 inhabitants). The man is three times more affected than the woman. Urothelial carcinoma of the bladder is divided into superficial (mucous and submucosal) and invasive (detrusor) tumors. Lesions invading the submucosa may present an early invasion (micro-invasive cancer). The latter are known for the variability of their risk of recurrence, or progression to invasive lesions. Their management is a major dilemma and therapeutic challenge, with some patients being referred for cystectomy, while others will be referred for less invasive endoscopic surgery.

MATERIALS AND METHODS: Our work concerns a retrospective study of 29 cases of urothelial bladder carcinoma carried out at the Laboratory of Anatomy and Pathological Cytology of Hassan II University Hospital of FES. Through a retrospective study between January 2014 and December 2016. Our analysis was based on the evaluation of epidemiological, clinical, paraclinical, histological characteristics as well as on the study of evolutionary aspects. study these parameters.

RESULTS: The average age of our patients was 61.6%.→ 72.2% of patients were smokers, only 1 patient had the concept of occupational exposure.→ Besides hematuria (main revealing sign 93.1%), other functional signs were found; including signs of bladder irritation (60%), low back pain (3.4%), impairment of general condition (10.3%).

- 19 patients underwent radical surgical treatment:
- 17 cystoprostatectomies, 2 pelvectomies.→
- 9 patients had received chemotherapy with 1 patient receiving concomitant radiotherapy (2 courses).

-1 patient had a pulmonary embolism on day 2 of his hospitalization following a cystoprostatectomy, 2 patients presented a DVT.

The most common tumor stage is the PT2 stage 44.8%. The frequency of this stage in our series is probably related to delayed diagnosis (tumor progression). It should be noted that 4 patients presented local recurrence, 5 patients presented locoregional recurrence, 2 patients had bone and pulmonary metastases. 1 only patient died. 55.17% of patients were lost to follow-up.

DISCUSSION: The pathogenesis of this tumor, although it remains diverse, smoking and chronic bladder irritation are highlighted. The reference treatment for this tumor is radical cystectomy associated with lymph node dissection. The most common tumor stage in our context is the PT2 stage, this is explained by the delayed diagnosis. The risk of progression and recurrence increases with the stage of the disease. Radiation therapy may be considered to optimize locoregional control and survival. However, there is no evidence that neoadjuvant external radiotherapy for operable TVIMs improves survival. Chemotherapy finds its indication in locally advanced or metastatic tumors. Neoadjuvant chemotherapy is the preferred approach, the interest of adjuvant chemotherapy after surgery is controversial. However, in the face of the most advanced forms, the most difficult to treat, new immunotherapies bring surprising results.

لعمري، كرم على من ضحك على ضحكنا. لا هو الذي دلنا على أن الملح الإشعاعي يخرج من الأجزاء
 لأطراف الأنتا في بعض الأحيان.. الملح الذي يخرج في الأجزاء أو
 أنوية الملح الكبيبي مع إذن هو الملح، الغدة من الملح الكبيبي من
 الأجزاء أو ما جلد. بدأه في واقع الأشكال الأخرى من الأجزاء أو
 الملح، فإن جلاته جديدة مع نتائجها.

BIBLIOGRAPHIE

PARTIE THEORIQUE

-Image 1, 2 et 4 : Livre d'anatomie gray's anatomy

-Image 3 : www.cloudschool.org

-Image 5 et 6 : http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/urin2.pdf

- Image 7 et 8 : CHU HASSAN 2

-Image 9 : cours urologie (université Claude Bernard)

-Image 10 : Jichlinski P, Jacqmin D. *Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Supplements 2008;7:529*

-Image 11 : [Http://www.actuscimed.com/2016/10/thelancetoncology-carcinomeurothelial.html](http://www.actuscimed.com/2016/10/thelancetoncology-carcinomeurothelial.html)

-Image 12 : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html>

-Image13 :

<http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2006/PU-2006-00160607/TEXF-PU-2006-00160607.PDF>.

-Image14 :

<http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2002/PU-2002-00120318/TEXF-PU-2002-00120318.PDF>

-Image15 : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-10.html>

- Image16 : <http://www.urologie-sante.fr/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/le-papillome-inverse-de-la-vessie-diagnostic>

-Image17-18-19-20-21-23 : Cours d'anatomie pathologique

-Image 22 : Science direct

1. univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato2an31-vessie.pdf
2. Prog Urol, 2001, 11, 807-814
3. D.M., Bray F.I., Devesa S.S. : Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur. J. Cancer, 2001 ; 37 : S4-S66.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999). Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990; Int J Cancer 80: 827-841.
- 5.1 these n21(annee 2009) faculte de medecine et de pharmacie de rabat(MR mohamed el minaoui)
- 5.2. SILVERBERG E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. cancer 1987 ;50 :692-717(EMC NEPHRO URO 18-243-A-10)
6. Reid LM, Leav I, Kwan PW, et al: Characterization of a human, sex steroid responsive transitional cell carcinoma maintained as a tumor line (R198) in athymic nude mice. Cancer Res 44: 4560-4573, 1984.
7. Prout GR Jr, Wesley MN, McCarron PG, et al: Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. Cancer 100: 621-630, 2004.
8. Schairer C, Hartge P, Hoover RN, et al: Racial differences in bladder cancer risk a case-control study. Am J Epidemiol 128: 1027-1037, 1988.

- 9.chopin, Gattengo B.: Epidémiologie descriptive des tumeurs superficielles de vessie. Prog. Urol., 2001, 11 : 953–960.
- 10.1. REZVANI A ,DOYON F ,FLAMANT R .statistiques de santé .Atlas de la mortalité par cancer en France.Edition INSERM.Paris.1986.
- 10.2 .ILL C, BENHAMOU E ,DOYON F ,FLAMANT R .statistiques de santé .Evolution de la mortalité par cancer en France entre 1950 et 1985.Edition INSERM.Paris.1989.
11. WYNDER EL, GOLDSMITH R. the epidemiology of bladder cancer. A second look.Cancer1977; 40 1246–1268.
- 12.MILLS PK, BEESON L, PHILIPS RL, FRASER GE.Bladder cancer in a low risk population: results from the adventist health study .Am Epidemiol 1991; 133:230–239
- 13.1.COLE P, HOOVER R, FRIEDEL GH.Occupation and cancer of the lower urinary tract .cancer 1972(EMC).
- 13.2.Journal officiel du 11 mai 1985 (extrait).EMC uro nephro/18–243–A–10.
- 14.VINEIS P., MARINELLI D., AUTRUP H., BROKMOLLER J., CASCORBI I., DALY A.K. GOLKA K., OKKELS H., RISCH A., ROTHMAN N., SIM E., TAIOLI E. : Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer : a pooled analysis of genotype-based studies. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2001; 10: 1249–1252.

15. **KHANTOR A.F., HARTGE P.** : Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1984; 119 : 510–515.
16. **WHEELER M.A., HAUSLADEN D.A., YOON J.H., WEISS R.M.** : Prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 induction in human urinary tract infections and bladder cancer. *J. Urol.*, 2002; 168
17. **FUNFSTUCK R., FRANKE S., HELLBERG M., OTT U., KNOFEL B., STRAUBE E., SOMMER M., HACKER J.** : Secretion of cytokines by uroepithelial cells stimulated by *Escherichia coli* and *Citrobacter* spp. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001 ; 17 : 253–258.
18. **EL-BOLKAIN Y.** : The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*, 1981 ; 48 : 2643–2648.
19. **BADAWI A.F.** : Molecular and genetic events in schistosomiasis associated bladder cancer : rôle of oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer Lett.*, 1996 ; 105 : 123–138.
20. **EL-SHEIK S.S., MADAAN S., ALHASO A., ABEL P., STAMP G., LALANI E.N.** : Cyclooxygenase-2 : a possible target in schistosoma-associated bladder cancer. *BJU Int.*, 2001 ; 88 : 921–927.
21. **Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al**: Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 63: 1–6,1995.

(21') **B. GATTEGNO – D.CHOPIN** – Progrès en Urologie (2001), 11, N°5, 993–1019

22. **EMC– NEPHROLOGIE– UROLOGIE 18–243–A–10**

–Rischmann P : Diagnostic des tumeurs de la vessie. Les revues du praticien 2002, 52 : 32–35.

23. Teillac P. : Tumeurs de vessie: diagnostic, formes cliniques, marqueurs.

EMC,Néphro–Uro., 18–243. A–30, 1995, 3 p.

24.Rischmann P: Diagnostic des tumeurs de la vessie. La revue du praticien 2002,52 : 32–35.

25. K., Amil T., Ameer A.:place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie.Médecine du maghreb 2001 (N° 86).

26. D e f i N . P., Fortumato R.MellinzP., lippo H.zIntravenous urography: important adjuvant for diagnosis of bladder tumor. Br.J. Urol. 1984: 502–505.

27. K. B., BaroneJ. C., Ward W.Cummings S .Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol. Clin. North. Ann; 1992; 1 9: 455–456.

28. Cobo S.Conservative treatment with transurethral resection,neoadjuvant chemotherapy followed by radiochemotherapy in stage T2–3 transitional bladder cancer.Clin. Trnas. Oncol. 2006; (1 2) p: 903–911.

29. ANIDJARM., ETTORID.,CUSSENOTO.,MERIAP.,DESGRANDCHAMPSF., CORTESSEA., TEILLAC P., LDUC And AVRILLIER S., Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder tumors: dependence on the excitation waveleng-th.J Urol, 1996. 156(5): p. 1590-6.
- 30..BENSONR.C., JR. , FARROWG.M., KINSEYJ.H., CORTESED.A. ZINCKEH.and UTZD.C., Detection and localization of In situ carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative.Mayo Clin Proc, 1982. 57(9): p. 548-55.
- 31..DOUGHERTYT.J.and MARCUSS.L., Photodynamic therapy.Eur J cancer, 1992. 10(42): p. 1734-42.
- 32..FILBECKT. , WIMMERSHOFFM.B., PICHLMEIERU., KARRERS., WIELANDW.F., SZEIMIESR.M.and ROSSLERW., No generalized skin phototoxicity after intravesical application of 5- aminolevulinic acid for fluorescence diagnosis of superficial bladder cancer.Urol Int, 2000. 64(3): p. 126-8.
- 33..KRIEGMAIRM.,BAUMGARTNERR ,KNUECHELR ,STEINBACHP., EHSANA., LUMPERW., HOFST ADTER F. and HOFSTETTERA., Fluorescence photo detection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5- aminolevulinic acid Urology, 1994. 44(6): p. 836-41.
- 34.KRIEGMAIRM . BAUMGARTNERR ., KNUCHELR .,STEINBACHP., EHSANA., LUMPERW., HOFSTADTERF. and HOFSTETTER A., Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5- aminolevulinic acid Urology, 1994. 44(6): p. 836-41.

35. KOENIG F. and MCGOVERN F.J., Fluorescence detection of bladder carcinoma. *Urology*, 1997. 50(5): p. 778–9.
36. E., et al Solsona: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow up of a prospective study. *Urol.*, 1998 Jan., Vol. 159, pp. 95–99.
37. KINZLER K.W. and VOGELSTEIN B., Landscaping the cancer terrain. *Science*, 1998. 280(5366): p. 1036–7
38. SIDRANSKY D., VONESCHENBACH A., TSAI Y.C., JONES P., SUMMERHYSIE S., MARSHALL L.F., PALMER J., GREENP. HAMILTONS.R., FROST P., and ETAL., Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples *Science*, 1991. 252(5006): p. 706–9
39. GIGHIE., ROSSIG., FERRARIG., DOTTIA., DEGAETANIC.FERRARIP. and TRENTINIG.P., Does p53 immunostaining improve diagnostic accuracy in urine cytology? *Diagn Cytopathol*, 1997. 17(6): p. 436–9.
40. SUGANO K., TSUTSUMI M., NAKASHIMA Y., YAMAGUCHI K., OHKURA H., KAKIZOE T. and SEKIYA T., Diagnosis of bladder cancer by analysis of the allelic loss of the p53 gene in urine samples using blunt-end single-strand conformation polymorphism *Int J Cancer*, 1997. 74(4): p. 403–6

41. <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2001/PU=2001-00110991/TEXF-PU-2001-00110991.PDF>.
- 42 progrès en Urologie (2005), 15 1065-1066
43. Prog Urol, 2011, 21, 3, 157-165 .
44. Bostwick DG, Lopez-Beltran A (1999), Bladder Biopsy Interpretation. United Pathologists Press: Washington, DC,
45. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG (1998). Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. J Urol 159: 1497-1503.
- 46- oms
47. Prog Urol, 2011, 21, 3, 157-165
48. 1-Assor D. Inverted papilloma of the renal pelvis. J Urol. 1976 Nov; 116(5): , 654. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
2 - Picozzi S, Casellato S, Bozzini G and al. Inverted papilloma of the bladder: a review and an analysis of the recent literature of 365 patients. Urol Oncol. 2013 Nov; 31(8): 1584-90. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
3-Romanelli R. Inverted urothelial papilloma. Report of five cases and review of the litterature. Pathologica. 1986 Jan-Feb; 78(1053): 89-97. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
7-Lazarevic B, Garret R. Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer. 1978 Oct; 42(4): 1904-11. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)

- 7 Henderson DW, Allen PW, Bourne AJ. Inverted urinary papilloma: Report of 5 cases and review of the literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1975; 366(3): 177–86. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
49. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL (2000). Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. *Scand J Urol Nephrol* 34: 95–101.
50. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala-Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB (2000). Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial
51. Urist MJ, di Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, McKeon FD, Cordon-Cardo C (2002). Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer, *Am J Pathol* 161: 1199–1206,
52. Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB (2001), Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. *Mod Pathol* 14: 267–272.
53. Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL (2001). Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 165: 1124–1128.

54. Holmang S, Johansson SL (2002). Stage Ta–T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 167: 1634–1637.
- 55–(a)Sarma KP (1970); Squamous cell carcinoma of the bladder; *Int Surg* 53: 313.
- (b) Newman DM, Brown JR, Jay AC, Pontius EE (1968); Squamous cell carcinoma of the bladder; *J Urol* 100: 470–473.
- (c). Bessette PL, Abell MR, Herwig KR (1974); A clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the bladder; *J Urol* 112: 66–67.
- (d). Faysal MH (1981); Squamous cell carcinoma of the bladder; *J Urol* 126: 598–
- 56– (e). Mahran MR, el Baz M (1993); verrucous carcinoma of the bilharzial bladder; Impact of invasiveness on survival; *Scand J Urol Nephrol* 27: 189–192.
- 57–(f). Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Nehra A, Malek RS Zincke H, Bostwick DG (2000). Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata. *Cancer* 88: 1679– 1686;
- 58 –(g) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordonez NG (1991); Primary adenocarcinoma of the urinary bladder; A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 67: 2165–2172
- 59– a. Koraitim M., Kamal B., Zaki Y: Transurethral ultrasonic assessment of bladder carcinoma. *J. urol*; 1995; 154: 375–378;
- b. Jalon Manzon, Fernandez J. M.; Garcia Rodriguez; utility of computeriezd

- 60 . Kurth K, Denis L, Sylvester R et al. (1992) the natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res 378: 1-7
61. .Herr HW (1999) the value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 162: 74-6
- 62-Prog Urol, 2013, 23, S105-S125, suppl.2urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-tu.
- 63 – Preliminary study of *p53* and *FGFR3* gene mutations in the urine for bladder tumors N. Noëla, J. Couteaub, G. Maillet b, F. Gobetc,F. d'Aloisio d, C. Miniere, C. Pfistera,***,d**

DISCUSSION

1. PARKIN, D. M., P. PISANI, et al. ? Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 1999, 80(6): 827–41.
2. PISANI, P., D. M. PARKIN, et al. ? Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*, 1999, 83(1): 18–29.
3. WINGO, P. A., T. TONG, et al. ? Cancer statistics, 1995? *CA Cancer J Clin*, 1995, 45(1): 8–30.
4. Al Hilal M. Etude: Epidémiologie du cancer (maladies de l'INO entre 1985–2002). *Le cancer au Maroc*, 05, 2005.
5. ZEEGERS M.P., GOLDBOHN R.A., VAN DEN BRANDT P.A.: A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control*, 2002; 13: 83–90.
6. PITARD A., BRENNAN P., CLAVEL J., GREISER E., LOPEZ-ABENTE GCHANG CLAUDE J., WAHRENDORF J., SERRA C., KOGEVINAS M., BOFFETTA P.: Cigar pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control*, 2001 ; 12 : 551–556.
7. MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE
(Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques).
Expositions aux contraintes et nuisances dans le travail – SUMER 1994. Les dossiers de la DARES 1998 ; N° 5–6.
8. AMEILLE J., PAIRON J.C.
: Cancers professionnels : 5000 à 20 000 nou-veaux cas annuels. *Rev. Prat.*, 2004 ; 54 : 1637–1639.
- 9 BERNARDINI S. : Facteurs de risque des tumeurs vésicales à l'exclusion des risques professionnels. *Prog. Urol.*, 2003 ; 13 : 1209–1214.

10. DOLL R., PETO R. : The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Inst., 1981 ; 66 : 1191–1308.
11. VINEIS P., SIMONATO L. : Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation : a systematic approach. Arch. Environ Health, 1991 ; 46 : 6–15.
- 12 IMBERNON E. : Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels. Institut de veille sanitaire, 2003 ; 26
- 13–EL–MAWLA N.G., EL–BOLKAINY., KHALED H.M. : Bladder cancer in Africa : update. Semin. Oncol. 2001 ; 28 : 174–178.
- 14 MVULA M., IWASAKA T., IGUCHI A., NAKAMURA S., MASAKI Z., SUGIMORO H. : Do human papillomavirus have a rôle in the pathogenesis bladder carcinoma ? J. Urol. 1996 ; 155 : 471–474.
15. SIMONEAU M., LARUE H., FRADET Y. : Low frequency of human papillomavirus in initial papillary bladder tumors. Urol. Res., 1999 ; 27 : 180–184.
- 16.LOPEZ–BELTRAN A., ESCUDERO A.L., VICIOSO L., MUNOZ E., CARRASCO J.C. Human papillomavirus DNA as a factor determining the survival of bladder cancer patients. Br. J. Cancer, 1996 ; 73 : 124–127
17. Bladder cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2010, March 31). Cancer.Net. Alexandria, VA.: American Society of Clinical Oncology (ASCO).
18. Lynch HT, ENS JA, Lynch JF. The Lynch syndrome II and urological malignancies. J Urol 1990;143(1):24–8.
19. Sanders BM, JAY M, DRAPER GJ, ROBERTS EM. Non–ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. Br J Cancer 1989;60(3):358–65.

20. Saeki H, KONDO S, Morita T, Yamaguchi O, Ishizuka G, Koizumi Y. Bladder carcinoma with Werner syndrome. *Urology* 1987;30(5):494–5.
21. Sato K, Goto M, Nishioka K, Arima K, Hori N, Yamashita N, et al. Werner's syndrome associated with malignancies: five case reports with a survey of case histories in Japan. *Gerontology* 1988;34(4):212–8.
22. Arima K, Tsukamoto K, Hori N, Sugimura Y, Tochigi H, Kawamura J, et al. A case of Werner's syndrome associated with bladder cancer. *Hinyokika Kyo* 1987;33(2):269–74.
23. American Cancer Society. (2010, August). Bladder cancer. Atlanta: American Cancer Society.
24. National Toxicology Program. (2011). 12th Report on Carcinogens. (12th Edition). Department of Health and Human Services. Extrait :<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>.
- 25– **Canadian Urological Association**
- 26– Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon : IARC press, 2004.
27. Coulange C, Rossi D. Epidémiologie et diagnostic des tumeurs de vessie. *Rev. des praticien*, 1997, 47, pp. 369–373.
28. Moumkin Mohamed
Le traitement chirurgical des tumeurs infiltrantes de vessie à propos de 147 cas.
Thèse Doctorat Médecine, Casablanca ; 2003, n°67, 56 pages
29. Fournier F, Bon D, Doré B, Aubert J.
L'urétéro-séigmoidostomie après cystectomie totale pour cancer. résultats à long terme. à propos de 60 cas. *Prog. Urol.* 1997, 7, pp. 967–975.

30. Rischmann P.

Recommandations du Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie. Tumeurs urothéliales. Prog Urol, 1998. 8, Sup. 3 N° 5: p. 25–50

31. Lanz B., Jochims E., Deix T. et al. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer, Eur. J. Surg. Oncol.

32. (2005) 304–308. 31. Vincent Molinié, Annick Vieillefond Apport de la cytologie urinaire (méthode, intérêt et limites) R. franco. des laboratoires 2008–N 398

33. Raab S.S., Grzybicki D.M., Vrbin C.M. et al., Urine cytology discrepancies: frequency, causes, and outcomes, Am. J. Clin. Pathol. 127(2007) 946–953.

34. Garbar C., Mascaux C., Wespes E., Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five–category classification of different cytological diagnoses, Cytopathology 18 (2007) 79–83.

35. . Aboutaieb R, Dakir M, Sarrf I, et al. Bladder tumours in young patients. Prog Urol. 1998;8:43–6. [[PubMed](#)]

36. . Johnson DE, Hillis DS. Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. J Urol. 1978;120:172–3. [[PubMed](#)]

37. Yossepowitch O, Dalbagni G. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: Presentation, natural history and outcome. J Urol. 2002;168:61–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64832-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64832-X). [[PubMed](#)]

38. PREMPREE T., AMORNMARN R. Radiation management of squamous cell carcinoma of the bladder. Acta Radiol. Oncol., 1984, 23, 37–42.

39. JOHNSON D.E., SCHOENWALD M.B., AYALA A.G., MILLER L.S. Squamous cell carcinoma of the bladder. J. Urol., 1976, 115, 542–544.

40. Richie JP, Waismann J, Skinner DG, Dretler SP. Squamous carcinoma of the bladder: Treatment by radical cystectomy. J Urol 1976; 115: 670–672.

41. 1992 British Journal of Urology Squamous Cell Carcinoma of the Urinary Bladder A.

R. A. SHARFI, S. EL SIR and BELEIL

Departamento, Surgery, University of Khartoum, Khartoum, Sudan.

42. Rous SN. Squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 1978; 120: 561–562

43. Thèse N° :131/16 CHU HASSAN 2 FES.