



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+0521.01+ | +015115+ Λ +0.0X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 063/19

**CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE  
DANS LE CANCER DE LA VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE**  
Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès  
(A PROPOS DE 18 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/03/2019

PAR

M. Ghalbouni Abdelmottalib  
Né le 08 Mars 1992 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur de vessie - Infiltrante - Chimiothérapie néoadjuvante

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM .....	PRÉSIDENT
Professeur de Chirurgie Générale	
M. BAZINE AZIZ.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. FETOHY MOHAMED.....	JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. AMMANI ABDELGHANI.....	
Professeur agrégé d'Urologie	
M. SINAA MOHAMED.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	

## Abréviations

<b>%</b>	: Pourcentage.
<b>CarboMV</b>	: Carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine.
<b>CIS</b>	: carcinome in situ
<b>CISCA</b>	: Cisplatine, cyclophosphamide, adriamycine.
<b>CM</b>	: Cisplatine, méthotrexate.
<b>CMV</b>	: Cisplatine, méthotrexate plus vinblastine.
<b>CTN</b>	: Chimiothérapie néoadjuvante.
<b>GC</b>	: Gemcitabine+cisplatine.
<b>M-VAC</b>	: Méthotrexate, vinblastine, adriamycine plus cisplatine.
<b>RTUV</b>	: Résection trans-urétrale de vessie.
<b>Rx</b>	: Radiographie.
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positrons.
<b>TVIM</b>	: Tumeur de vessie avec infiltration musculaire.
<b>TVNIM</b>	: Tumeur de vessie non infiltrante le muscle.
<b>UIV</b>	: Urographie intraveineuse.

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Grades des TVIM selon la classification OMS 1973

**Tableau 2** : Grades des TVIM selon la classification 2016

**Tableau 3** : Classification TNM des tumeurs de la vessie

**Tableau 4** : Caractéristiques des principaux tests diagnostiques des tumeurs de vessie

**Tableau 5** : les signes cliniques dans notre série

**Tableau 6** : aspect macroscopique des TVIM de notre série

**Tableau 7** : Répartition des localisations des TVIM

**Tableau 8** : facteurs anatomopathologiques de gravité dans notre étude

**Tableau 9** : Répartition des métastases ganglionnaires dans notre série

**Tableau 10** : classifications des TVIM de notre série

**Tableau 11** : protocoles administrés en chimiothérapie néoadjuvante dans notre série

**Tableau 12** : nombre de cures de chimiothérapie de chaque protocole utilisé dans  
notre série

**Tableau 13** : toxicité induite par la chimiothérapie néoadjuvante

**Tableau 14** : réponse radiologique après chimiothérapie néoadjuvante

**Tableau 15** : Séries randomisées de Phase III comparant Chimiothérapie néoadjuvante  
plus traitement radical versus traitement radical seul.

**Tableau 16** : Etudes non randomisées de chimiothérapie néoadjuvante des cancers  
infiltrants de la vessie

**Tableau 17** : la toxicité des drogues de chimiothérapie

**Tableau 18** : Toxicité dans les essais randomisés de chimiothérapie néoadjuvante  
pour le cancer infiltrant de la vessie

## Liste des FIGURES

Figure 1 : L'appareil génito-urinaire chez la femme [NETTER]

Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme [NETTER]

Figure 3 : Schéma de base montrant la situation de la vessie et sa morphologie globale à vide ou en réplétion

Figure 4 : Schéma en coupe de la structure de la paroi vésicale

Figure 5 : Schéma en coupe de la jonction vésico-urétérale (en « chicane »)

Figure 6 : Morphologie externe et dimensions de la vessie. A : vessie vide, B : vessie en réplétion

Figure 7 : Schéma en vue latérale gauche des moyens de fixité de la vessie (hors plancher pelvien)

Figure 8 : Schéma en vue supérieure des moyens de fixité de la vessie (hors plancher pelvien)

Figure 9 : Vue postérieure de la vessie [NETTER]

Figure 10 : Vue sagittale gauche des rapports de la vessie chez l'homme

Figure 11 : rapports de la vessie chez l'homme : Vue postérieure rétro-vésicale

Figure 12 : les rapports de la vessie chez l'homme : Coupe frontale passant par l'ostium urétral

Figure 13 : Vue latérale gauche des rapports vésicaux chez la femme

Figure 14 : Coupe frontale passant par l'ostium urétral montrant les rapports de la vessie chez la femme

Figure 15 : Vascularisation artérielle de vessie.

Figure 16 : Schéma en vue latérale gauche de la vascularisation artérielle, veineuse et lymphatique de la vessie

Figure 17 : La vascularisation veineuse de la vessie.

Figure 18 : Schéma en vue oblique de la répartition des chaînes ganglionnaires pelviennes autour des vaisseaux.

Figure 19 : Développement de la vessie et du sinus uro-génital définitif

Figure 20 : développement des voies urinaires basses

Figure 21 : Schémas de différentes couches de la paroi vésicale

Figure 22 : Coupe histologique montrant les couches de la paroi vésicale.

Figure 23 : Les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondu), registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012

Figure 24 : Distribution (%) du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB, 2008)

Figure 25 : Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB, 2008)

Figure 26 : Les localisations les plus fréquentes chez l'homme, registre des cancers du grand Casablanca 2008 - 2012

Figure 27 : Les localisations les plus fréquentes chez la femme, registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012

Figure 28 : Répartition des cas de cancer de la vessie selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005-2007.

Figure 29 : Risque relatif du cancer de vessie selon les doses cumulative du cyclophosphamide et l'administration de radiothérapie.

Figure 30 : schéma représentant les quatre aspects macroscopiques des tumeurs vésicales.

Figure 31 : Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie.

Figure 32 : Aspect histologique d'un carcinome urothélial de la vessie :

Figure 33 : Image histologique d'un Carcinome à cellules transitionnelles.

- Figure 34 : Carcinome urothélial avec foyer de différenciation malpighienne (à gauche)
- Figure 35 : Carcinome épidermoïde truffé d'œufs bilharziens.
- Figure 36 : Lobule carcinomateux épidermoïde bien différencié avec au centre une maturation cornée.
- Figure 37 : aspect histologique d'un adénocarcinome vésical dont l'architecture est glandulo-papillaire.
- Figure 38 : aspect histologique d'un rhabdomyosarcome vésical. A noter l'importance de l'œdème au sein de la prolifération tumorale.
- Figure 39 : aspect histologique d'un léiomyosarcome de la vessie : Présence d'atypies cyto-nucléaires modérées et un score mitotique élevé.
- Figure 40 : Schéma d'équivalence entre les classifications OMS 1973 et OMS 2016
- Figure 41 : Stadification des tumeurs de vessie
- Figure 42 : Tumeur papillaire et Tis
- Figure 43 : Tumeur de vessie infiltrante le muscle
- Figure 44 : Photos endoscopiques des tumeurs de vessie
- Figure 45 : Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation de 5-ALA en lumière bleue(B), avec endoscope numérique (C) et en NBI(D).
- Figure 46 : Vues endoscopiques de tumeurs vésicales mises en évidence par fluorescence.
- Figure 47 : Algorithme de prise en charge des TVIM.
- Figure 49 : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 50 : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 51 : Répartition des patients selon l'origine géographique
- Figure 52 : les différents facteurs de risque représentés dans notre série
- Figure 53 : signes cliniques présents dans notre série

Figure 54 : Répartition des aspects macroscopiques des TVIM de notre série

Figure 55 : Répartition des sièges des TVIM de notre série

Figure 56 : Répartition des stades des T de notre série

Figure 57 : extension ganglionnaire dans notre série

Figure 58 : classifications des TVIM de notre série

Figure 59 : protocoles de chimiothérapie administrés chez les patients de notre série

Figure 60 : toxicité induite par la chimiothérapie dans notre étude

Figure 61 : réponse radiologique après chimiothérapie néoadjuvante

Figure 62 : Stadification anatomopathologique des pièces post-opératoires de  
cystectomie pT

# PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS .....	1
LISTE DES TABLEAUX .....	2
LISTE DES FIGURES .....	3
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>RAPPEL ANATOMIQUE.....</b>	<b>15</b>
I. Anatomie descriptive de la vessie.....	15
1. Généralités .....	15
2. Situation .....	15
3. Morphologie externe .....	17
4. Morphologie interne .....	18
5. Capacité.....	21
6. Fixité.....	22
7. Rapports .....	23
II. Vascularisation et innervation .....	31
1. Artérielle .....	31
2. Veineuse .....	33
3. Lymphatique .....	33
4. Innervation .....	35
<b>RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE .....</b>	<b>36</b>
I. Embryologie.....	36
II. Histologie .....	38
1. L'urothélium.....	39
2. Le chorion ou lamina propria .....	40
3. Le plan musculaire.....	40
<b>RAPPEL SUR LES CANCERS DE LA VESSIE .....</b>	<b>42</b>
I. Définition de la maladie cancéreuse .....	42
II. Définition du cancer de la vessie .....	42
III. Aspects épidémiologiques.....	43
1. Répartition selon la fréquence .....	43
2. Répartition selon l'âge .....	44
3. Répartition selon le sexe.....	45
4. Facteurs de risque .....	45
5. Antécédents .....	48
IV. Définition anatomopathologique .....	56

1. Rappel histologique .....	56
2. Classification des tumeurs de la vessie .....	57
V. Facteurs pronostiques .....	84
<b>DIAGNOSTIC POSITIF ET BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS VESICALES INFILTRANT LE MUSCLE .....</b>	<b>86</b>
I. Circonstances de découverte.....	86
II. Démarche diagnostique clinique .....	87
III. Examens paracliniques a visée diagnostique.....	88
1. Imagerie.....	88
2. Endoscopie .....	90
3. RTUV.....	98
4. Biologie .....	98
IV. Bilan d'extension .....	103
1. Bilan locorégional.....	103
2. IRM .....	104
3. TDM par émission de positrons.....	105
4. Scintigraphie osseuse .....	105
5. Diagnostic anatomopathologique.....	106
<b>TRAITEMENT DES TUMEURS INFILTRANT LA VESSIE .....</b>	<b>108</b>
I. Buts .....	108
II. Moyens .....	108
1. Traitement chirurgical radical .....	108
2. Traitement chirurgical conservateur.....	110
3. Chimiothérapie péri-opératoire .....	111
a. Chimiothérapie néoadjuvante.....	112
b. Chimiothérapie adjuvante .....	113
4. radiothérapie .....	114
5. Alternatives thérapeutiques .....	116
III. Indications .....	118
IV. Surveillance .....	121
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>124</b>
I. Cadre et période de l'étude .....	124
II. Sélection des patients .....	124
1. Critères d'inclusion .....	124

2. Critères d'exclusion.....	124
III. Méthodes utilisés .....	125
1. Recueil des données .....	125
2. Saisie et analyse des données .....	125
3. Considérations éthiques .....	125
<b>RESULTATS.....</b>	<b>126</b>
I. Aspects épidémiologiques .....	127
1. Répartition selon l'âge et le sexe .....	127
2. Répartition des patients selon l'origine géographique .....	128
3. Les facteurs de risques .....	129
II. Etude clinique .....	131
1. Signes fonctionnels .....	131
2. Signes physiques .....	131
III. Les examens paracliniques .....	133
1. Examens biologiques .....	133
2. Echographie .....	133
3. Uroscanner .....	133
4. Cystoscopie associée à la RTUV .....	134
IV. Etude anatomopathologique .....	136
1. Type histologique .....	136
2. Stade tumoral.....	137
3. Grade cellulaire .....	138
V. Bilan d'extension .....	138
VI. Prise en charge thérapeutique.....	141
1. Chimiothérapie néoadjuvante .....	141
a. Protocole .....	141
b. Nombre de cures.....	142
c. Toxicité .....	143
d. Réponse radiologique .....	144
2. Traitement chirurgical .....	145
a. Cystectomie radicale .....	145
b. Dérivations urinaires .....	145
3. Radiothérapie .....	146
4. Etude anatomopathologique de la pièce.....	146

5. Evolution.....	147
DISCUSSION .....	148
CONCLUSION .....	168
ANNEXES .....	171
RESUMES.....	179
BIBLIOGRAPHIE.....	185

## **INTRODUCTION**

Le cancer de la vessie occupe la 2ème place parmi les cancers de l'appareil urinaire, et touche principalement la population masculine âgée et ayant comme facteur de risque principal, le tabac [1].

Il doit être évoqué devant toute hématurie macroscopique. L'examen de référence permettant de poser le diagnostic positif est la cystoscopie avec résection transurétrale de la tumeur de la vessie.

Les tumeurs urothéliales présentent le type histologique le plus fréquent (95%), ainsi, selon la possibilité d'extension en profondeur dans la paroi vésicale, on définit deux variétés très distinctes qui conditionnent la prise en charge thérapeutique, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (80%) et les tumeurs infiltrant le muscle (20%).

On définit la tumeur infiltrante de vessie par l'envahissement du muscle vésical par les cellules urothéliales le plus souvent [2], c'est-à-dire  $\geq$  pT2 de la classification TNM.

Le diagnostic est anatomo-pathologique, basé sur l'analyse histologique des copeaux tissulaires obtenus par la résection trans-urétrale de vessie (RTUV).

Le cancer de vessie infiltrant le muscle est une maladie maligne potentiellement mortelle qui, si elle n'est pas traitée, tue plus de 85% des patients dans un délai de 2 ans [3].

Le traitement des tumeurs localisées infiltrant le muscle vésical est principalement chirurgical consistant en une cystoprostatectomie totale chez l'homme, et une pelvectomie antérieure chez la femme avec curage ganglionnaire et dérivations urinaires. Malheureusement, malgré la maladie cliniquement localisée et l'intention curative de la chirurgie, environ la moitié des patients développent des

métastases à distance en postopératoire qui vont apparaître au cours des 2 premières années.

L'explication logique de l'échec thérapeutique est une micro métastase non détectée qui s'est déjà propagée au moment de la chirurgie. Ceci a poussé à rechercher d'autres options thérapeutiques pour obtenir des résultats optimaux essentiellement un meilleur contrôle loco- régional, général et une amélioration significative de la survie.

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

L'objectif de notre travail est d'analyser l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des cancers de la vessie localisés infiltrant le muscle à travers une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale, à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de six ans du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2016, à propos de 18 cas.

# PARTIE THEORIQUE

## **RAPPEL ANATOMIQUE**

### **I. Anatomie descriptive de la vessie**

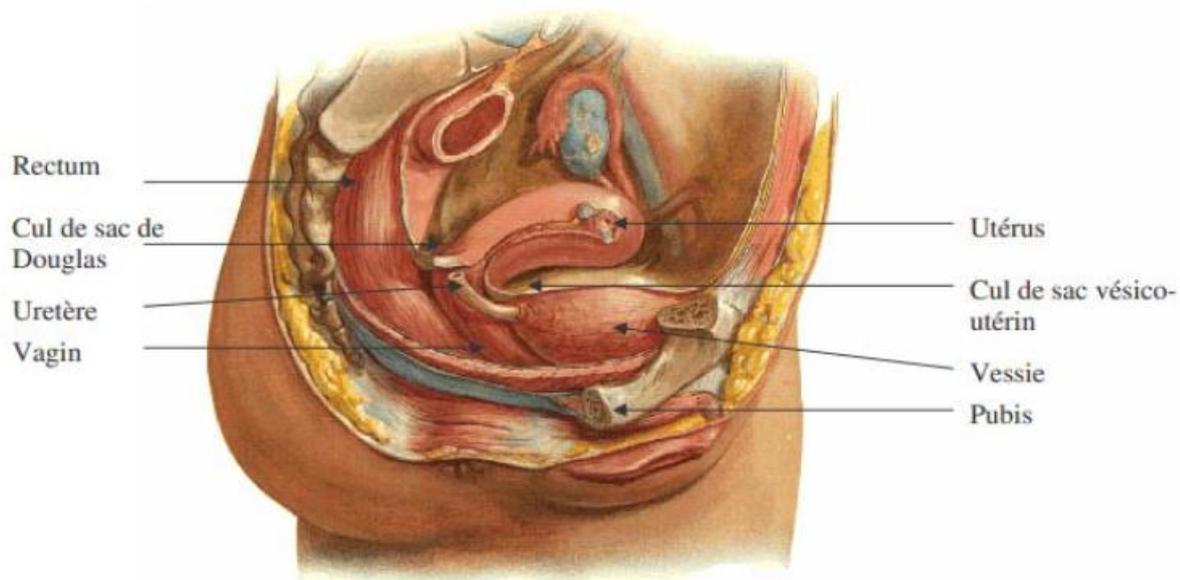
#### **1. Généralités**

La vessie est un réservoir musculo-membraneux où s'accumule dans l'intervalle des mictions l'urine sécrétée de façon continue par les reins, elle se caractérise par son extensibilité. Aplatie lorsqu'elle est vide, elle peut se distendre considérablement en se remplissant : sa morphologie, sa situation et ses rapports sont donc différents selon son état de réplétion ou de vacuité.

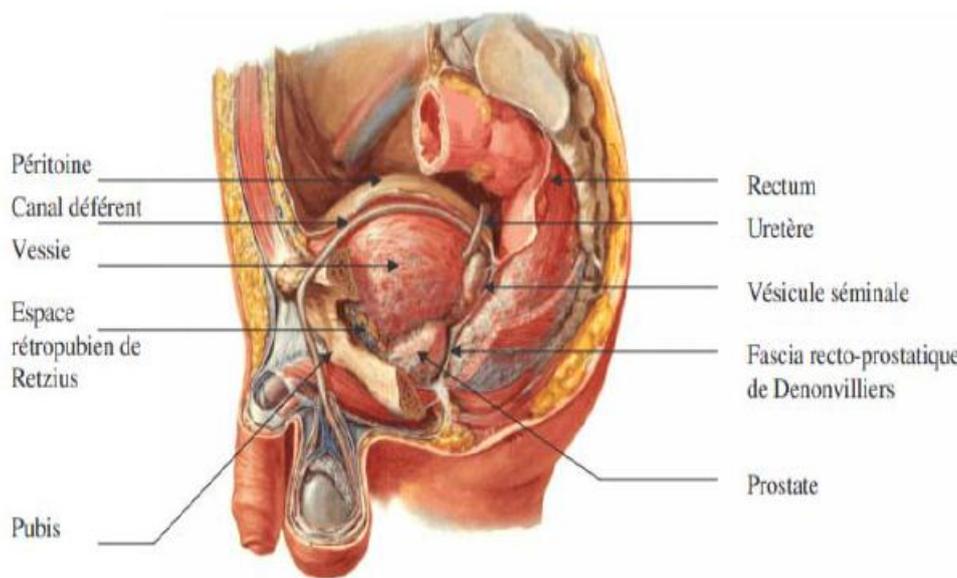
#### **2. Situation [4]**

La vessie occupe la quasi-totalité de la loge vésicale, située à la partie antérieure et médiane de la cavité pelvienne, elle est en position rétro-péritonéale sur le plancher pelvien, immédiatement derrière la symphyse pubienne quand elle est vide, et elle fait saillie dans l'abdomen quand elle est distendue.

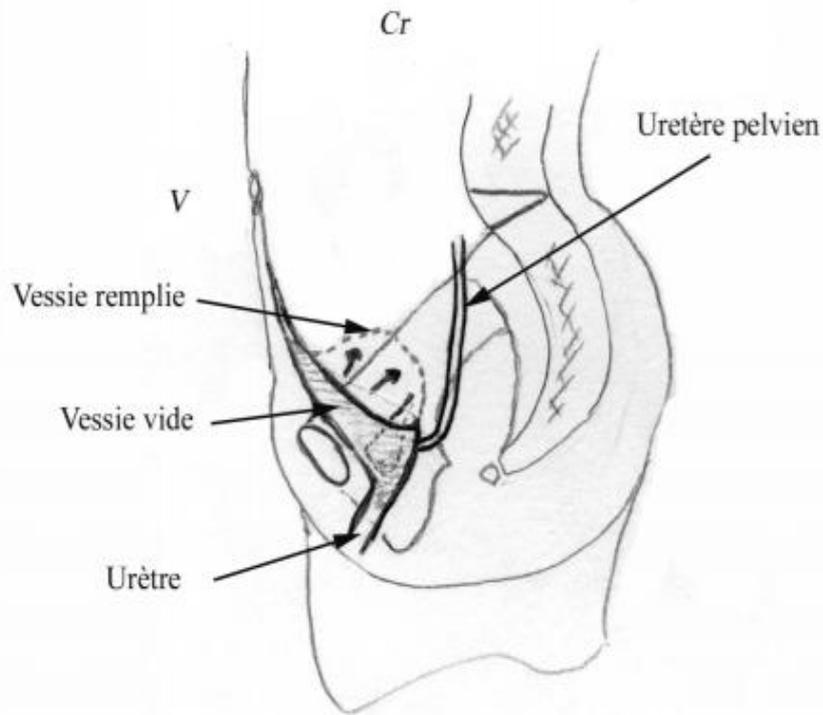
Elle repose chez l'homme, sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien, et chez la femme, sur la face antéro-supérieur du vagin.



**Figure 1 : L'appareil génito-urinaire chez la femme [NETTER]**



**Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme [NETTER]**



**Figure 3 : Schéma de base montrant la situation de la vessie et sa morphologie globale à vide ou en réplétion**

### **3. Morphologie externe**

Elle dépend également de l'état de la vessie.

A l'état de vacuité, la vessie est aplatie de haut en bas et d'avant en arrière de forme prismatique triangulaire et présentant donc :

- une face postéro inférieure ou base vésicale de forme triangulaire à sommet antéro-inferieur correspondant à l'orifice urétéral à base postérieure recevant les uretères au niveau de ses angles latéraux.
- Une face antéro-inférieure convexe en avant, également triangulaire à sommet supérieur prolongé par l'ouraqué.

- une face supérieure triangulaire à sommet antérieur se prolongeant également par l'ouraue.
- un bord postérieur séparant la base de la face supérieure ; dirigé en arrière.
- deux bords latéraux, mousses séparant la face supérieure de la face antéro– inférieure.
- Lorsqu'elle est pleine, ses faces antéro–inférieure et supérieure se distendent et elle prend alors une forme ovoïde, globuleuse et devient sus pubienne, par contre la base vésicale garde une forme sensiblement constante.

On doit donc opposer deux parties très différentes :

- La base vésicale, caractérisée par sa profondeur, sa fixité c'est le trigone vésical.
- Calotte vésicale ou dôme vésical : une partie supérieure formée par la face antéro–inférieure et la face supérieure, c'est une partie mobile extensible et dont l'abord chirurgical est plus aisé.

#### **4. Morphologie interne**

Réservoir musculo–fibreux tapissé d'une sous–muqueuse (chorion) et d'une muqueuse urothéliale. Le détrusor, muscle lisse épais, doit être subdivisé en deux sous–unités d'induction embryologique et d'innervation différentes : le corps et la base.

##### **a) Corps ou calotte ou vessie mobile :**

Il correspond à la partie située au-dessus des orifices urétéraux. De son extensibilité (compliance) dépend la capacité vésicale. Les fibres musculaires

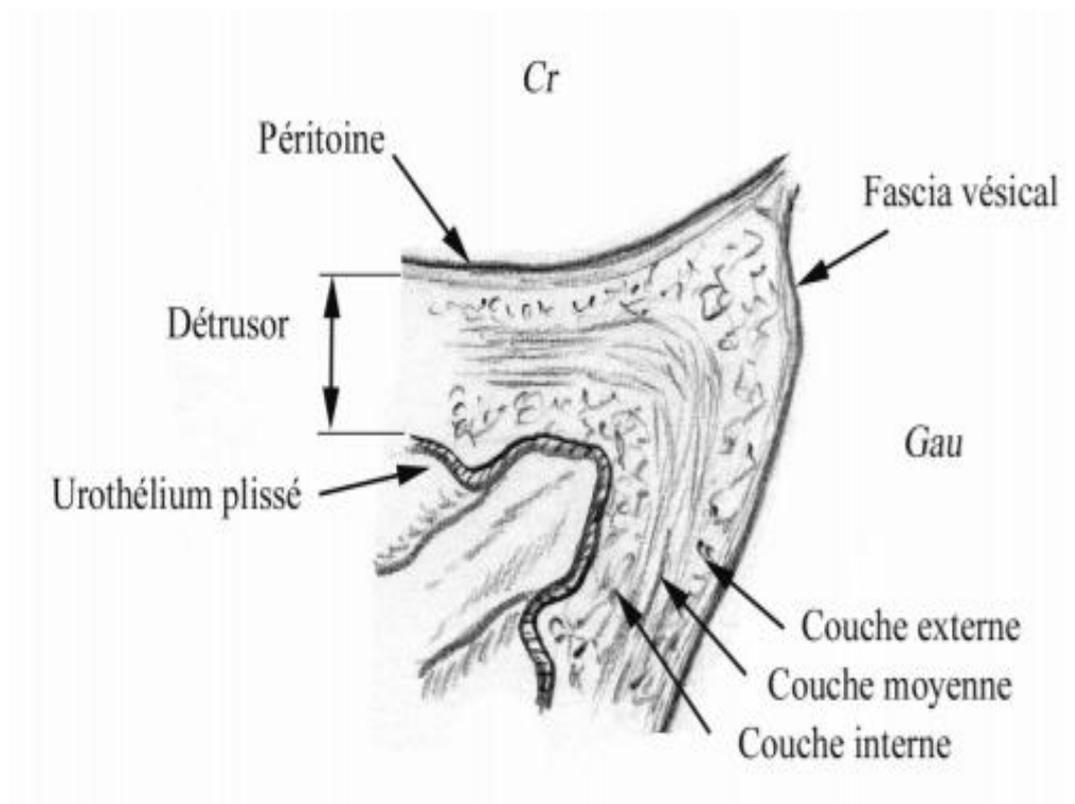
lisses qui la composent sont disposées en trois plans à peu près individualisés : interne, moyen et externe.

b) Base La partie plate de la vessie ou base vésicale ou trigone est la vessie fixe :

C'est la partie de vessie située sous les méats urétéraux, elle constitue l'élément majeur de la continence. Le trigone vésical est constitué de deux couches.

$\frac{3}{4}$  Trigone superficiel Il est constitué de fibres musculaires issues de la musculature urétérale.

$\frac{3}{4}$  Trigone profond Le trigone profond ou couche profonde du trigone est la portion trigonale du détroisor constituée par les fibres densifiées du plan moyen de la vessie.



**Figure 4 : Schéma en coupe de la structure de la paroi vésicale**

c) Orifice d'abouchement du méat urétéral :

L'uretère traverse le muscle vésical, glisse sous sa muqueuse et s'ouvre dans la vessie par un orifice ovalaire, le méat urétéral. Ces méats urétéraux forment les angles supéro-externes du trigone, ils sont distants de 2,5 à 3 cm vessie vide, et peut atteindre 5 cm vessie pleine dans la cavité vésicale. La muqueuse urétérale se continue avec la muqueuse vésicale du trigone. Au-delà de la musculature vésicale, l'uretère chemine dans la sous-muqueuse de la vessie : ce trajet sous-muqueux joue le rôle d'un anti-reflux pour empêcher les urines de remonter dans l'uretère.

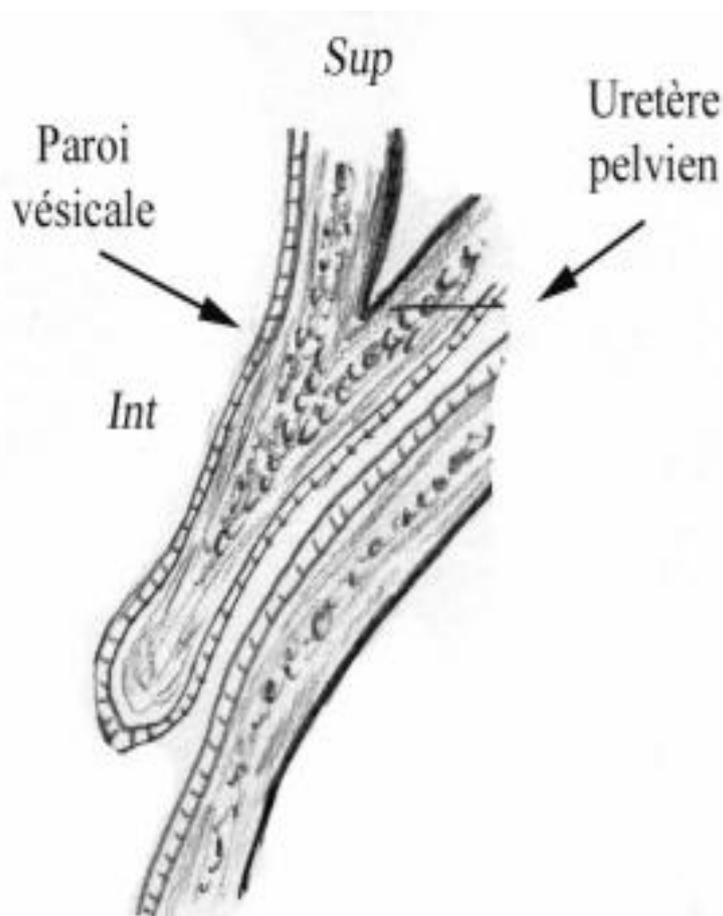


Figure 5 : Schéma en coupe de la jonction vésico-urétérale (en « chicane »)

d) **Muqueuse :**

La face interne de la vessie est tapissée par un épithélium transitionnel ou urothélium, ainsi nommé parce qu'on croyait à l'origine qu'il représentait une transition entre le type pavimenteux stratifié non kératinisé (vagin, œsophage...) et le type cylindrique stratifié (urètre masculin).

## 5. Capacité

La capacité vésicale est très variable. Elle est plus grande chez la femme que chez l'homme; le besoin d'urine chez l'adulte survient à 300 ml environ. La capacité maximale peut atteindre 2 à 3 litres en cas de rétention vésicale.

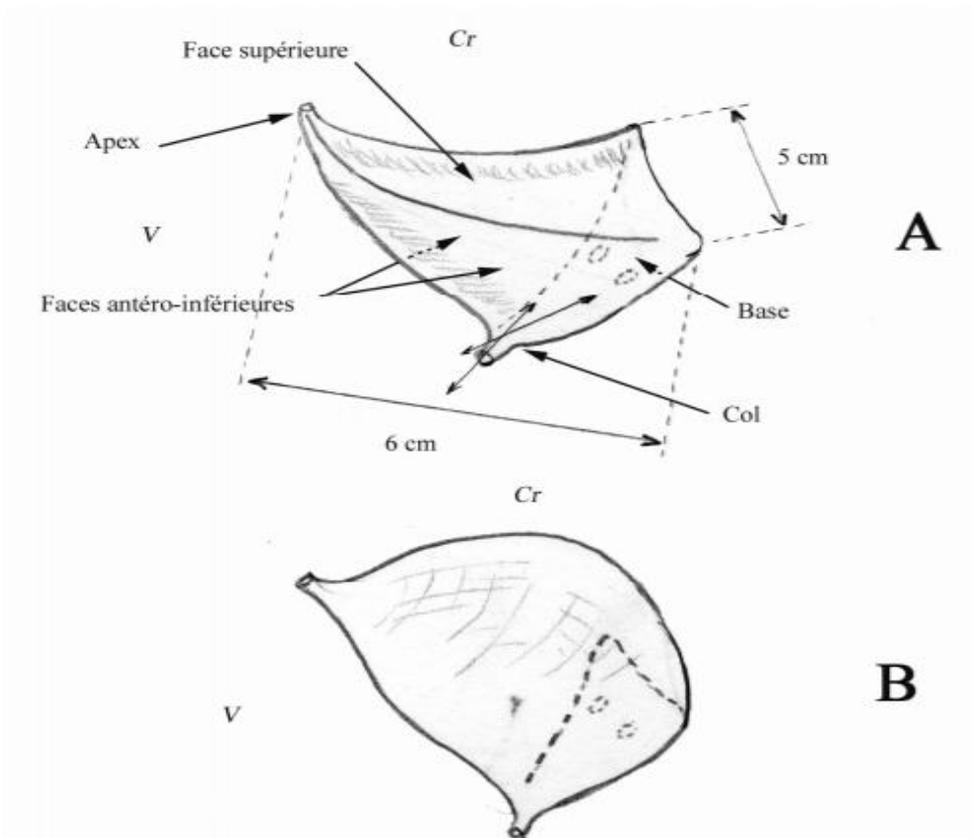


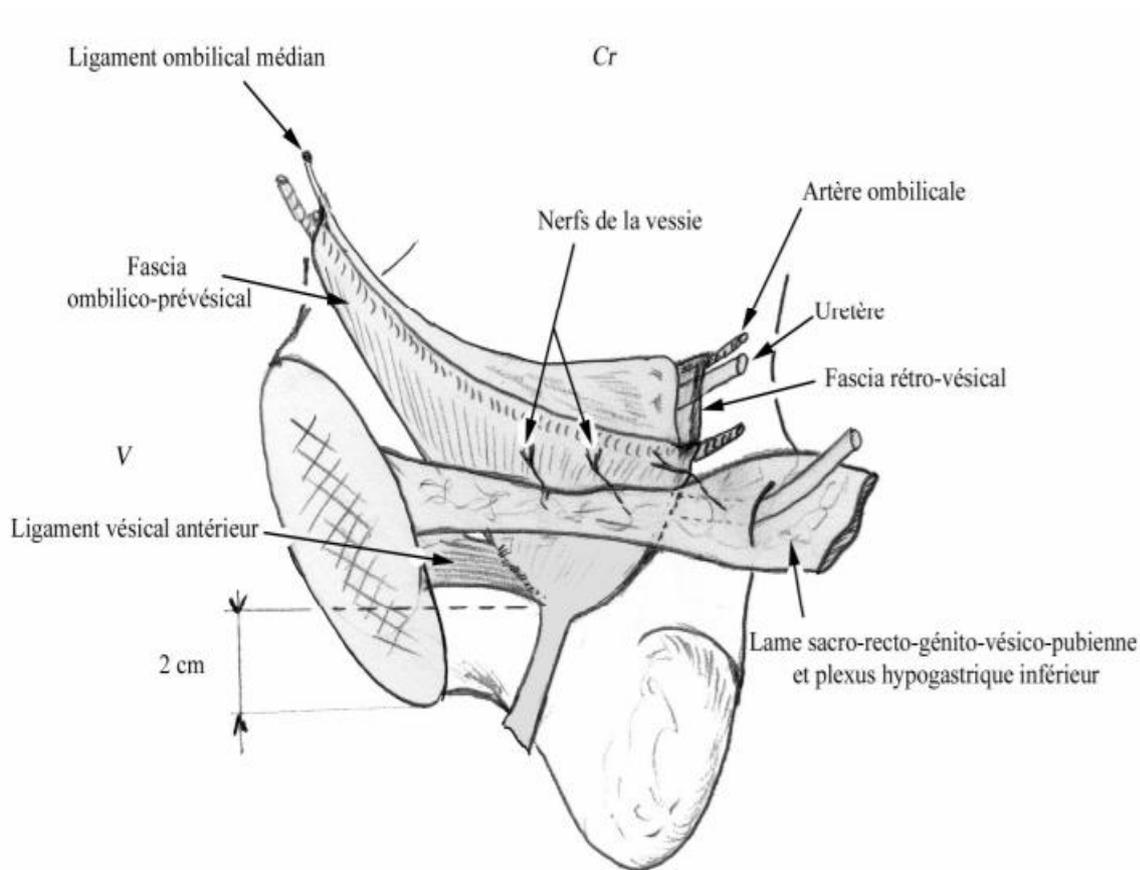
Figure 6 : Morphologie externe et dimensions de la vessie.

A : vessie vide,      B : vessie en réplétion

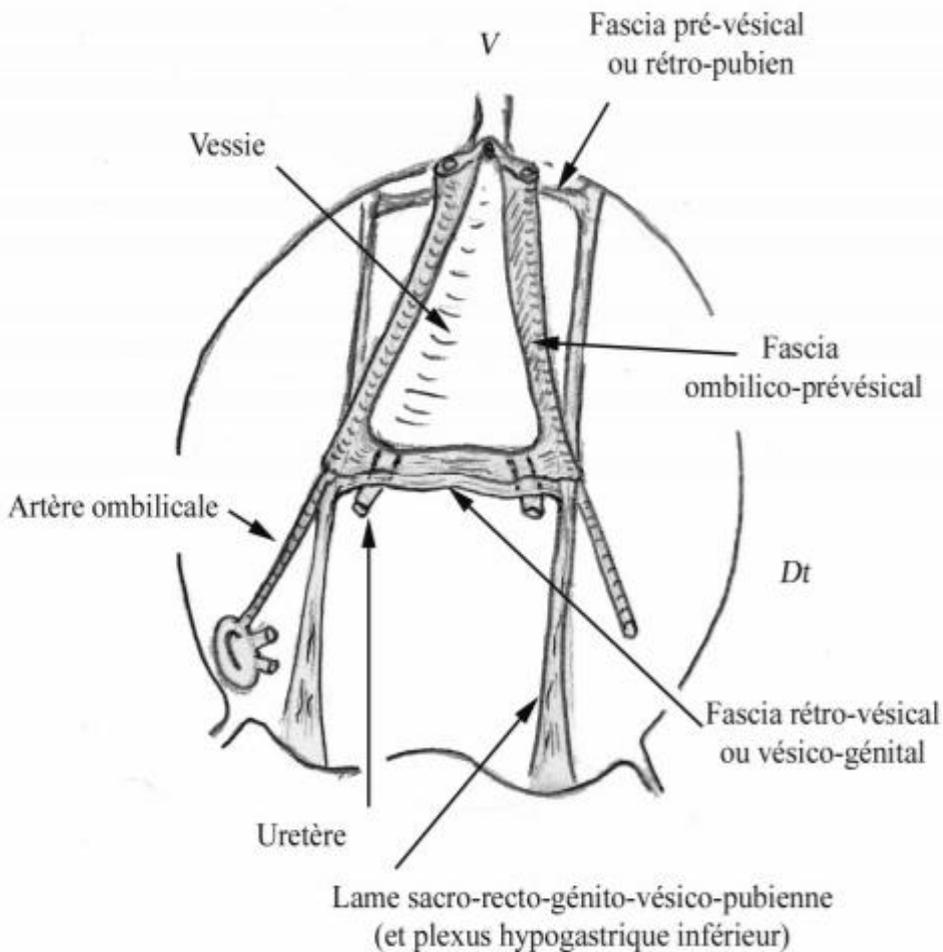
## 6. Fixité

Ces moyens de fixité constituent des plans de clivages obligatoires pour isoler la pièce de cystectomie au cours du geste chirurgical. La vessie est maintenue à son sommet par l'ouraque fibreuse et en bas par l'urètre chez la femme, elle est contenue dans la loge vésicale constitué par:

- en avant : L'aponévrose ombilico-prévésicale
- en arrière : Chez la femme la cloison vésico-vaginale.
- Latéralement : Les lames sacro génito-pubiennes.
- En haut : Le péritoine.



**Figure 7 : Schéma en vue latérale gauche des moyens de fixité de la vessie (hors plancher pelvien)**



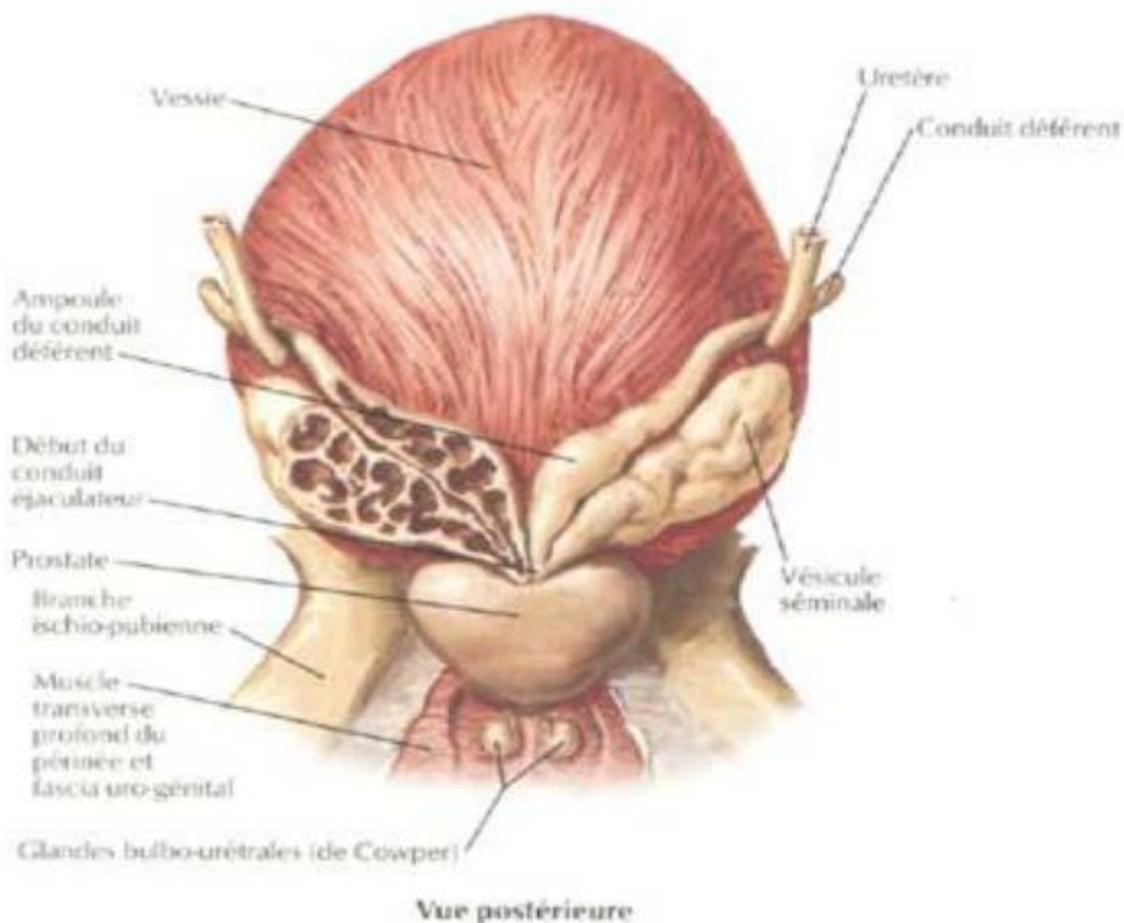
**Figure 8 : Schéma en vue supérieure des moyens de fixité de la vessie (hors plancher pelvien)**

## 7. Rapports

On distingue à vessie vide trois faces: supérieure, antéro-inférieure et postéro-inférieure ou base; deux bords latéraux, un bord postérieur et 3 angles. A la coupe, la vessie vide a une forme grossièrement triangulaire.

- La face supérieure, à travers le péritoine, est en rapport avec les anses grêles et le colon ilio-pelvien.

- La face antéroinférieure est au contact, via l'espace cellulo-graisseux de Retzius, de la symphyse pubienne, du muscle releveur de l'anus, des vaisseaux et nerfs obturateurs.
  - A vessie vide: elle répond à la symphyse pubienne. Elle en est séparée par l'aponévrose ombilico-prévésicale.
  - A vessie pleine: la paroi antérieure répond, au-dessus de la symphyse pubienne, à la partie inférieure de la paroi abdominale antérieure.
- La face postéroinférieure (base) :
  - Chez l'homme, est proche de la face supérieure de la prostate, des vésicules séminales (via le feuillet antérieur de l'aponévrose de Denonvilliers), des ampoules déférentielles et des uretères.
  - Chez la femme, il s'agit de la face antérieure du vagin (via le fascia d'Halban) et la partie supra-vaginale du col utérin.



**Figure 9 : Vue postérieure de la vessie [NETTER]**

- Bords latéraux : ils sont logés par l'artère ombilicale qui est croisée par les canaux déférents.
- Bord postérieur : concave en arrière, il soulève un repli péritonéal qui limite en avant le douglas.
- l'ouraque : c'est un cordon fibreux qui naît de l'angle antéro-supérieur de la vessie et se dirige vers l'ombilic.

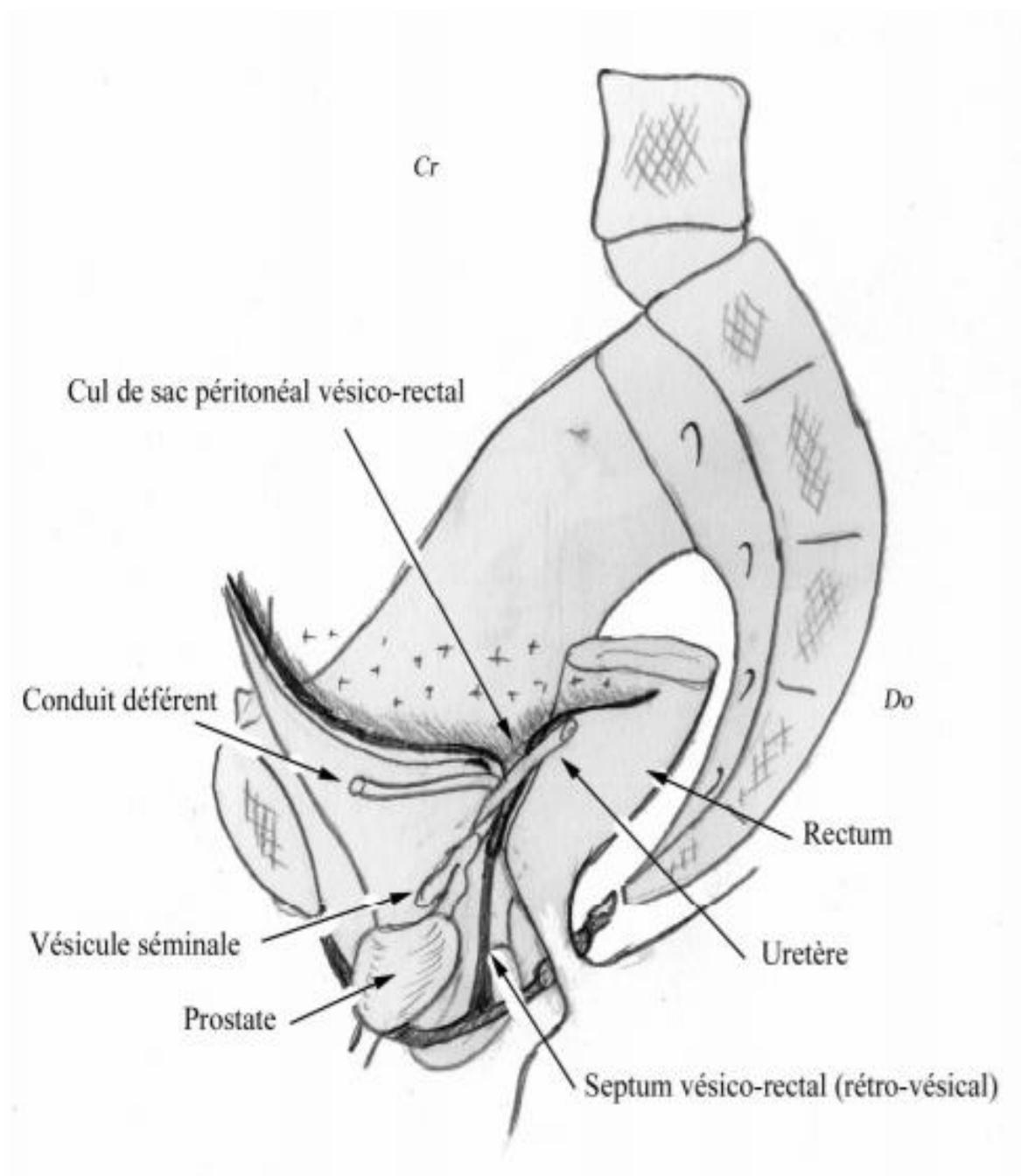
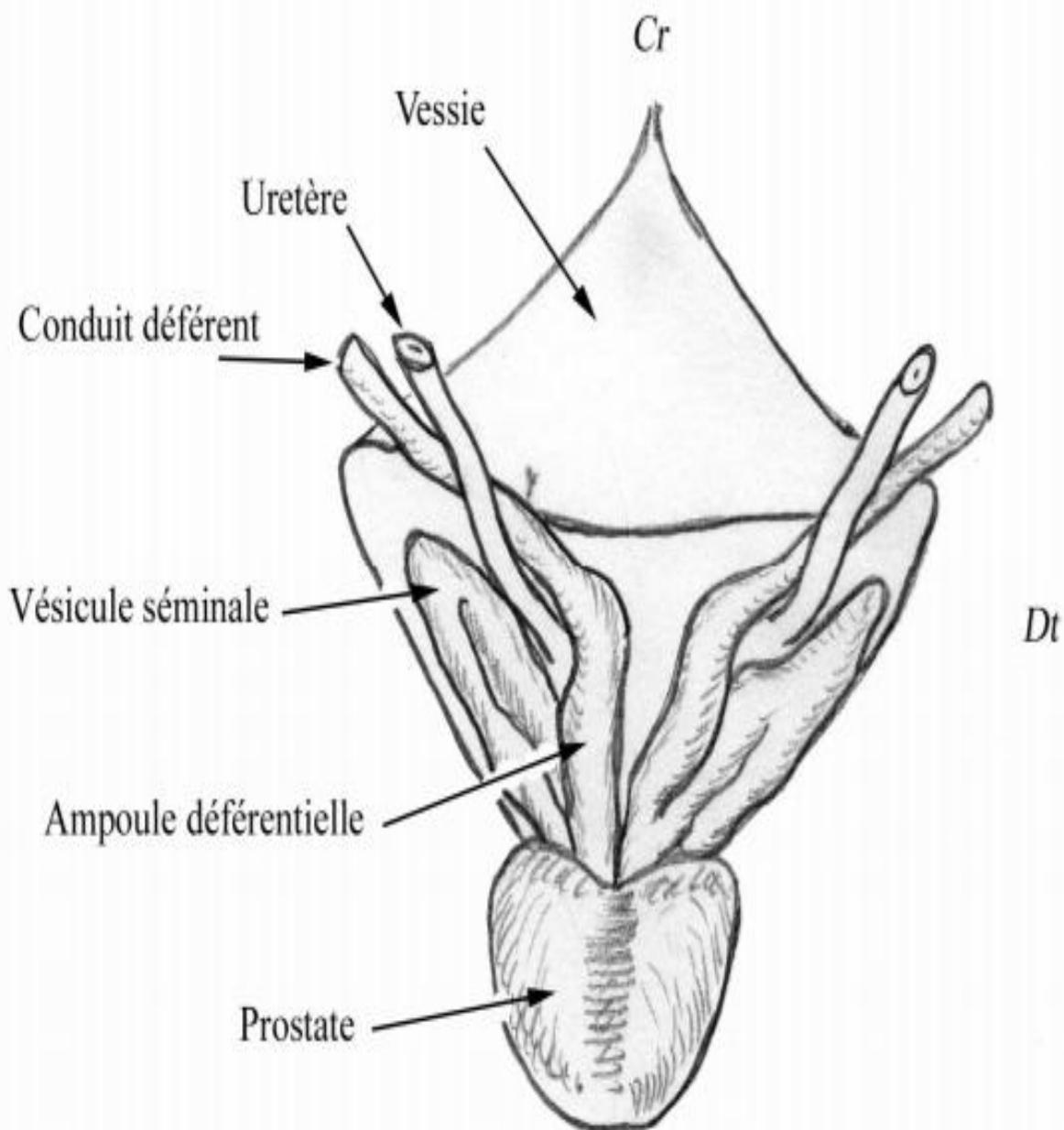
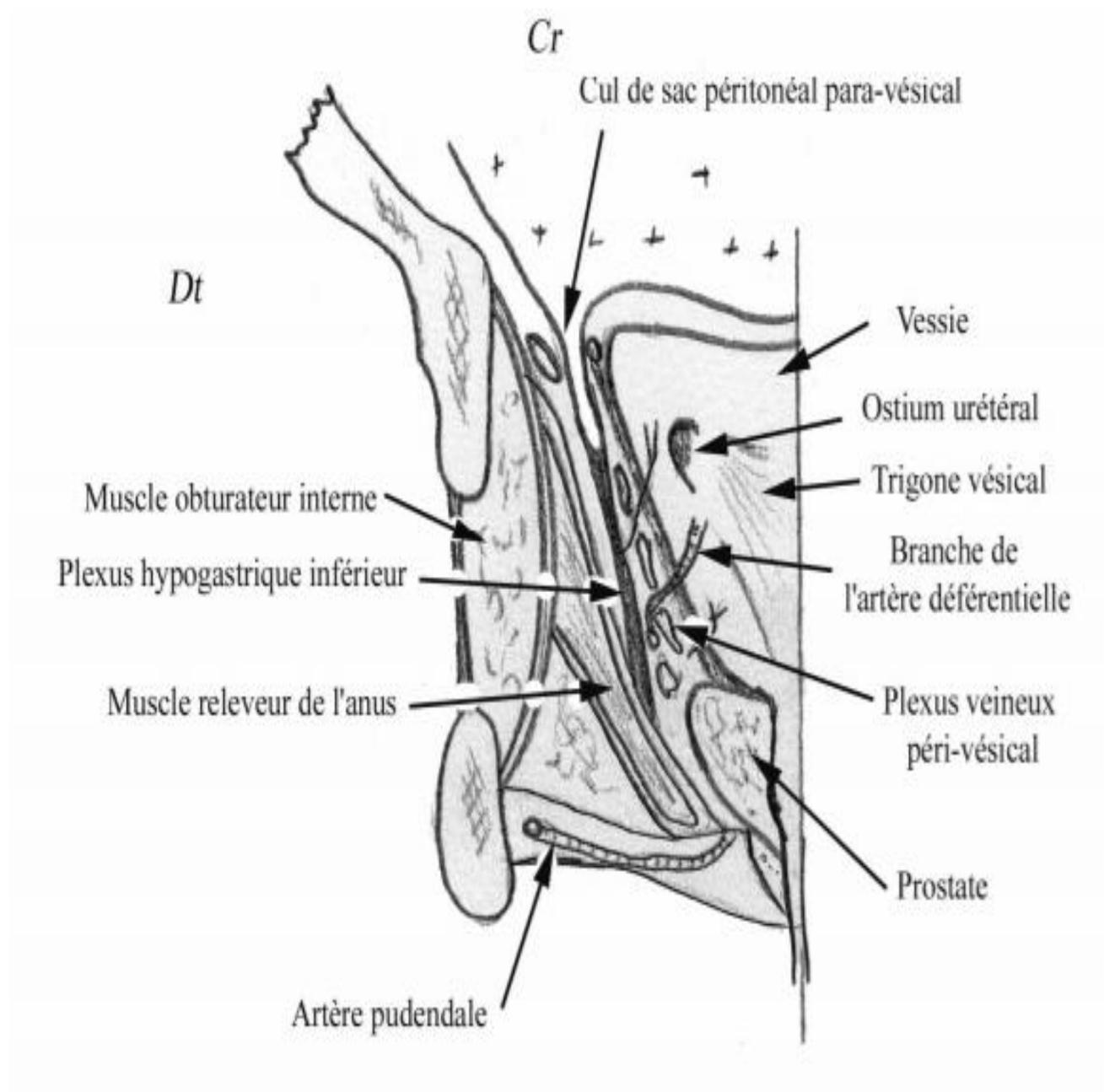


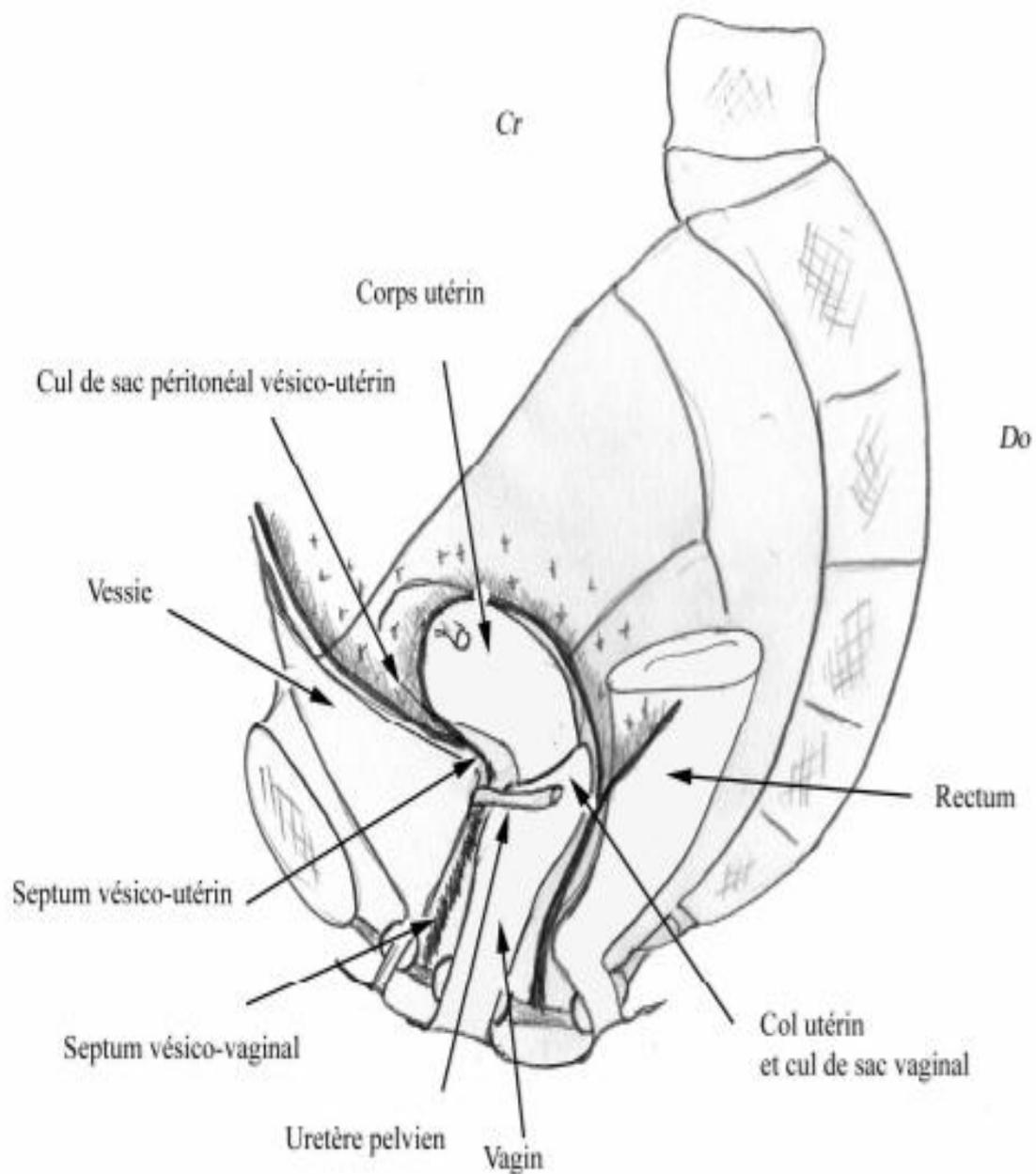
Figure 10 : Vue sagittale gauche des rapports de la vessie chez l'homme



**Figure 11 : rapports de la vessie chez l'homme : Vue postérieure rétro-vésicale**



**Figure 12 : les rapports de la vessie chez l'homme : Coupe frontale passant par l'ostium urétral**



**Figure 13 : Vue latérale gauche des rapports vésicaux chez la femme**

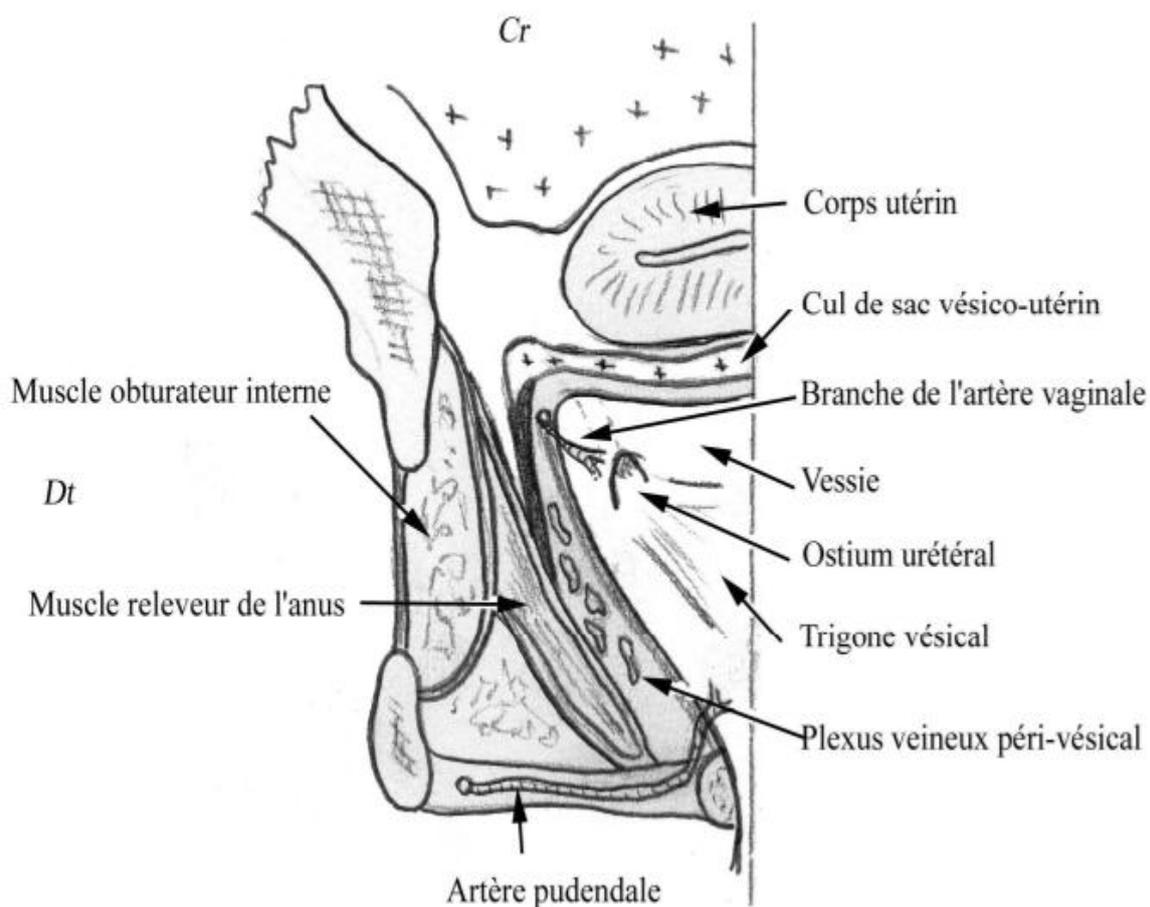


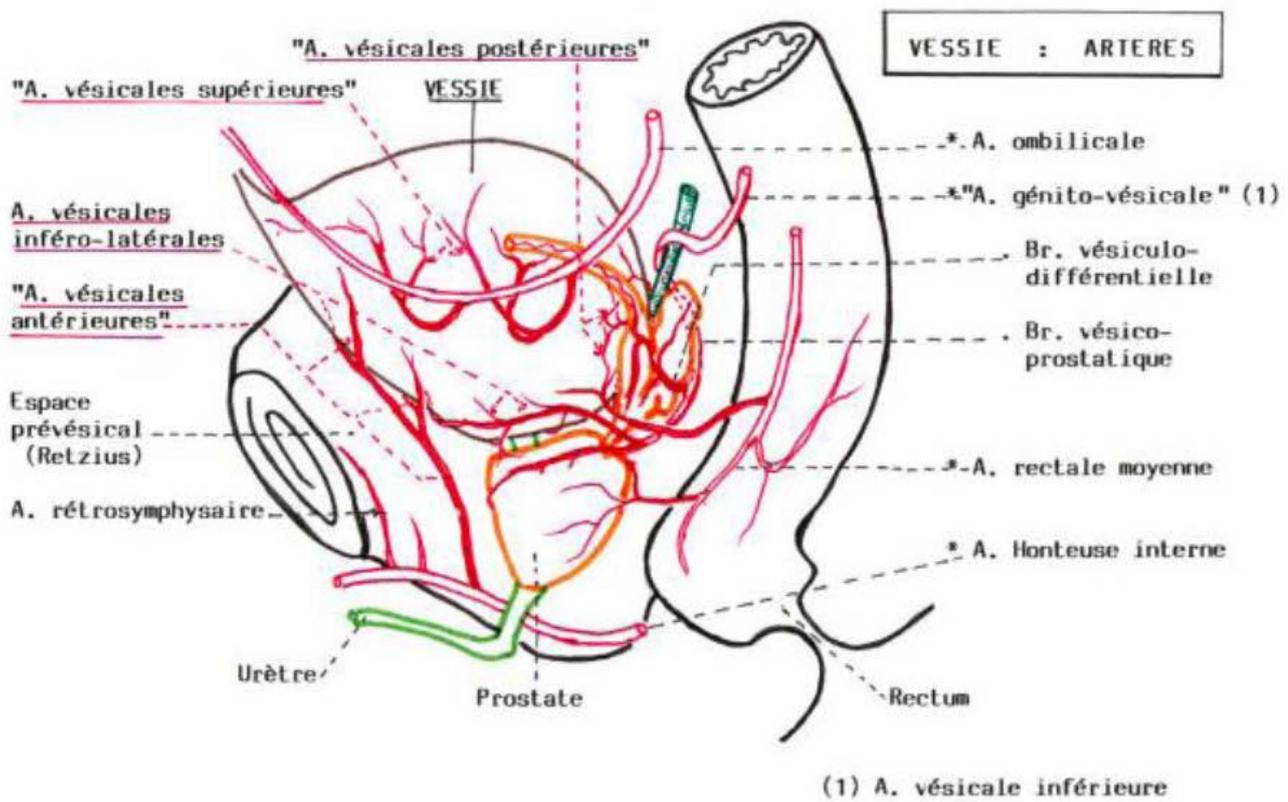
Figure 14 : Coupe frontale passant par l'ostium urétral montrant les rapports de la vessie chez la femme

## **II. Vascularisation et innervation**

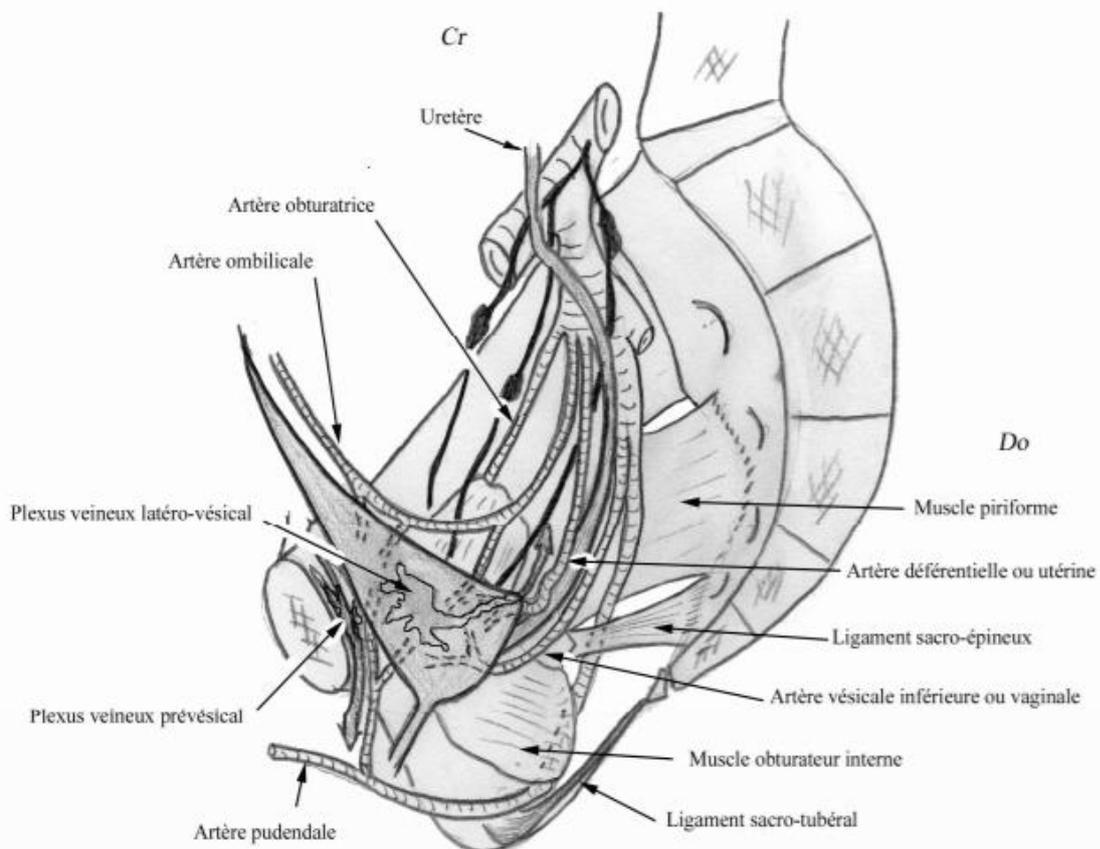
### **1. Artérielle**

La vessie est vascularisée par :

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



**Figure 15 : Vascularisation artérielle de vessie.**



**Figure 16 : Schéma en vue latérale gauche de la vascularisation artérielle, veineuse et lymphatique de la vessie**

## 2. Veineuse

Elles constituent un réseau intra-pariétal puis péri-vésical drainé par :

- Les veines antérieures, dans le plexus de Santorini.
- Les veines latérales et postérieures se joignent au plexus latéro-prostatique et gagnent la veine hypogastrique, elles reçoivent les veines vésiculo-déférentielles et urétérales.
- Chez la femme, ces troncs latéraux vésicaux s'unissent aux plexus latéro-vaginaux.

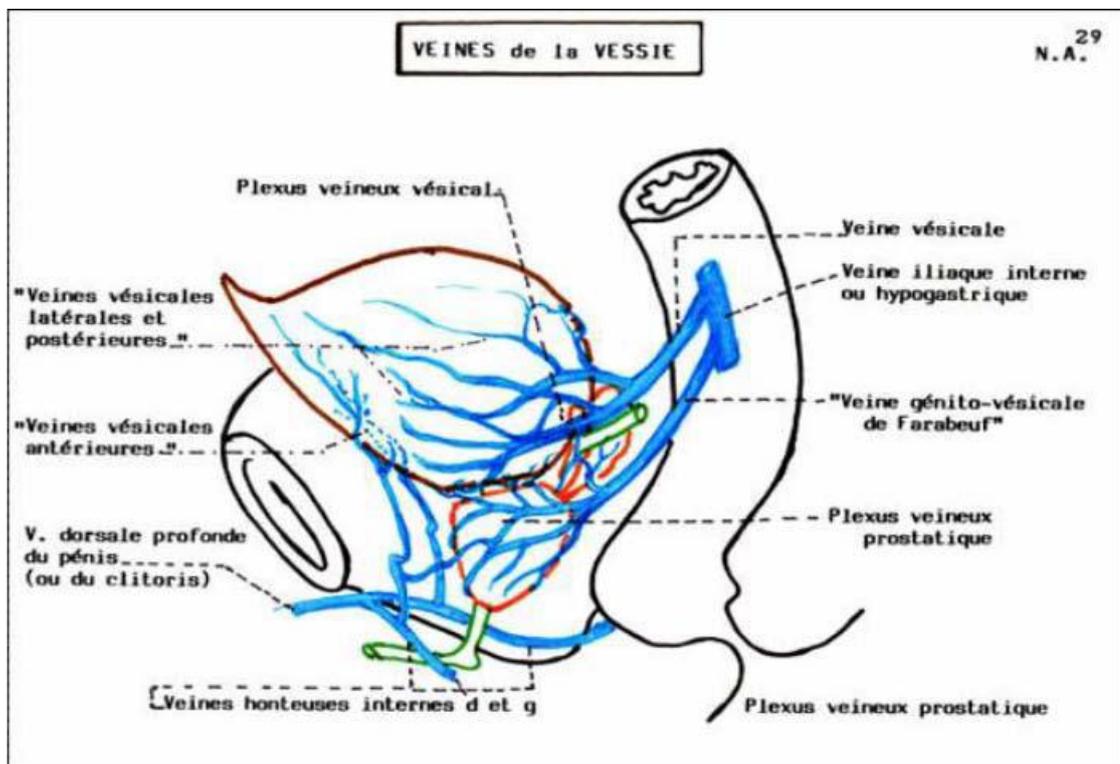
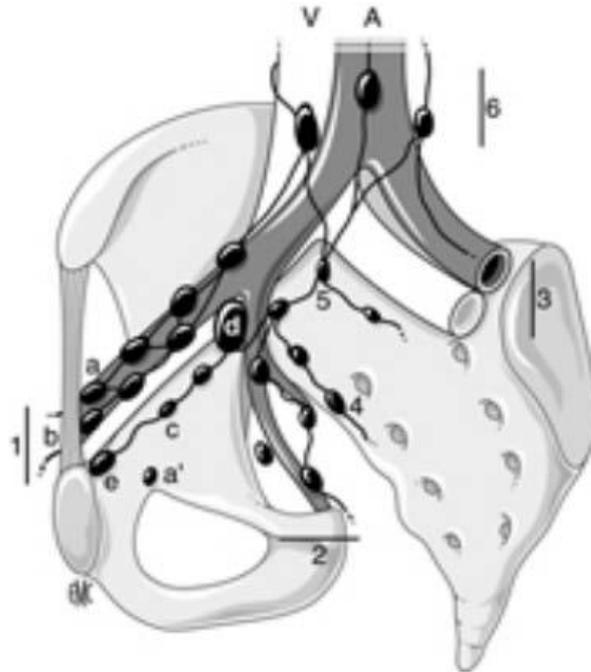


Figure 17 : La vascularisation veineuse de la vessie.

## 3. Lymphatique

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

lymphatiques de la partie postérieure de la vessie se rendent aux ganglions de la bifurcation de l'iliaque interne. Les lymphatiques du col vésical longent les lames sacro-recto-génito-pubiennes pour gagner les ganglions du promontoire. D'où l'intérêt en matière de curage ganglionnaire dans la cystectomie radicale de faire un curage extensif qui constitue un facteur pronostic lors de la procédure.



**Figure 18 : Schéma en vue oblique de la répartition des chaînes ganglionnaires pelviennes autour des vaisseaux.**

**A : aorte et branches de division; V : veines iliaques et veine cave inférieure;**

**1. chaîne iliaque externe : a. groupe externe ou latéral ; b. groupe moyen ou intermédiaire; c. groupe interne ou médial ou « sous rétro veineux »; d. ganglion « sous veineux » (ganglion de Leveuf et Godard) ; e. ganglion rétro crural interne (ganglion de Cloquet);**

**2. Chaîne iliaque interne ou hypogastrique: a. Ganglion obturateur (autour du pédicule obturateur);**

**3. Chaîne iliaque primitive;**

**4. Chaîne sacrée latérale; 5. Ganglion du promontoire ; 6. Chaînes rétro péritonéales avec le groupe pré cave, pré aortique et latéroaortique.**

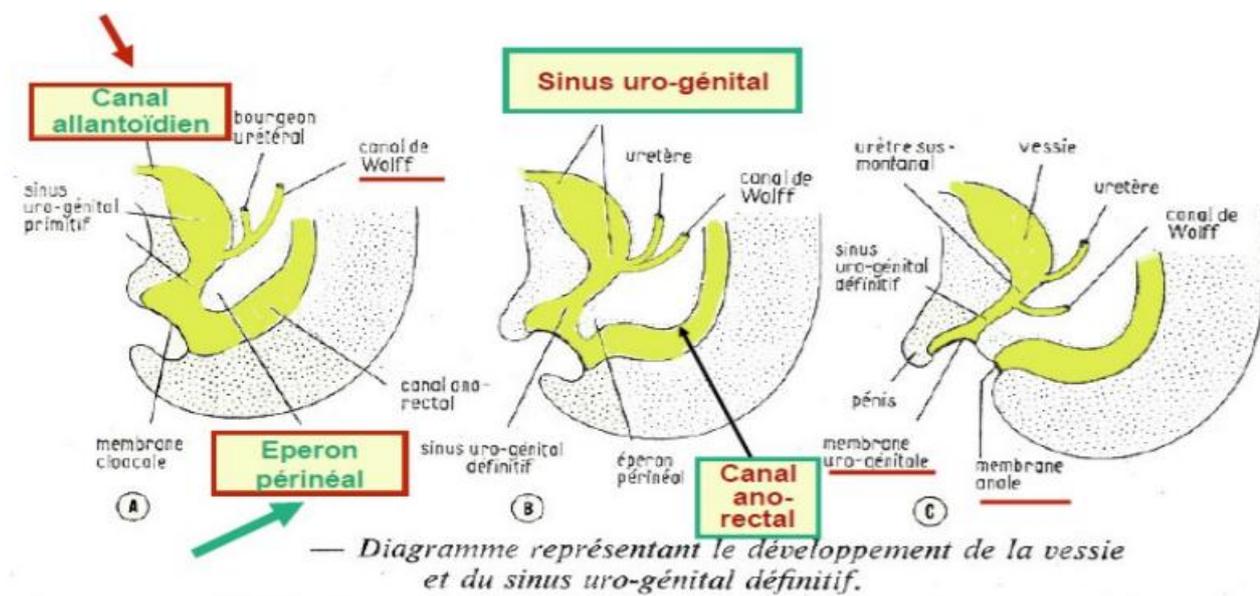
#### **4. Nerveuse**

Double, extrinsèque elle provient d'une part des troisième et quatrième nerfs sacrés, d'autre part et surtout du plexus hypogastrique et intrinsèque. Il s'agit des terminaisons nerveuses sensibles et motrices situées dans la paroi de la vessie et qui sont sous contrôle des centres nerveux constitués de noyaux médullaires et de centres supra médullaires eux-mêmes sous contrôle de structures corticales.

## RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

### I. Embryologie

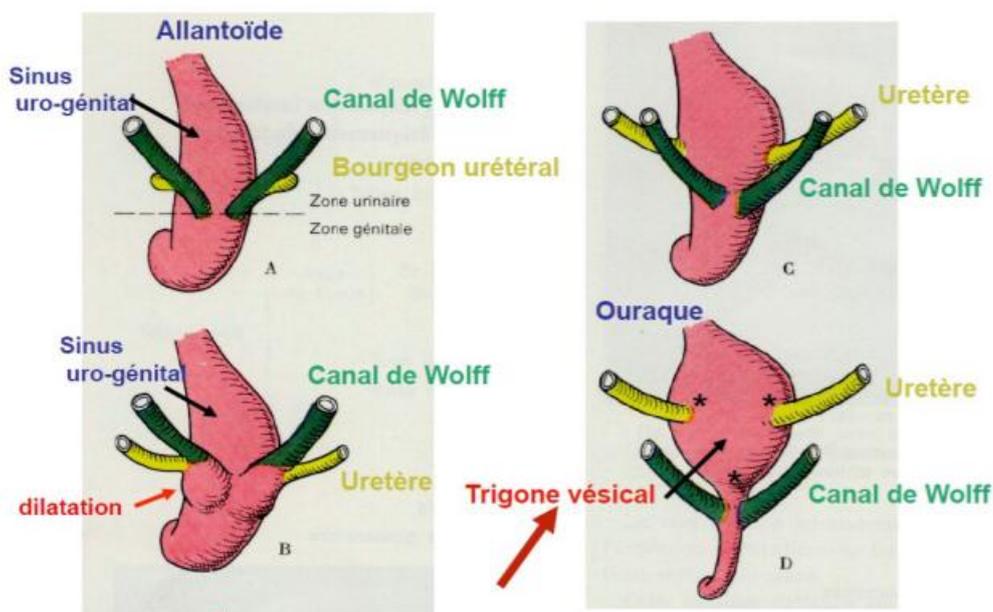
La vessie se développe à partir de la partie supérieure du sinus urogénital(SUG) qui est en continuité avec l'allantoïde. L'allantoïde va s'oblitérer progressivement pour former un cordon fibreux, l'ouraque, qui deviendra après la naissance le ligament ombilical médian.



**Figure 19 : Développement de la vessie et du sinus uro-génital définitif**

L'extrémité distale initialement commune (canal excréteur commun) des canaux mésonéphrotiques de Wolff et des bourgeons urétériques, s'incorpore dans la paroi postéro-latérale de la partie supérieure du SUG (future vessie) pendant le cloisonnement du cloaque. Le plan d'ouverture du canal excréteur commun permet de délimiter deux zones: la zone sus-jacente dite zone urinaire et la zone sous-jacente ou zone génitale. La croissance rapide de la face dorsale du sinus urogénital aboutit à l'incorporation bilatérale de sa paroi

dans la partie distale et commune des uretères et des canaux de Wolff. D'autres mécanismes de croissance complexes seront responsables d'une inversion crânio-caudale des abouchements des uretères et des canaux de Wolff. Les orifices urétéraux semblent progresser en direction crâniolatérale, alors que les orifices Wolffiens semblent se déplacer de manière médiocaudale. Le triangle ainsi formé est appelé le trigone vésical. Les canaux de Wolff formeront les futurs canaux déférents. Le trigone vésical sera formé par le rapprochement des orifices urétéraux et du canal de Wolff.



### Développement des voies urinaires basses

50

Figure 20 : développement des voies urinaires basses

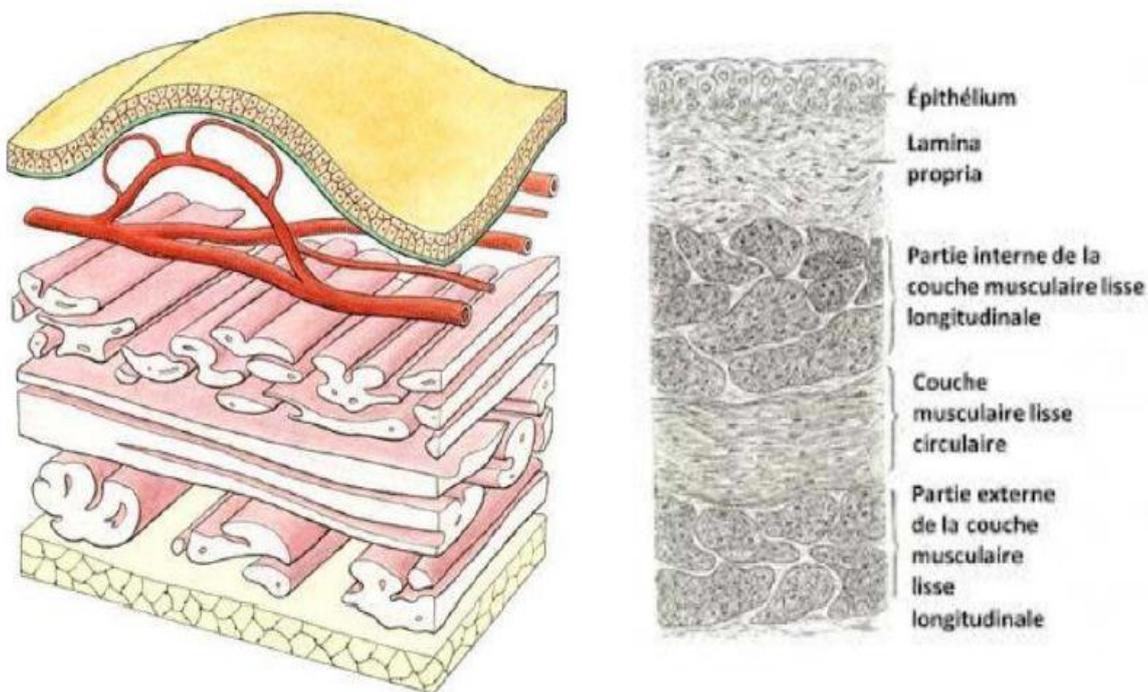
Les canaux sont d'abord formés par un développement à l'extérieure des canaux mésonéphrotiques puis ils se séparent(B-D). Notons le trigone de la vessie formé par l'incorporation des canaux mésonéphrotiques.

Le trigone est donc d'origine mésoblastique, alors que la paroi ventrale de la vessie est d'origine endoblastique. Le tissu mésoblastique du trigone sera ultérieurement colonisé par l'épithélium d'origine endoblastique. Le mésoblaste splanchnopleural associé à l'intestin postérieur formera, quant à lui, la musculature lisse de la vessie au cours de la 12ème semaine du développement.

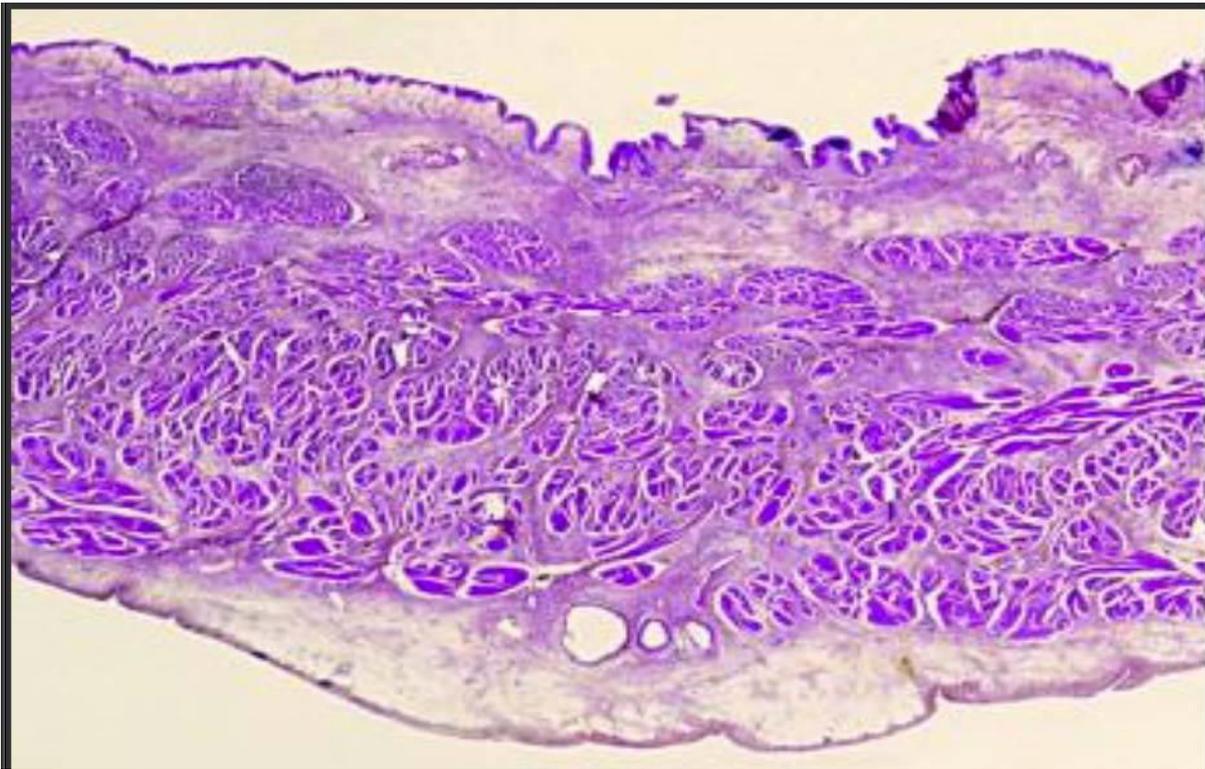
## II. Histologie

La paroi vésicale comporte quatre couches de dedans en dehors :

- La muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion.
- La musculeuse.
- L'adventice couvert d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie



**Figure 21 : Schémas de différentes couches de la paroi vésicale**



**Figure 22 : Coupe histologique montrant les couches de la paroi vésicale.**

## **1. L'urothélium**

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

Au microscope optique, l'urothélium apparait d'un aspect stratifié, composé d'assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou 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 grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie, leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycanes.

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

## **2. Le chorion ou lamina propria**

Il est composé d'une lame du tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent, d'une épaisseur d'environ 1.4 mm.

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 et qui sont séparés par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs.

## **3. 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 lisse 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.

#### **4.L'adventice**

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

Ainsi, ces connaissances de base sur l'histologie de la vessie nous permettrons de mieux comprendre l'anatomopathologie des tumeurs de vessie.

## **RAPPEL SUR LES CANCERS DE LA VESSIE**

### **I. Définition de la maladie cancéreuse**

Un cancer est une maladie provoquée par une cellule initialement normale dont le programme se dérègle et la transforme. Elle se multiplie et produit des cellules anormales qui prolifèrent de façon anarchique et excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne, autrement dit cancéreuse [5].

Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et peuvent se détacher de la tumeur. Elles ont la capacité de migrer par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux qui transportent la lymphe, et de former d'autres tumeurs à distance, les métastases [6].

### **II. Définition du cancer de la vessie**

Un cancer de la vessie est une maladie des cellules de la paroi interne de la vessie. Il se développe à partir d'une cellule normale qui se transforme, puis se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une tumeur. Les cancers de la vessie peuvent se développer à partir des cellules des différentes couches de la paroi de la vessie.

Généralement, ils se forment à partir des cellules de la muqueuse, autrement dit, sur l'épithélium urothélial, c'est pourquoi ce type de cancer se nomme carcinome urothélial. Il représente la grande majorité des cancers de la vessie [7].

### **III. Aspects épidémiologiques**

#### **1. Incidence**

Le cancer de la vessie occupe le 9ème rang dans les cancers du monde entier. C'est le 7ème cancer le plus fréquent chez les hommes et le 17ème chez les femmes [8,9].

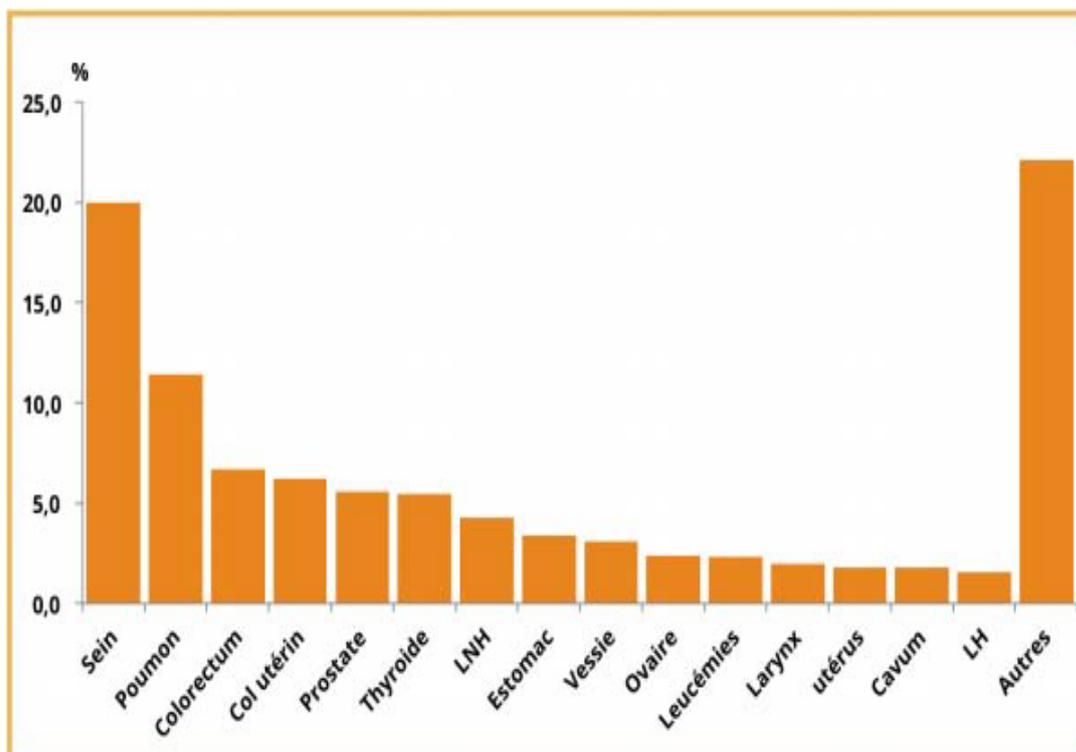
Globalement, l'incidence du cancer de la vessie varie de façon significative, entre l'Égypte, l'Europe occidentale et l'Amérique du nord ayant le plus haut taux d'incidence, et les pays d'Asie où les taux sont les plus bas, ce qui rend évident l'influence des facteurs environnementaux [10].

Dans les pays industrialisés, à l'exception du Japon, l'incidence est élevée, elle l'est encore plus dans les villes que dans les campagnes. Dans le monde entier, elles sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme à cause du tabagisme et des expositions professionnelles [11].

L'incidence du cancer de vessie dans le monde en 2000 était de 336.000 cas par an, soit 3,3% [12].

Aux États-Unis, il représente le 2ème cancer uro-génital chez l'homme après celui de la prostate [13]. L'estimation de la société américaine du cancer concernant les tumeurs de vessie en 2009 est de 70980 nouveaux cas, 52810 chez l'homme et 18170 chez la femme. Alors qu'en 2008, il y avait 69000 nouveaux cas avec 14.000 morts [12,13].

Au Maroc, durant les cinq années étudiées selon le registre du Grand Casablanca, le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l'homme. Chez la femme il occupe le 19ème rang.



**Figure 23 : Les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondu), registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012**

## 2. Mortalité

Il y a beaucoup de variations internationales concernant la mortalité liée au cancer de vessie en rapport avec les facteurs environnementaux qui sont largement impliqués dans la genèse de ce cancer [14].

Dans le monde, le taux de mortalité par âge lié au cancer de la vessie varie de 2 à 10 pour 100000 habitants par an pour les hommes et 0,5 à 4 pour les femmes [15].

En 2000, le nombre estimé de décès mondial par cancer de vessie est de 132000 soit 2,1% de décès annuel par cancer [10].

Au Maroc, la survie à 5 ans en fonction du stade de la maladie est à moins de 5% pour le stade pT4 [16].

### **3. Répartition géographique**

A l'échelle mondiale en 2008, le cancer de la vessie a été recensable de 386 300 nouveaux cas, entraînant 150 200 décès.

En Europe, environ 110 500 nouveaux cas ont été diagnostiqués [17]. Dans les pays développés, il occupe le 6ème rang des cancers, et il représente le 4ème cancer de l'homme et le 8ème cancer chez la femme. Les taux d'incidence les plus élevés, sont observés dans les pays de l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Afrique du Nord, particulièrement, en Egypte, où le taux d'incidence est le plus élevé : estimé à 37/100 000 habitants, à cause de l'infection chronique par le *Schistosoma Hematobium*.

### **4. Répartition selon sexe**

La grande fréquence du cancer de la vessie chez l'homme est connue.

Plusieurs publications récentes au Danemark et en Finlande, avaient rapporté une stabilisation, voire d'une diminution de l'incidence de ce cancer chez l'homme et une légère augmentation chez la femme [18].

Ceci est aussi le cas en France, où on observe une diminution du taux de survenu du cancer de la vessie chez les hommes, qui est passé de 15.2/100 000 personnes/an en 2010 à 14.7/100 000 personnes/an en 2012. Avec un sexe ratio de 5,88 [19].

Au Bénin l'étude de : A. Ouattara et Al., a retrouvé un sexe ratio de 1/10 [20].

Selon le Registre des cancers de Rabat : Le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes [21].

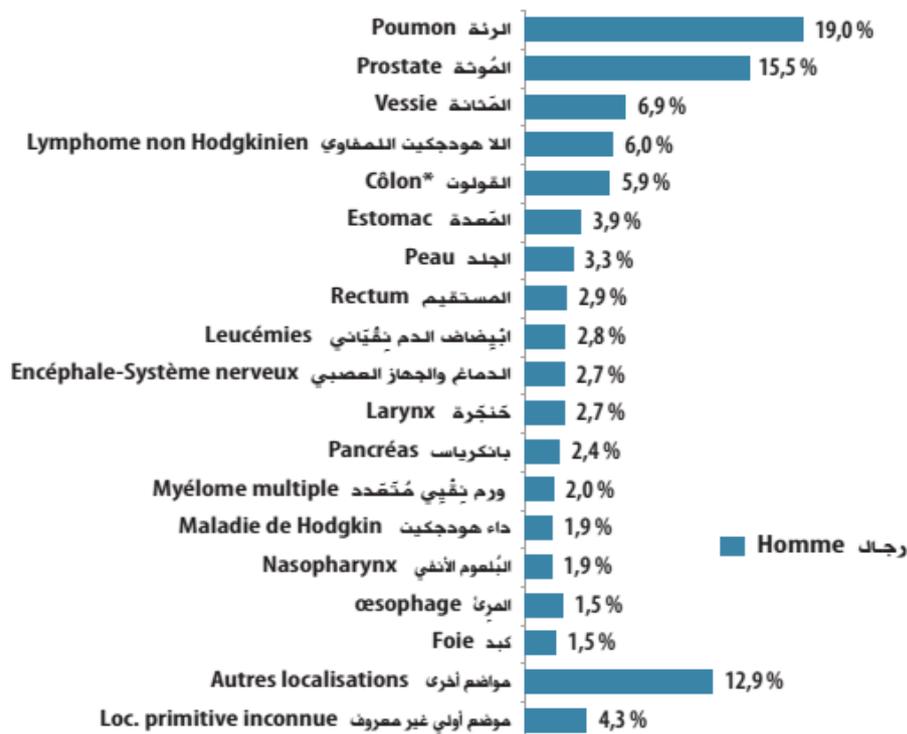


Figure 24 : Distribution (%) du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB, 2008)

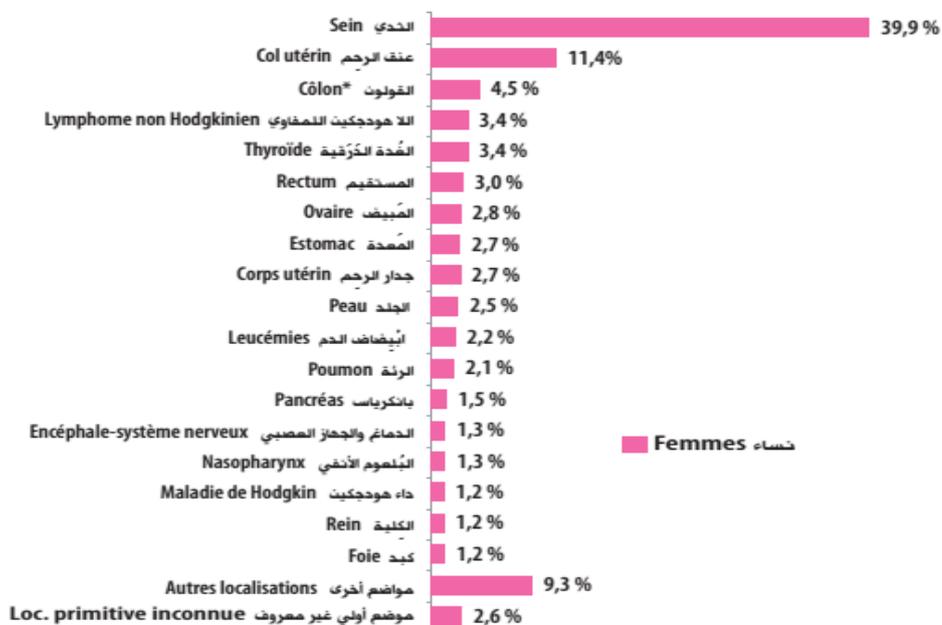
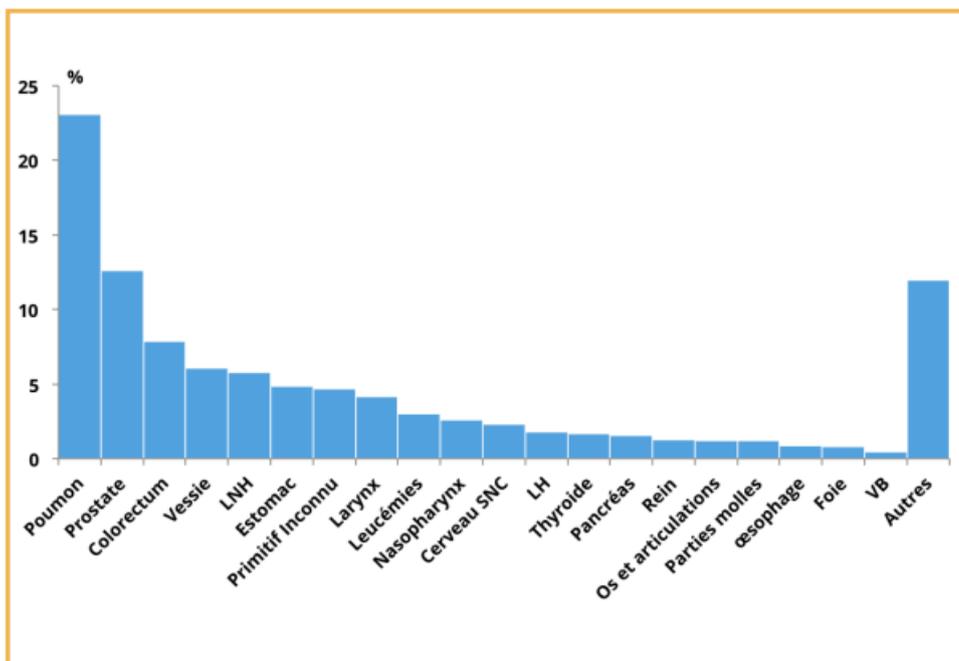
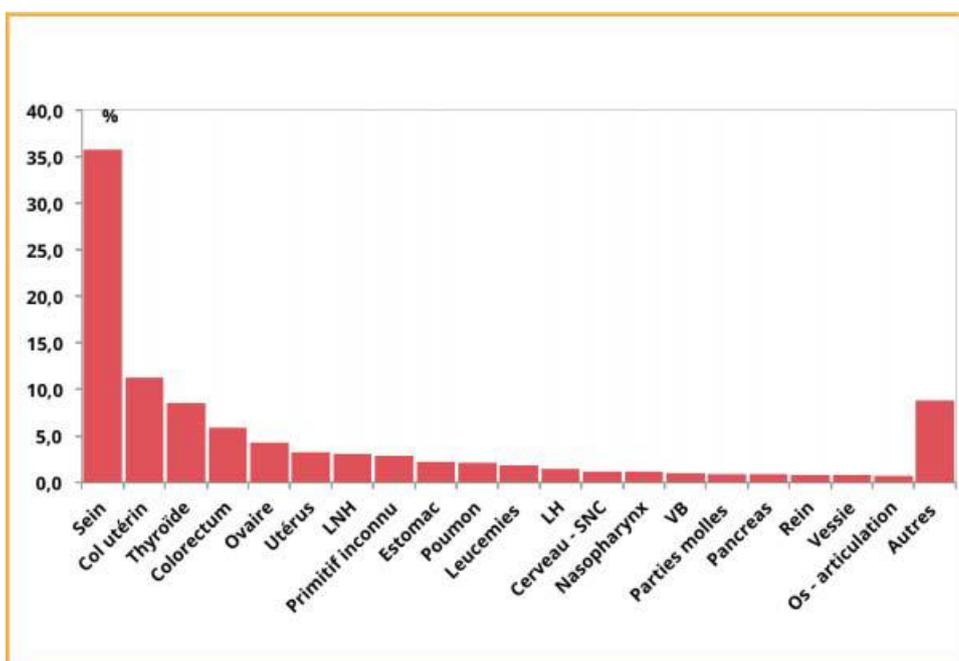


Figure 25 : Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB, 2008)

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (Edition 2012) :  
Le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l’homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20èmerang [22].



**Figure 26 : Les localisations les plus fréquentes chez l’homme, registre des cancers du grand Casablanca 2008 - 2012**



**Figure 27 : Les localisations les plus fréquentes chez la femme, registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012**

## 5. Répartition selon l'âge

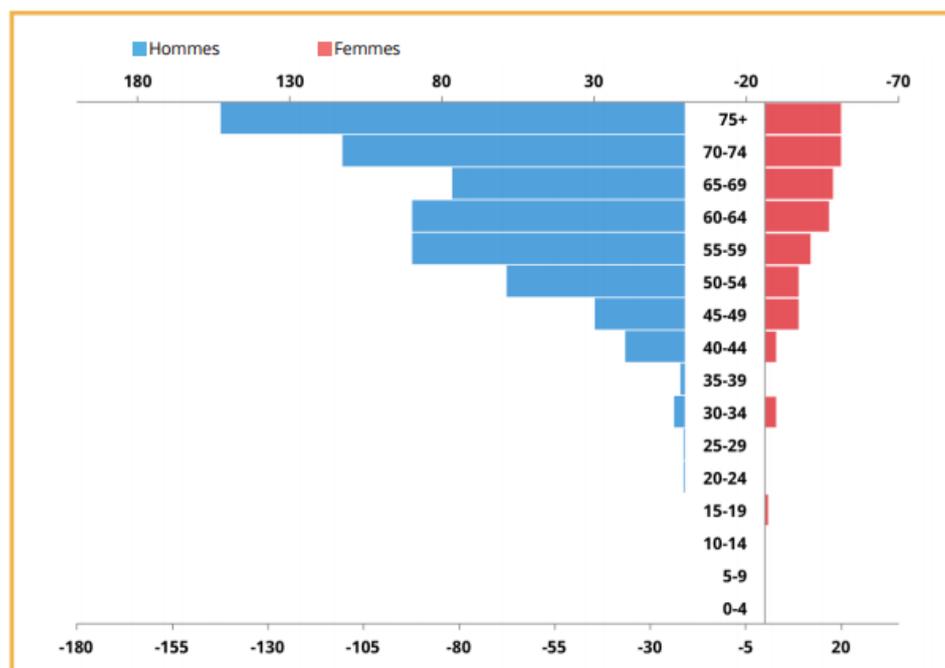
Dans la majorité des cas, le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans.

En France, L'âge moyen du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme [23].

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

A. Ouattara et Al. Ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 158 cas au Benin, que la moyenne d'âge de survenue du cancer vésical, était de 49.77+/- 13.96 ans [20].

Il est toutefois prudent de signaler que dans ces séries africaines, le type histologique dominant est le carcinome épidermoïde dont la relation de causalité avec l'exposition à l'infestation bilharzienne a été démontrée à plusieurs égards.



**Figure 28 : Répartition des cas de cancer de la vessie selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005-2007.**

## 6. Facteurs de risque

### ➤ **Tabagisme**

Le tabagisme actif est le facteur de risque le plus clairement démontré en matière de cancérogenèse vésicale et serait responsable de 25 à 75% des cancers de vessie dans les pays industrialisés[24,25], notamment par le fait que la fumée du tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines aromatiques (4 amino-biphényl,  $\beta$ -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines[26,27].

Le risque de développer un cancer de vessie chez un individu non-fumeur, serait 2 à 6 fois moindre que le risque chez un fumeur [28, 29, 30,31].

Quel que soit le sexe, pour toute personne ayant fumé au moins 6 mois, on note une augmentation significative du risque de développer un cancer de vessie, au-delà de 10 cigarettes fumées par jour et pour une durée au moins égale à 10 ans [28].

En 2006, Bjerregaard, a également publié les résultats d'une étude européenne, réalisée auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une tumeur vésicale. Ici encore a été mis en évidence, un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs et anciens fumeurs, comparativement aux non-fumeurs.

Cette étude mettait aussi en exergue, l'augmentation du risque avec la durée du tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs ; ce risque décroît avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée de sevrage [32].

Nous pouvons également citer les travaux de Clavel, qui a mis en évidence, de la même manière que les autres études, une augmentation du risque de cancer de la vessie avec la durée du tabagisme et l'intensité du tabagisme au quotidien.

Cependant, il s'est aussi attaché à démontrer qu'il existait une association significative entre ces 2 facteurs puisque le risque n'augmentait, avec la consommation moyenne de cigarettes, qu'au-delà d'une période de tabagisme de 20 ans [33].

Ce risque décroît avec l'arrêt du tabac, pour être sensiblement égal à celui d'un individu non-fumeur après 15 ans [34]. Cette décroissance suit le même modèle quel que soit le sexe des individus [30].

Une diminution immédiate du risque du cancer de vessie a été observée chez ceux qui ont arrêté de fumer. La réduction était d'environ 40% entre un et quatre ans après avoir arrêté de fumer et 60% après 25 ans de cessation.

Le tabagisme passif, qu'il soit environnemental ou professionnel, n'a quant à lui pas fait la preuve d'un sur-risque de cancer de la vessie ; nous pouvons noter cependant, que les sujets ayant subi un tabagisme passif au cours de leur enfance ont un risque accru de développer un cancer de vessie à l'âge adulte [32].

#### ➤ **Facteurs professionnels**

L'exposition professionnelle constitue la 2<sup>ème</sup> grande cause puisqu'elle est responsable de 20% de cancer de vessie [35].

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

Les professions connues les plus exposées sont celles en rapport avec l'industrie chimique, textile, du caoutchouc (ex : goudron), de la teinture et de la métallurgie.

Il s'agit essentiellement des amines aromatiques (arylamines) ; qui sont utilisées dans de nombreuses industries (l'industrie des colorants, du caoutchouc, des cosmétiques, des pesticides et plasturgie), et regroupées dans une même famille chimique mais leur toxicité est variable d'une substance à l'autre.

Les agents connus pour être cancérigènes pour l'homme et sans doute associées au cancer de vessie sont : la benzidine, 4-aminobiphenyl (ABP), bétanaphthylamine [36].

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

Winder estime que 6% des cancers de vessie chez la femme est liée au travail contre 18% chez l'homme. Le risque relatif pour le personnel féminin semble très faible par rapport au personnel masculin.

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

➤ **Bilharziose urinaire**

Le carcinome épidermoïde de la vessie est fortement associé à une infection schistosomique [37].

Dans les régions endémiques schistosomiales d'Afrique, la prévalence du carcinome épidermoïde est élevée par rapport au carcinome à cellules transitionnelle urothéliales en particulier dans les zones rurales [38].

En Egypte, les cancers de la vessie représentent 30,3% de tous les cancers, dont la majorité est des carcinomes épidermoïdes liés à une infection schistosomique.

Ceci est similaire à d'autres pays africains, tels que le Soudan, le Kenya, l'Ouganda, le Nigeria et le Sénégal [39,40].

Dans les zones de faible endémie, le carcinome épidermoïde se produit rarement [41]. Dans les zones où le contrôle de bilharziose a été efficace, il y a une diminution de l'incidence des tumeurs de la vessie, avec un changement du profil histologique du carcinome épidermoïde au carcinome à cellules transitionnelles [42].

### ➤ **Radiothérapie**

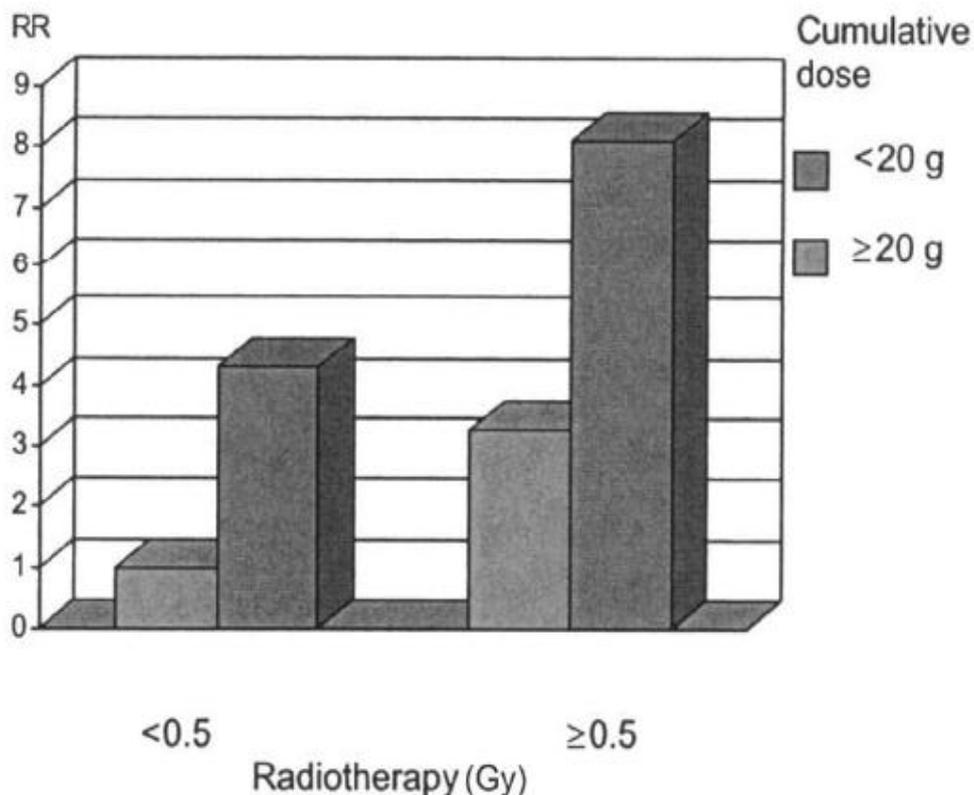
Des taux accrus de malignités de la vessie secondaire ont été rapportés après radiothérapie externe, avec des risques relatifs de 2–4 [43].

Dans une étude de cohorte basée sur la population, les ratios d'incidence normalisés pour le cancer de la vessie après prostatectomie radicale, radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie externe–curiethérapie étaient de 0,99, 1,42, 1,10 et 1,39, respectivement, par rapport à la population américaine générale [44].

Il a récemment été proposé que les patients ayant reçu une radiothérapie pour un cancer de la prostate puissent avoir des taux inférieurs de tumeurs secondaires vésicales et rectales secondaires [45]. Néanmoins, comme des données de suivi plus longues ne sont pas encore disponibles et que le cancer de la vessie nécessite une longue période de développement, les patients traités par radiation et ayant une longue espérance de vie sont plus à risque de développer un cancer de la vessie [46].

Kaldor et coll. ont démontré par une étude cas–contrôle, réalisées sur des femmes déjà traitées pour un cancer de l'ovaire par radiothérapie et chimiothérapie, comparées aux patientes traitées par chirurgie seule.

En outre, le risque semble être beaucoup plus élevé chez les patientes qui ont reçu les deux.



**Figure 29 : Risque relatif du cancer de vessie selon les doses cumulative du cyclophosphamide et l'administration de radiothérapie.**

➤ **Les infections urinaires chroniques**

L'irritation, l'inflammation et les infections vésicales chroniques, 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.

Par contre, leur rôle dans l'apparition du carcinome transitionnel n'est pas clairement établi [47].

De même l'extrophie vésicale comporte un risque accru d'adénocarcinome de vessie.

Les infections virales : le rôle de plusieurs virus (rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papillomavirus) a été suggéré. Actuellement, peu d'éléments permettent d'en apporter la preuve [48]. Le plus discuté a été celui des papillomavirus 16 et 18 [49].

➤ **Facteurs génétiques**

La susceptibilité individuelle face au risque du cancer de la vessie, est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme N-Acétyltransférase (NAT) qui présente un polymorphisme responsable de variabilité quant à sa vitesse d'action. En effet, il a été démontré qu'un individu avec un profil « acétyleur lent » présente un excès de risque de cancer de vessie [50]. D'autres études mentionnent également le rôle des Glutathion-S-Transférases dans la susceptibilité de développer un cancer de la vessie [51].

Par ailleurs, il a été évoqué notamment par Hemminki, en 2003 que la descendance des personnes ayant eu un cancer de vessie présente un risque de 70 à 80% plus élevé que la population générale, de développer la même pathologie [52].

➤ **Facteurs médicamenteux**

- La chlornaphazine a été responsable de plusieurs cas de cancers de vessie, ce qui a conduit à l'arrêt précoce de sa commercialisation [48].
- La phénacétine a été classée par le centre International de recherche sur le cancer (CIRC) en 1987 comme étant cancérigène dont l'utilisation comporte un risque relatif de 2 à 6 [53 ,54].
- Le cyclophosphamide : cet agent alkylant multiplie par 9 le risque de tumeur de vessie notamment les carcinomes urothéliaux avec une relation dose-réponse nette [55].

➤ **Facteurs alimentaires**

Comme pour tous les autres cancers, les aspects nutritionnels ont été attribués comme facteurs de risque.

- La consommation du liquide est généralement évaluée en raison de son impact sur la miction, mais l'association avec les tumeurs vésicales est controversée. D'une part, la quantité de fluide ingéré peut réduire l'exposition de l'urothélium aux produits cancérigènes en diluant l'urine et en augmentant le nombre des mictions. D'autre part, ce risque est lié au type du fluide : contenant ou non des substances cancérogènes tels que l'arsenic et les produits de désinfection [56].

Michaud et al. ont conclu après une étude cas-témoin, que le risque d'être atteint par un cancer de la vessie, diminue de moitié chez les sujets consommant une plus grande par rapport à de plus petites quantités de liquide par jour.

- Le café, mélange complexe de produits chimiques, a été suggérée comme agent cancérigène possible des tumeurs vésicales. Illanueva et al. ont récemment évalué la relation entre la consommation du café et la survenue du cancer de la vessie par une étude cas-contrôle et ont démontré une modeste augmentation du risque, chez les buveurs de café, qui était biaisée par le tabagisme [57,58]
- Dans une récente méta-analyse, faite de 16 études cas-témoins et de trois cohortes, Pelucchi et al. n'ont retrouvé aucune association entre la consommation d'alcool et le cancer de la vessie. [59]

- L'arsenic est classé dans le groupe 1 de l'IARC (agent cancérigène pour l'homme); sa présence dans l'eau de boisson, augmenterait significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 µg/jour.  
[60]

## **IV. Définition anatomopathologique [61, 62, 63,64]**

### **1. Rappel histologique**

- a. L'**hyperplasie épithéliale** est une anomalie histologique où l'on peut voir une augmentation du nombre de couches cellulaires sans anomalie du noyau ni de l'architecture. Ces lésions sont parfaitement bénignes et ne récidivent que rarement.
- b. La **métaplasie urothéliale** désigne la présence d'un épithélium non urothélial au sein de la vessie. Il peut être soit épidermoïde (métaplasie squameuse), soit glandulaire (métaplasie adénomateuse). Il peut s'agir alors de lésions précancéreuses.
- c. Les **tumeurs urothéliales** représentent plus de 90% des tumeurs vésicales. Il s'agit de carcinomes épithéliaux vésicaux à cellules transitionnelles. Les tumeurs épidermoïdes sont plus rares, faisant suite souvent à une irritation chronique vésicale. Les sarcomes ou les tumeurs métastatiques sont encore beaucoup plus rares.
- d. Le **carcinome à cellules transitionnelles** se différencie de l'urothélial normal par le nombre accru de couches de cellules épithéliales, avec des aspects papillaires de la muqueuse, une perte de la polarité cellulaire, et une maturation cellulaire (de la basale aux cellules superficielles) anormale, des cellules géantes, des irrégularités nucléaires, une augmentation de

l'index nucléocytoplasmique, une augmentation de la taille des nucléoles et enfin, surtout, un nombre accru de mitoses.

e. **Les autres types de cancers urothéliaux** sont représentés par le carcinome à cellules squameuses. Il fait suite très souvent à la bilharziose. En Égypte, par exemple, 80% des carcinomes à cellules squameuses font suite ou sont associés à l'infection par le *Shistosoma haematobium*. Les autres causes de carcinomes à cellules squameuses sont les irritations chroniques de vessie, les calculs urinaires ou les sondes à demeure, les infections chroniques et les diverticules de vessie. Ce cancer est redoutable, car très souvent, le diagnostic est fait alors que la maladie est déjà évoluée.

## **2. Classification des tumeurs de la vessie**

Les tumeurs de vessie sont classées en fonction de leurs types histologiques, leurs grades et de leurs stades histopathologiques. Ces trois paramètres sont identifiés sur les copeaux de résection de la tumeur ou sur les fragments de biopsies vésicales.

### **2.1 Type histologique [65,66]**

Les types histologiques des tumeurs de la vessie :

Les tumeurs de la vessie sont en majorité d'origine épithéliale et la classification de l'OMS distingue 4 types histologiques :

- Les carcinomes à cellules transitionnelles (90%)
- Les carcinomes épidermoïdes (3%) ;
- Les adénocarcinomes (2%) ;
- Les carcinomes indifférenciés.
- Autres types histologiques (1 à 5%) :

- Léiomyosarcome
- Rhabdomyosarcome ;
- Lymphome ;
- Carcinome neuro–endocrine.

Les associations entre différents types histologiques sont possibles : 20% des carcinomes à cellules transitionnelles contiennent des foyers de différenciation épidermoïde et 7% de différenciation glandulaire.

### **2.1.1. Aspect macroscopique :**

Le siège des tumeurs vésicales est surtout le trigone vésical et le bas fond vésical. La cystoscopie donnera la meilleure description macroscopique des lésions endovésicales. Le nombre et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale .

L'aspect macroscopique des tumeurs permet de les classer en trois types parfois associés :

#### **a. Tumeurs papillaires de développement exophytique**

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

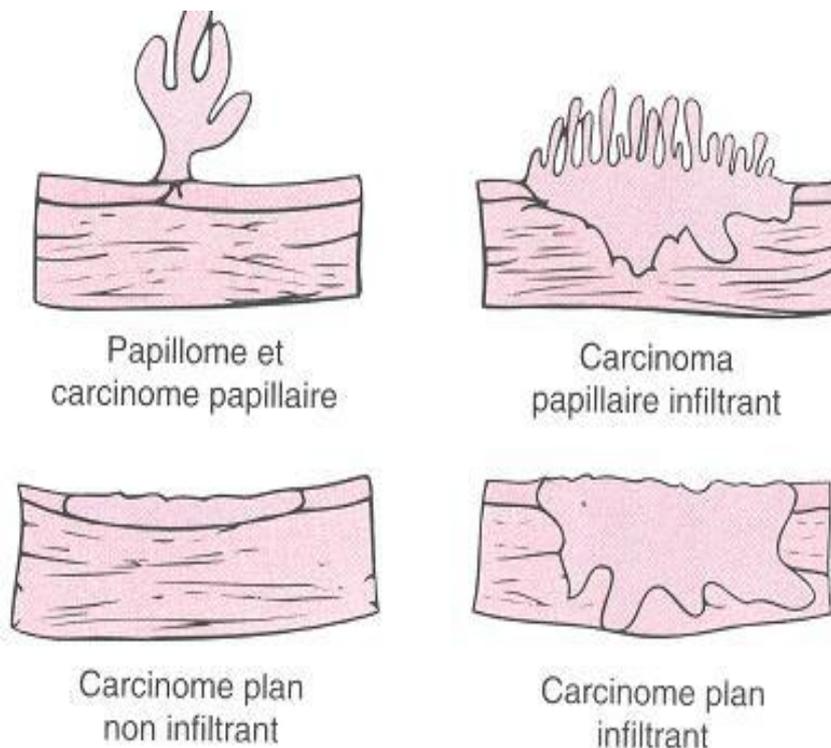
- Des tumeurs papillaires pédiculées : rattachées à la muqueuse vésicale par un pédicule plus ou moins long ou plus ou moins large ; de ce pédicule s'épanouit en bouquet de végétations fines, avec une surface rose, violacée, parfois, nécrotique.
- Des tumeurs papillaires sessiles une structure papillaire.
- La papillomatose diffuse : dépourvues de pédicules mais conservant : c'est une variante de la forme papillaire, rare (1%), se caractérise par une prolifération papillaire extensive intéressant la quasi-totalité de la muqueuse vésicale.

#### **b. Tumeurs non papillaires**

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

**c. Tumeurs non papillaires et non infiltrantes**

Elles intéressent la couche superficielle de la muqueuse vésicale. Elles sont invisibles en cystoscopie ou apparaissent sous la forme de plaques en carte de géographie érythémateuses, témoignant alors de lésions de carcinome in situ.



**Figure 30 : schéma représentant les quatre aspects macroscopiques des tumeurs vésicales.**

### **2.1.2. Aspect microscopique :**

Il s'agit de la classification histologique des tumeurs des voies excrétrices. La microscopie permet de distinguer deux grands groupes cellulaires :

- Les tumeurs épithéliales [67]: Elles représentent 95% des tumeurs de la vessie, et sont constituées à 90% du carcinome urothélial. Les 10% restants des tumeurs épithéliales correspondent à des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes.
- Les tumeurs mésenchymateuses [67] : Elles représentent 5% des tumeurs de la vessie. Elles peuvent provenir de tous les constituants du mésenchyme, il s'agit entre autres du Léiomyosarcome et du rhabdomyosarcome.

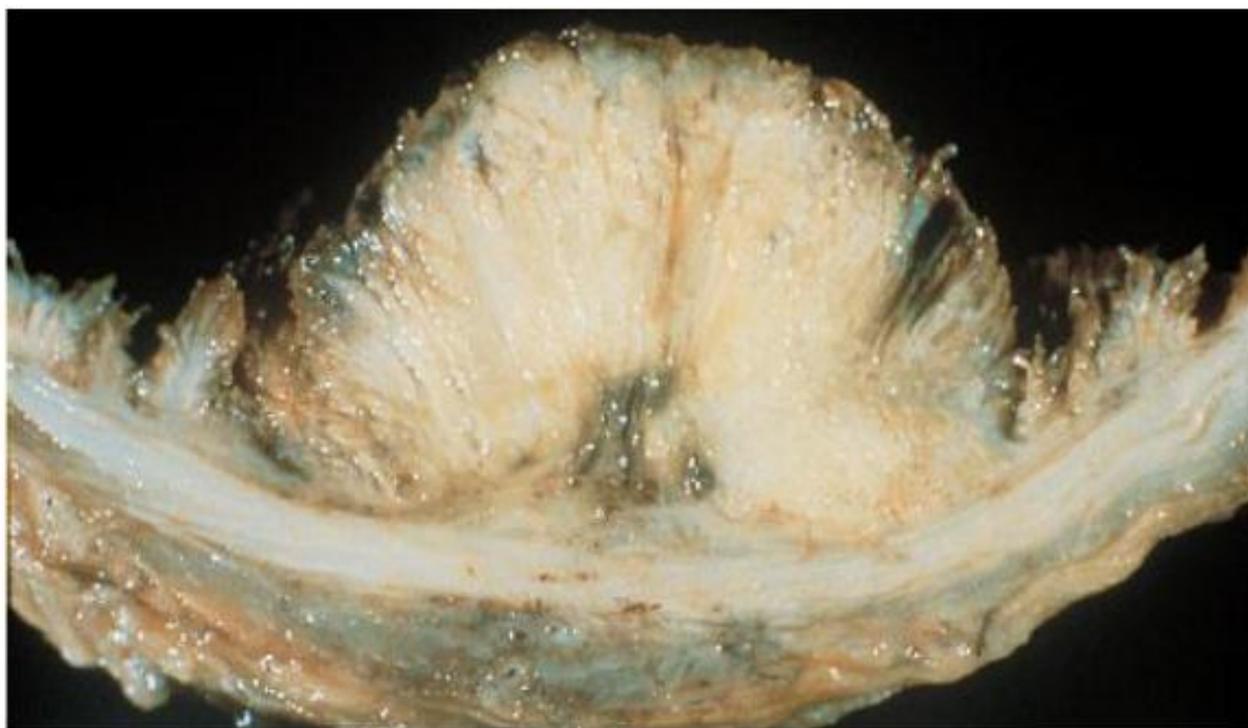
#### **a) Tumeurs épithéliales**

##### **❖ carcinome urothélial typique [68]**

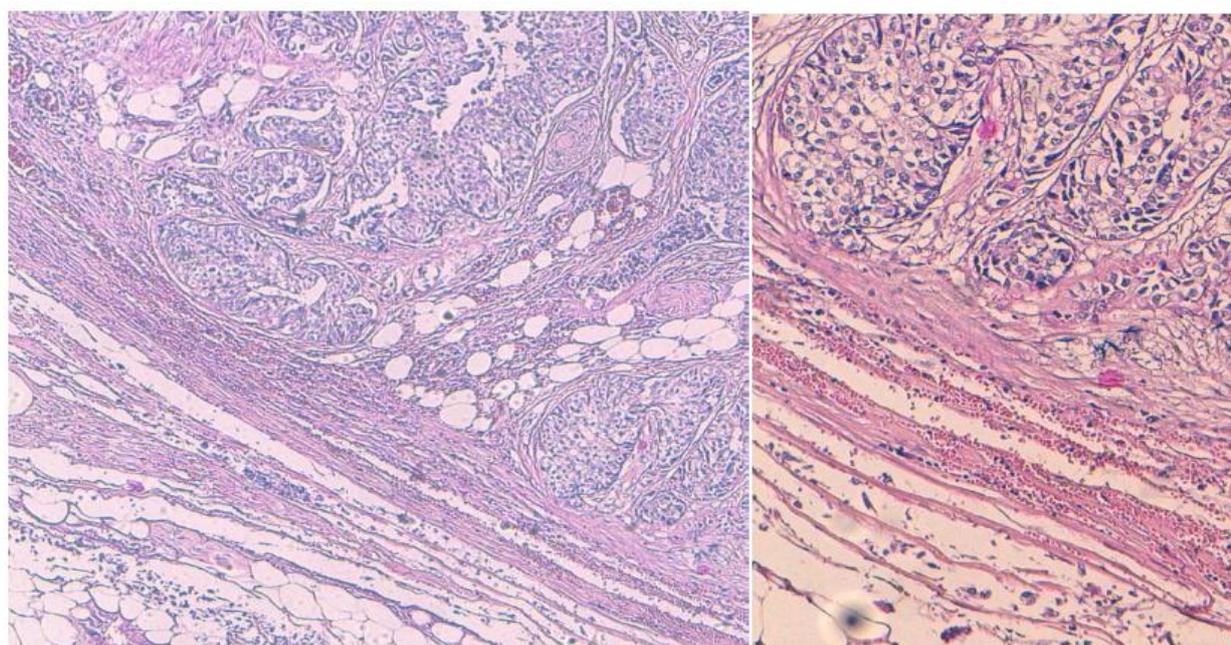
Il est constitué exclusivement de cellules urothéliales agencées en travées, en lobules, ou en massifs infiltrant accompagnés d'une réaction stromale fibreuse et plus ou moins inflammatoire .

Plus le grade tumoral est élevé, plus on l'observe des composantes histologiques particulières au plan architectural et/ou cytologique.

Ces composantes histologiques constituent tout ou une partie de la tumeur et définissent des variantes tumorales. Ces variantes représentent environ 15% des tumeurs urothéliales, et sont importantes à connaître en raison du caractère péjoratif de certaines et des difficultés diagnostiques qu'elles peuvent susciter.



**Figure 31 : Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie.**



A

B

**Figure 32 : Aspect histologique d'un carcinome urothélial de la vessie :**

**A : Hes x 5 : présence d'amas de prolifération tumorale dissociant les fibres musculaires.**

**B : Hes x10 : les amas de la prolifération tumorale atteignent la séreuse.**

➤ **Le carcinome urothélial de faible potentiel de malignité [69] :**

Elles ressemblent à un papillome mais présentent en plus des atypies cytologiques (discrète augmentation de la taille des noyaux avec un réseau chromatinien plus apparent que la normale, mais de répartition régulière) et/ou une épaisseur accrue de l'urothélium (plus de 6 assises cellulaires et une tendance à la coalescence). Les anomalies cyto-architecturales restent minimales et souvent focales. La polarité des cellules est dans l'ensemble conservée, de même que la maturation de cellules superficielles.

Les mitoses sont rares et se voient essentiellement à la partie basale de l'urothélium. La muqueuse urothéliale plate, périphérique, ou à distance est normale ou plus rarement montre une hyperplasie plane, ou discrètement papillomateuse. Ces tumeurs n'envahissent que rarement le chorion et ne donnent des métastases qu'exceptionnellement.

Leur présence signifie que le patient doit être surveillé car il présente un risque accru de développer d'autres lésions de même type (récidive) et/ou des lésions de plus haut grade.

➤ **Le carcinome urothélial de bas grade de malignité [69] :**

L'aspect général des végétations est similaire à celui des tumeurs G1 ou apparaît plus irrégulier avec des zones plus compactes du fait de l'accolement des franges.

Il existe une désorganisation cyto-architecturale modérée, avec trouble de la polarité de certaines cellules et par places, un défaut de maturation des cellules superficielles. Les cellules sont un peu plus volumineuses que la normale avec une augmentation sensible du rapport nucléo-cytoplasmique.

Les noyaux, de taille irrégulière, possèdent une structure chromatinienne moins homogène, d'aspect finement grenu, et contiennent un ou plusieurs nucléoles bien visibles.

L'activité mitotique est accrue, et les mitoses se voient essentiellement à la partie basale de l'urothélium, parfois au milieu ou en surface. Les carcinomes urothéliaux de bas grade de malignité récidivent souvent, peuvent envahir la lamina propria au moment du diagnostic. Ils présentent un risque faible mais certain (environ 5% de cas) d'évolution vers un carcinome de haut grade. La muqueuse plate environnante peut présenter diverses modifications à type de dysplasie ou plus rarement le carcinome in situ.

➤ **Le carcinome urothélial de haut grade de malignité [69] :**

Il ne représente qu'une faible part de tumeurs papillaires non infiltrantes avec une fréquence variant de 5 à 20% des cas selon les séries. Ce grade est en fait majoritairement rencontré dans les carcinomes infiltrant et représentent 60% des carcinomes pT1 et plus de 70% des carcinomes pT2 ou au-delà.

Les végétations tumorales sont irrégulières, souvent épaisses et plus ou moins déchiquetées. Les signes de malignité sont évidents, associant une désorganisation architecturale affectant toute l'épaisseur du revêtement et d'importantes atypies cytonucléaires (dont la perte de polarité des cellules).

Les noyaux sont volumineux, orientés en tous sens, à contours irréguliers et leur chromatine est réduite en mottes grossières. Les mitoses sont nombreuses, parfois multipolaires. Les cellules peu cohésives, ont tendance à desquamer. Les carcinomes urothéliaux de haut grade de malignité peuvent envahir le chorion au moment du diagnostic. Dans la grande majorité des cas, la muqueuse plate du voisinage présente des foyers de dysplasie et de carcinome in situ.

➤ **Le carcinome in situ [69] :**

La lésion est presque toujours multicentrique, atteignant le plus souvent la base de la vessie et le trigone. Toute l'épaisseur montre une dysplasie marquée de grade 3. Il n'y a pas d'invasion de la lamina propria. Les cellules qui composent l'urothélium ont des noyaux volumineux, monstrueux, hyperchromatiques, avec un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté, il existe une perte de cohésion des cellules tumorales entre elles et avec le chorion sous-jacent d'où la présence fréquente de zones d'abrasion épithéliale.

❖ **carcinome urothélial avec métaplasie épidermoïde**

Des foyers de métaplasie épidermoïde sont observés dans 10 à 15% des tumeurs urothéliales. Celles-ci sont le plus souvent invasives et moyennement ou peu différenciées. La métaplasie épidermoïde est habituellement non kératinisante mais peut devenir très abondante, kératinisante et même prédominante au cours des récidives.

Le diagnostic de carcinome épidermoïde est réservé aux tumeurs exclusivement composées d'une prolifération de ce type (> 95% de la masse tumorale examinée) [70]. Quelques études suggèrent que cette variante morphologique serait associée à une plus grande résistance aux traitements chimio et radiothérapeutiques [68].

❖ **carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire**

Il est un peu moins fréquent que la métaplasie épidermoïde et concerne surtout les tumeurs de haut grade. Cette appellation doit être restreinte au cas où la différenciation glandulaire est indéniable et ne doit pas être attribuée aux carcinomes urothéliaux comportant de très rares cellules mucosécrétantes ou des structures pseudoglandulaires résultant de nécrose cellulaire [68].

Si la proportion de glandes dépasse 95% de la masse tumorale examinée, la tumeur est classée comme un adénocarcinome [70].

La métaplasie glandulaire peut réaliser des aspects histologiques variés, comparables à ceux décrits dans les adénocarcinomes purs.

Le plus souvent, ils sont composés de formations glandulaires, bordées d'une couche de cellules cubiques ou cylindriques, intriquées à la composante urothéliale classique.

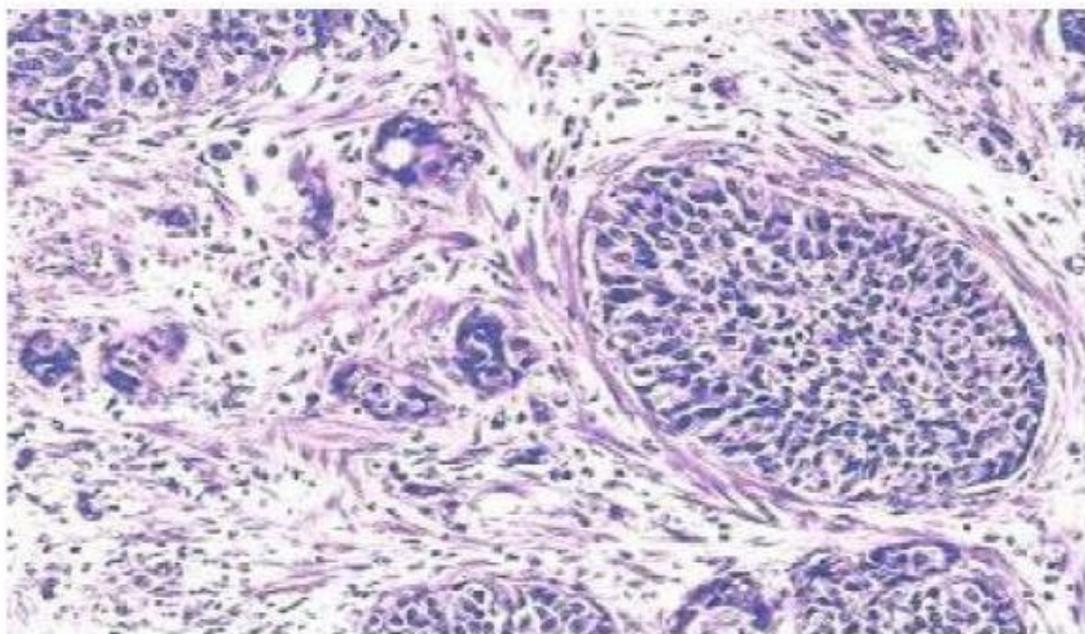
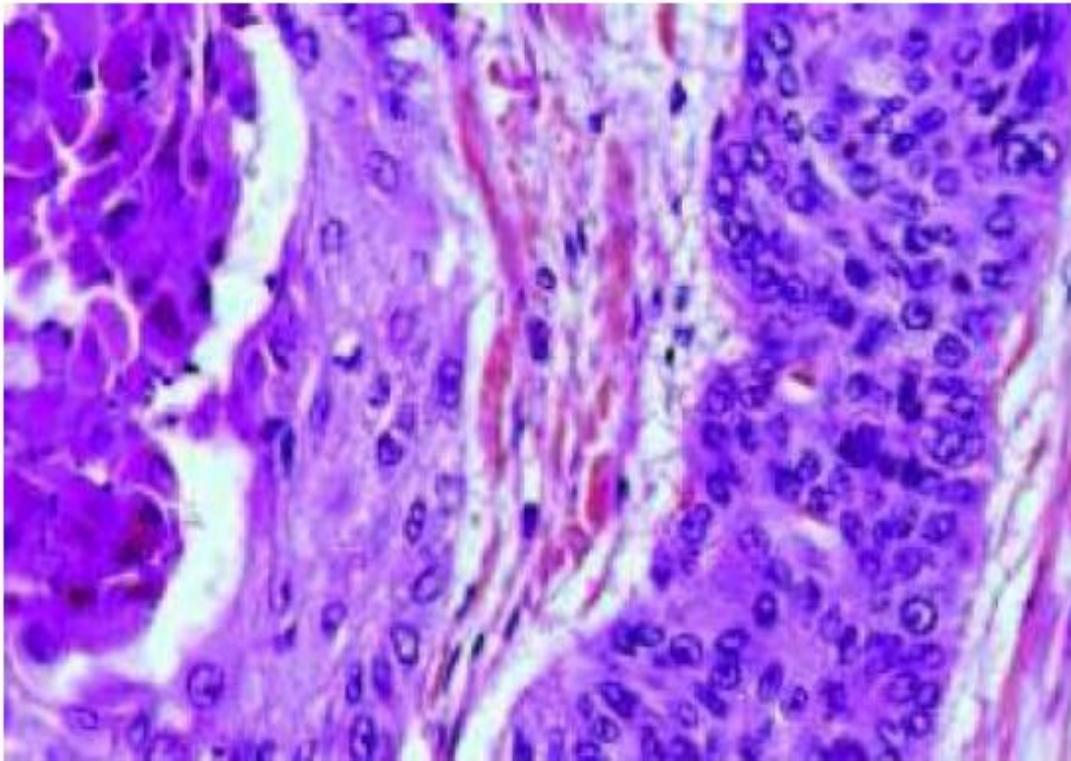


Figure 33 : Image histologique d'un Carcinome à cellules transitionnelles.



**Figure 34 : Carcinome urothélial avec foyer de différenciation malpighienne (à gauche)**

❖ ***carcinome urothélial a type de nids [71,72]***

Cette variante urothéliale est très rare (< 1%). Le plus souvent unifocale, cette tumeur se développe préférentiellement au niveau du trigone ou au pourtour des orifices urétéraux. Son aspect endoscopique est variable (irrégularité ou ulcération superficielle de la muqueuse, tumeur papillaire ou solide) et il s'agit parfois d'une tumeur à développement purement endophytique, sans lésion muqueuse visible.

Néanmoins, le caractère invasif est suspecté d'emblée dans la plupart des cas. Elle peut s'associer à de petits foyers de tumeur papillaire, de bas grade et non invasif. Histologiquement, elle est caractérisée par une prolifération tumorale à la fois infiltrante et très bien différenciée. Le diagnostic de la tumeur urothéliale à type de nids peut être difficile si la tumeur est confinée à la lamina propria. La bonne différenciation (G1) et le dispositif architectural en microlobules (nids) ou en

tubes peut simuler au faible grossissement un processus bénin (une hyperplasie des îlots de Von Brunn, un papillome inversé) ou un foyer de métaplasie néphrogène.

Cet aspect histologique est d'autant plus trompeur que l'urothélium de surface est le plus souvent plan sans végétation papillaire, ni signe cytologique de malignité.

Cependant, l'existence de quelques cellules urothéliales plus atypiques (G2, G3) au sein de la prolifération, la confluence et l'irrégularité des contours des nids, ainsi que leur présence au-delà de la musculaire muqueuse et à fortiori, dans la musculature sont des arguments qui permettent de porter le diagnostic de tumeur maligne. L'existence d'atypies cytonucléaires ou d'une réaction stromale fibreuse permet de réfuter le diagnostic d'un papillome inversé. De même, la présence de microlobules pleins et de tubes bordés de plusieurs couches de cellules urothéliales élimine le diagnostic de métaplasie néphrogène.

#### ❖ ***carcinome urothélial microkystique [68,73]***

Cette variante histologique de carcinome urothélial est très rare avec moins de 20 cas décrits dans la littérature. Elle se caractérise histologiquement par la présence de cavités kystiques le plus souvent rondes et ovalaire, de taille variable, pouvant atteindre 1 à 2 mm de diamètre.

Ces cavités sont creusées au sein de la prolifération urothéliale infiltrante, ou isolées. Ces kystes au contenu faiblement éosinophile, ont un revêtement parfois érodé, mais sont habituellement bordés de plusieurs couches de cellules urothéliales, ou d'un revêtement endothéliiforme. Plus rarement, l'épithélium de bordure est constitué de cellules cylindriques mucosécrétantes. Dans la majorité des cas recensés, cette variante de carcinome urothélial est de haut grade et de stade avancé.

Des problèmes de diagnostic différentiel peuvent se poser avec un adénocarcinome primitif ou secondaire, une cystite glandulaire, une cystite kystique ou même un adénome néphrogénique.

❖ **carcinome urothélial à variante micropapillaire [74,75]**

Cette entité de description récente, est importante à connaître car elle est de très mauvais pronostic et correspond toujours à un carcinome de haut grade et de stade avancé. Cette variante représente moins de 1% des carcinomes urothéliaux ; elle survient préférentiellement chez les hommes, à un âge moyen de 67 ans. Le contingent micropapillaire représente 20 à 80% de la tumeur. Tous les patients ont des tumeurs de stade au moins pT3 au moment du diagnostic et 75% d'entre eux sont décédés dans les 5 ans.

Histologiquement, il s'agit de cellules tumorales relativement monomorphes, de petite taille et atypiques, qui sont agencées en îlots muriformes ou en petites touffes pseudopapillaires.

Ces cellules sont fréquemment entourées d'un espace clair artéfactuel réalisant un aspect de pseudo emboles vasculaires. Lorsque le contingent micropapillaire est prédominant, cela peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un adénocarcinome primitif ou secondaire, en particulier avec une métastase de carcinome séreux de l'ovaire chez la femme.

❖ **carcinome sarcomatoïde [76,77]**

Le carcinome urothélial est parfois accompagné d'une composante fusocellulaire. Celle-ci peut devenir prépondérante, voire presque exclusive ; ces tumeurs sont alors appelées carcinomes sarcomatoïde. Cette variété tumorale a un mode de progression polypoïde, et est composée de cellules rondes, de cellules pléomorphes et d'une prédominance de cellules fusiformes fortement anisocaryocytaires.

Ces cellules fusiformes sont disposées en faisceaux faisant évoquer un Léiomyosarcome ou un histiocytofibrome malin. Le diagnostic reposera sur :

- La détection d'un foyer de carcinome urothélial classique intriqué, ou de plages de CIS sur les bords de la lésion.
- Les résultats de l'étude immunohistochimique montrant des cellules tumorales positives avec des marqueurs épithéliaux (cytokératines, EMA).

### ❖ **carcinome urothélial à cellules géantes**

On distingue plusieurs formes :

- **Le carcinome urothélial indifférencié à cellules géantes [78] :**

Il est considéré comme un carcinome urothélial commun très peu différencié, comportant un contingent plus ou moins abondant de cellules géantes à noyaux monstrueux ou multiples.

- **Le carcinome urothélial comportant des cellules géantes de type ostéoblastique [79,80] :**

L'originalité de cette variété tumorale réside en l'association quasi constante d'un contingent urothélial bien différencié et d'une prolifération de cellules fusiformes mêlées à des cellules géantes.

Il n'a toujours pas été possible d'établir un lien histogénétique entre ces deux composantes. La composante fusiforme avec cellules géantes est interprétée de façon variable par les auteurs. Les uns la considèrent comme une inflexion sarcomatoïde du carcinome urothélial, les autres comme une forme de stromaréaction.

Par ailleurs, la nature exacte des cellules géantes reste l'objet de discussions. Pour certains, elles représentent une stroma-réaction, alors que pour d'autres, elles seraient d'authentiques cellules cancéreuses.

- **Carcinome urothélial à cellules géantes sécrétant de la bêta-HCG [81] :**

Cette variante de carcinome urothélial est caractérisée par la présence de cellules géantes multinuclées d'allure syncytiotrophoblastique, mêlées à la prolifération

urothéliale. Même s'il peut exister un taux sanguin élevé de béta-HCG et une gynécomastie, cette tumeur ne doit pas être assimilée à un choriocarcinome, ni traitée comme tel.

En effet, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques sont celles d'un carcinome urothélial de haut grade et non celles d'un authentique choriocarcinome.

❖ **carcinome urothélial indifférencié [69]**

Il se voit le plus souvent chez les patients très âgés, et est de très mauvais pronostic. C'est un carcinome qui ressemble microscopiquement à un carcinome anaplasique à petites cellules du poumon. Il peut être pur ou s'associer à un TCC classique où il constitue seulement une partie de la tumeur.

**b) autres tumeurs épithéliales**

❖ **Carcinome épidermoïde [69, 82, 83, 84,85]**

Le carcinome épidermoïde survient le plus souvent dans un contexte d'inflammation chronique, de lithiase, dans les diverticules, dans les vessies non fonctionnelles ou chez les transplantés rénaux. Il peut être bien différencié (présence d'amas de kératine, de ponts intercellulaires visibles), moyennement différencié ou peu différencié (peu de signes de kératinisation) . Dans les 2/3 des cas, il infiltre au moins la musculature au moment du diagnostic. L'invasion du tractus urinaire supérieur et de l'urètre prostatique serait plus fréquente que pour le carcinome urothélial.

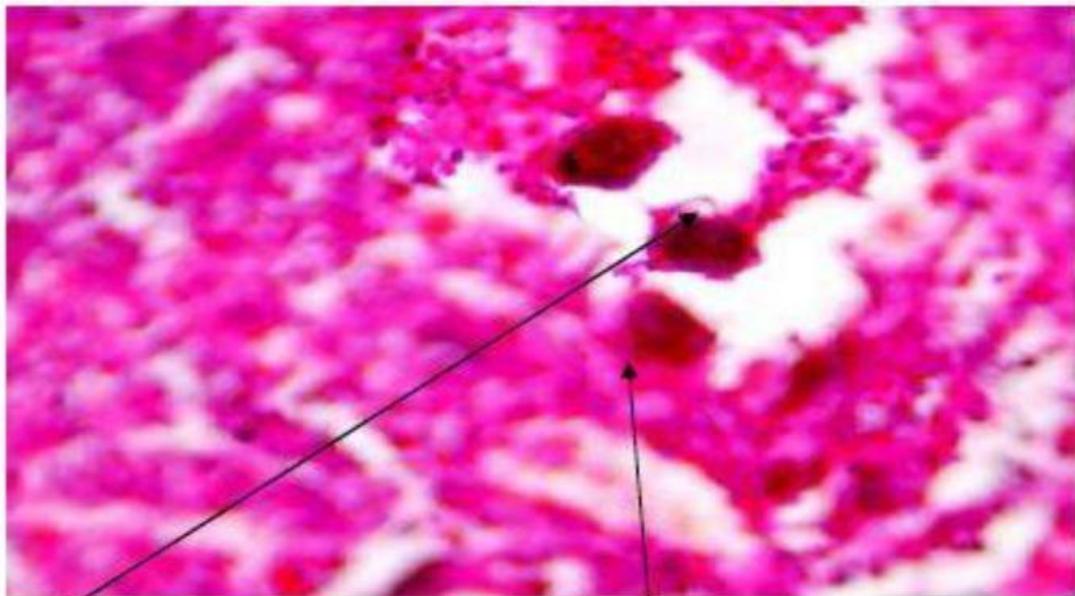
La tumeur est souvent accompagnée d'une leucoplasie, parfois très étendue, de la muqueuse plane avoisinante.

Le carcinome verruqueux est une forme rare du carcinome épidermoïde de la vessie. C'est une tumeur exophytique, blanc nacré en surface, d'aspect verruqueux.

Il est constitué de larges papilles tapissées par un urothélium hyperkératosique dont les atypies cytonucléaires sont peu marquées.

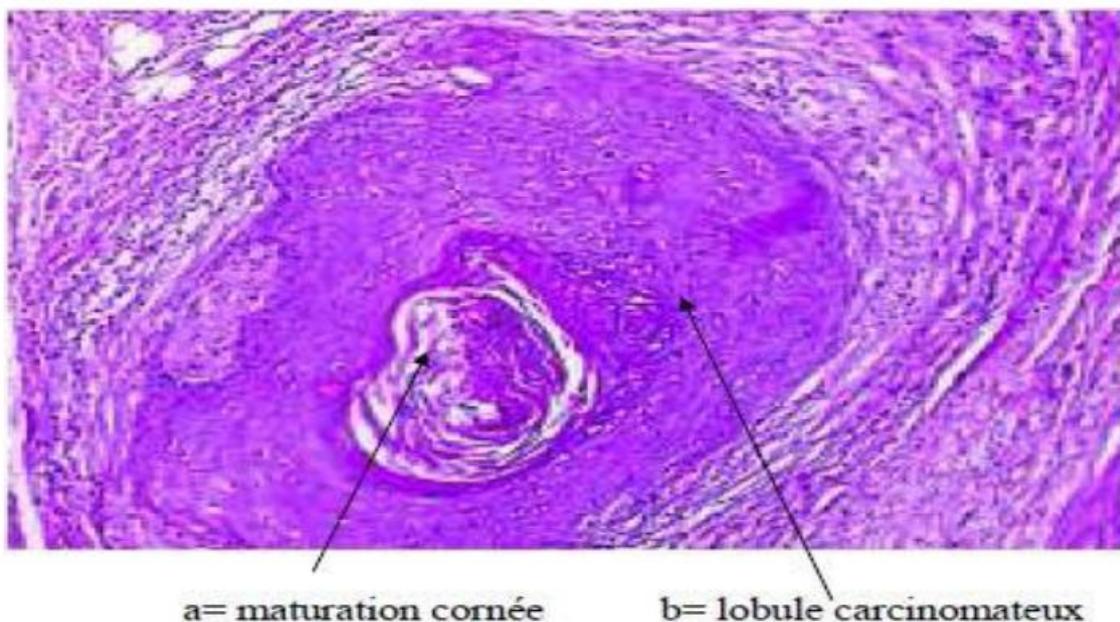
Il infiltre la paroi vésicale sous forme de larges lobules et d'invaginations. De ce fait il présente deux pièges :

- Le prendre pour une simple métaplasie malpighienne floride
- Méconnaître une réelle infiltration.



a = Œuf de bilharzie entouré par : b= une plage tumorale

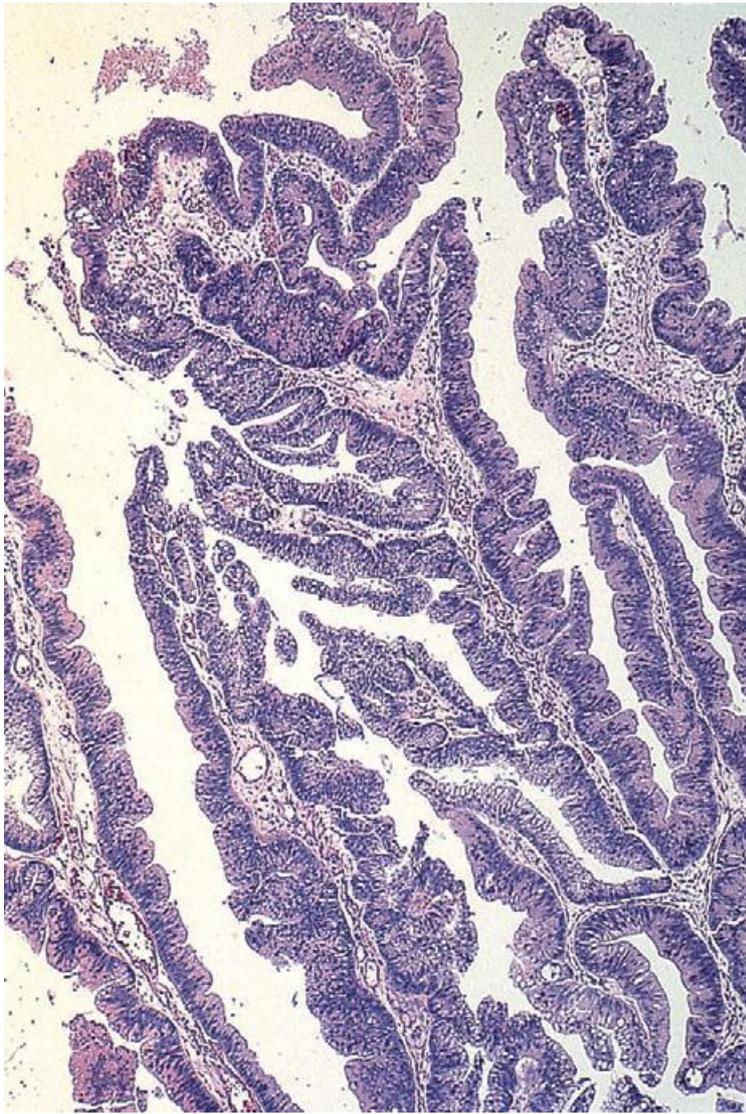
**Figure 35: Carcinome épidermoïde truffé d'œufs bilharziens.**



**Figure 36 : Lobule carcinomateux épidermoïde bien différencié avec au centre une maturation cornée.**

❖ ***Adénocarcinome vésical primitif [84]***

L'adénocarcinome vésical primitif représente moins de 2% des tumeurs malignes de la vessie. Il siège dans près de 40% des cas au niveau de la face antérieure ou du dôme, là où se trouvent les vestiges ouraquiens.



**Figure 37 : aspect histologique d'un adénocarcinome vésical dont l'architecture est glandulo-papillaire.**

L'adénocarcinome vésical primitif présente différentes variantes morphologiques :

- **L'adénocarcinome « LIEBERKUHNEN » [85] :**

Histologiquement, l'adénocarcinome Lieberkuhnien de la vessie est semblable à celui d'origine intestinale. Au pourtour de la tumeur peuvent être observées des plages de métaplasie glandulaire, ou exceptionnellement des foyers

adénovilleux. La sécrétion du mucus est d'intensité variable, parfois très abondante dans les adénocarcinomes colloïdes.

- **L'adénocarcinome à cellules en « bague à chaton » de type linite [86,75]**

:

Cette tumeur se présente comme une petite vessie rétractée à paroi épaissie, rigide et inextensible. Histologiquement, ces tumeurs sont constituées en majeure partie de cellules « en bague à chaton » ou de cellules peu différenciées mais dont le cytoplasme contient une goutte de mucus mais sans mucine extracellulaire. Elles sont parfois associées à une abondante stroma-réaction fibreuse qui donne à la tumeur son caractère ligneux. Le pronostic est très mauvais.

- **Adénocarcinome à cellules claires ou carcinome mésonéphrique [87,88] :**

C'est une tumeur très rare, prédominante chez la femme âgée.

Elle est caractérisée par une prolifération de cellules cylindre-cubiques ou aplaties, parfois en clou de tapissier, au cytoplasme PAS+, disposées en tubes, en papilles ou en travées.

L'histogénèse de ce carcinome à partir de reliquats mésonéphriques, Müllériens ou d'origine métaplasique est discutée.

#### ❖ **Tumeurs neuroendocrines [68, 89,90]**

Les tumeurs neuroendocrines primitives de la vessie sont rares, représentant 0,5 à 1% des tumeurs vésicales. On recense moins de 160 cas de carcinomes à petites cellules (CPC) et seulement quelques cas de tumeurs endocrines à grandes cellules.

Cette tumeur est habituellement unique, volumineuse, bourgeonnante, parfois polypoïde et souvent ulcérée. De localisation variable, elle prédomine toutefois au niveau du dôme vésical.

Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille petite à moyenne, avec un cytoplasme peu abondant. Elles sont disposées en fines travées ou en lobules soutenues par un stroma grêle et richement vascularisé.

Parmi les cas rapportés de CPC vésical, plus de la moitié comportait, outre le contingent à petites cellules, un contingent carcinomateux urothélial de haut grade, ou plus rarement un contingent carcinomateux épidermoïde ou glandulaire. Cela incite à penser que le CPC, comme les autres carcinomes vésicaux dérive de l'urothélium.

Ces tumeurs sont très agressives. Dans près de 95% des cas, elles sont au stade pT3 ou pT4 au moment du diagnostic. Dans 23% des cas, elles sont déjà accompagnées de métastases.

### c) Tumeurs non épithéliales

#### ❖ *Rhabdomyosarcome [69]*

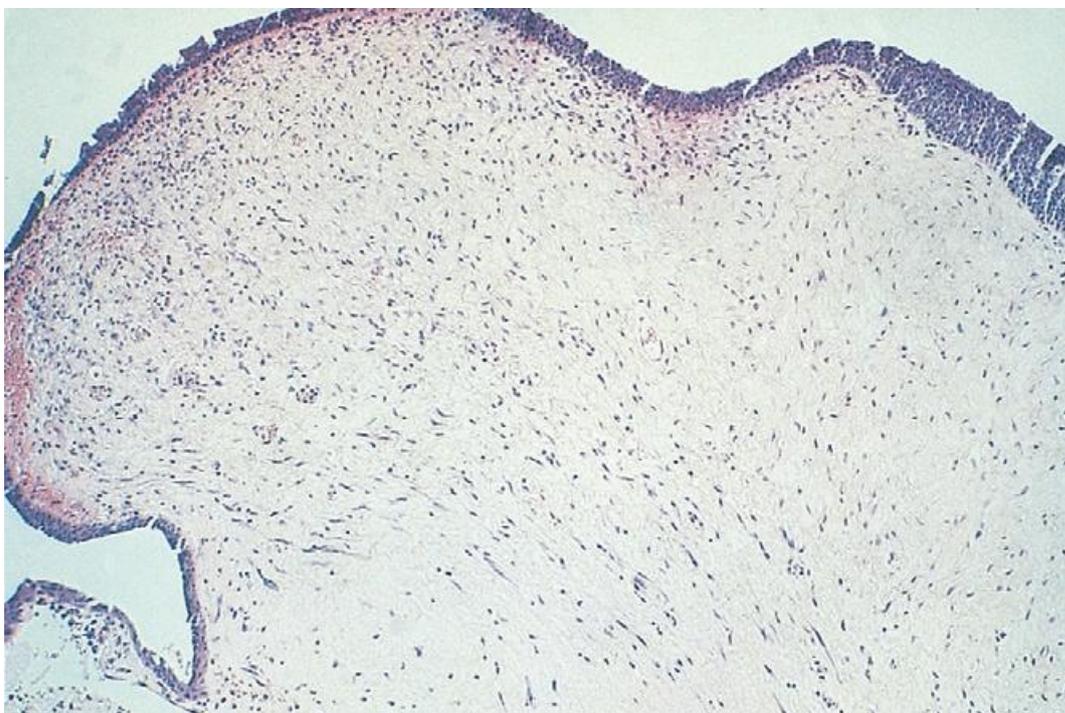
Le Rhabdomyosarcome embryonnaire de la vessie est une tumeur assez rare, qui se voit chez l'enfant dans les premières années de la vie.

Elle se voit souvent chez les garçons, avec une atteinte fréquente de l'urètre prostatique et c'est une tumeur agressive.

Macroscopiquement, la vessie est remplie, partiellement ou complètement par des formations polypôides translucides qui ressemblent à des grappes de raisin : c'est le mode de présentation le plus classique de la variante botryoïde du rhabdomyosarcome embryonnaire.

Microscopiquement : il s'agit d'une prolifération cellulaire peu diversifiée, se densifiant sous l'urothélium pour former le "cambium layer". Dans cette prolifération, on trouve quelques rhabdomyoblastes ressemblant à des cellules musculaires (on peut voir les striations). Actuellement le diagnostic est facilité

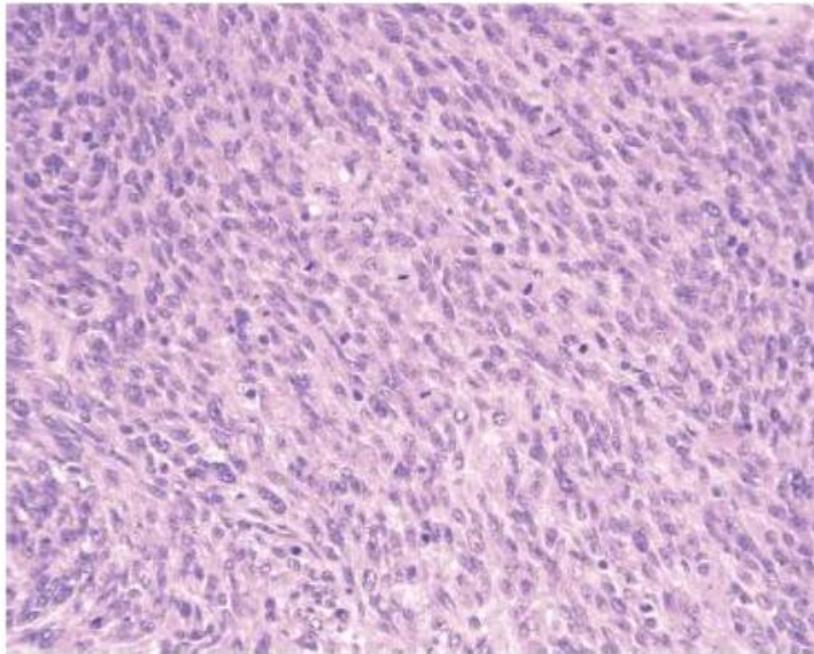
Chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de la vessie infiltrant le muscle Thèse N°063/19  
par l'immunohistochimie (les cellules sont positives avec les anticorps dirigés contre l'actine, la desmine et la myogénine).



**Figure 38 : aspect histologique d'un rhabdomyosarcome vésical. A noter l'importance de l'œdème au sein de la prolifération tumorale.**

❖ ***Leiomyosarcome [69]***

Il est rare et se voit chez les patients âgés. C'est une tumeur qui peut être bien, moyennement ou peu différenciée.



**Figure 39 : aspect histologique d'un léiomyosarcome de la vessie : Présence d'atypies cytonucléaires modérées et un score mitotique élevé.**

❖ **Métastases [69]**

Elles sont rares. Envahissement par tumeur de voisinage (rectum, prostate, utérus) le plus souvent.

**2.2. Grade cytologique**

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale .[91] Le compte des mitoses n'est pas quantitativement défini mais il est pris en compte sur le plan qualitatif.

### Classifications OMS 1973 et 2004:

Les recommandations actuelles des urologues et pathologistes européens sont d'utiliser la classification de 2004 mais certains protocoles thérapeutiques mentionnent encore les 3 grades de l'OMS 1973.

Cette dernière distingue 3 grades d'anaplasie et donc d'agressivité croissante :

- **Grades G1 (cellules biendifférenciées)** : épaisseur augmentée de l'urothélium (plus de 6 couches cellulaires) associée à une augmentation discrète de la taille des noyaux. Les mitoses sont rares et souvent en situation basale.
- **Grades G2 (cellules moyennement différenciées)** : atypies plus franches au sein de l'urothélium, les mitoses sont plus diffuses dans les différentes couches, mais l'urothélium conserve un aspect organisé.
- **Grades G3 (cellules indifférenciées)** : désorganisation architecturale évidente, avec des atypies cytoplasmiques marquées et mitoses nombreuses présentes à tous les niveaux.

La caractérisation de la tumeur se faisant en prenant en compte uniquement le contingent cellulaire dont le grade est le plus élevé.

Récemment en 2016, une mise à jour de la classification OMS de 2004 a été publiée [48], mais n'a pas présenté de nouveautés pour les tumeurs de vessie.

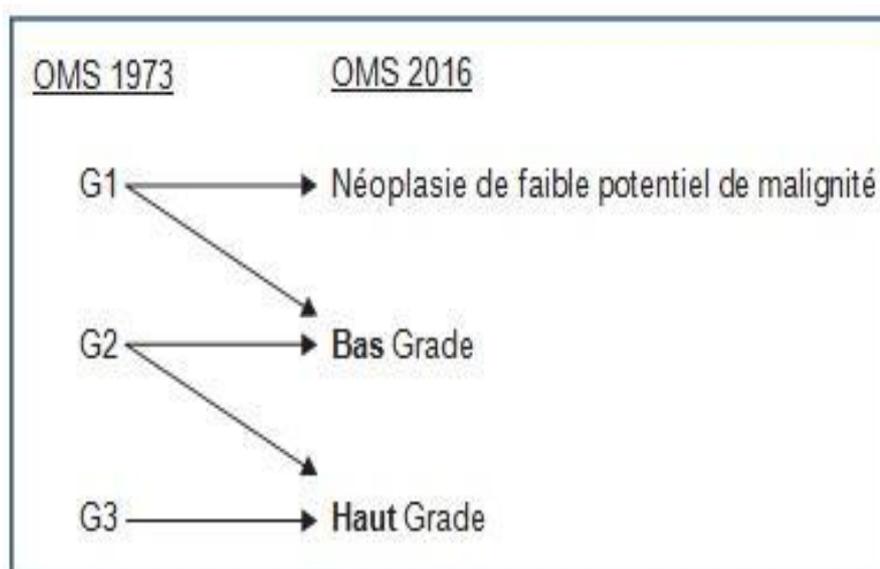
Tableau 1 : Grades des TVIM selon la classification OMS 1973

Grade 1:	bien différencié
Grade 2:	modérément différencié
Grade 3:	peu différencié

**Tableau 2 : Grades des TVIM selon la classification 2016**

Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin (PUNLMP)
Carcinome urothélial papillaire de bas grade (LG)
Carcinome urothélial papillaire de haut grade (HG)

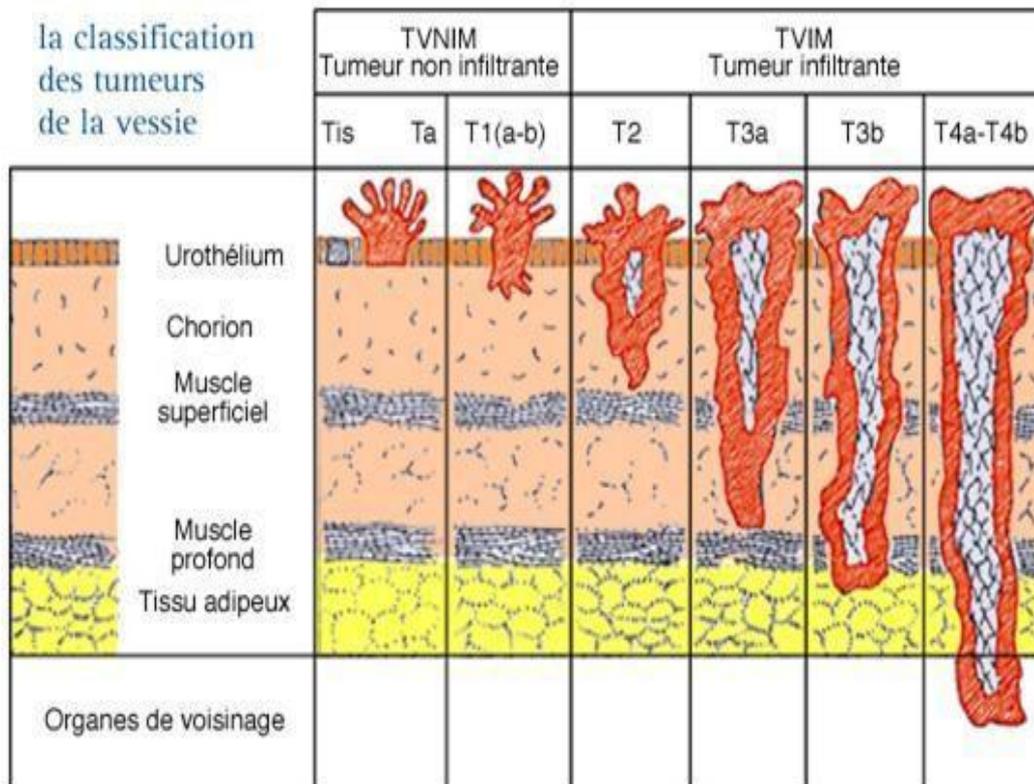
Ces deux classifications séparent les tumeurs en trois grades d'agressivité qui ne sont pas strictement équivalents. C'est ainsi qu'une tumeur peut être classée «grade 2, OMS 73» et «haut grade, OMS 2004 »



**Figure 40 : Schéma d'équivalence entre les classifications OMS 1973 et OMS 2016**

### **2.3. Stade histopathologique**

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



**Figure 41 : Stadification des tumeurs de vessie**

Le stade histopathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pré-thérapeutique TNM actualisée en 2010 .[92]

Le principe de cette classification est simple :

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

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

- **La classification clinique TNM** : qui se base sur les données pré-thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.

**Tableau 3 : Classification TNM des tumeurs de la vessie**

<b>T : Tumeur primaire</b>
Tx : La tumeur primaire ne peut pas être évaluée
T0 : Aucune évidence de tumeur primaire
Ta : Carcinome papillaire non invasif
Tis : carcinome in situ (flat tumor)
T1 : La tumeur envahit le tissu conjonctif sous-épithélial
T2 : La tumeur envahit le muscle
T2a : La tumeur envahit le muscle superficiel (moitié intérieure)
T2b : La tumeur envahit le muscle profond (moitié externe)
T3 : La tumeur envahit le tissu péri-vésical
T3a : Microscopiquement
T3b : Microscopiquement (masse extravésicale)
T4 : La tumeur envahit l'un des éléments suivants: stroma de la prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
T4a : La tumeur envahit le stroma prostatique, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin
T4b : La tumeur envahit la paroi pelvienne ou la paroi abdominale
<b>N – Nœuds lymphatiques régionaux</b>
Nx : Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0 : Aucune métastase ganglionnaire régionale
N1 : Métastase dans un ganglion lymphatique unique dans le bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacrée)
N2 : Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux dans le bassin véritable (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, ou pré-sacrée)
N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques iliaques communs
<b>M : Métastases à distance</b>
M0 : pas de métastase à distance
M1 :
M1a : Nœuds lymphatiques non régionaux
M1b : Autres métastases à distance

La classification TNM 2009 approuvée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a été mise à jour en 2017, mais sans changement par rapport aux tumeurs de la vessie.

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

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

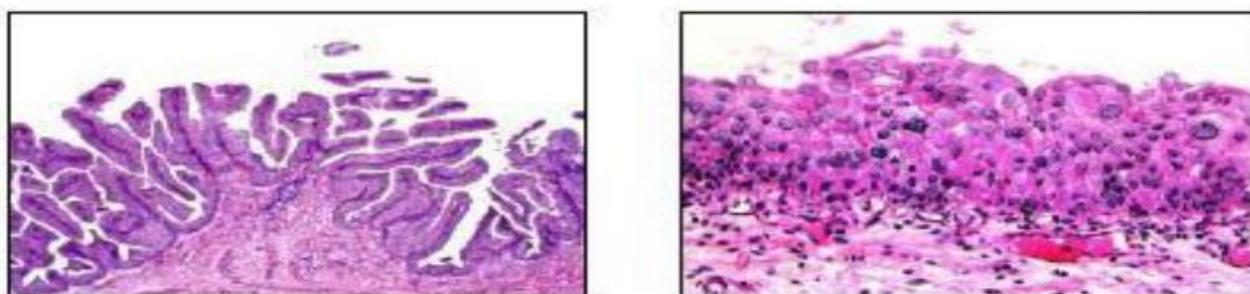
a. **Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical [TVNIM] (anciennement appelées tumeurs superficielles)**

Par définition, les tumeurs dites superficielles sont l'ensemble des tumeurs qui ne dépassent pas les limites de la muqueuse vésicale. Au diagnostic initial, elles représentent environ 75% de tous les CUV. Ces tumeurs regroupent les tumeurs papillaires et le carcinome in situ (Tis) .

Les tumeurs papillaires sont les tumeurs vésicales les plus fréquentes à environ 70% des cas ; elles regroupent les tumeurs de stade Ta (40%) qui sont confinées exclusivement à la muqueuse et les tumeurs de stade T1 (30%) qui infiltrant le chorion. Les tumeurs papillaires sont caractérisées par une structure exophytique en forme de papilles composées d'un centre fibro-vascularisé ou un axe recouvert par plusieurs couches cellulaires. Les tumeurs superficielles dérivent exclusivement de l'urothélium [93].

Ces tumeurs apparaissent, le plus souvent, d'une évolution progressive d'une simple hyperplasie atypique de la muqueuse vers une tumeur papillaire

de bas grade. Dans le cas d'une dysplasie plus grave, l'évolution sera orientée vers des tumeurs papillaires de haut grade ou des Tis. Le Tis est un cancer peu fréquent (environ 1.5% des tumeurs vésicales) qui se présente par une tumeur non-invasive plane localisée au niveau de l'urothélium respectant la membrane basale. Dans 90% des cas, le Tis accompagne une tumeur primitive (il est primitif dans seulement 10% des cas). Il se distingue des autres tumeurs superficielles par son caractère volontiers considéré comme péjoratif.

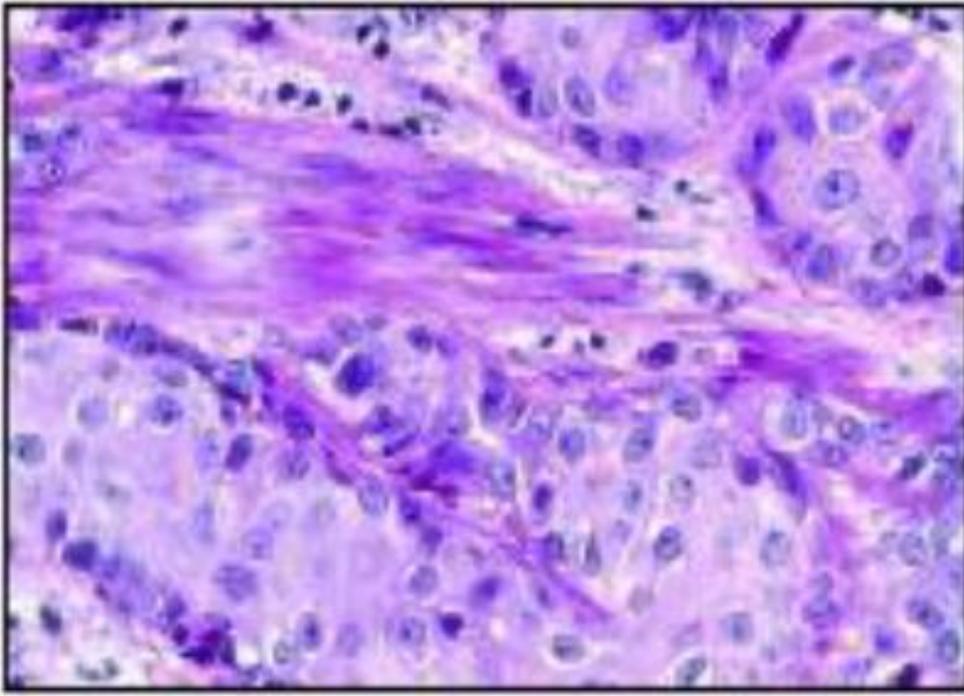


**Figure 42 : Tumeur papillaire et Tis**

Tumeur papillaire (à gauche) : axe recouvert des couches cellulaires. Tis (à droite) : désorganisation architecturale, atypies de haut grade, cellules en mitoses [94].

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

Les tumeurs infiltrantes ne représentent qu'environ 25% des tumeurs primaires. Elles regroupent les tumeurs de stade T2 qui infiltrent le muscle , les tumeurs de stade T3 qui infiltrent la graisse vésicale et les tumeurs de stade T4 qui envahissent les organes voisins . La plupart des tumeurs infiltrantes se développent à partir de Tis ou de tumeurs superficielles .



**Figure 43 : Tumeur de vessie infiltrante le muscle**

Tumeur T2 envahissant le muscle vésical.

## **V. Facteurs pronostiques des TVIM**

Les critères permettant, actuellement, de définir un pronostic sont cliniques et pathologiques, comprenant le type histologique, le stade, le grade, l'envahissement lymphovasculaire et la présence de carcinome in situ associé [96].

En détaillant, les principaux facteurs pronostiques des tumeurs infiltrantes sont [97]:

➤ **L'infiltration tumorale:** définie par le stade T de la classification TNM, il s'agit d'un facteur pronostique important, il témoigne que le taux de survie à 5ans diminue significativement en fonction du stade tumoral et La dissémination métastatique est d'autant plus fréquente que l'infiltration tumorale est profonde: 20% pour les T2 et 80% pour les T3b [98].

- **L'envahissement ganglionnaire** : Il s'agit d'un facteur pronostic péjoratif. En cas d'envahissement ganglionnaire, la médiane de survie est de 20 mois. La survie globale à 5 ans est de 30% pour les N1, 20% pour les N2 et 0% pour les N3. La survie globale à 5 ans des patients N+ dépend également du stade T. Elle est de 50% en cas de pT2 et 17% en cas de pT3.
- **La dissémination hémotogène** : présente dans la moitié des cas dans les tumeurs infiltrantes, et de façon quasiment inéluctable, une extension métastatique survient dans les 18 mois suivant la découverte de l'atteinte ganglionnaire [99].
- **Le grade histologique**: la plupart des tumeurs infiltrant le muscle sont de haut grade.
- **La présence de CIS associé,**
- **Les embolies vasculaires,**
- **Localisation de la tumeur**: La localisation de la tumeur au niveau du trigone de la vessie s'est révélée associée à une augmentation de la probabilité des métastases ganglionnaires et à une diminution de la survie [100].
- **L'urétérohydronéphrose** : Le retentissement sur le haut appareil a une valeur péjorative indéniable, pour Greiner et al, le taux de survie à 5 ans était de 4 et 23 % selon qu'il existait ou non une urétérohydronéphrose [101].
- **Marqueurs moléculaires** : La performance des marqueurs pronostiques pathologiques disponibles dans le commerce montre la pertinence d'inclure des marqueurs pronostiques moléculaires dans la pratique clinique, mais jusqu'à présent, très peu d'études ont abordé ce sujet. À l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation standard du marqueur pronostique p53 dans une maladie invasive à haut risque, car elle ne fournira pas suffisamment de données sur lesquelles fonder le traitement chez un patient [99].

# **DIAGNOSTIC POSITIF ET BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS VESICALES INFILTRANT LE MUSCLE**

## **I. Circonstances de découverte**

La tumeur vésicale peut être recherchée dans quatre circonstances [40]:

- 1) **Dépistage individuel chez les patients à risque.**
- 2) **Surveillance d'une tumeur vésicale non infiltrante déjà connue qui peut évoluer vers un mode infiltrant.**
- 3) **Découverte fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale pratiquée pour autre cause.**
- 4) **Symptômes évoquant une tumeur de vessie :**

### **a. L'hématurie :**

L'hématurie macroscopique et terminale reste le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur de vessie. Elle est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale. Elle peut être aussi microscopique décelée par un microscope par un comptage des globules rouges dans l'urine ou aux bandelettes urinaires chez un patient ayant des facteurs de risque.

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

### **b. Les troubles mictionnels :**

Les signes d'irritations vésicales existent dans 20% des cas, en particulier : pollakiurie, impériosités mictionnelles, et parfois brûlures mictionnelles. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ.

Ils peuvent aussi évoquer une cystite interstitielle, mais 1.3 % des femmes et 12 % des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de la vessie [84].

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

**c. Signes d'envahissement locorégional [83]:**

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

**d. Découverte d'une tumeur suite à des métastases osseuses ou pulmonaires**

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

## **II. Démarche diagnostique clinique**

### **1) L'INTERROGATOIRE :**

Recherche les facteurs de risque :

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

## 2) L'EXAMEN PHYSIQUE :

- Il doit être systématique et complet.
- L'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus-pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.
- L'examen des fosses lombaires recherche une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distension rénale.
- Le toucher vaginal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension. Associé au palper hypogastrique, il recherche une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis.
- Le toucher vaginal chez la femme permet, parfois, de sentir la tumeur. Il apprécie sa mobilité par rapport à l'utérus.
- On recherche aussi des signes tels que l'hépatomégalie [85].

## III. Examens paracliniques a visée diagnostique

### 1. Imagerie

#### a. L'échographie

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polyploïde > 5 mm Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute.

Elle permet également d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation de la voie excrétrice.

Elle a une sensibilité de 74% et une spécificité de 90% dans la recherche de la récurrence d'une tumeur vésicale connue [86, 102,103].

Ses limites sont bien connues :

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

Les tumeurs de vessie se présentent comme des masses d'échogénicité intermédiaire développées au niveau de la paroi vésicale avec une extension sous la forme d'une saillie endo-luminale. Elle permet une description du nombre de tumeurs, de leur morphologie (végétant ou papillaire), de leur base d'implantation (élargie ou étroite), et précise leur localisation et leurs rapports avec les méats urétéraux.

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

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

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

#### **b. La tomодensitométrie**

La TDM est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM avant une chirurgie radicale. En revanche, la TDM peut être très utile pour éliminer une lésion associée du haut appareil urinaire (tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure). Dans cette indication, l'uro-scanner est aujourd'hui l'examen de référence (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) et remplace donc l'urographie intraveineuse [89,90].

Intérêt :

- L'évaluation d'un éventuel retentissement sur le haut appareil urinaire (obstruction urétérale par la tumeur).
- La recherche d'une tumeur concomitante du haut appareil ;
- L'évaluation de l'extension locorégionale et à distance de la tumeur: apprécie l'envahissement de la graisse péri-vésicale et des organes de voisinage, permet la recherche d'adénopathies métastatiques ou de métastases.

**c. L'imagerie à résonance magnétique**

Elle est surtout étudiée pour déceler une infiltration musculaire pariétale vésicale par la tumeur et évaluer son stade évolutif locorégional [104,105].

Cependant, la différenciation entre tumeur non infiltrante et infiltrante est très difficile [106].

## **2. Endoscopie**

**a. La cystoscopie**

Le diagnostic de la tumeur de vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. La cystoscopie précise le nombre, la taille, la topographie (en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux) et l'aspect de la tumeur (papillaire ou solide) et de la muqueuse vésicale (pétéchies évocatrices de carcinome in situ).

Elle est réalisée après contrôle de la stérilité des urines (ECBU), soit sous anesthésie locale au niveau de l'urètre sans hospitalisation soit au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale, lorsqu' une résection transurétrale de vessie (RTUV) est réalisée.

Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma. L'idéal est de prendre des photographies endoscopiques de la tumeur, cela permet d'en conserver une reproduction précise de les comparer dans le temps.

Toutefois, lorsque le patient est adressé avec une échographie qui authentifie le diagnostic de tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique devient caduque et l'urologue peut donc directement programmer son patient au bloc opératoire pour une résection endoscopique. Par analogie avec la coloscopie virtuelle en gastro-entérologie, il existe un certain nombre d'équipes qui travaillent en imagerie sur des cystoscopies virtuelles et des urétéroscopies virtuelles, mais ces travaux restent à un stade très préliminaire.

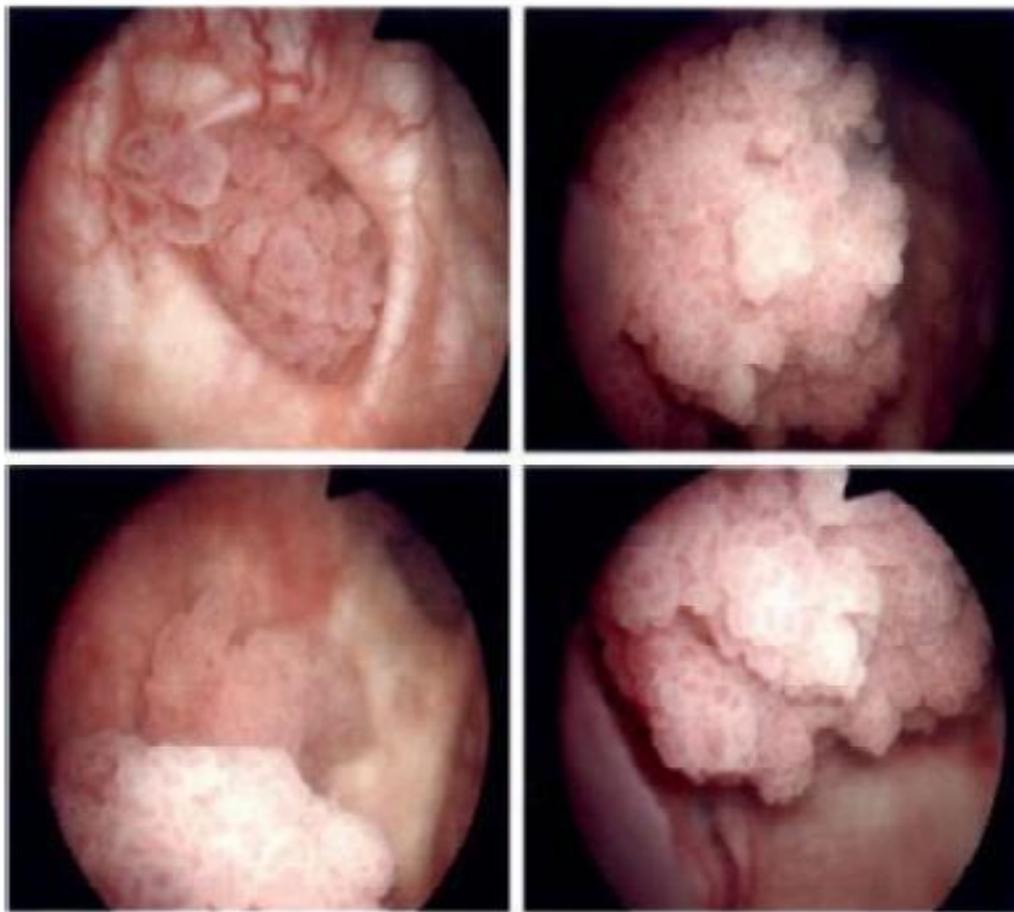
➤ **La fibroscopie souple :**

Le fibroscope souple permet désormais des explorations sous anesthésie locale avec un taux de détection qui avoisine les 100% si la vision n'est pas gênée par une hématurie. La flexibilité et le faible calibre du fibroscope permettent d'explorer aisément toutes les faces de la vessie surtout le dôme et le col vésical en rétro vision, avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient.

➤ **La cystoscopie rigide classique :**

Il est encore utilisé essentiellement chez la femme, en raison de la conformation de son urètre qui permet l'introduction de l'appareil sans douleurs. Il peut être parfois utile d'utiliser une optique de 70° voire 120° pour examiner au mieux toute la muqueuse vésicale, en particulier le dôme et le col qui peuvent être difficile à voir avec une optique classique directe.

On pourra s'aider du refoulement du dôme vésical vers l'optique grâce à une main placée en regard et exerçant une contre pression de la région abdominale sus pubienne [107] .



**Figure 44 : Photos endoscopiques des tumeurs de vessie**

**b. La cystoscopie à fluorescence**

➤ **Principe :**

Une solution constituée d'un précurseur de l'hème (5-ALA ou hexylaminoléulinate [HAL]) est instillée dans la vessie. Il sera métabolisé par l'ensemble des cellules au contact et entrera dans la chaîne ubiquitaire de la biosynthèse de l'hème. Les procédées de conversion et d'élimination sont différents dans les cellules malignes et dans les cellules normales si bien qu'il existe un gradient de concentrations entre les tissus tumoraux et les tissus sains du dérivé qui précède la formation de l'hème : la protoporphyrine IX.

Ce produit du métabolisme de l'hème est photoactif, il émet de la fluorescence rouge après une excitation par la lumière bleue le gradient permet de démarquer de manière nette les tissus pathologiques des tissus sains.

➤ **Indications**

Selon les recommandations d'AFU 2014 l'utilisation de la fluorescence vésicale est recommandée dans les cas suivants :

1. CIS.
2. Cytologie de haut grade ou Lésions multifocales.
3. Récidive précoce ou Diamètre sup à 3 cm.

➤ **Apport**

Le diagnostic photodynamique permet une détection significativement plus élevée des patients porteurs d'un carcinome urothélial. Son bénéfice est d'autant plus marqué qu'il concerne la détection des carcinomes in situ.

De plus, la cystoscopie à fluorescence a prouvé son impact positif sur le taux de tumeur résiduelle et la survie sans récurrence [108].

En contrepartie, la spécificité de cette technique est moindre comparée à la cystoscopie en lumière blanche seule mais des éléments sémiologiques endoscopiques peuvent orienter le diagnostic [109].

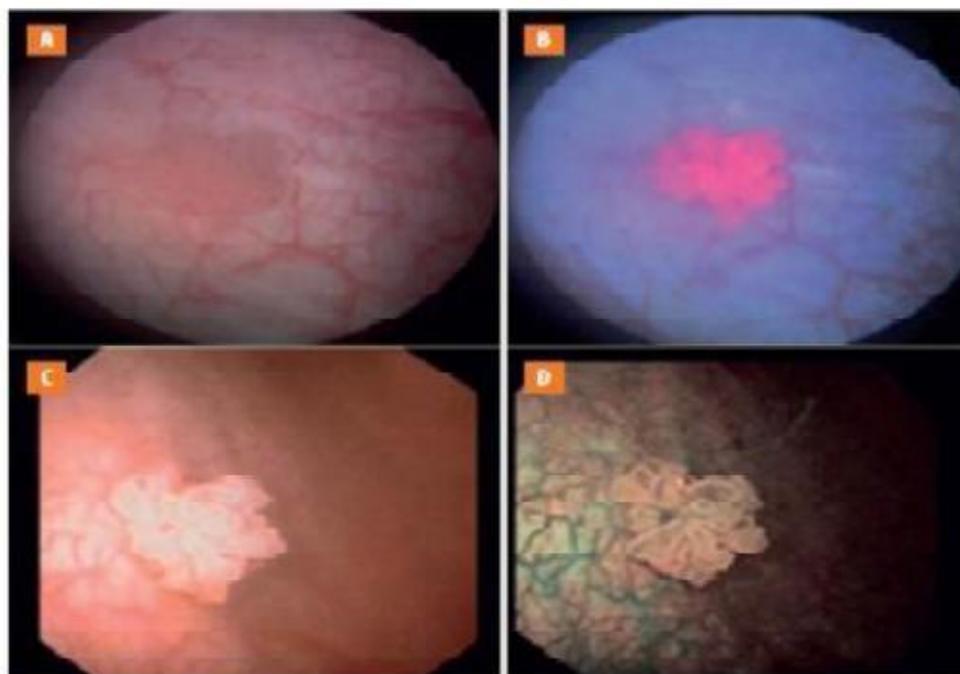
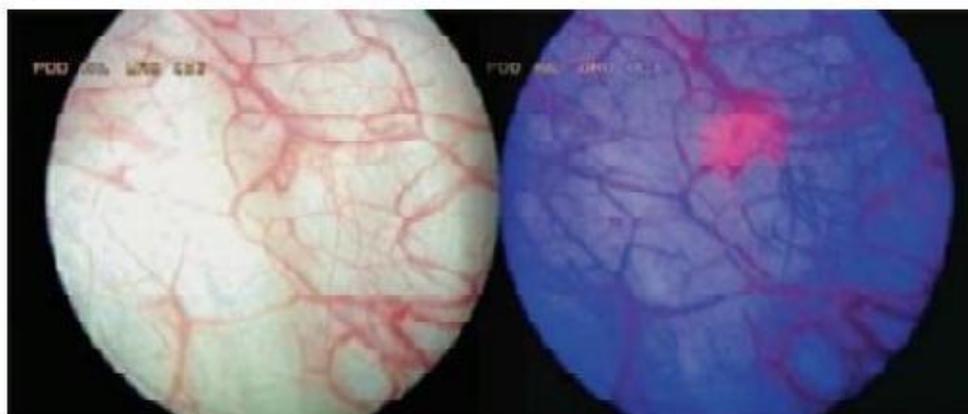
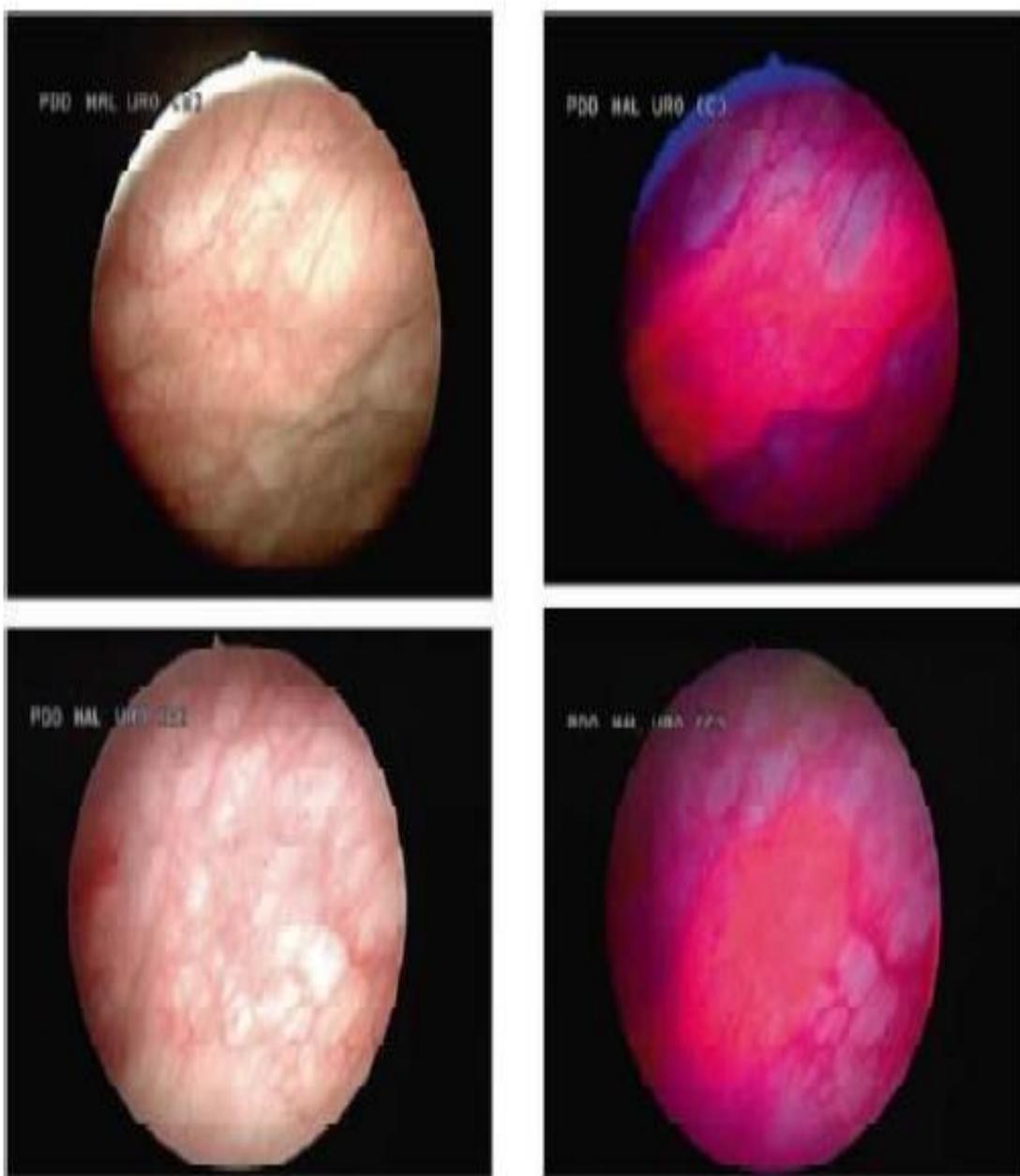


Figure 1. Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation de 5-ALA en lumière bleue (B), avec un endoscope numérique (C) et en NBI (D).



**Figure 45 : Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en Lumière blanche standard (A), après instillation de 5-ALA en lumière bleue(B), avec endoscope numérique (C) et en NBI(D).**



**Figure 46 : Vues endoscopiques de tumeurs vésicales mises en évidence par fluorescence.**

c. **Autres méthodes au cours d'études**

➤ **L'auto fluorescence induite par le rayonnement laser**

Cette méthode ne nécessite aucune instillation vésicale ni injection parentérale et permet de distinguer des tissus normaux, les tumeurs du colon, des poumons, du cerveau et de l'utérus [110].

En Urologie, cette technique permet de détecter les carcinomes in situ, non visibles en cystoscopie, lorsqu'elle est réalisée avec une lumière blanche traditionnelle. Les lésions érythémateuses de la vessie peuvent être aussi différenciées entre simple inflammation muqueuse de la vessie et dysplasie ou carcinome in situ.

L'Autofluorescence des tissus est dérivée de la fluorescence de molécules endogènes variées appelées fluorophores qui sont constitués de tryptophane, collagène, dinucléotides adénine nicotamide, riboflavines oxydées et porphyrines endogènes. La fluorescence dépend de la concentration en fluorophore endogène et des propriétés optiques des tissus comme leur coefficient d'absorption [111].

➤ **Narrow band imaging**

La technique de « Narrow-band imaging (NBI) » repose sur le principe de pénétration tissulaire de la lumière qui augmente avec sa longueur d'onde. La muqueuse vésicale est illuminée avec de la lumière composée d'une bande étroite de longueur d'onde, du bleu (415nm) au vert (540nm). Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en surface et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus.

Les tumeurs étant plus vascularisées que la muqueuse normale, cette technique permet d'améliorer leur détection [112]. Néanmoins, des études cliniques comparatives doivent être menées avant de valider la technique.

➤ **Tomographie par cohérence optique [113]**

Cette technique s'apparente à l'échographie en mode B avec l'utilisation de la lumière au lieu des ultrasons. En temps réel, la lumière réfléchiée par les tissus traversés est analysée. Elle est mesurée à différents niveaux de profondeur. L'image obtenue apparaît en niveau de gris et est comparable en apparence à une coupe histologique avec une résolution supérieure à 10 micromètre pour une profondeur de 2 à 3 mm. Cette technique permet de distinguer urothélium, le chorion (lamina propria) et la musculature au sein d'une paroi normale. Cette distinction est rendue possible par une réflexion différente de la lumière selon les tissus traversés. La détection des tumeurs urothéliales est rendue possible par la mise en évidence de la désorganisation dans différentes couches habituellement observées en zone saine.

Comme pour le NBI, son utilisation en pratique clinique nécessite d'autres investigations.

➤ **Spectroscopie Raman [114]**

Cette technique permet une cartographie moléculaire précise d'un tissu grâce à la mesure de l'effet Raman [63]. L'effet Raman est un phénomène physique par lequel un milieu peut diffuser de la lumière en modifiant légèrement sa fréquence. Le décalage en longueur d'onde obtenu est spécifique de la matière traversée et lui est caractéristique. Ainsi le spectre tissulaire obtenu change quand la composition moléculaire varie. Crow a montré qu'il était possible de différencier in vitro un tissu normal, inflammatoire et pathologique avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [115].

Si cette technique peut être appliquée in vivo, sa capacité à discriminer un tissu inflammatoire d'un tissu cancéreux sera d'une grande aide pour le praticien.

### **3. Résection transurétrale de la vessie**

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

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

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

L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [116]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de carcinome in situ associé est très faible (< 2 %). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un carcinome in situ.

### **4. Biologie**

#### **a. Cytologie urinaire**

La première description de la cytologie urinaire a été faite par Papanicolaou en 1945 qui a proposé cette méthode pour dépister et surveiller les tumeurs vésicales. La cytologie urinaire reste encore la référence des examens biologiques utilisés en pratique courante surtout en termes de spécificité qui peut atteindre 100% lorsque l'examen est réalisé par un cytologiste entraîné.

C'est un moyen de diagnostique mais aussi de surveillance des tumeurs de vessie.

La sensibilité de la méthode varie entre 40 % et 60% suivant les séries , elle est améliorée si l'examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite [116]. Par contre le recueil des urines par sondage ou lavage de la vessie augmentent la fréquence des résultats faux positifs en raison de la présence d'artéfacts provoqués par le traumatisme de la muqueuse vésicale par les manœuvres de recueil des urines [117].

La sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral [118]:

La cytologie, utilisée dans les tumeurs de haut grade et le carcinome in situ, présente de très bonnes performances statistiques puisque la sensibilité atteint au moins 90 % et la spécificité 98 à 100 % [119]. Ces bons résultats sont expliqués par la plus grande facilité, pour le cytologiste, de reconnaître les cellules tumorales dont le noyau présente des atypies nettes et évidentes [120].

Par contre dans les tumeurs de bas grade et les dysplasies, la sensibilité et la spécificité de la cytologie urinaire ne sont pas aussi performantes en raison du caractère bien différencié des cellules tumorales qui ressemblent à des cellules normales.

Une revue de la littérature sur ce sujet montre des résultats très contradictoires puisque la sensibilité varie selon les séries de 0 % à 100% et la spécificité de 6 % à 100 % ce qui montre la grande dépendance des résultats selon l'expérience du cytologiste [120].

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

## **b. 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) :** Il permet de mettre en évidence des composants de la matrice extra cellulaire des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale [121]. Il a une faible spécificité car il peut être positif lorsqu'il existe une infection urinaire ou une lithiase [122–123].
- **Le NMP22 urinaire (nuclear matrix protein) :** 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 [124]. La sensibilité moyenne du test est de 65% [125]. 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 extra cellulaire par 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% [128,129].

- **L'immunocyt** : Il permet de détecter des marqueurs des cellules exfoliées des tumeurs de vessie grâce à l'utilisation d'une réaction d'immunofluorescence. La sensibilité globale du test est de 90% alors que sa spécificité est de 79% [130]. L'intérêt de cette méthode semble être la détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique.
- **Le gène p53** : la différence génétique la plus fréquente entre une cellule normale et néoplasique est une altération du gène suppresseur de tumeur p53, ainsi ce gène est utilisé comme marqueur de la détection des tumeurs de vessie. Une technique immuno-chimique permet de déceler une altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23,5% et une spécificité de 75% [131].
- **Autres tests** :
  - La recherche de l'activité telomérase 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).

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

**Tableau 4 : Caractéristiques des principaux tests diagnostiques des tumeurs de vessie**

Test	Marqueurs	Echantillon testé	Type de test	% Sensibilité	% Spécificité
Hemastix (hématurie)	Hémoglobine	Urine	Bandelette	67-90 %	faible
BTA Stat, BTA TRAK	Complément humain facteur H	Urine	Immunologique	57-83 %	46-73 %
NMP22	Mitose nucléaire	Urine	ELISA	47-100 %	60-70 %
Accu-Dx	Produits de dégradation fibrine et fibrinogène	Urine	Immunologique	52-81 %	75-90 %
Immunocyst	Mucines, haut poids moléculaire Antigène carcinoembryonnaire	Urine, cellules exfoliées	Immunofluorescence	86 %	79 %
Téломérase	Téломérase humaine	Urine, cellules exfoliées	RT-PCR	70-86 % (moyenne 7-100)	60-90 %
HA-Haase	Acide hyaluronique, hyaluronidase	Urine	ELISA-like	92 %	84 %
Quanticyt	Forme du noyau, contenu en DNA	Urine, cellules exfoliées	Analyse d'image	60-70 %	70 %
Microsatellites	Perte d'hétérozygotie	Urine, cellules exfoliées	Génétique séquenceur	90-96 %	100 %

## **IV. Bilan d'extension**

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

### **1. Bilan locorégional**

#### ➤ **L'examen clinique**

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

#### ➤ **Examen tomodensitométrique :**

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3 cm) puisqu'il existe un risque de sous-stadification. Un uro-TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandé au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque [132].

En cas de TVIM, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec cliché excrétoire est l'examen de référence [133] pour le bilan d'extension qui permet à l'urologue:

- D'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire et/ou de détecter la présence de lésion urothéliale synchrone dans la voie excrétrice urinaire supérieure ;

- D'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse périvésicale ;
- De rechercher des adénopathies et/ou des métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Le diagnostic d'infiltration de la graisse péri-vésicale ou péri-lésionnelle a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 95 % avant la résection. En revanche, lorsque la TDM est réalisée après la résection trans-urétrale de vessie (RTUV), il existe une surestimation de l'extension à cause de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale [133].

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

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

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

## **2. IRM**

L'IRM n'est indiquée qu'en cas de contre-indication à l'examen TDM. En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que lorsque l'on suspecte une extension aux organes de voisinage (stade supérieur ou égal à pT3b) et a une fiabilité diagnostique de 94 %. Toutefois, l'IRM injectée est contre-indiquée en cas

Chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de la vessie infiltrant le muscle Thèse N°063/19  
d'insuffisance rénale sévère inférieure à 30 mL/min de clairance de la créatinine, car il existe un risque de fibrose néphrogénique [134,135]. L'IRM sans injection est possible, mais moins contributive. L'IRM permet également le diagnostic d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse.

### **3. TDM par émission de positrons**

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 [133,134].

### **4. Evaluation de l'extension ganglionnaire**

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

Il n'existe pas de différence significative entre la TDM et l'IRM, avec une sensibilité globale de 36 % et une spécificité de 80 à 97 %. La TDM hélicoïdale conventionnelle reste la méthode la plus couramment utilisée et la plus facilement accessible pour détecter une adénomégalie [136,137].

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

### **5. Scintigraphie osseuse**

Cet examen n'est demandé que lorsque le patient présente un signe d'appel osseux

## 6. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de TVIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les 2 critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2004 [138].

En pratique, la classification OMS 2004 concernant le type histologique :

Paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ;

Décrit de façon exhaustive les différentes variantes des tumeurs urothéliales infiltrantes.

Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [139].

L'évaluation du stade tumoral (TNM) sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- Elle ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- La résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux peut être présent au sein de la musculature et du chorion
- La présence d'emboles vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue [140].

L'examen anatomopathologique des tumeurs de vessie infiltrant le muscle, obtenu par résection endoscopique, laisse parfois planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur.

Ce doute est dû à aux moins deux causes principales, d'une part le prélèvement endoscopique peut être insuffisant en particulier au niveau du pied de la tumeur et de zones vésicales semblant saines macroscopiquement, d'autre part la lecture des prélèvements peut donner lieu à des interprétations différentes selon l'anatomopathologiste. Pourtant, une évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité de la tumeur est d'une importance capitale pour évaluer son pronostic et proposer le meilleur traitement.

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

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

# TRAITEMENT DES TUMEURS INFILTRANTES

## LOCALISEES DE LA VESSIE

### I. Buts

- Traitement curatif.
- Diminuer le taux des rechutes métastatiques.
- Améliorer la survie.

### II. Moyens

#### 1. Traitement chirurgical radical

##### a. Cystectomie totale

La cystectomie totale reste le traitement de référence pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical et au-delà. Elle consiste à l'ablation de la vessie et des organes avoisinants tels : la prostate et les vésicules séminales chez l'homme ; l'utérus et ses annexes chez la femme.

##### ➤ Chez l'homme

- La cystoprostatectomie totale : s'impose par nécessité carcinologique. Emportant ainsi vers l'aval l'urètre lorsque des foyers tumoraux ou de CIS ont été mis en évidence à ce niveau ou quand il y a envahissement du stroma prostatique.

Il existe deux voies d'abord : sous et trans-péritonéale [141].

- La cystectomie avec conservation de la coque prostatique : Elle permet de diminuer le risque d'impuissance et d'incontinence après la cystoprostatectomie.

Elle fait suite à une RTUP en immédiat ou dans les jours précédant la chirurgie avec un examen extemporané permettant d'éliminer une marge positive [141].

➤ **Chez la femme**

La cystectomie totale obéit aux mêmes impératifs carcinologiques que chez l'homme.

Il s'agit d'une pélvectomie antérieure emportant la vessie, l'utérus, les annexes et l'urètre.

La voie d'abord est obligatoirement trans-péritonéale.

Dans le cadre des tumeurs antérieures de la vessie, chez les femmes jeunes on peut conserver l'appareil génital.

**b. Dérivations urinaires [142]**

Le rétablissement du cours des urines s'impose après une cystectomie totale. Ce se fait soit par remplacement vésical ou par dérivations des urines. Ce choix dépend de l'âge, de l'état général, du stade de la maladie et du choix du patient.

On distingue donc :

- Les dérivations incontinentes :
  - l'urétérostomie directe : consiste à l'abouchement des uretères dans la paroi abdominale.
  - l'urétérostomie cutanée trans-iléale : ou intervention de BRICKER : consiste à aboucher les uretères à la peau par l'intermédiaire d'une anse intestinale.

➤ Les dérivations continentes :

- les dérivations internes : l'urétéro-sigmoidostomie : consiste à drainer les deux uretères dans le colon sigmoïde après vérification de sa normalité et de la continence du sphincter anal.
- les dérivations externes : ces poches continentes ont l'avantage de reconstituer un réservoir que le patient vide par auto-sondage régulier. Elles permettent donc d'éviter le port d'appareillage externe.

**c. Remplacement de la vessie [142]**

Le remplacement vésical par une poche intestinale tend à devenir le mode de dérivation le plus fréquent, parce qu'il respecte le schéma corporel du patient et lui évite le port d'un collecteur externe ou l'auto sondage d'une dérivation urinaire continente.

Pour cela certaines conditions doivent être respectées :

- l'urètre sain.
- le sphincter strié intact.
- le remplissage doit se faire à basse pression.
- la capacité vésicale physiologique doit être conservée.
- la vidange vésicale doit se faire de façon complète

## **2. Traitement chirurgical conservateur**

**a. Cystectomie partielle [143]**

Consiste à enlever uniquement la portion vésicale porteuse de la tumeur, en passant à distance et en assurant une marge de sécurité carcinologique de 2 à 3 cm.

Elle permet de conserver une capacité vésicale fonctionnelle, et la préservation de la fonction sexuelle chez l'homme.

Mais, elle présente des risques majeurs tels que, l'existence d'une tumeur résiduelle et l'apparition d'une récurrence tumorale intra ou extra vésicale.

Pour ces raisons, la cystectomie partielle n'a pas trouvé de place en pratique urologique, malgré les différentes modalités thérapeutiques associées.

Cependant la plupart des auteurs considèrent que la résection trans-urétrale seule est associée à un taux de récurrence plus important que la cystectomie totale.

Cette modalité thérapeutique, doit être réservée aux patients âgés, dont l'état général et les comorbidités associées contre-indiquent la cystectomie totale ou la radio-chimiothérapie concomitante [144] .

#### **b. Résection transurétrale de la vessie**

Elle constitue à la fois un pilier diagnostique et aussi le premier temps de la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la vessie. Mais elle reste insuffisante en matière de stadification exacte de ces tumeurs.

Pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical, l'indication idéale est une lésion T2 uni focale et de taille inférieure à 3 cm. [145]

### **3. Chimiothérapie péri-opératoire**

La prise en charge des cancers de vessie, initialement exclusivement chirurgicale, s'est enrichie grâce au développement de la chimiothérapie. Celle-ci est administrée par voie générale en cas de tumeur infiltrant le muscle vésical (TVIM). La chimiothérapie peut alors être administrée avant la chirurgie (néoadjuvante), en complément de la chirurgie (adjuvante), en alternative à la chirurgie dans le cadre de traitements multi-modaux, et enfin seule à visée palliative en cas de cancer métastatique. La fonction rénale du patient et son état général aident à la prise de décision et au choix du protocole de chimiothérapie qui devra être validé en réunion

de concertation pluridisciplinaire et exposé au patient au cours d'une consultation d'annonce médicale et paramédicale.

#### **a. Chimiothérapie néoadjuvante**

L'administration se fait à l'aide d'un abord veineux central (chambre implantable ou PICCline), en hôpital de jour ou hospitalisation conventionnelle selon le protocole et les fragilités du patient. La prescription doit être réalisée par un médecin compétent en oncologie, dans une unité habilitée à gérer les effets secondaires de la chimiothérapie, et dans le cadre d'une surveillance stricte des toxicités des traitements.

Il est important de prévenir le patient de la possibilité de ne pas mettre en évidence de tumeur sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante (on parle de lésion classée ypT0 en anatomopathologie), ce qui ne signifie pas que l'intervention a été réalisée à tort, mais simplement que la chimiothérapie a été très efficace, il s'agit d'un facteur de bon pronostic.

La chirurgie doit être programmée dès le début du traitement à l'issue de la 3e ou 4e cure, afin de ne pas différer la cystectomie qui doit être réalisée dans les 3 mois après le diagnostic de TVIM. La chimiothérapie néoadjuvante ne modifie pas la difficulté de l'intervention, le type de dérivation (reconstruction ou dérivation incontinente type Bricker), et ne majore pas les complications post-opératoires.

Malgré les progrès de la chirurgie, le pronostic du cancer de vessie infiltrant reste mauvais. Débuter le traitement par une chimiothérapie néoadjuvante vise donc à détruire les métastases ganglionnaires qui sont souvent de trop petite taille pour être visibles sur le bilan d'extension (on parle de micrométastases), et diminuer l'extension locorégionale de la tumeur, afin d'augmenter la survie du patient.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été évalués dans cette indication

- MVAC [méthotrexate], vinblastine [vincristine], adriamycine [doxorubicine] et cisplatine,
- MVAC intensifié,
- GC = gemcitabine + cisplatine

Ayant 2 points communs :

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

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

- **Protocoles habituels :** GC (3 à 4 cycles), MVAC HD (4 à 5 cycles).
- **Nouveaux agents en traitement néo-adjuvant :**

De nombreux agents sont développés dans le cadre d'essais thérapeutiques dans le cancer de la vessie à un stade avancé, dont les inhibiteurs des récepteurs au VEGF et à l'EGF. Un certain nombre de ces agents sont en cours d'essai en situation néoadjuvante, en traitement court entre la biopsie et la cystectomie, avec un objectif pharmacodynamique. À ce jour, aucun de ces agents, utilisé seul ou associé, n'a prouvé sa supériorité par rapport au MVAC.

### **b. Chimiothérapie adjuvante**

Des facteurs d'évolution défavorable peuvent être mis en évidence sur la pièce d'anatomopathologie : métastases ganglionnaires, envahissement locorégional,

marges chirurgicales positives (résection incomplète avec tumeur résiduelle microscopique ou macroscopique). Les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie avant la chirurgie peuvent alors en bénéficier après : on parle de chimiothérapie adjuvante. L'objectif est de retarder l'évolution en complétant une chirurgie incomplète et de prolonger la survie. Les molécules utilisées sont les mêmes que pour la chimiothérapie néoadjuvante, avec les mêmes limites concernant la fonction rénale et l'état général du patient. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante est beaucoup plus discutée que celle de la chimiothérapie néoadjuvante.

#### **4. Radiothérapie**

##### **a. Radiothérapie externe exclusive**

Elle implique l'irradiation du pelvis en entier, comprenant en outre la vessie et les aires ganglionnaires iliaques. Les techniques utilisées comportent quatre champs centrés sur le pelvis. Elle délivre des doses de 1.7 à 2.8 GY par séance, soit 45 GY étalées en cinq semaines [146].

A stade égal, les résultats de la radiothérapie semblent inférieurs à ceux des séries chirurgicales [147].

Elle n'est discutée qu'en cas de contre-indication à la chirurgie radicale et de contre-indication à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, le stade, la taille de la tumeur, la dilatation du haut appareil, la qualité de la résection initiale et la présence de CIS. La radiothérapie palliative à but hémostatique a une bonne efficacité initiale mais modeste dans le temps (médiane 3 à 6 mois). Elle n'est envisageable qu'en cas de contre-indication à l'anesthésie ou d'échec de l'hémostase endoscopique et en cas d'espérance de vie limitée.

### **b. Radio–chimiothérapie concomitante**

Devant l'action synergique anti–tumorale de la chimiothérapie et de l'irradiation, plusieurs associations entre radio–chimiothérapie ont été développées [148].

Le bénéfice attendu de la RCC repose sur deux hypothèses théoriques :

- la coopération spatiale et temporelle des deux traitements, permet de traiter en même temps les tumeurs primitives et ses métastases infra–cliniques.
- l'existence d'un effet supra–additif entre chimiothérapie et radiothérapie [147].

La RCC est basée sur l'utilisation de sel de platine de façon synergique à la radiothérapie menée jusqu'à un niveau de 60–65 GY [147].

Selon la NCCN : le protocole administré est comme suit [147] :

- Cisplatine 15mg/m<sup>2</sup> de j1 à j5,
- Associé à de l'acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> et du 5 fluoro–uracile 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 heure par jour de j1 à j5.
- Chaque cycle de 5 jours est séparé de 3 semaines de repos.

Des critères de sélection stricts, en dehors des patients refusant la chirurgie, permettent d'inclure des patients dans cette stratégie thérapeutique [149] :

- Lésion unique de petite taille.
- Absence de carcinome in situ vésical associé.
- RTUV complète avec diagnostic définitif de lésion pT2
- Absence d'hydronéphrose.

## **5. Alternatives thérapeutiques**

### ➤ **Le traitement trimodal (TTM)**

Le TTM fait appel à la synergie thérapeutique entre RTUV, radiothérapie et chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement local, la chimiothérapie concomitante ayant pour objectif principal de potentialiser la radiothérapie. En conséquence, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée dans les mêmes conditions qu'avant traitement local par chirurgie.

Le TTM nécessite une coopération multidisciplinaire et une compliance importante des patients. Le but de ce TTM est d'épargner la vessie et ainsi de préserver leur qualité de vie, sans compromettre les résultats carcinologiques [150].

Les résultats du TTM sont bien supérieurs à ceux de la radiothérapie seule [151,152]. Aucune étude randomisée ne compare le TTM et la chirurgie radicale. Plusieurs études comparatives rétrospectives ont montré des résultats contradictoires, avec une survie comparable [153] ou en faveur de la chirurgie [154]. Une méta-analyse publiée en 2018 incluant 30 293 patients n'a pas montré de différence significative en termes de survie [155]. De plus l'analyse combinée de 6 essais prospectifs ayant inclus 468 patients de 1988 à 2007 dans des protocoles de radio-chimiothérapie avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante a retrouvé des résultats en terme de survie globale et spécifique très comparables à ceux obtenus après cystectomie radicale (survie spécifique à 5 et 10 ans de 71 et 65 % respectivement) [156].

Le traitement trimodal peut être considéré comme une alternative thérapeutique à la cystectomie radicale chez des patients bien sélectionnés. En effet, les critères de bonne réponse à la radiothérapie ont été clairement identifiés dans les essais : tumeurs unifocales, de stade T2 maximum, sans CIS, sans hydronéphrose et réséquées intégralement [157,158].

Au-delà des résultats carcinologiques, les questions du pronostic fonctionnel de la vessie et de la qualité de vie doivent être discutées avec le patient. Une altération fonctionnelle majeure de la vessie doit être considérée comme une contre-indication.

La première étape est une RTUV exhaustive : elle doit être complète. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée selon les mêmes modalités qu'avant cystectomie radicale.

Après résection, le traitement associe une radiothérapie externe et une chimiothérapie radio-sensibilisante de manière concomitante. La radiothérapie externe comprend en général une dose initiale de 40 Gy sur la vessie et les aires ganglionnaires, un boost à 54 Gy sur la vessie entière et un autre boost sur la tumeur pour atteindre une dose totale de 64-65 Gy. Le choix de chimiothérapie radio-sensibilisante est documenté par des études de phase III pour le cisplatine [151] ou l'association mitomycine C/5-fluorouracile (FD2), mais d'autres protocoles ont aussi été utilisés. Dans un essai de phase I, la gemcitabine a été utilisée avec une bonne tolérance et des résultats prometteurs [159].

**Survie et cystectomie de rattrapage** La survie spécifique à 5 ans après TTM atteint 50 à 82 % et la survie globale 36 à 74 % [152,160—164]. Le taux de cystectomie de rattrapage est de 10 à 30 % [156] avec un taux de complications similaire à la cystectomie radicale d'emblée [165]. La majorité des récurrences après TTM se font sur le mode non infiltrant et peuvent être traitées de façon conservatrice [152].

Le suivi après traitement trimodal repose sur la cytologie urinaire, la cystoscopie et le scanner TAP.

La surveillance vésicale doit être poursuivie à vie.

➤ **RTUV itératives**

La RTUV seule ne peut être considérée comme une option thérapeutique pour les TVIM que pour les patients non éligibles à la cystectomie ou à un TMM dont

l'espérance de vie est courte pour une tumeur unique pT2 d'une taille inférieure à 3 cm sans CIS à distance.

➤ **Chirurgie palliative**

La cystectomie palliative sans curage est une option en cas de cancer localement avancé (T4b) responsable de symptômes locaux invalidants : troubles mictionnels, douleur, hématurie non contrôlée. L'exérèse est associée soit à une dérivation transiléale des urines, soit à des urétérostomies cutanées. L'obstruction du haut appareil par envahissement des uretères ou par compression ganglionnaire chez les patients non opérables peut nécessiter une dérivation urinaire palliative sans geste vésical (urétérostomie, néphrostomie).

### **III. Indications [107]**

#### **1. Tumeurs T2, T3 :**

- Le traitement consiste en une cystectomie totale à ciel ouvert associée à un curage ilio-obturateur + vessie de remplacement.
- Le curage ganglionnaire extensif est proposé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques.
- Avant le traitement radical, la chimiothérapie néoadjuvante est considérée un standard thérapeutique, à partir des stades pT2, sauf chez les patients altérés ou avec une IR.
- La chimiothérapie adjuvante reste un arsenal thérapeutique pour les tumeurs à haut risque (pT3/PT4/N+)
- La RCC trouve son indication en cas de :
  - traitement conservateur désiré.
  - ou après une RTUV, chez un patient dont l'état général ne permet pas un traitement radical.

## **2. Tumeurs pT4 :**

On commence par une chimiothérapie néoadjuvante (3 cycles), puis chez les patients répondeurs on envisage une chirurgie.

## **3. Tumeurs avec envahissement ganglionnaire :**

Chimiothérapie première à base de Gemcitabine–Cisplatine puis une chirurgie si la réponse est significative.

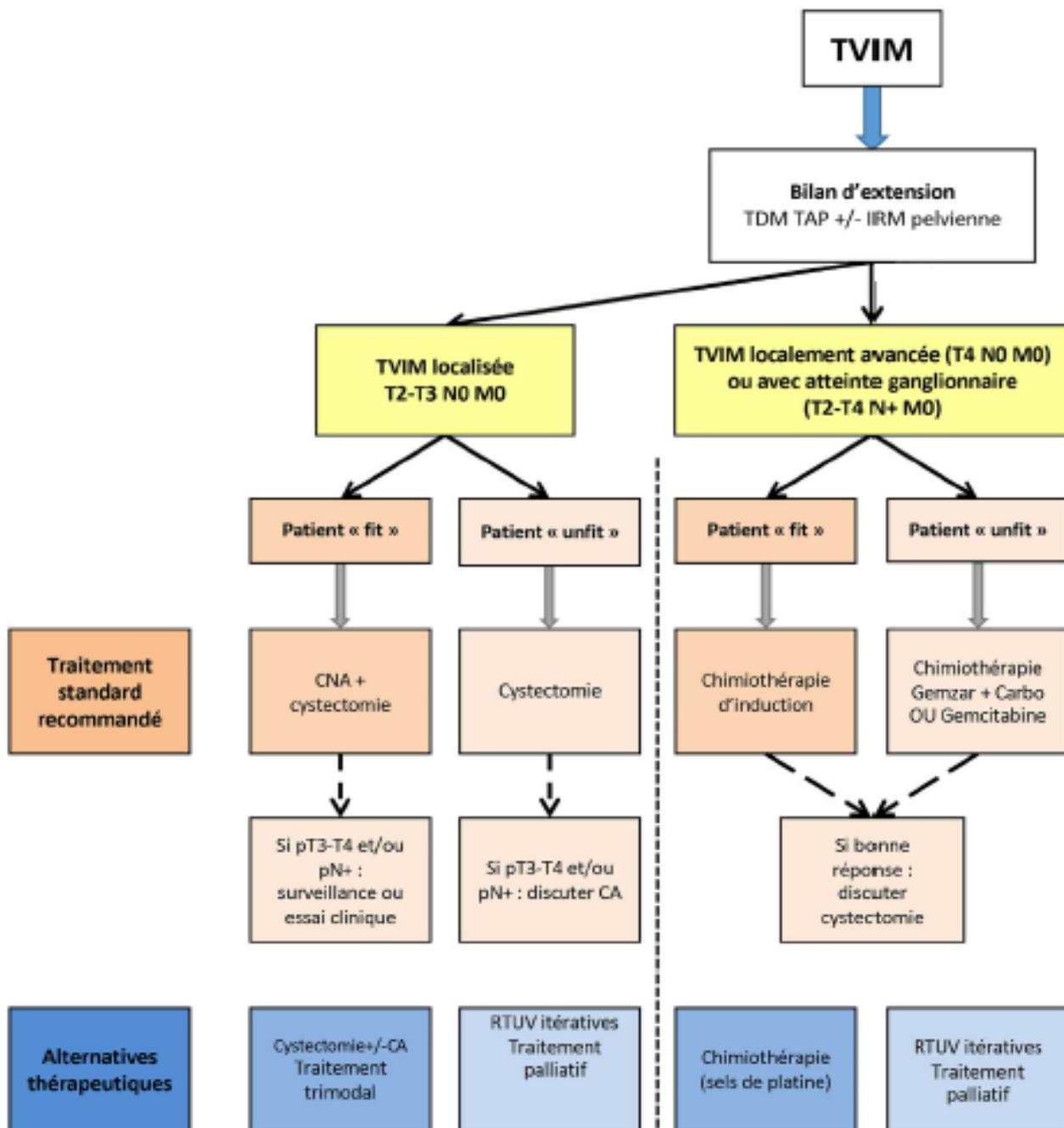


Figure 47 : Algorithme de prise en charge des TVIM non métastatiques.

## **IV. SURVEILLANCE**

### **1. Buts**

Le principal but du suivi de ces patients est le diagnostic précoce des rechutes, des progressions et des complications du traitement.

### **2. Moyens**

La surveillance après cystectomie repose sur la fibroscopie, la cytologie urinaire, la biologie et la réalisation d'une imagerie de coupe avec temps tardifs. L'imagerie de référence dans la surveillance d'une TVIM est l'uro-TDM couplé au scanner thoracique [166]. En cas de contre-indication à la réalisation de l'uro-TDM (patients avec une clairance de créatinine <45 mL/min, allergie aux produits de contraste iodés), l'uro-IRM représente une excellente alternative pour la surveillance [166]. Compte tenu des faibles niveaux de preuve, la TEP-TDM au 18 FDG n'est pas recommandée pour la surveillance ou en cas de récurrence.

En cas de préservation de l'urètre, il est recommandé de le surveiller annuellement par cytologie urinaire et fibroscopie. La surveillance doit être plus fréquente en cas de facteur de risque de récurrence : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS [166,167]. En cas de traitement conservateur, un suivi cystoscopique régulier est recommandé [166]. La fréquence du suivi doit être adaptée au stade initial de la maladie.

### **3. Rythme**

- **Après une cystectomie radicale :**

Après une cystectomie radicale, le suivi se fait par une :

- Une cytologie urinaire, une créatinémie et un ionogramme tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans.
- Une TDM TAP : tous les 3 à 12 mois pendant 2 ans.
- En cas de CIS associé : un lavage urétrale puis une cytologie tous les 6 à 12 mois.
- Et en cas de dérivations urinaires un dosage de la Vitamine B12 annuellement est requis.

➤ **Après cystectomie partielle :**

On adopte le même rythme et les mêmes modalités du suivi, en plus d'une cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans.

# PARTIE PRATIQUE

## **PATIENTS ET METHODES**

### **I. Cadre et période de l'étude :**

Notre travail est une étude rétrospective dont l'objectif principal est de résumer les données sur les bénéfices de la chimiothérapie systémique néoadjuvante avant cystectomie radicale pour le cancer de la vessie infiltrant le muscle.

Cette étude est menée au service d'oncologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, à propos de 18 patients ayant un cancer de vessie infiltrant, candidats à une cystectomie radicale durant la période s'étendant du 1<sup>er</sup> Janvier 2012 au 31 Décembre 2017

### **II. Sélection des patients :**

#### **1. Critères d'inclusion :**

- Tous les patients présentant une tumeur de vessie infiltrant le muscle, avec un état général conservé.
- Une fonction rénale dans les limites de la normale était une condition nécessaire pour inclure ces patients dans notre étude.

L'inclusion des patients dans l'étude émanait d'une décision collégiale après présentation des dossiers dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) organisée à l'échelle de notre structure.

#### **2. Critères d'exclusion :**

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

- Ont été exclus également les patients qui refusaient ce traitement bimodal ou ceux dont l'initiation de la chimiothérapie néoadjuvante laissait présager un retard à la cystectomie.
- Ont été exclus les patients dont le dossier manquait ou était largement incomplet.

### **III. Méthodes utilisées :**

#### **1. Recueil des données :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. Ces données ont été notées dans une fiche d'exploitation (voir annexe) préalablement établie. Elle a permis l'évaluation des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, et thérapeutiques du cancer de vessie infiltrant.

#### **2. Saisie et analyse des données**

Toutes les données recueillies ont été codées et saisies sur Excel (Microsoft Office 2016). L'analyse des données est réalisée par le logiciel SPSS. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes  $\pm$  écart type.

#### **3. Considérations éthiques :**

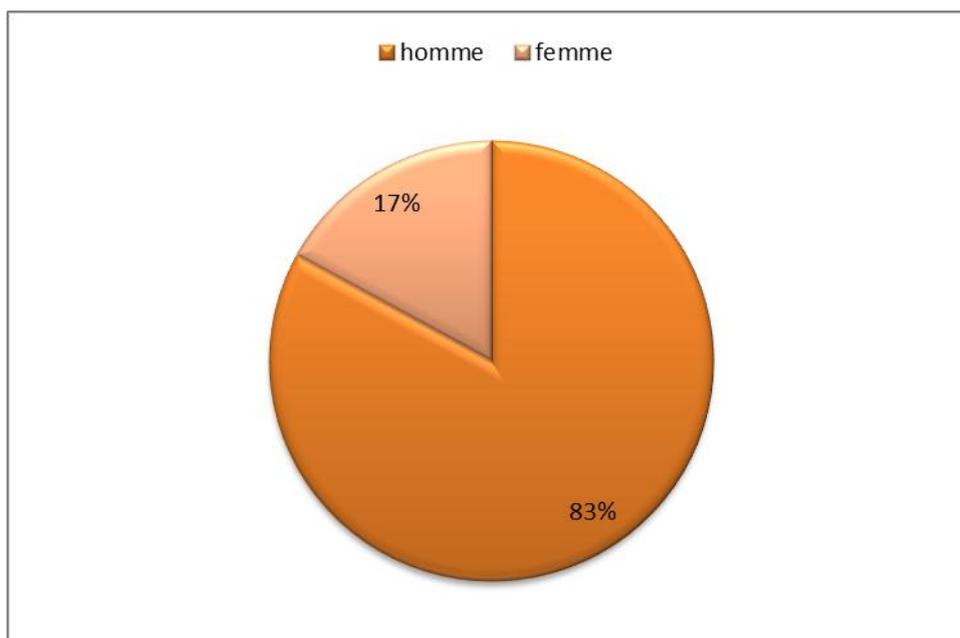
L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

# RESULTATS

## I. Aspects épidémiologiques

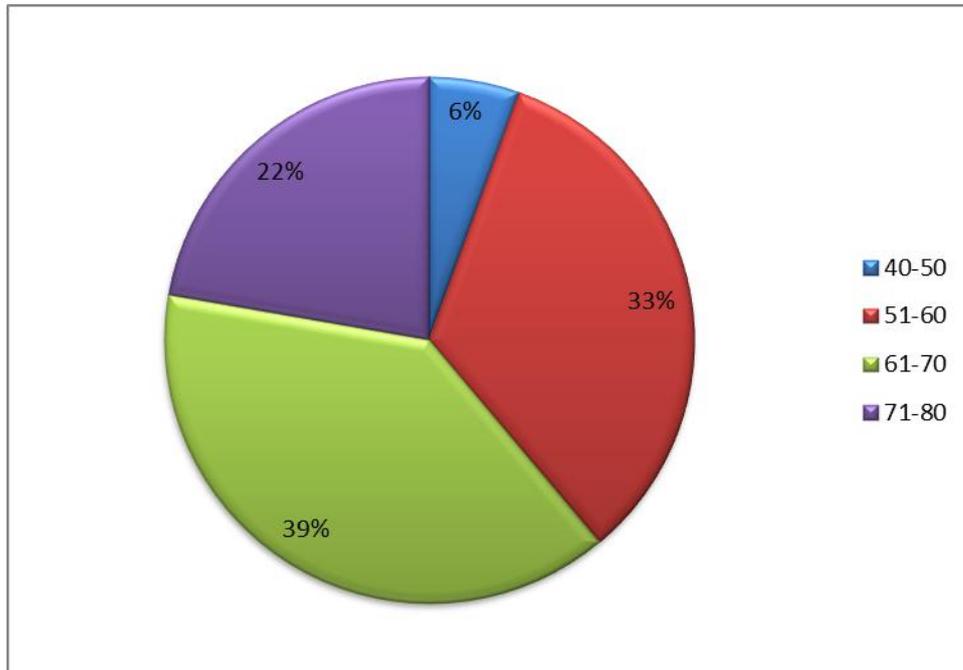
### 1. Répartition selon l'âge et le sexe

L'exploitation des résultats des 18 cas a retrouvé que 83% des patients étaient des hommes.



**Figure 49 : Répartition des patients selon le sexe**

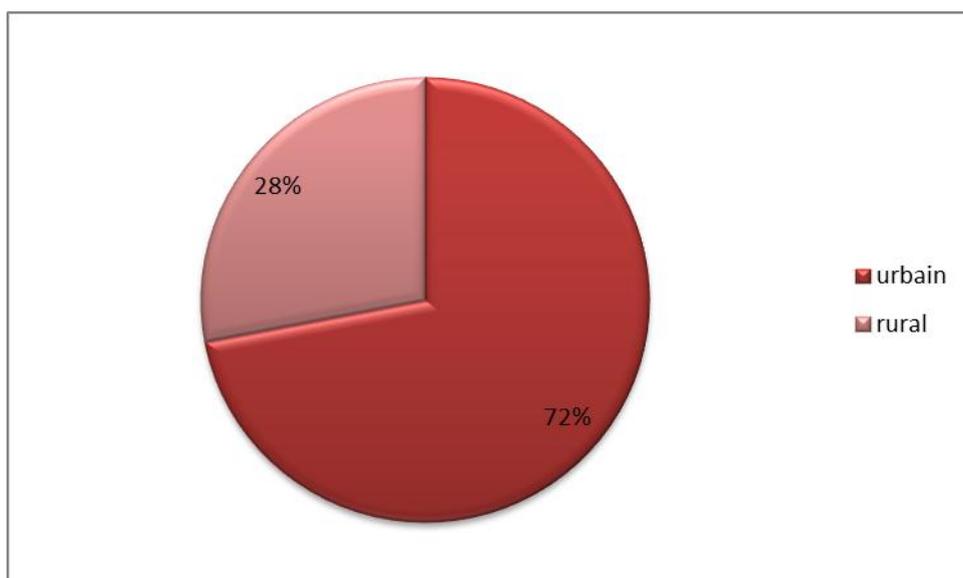
L'âge moyen était de 63.5 ans avec des extrêmes de 50 à 80 ans. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de 61 et 70 ans, soit 39% des cas.



**Figure 50 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

## **2. Répartition des patients selon l'origine géographique**

L'origine géographique a été notée chez nos patients avec une nette prédominance du cancer de vessie dans le secteur urbain (72%).



**Figure 51 : Répartition des patients selon l'origine géographique**

### **3. Les facteurs de risques**

#### ➤ **Tabagisme**

La notion de tabagisme actif a été retrouvée chez 15 patients soit 83% des cas, qui étaient tous de sexe masculin. La durée moyenne du tabagisme chez nos patients était de 26.4 ans, avec un nombre de paquet année moyen de 20,7 PA (extrême 10 à 40 PA).

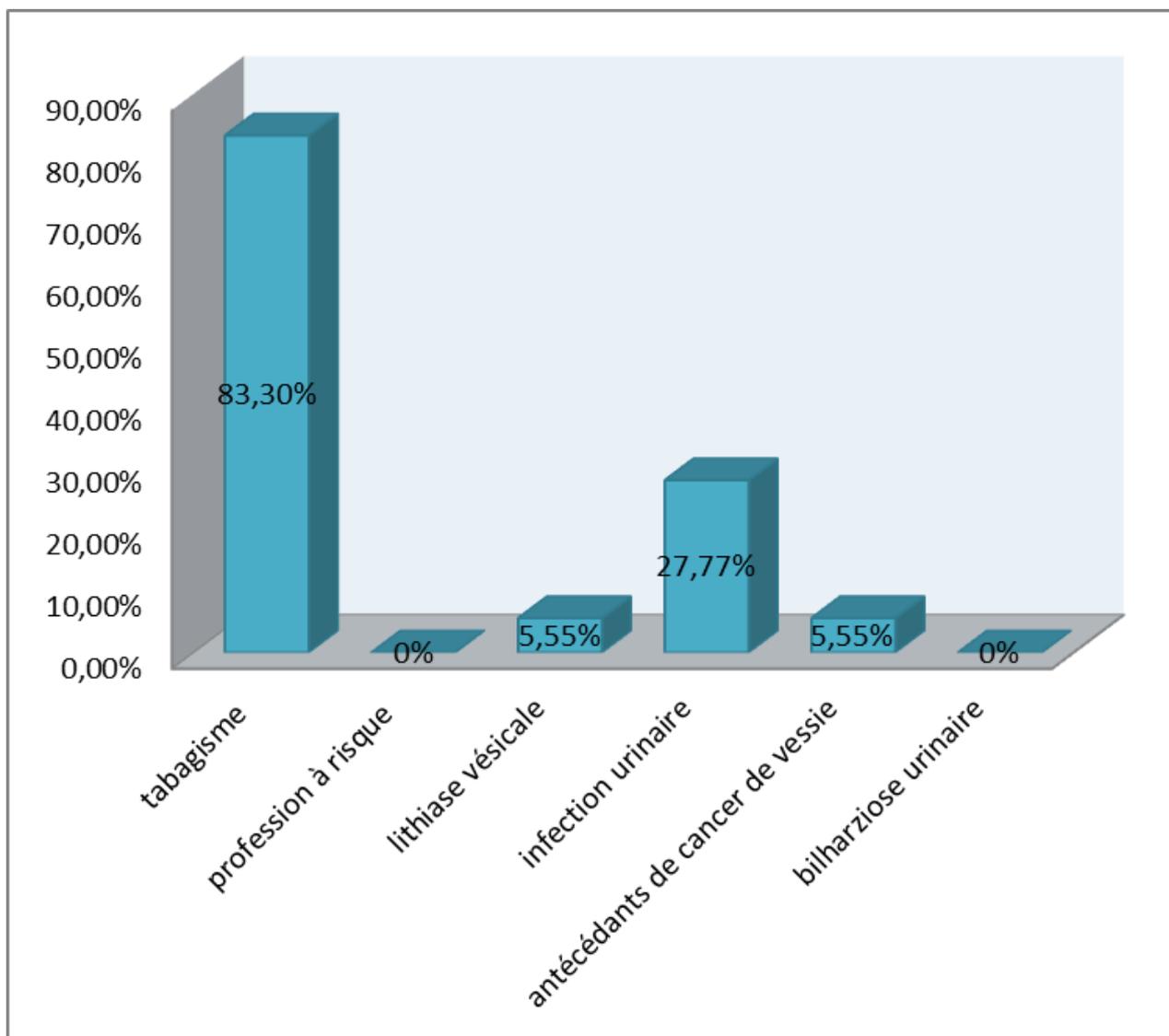
La notion de tabagisme passif a été notée chez 01 cas qui était de sexe féminin (5.5%)

#### ➤ **Exposition professionnel**

La profession à risque n'a pas été retrouvée chez aucun des patients de notre étude

#### ➤ **Autres facteurs de risque**

D'autres antécédents étaient soulevés chez certains patients notamment la présence de lithiase vésicale chez 01 cas (5.5%), l'infection urinaire chronique a été retrouvée chez 05 cas (27%), et 01 cas d'antécédent de tumeur de vessie (5.5%). Aucun cas de bilharziose urinaire n'a été noté.



**Figure 52 : les différents facteurs de risque représentés dans notre série**

## **II. Etude clinique**

### **1. Signes fonctionnels**

Le maître symptôme révélateur était l'hématurie macroscopique caillotante retrouvé chez 17 patients (soit 94%), et cette hématurie n'était isolée que dans 03 cas (8%).

Les signes irritatifs vésicaux étaient présents dans 72% des cas, ils étaient isolés et révélateurs dans seulement 11% des cas.

### **2. Signes physiques**

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

- L'examen général,
- l'examen des fosses lombaires et de l'hypogastre,
- les touchers pelviens.

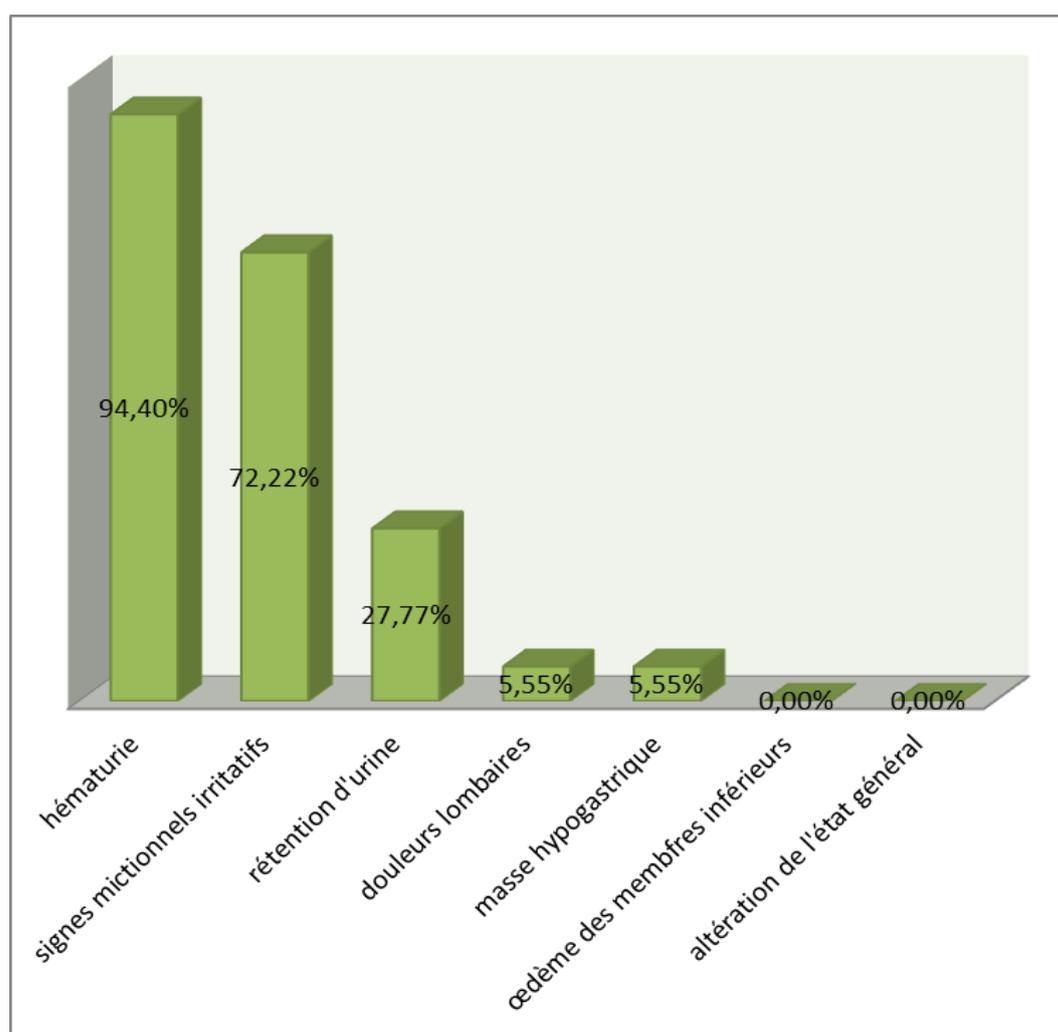
L'examen général était sans particularités.

Les données du toucher rectal ont été précisées chez 11 patients, dont tous présentaient une base vésicale souple.

Le reste de l'examen a recherché une douleur ou masse abdomino-pelvienne, des adénopathies périphériques, ou une hépatomégalie, 1 seul cas a présenté des douleurs pelviennes.

**Tableau 5 : les signes cliniques dans notre série**

Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Hématurie	17	94.4%
Signes mictionnels irritatifs	13	72.2%
Rétention d'urine	05	27.7
Douleurs lombaires	01	5.55%
Masse hypogastrique	01	5.55%
Œdème des membres inférieurs	0	0%
Altération d'état général	0	0%



**Figure 53 : signes cliniques présents dans notre série**

### **III. Les examens paracliniques**

#### **1. Examens biologiques**

Une anémie a été retrouvée chez 11 patients, soit 61%.

L'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé chez tous les patients, il a montré une hématurie microscopique chez la totalité des patients, et une leucocyturie sans bactériurie chez 03 patients, soit 16.6%.

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée et de créatinine n'a révélé aucun cas d'insuffisance rénale.

La cytologie urinaire n'a pas été faite chez nos patients.

#### **2. Echographie**

L'échographie vésico-rénale initiale a été faite chez tous nos patients (100%). Elle a visualisée la tumeur de vessie sous forme d'une formation tumorale dans les 17 cas (94.5%), elle était associée à une urétérohydronéphrose (UHN) chez 07 patients (soit 38%), bilatérale chez 05 patients (soit 27%) et unilatérale chez 02 patients (soit 11%).

L'échographie était normale chez 01 seul cas (5.5%)

#### **3. Uroscanner**

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

Les résultats avaient objectivé un retentissement sur le haut appareil dans 38% des cas sous forme d'urétérohydronéphrose unilatérale (11.1%) ou bilatérale (27.8%), et une infiltration macroscopique de la graisse péri vésicale chez 3 patients soit 16.6% des cas.

#### 4. Cystoscopie associée à la RTUV

L'examen endoscopique avec résection transurétrale d'emblée est l'examen clé du diagnostic de tumeur de vessie. Cet examen a été réalisé en absence de toute infection urinaire, en dehors des épisodes d'hématurie et en s'assurant de l'absence de trouble de l'hémostase. Elle s'est faite de façon méthodique en commençant par l'inspection de l'urètre, le col, le trigone puis les méats urétéraux et enfin les différentes faces de la vessie.

Elle nous avait permis d'apprécier les caractères macroscopiques : aspect, localisation et taille.

La cystoscopie a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur et sa base d'implantation, la taille, le nombre, la localisation, l'infiltration, et aussi de faire des résections.

Tous nos patients ont bénéficié d'une cystoscopie avec résection. La RTUV était complète chez 03 patients (soit 16.7%), et incomplète chez 13 patients (soit 83.3%).

Les résultats étaient comme suit :

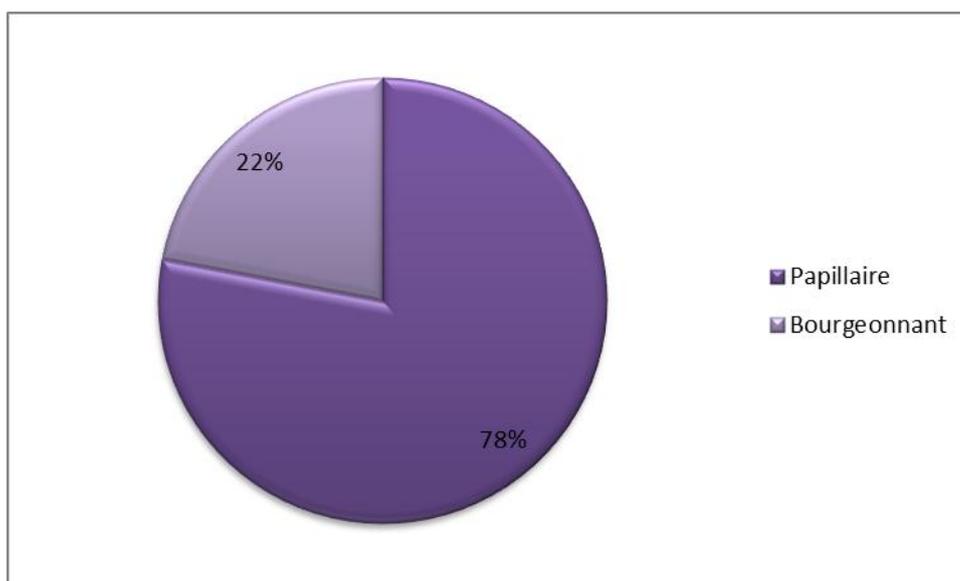
##### a. **Aspect macroscopique :**

Toutes les tumeurs visualisées avaient un aspect endoscopique d'allure infiltrant ; végétations coalescentes avec une large base d'implantation.

Chez nos patients la cystoscopie a permis de différencier les tumeurs bourgeonnantes des tumeurs papillaires.

**Tableau 6 : aspect macroscopique des TVIM de notre série**

Aspect macroscopique	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Papillaire	14	78%
Bourgeonnant	4	22%



**Figure 54 : Répartition des aspects macroscopiques des TVIM de notre série**

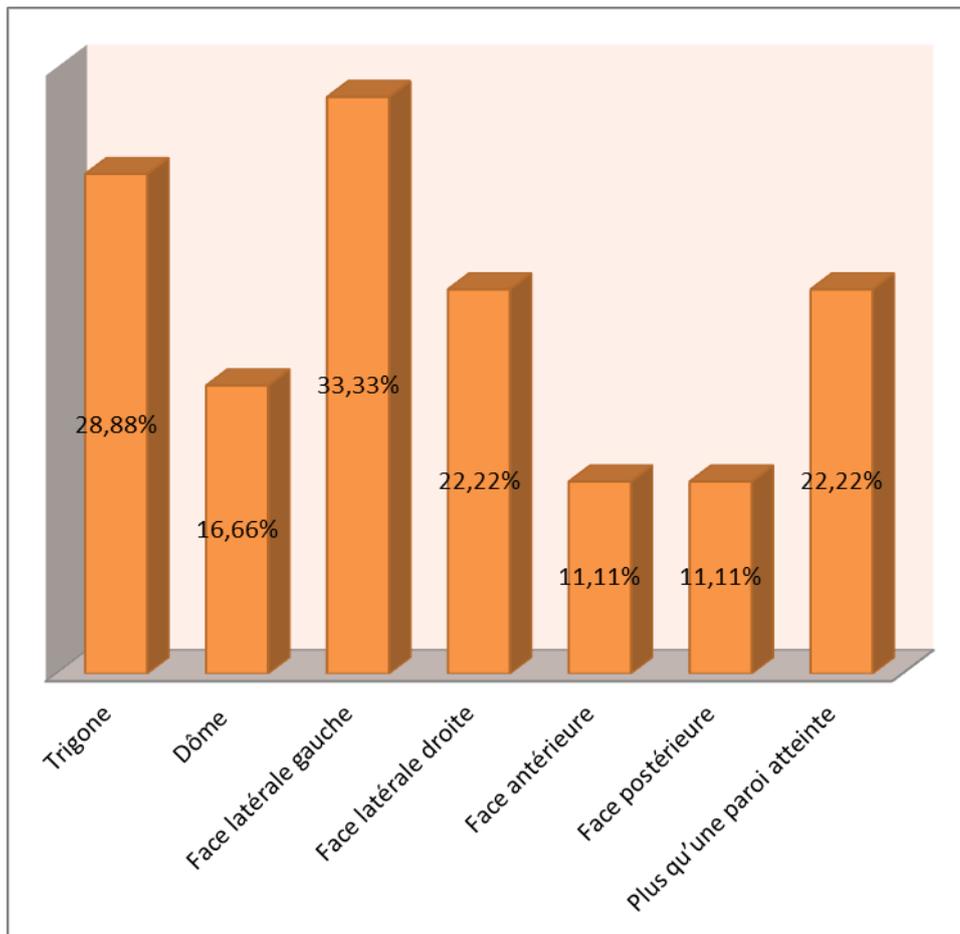
**b. Siège de la ou les tumeurs :**

La localisation la plus fréquente était au niveau de la paroi latérale gauche avec 6 cas (33.33%)

Les autres localisations sont représentées sur le tableau suivant :

**Tableau 7 : Répartition des localisations des TVIM**

localisation	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Trigone	5	28.88%
Dôme	3	16.66%
Face latérale gauche	6	33.33%
Face latérale droite	4	22.22%
Face antérieure	2	11.11%
Face postérieure	2	11.11%
Plus qu'une paroi atteinte	4	22.22%



**Figure 55 : Répartition des sièges des TVIM de notre série**

**c. Nombre :**

- Les tumeurs uniques ont été retrouvées dans 11 cas soit 61.11%
- Les tumeurs multiples ont été retrouvées dans 7 cas soit 38.88%

## **IV. Etude anatomopathologique**

L'examen anatomopathologique des copeaux de résection endoscopique nous a permis de diagnostiquer le type histologique, le stade tumoral, et le grade cellulaire :

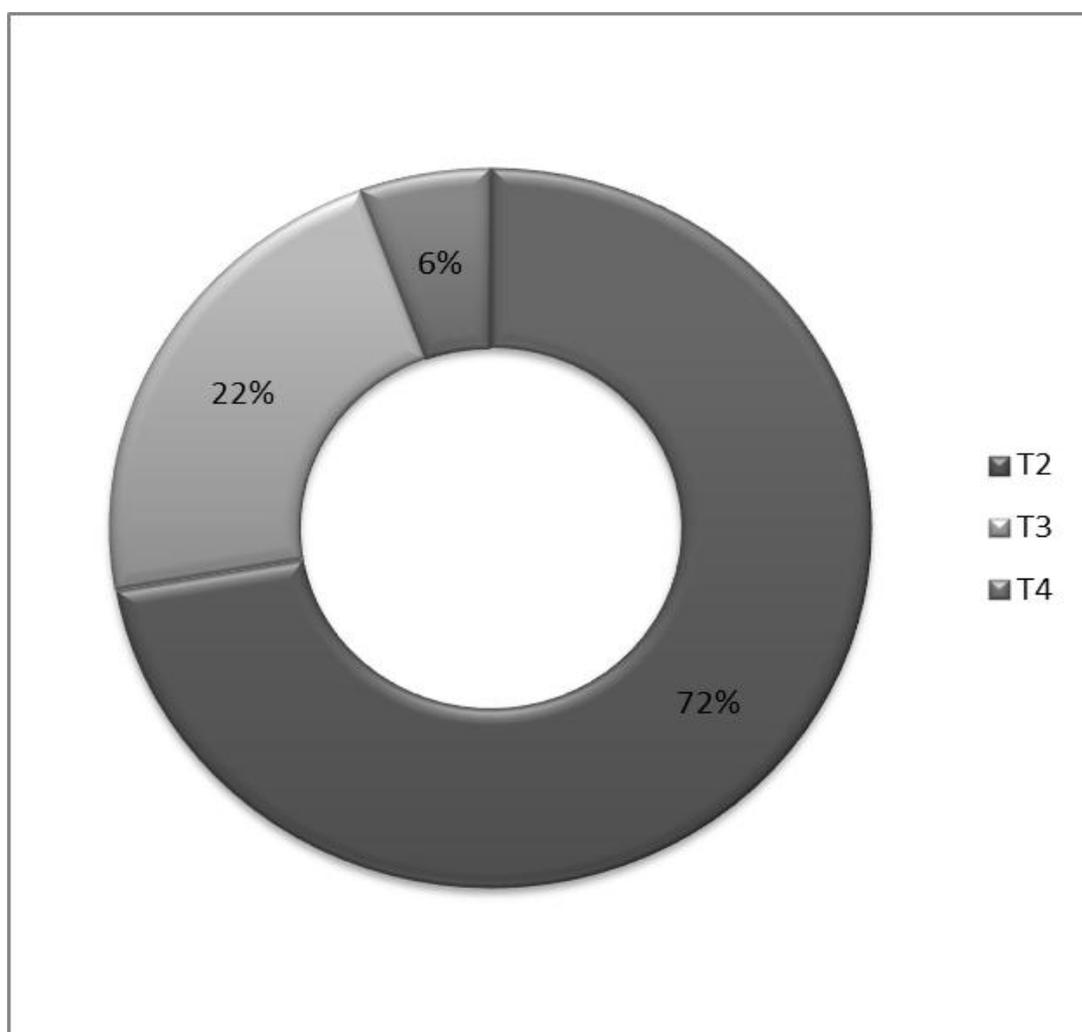
### **1. Type histologique**

100% des tumeurs de notre série étaient de type carcinome urothélial.

## 2. Stade tumoral

Dans notre série, on étudie les tumeurs infiltrantes qui représentent absolument 100% des cas, avec :

- 13 patients (soit 72.22%) avaient un stade tumoral T2
- 4 patients (soit 22.22%) avaient un stade tumoral T3,
- Un seul patient qui présentait un stade avancé T4 (soit 5.55%).



**Figure 56 : Répartition des stades des T de notre série**

Un carcinome in situ (CIS) concomitant a été retrouvé chez 2 patients soit 11.1%, et l'infiltration lymphovasculaire était mentionnée chez 8 patients avec un pourcentage de positivité de 28% sur le nombre total des cas (5 patients)

**Tableau 8 : facteurs anatomopathologiques de gravité dans notre étude**

	Nombre	pourcentage	Non précisé dans dossier
CIS	2	11.1%	4
Infiltration lymphovasculaire	5	28%	10

### **3. Grade cellulaire**

La différentiation cytologique selon la classification de l'OMS 2004 a été retrouvée sur les comptes rendus, dont tous nos patients avaient des tumeurs de vessie de haut grade (100%).

## **V. Bilan d'extension**

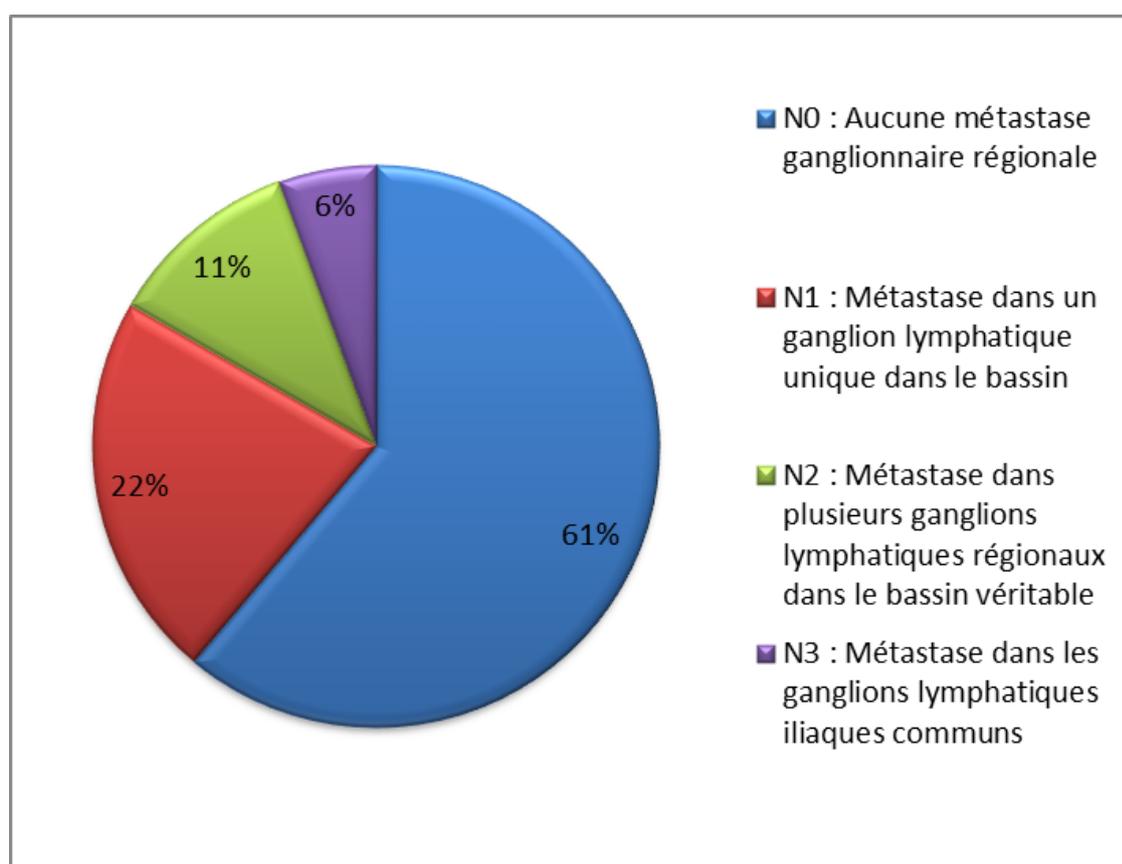
Le bilan d'extension est basé sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne qui était systématiquement demandé chez tous les patients.

Il a montré une urétérohydronéphrose chez 7 patients soit (39%).

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 7 patients, elle est détaillée au niveau du tableau ci-dessous :

**Tableau 9 : Répartition des métastases ganglionnaires dans notre série**

	Nombre de patients	pourcentage
N0 : Aucune métastase ganglionnaire régionale	11	61.11%
N1 : Métastase dans un ganglion lymphatique unique dans le bassin	4	22.22%
N2 : Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux dans le bassin véritable	2	11.11%
N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques iliaques communs	1	5.55%



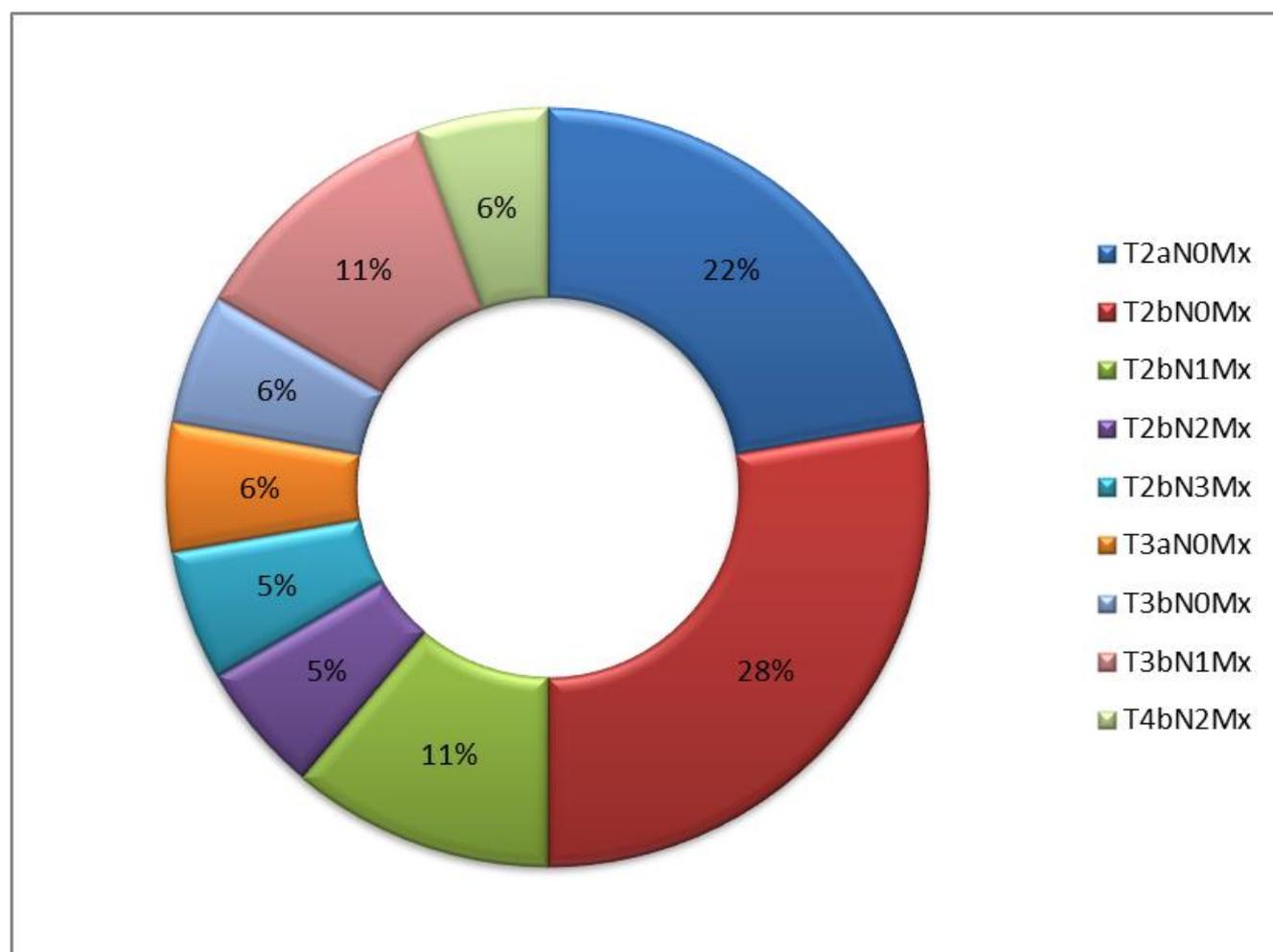
**Figure 57 : extension ganglionnaire dans notre série**

La TDM thoraco-abdominale n'a pas retrouvé des lésions secondaires à distance.

Aucune scintigraphie osseuse n'a été demandée pour les sujets de notre série.

**Tableau 10 : classifications des TVIM de notre série**

Stade	Nombre de patients	Pourcentage de patients
T2aN0Mx	4	22.22%
T2bN0Mx	5	27.77%
T2bN1Mx	2	11.11%
T2bN2Mx	1	5.55%
T2bN3Mx	1	5.55%
T3aN0Mx	1	5.55%
T3bN0Mx	1	5.55%
T3bN1Mx	2	11.11%
T4bN2Mx	1	5.55%



**Figure 58 : classifications des TVIM de notre série**

## VI. Prise en charge thérapeutique

### 1. Chimiothérapie néoadjuvante

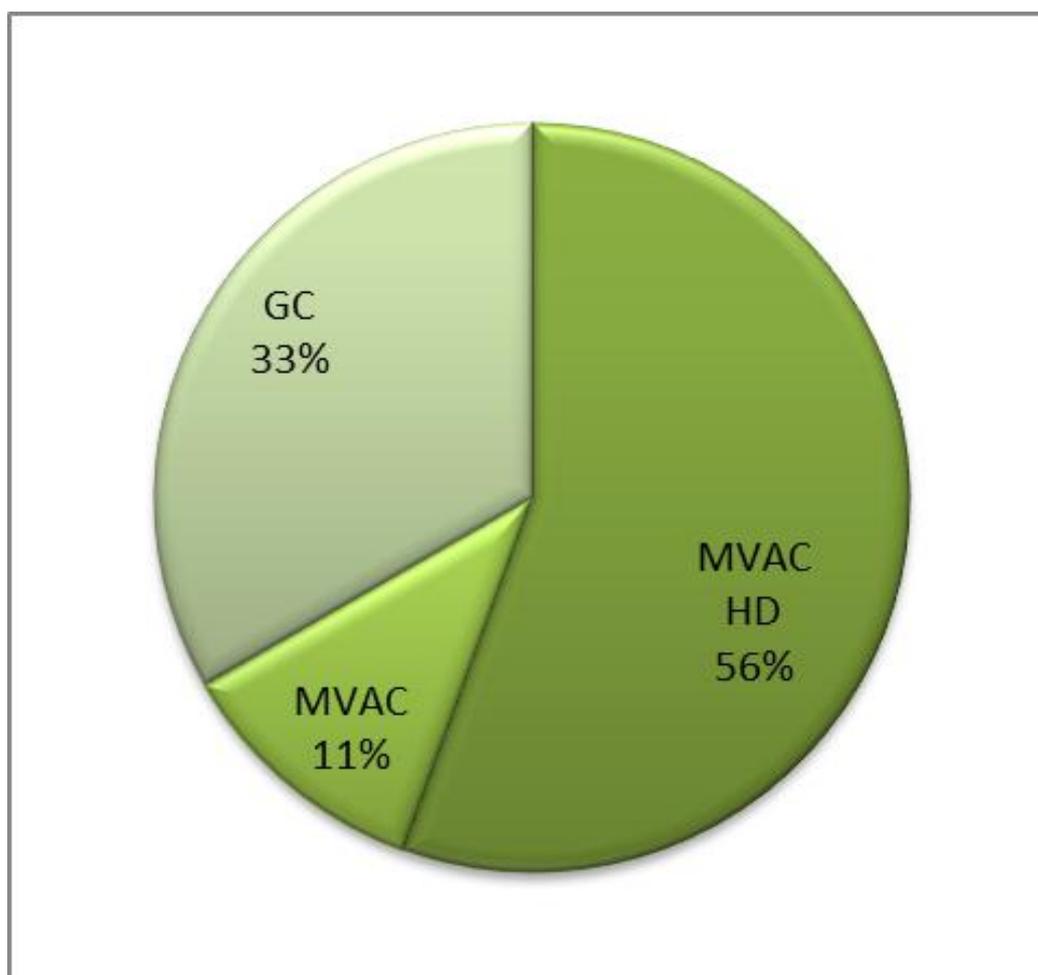
#### a. Protocole

- 10 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'une association de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine (Adriamycine) et cisplatine (M-VAC) à haute dose (HD) associée aux facteurs de croissance,
- 2 patients ont bénéficié du MVAC standard,
- 6 patients avaient reçu le protocole Gemcitabine-Cisplatine

Les patients recevaient en plus une hydratation de 3 litres à J1 et un traitement antiémétique.

**Tableau 11: protocoles administrés en chimiothérapie néoadjuvante dans notre série**

Protocole de chimiothérapie	Nombre de patients	pourcentage
MVAC HD	10	55.55%
MVAC	2	11.11%
GC	6	33.33%



**Figure 59 : protocoles de chimiothérapie administrés chez les patients de notre série**

**b. Nombre de cures**

Le nombre moyen des différents protocoles de chimiothérapie néoadjuvante était comme suit :

**Tableau 12 : nombre de cures de chimiothérapie de chaque protocole utilisé dans notre série**

Protocole de chimiothérapie néoadjuvante	Nombre moyen de cures
MVAC HD	5
MVAC	3
GC	3

### c. Toxicité

Un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie a été réalisé pour évaluer les effets indésirables. Les plus importants sont cités ci-dessous ;

La toxicité hématologique était la plus fréquente, notamment la neutropénie a été observée chez 11 patients soit 61.1 %, l'anémie chez 8 patients soit 44.5%, et la thrombopénie chez 6 patients soit 33.3%.

Les toxicités non hématologiques comprenant :

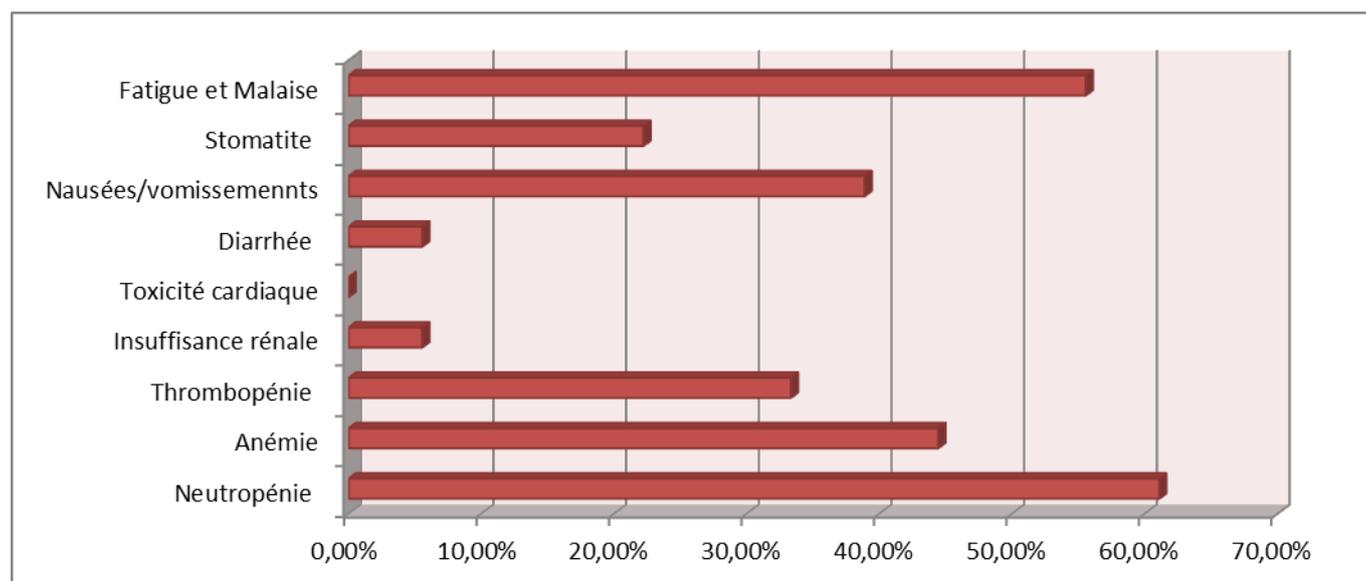
- La diarrhée a été observée chez un seul patient.
- Les nausées et vomissement chez 7 patients.
- La stomatite chez 4 patients.
- Fatigue et malaise chez 10 patients.

Cependant aucune toxicité spécifique cardiaque n'a été retrouvée.

La chimiothérapie néoadjuvante a pas été interrompue pour une seule patiente en raison d'une toxicité rénale et un bilan hématologique, hépatique et ionique perturbé.

**Tableau13 : toxicité induite par la chimiothérapie néoadjuvante**

	Nombre de cas	Pourcentage
Neutropénie	11	61.1%
Anémie	8	44.5%
Thrombopénie	6	33.3%
Insuffisance rénale	1	5.5%
Toxicité cardiaque	0	0%
Diarrhée	1	5.5%
Nausées/vomissements	7	38.9%
Stomatite	4	22.2%
Fatigue et Malaise	10	55.5%



**Figure 60 : toxicité induite par la chimiothérapie dans notre étude**

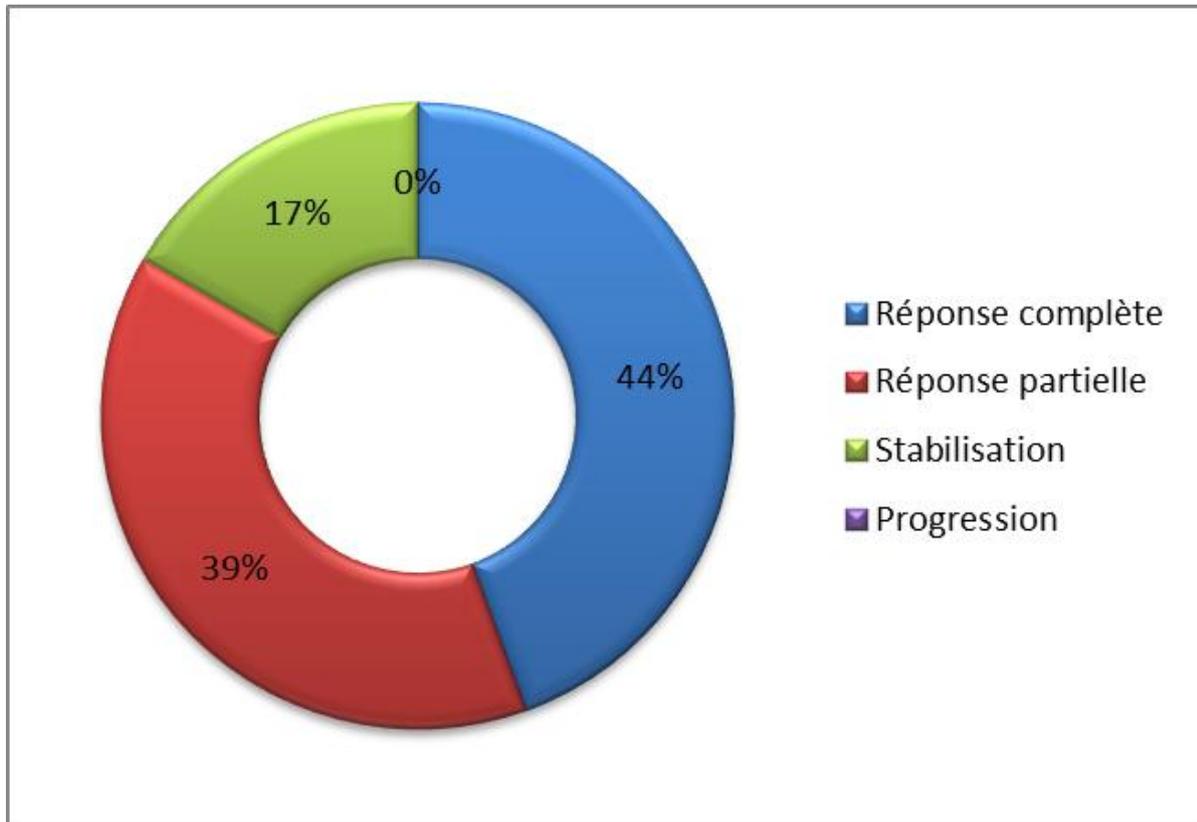
#### d. Réponse radiologique

Une TDM TAP a été réalisée après la dernière cure de chimiothérapie afin d'éliminer une éventuelle progression locale ou à distance, avant de proposer le patient à la chirurgie

Les résultats de la TDM de contrôle étaient comme suit selon les critères de RECIST (voir annexe)

**Tableau 14 : réponse radiologique après chimiothérapie néoadjuvante**

Réponse radiologique	Nombre de patients	pourcentage
Réponse complète	8	44.44%%
Réponse partielle	7	38.88%
Stabilisation	3	16.66%
Progression	0	0%



**Figure 61 : réponse radiologique après chimiothérapie néoadjuvante**

## **2. Traitement chirurgical**

### **a. Cystectomie radicale**

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une cystectomie radicale totale avec un curage ganglionnaire ilio-obturateur, hypogastrique et iliaque externe bilatéral.

Le délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante chez nos patients étaient entre 16 et 39 jours, avec une moyenne de 22 jours.

### **b. Dérivations urinaires**

La chirurgie radicale a été complétée par un geste de dérivation urinaire :

- l'urétérostomie cutanée transiléale (Bricker) a été réalisée chez 4 patients soit 22.22%.

- l'entérocystoplastie de remplacement a été réalisée chez 14 patients soit 77.77%.
- l'urétérostomie cutanée bilatérale n'a été réalisée chez aucun patient de notre série.

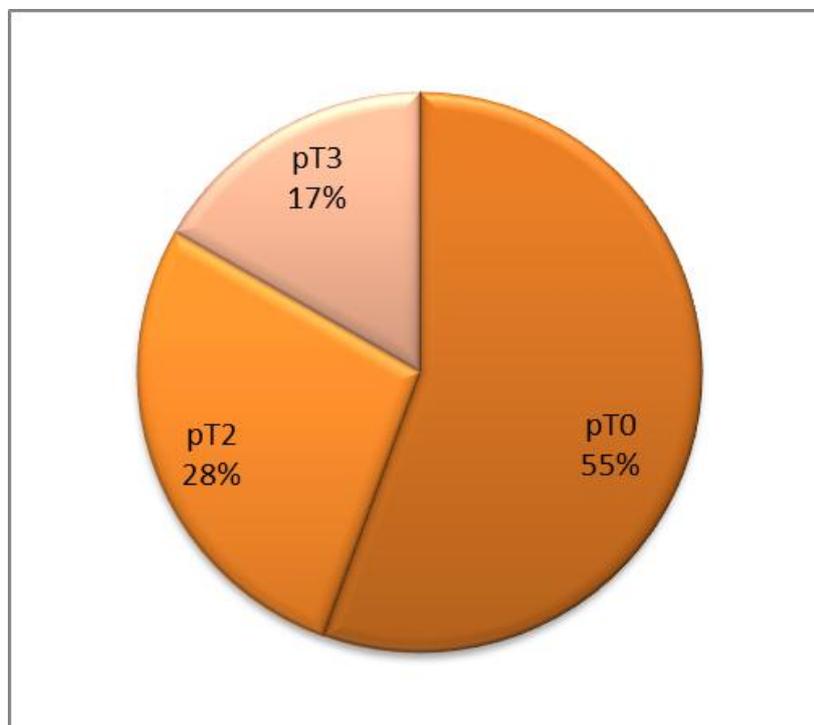
### **3. Radiothérapie**

La radiothérapie n'a pas été pratiquée chez les patients de notre série.

### **4. Etude anatomopathologique de la pièce**

L'analyse des pièces opératoires de cystectomie radicale a précisé le stade tumoral en réponse à la chimiothérapie dont :

- Le stade pT0 a été retrouvé chez 10 patients, soit 55.55% des cas.
- Le stade pT2 a été retrouvé chez 5 patients, soit 27.77% des cas.
- Le stade pT3 a été retrouvé chez 3 patients, soit 16.66% des cas.



**Figure 62 : Stadification anatomopathologique des pièces post-opératoires de cystectomie (pT)**

## 5. Evolution

L'évolution a été marquée par :

- 17 patients, soit 94.44% des cas sont toujours vivants.
- Un seul patient (5.55%) a été perdu de vue.
- 2 patients (11.11%) ont présenté des récives métastatiques à distance

# DISCUSSION

## I. Introduction

Le traitement standard pour les patients atteints de tumeur infiltrant le muscle est la cystectomie radicale. Cependant, la cystectomie radicale n'offre qu'une survie à cinq ans chez environ 50% des patients [168].

Pour améliorer ces résultats, la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) est utilisée depuis les années 1980 [169,170].

Actuellement, les recherches scientifiques ont recours à la chimiothérapie néoadjuvante pour viser à éliminer la maladie micrométastatique qui peut déjà être présente au diagnostic initial. Ces micrométastases, en principe, plus sensibles à la chimiothérapie et, en outre, les patients sont plus susceptibles de tolérer la chimiothérapie dans le cadre opératoire par rapport au traitement au moment de la rechute systémique.

La chimiothérapie néoadjuvante est un traitement médical systémique, décidé de principe pour une tumeur opérable avant la chirurgie définitive prévue aux patients atteints d'un carcinome urothélial de la vessie infiltrant le muscle.

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

- Eradiquer les micro-métastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie;
- Réduire la taille de la tumeur et éventuellement permettre de conserver l'organe (si obtention d'un pT0);
- Prolonger la survie et diminuer la mortalité spécifique.
- Tester in vivo la chimiosensibilité de la tumeur [171].

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

Le risque est d'être délétère en cas de non-réponse (30% des patients évoluent sous chimiothérapie) par un retard à la prise en charge chirurgicale, majoré s'il existe un délai de plus de 12 semaines entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale [172] ou si la toxicité est trop marquée. Bien que des études publiées sur l'effet négatif de la cystectomie retardée n'incluent que des patients chimio-naïfs. Il n'y a aucun essai indiquant que la chirurgie retardée, due à CTN, a un impact négatif sur la survie.

## **II. Principaux résultats de l'historique de la chimiothérapie néoadjuvante**

Dans la littérature, deux études randomisées de grand intérêt ont mis en évidence l'impact d'une chimiothérapie néoadjuvante sur la survie:

- **The Medical Research Council and European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC/EORTC) en 1999 [173]** a mené une étude avec 976 patients de 106 institutions dans 20 pays, présentant des stades T2 grade 3, T3, T4a, N0-NX et Mo.

Ainsi, 491 patients ont été randomisés dans le bras CTN (trois cycles de protocole CMV), et 485 dans le bras sans CTN avant le traitement local définitif (cystectomie totale, radiothérapie externe ou radiothérapie péri opératoire suivie d'une cystectomie, selon les pratiques institutionnelles). Un total de 484 patients a eu une cystectomie.

Dans le rapport initial, la CTN a été associée à un taux de réponse complète plus important au niveau de la tumeur primitive (32,5% vs 12,3 %) et à une réduction de 15% du risque de décès, se traduisant par une différence absolue de 5,5% (55,5% vs 50%,  $p= 0,075$ ) pour la survie à trois ans.

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

L'hypothèse initiale d'une différence de 10% sur la survie spécifique n'a donc pas été démontrée, il aurait fallu inclure 3500 patients pour valider l'hypothèse d'une différence significative de 5%.

Le nombre de décès observé (5 % au total lié au traitement dont 1% lié à la chimiothérapie) peut être un facteur confondant pour la positivité des résultats.

Une mise à jour ultérieure des données a confirmé que le bénéfice de la CTN était maintenu, avec respectivement à cinq et huit ans, un taux de survie de 50% vs 44% et 43% vs 37%. Le bénéfice relatif en termes de mortalité était de 16% ( $p = 0,037$ ) et de 18 % en termes de mortalité sans rechute ( $p = 0,008$ ).

- **l'essai du Southwest Oncology Group (SWOG 8710) En 2003 [174]**, dont l'objectif principal était de comparer la survie des patients traités par cystectomie seule avec la survie chez les patients traités par M-VAC suivie d'une cystectomie dans un essai de phase 3 randomisé.

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

L'essai a comparé l'effet de trois cycles de M-VAC en néoadjuvant préalable à une cystectomie, versus une cystectomie seule. L'inclusion de 317 patients a été réalisée sur 11 ans dans 126 sites.

Grossman et al ont rapporté un médiane de survie de 77 mois avec la CTN, et ce malgré que la cystectomie était faite en moyenne à j115 (écart allant de 11 à 169 jours), comparativement à 46 mois chez les patients ayant eu une cystectomie seule.

Avec un suivi médian de 8,7 ans, le risque de décès était réduit de 33%. À cinq ans, 57% des patients du groupe thérapeutique combiné étaient vivants, comparativement à 43% de ceux du groupe cystectomie.

Dans le groupe M-VAC qui ont subi une cystectomie, 38% des échantillons chirurgicaux étaient pathologiquement dépourvus de cancer (pT0) au moment de la chirurgie. Ce groupe comprenait 50% des patients qui avaient initialement une maladie en phase T2 et 30% des patients qui avaient initialement une maladie en phase T3 ou T4a. Par contre, 15% des patients du groupe cystectomie étaient pathologiquement indemnes de cancer lors d'une cystectomie. À cinq ans, 85% des patients avec un échantillon chirurgical pT0 étaient vivants.

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

- **La grande méta-analyse de 2605 patients de 11 essais randomisés a été publiée en 2004 par l'équipe de Winkler [175]:** La chimiothérapie combinée néoadjuvante à base de platine a été associée à une meilleure survie globale, ce qui équivaut à une diminution relative de 13% du risque de décès et un bénéfice de survie globale absolue de 6,5% (de 50% à 56,5%). L'avantage de survie n'a pas été statistiquement significatif lorsque les essais utilisant le cisplatine seul agent ont été inclus.

Des réponses pathologiques complètes (pT0) sont survenues chez 17,8% des patients recevant du cisplatine en monothérapie dans un essai [176].

Des réponses pathologiques complètes ont été observées chez 14% à 38,1% des patients recevant une chimiothérapie associant du cisplatine dans 7 essais contre 0% à 12,3% n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

Une «réponse majeure» pathologique (pT0, pTis, pTa ou pT1) est survenue chez 33,9% des patients recevant du cisplatine en monothérapie et chez 43,1% des patients recevant du M-VAC.

La mortalité due à la chimiothérapie de combinaison était de 1,1%.

En conclusion, cette méta-analyse indique que la chimiothérapie administrée avant la thérapie locale pour le cancer de vessie infiltrant offre un bénéfice de survie global modeste, principalement en raison d'une diminution des métastases à distance. Ainsi que la chimiothérapie combinée était la plus bénéfique, pouvait être administrée en toute sécurité dans les essais cliniques et n'entraînait pas d'effets indésirables attribuables au retard du traitement local. Une réponse pathologique majeure à la chimiothérapie néoadjuvante est survenue chez 30 à 40% des patients et était associée à une amélioration de la survie.

- **Une méta-analyse, publiée en 2005 [177],** a évalué les données individuelles de 3005 patients inscrits dans 11 essais contrôlés prospectifs comparant la chimiothérapie néoadjuvante plus le traitement local avec le traitement local seul. L'analyse a révélé un bénéfice significatif de survie associé à la chimiothérapie combinée à base de platine. Ceci équivaut à une amélioration absolue de 5% de la survie à 5 ans. Il y avait également un avantage significatif de survie sans maladie associé à la chimiothérapie de combinaison à base de platine, équivalent à une amélioration absolue de 9% à 5 ans.

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

Cette méta-analyse fournit la meilleure preuve disponible sur laquelle fonder les décisions de traitement chez les patients atteints d'un cancer infiltrant de la vessie. La chimiothérapie combinée à base de platine continue de présenter un bénéfice clair et modeste pour la survie et la survie sans maladie.

La chimiothérapie à base de platine néoadjuvant reste donc le traitement contre lequel doivent être jugés tous les nouveaux traitements du cancer invasif de la vessie.

Malgré ces résultats, la chimiothérapie néoadjuvante a rencontré une résistance dans les communautés médicales du monde entier [178], principalement en raison des inquiétudes liées au retard décevant de la chirurgie chez les patients non répondeurs, la toxicité et l'incapacité à prédire les chances de réponse.

**Tableau 15 : Séries randomisées de Phase III comparant Chimiothérapie néoadjuvante plus traitement radical versus traitement radical seul**

Séries	Traitement néoadjuvant	Traitement standard	Nombre de patients	Survie globale	Recul moyen
Nordic I, (1996) [108]	Cisplatine/ Doxorubine+ Cystectomie	cystectomie	311	59 % vs 51%	60 mois
Bassi, GUONE, (1998) [109]	M-VAC/ cystectomie	cystectomie	206	55 % vs 54%	60 mois
EORTC/MRC (1999) [101]	CMV+ cystectomie	cystectomie	976	55 % vs 50%	44,4 mois vs 37,5 mois
Nordic II, (2002) [110]	Cisplatine/ Méthotrexate+ cystectomie	cystectomie	309	51 % vs 42%	63 mois
SWOG8710 Intergroup (2003) [103]	M-VAC/ cystectomie	cystectomie	317	44.5 % vs 39%	77 mois vs 46mois

Le taux de réponse complète pathologique dans l'échantillon de cystectomie (pT0) était de 38% chez les patients traités par M-VAC dans l'essai SWOG.

De même, le taux de pT0 dans l'essai EORTC / MRC était de 33% pour les patients qui avaient une chimiothérapie et une chirurgie contre le CMV, contre 12% pour ceux qui avaient un RTUV et une cystectomie sans chimiothérapie.

Plusieurs autres études non randomisées, à un seul bras, ont été publiées dans la littérature concernant des tumeurs T2-T4a, la plupart accessibles à un traitement radical. En dehors de l'étude de Sternberg en 1999, les résultats de la chimiothérapie néoadjuvante ont été jugés sur l'examen anatomo-pathologique de la pièce de cystectomie.

Le pourcentage moyen de réponse complète, c'est-à-dire sans tumeur (pT0) sur la pièce de cystectomie, a été de 27,1 % (compris entre 9% et 42%).

Dans notre série la réponse complète sans tumeur pT0 a été de 44.44%.

Malgré que ce chiffre ne soit pas inclus dans l'intervalle précédent, nos résultats rejoignent les résultats de la littérature, et ils ont montré la faisabilité et la tolérance acceptable de la chimiothérapie néoadjuvante.

**Tableau 16 : Etudes non randomisées de chimiothérapie néo-adjuvante des cancers infiltrants de la vessie**

Auteurs	Traitement	Stade T	Nombre de patients	RC %*
Logothetis, 1985 [112]	CISCA+ Cystectomie	T4a	17	42%*
Budowski, 1987 [113]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	10	20 %*
Sen, 1987 [114]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	16	31%*
Scher, 1988 [115]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	50	33 %*
Simon, 1990 [116]	M-VAC + Cystectomie	T3	25	28%*
Miller, 1990 [117]	M-VAC + Cystectomie	T3-T4a	9	22%*
Farah, 1991 [118]	M-VAC + Cystectomie ou RTE	T2-T4a	25	32 %*
Scattoni, 1996 [119]	MVC + cystectomie	T2-T4a	75	9%*
Sternberg, 1999[111]	M-VAC + chirurgie	T2-T4a	87	51%
Notre série	M-VAC HD /GC + Cystectomie	T2-T4a	18	44.44%*

\*Réponse complète sur pièces de cystectomie.

### **III. Les différents schémas de chimiothérapie néoadjuvante**

➤ Seule la chimiothérapie par association de cisplatine avec au moins un agent chimio thérapeutique supplémentaire a entraîné un bénéfice thérapeutique significatif [179,175]; selon les études, les régimes testés étaient :

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

➤ Depuis plus de 15 ans, le protocole MVAC :(méthotrexate, vinblastine,doxorubicine et cisplatine) est le standard thérapeutique pour les TVIM en état avancé ou en 1ère ligne métastatique [108]

Les résultats de l'étude princeps du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont rapporté des taux de réponse objective de 50 à 70% dont 15 %à 25% de réponse complète. [181]

Dans un essai randomisé de phase III, Pfister a démontré la supériorité de ce protocole contre le cisplatine seul. [182]

Bien que ce protocole est efficace, mais il est très toxique, car il est à l'origine de neutropénies fébriles, de mucites, de vomissements ; d'anorexie, d'alopécie, et d'insuffisance rénale. [183]

➤ Le protocole Gemcitabine-CDDP (G-C) sur un cycle de 4 semaines a été comparé au protocole M-VAC sans G-CSF. Cet essai rapporté par Von Der Maas, parle de résultats équivalents : la médiane de survie globale est de 13.8 pour le G-C et 14.8

mois pour le M-VAC. Le taux de réponse objective respectivement est de 54.3% et 55% [183] .

Sternberg a aussi démontré à partir d'une étude randomisée phase III, comparant le régime M-VAC au G-C que ce dernier était le moins toxique parmi les deux [182].

Cependant cette étude n'a pas montré de supériorité du GC par rapport au M-VAC en terme de survie globale : étant respectivement 13.8 mois et 14.8 mois. Compte tenu du bénéfice en toxicité, le G-C est devenu en pratique le nouveau standard thérapeutique. [180]

Bien que la GC soit généralement plus toléré que la M-VAC, la fonction rénale altérée et le mauvais état général de performance sont toujours des contre-indications à la thérapie à base de cisplatine [184].

➤ En vue d'améliorer les résultats obtenus avec le M-VAC, une intensification de ce même protocole (HD-MVAC) avec administration systématique des facteurs de croissance granulocytaire a été évaluée.

Dans une étude prospective randomisée de l'EORTC, une comparaison entre le M-VAC et le HD-MVAC a été réalisée.

Sternberg rapporte les résultats de cette étude : le taux de réponse obtenu est supérieur dans le protocole intensifié ; 73% vs 58% ; de même que la survie sans progression (9.1 vs 8.2 mois).

En revanche aucun gain sur la survie globale n'a été observé.

#### **IV. Sélection des patients répondeurs**

L'application de la chimiothérapie néoadjuvante seulement chez les patients à haut risque pourrait épargner le traitement toxique inutile dans des tumeurs à faible risque.

Le traitement néoadjuvant des répondeurs et en particulier des patients qui présentent une réponse complète (pT0 N0) a un impact majeur sur la survie globale.

L'identification de biomarqueurs fiables qui pourraient permettre aux cliniciens d'identifier les patients qui bénéficieront réellement de la chimiothérapie néoadjuvante est un problème majeur. Cette approche pourrait conduire à une thérapie individualisée, afin d'optimiser les chances de réponse, en évitant l'impact du traitement néoadjuvant sur la qualité de vie et le retard de la cystectomie chez les patients non répondeurs. Cependant, aucun biomarqueur moléculaire prédictif n'a montré d'utilité clinique [185]. De nombreux efforts ont été et continuent d'être faits pour identifier et valider les biomarqueurs prédictifs de la réponse à CTN.

Les données provenant de petites études d'imagerie, visant à identifier les répondeurs chez les patients traités par CTN, suggèrent que la réponse après deux cycles de traitement est liée au résultat.

Jusqu'à présent, ni la TEP, ni la tomодensitométrie, ni l'IRM ne peuvent prédire avec précision la réponse [186].

En outre, la définition de la maladie stable après deux cycles de CTN est encore indéfinie. Pour identifier la progression au cours de CTN, l'imagerie est utilisée dans de nombreux centres, en dépit du manque de preuves à l'appui.

## **V. Complications de la chimiothérapie**

Bien qu'elle soit recommandée par la plupart des sociétés d'oncologie médicale ou d'urologie, la CTN est sous-prescrite, principalement en raison de la crainte de retarder l'intervention ou de provoquer une toxicité grave.

Les enquêtes de pratique mettent en évidence que dans les centres européens 12% des patients avec une TVIM ont eu une CTN [187].

Des schémas d'administration ont été introduits pour améliorer l'intensité de dose afin de faire progresser le taux de réponse et diminuer les effets toxiques.

Une approche plus courte et moins toxique, du M-VAC appelée M-VAC-High Dose est maintenant proposée pour la chimiothérapie néoadjuvante car elle permet de diminuer le temps d'administration et, donc par conséquent, d'éviter de retarder ainsi la cystectomie.

En effet, les 6 cycles du M-VAC sont remplacés par seulement 4 cures de M-VAC-HD [188].

L'administration de ces produits toxiques entraîne des effets secondaires, représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 17 : la toxicité des drogues de chimiothérapie**

Drogues de chimiothérapie	Complications
Cisplatine	Toxicité rénale (risque de nécrose tubulaire gravissime) Nausées et vomissement Ototoxicité Neurotoxicité chronique invalidante
Carboplatine	Toxicité hématologique (lignée plaquettaire) Toxicité rénale Nausées et vomissement
Méthotrexate	Toxicité hématopoïétique (thrombopénie, leuco-neutropénie). Nécrose tubulaire Ulcération buccale
Vinblastine	Leucopénie Toxicité neurologique Alopécie
Adriamycine	Toxicité cardiaque Nausées et vomissements Troubles veineux et cutanés Mucite
Gemcitabine	Toxicité hémolytique Radiosensibilité
5-Fluoro-Uracile (5FU)	Syndrome main pieds Toxicité cardiaque
Epirubicine	Toxicité cardiaque Troubles veineux et cutanés
Cyclophosphamide	Neutropénie Toxicité vésicale Toxicité cardiaque Cancers secondaires

Dix essais dans la littérature ont fourni des informations sur les effets toxiques associés à la chimiothérapie néoadjuvante mais des détails significatifs n'ont été fournis que dans un petit nombre d'entre eux .

**Tableau 18 : Toxicité dans les essais randomisés de chimiothérapie néoadjuvante pour le cancer infiltrant de la vessie**

Etude	Protocole de chimiothérapie néoadjuvante	Toxicités rapportées	Nombre de décès par chimiothérapie / Nombre total(%)
Nordic I [129]	Cisplatine, doxorubicine	Altération de la fonction rénale 5%	Non reporté
EORTC / MRC( 1999) [101]	CMV	-Toxicité grade 3/4 hématologique: leucopénie 16%, thrombocytopénie 7% neutropénie fébrile 10%. -Effets toxiques rénaux 0%. -Altération de la fonction rénale entraînant une diminution de la dose / délai de traitement 26%.	5/491 (1,01%)
GUONE, Italy [130]	M-VAC	-Toxicité grade 3/4 hématologique 48%, grade 3/4 nausées / vomissements 9%. -Toxicité cardiaque 3%.	Non reporté
SWOG8710 Intergroup (2003) [103]	M-VAC	-Toxicité grade 3/4 hématologique: granulocytopenie 57%, thrombocytopénie 5%, anémie 7% -fièvre 4%. -Troubles gastro-intestinaux de grade 3/4: nausées / vomissements 21%, stomatite 10%, diarrhée / constipation 4%. - Autres toxicités grade 3/4: rénal moins de 1%, neuropathie 2% + fatigue / léthargie / malaise 3%	0
RTOG 89-03 [131]	CMV	-Toxicité de grade 3 ou supérieur : leucopénie 21%, thrombocytopénie 5%, neutropénie fébrile 23%, infection 8% - Nausées/vomissements 23% -Morbidity tardive: hématologique 13%, rénale 8%, neurologique 2%, cardiaque 0%, vessie 13% + intestinale 8%	3/61 (4,91%)
Notre série	M-VAC HD / GC	-La toxicité hématologique : la neutropénie 61.11 %, thrombopénie 33.33% et l'anémie 44.44%. - La diarrhée 5.55%, les nausées et vomissement 38.88%, la stomatite 22.22%, fatigue et malaise 55.55%. - Toxicité spécifique rénale et cardiaque 0%.	0

Aucun décès toxique n'a été signalé avec le Cisplatine en monothérapie.

Trois essais de chimiothérapie combinée ont rapporté 1,1% de mortalité dus à la chimiothérapie [173, 174,189].

Un essai de combinaison de CMV a été interrompu prématurément en raison d'un taux de neutropénie sévère et inattendu avec une septicémie fatale chez 3 patients [189].

La Collaboration internationale des experts a déclaré qu'il n'y avait aucune preuve que la chimiothérapie CMV néoadjuvante augmentait le taux d'infection ou de morbidité postopératoire pendant ou après la radiothérapie [173].

La chimiothérapie par M-VAC a produit une toxicité hématologique de grade 3 et 4 de l'OMS chez 48% des patients, des nausées ou des vomissements chez 9% et une toxicité cardiaque chez 3% des patients dans un essai [190].

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

## **VI. Mortalité et morbidité**

L'administration de chimiothérapie néoadjuvante s'est révélée associée à une amélioration de la survie globale chez les patients atteints de cancer de vessie infiltrant. Par conséquent, cette approche thérapeutique est actuellement recommandée par les directives internationales, bien que plusieurs études rapportent des taux d'utilisation inquiétants pour cette modalité de traitement, où seulement 15% des patients traités par cystectomie radicale ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

L'une des principales raisons de ce phénomène pourrait résider dans des préoccupations concernant la possibilité de résultats préopératoires préjudiciables associés à la chimiothérapie néoadjuvante [191, 192].

Par exemple, au moins un tiers des patients traités par chimiothérapie à base de cisplatine avant cystectomie radicale subissent de graves effets secondaires hématologiques ou gastro-intestinaux.

Par conséquent, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la toxicité associée à l'administration systémique de chimiothérapie avant une intervention chirurgicale majeure telle que cystectomie radicale pourrait entraîner une altération de l'état de santé général du patient, entraînant un risque plus élevé de morbidité et de mortalité postopératoires. Cependant, seules quelques études ont abordé l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les résultats péri opératoires après cystectomie radicale, rapportant des résultats contradictoires [193,194].

Bien que des inquiétudes aient été soulevées concernant la toxicité gastro-intestinale liée à l'administration de chimiothérapie à base de cisplatine dans le cadre néoadjuvant, l'étude de Gandaglia et al [195] n'a pas montré de différences significatives de taux de complications gastro-intestinales entre cystectomie radicale seul et cystectomie radicale plus néoadjuvant. Aussi ils ont mis en évidence un taux de complications de 72,5% à 90 jours et de mortalité de 8,2% sur une étude portant sur 416 patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante pour tumeur de vessie avec infiltration musculaire. La CTN n'avait pas augmenté la morbidité, la durée de séjour, le taux de ré-intervention et la mortalité ( $p > 0,1$ ).

Ces résultats sont en accord avec ce que Grossman et al qui n'ont rapporté aucune différence significative dans les taux ou la gravité des complications postopératoires entre les patients recevant cystectomie radicale seule et cystectomie radicale plus la chimiothérapie néoadjuvante.

Cependant, Johar et al ont rapporté que l'administration de chimiothérapie néoadjuvante représente un prédicteur indépendant de toute complication de haut grade après une chirurgie.

Dans cette étude, 78 patients sur 878 avaient eu une CTN (8,9%). Le taux de complications était de 55,1% vs 52,1% pour ceux qui n'avaient pas eu de CTN et les durées de séjours étaient de 9,3 vs 11,3 jours ( $p = 0,02$ ).

Il est important de noter qu'une sélection soigneuse des patients est nécessaire pour optimiser le compromis entre les avantages de la chimiothérapie néoadjuvante et les toxicités. Par exemple, les comorbidités de base et, en particulier, une altération de la fonction rénale pourraient empêcher l'utilisation de la chimiothérapie. De même, l'état de performance sous-optimal (PS) et l'âge avancé représentent des obstacles à l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Ces caractéristiques prédisposent également les patients à un risque plus élevé de complications après cystectomie radicale [196]. Par conséquent, la combinaison de la chimiothérapie néoadjuvante et cystectomie radicale peut entraîner une augmentation exponentielle des résultats préjudiciables ou même la mort.

Il est également intéressant de mentionner que jusqu'à deux patients sur trois traités par cystectomie radicale éprouveront une ou plusieurs complications dans les 90 jours suivant la chirurgie. De plus, un patient cystectomisé sur deux devra être réadmis dans les 90 jours. Finalement, à 90 jours après la cystectomie radicale, environ 1 patient sur 10 mourra comme conséquence directe ou indirecte de la chirurgie. Ces faits et chiffres qui donnent à réfléchir devraient être utilisés pour la sélection judicieuse des patients.

Dans trois études à long terme et une étude de cohorte basée sur la population, la mortalité péri opératoire était de 1,2–3,2% à 30 jours et de 2,3 à 8,0% à 90 jours [197].

Dans une grande série monocentrique, des complications précoces (dans les trois mois suivant la chirurgie) ont été observées chez 58% des patients [198].

La morbidité tardive était généralement liée au type de dérivation urinaire [199].

La morbidité précoce associée à la cystectomie radicale pour le cancer de la vessie sans envahissement musculaire (à haut risque de progression de la maladie) est similaire et non inférieure à celle associée aux tumeurs invasives musculaires [200].

Dans notre structure, la chimiothérapie néoadjuvante à la cystectomie radicale est de plus en plus indiquée en l'absence de contre-indications.

Pour notre part, nous n'avions pas senti que le geste radical était devenu plus difficile avec en particulier une dissection similaire et un taux de complications quasi identique à la chirurgie seule.

## **VII. Survie**

Selon une base de données multi-institutionnelle de 888 patients consécutifs subissant une cystectomie radicale pour cancer de la vessie, la survie sans récurrence à cinq ans était de 58% et la survie spécifique au cancer était de 66% [201]. La validation externe récente de nomogrammes post-opératoires pour la mortalité spécifique au cancer de la vessie a montré des résultats similaires, avec une survie spécifique au cancer de la vessie de 62%.

La survie sans récurrence et la survie globale dans une vaste étude monocentrique de 1 054 patients étaient respectivement de 68% et de 66% à cinq ans et de 60% et 43% à dix ans . Cependant, la survie sans récurrence à cinq ans chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire et ayant subi une cystectomie était considérablement inférieure, soit de 34 à 43% [202,203].

Dans une étude uniquement chirurgicale, la survie sans récurrence à cinq ans était de 76% chez les patients atteints de tumeurs pT1, 74% pour pT2, 52% pour pT3 et 36% pour pT4.

Une analyse des tendances selon les taux de survie et de mortalité à cinq ans du cancer de la vessie aux États-Unis, entre 1973 et 2009 avec un total de 148 315 patients, a révélé une augmentation du taux de survie à cinq ans spécifique à tous les stades, sauf pour les métastases [204].

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

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

# CONCLUSION

Le cancer de la vessie infiltrant le muscle est relativement fréquent, notamment un taux de 30 % à 35% des patients atteints du cancer de vessie, consultent pour la première fois avec un cancer déjà infiltrant.

Actuellement, la cystectomie radicale avec un curage ganglionnaire représente le traitement standard de référence. Mais malgré les progrès réalisés ces dernières années, elle reste une maladie maligne agressive présentant un taux élevé de propagation systémique précoce et le pronostic de ces patients est cependant fortement dépendant des métastases ganglionnaires possibles et du stade pathologique local de la maladie. Ceci justifie le recours à des traitements complémentaires, en l'occurrence la chimiothérapie néoadjuvante, afin d'éliminer la maladie micrométastatique.

Dans la littérature, les données des essais prospectifs randomisés et des méta-analyses ont montré que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante conduit à une amélioration significative de la survie globale (OS) à 5 ans, et ils appuient l'application préopératoire de la chimiothérapie à base de platine chez tous les patients. Aussi, ont-ils retrouvé que l'exposition à la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas associée à un risque accru de morbidité et de mortalité postopératoires. Par conséquent, la chimiothérapie néoadjuvante devrait être considérée comme une approche sécuritaire chez les patients qui ont un cancer de la vessie infiltrant le muscle.

Ainsi, en raison de leur efficacité apparente chez certains patients et de leur profil de toxicité relativement bien toléré, les directives internationales préconisent l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine dans le cancer de la vessie T2-T4a si le patient est en bon état général et qu'aucune altération de la fonction rénale n'est détectée.

Concernant les protocoles de la chimiothérapie néoadjuvante, M-VAC et

GC sont les deux régimes les plus couramment utilisés pour le cancer de la vessie en oncologie moderne.

Malgré les preuves suggérant que les caractéristiques génétiques et moléculaires peuvent permettre d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie néoadjuvante, ces données ne se sont pas encore traduites en outils cliniquement utiles. De nombreux efforts ont été et continuent d'être faits pour identifier et valider les biomarqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

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

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

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

## ANNEXE

### La fiche d'exploitation

#### 1 / Identité :

- ✓ Nom et Prénom :
- ✓ Age:
- ✓ Sexe: F • H •
- ✓ Profession:
- ✓ Origine: Rural • Urbain •

#### 2 / Facteurs de risque :

- ✓ ATCD de tumeur de vessie: Oui • Non •  
surveillé • non surveillé •

Si oui :

- ✓ TABAC : Oui • Non •

➤ Durée:

➤ Nb paquets

année:

- ✓ Bilharziose: Oui • Non •
- ✓ Irritation chronique: Oui • Non •
- ✓ Irradiation vésicale: Oui • Non •

#### 3 / Clinique:

- ✓ Circonstance de découverte:

- Hématurie: Oui • Non •
  - ❖ Aspect: Macroscopique • Microscopique •





Faite • Non faite •  
Complète • Incomplète •

**5/ Etude anatomopathologique :**

- ✓ **Type histologique :** Urothéliale • Epidermoïde • Autres •
- ✓ **Stade TNM:** T • N • M •
- ✓ **Grade histologique:** Bas grade • Haut grade •
- ✓ **Présence de CIS:** Oui • Non •
- ✓ **Invasion lymphovasculaire** Oui • Non •

**6/ Bilan d'extension :**

- ✓ **TDM abdomino pelvienne:**
- ✓ **Rx pulmonaire/TDM thoracique:**
- ✓ **Scintigraphie osseuse:**

**7/ Traitement :**

- ✓ **Chimiothérapie néoadjuvante:**
- ❖ **Protocole de chimiothérapie:**
- ❖ **Dose cumulée:**
- ❖ **Nombre de cures:**
- ❖ **Intervalle entre 2 cures:**
- ❖ **Toxicité :** Anémie •

Neutropénie • Thrombopénie •	Diarrhée •	GG •
Nausées/vomissement •	Stomatite •	
Cystite •	IRA •	
Fatigue / malaise •		
❖ <b>Réponse tumorale:</b>		
• Rémission complète: Oui •	Non •	
• Résidu tumoral superficiel: Oui •	Non •	
• Résidu tumoral infiltrant: Oui •	Non •	
• Progression locale: Oui •	Non •	
• Progression ganglionnaire: Oui •	Non •	
• Métastases à distance: Oui •	Non •	
✓ <b><u>Traitement chirurgical:</u></b>		
❖ Délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante		
: •		
❖ Cystectomie totale : •		
❖ Pelvectomie antérieure : •		
❖ Dérivation urinaire: Oui •	Non •	
Si OUI Type de dérivation: •		
• Urétérostomie cutanée •		
• Urétérostomie cutanée trans-iléale (Bricker) •		
• Entérocystoplastie •		
❖ Curage ganglionnaire pelvien : •		
❖ Cystectomie partielle : •		
❖ Transfusion peropératoire: •		

✓ **Radiothérapie:**

✓ **Suivi post opératoire:**

Décès •

Phlébite •

Fièvre •

AEG •

Reprise de transit •

Durée d'hospitalisation •

✓ **Histologie de la pièce de cystectomie:**

✓ **Evolution:**

- Décès • Vivant •
- Perdue de vue •
- Pas de récurrence ni locale ni distance :
- récurrence locale:
  - intervalle de temps entre chirurgie et récurrence (mois):
  - traitement pour la récurrence:
- récurrence à distance:
  - intervalle de temps entre chirurgie et récurrence (mois):
  - traitement pour la récurrence:

**Classification RECIST**

**Critères de réponse des lésions cibles au traitement :**

- **Réponse complète (RC) :** Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension <

10 mm dans son plus petit axe.

- **Réponse partielle (RP) :** Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).
- **Progression (PD) :** Augmentation  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline.

En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

- **Stabilisation (SD) :** Ni RP (ou RC), ni PD.

**Protocoles de chimiothérapie néoadjuvante**

## MVAC standrad

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J29	Méthotrexate	30 mg/m <sup>2</sup> J1 J15 J22	250 mL NaCl 0,9% ou G5%	IV – 30 min
	Vinblastine	3 mg/m <sup>2</sup> J2 J15 J22	50 à 100 mL NaCl 0,9% ou G5%	IV courte < 30 min
	Doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> J2	100 mL NaCl 0,9% ou G5%	IV – 3 à 5 min (si dilution, perfusion IV de 15 ou 30 min)
	Cisplatine	70 mg/m <sup>2</sup> J2	250 mL de NaCl 0,9%	IV – 1 h

## MVAC HD (Haute Dose)

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J15	Méthotrexate	30 mg/m <sup>2</sup> J1	250 mL NaCl 0,9% ou G5%	IV – 30 min
	Vinblastine	3 mg/m <sup>2</sup> J2	50 à 100 mL NaCl 0,9% ou G5%	IV courte < 30 min
	Doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> J2	100 mL NaCl 0,9% ou G5%	IV – 3 à 5 min (si dilution, perfusion IV de 15 ou 30 min)
	Cisplatine	70 mg/m <sup>2</sup> J2	250 mL de NaCl 0,9%	IV – 1 h

## Gemcitabine–Cisplatine

Périodicité	Molécules	Posologie	Reconstitution et/ou Dilution	Administration (Voie et Durée)
J1 = J29 (possibilité J1 = J22)	Cisplatine	70 mg/m <sup>2</sup> J1 (ou J2)	250 mL de NaCl 0,9%	IV -1 h
	Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> J1 J8 J15 ( J1 J8 dans le schéma J1 = J22)	100 mL de NaCl 0,9%	IV – 30 min MAX

# RESUME

## **RESUME**

**Titre :** Chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de la vessie infiltrant le muscle :  
Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

**Auteur :** Ghalbouni Abdelmottalib

**Mots clés :** Tumeur de vessie – Infiltrante – Chimiothérapie néoadjuvante.

La cystectomie radicale avec un curage ganglionnaire pelvien est considérée comme l'option de traitement la plus efficace pour les patients atteints d'un cancer de la vessie envahissant les muscles.

Le but de notre étude est de résumer les bénéfices de la chimiothérapie systémique néoadjuvante avant cystectomie radicale pour le cancer de la vessie infiltrant le muscle.

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus tous les patients présentant un cancer de vessie infiltrant localisé ayant subi une cystectomie radicale après chimiothérapie néoadjuvante, au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période s'étendant du 1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2017.

Il s'agissait de 18 patients dont 3 femmes. Leur âge moyen était de 63.5 ans. Le maître symptôme révélateur était l'hématurie macroscopique caillotante retrouvé chez 94% des patients. Toutes les tumeurs étaient de type carcinome urothélial. La majorité des patients (72%) avaient un stade tumoral T2. Le protocole de chimiothérapie néoadjuvante le plus utilisé était le MVAC HD (55% des cas). La toxicité hématologique était la plus fréquente, en particulier, la neutropénie qui a été observée 61 % des patients. Tous les patients ont bénéficié d'une cystectomie radicale totale avec un curage ganglionnaire dans un délai moyen de 22 jours. 55% des patients ont présenté une réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante. L'évolution était favorable dans la majorité des cas (94%).

Au terme de cette étude, nous retenons que la tumeur de vessie infiltrant le muscle est une maladie chimiosensible et devrait être traitée dans une approche de multimodalité avec la collaboration de l'urologue et de l'oncologue médical. La chimiothérapie néoadjuvante est devenue le nouveau standard de soins pour les patients atteints de tumeur de vessie infiltrant le muscle avant cystectomie.

## Summary

**Title :** Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of invasive bladder cancer  
(Experience of Moulay Ismail military hospital in Meknes)

**Authors :** Ghalbouni Abdelmottalib

**Key Words:** Bladder cancer – Invasive – Neoadjuvant chemotherapy.

Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection is considered the most effective treatment option today for patients with invasive bladder cancer.

The purpose of our study is to summarize data on the benefits of systemic neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, to determine staging changes during treatment-associated radical cystectomy.

This is a prospective study of a series of 18 patients with infiltrating bladder cancer who are candidates for radical cystectomy who were treated at the Oncology Department at the Military Hospital Moulay Ismail in Meknes during the extended period. 01/01/12 to 31/12/17.

There were 18 patients including 3 women. Their average age was 63.5 years old. The master revealing symptom was macroscopic hematuria clot found in 94% of patients. All tumors were of the urothelial carcinoma type. The majority of patients (72%) had a T2 tumor stage. The most used neoadjuvant chemotherapy protocol was MVAC HD (55% of cases). Hematologic toxicity was the most common, in particular neutropenia, which was observed in 61% of patients. All patients underwent total radical cystectomy with lymph node dissection within an average of 22 days. 55% of

the patients presented a complete histological response after neoadjuvant chemotherapy. The evolution was favorable in most cases (94%).

At the end of this study, we believe that the bladder tumor infiltrating the muscle is a chemosensitive disease and should be treated in a multimodality approach with the collaboration of the urologist and the medical oncologist. Neoadjuvant chemotherapy has become the new standard of care for patients with bladder tumor infiltrating the muscle before cystectomy.

## ملخص

**العنوان:** العلاج الكيميائي قبل الجراحة في علاج سرطان المثانة الغازي إلى العضلات : تجربة مستشفى مولاي إسماعيل

العسكري في مكناس

**الكاتب:** الغلبوني عبدالمطلب

**الكلمات الأساسية:** العلاج الكيميائي- سرطان المثانة - الغازي للعضلات

استئصال المثانة الجذري مع تشريح العقدة الليمفاوية يعتبر الخيار العلاج الأكثر فعالية اليوم للمرضى الذين يعانون من سرطان المثانة الغازية .

والغرض من دراستنا هو تلخيص البيانات عن فوائد العلاج الكيميائي قبل الجراحة النظامية قبل استئصال المثانة الجذري لسرطان المثانة الغازي للعضلات.

هذا هو دراسة مستقبلية لسلسلة من 18 مريضاً مع سرطان المثانة الغازي العضلات المرشحين لاستئصال المثانة الجذرية الذين تم علاجهم في قسم الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس خلال الفترة 01ما بين يناير 2012 إلى 31 دجنبر 2017

كان هناك 18 مريضاً بينهم 3 نساء. كان متوسط أعمارهم 63.5 سنة. وكان سيد الكشف عن أعراض جلطة بيلة دموية مجهرية وجدت في 94 ٪ من المرضى. جميع الأورام كانت من نوع سرطان الظهارة البولية. كان غالبية المرضى (72 ٪) مرحلة الورم T2. كان بروتوكول العلاج الكيميائي الجديد الأكثر استخداماً هو MVAC HD (55٪ من الحالات). كانت سمية الدم الأكثر شيوعاً ، لا سيما قلة العدلات ، والتي لوحظت في 61 ٪ من المرضى. خضع جميع المرضى لاستئصال المثانة الجذري الكلي مع تشريح العقدة الليمفاوية في غضون 22 يوماً في المتوسط. قدم 55 ٪ من المرضى استجابة نسيجية كاملة بعد العلاج الكيميائي الجديد. وكان التطور مواتية في معظم الحالات (94 ٪).

في نهاية هذه الدراسة ، نعتقد أن ورم المثانة الذي يتسلل إلى العضلات هو مرض حساس كيميائي ويجب علاجه في نهج متعدد الأساليب بالتعاون مع أخصائي المسالك البولية وأخصائي الأورام الطبي. أصبح العلاج الكيميائي قبل الجراحة النظامية هو المعيار الجديد لرعاية المرضى الذين يعانون من ورم المثانة الذي يتسلل إلى العضلات قبل استئصال المثانة.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**  
Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base.  
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010; 10:11–4.
2. **Bouchot O, Zerbib M.**  
Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie.  
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, 769–772.
3. **Prout G, Marshall VF.**  
The prognosis with untreated bladder tumors.  
Cancer 1956;9:551–8.
4. **Boucher A.**  
Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome4 L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée.
5. **Coulange C, EnlinS**  
Cancer de la vessie Edition Jhon Libbey, Paris 2003
6. **Culty T, Lebret T, Housset M.**  
Les tumeurs de vessie : point de vue des cliniciens.  
Pathologies des voies urinaires excrétrices (2008), p 23–32.
7. **Renaudin K, Moreau A, Buzelin F.**  
Définitions et classifications des tumeurs infiltrantes de la vessie. Progrès en urologie (2002), 12 N° 5 : 773– 779.
8. **Murta-Nascimento C, Schmitz-Dra'ger Bj, Zeegers Mp.**  
Epidemiology of urinary bladder cancer : From tumour development to patients death. World J Urol 2007;25:285–95.
9. **Marc Colombel**  
Epidemiology, staging, grading and risk stratification of bladder cancer.European Urology 2008;7:618–626.

10. **Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin Dm,**  
Globgcan 2002 Cancer incidence, mortality and prevalence Worlwide.  
IARC Cancer Base n°5, version 2.0. Lyon, France :IARC
11. **Silverberg E**  
Statical and epidemiologic data on urologic cancer.  
Cancer 1987;50:692–717
12. **Parkin D.M, Bray F.I, Devesa S.S**  
Cancer burden in the year 2000 ; The global picture.  
Eur J Cancer 2001;37:s4–s66
13. **Jemal A, Siegal R, Ward E .**  
Cancer statistics.CA : Cancer J Clin 2008;58:71–6.
14. **Dominique S, Michaud, SC. D**  
Seminar article : Chronic Inflammation and bladder cancer.  
Urological Oncology :Seminars and Original Investigations 25(2005) 260–8.  
Department Of Epidemiology, Havard School Of Public Health, Boston, MA  
02115,USA.
15. **Ferlay, Bray, Pisani**  
Globocan 2000 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version  
1.0 IARC Cancer Base n°5, 2001.Lyon, IARC Press.
16. **Al Hilal M**  
Pronostic des cancers en fonction de leurs stades cliniques  
Le cancer au Maroc 2007,05.
17. **Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie :**  
**GLOBOCAN fast stats 2008.**

18. **Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L , Klint A, Bray F at al.**  
Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964–2003 and followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica* 2010; 49:655–64.
19. **X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, T. Le Bret, J. Rigaud, C. Pfister, J.-J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié**  
Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Progrès en Urologie* Volume 23, numéro S2 pages 57–65 (novembre 2013).
20. **A. Ouattara ; R. Hodonou ; J. Avakoudjou.**  
Epidémiologie des cancers urologiques au centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga Coutonou, Benin. Analyse d'une série hospitalière de 158 cas. *Progrès en urologie* (2012) 22, 261–265.
21. **Registre des cancers de rabat 2006–2008 : édition 2012**
22. **REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005–2006–2007 ; édition 2012.**
23. **Irani J.**  
Epidémiologie du cancer de vessie.  
*Progrès en Urologie* (2003), 13, 1207–1208 EMC, 1993, 25–372–A–IO, 14p.
24. **Diao B, Amath T, Fall B, Fall P.A , Dieme M.J, Steevy N.N, et al**  
Les cancers de vessie au Sénégal Particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques.  
*Progrès en urologie* (2008), 18, 445–448.
25. **Koffi A , Kodjo T, Tchou D, Abdel-Kadre M.A, Gado N.K.**  
Tumeurs de la vessie au Togo: aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de 36 cas observés au CHU de Lomé.  
*Annales de pathologie* (2010) 30, 68–69.

26. **Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC.**  
Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women JAMA 2011; 306:2220.
27. **Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al.**  
Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1348–54.
28. **Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez–Abente G, Tzonou A, Chang–Claude J, Bolm–Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T’Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P.**  
Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case–control studies. Int J Cancer. 2000 Apr 15;86(2):289–94.
29. **Negri E, La Vecchia C.**  
Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10(1):7–14.
30. **Castelao JE, Yuan J–M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago–Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC.**  
Gender and smoking related bladder cancer risk. JNCI. 2001 Apr 4; 93(7):538–45.
31. **Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, et al.**  
Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by production risk of bladder cancer. Environ Health Perspect 2007; 115 :1569–72.

32. **Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, Overvad K, Clavel Chapelon F, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Yumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E.**

Tobacco smoke and bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2006 Nov 15;119(10):2412-6. 95

33. **Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D.**

Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605-10.

34. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83.**

Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: IARC 2004.

35. **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.

36. **International Agency for research on cancer (IARC).**

Tobacco, a Major International Health Hazard. Lyon:IARC;1986.

37. **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.**

Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1-241.

38. **Abol-Enein H.**

Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008; 218:79-84

39. **El-Mawla NG, El-Bolkainy MN, Khaled HM.**  
Bladder cancer in Africa: update. *Semin Oncol.*2001;28(2):174-178.
40. **Mungadi IA, Malami SA.**  
Urinary bladder cancer and schistosomiasis in North-Western Nigeria. *West Afr J Med.* 2007;26 (3):226-229.
41. **Kitinya JNLP, Eshleman LJ, Paljärvi L, Tanaka K.**  
The incidence of squamous and transitional cell carcinomas of the urinary bladder in northern Tanzania in areas of high and low levels of endemic *Schistosoma haematobium* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*1986;80 (6):935-939.
42. **Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM.**  
Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst.*2007;19 (2):158-162.
43. **Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al.**  
Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.*2005;174(1):107-110.
44. **Nieder A.M, et al.**  
Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol,* 2008.180:2005.
45. **Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, et al.**  
Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2012 Jul 1;83(3):953-9.

**46. Murta–Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, Garcia–Closas M, Rothman N, Tardon A, et al.**

Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk?

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1595–600.

**47. Cohen, S M and S L Johansson**

Epidemiology and etiology of bladder cancer Urol Clin North Am 1992;19,3:421–8.

**48. Griffiths, T.R and J. k. Mellon**

Human papillomavirus and urological tumours: Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer.

BJU Int 2000;85,2:211–7.

**49. McCreddie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA**

Phénacétine contenant des analgésiques et le cancer de la vessie ou du rein dans le bassin des femmes. Br J Urol 1983;55,2:220–4.

**50. Tao L, Xiang YB, Chan KK, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM.** Cytochrome P450 1A2 phenotype and bladder cancer risk: the Shanghai bladder cancer study. Int J Cancer. 2012;130:1174–83. 99

**51. Garcia–Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia–Closas R, Lloreta J, Castano–Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Tora M, Fernandez F, Real FX, Rothman N.**

NAT2 Slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta–analyses. Lancet. 2005 August 20;366 (9486):649–59.

52. **Hemminki K, Li X.Familial**  
Risk of cancer by site and histopathology.Int J Cancer.2003; 103:105–9.
53. **Piper Jm, Tonascia J, Matanoski Gm**  
Heavy phénacétine utilisation et le cancer de vessie chez la femme âgées entre 29 à 40 ans.N Engl J Med 1985;313,5:292–5.
54. **Travis LB, Curtis RE, Glimelius B**  
Bladder and Kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non Hodgkin’s lymphoma.Natl Cancer Inst 1995;87:524–30.
55. **Ducan RE, Bennet DW**  
Evans AT Radiation induced bladder tumors.  
J Urol 1977;118:43–5.
56. **Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL.**  
The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer.Urol Oncol.2012.04.006 :In press.
57. **Villanueva CM, Silverman DT, Murta–Nascimento C, et al.**  
Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. Cancer Causes Control 2009;20:121–7.
58. **Straif K, Benbrahim–Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V.**  
A review of human carcinogens Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol. 2009 May. 10(5), 453–45.
59. **Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al.**  
Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta–analysis. Ann Oncol 2012; 23.
60. **Lamm SH, Engel A, Penn CA, Chen R.**  
Arsenic cancer risk confounder in Southwest Taiwan data set. Environ Health Perspect.2006;114(7):1077–82

**61. Molinie V.**

Embryologie et histologie normale de la vessie. Pathologie des voies urinaires excrétrices.

Edition Elsevier Masson 2008. p33–40.

**62. Lebret T.**

Tumeurs vésicales.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie

**63. Billery C, Sibony M.**

Tumeurs superficielles de la vessie.

Prog Urol 2001; 11(5): 807–818.

**64. Billault C., Rouprêt M.**

Tumeurs urothéliales de la vessie et de la voie excrétrice urinaire

**65. Camilo A, Thomas P.**

Méméto de pathologie. Editions Vernazobres–grégo (2ème édition 2006) :p 278–280.

**66. Hertig A, Conort P.**

Urologie : Internat–Nouveau programme. Editions Heures de France 1991 (Paris)  
: p 101

**67. Lapray J–F, Veyret C, Dubernard P.**

Imagerie de la vessie et de la dynamique pelvienne de la femme. Ed Masson.  
2008.chap.4.

**68. Young RH, Eble JN.**

Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder.

Hum Pathol 1991; 22(10):948–65.

**69. <http://www.medespace.com/basic/vessie.htm>.**

**70. H Rouviere.**

Anatomie humaine : descriptive topographique et fonctionnelle, A. Delmas  
1975,tome 2 P542.

**71. Billery C, Martin L, Bittard H, Adessi GL, Carbillet JP.**

The nested variant of urothelial carcinoma of urinary bladder: report of five cases and review of literature UrolPathol 1999; 11:89–100.

**72. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM.**

The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology.

Mod Pathol 1996;9(10):989–994.

**73. Paz A, Rath-Wolfson L, Lask D, Koren R, Mames A, Mukamel E, Gal R.**

The clinical and histological features of transitional cell carcinoma of the bladder with microcysts: analysis of 12 cases. Br J Urol 1997; 79 (5):722–725.

**74. Amin MB, Ro JY, El-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P,Silva EG, Ordonez NG, Ayala AG.**

Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder.Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. Am J Surg Pathol

1994;18(12):1224–1232.

**75. Johansson SL, Borghede G, Holmang S.**

Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. J Urol 1999; 161(6):1798–1802.

**76. Foschini MP, Pilato F, D'Aversa C, Scrapellini F, Cristofori E, Zuccoli E, Montironi R.**

Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: report of five cases. J Urol Pathol 1997; 6:139–152.

- 77. Torenbeek R, Blomjous CE, De Bruin PC, Newling DW, Meijer CJ.**  
Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic finding. Am J Surg Pathol 1994;18(3):241–249.
- 78. Serio G, Zampatti C, Ceppi M.**  
Spindle and giant cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological light microscopic and immunohistochemical study. Br J Urol 1995; 75(2):167–172.
- 79. Molinie V, Pouchot J , Vinceneux P, Barge J.**  
Osteoclastoma–like giant cell tumor of the renal pelvis associated with papillary transitional cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1997; 121(2):162–166.
- 80. Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide–Affection Longue Durée Ré Cancer de la vessie. Mai 2010.**
- 81. Mazerolles C.**  
L’histoire naturelle des cancers de la vessie. Prog Urol 2005 ;15 : 1065–1066.
- 82. Gillion N.**  
Cystoprostatectomie radicale laparoscopique : évolution de la technique et expérience du centre Henri Mondor. Thèse de médecine de Paris 2009.
- 83. TEILLAC P.**  
Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs .  
EMC : Nephro–Uro 1995, 18–243–A–30.
- 84. CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMAN A., et CARBILLET J . P.**  
Pathologie génitale masculine – Uropathologie. 1993, Masson: Paris.
- 85. Rischmann P**  
Diagnostic des tumeurs de la vessie la revue du praticien 2002 52 • R 2–35

86. **VALLANCIEN G.,VEILLON B.,CHARTON M.**  
Can transabdominal ultrasonography of the bladder replace cystoscopy in the follow-up of superficial bladder tumors? J.Urol 1986; 136 (1) p: 32–34.
87. **Defilippo N. P., Fortunato R. P., Mellinz H.z:**  
Intravenous urography: imprtant adjuvant for diagnosis of lbladder tumor.  
Br. J. Urol. 1984: 502–505.
88. **CUMMINGS K B., BARONE J G. and WARD W S.**  
Diagnosis and staging of bladder cancer.  
Urol Clin North Am,1992,19:455–65.
89. **Anderson EM, Murphy R, Rennie AT, Cowan NC.**  
Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing urothelial malignancy. Clin Radiol 2007;62:324—32.
90. **Vikram R, Sandler CM, Ng CS.**  
Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract.  
AJR Am J Roentgenol 2009;192:1488—93.
91. **TORTI F.M. and LUM B.L.**  
Superficial bladder cancer.Risk of recurrence and potential role for interferon therapy Cancer, 1987.59(3 Suppl): 613–616.
92. <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2010/v20sS4/S116670871070043/main.pdf>
93. **Cheng, L., Cheville, J. C., Neumann, R. M. et al.**  
Natural history of urothelial dysplasia of the bladder.  
American Journal of Surgical Pathology, 23: 443, 199.
94. <http://www.urofrance.org/nc/medecins/base-urofrance/article/html/tumeursurothelialeslesions-urotheliales-pseudoneoplasiques-et-preneoplasiques-de-lavessie.html>

95. [http://www.urofrance.org/nc/medecins/base-urofrance/article/html/tumeurs-urothelialeslesions-urotheliales-pseudoneoplasiques -et-preneoplasiques-de-lavessie.html](http://www.urofrance.org/nc/medecins/base-urofrance/article/html/tumeurs-urothelialeslesions-urotheliales-pseudoneoplasiques-et-preneoplasiques-de-lavessie.html)
96. **Bouchot O, Zerbib M.**  
Le traitement des tumeurs infiltrantes de vessie.  
Progrès en Urologie (2003), 13, 1415-1427.
97. **Durdux C, Housset M.**  
Prognostic factors of infiltrating bladder tumors.  
Cancer Radiother 1998;2(5):491-8.)
98. **Chauvet B, Davin JL, Reboul F.**  
Conservative treatment of invasive cancers of the bladder with radiotherapy-chemotherapy combination.  
Bull Cancer Radiother 1994; s1 (4):3 12-9.
99. **Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG:**  
Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy.  
Br J Urol.1982;54:136-51.
100. **Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, Shah JB**  
Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy.  
Urology 2014; 84(5):1147-1151.
101. **Greiner R, Skaleric C, Veraguth P.**  
The prognostic significance of ureteral obstruction in carcinoma of the bladder.International journal radiot oncol biol phys 1977, P 1095-1100.

**102. DAVIES A H., CRANSTON D.**

Detection of recurrent bladder tumor bt transrectal and abdominal Ultrasound compared with cystoscopy. Br. J.Urol, 1989, 64 (4): 409–411.

**103. ITZCHAK Y., SINGER D., FISCHELOVITCH Y.**

Utrasomographic assessment of bladder tumours . J Urol., 1981, 126: 31–33.

**104. BARENTSZ J.O., RUIJS S.H. and STRIJK S.P.**

The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder.

AJR Am J Roentgenol, 1993,160:937–47.

**105. BARENTSZ J.O., WITJES J.A. and RUIJS J.H.**

What is new in bladder cancer imaging.Urol clin north am, 1997,24:583–602.

**106. KIM B., SEMELKA R.C., ASCHER S.M., CHALPIN D.B., CARROLL P.R. and HRICAK H.**

Bladder tumor staging : comparaison of contrast – enhanced CT, T1– and T2weighted MR imaging, dynamic gadolinium – enhanced imaging, and late gadolinium–enhanced imaging. Radiology, 1994, 193 : 239–45.

**107. JORDANA .M ., WEINGARTEN J ., and MURPHY W. M .**

Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? Cancer, 1987. 60(11): 2766–2774.

**108. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al.**

Photodynamic diagnosis in non–muscle–invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies.2010;57:595 606.

**109. Bordier B, Mazerolles C, Malavaud B.**

Photodynamic diagnosis in nonmuscle– invasive bladder cancer

EURUROL 2010;Suppl. 9:411 8.

**110. ALSHEIKH A., MOHAMEDALI Z., JONES E., MASTERSON J. and GILKS C.B.**

Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Mod Pathol, 2001. 14(4): 267-272.

**111. DESAI S., LIM S.D., JIMENEZ R.E., CHUN T., KEANE T.E., MCKENNEY J.K., ZAVALAPOMPA, A., COHEN C., YOUNG R.H., and AMIN M.B.**

Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia Mod Pathol, 2000. 13(12): 1315- 1323.

**112. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V, et al.**

Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of nonmuscle-invasive bladder cancer.

Urology 2010;76:658-63.

**113. Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM.**

A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications.

eururol 2009;56:287-96

**114. Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H.**

Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C.V. Raman. J endourol 2007;21:8-11

**115. Crow P, Uff JS, Farmer JA, Wright MP, Stone N.**

The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro BJU INT. 2004;93:1232-6.

- 116. JIMENEZ R.E., KEANE T.E., HARDY H.T., and AMIN M.B.,**  
pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications *Adv Anat Pathol*, 2000. 7(1): 13–25.
- 117. STEG A., ALLOUCH G., and DESLIGNIERES S.,**  
The risk factors of bladder tumors stage "A".Description of a new parameter] *SemHop*, 1980. 56(15–16): 738–743.
- 118. HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S.,**  
Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer *Urology*, 1994. 43(6): 782– 786.
- 119. HOLMANG S., HEDELIN H., ANDERSTROM C., HOLMBERG E., and JOHANSSON S.L.**  
The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study *J Urol*, 1997. 157(3): 800–803; discussion 804.
- 120. BERNARDINI S., BILLEREY C., MARTIN M., ADESSI G.L., WALLERAND H., and BITTARD H.,**  
The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma *J Urol*, 2001. 165(1): 42–46; discussion 46.
- 121. MALKOWICZ. S.B.**  
The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer.  
*Urol Clin North Am*, 2000, 27: 67–73.
- 122. MIYANAGA N., AKAZA H., KAMEYAMA S., HACHIYA T., OZONO S., KURODA, M., KOGA H. and KOISO K.**  
Significance of the BTA test in bladder cancer: a multicenter trial. BTA Study Group Japan. *Int J Urol*, 1997, 4: 557–60.

**123. SAROSDY M.F.**

The use of the BTA Test in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder.

World J Urol, 1997. 15(2): p. 103–6.

**124. MIYANAGA N., AKAZA H., ISHIKAWA S., OHTANI M., NOGUCHI R., KAWAI K., KOISO K., KOBAYASHI M., KOYAMA A. and TAKAHASHI T.**

Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer.

Eur Urol , 1997, 31: 163–8.

**125. STAMPFER D.S., CARPINITO G.A., RODRIGUEZ-VILLAN -UEVA J., WILLSEY.**

Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 1998, 159 : 394–8.

**126. JOHNSTON B., MORALES A., EMERSON L. and LUNDIE M.**

Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests.

J Urol, 1997, 158: 2098–101.

**127. Mc CABE R.P., LAMM D.L., HASPEL M.V., POMATO N., SMITH K.O., THOMPSON E. and HANNA M.G.JR.**

A diagnostic–pronostic test for bladder cancer using a monoclonal antibodybased enzyme–linked immunoassay for detection of urinary fibrin (ogen) degradation products.

Cancer Res, 1984, 44: 5886–93.

**128. EWING R., TATE G.M. and HETHERINGTON J.W.**

Urinary fibrin / fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder.

Br J Urol, 1987, 59: 53–8.

**129. WAJSMAN Z., WILLIAMS P.D., GRECO J. and MURPHY G.P.**

Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. Urology, 1978,12:659–61.

**130. MIAN C., PYCHA A., WIENER H., HAITEL A., LOODE M. and MARBERGER M. I**

Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. J Urol., 1999,16: 1486–9.

**131. RIGHI E., ROSSI G., FERRARI G., DOTTI A., DE GAETANI C., FERRARI P. and TRENTINI G.P.**

Does p53 immunostaining improve diagnostic accuracy in urine cytology? Diagn Cytopathol, 1997. 17(6): p. 436–9.

**132. Fahmy N, Aprilian A, Tanguay S, Mahmud SM, Al- Otaibi M, Jeyaganth S, et al.**

Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. World J Urol 2010;28:419–23.

**133. Park SB, Kim JK, Lee HJ, Choi HJ, Cho KS.**

Hematuria: portal venous phase multidetector row CT of the bladder—a prospective study. Radiology 2007;245:798—805.

**134. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau AC, et al.**

Small (< 2-cm) upper tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. Radiology 2008;247:451—7.

**135. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al.**

Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. AJR Am J Roentgenol 2005;184:121—7.

**136. Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG.**

Current concepts in lymph node imaging. J Nucl Med 2004;45:1509—18.

**137. Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE.**

Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995;194:349—55.

**138. Eble J. World Health Organisation classification of tumors.**

Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.

**139. May M, Brookman- Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, et al.**

Prognostic Accuracy of Individual Urologists in Noninvasive Urinary Bladder

Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004

*Eur Urol* 2010;57:850–8.

**140. Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA**

The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2009;103:475–93.

**141. SAIDI A., Nahon O., Daniel L, Lay F .**

Cystectomie et conservation prostatique : résultats fonctionnels et carcinologiques à long terme. A propos de 25 cas.

*Prog. rol.* 2004 :14 :172–177.

**142. Botto H.**

Quel est le meilleur remplacement de la vessie ? *Anales d'urologie* 39(2005) : 120–125.

**143. Canon R., Seign J.**

Surgical management of bladder carcinoma. *Cancer control*. 2002(4):284–292.

**144. Feng H.**

Partial cystectomy *Med J*. 2002:p3.

**145. H.Quintens. L. Guy ;C.Mazerolles.**

Traitement des cancers infiltrant non métastatiques de la vessie chez les patients âgés. Progrès en Urologie (2009) 19 suppl. 3.S135–s141

**146. M. Miskowiak and Roff H.**

Results of radiotherapy on uretric obstruction on muscle invasive bladder cancer. J.Urol.1995, 75, 2, pp. 197–199

**147. Irani ; J .**

Treatment of non muscle infiltrating tumors of the bladder. Prog Urol.2009 APR.19(4):248–53.

**148. Peyromoure M.:**

La radio chimiothérapie concomitante :une alternative à la cystectomie . Medical Council of Canada :CMC N0\*1 Feb.2004 :11–13.

**149. NCCN National Comprehensive Cancer Network guidelines Version 2.2014. Bladder cancer .**

**150. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW,James ND, Rödel CM, et al.**

Critical analysis of bladdersparing with trimodal therapy in muscle–invasive bladdercancer: a systematic review. Eur Urol 2014;66:120—37,<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>.

**151. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C,et al.**

15–year survival rates after transurethral resection andradiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment.Anticancer Res 2011;31:985—90.

**152. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J,Rawlings C, et al.**

Radiotherapy with or without che–motherapy in muscle–invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477—88, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>.

153. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasi-vam R, Athanasopoulos P, et al.

Propensity score analysis of radical cystectomy vs. bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35:2299–305, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2327>.

154. Seisen T, Sun M, Lipsitz SR, Abdollah F, Leow JJ, Menon M, et al.

Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2017;72:483–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.038>.

155. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al.

A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36:43–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.002>.

156. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al.

Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548>.

157. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al.

Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.010>.

**158. Rödel C, Weiss C.**

Organ-sparing multimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer: can we continue to ignore the evidence? *J Clin Oncol* 2014;32:3787—8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.5521>.

**159. De Santis M, Bachner M, Cervený M, Kametrisek G, Stei-ninger T, Königsberg R, et al.**

Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: a phase I trial. *Ann Oncol* 2014;25:1789—94, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl209>.

**160. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al.**

Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69:80—92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.060>.

**161. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU.**

Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102:1345—53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07981.x>.

**162. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, Toonkel LM, et al.**

Phase I-II R.T.O.G study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73:833—7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.036>.

**163. Ramani VAC, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW.**

Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol* 2010;57:1058—63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.002>.

**164. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al.**

Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:261—9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044>.

**165. Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML.**

The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006;11:630—40, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-630>.

**166. Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Rouprêt M, Comperat E, Larré S, et al.**

Surveillance des carcinomes urothéliaux: revue des Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU S77 Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2015;25:616—24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.05.012>.

**167. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I.**

Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60:1266—72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.030>.

**168. Stein J.P, Lieskovsky G., Cote R, Groshen S, Feng A.C, Boyd S, et al,**

Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001;19:666–675.

**169. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al.**

Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: A report from the National Cancer Data Base. *J Urol*.2007;178:451–4.

**170. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD.**

Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer.

*Urol Oncol*.2011 May–Jun;29(3):252–8.

**171. Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M.**

Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer.

*Clin Cancer Res* 2006;12:139—43.

**172. Sanchez–Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB.**

An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma.

*J Urol* 2003;169:110—5.

**173. International collaboration of trialists.**

Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle–invasive bladder cancer: a randomised controlled trial.

*Lancet* 1999;354:533—40.

**174. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al.**

Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer.

*N Engl J Med* 2003;349:859—66.

**175. Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, et al.**

Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis.

J Urol 2004;171:561-9.

**176. Martinez-Piñeiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al.**

Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study.

J Urol 1995;153(3Pt 2): 964-973.

**177. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.**

Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data.

Eur Urol 2005;48:202-6.

**178. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM.**

Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base.

The Journal of urology. 2007;178:451-4.

**179. Abol-Enein H.**

Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.

Lancet, 2003.361:1927.

**180. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Marini L, Van Rijn A, Carli PD, Glannarelli D, Platania A, Rossetti A.**

Neoadjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder.

Ann Oncol 1999;10(11):1301-1305.

**181. Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden S, Dexeus FH, Swanson DA, Johnson DE, Von Eschenbach AC.**

Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastases.

J Urol 1985;134(3):460–464.

**182. Budowski R, Montie JE, Lee M, Ganapathi R.**

Neoadjuvant M–VAC with intra–arterial cisplatin in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder.

J Urol 1987;137:156.

**183. Sen S, Zincke H, Keating J, Hahn R.**

Neoadjuvant chemotherapy (M–VAC) prior to cystectomy for high grade (T2–T4N0M0) bladder cancer: do local pathologic findings suggest a potential for bladder salvage?

Proc Am Urol Assoc 1987;137:156.

**184. Zaid HB, Patel SG, Stimson CJ, Resnick MJ, Cookson MS, Barocas DA, Chang SS.**

Trends in the utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle–invasive bladder cancer: results from the National Cancer Database.

Urology. 2014 Jan;83(1):75–80.

**185. Buttigliero C, Tucci M, Vignani F, Scagliotti G.V, Di Maio M,**

Molecular biomarkers to predict response to neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer, Cancer Treatment Reviews (2017).

**186. Krajewski K.M, Fougeray R, Bellmunt J, Pons F, Schutz F.A, Rosenberg J.E, and al.**

Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum–refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine.

Eur J Cancer 2012;48 (10):1495–1502.

**187. Burger M, Mulders P, Witjes W.**

Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire.

Eur Urol 2012;61:1070—1

**188. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al.**

Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924.

J Clin Oncol 2001;19:2638—46.

**189. Shipley W. U, Winter K. A, Kaufman D. S, Lee W. R, Heney N. M, Tester B.J. et al.**

Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with elective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89 - 03.

J Clin Oncol, 16:3576, 1998.

**190. Bassi, P., Pappagallo, G. L., Sperandio, P., Monfardini, S., Pagano, F., Cosciani, S. et al:**

Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial.

J Urol, suppl, 161:264, abstract 1021, 1999.

**191. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al.**

Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium.

Eur Urol 2013;64:52-7.

- 192. Smith AB, Raynor M, Amling CL, et al.**  
Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients.  
J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012;22:17-21.
- 193. Morrison AS.**  
Advances in the etiology of urothelial cancer.  
Urol Clin North Am 1984; 11:557-66.
- 194. Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity.  
BJU Int 2014;114:221-228.
- 195. Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, Schiffmann J, Shariat SF, Briganti A, et al.**  
The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study.  
Eur Urol 2014;66:561-8.
- 196. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, et al.**  
Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy.  
Int J Urol 2014;21:14-9.
- 197. Porter, M.P., et al.**  
Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy : a population-based cohort study.  
World J Urol 2011.29:73.
- 198. Hautmann, R.E., et al.**  
Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate.  
J Urol 2010.184:990.

**199. Jentzmik F, et al.**

The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome.

World J Urol 2012;30:733.

**200. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al.**

Complications of radical cystectomy for non muscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease.

J Urol 2003;169:101-4.

**201. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al.**

Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium.

J Urol 2006;176(6): 2414-2422.

**202. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al.**

Radical cystectomy for bladder cancer today a homogeneous series without neoadjuvant therapy.

J Clin Oncol 2003;21:690-696.

**203. Bruins, H.M., Huang, G.J., Cai, J. et al,**

Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy.

J Urol 2009;182:2182.

**204. Abdollah, F., Gandaglia, G., Thuret, R. et al,**

Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis.

Cancer Epidemiol 2013;37:219