



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵓⴽⴻⵏⴰⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵓⴽⴻⵏⴰⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 110/19

CANCER DE LA VESSIE MÉTASTATIQUE

Expérience de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 30 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/05/2019

PAR

Mlle. JAADOUNI OUMAIMA

Née le 11 Janvier 1991 à TAOUNATE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer – Vessie Métastase

JURY

- M. FETOHI MOHAMED**..... PRESIDENT
Professeur d'Oncologie médicale
- M. BAZINE AZIZ**..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale
- M. SINAA MOHAMED**
Professeur d'anatomie pathologique } JUGES
- M. ZIADI TARIK**
Professeur agrégé de Radiologie }
- M. BAZINE AMINE** MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur Assistant de radiothérapie

PLAN

PLAN.....	1
Liste des Abréviations	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des figures.....	6
INTRODUCTION.....	8
RAPPELS.....	11
I. Anatomie	12
II. Carcinogénèse.....	20
MATERIEL ET METHODE.....	26
I. Type d'étude	27
II. Critères d'inclusion	27
III. Critères d'exclusion	27
IV. Recueil des données	27
V. Saisie et analyse des données	33
VI. Considérations éthiques	33
RESULTATS	34
I. Aspects épidémiologiques	35
1. Fréquence	35
2. Age	35
3. Sexe	36
4. Facteurs de risque	36
II. Aspects cliniques	37
1. Signes fonctionnels	37
2. Examen clinique	38
III. Données paracliniques	39
1. Biologie	39

2. Echographie	40
3. Urographie intraveineuse	41
4. Cystoscopie	41
IV. Données histologiques	44
V. Bilan d'extension	46
1. Clinique	46
2. TDM	46
3. Radiographie pulmonaire	47
4. Scintigraphie osseuse	47
VI. Aspects thérapeutiques	49
1. Traitement chirurgicale	49
2. Radiothérapie exclusive	50
3. Association radio–chimiothérapie	50
4. Chimiothérapie	50
VII. Survie	54
DISCUSSION	55
I. Données épidémiologiques	56
II. Données cliniques	59
III. Données paracliniques	61
IV. Données histologiques	67
V. Bilan d'extension	69
VI. Aspects thérapeutiques	72
CONCLUSION	77
RESUMES	79
ANNEXES	83
BIBLIOGRAPHIE	90

Liste des Abréviations

AEG : Altération de l'état général

ADP : Adénopathie

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines.

EMT : Transition épithélio mésenchymateuse

MET : Transition mésenchymato épithéliale

MVAC HD : Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine Haute Dose.

TDM : Tomodensitométrie

UHN : Urétéro hydro néphrose

UICC : Union international contre le cancer

UIV : Urographie intraveineuse.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux gènes altérés au niveau des carcinomes urothéliaux de la vessie	22
Tableau 2 : Nombre de sujets tabagiques dans notre étude.....	36
Tableau 3. Signes cliniques révélant la tumeur chez nos patients.	38
Tableau 4. Données de l'examen clinique chez nos patients	39
Tableau 5 : Localisation des tumeurs selon l'échographie vésicale.	41
Tableau 6 : répartition des tumeurs selon le grade et le stade.....	45
Tableau 7 : Répartition des malades selon le sexe dans notre série et les autres séries.	56
Tableau 8 : Moyenne d'âge et extrêmes d'âges dans les 3 séries.....	57
Tableau 9 : Protocoles de chimiothérapie des cancers métastatiques de la vessie (liste non exhaustive)	73
Tableau 10 : Résumé des toxicités des principales substances utilisées	75

Liste des figures

Figure 1. Coupe sagittale montrant les rapports péritonéaux et fixité de la vessie chez l'homme.....	17
Figure 2. Coupe sagittale montrant les rapports de la vessie chez la femme	18
Figure 3 . Vascularisation de la vessie chez l'homme	18
Figure 4. Drainage lymphatique du pelvis chez la femme	19
Figure 5. Schéma des 2 grandes voies génétiques proposées pour la formation du cancer de la vessie	23
Figure 6. Schéma représentant la base de l'oncogénèse dans les différents types de cancer de la vessie	24
Figure 7. Progression d'un carcinome.....	25
Figure 8. Les principales voies régulant l'EMT.....	25
Figure 9. Répartition des cas de cancer de vessie métastatique dans notre série.	35
Figure 10. Répartition des malades selon le sexe.	36
Figure 11. Répartition en fonction du type de l'hématurie.	37
Figure 12. Résultats des examens biologiques chez nos patients.	40
Figure 13. Résultats de l'échographie rénale	40
Figure 14. Aspect de la tumeur chez nos patients	42
Figure 15. Répartition de la tumeur selon la localisation unique ou multiple.	42
Figure 16. Répartition des processus tumoraux selon la localisation à la cystoscopie.	43
Figure 17. Répartition des tumeurs selon le stade	44
Figure 18. Répartition des tumeurs selon le grade.....	45
Figure 19. Sites métastatiques les plus fréquents	47
Figure 20. Méthodes de dérivation urinaire chez les 12 patients.....	49

Figure 21. Répartition des malades selon le protocole de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	51
Figure 22. Réponse de la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	53
Figure 23 Répartition des malades selon le protocole de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	
Figure 24: Réponse de la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	
Figure 25. Toxicité de la chimiothérapie chez nos malades.	54
Figure 26. Pourcentage des tabagiques dans les 3 séries.....	58
Figure 27. Signes d'appels des tumeurs de vessie dans les 4 séries.....	60
Figure 28. Résultats de l'examen clinique dans notre série et les autres séries.	61
Figure 29. Pourcentage des malades ayant une insuffisance rénale dans les séries....	62
Figure 30. Echographie vésicale montrant 2 processus tumoraux.....	63
Figure 31. Résultats de l'échographie dans les 4 séries.	64
Figure 32. Lacune à l'urographie correspondant à une tumeur de vessie.	66
Figure 33. Classification TNM des tumeurs de vessie.....	67
Figure 34. Classification histologique des tumeurs dans les 3 séries.	68
Figure 35. Répartition des tumeurs selon le grade dans les 3 séries.	69
Figure 36 : coupe TDM montrant une tumeur de vessie envahissant la paroi abdominale antérieure.....	70
Figure 37. Coupe IRM montrant une tumeur localisée de la paroi latérale gauche de la vessie.....	71
Figure 38. Arbre décisionnel rapportant les indications potentielles de cystectomie et de métastasectomie chez les patients ayant un cancer de vessie métastatique. R0 : exérèse carcinologique complète avec limites de résection indemnes ; QdV : qualité de vie.....	74

INTRODUCTION

Les tumeurs de la vessie représentent 5 à 8% de tous les cancers, elles atteignent surtout l'homme âgé, tabagique chronique ; Trois fois plus que les femmes, or, ces dernières sont de plus en plus touchées en raison de l'augmentation du tabagisme féminin.

L'hématurie est le signe d'appel le plus fréquent révélant ce cancer et la cystoscopie représente l'examen clé au diagnostic. Dans 25% des cas le cancer de la vessie est métastatique.

La dissémination des métastases est induite par le mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). L'EMT est un processus physiologique qui participe à la désolidarisation des cellules et à leur invasivité. Elle est dominée moléculairement par la répression de la protéine E-cadhérine, et l'expression de la protéine Twist1. Le développement de médicaments anti-invasifs et anti-métastatiques ciblant ces mécanismes reste donc au cœur des nouveaux enjeux thérapeutiques.

Des progrès importants ont été réalisés au niveau des moyens diagnostiques, de la compréhension de la carcinogenèse et des moyens thérapeutiques de ce cancer. Le cancer urothélial métastatique demeure une maladie très grave, la base de sa prise en charge repose sur la chimiothérapie systémique. Le pronostic dépend de l'état général altéré et la présence de métastases viscérales.

L'immunothérapie apparaît comme la classe thérapeutique la plus prometteuse dans le traitement des cancers de la vessie métastatiques. De nombreuses cellules tumorales expriment des récepteurs PD-1 et CTLA-4. De nombreux agents, après des résultats prometteurs en phase I/II, sont en cours de développement dans des essais de phase III (atézolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab...), soit en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, soit en deuxième ligne après progression.

Dans notre travail nous allons :

- Rappeler à travers une revue de la littérature, les aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, diagnostiques ainsi que les conduites thérapeutiques actuelles.
- Etudier notre série (dossiers médicaux des patients).
- Comparer nos résultats avec les données de la littérature.

RAPPELS

I. Anatomie :

La vessie est l'élément le plus antérieur des viscères pelviens.

Alors que, vide elle est entièrement située dans la cavité pelvienne pleine elle se développe dans l'abdomen.

La vessie vide est en forme de pyramide à trois côtés qui a basculé pour reposer sur l'un de ses bords

Elle a un apex, une base, une face supérieure et deux faces inférolatérales.

- L'apex de la vessie est directement en regard du haut de la symphyse pubienne
- La base de la vessie est en forme de triangle renversé et regarde en bas et en arrière ; à l'intérieure la muqueuse tapissant la base de la vessie est lisse et fermement attachée à la couche musculaire lisse sous jacente à la différence du reste de la vessie où la muqueuse est plissée et peu adhérente à la paroi. La surface triangulaire lisse entre les orifices des uretères et de l'urètre à l'intérieure de la vessie est appelée le trigone.
- Les faces antérolatérales de la vessie sont comme dans un berceau entre les muscles élévateurs de l'anus du diaphragme pelvien et les muscles obturateurs internes voisins au dessus de l'insertion du diaphragme pelvien.

La face supérieure est légèrement en dôme quand la vessie est vide elle se développe en ballon vers le haut lorsque la vessie des remplie

Le col de la vessie entoure l'origine de l'urètre à l'union des faces antérolatérales et de la base.

Le col est la partie la plus basse de la vessie et aussi la partie la plus fixe il est ancré dans cette position par une paire de cordons fibromusculaires résistants, qui

unissent le col et la partie pelvienne de l'urètre à la partie postéro inférieure de chacun des pubis :

- * Chez la femme, ces cordons fibromusculaires sont appelés ligaments pubovésicaux, ensemble avec la membrane du périnée et les muscles associés les muscles élévateurs de l'anus et les os du pubis ces ligaments aident à soutenir la vessie.
- * Chez l'homme la paire de cordons fibromusculaires est connue sous le nom de ligaments puboprostatiques parce qu'ils s'unissent avec la capsule fibreuse de la prostate qui entoure le col de la vessie et la partie voisine de l'urètre [1].

Les rapports de la vessie :

1. Face supérieure :

La face supérieure de la vessie est tapissée sur toute sa surface par le péritoine qui lui adhère au niveau de l'insertion ouraquienne.

En arrière, il existe un espace facilement décollable entre péritoine et vessie.

Par l'intermédiaire de la séreuse péritonéale, la vessie répond aux anses grêles et au sigmoïde.

2. Face antéro inférieure :

La partie inférieure de la surface antéro-inférieure de la vessie unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux qui masquent de volumineuses veines pré prostatiques. Il n'existe pas de points de passage entre ces deux structures, le seul plan de clivage est situé à la face antérieure de l'urètre membraneux.

La face postérieure de l'aponévrose ombilico-prévésicale recouvre la face antérieure de la vessie, elle lui est faiblement unie par du tissu conjonctif lâche. En avant se trouve l'espace pré vésical de RETZUIS contenant de tissu cellulo-graisseux lâche.

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

La face postéro-inférieure :

- Chez l'homme on distingue 3 segments :

Un segment inférieur prostatique ou la base de la vessie répond à la face supérieure de la prostate et lui est unie par un tissu cellulaire.

Un segment moyen spermatique qui répond aux vésicules séminales, aux ampoules déférentielles, aux uretères qui s'insinuent entre la paroi vésicale et les vésicules séminales

Un segment supérieur péritonéal : le péritoine recouvre la partie supérieure de la base de la vessie puis descend sur la partie supérieure des ampoules déférentielles et des vésicules séminales puis, se réfléchit en arrière sur la face antérieure du rectum en formant le cul de sac de Douglas.

- Chez la femme

La partie basse de cette face postérieure est unie par une lame de tissu conjonctif dense adhérente au vagin (fascia d'HALBAN). Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin.

Le tiers supérieur de la vessie répond à la partie supra vaginale du col de l'utérus : le clivage y est facile et avasculaire [2].

Vascularisation :

La vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle est issue de l'artère iliaque interne (hypogastrique). La plupart des branches de cette artère cheminent au dessus du plan du releveur de l'anus, formant le système sus-lévatorien principal qui comprend :

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

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

La vascularisation veineuse :

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

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

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

veine honteuse interne. En arrière, ces courants veineux latéraux –supra et infra-lévatorien) (veine honteuse interne) se jettera dans le tronc postérieur (ischio-honteux) de la veine hypogastrique.

Le plexus pré-prostatique de SANTORINI clé du drainage veineux de la région cervicoprostatique, est le principal obstacle vasculaire de la cysto-prostatectomie radicale. Ce plexus a schématiquement la forme d'un losange, il réalise un réseau veineux recevant en avant sous le pubis la veine dorsale profonde de la verge, en arrière et en haut les veines antérieures de la vessie, en arrière et en bas les veines antérieures de la prostate. Il émet, latéralement au dessus du plan des releveurs de l'anus, les veines latéro-vésico-prostatiques accolées par l'aponévrose pelvienne sur la face latérale de la prostate, et au dessous du plan des releveurs de l'anus les veines honteuses internes.

La vascularisation lymphatique :

La vascularisation lymphatique est schématisée selon le plan suivant :

Deux réseaux d'origine sous muqueux et musculaires collectent la lymphe au profit d'un réseau profond. A partir du réseau péri-vésical, des tubes collecteurs suivant des trajets divers pour aboutir aux ganglions régionaux :

- les lymphatiques de la paroi antérieure et de la calotte vont se jeter dans les ganglions iliaques externes.
- Ceux de la paroi postérieure se rendent aux ganglions de la bifurcation de l'hypogastrique.
- Ceux su trigone émergent en dedans des canaux déférents, et gagnent les ganglions du groupe iliaque externe, essentiellement à la chaine interne et moyenne.

Ceci explique le curage ilio-obturateur, systématique avant toute cystectomie, étendu jusqu'à l'origine de l'artère iliaque interne ou parfois étendu jusqu'aux vaisseaux iliaques communs.

Innervation

Les nerfs sont difficiles à systématiser, pourtant tous naissent ou concourent à une formation pelvienne nettement individualisée : Le ganglion hypogastrique.

Le bord postérieur de ce ganglion reçoit les fibres afférentes dont il est commode de séparer classiquement deux contingents anatomiques et fonctionnels :

- L'un fait des fibres sympathiques
- l'autre constitué de fibres parasympathiques : constitue les nerfs érecteurs d'ECKARDTS venant du plexus honteux constituant une lame quadrilatère et plexiforme.

Cette dernière se dirige vers la face postérieure de la vessie, en avant du rectum. Ce plexus est en rapport avec le bord latéral des vésicules séminales qu'il croise. C'est à ce niveau que l'on peut léser ces nerfs lors d'une cysto-prostatectomie. [3]

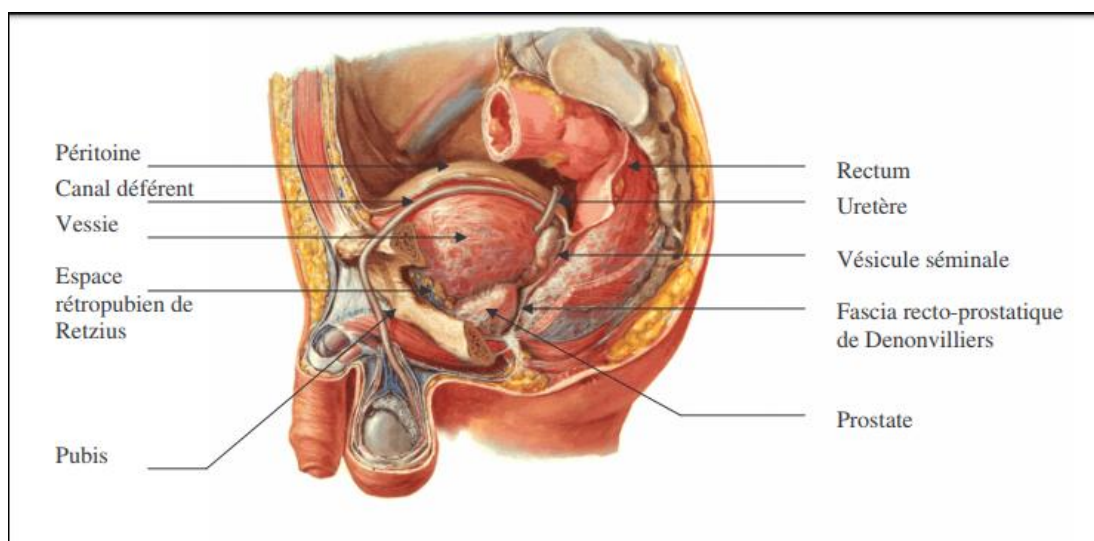


Figure 1. Coupe sagittale montrant les rapports péritonéaux et fixité de la vessie chez l'homme [4]

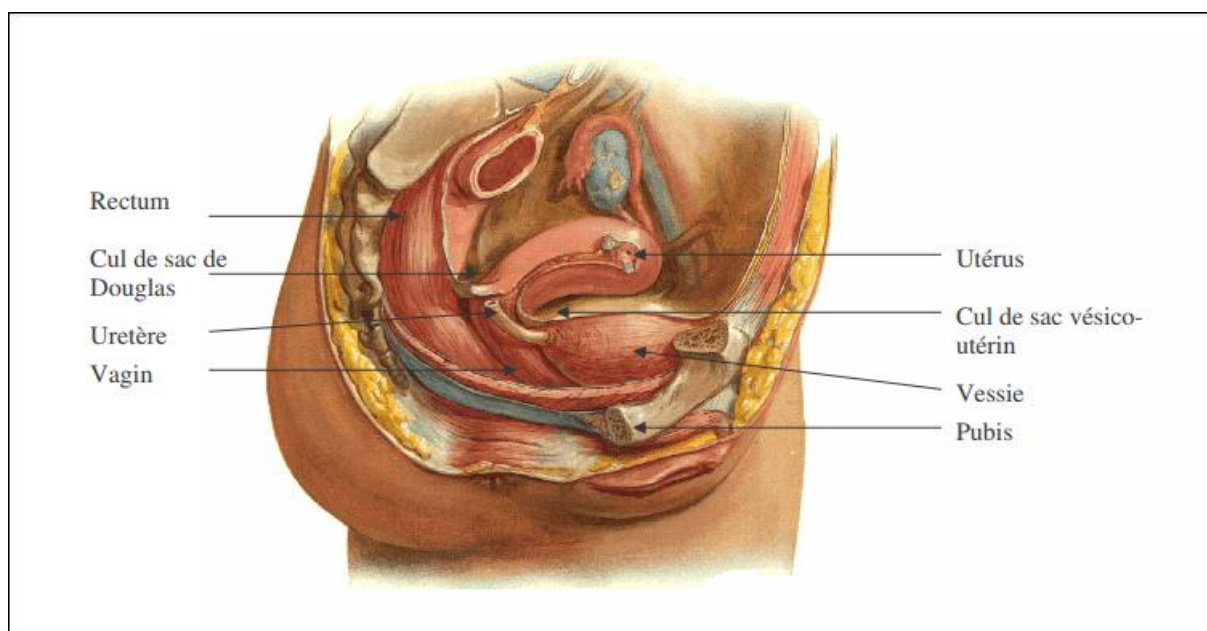


Figure 2. Coupe sagittale montrant les rapports de la vessie chez la femme [4]

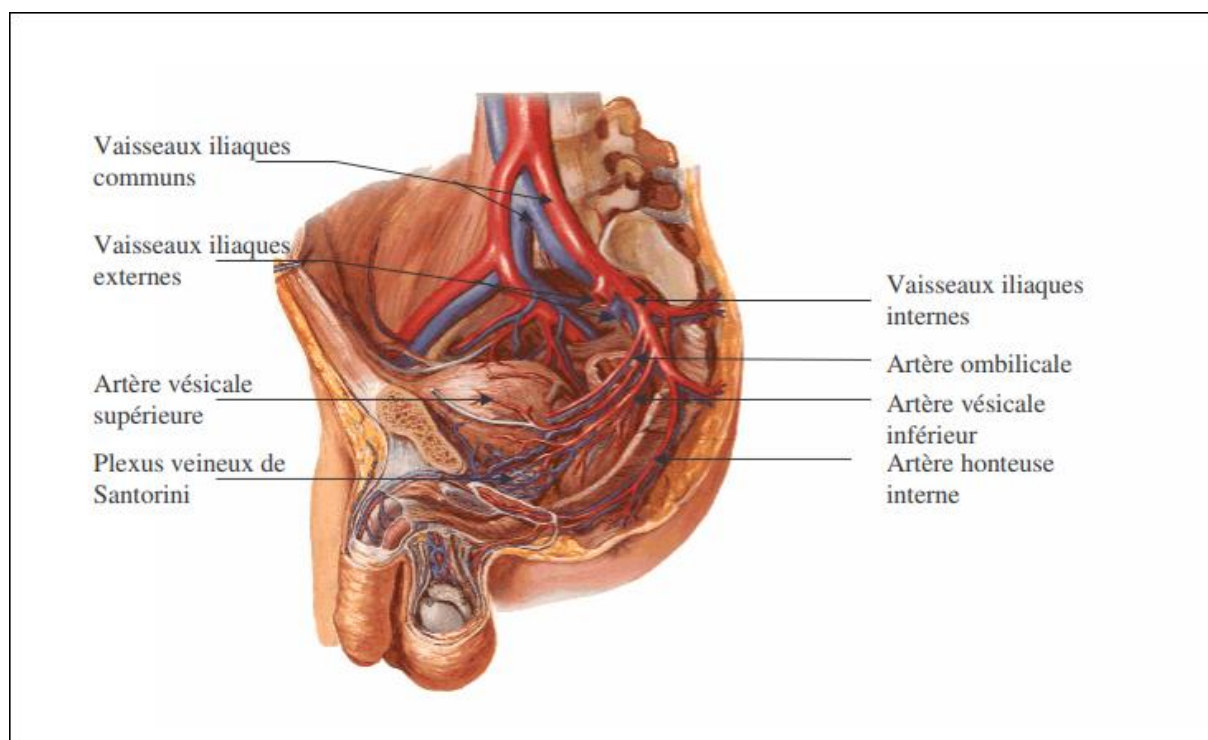


Figure 3 . Vascularisation de la vessie chez l'homme [4]

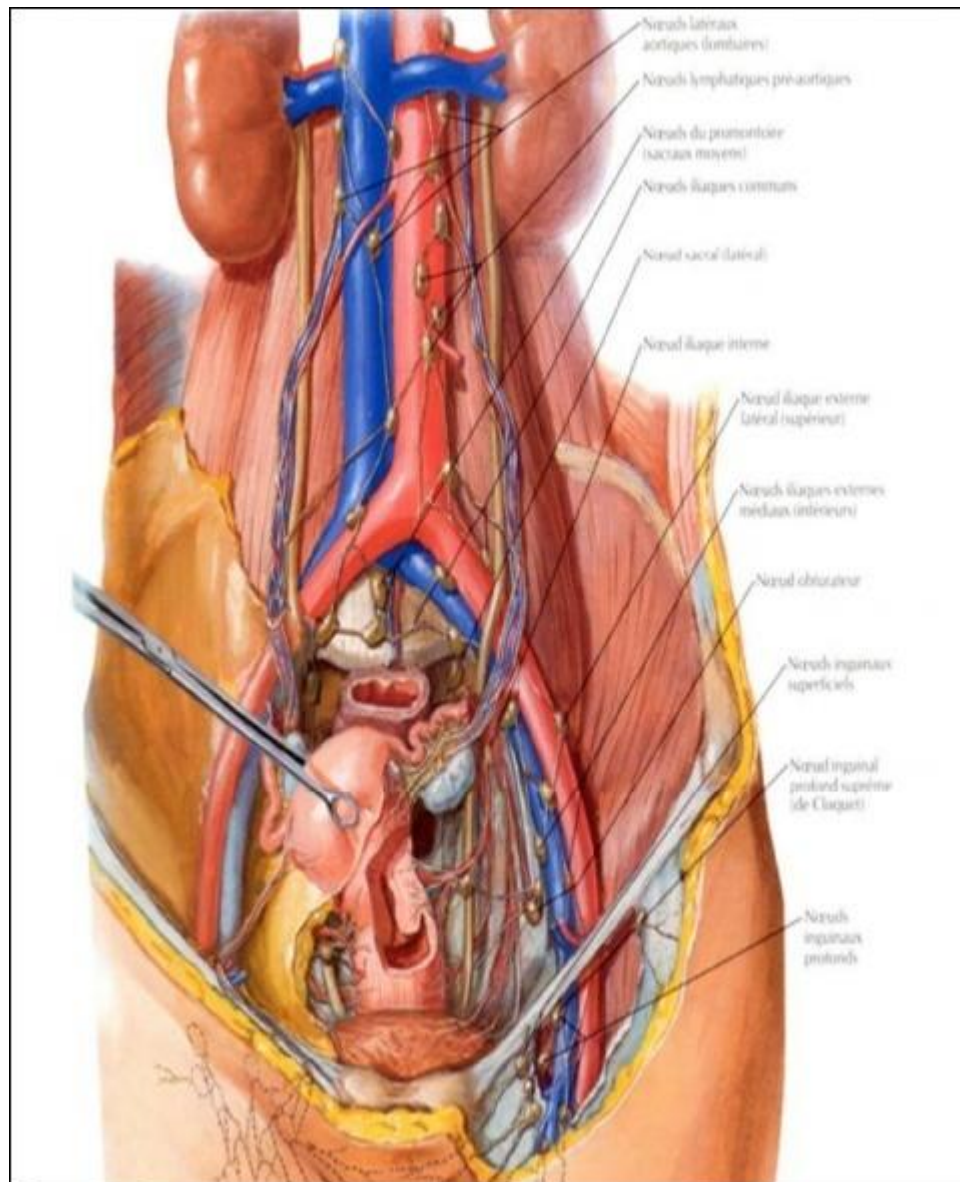


Figure 4. Drainage lymphatique du pelvis chez la femme[4]

II. Carcinogénèse :

Les carcinogènes environnementaux sont importants à considérer dans la carcinogénèse urothéliale [5].

Le tabagisme et l'exposition professionnelle aux produits chimiques sont reconnus comme des facteurs de risque [6].

Plus récemment, des cas de néphropathies toxiques et de tumeurs urothéliales à la phénacétine et aux dérivés de type nitrophénanthrène (acides aristolochiques) contenus dans des herbes chinoises [7] et utilisés comme médication amaigrissante ont été rapprochés des tumeurs urothéliales observées dans les régions d'endémie de la néphropathie des Balkans (anciennes Yougoslavie, Bulgarie, Roumanie) [8,10]. La survenue d'une néphropathie associée à des tumeurs de la voie excrétrice est probablement liée à l'effet toxique de carcinogènes environnementaux survenant sur un terrain génétiquement vulnérable. Ainsi pour la néphropathie des Balkans, le rôle de l'acide aristolochique pourrait être associé dans les familles (qui présentent des tumeurs urothéliales) à une susceptibilité génétique pour laquelle un locus de prédisposition a été suggéré par le chromosome le chromosome 3q25-26.

Ces observations et l'endémie tumorale dans certaines populations illustrent bien la complexité des interactions entre facteurs génétiques et non génétiques dans la compréhension de l'étiopathogénie des carcinomes urothéliaux.

Le risque génétique de développer un carcinome urothélial a été cependant clairement démontré pour les localisations urétérales ou pyéliques dans le syndrome de Lynch II "Hereditary Non Polyposis Carcinoma" ou dans d'autres syndromes tumoraux héréditaires comme le rétinoblastome familial. Dans les autres types de carcinome urothélial, ce risque intervient comme facteur de susceptibilité aux

carcinogènes environnementaux en modulant le métabolisme de ces facteurs et leur impact en terme de génotoxicité [11].

Ainsi pour la vessie, les études sur les jumeaux ne plaident pas en faveur d'une implication importante des facteurs génétiques. Cependant, certaines populations (Europe centrale), dont certaines avec des caractéristiques d'isolat génétique (Mormons en Utah, Iles de Dalmatie, Iceland) [12,14] présentent un risque élevé de carcinomes urothéliaux avec des formes familiales qui prédisposent à de multiples cancers. Une étude sur les populations insulaires de la Dalmatie (Croatie, sur la côte Adriatique) a retrouvé une plus grande fréquence de cancer de vessie chez les hommes et de cancers du sein, de l'ovaire, du cerveau et du colon chez les femmes. Le décryptage des altérations génétiques au cours de la carcinogenèse vésicale et de l'histoire naturelle des tumeurs vésicales permet d'envisager une histoire moléculaire de la maladie et de rechercher des altérations spécifiques de ce type de tumeurs pour prédire leur récurrence ou la progression vers l'invasion tumorale. Les altérations génétiques somatiques retrouvées au niveau des tumeurs de vessie ont permis de commencer à comprendre certaines voies signalétiques ou des mécanismes moléculaires particulièrement importants dans la progression tumorale.

A la classification pathologique et cytologique se superpose progressivement une classification correspondant à différents niveaux d'altérations génétiques.

Tableau 1 : Principaux gènes altérés au niveau des carcinomes urothéliaux de la vessie

[15]

GÈNES (LOCUS) PROTÉINE	FRÉQUENCE DES MUTATIONS	CORRÉLATION GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE
H-Ras (11p15) codons 12 & 61	1-45%	Aucune
HER2 (17q21) c-erBB2	10-40%	Haut grade et tumeurs avancées
CCND1 (11q13) cyclinD1	10-20%	Aucune
c-Myc (8p)	3-30%	Haut grade
BCL2 (18q21) Bcl2	rare	Radio & chimio résistance
FGFR3 (4p16)	5/9 tumeurs mutées	nd
MDM2 (12q13-14)	17-84%	nd
TP53 (17p13) p53	10-70%	Haut grade, progression, diminution de survie
RB1 (13q14) p110 ^{RB}	30%	Haut grade, progression, diminution de survie
INK4a-ARF (MST1)(9p21)	20-45%	nd
PTEN (10q23)	rare	Tumeurs avancées
TSC1 (9q34)	rare	nd
CDH-1 (16q22)	rare	Progression
hMSH2 (2p22)	25%	Haut grade et récurrence
hMSH6 (3p21)	5%	Bas grade et tumeurs non invasives
FHIT (3p14.2)	61%	nd
H19 (11p15)	rare	nd

Deux grandes voies génétiques se distinguent, basées sur des caractéristiques moléculaires qui permettent de définir 2 grands modèles dans la formation des tumeurs de vessie. Ces 2 modèles possèdent des pronostics différents, telle la survenue de métastases et la survie du patient [16].

D'un côté les tumeurs superficielles papillaires non invasives de type Ta. Elles sont porteuses de mutations des oncogènes H-RAS, FGFR3 et PI3K, entraînant un gain de fonction. Elles dérivent d'une hyperplasie de l'urothélium sain et n'évoluent que très rarement en maladie métastatique. La mortalité liée à ce type de cancer reste faible, mais présente dans 30% des cas un risque de rechute. De l'autre côté « les carcinomes in situ » hautement invasifs, de type T2, T3, T4, sont caractérisés par la perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeurs tels p53, Rb et PTEN. Ils dérivent d'une dysplasie de l'urothélium sain. Ils évoluent en grande majorité vers une maladie agressive et envahissante, aboutissant à la formation de métastases. Ces derniers

possèdent un risque élevé de mortalité lié au cancer [17].

Ces 2 grands types de cancer de la vessie, sont aussi caractérisés par des délétions du chromosome 9. Un troisième groupe expliquant le développement des tumeurs de type T1 se distingue par une évolution clinico-pathologique ne correspondant pas aux deux autres. Cependant, aucune donnée moléculaire ne permet de le confirmer. [18]

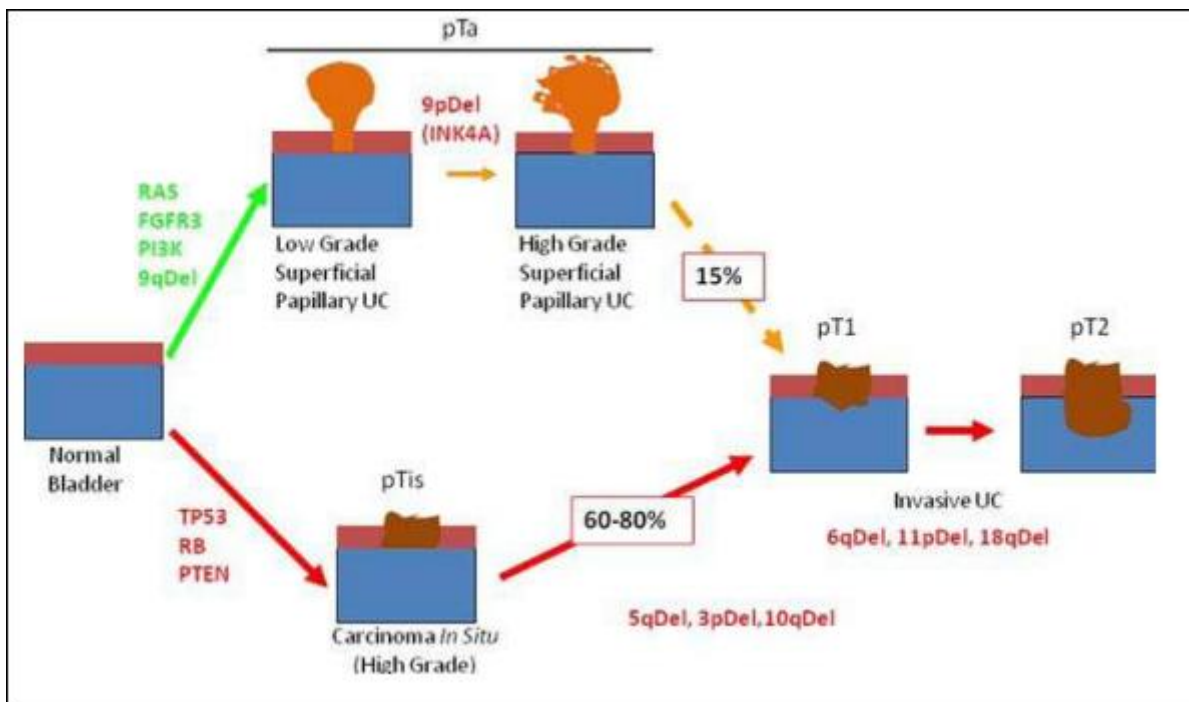


Figure 5. Schéma des 2 grandes voies génétiques proposées pour la formation du cancer de la vessie [17]

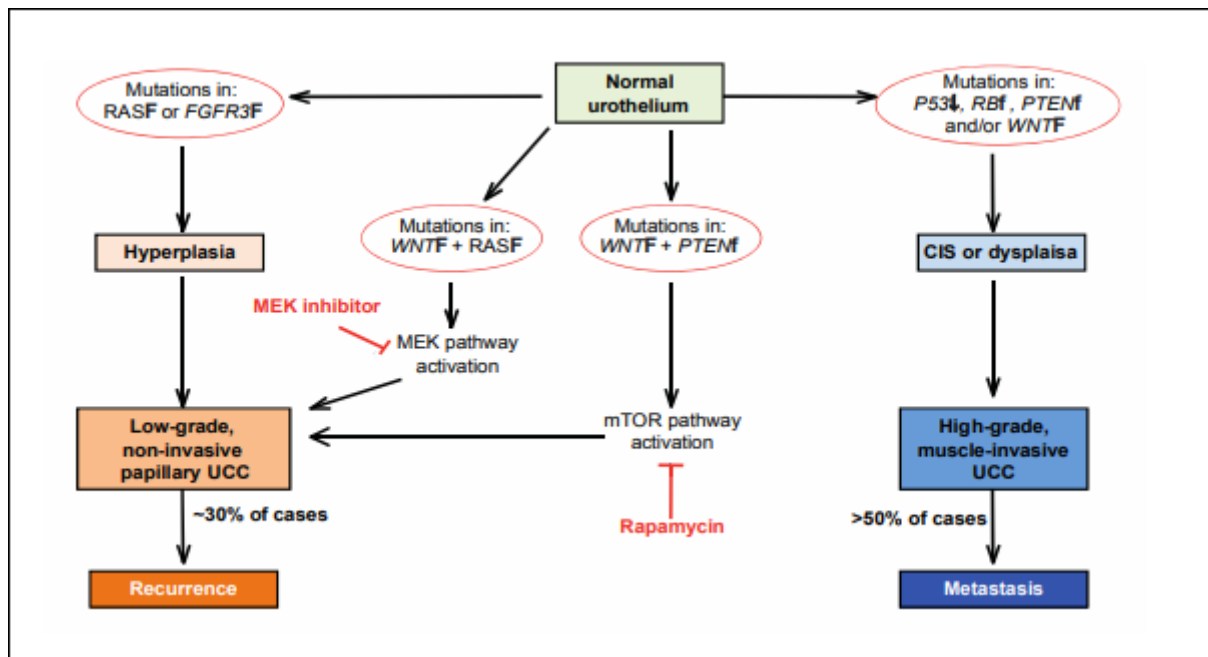


Figure 6. Schéma représentant la base de l'oncogénèse dans les différents types de cancer de la vessie. [19]

L'EMT, connue depuis les années 1980, a mis énormément de temps à être acceptée en tant que modèle de la progression carcinomateuse. En effet, dans les tumeurs il existe une grande hétérogénéité cellulaire, d'où l'incapacité de distinguer les cellules issues de l'EMT des autres cellules stromales ou des fibroblastes. Cependant des équipes ont mis en évidence l'EMT sur les fronts invasifs de tumeurs humaines et un état métastable a été décrit lors d'une étape de cicatrisation.

Le phénomène inverse de l'EMT est appelé MET (transition mésenchymo-épithéliale), permet aux cellules mésenchymateuses d'acquérir un phénotype épithéliale, retrouvant ainsi les mêmes caractéristiques que les cellules souches dont elles sont issues, ce mécanisme est également impliqué dans des processus pathologiques lors de la formation des métastases. Elle peut expliquer en partie la découverte de métastases de même phénotype épithélial que les tumeurs primitives. Une fois que les cellules mésenchymateuses arrivent à l'organe à coloniser, elles

traversent par diapédèse le vaisseau sanguin. Puis elles se transforment en cellules épithéliales et prolifèrent.

L’EMT est un processus physiologique qui participe à la désolidarisation des cellules et à leur invasivité. Elle est dominée moléculairement par la répression de la protéine E-cadhérine, et l’expression de la protéine Twist1. Le développement de médicaments anti-invasifs et anti-métastatiques ciblant ces mécanismes reste donc au cœur des nouveaux enjeux thérapeutiques [20,22].

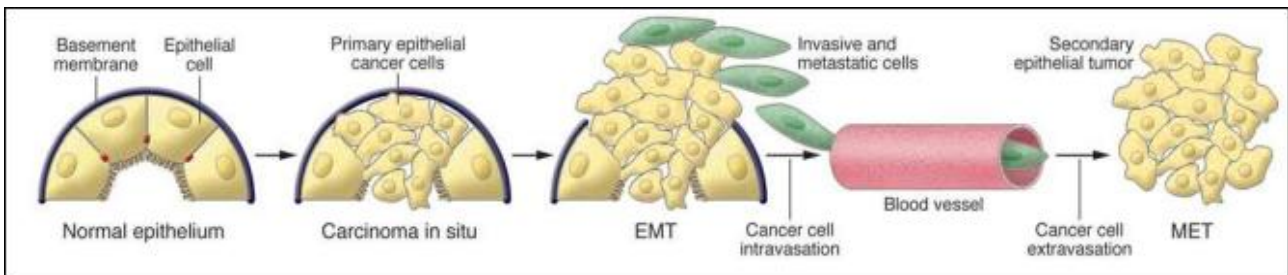


Figure 7. Progression d’un carcinome [23]

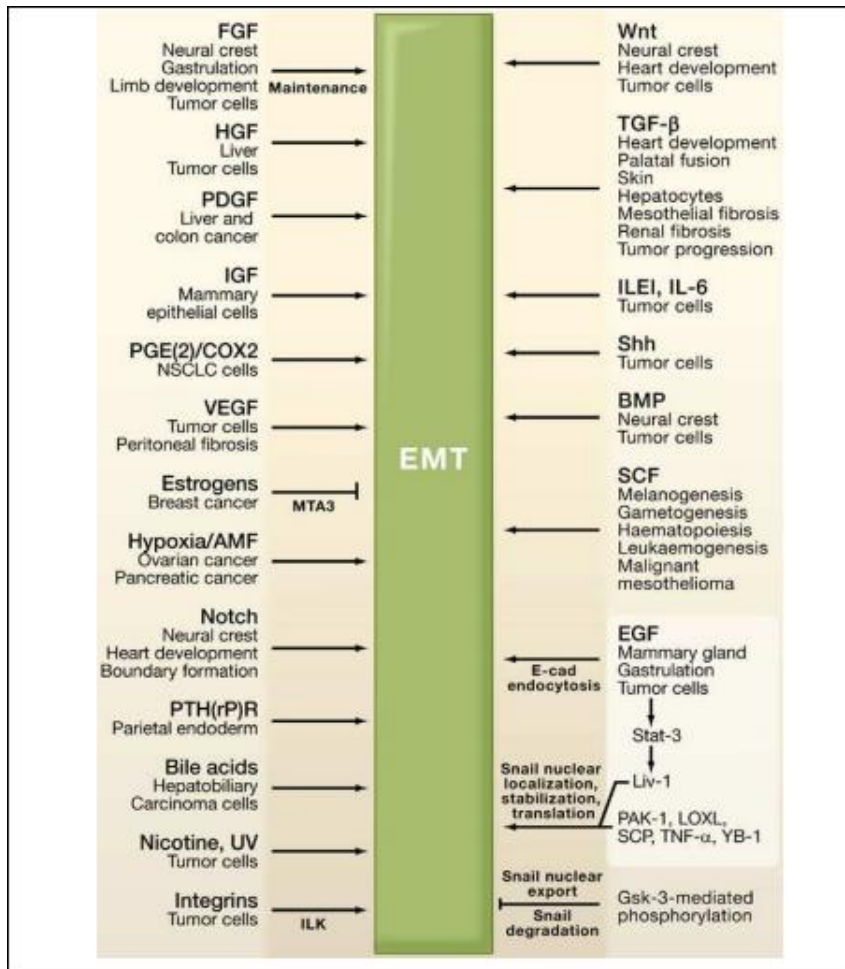


Figure 8. Les principales voies régulant l’EMT [23]

MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude :

Nous proposons une étude observationnelle rétrospective par revue documentaire des dossiers cliniques de 30 malades suivies dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès et ce sur la période allant du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2017.

II. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude, tout patient adulte hospitalisé au service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sur la période allant de 2012 à 2017 et chez qui le diagnostic de tumeur de vessie métastatique a été retenu sur les critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

III. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les patients présentant :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Une tumeur à point de départ extra-vésical avec extension locale vésicale.
- Tous patients présentant une tumeur de vessie non métastatique.

IV. Recueil des données :

Nous nous sommes basés, pour exploiter les dossiers des malades, sur la fiche d'exploitation suivante :

Fiche d'exploitation : Cancer de la vessie métastatique.

Identité

- Nom :
- Prénom :
- Numéro de dossier :
- Sexe :
- Profession :
- Age :

Facteurs de risque

- | | | | |
|--------------------------|-----|-------------------|-----|
| • Tabac : | Oui | Nombre de paquets | Non |
| • Bilharziose : | Oui | Non | |
| • Irritation vésicale : | Oui | Non | |
| • Irradiation vésicale : | Oui | Non | |

Clinique

A. CDD

- | | | |
|-----------------------------------|-----|-----|
| 1. Hématurie | Oui | Non |
| • Abondance : | | |
| • Chronologie : | | |
| • Caillottage : | | |
| 2. Signes d'irritation vésicale : | Oui | Non |
| • Pollakiurie : | | |
| • Dysurie : | | |
| • Impériosité mictionnelle : | | |
| • Brulures mictionnelles : | | |
| 3. Découverte fortuite : | Oui | Non |
| 4. Autres | | |

- Lombalgies :
- Coliques néphrétiques :
- Métastase :
- AEG :

B. Examen physique

Examen abdominale :

TR :

Examen urogénital :

Reste de l'examen :

Paraclinique

A. Bilan initial

1. Biologie

- NFS :
- Hb :
- Urée :
- Créat :

2. Echographie

- Rénale :
- Vésicale : Taille

Localisation

Lésions associées

3. UIV :

Etat du haut appareil :

Lacune vésicale : Oui Non

Lésions associées :

4. ECBU

- Hématurie microscopique
- Leucocyturie
- Infection

5. Cytologie urinaire : Faite Non faite

6. Cystoscopie : Nombre : localisation :

Dimension : Aspect :

7. Résection Endoscopique :

B. Bilan d'extension :

- TDM abdomino pelvienne :
- IRM :
- RX Thorax :
- Scintigraphie osseuse :

Données anatomopathologiques :

- Type histologique :
- Stade :
- Grade :

Gestes pré-opératoires :

Transfusion :

Néphrostomie percutanée :

Radiothérapie : dose : nombre de
séances :

Traitement

A. Exploration

Envahissement pariétal : Oui Non

Envahissement intra péritonéal : Oui Non

MTS ganglionnaire : Oui Non

B. gestes pratiqués :

- | | | |
|------------------------------|-----|-----|
| 1. RTUV complète : | Oui | Non |
| 2. Cystoprostatectomie : | Oui | Non |
| 3. Pelvectomie antérieure : | Oui | Non |
| 4. Dérivation urinaire : | Oui | Non |
| Si oui type de dérivation | | |
| - Bricker : | | |
| - Coffey : | | |
| - Remplacement vésical : | | |
| 5. Cyctectomie partielle : | Oui | Non |
| 6. Resection à ciel ouvert : | Oui | Non |
| 7. Autres | | |

Traitement non chirurgical

1. Radiothérapie
 - Curithérapie :
 - Radiothérapie externe :

Chimiothérapie

- Néoadjuvante :
- Adjuvante :
- Association radiochimiothérapie :

Chimiothérapie métastatique:

Première ligne:

Protocole

Nombre de cycles:

Evaluation: Réponse

stabilisation

Progression

Toxicité

Deuxième ligne:

Protocole

Nombre de cycles:

Evaluation: Réponse

stabilisation

Progression

Toxicité

Evolution

- Post-opératoire immédiate :
- Suivi à distance :

V. 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.

VI. 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. Fréquence :

Nous avons répertorié 30 cas de cancer de vessie métastatique colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans allant de 2012 à 2017 ; Le nombre de cas par année varie entre 4 et 8 avec une moyenne de 5 cas par an.

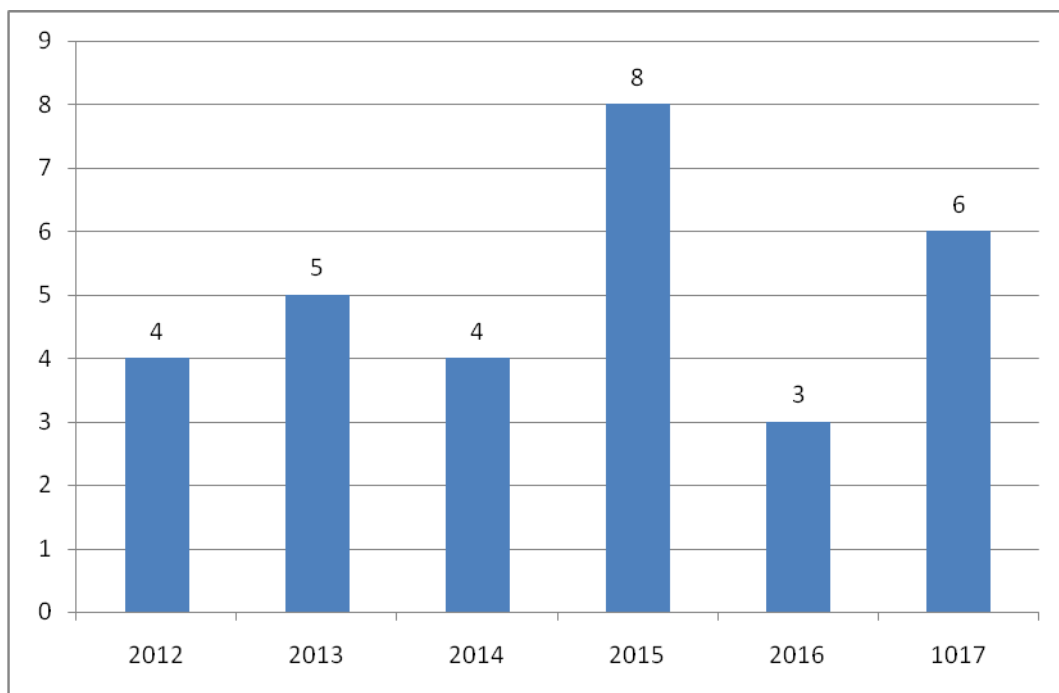


Figure 9. Répartition des cas de cancer de vessie métastatique dans notre série.

2. Age :

L'âge moyen des patients était de 63 ans et demi avec des extrêmes entre 45 et 80 ans.

3. Sexe :

Une nette prédominance masculine a été marquée dans notre série, 26 malades étaient du sexe masculin et seulement 4 du sexe féminin, avec un sexe ratio H/F de 6,5.

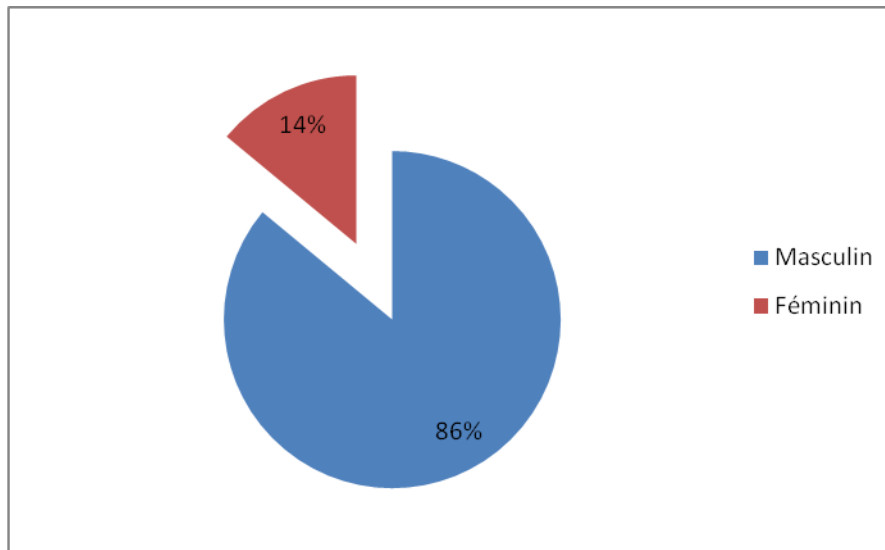


Figure 10. Répartition des malades selon le sexe.

4. Facteurs de risque :

a. Tabagisme :

90% des patients dans notre série étaient des tabagiques chroniques, qui étaient tous du sexe masculin.

Tableau 2 : Nombre de sujets tabagiques dans notre étude.

Patients	Hommes	Femmes
Fumeurs	23	-
Non fumeurs	3	4

b. Autres facteurs de risque :

En dehors du tabagisme, aucun autre facteur de risque n'a pu être mis en évidence dans notre étude.

Nous n'avons noté ni cas de bilharziose ni d'irritation ou d'irradiation vésicale.

II. Aspects cliniques :

1. Signes fonctionnels :

a. Hématurie :

L'hématurie était le signe révélateur du cancer de la vessie chez 60% des cas de notre série, elle était totale chez 5 patients, initiale chez 2 cas et terminale dans 76% des cas.

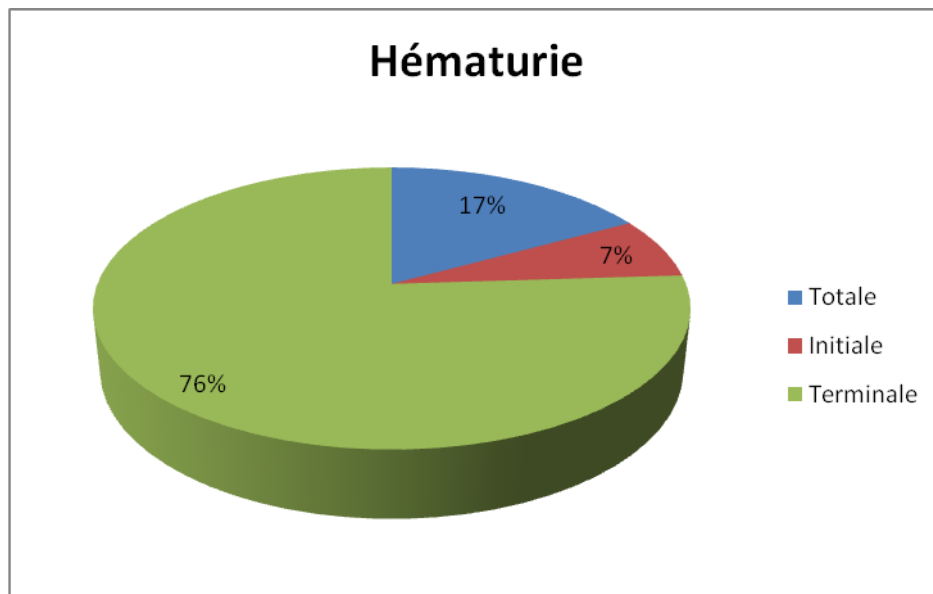


Figure 11. Répartition en fonction du type de l'hématurie.

b. Autres signes cliniques :

Les autres signes cliniques retrouvés chez nos patients étaient :

- Les signes d'irritation urinaire, représentaient 53% des signes regroupant : la dysurie, l'impériosité mictionnelle, les brûlures mictionnelles et la pollakiurie.
- Les lombalgies ont été aussi vues chez 30% des patients.
- Les douleurs osseuses représentaient 13% des signes révélant la tumeur. Il s'agissait de métastases osseuses. Nous avons aussi révélé un cas de métastase hépatique par douleur de l'hypochondre droit.
- 10% des patients ont consulté pour altération de l'état général.
- La découverte a été fortuite chez 2 patients.

- Une sensibilité pelvienne a été le signe révélateur chez un seul patient.

Tableau 3. Signes cliniques révélant la tumeur chez nos patients.

Signe fonctionnelle	Nombre de malades	Pourcentage
Irritation vésicale	16	53%
Lombalgies	9	30%
Douleur osseuse	4	13%
Métastases	5	17%
Découverte fortuite	2	7%
AEG	3	10%

2. Examen clinique :

La palpation abdominale retrouvait une sensibilité pelvienne chez 4 malades, un globe vésical chez 1 patient et une cicatrice de chirurgie antérieure chez 16 cas.

L'examen urogénital et les touchers pelviens retrouvaient une infiltration de la base vésicale chez 8 patients, un blindage pelvien chez 2 malades et une prostate augmentée de volume chez 14 cas.

L'examen des aires ganglionnaire a objectivé des ADP inguinales bilatérales chez 2 patients.

L'examen général a objectivé des douleurs osseuses exquises à la palpation chez 12 malades.

Chez 9 patients l'examen général a été normal.

Tableau 4. Données de l'examen clinique chez nos patients :

Signe à l'examen clinique	Nombre de cas
Sensibilité pelvienne	4
Globe vésicale	1
Cicatrice de chirurgie antérieure	16
Infiltration de la base vésicale	8
Blindage pelvien	2
Prostate augmentée de volume	14
ADP inguinales bilatérales	2
Douleurs osseuses à la palpation	12
Examen normal	9

III. Données paracliniques :

1. Biologie :

Une anémie a été retrouvée chez 11 de nos patients, soit 37% des cas. Cela est dû au syndrome paranéoplasique et à la spoliation sanguine par hématurie.

Une insuffisance rénale a été décelée chez 8 malades, soit 27% des cas.

L'ECBU avait montré une hématurie microscopique dans 12 cas, soit 40% des cas et dans 10 cas, soit 33% des cas, une infection urinaire.

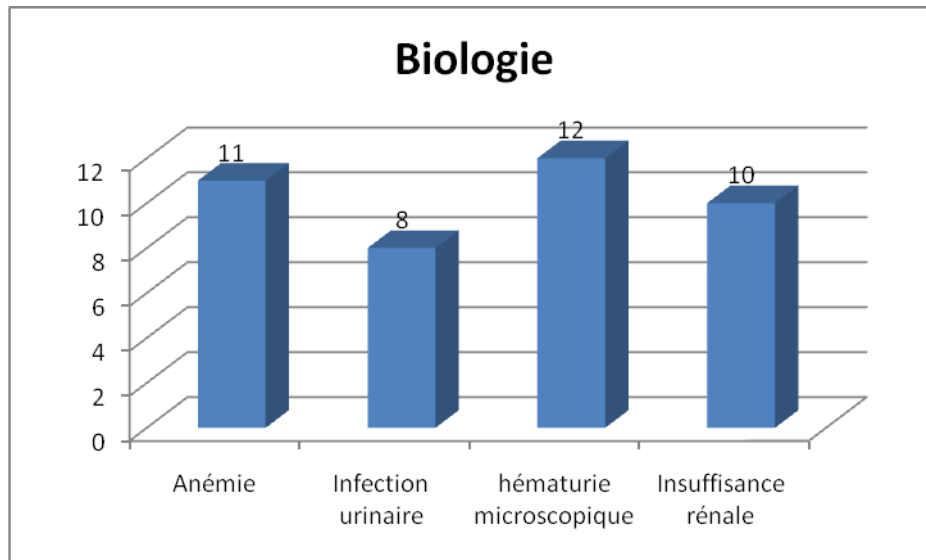


Figure 12. Résultats des examens biologiques chez nos patients.

2. Echographie :

Une échographie rénale a été réalisée chez tous nos patients ; elle avait objectifé :

- Une UHN unilatérale chez 7 cas.
- Une UHN bilatérale chez 5 cas.
- Un Kyste rénale dans un cas.
- Une lithiase rénale dans 2 cas.

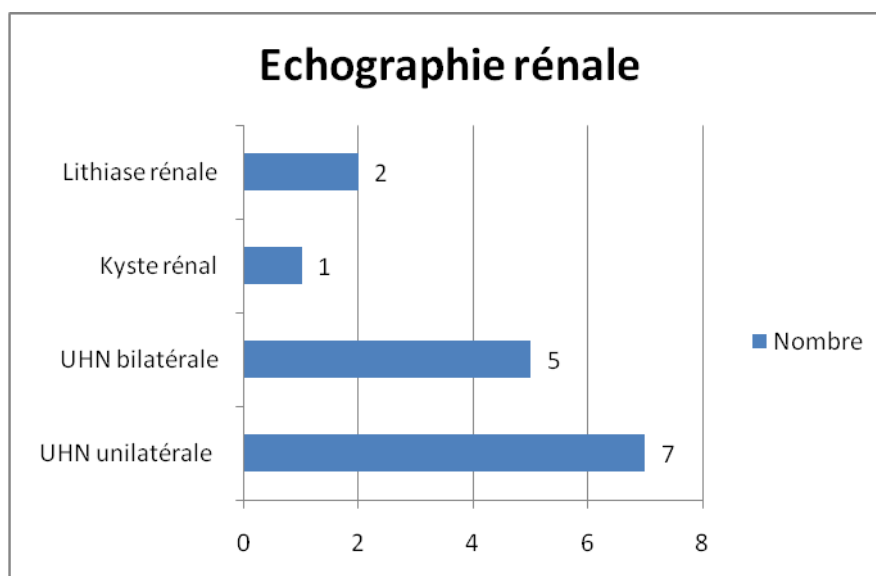


Figure 13. Résultats de l'échographie rénale

L'échographie vésicale a complété l'échographie rénale et a montré la localisation du processus tumorale (tableau 5) :

La localisation a été multiple dans 2 cas ; La tumeur siégeait sur le dôme dans un cas, sur la paroi antérieure chez 4 malades et sur la paroi postérieure chez 1 seul patient.

L'échographie n'avait pas permis de déceler une localisation sur le trigone.

Tableau 5 : Localisation des tumeurs selon l'échographie vésicale.

Localisation	Nombre
Multiple	2
Antérieure	4
Postérieure	1
Dôme	2
Trigone	0

3. Urographie intraveineuse :

L'UIV n'a pas été réalisée chez nos patients.

4. Cystoscopie :

La cystoscopie a été réalisée chez tous nos patients et a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur, la taille, le nombre et la localisation.

a. Aspect :

La tumeur était bourgeonnante chez 16 patients soit 53% des cas, infiltrante chez 12 malades (40 % des cas) et ulcéro-bourgeonnante chez 2 cas soit 7 % des cas.

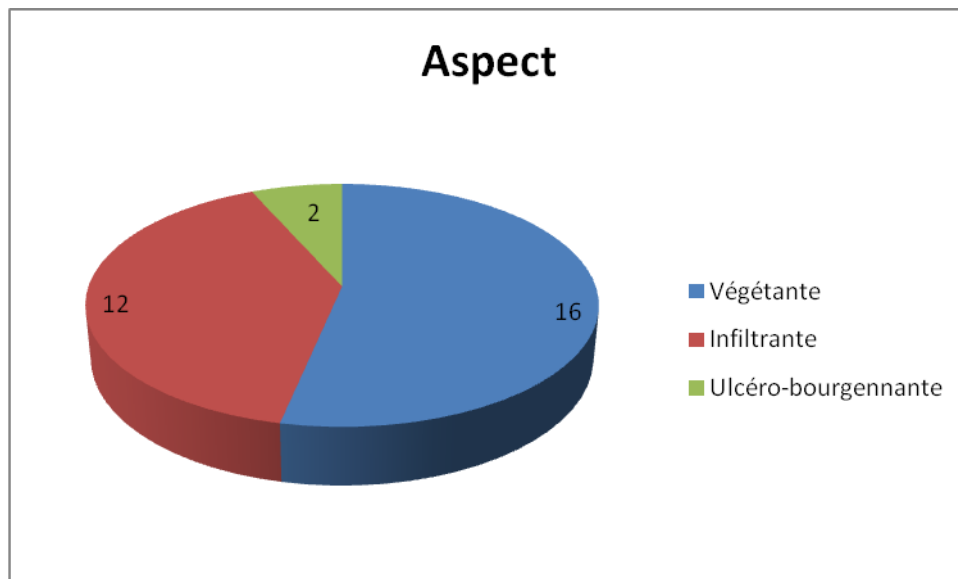


Figure 14. Aspect de la tumeur chez nos patients

b. Nombre de processus tumoraux:

La tumeur a été unique chez 70% des malades, soit 21 cas et multiple chez 30% des patients (9 cas).

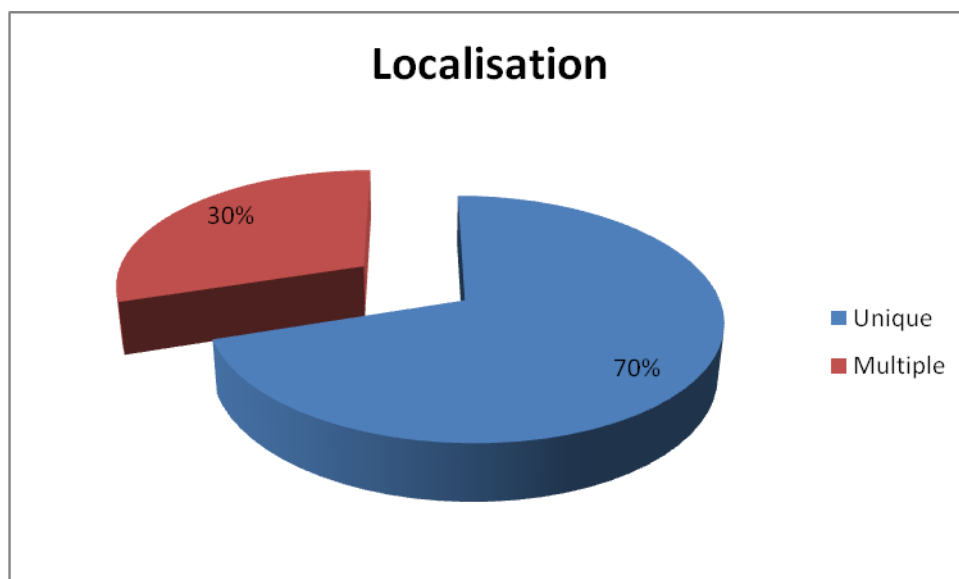


Figure 15. Répartition de la tumeur selon la localisation unique ou multiple.

c. Taille :

La moyenne de taille retrouvée était de 3x4 cm, avec des extrêmes entre 2x2 cm et 7x5 cm.

d. Localisation :

La cystoscopie a permis de déceler 9 processus localisés au niveau du dôme vésical, 11 sur la paroi antérieure et 7 sur la paroi postérieure.

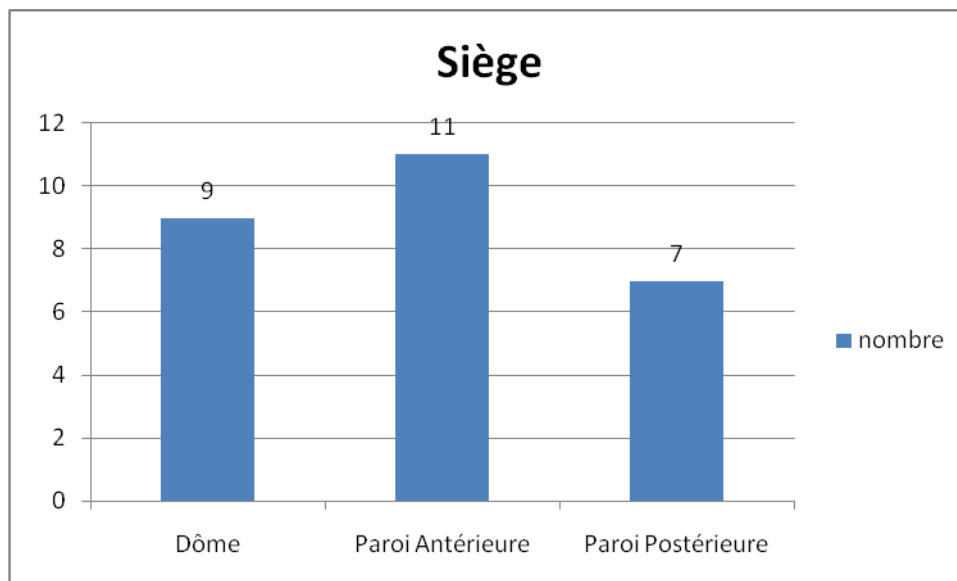


Figure 16. Répartition des processus tumoraux selon la localisation à la cystoscopie.

IV. Données histologiques

- Stade tumoral :

La répartition des tumeurs selon le degré d'infiltration et de l'envahissement tumoral, en utilisant la classification de l'UICC, était la suivante (Figure 17) :

- Un seul patient a présenté une tumeur stade T1.
- Le stade T2 a été retrouvé chez 14 malades soit presque 50% des patients.
- Dans 30% des cas, la tumeur était stade T3 (9 cas)
- Le stade T4 a été retrouvé chez 6 malades soit 20% des cas.

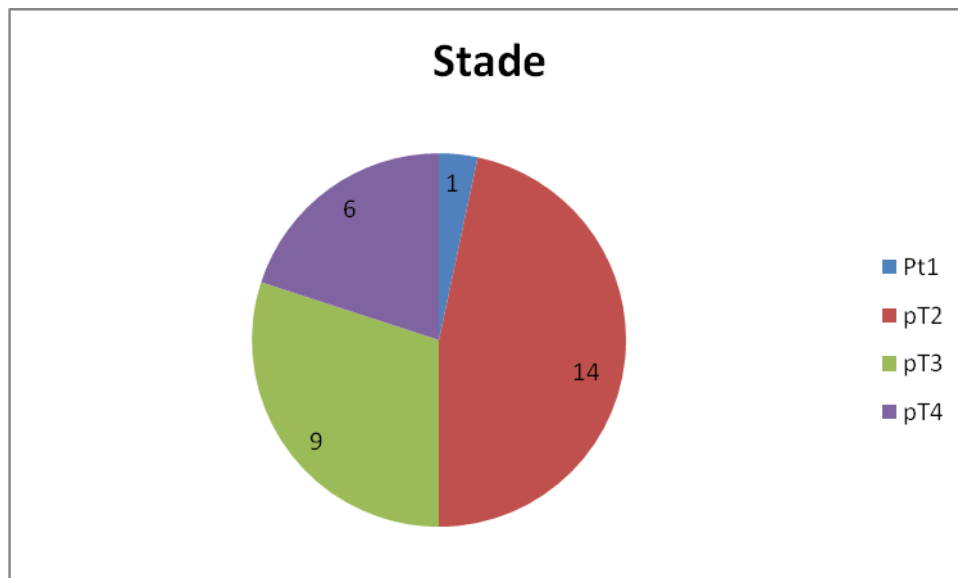


Figure 17. Répartition des tumeurs selon le stade

- Grade tumoral :

La répartition des tumeurs selon le grade de différenciation cellulaire était la suivante (Figure 18) :

- Dans 37% des cas, il s'agissait d'un bas grade GI.
- Dans 50% des cas, il s'agissait d'un grade moyen GII.
- Dans 13% des cas, il s'agissait d'un haut grade GIII.

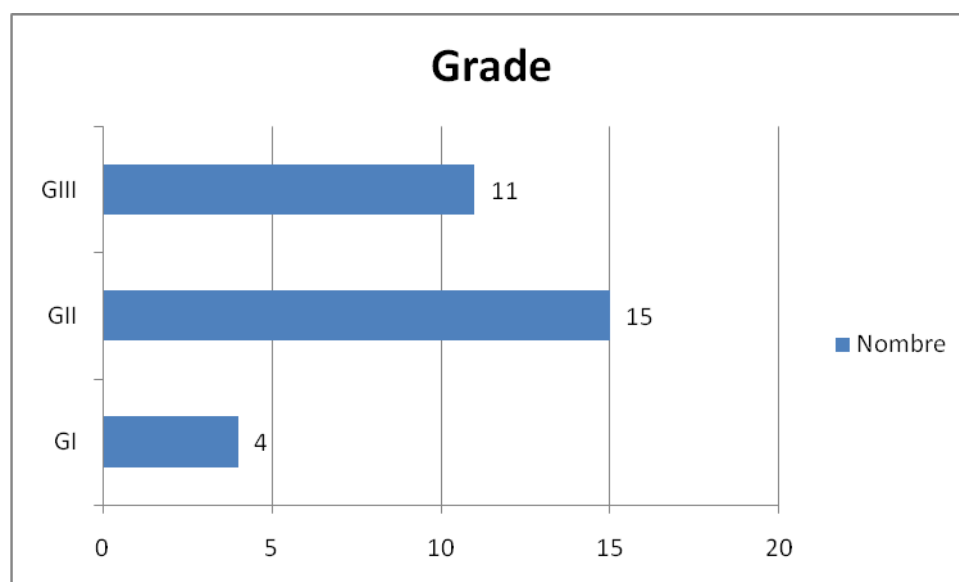


Figure 18. Répartition des tumeurs selon le grade

Le tableau suivant indique la répartition des tumeurs selon le grade et le stade.

Tableau 6 : répartition des tumeurs selon le grade et le stade.

	T1	T2	T3	T4
GI	0	3	0	1
GII	0	7	4	4
GIII	1	4	5	1

V. Bilan d'extension :

1. Clinique :

L'examen clinique avait montré :

- Une masse hypogastrique chez 2 patients, témoin d'une énorme tumeur vésicale envahissant la paroi abdominale antérieure (T4b).
- Le toucher rectal avait mis en évidence une infiltration de la base vésicale chez 8 patients.
- L'examen des aires ganglionnaires a révélé des ADP inguinales bilatérales chez 2 patients.
- Chez un patient, des lésions cutanées ont été retrouvées. Leur examen anatomopathologique était en faveur de métastase d'un carcinome urothélial.

2. TDM :

La TDM TAP a été réalisée chez tous les patients et a permis de retrouver :

- Une extension tumorale à la graisse péri-vésicale chez 2 patients.
- Un envahissement des méats urétéraux chez 5 patients ; 3 à droite, 1 à gauche et 1 de façon bilatérale.
- Une extension vésico-prostatique chez 1 patient.
- Polyadénopathies des 2 chaînes iliaques internes chez 2 patients.
- Métastases hépatiques chez 10 malades, ADP péritonéales chez 4 patients et des ganglions sus et sous diaphragmatiques chez 1 cas et une fibrose péritonéale chez un autre cas.
- Métastases pulmonaires chez 12 patients et adénopathies médiastinales chez 3 malades.

Nous avons aussi retrouvé une atteinte lombosciatique chez 4 malades et une métastase rénale chez un patient.

Sur le plan osseux, la TDM a permis de révéler des métastases osseuses dans différents sièges chez 7 patients.

Une métastase cutanée a été aussi décelée.

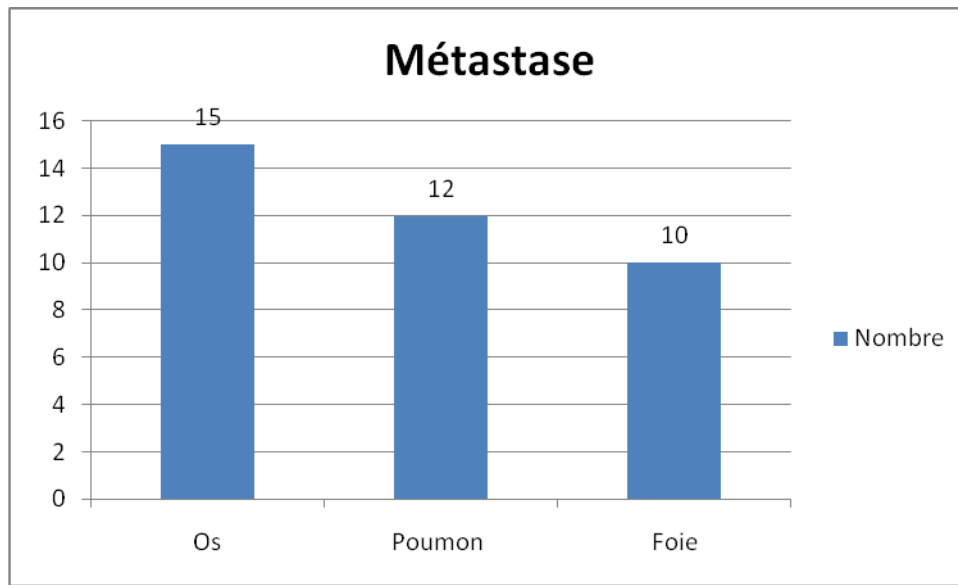


Figure 19. Sites métastatiques les plus fréquents

3. Radiographie pulmonaire :

Cette dernière a été réalisée chez un seul patient permettant de mettre en évidence des lésions métastatiques.

4. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a révélé les localisations osseuses secondaires chez 50% des patients.

5. Récidive métastatique après chirurgie :

Nous avons noté 3 cas de rechutes après chirurgie dans notre série :

- Chez le 1^{er} patient, il s'agissait d'une rechute pulmonaire après un intervalle de 7 mois,

- Chez le deuxième, une localisation à la fois pulmonaire et hépatique à été décelée, après une chirurgie suivie d'une chimiothérapie faite de 4 cycles MVAC HD ;
- Le 3^{ème} malade a été initialement non métastatique, il a présenté une rechute avec localisation osseuse et pulmonaire après une cystoprostatectomie radicale.

90% des malades étaient d'emblées métastatiques.

VI. Aspects thérapeutiques :

1. Traitement chirurgicale :

a. RTUV :

La résection trans-urétérale de la tumeur de vessie a été réalisée chez 2 patients ayant des processus bourgeonnants accessibles.

b. Cystoprostatectomie :

10 patients ont bénéficié d'une cystoprostatectomie; il s'agissait de cancers infiltrant le muscle.

c. Dérivation urinaire :

12 patients ont bénéficié d'une dérivation urinaire dont différentes méthodes ont été appliquées en fonction des malades ;

- La dérivation urinaire externe type Bricker a été choisie pour 4 malades.
- L'urétéro-sigmoïdectomie type Coffey pratiquée chez 3 patients.
- Un malade a bénéficié de montée de sonde JJ à gauche et un autre en bilatéral.
- Un remplacement vésical a été réalisé dans un cas.
- Un patient a bénéficié d'une néphrostomie unilatérale et un autre bilatérale.

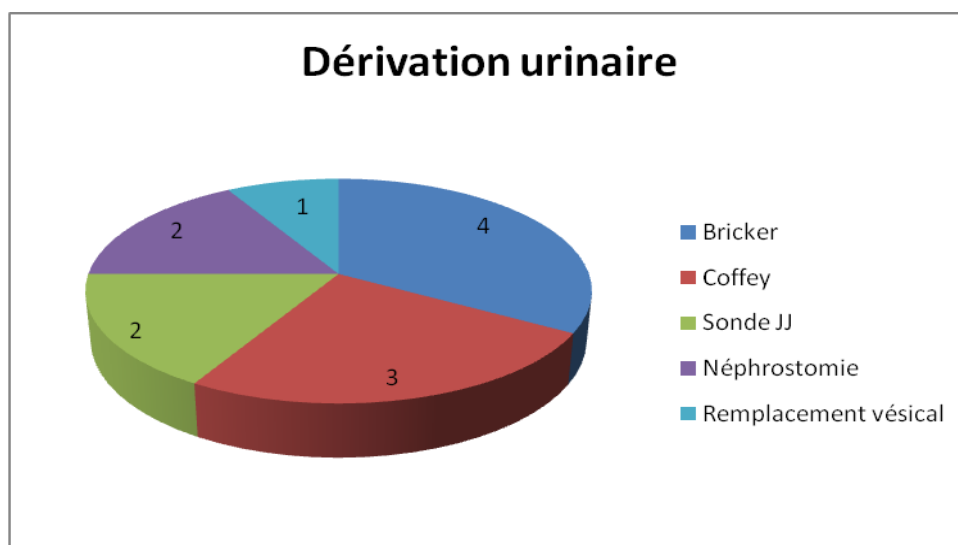


Figure 20. Méthodes de dérivation urinaire chez les 12 patients.

2. Radiothérapie exclusive :

Un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie exclusive pour l'os à but antalgique, elle a été complétée par la suite par une chimiothérapie à visée palliative.

3. Association radio-chimiothérapie

Elle a été optée pour un seul malade, d'abord une radiothérapie curative, mais après une rechute pulmonaire à 7 mois d'intervalle, une chimiothérapie à visée palliative a été instaurée.

4. Chimiothérapie :

a. Chimiothérapie de 1ère ligne :

Vu le caractère métastatique de la tumeur chez nos malades, ils ont tous reçu une chimiothérapie de 1ère ligne

i. Protocoles de chimiothérapie :

- Gemcitabine–Cisplatine: pour 9 patients soit 30% des cas.
- Gemcitabine–Carboplatine: pour 12 patients soit 40% des malades.
- MVAC (Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine): pour 2 malades (6,6% des cas).
- MVAC Haute Dose: Chez 7 malades soit 23,4% des cas.

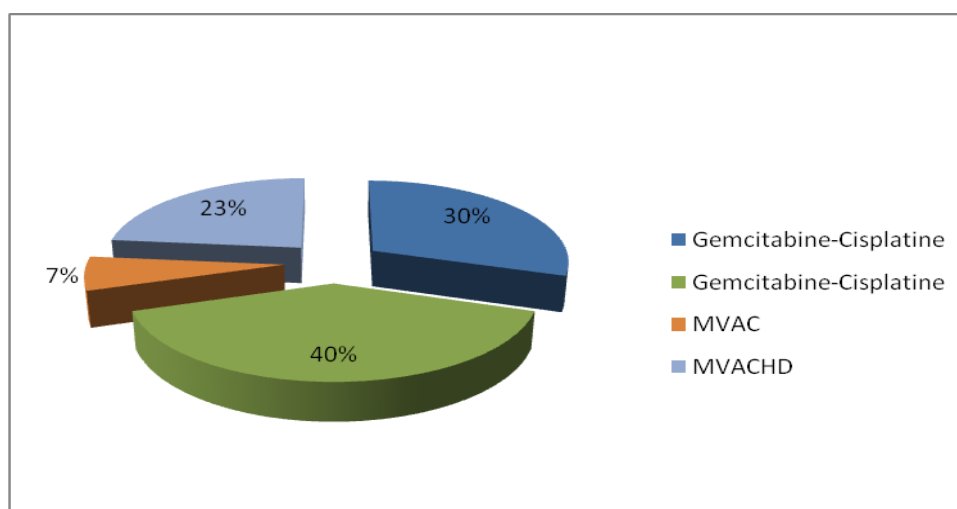


Figure 21: Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie de 1ère ligne.

ii. Réponse à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne:

- Réponse complète chez 2 patients soit 7% des cas.
- Réponse partielle chez un 17 malade soit 56% des cas.
- Stabilisation chez 8 patients soit 27% des cas.
- Progression chez 3 malades soit 10% cas.

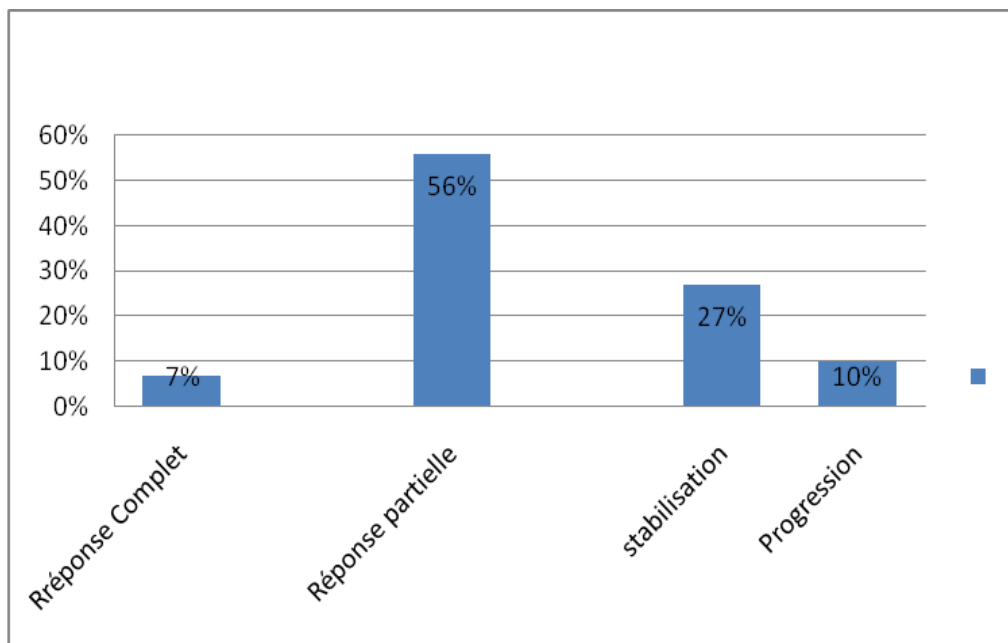


Figure 22. Réponse de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne

b. Chimiothérapie de 2^{ème} ligne :

29 patients ont reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

i. Protocoles de chimiothérapie

- Gemcitabine–Cisplatine: chez 1 seul patient.
- Gemcitabine–Carboplatine: 6 patients soit 20,7% des cas.
- MVAC (Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine): chez 3 patients (10,3% des cas).
- MVAC Haute Dose: 5 patients avec soit 17,2% des cas.
- Paclitaxel : 14 patients soit 48,3% des malades.

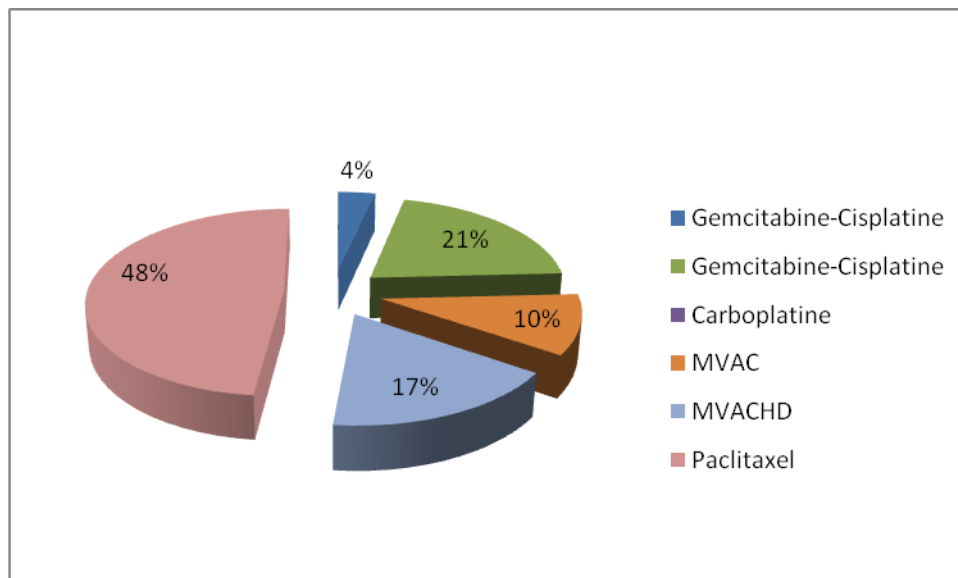


Figure 23 : Répartition des malades selon le protocole de chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

ii. Réponse à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne :

- Réponse partielle chez 2 patients soit 7% des cas.
- Stabilisation chez 9 malades soit 31% des cas.
- Progression : 18 patients soit 62% des cas.

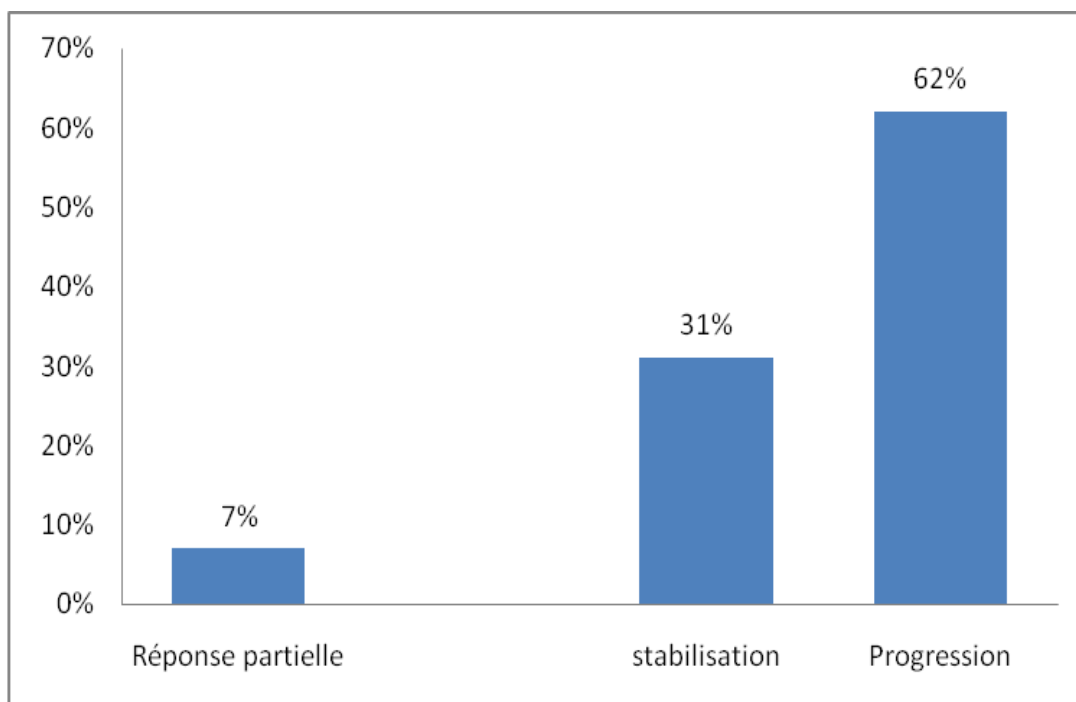


Figure 24. Réponse de la chimiothérapie de 2^{ème} ligne

c. Toxicité de la chimiothérapie:

La chimiothérapie a été compliquée de diverses toxicités, dont les principales étaient :

- Hématologique : 80% des cas (24 malades),
- Neurologique et digestive chez 26% des patients chacune (8 cas chacune),
- Rénale avec un pourcentage de 20% (6 cas)

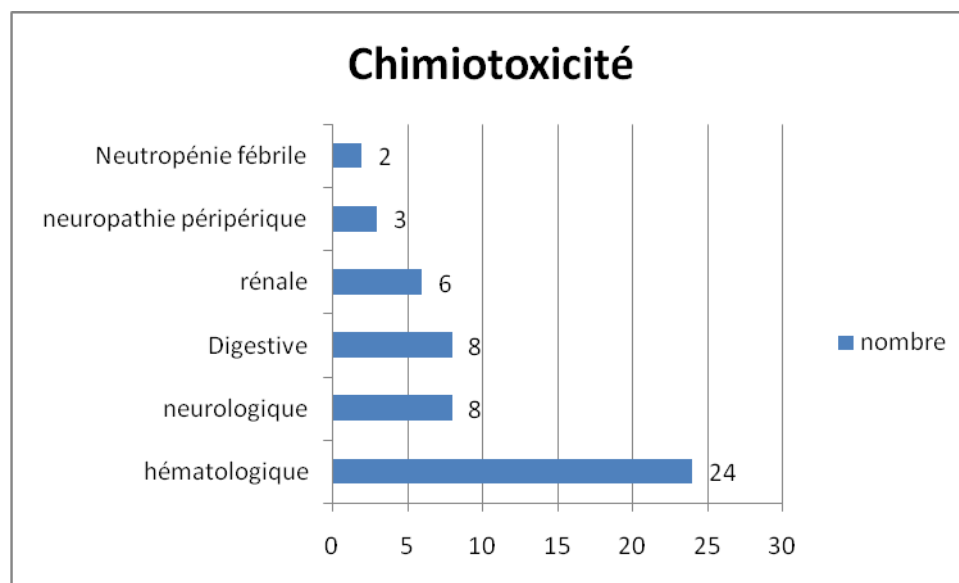


Figure 25. Toxicité de la chimiothérapie chez nos malades.

VII. Survie:

La survie globale moyenne était de 13,7 mois avec des extrêmes entre 4 mois et 26 mois.

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

Le cancer de la vessie est la 9ème cause de cancer dans le monde [24], L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés [25] Elles regroupent deux entités distinctes sur les plans pronostic et thérapeutique :

- Les tumeurs superficielles, les plus fréquentes ;
- Les tumeurs infiltrantes, dotées d'un potentiel évolutif métastatique important.

Il est plus fréquent chez l'homme se plaçant à la 7ème place par rapport à l'ensemble des cancers alors qu'il est à la 17ème place chez la femme [26–27].

Dans notre série la prédominance masculine a été bien marquée, 86% des patients étaient des hommes, rejoignant la série de Deblock [28] avec un pourcentage de 68% et celle de Mahfoudi [29] dont 87,3% des malades étaient du sexe masculin, ce qui concorde avec les données de la littérature ; alors que dans la série de Dembel [30] le sexe féminin a été légèrement prédominant représentant 54% ce qui s'explique par l'endémie de Bilharziose qui est le principal facteur cancérigène dans les pays africains.

Tableau 7 : Répartition des malades selon le sexe dans notre série et les autres séries.

Série	Masculin	Féminin	Sexe Ratio
Deblock [28]	68%	32%	2,1
Mahfoudi [29]	87,3%	12,7%	6,8
Dembel [30]	46%	54%	0,8
Notre série	86%	34%	2,5

Les tumeurs de la vessie peuvent survenir à un âge jeune, mais plus que 90 % des nouveaux cas apparaissent chez les personnes âgées de plus que 55 ans [31]. L'incidence de ce cancer augmente directement avec l'âge ; Le pourcentage des malades âgés de moins de 50 ans est légèrement inférieur à 10 % (9,5 %) [32].

Dans notre série l'âge moyen des malades à été de 63 ans avec des extrêmes d'âge entre 45 ans et 80 ans, dans celle de Dembel [30] l'âge moyen a été de 53ans plus ou moins 7ans, dans la série de Mahfoudi [29] la moyenne d'âge a été de 61,2 ans avec des extrêmes entre 17 et 94 ans.

Tableau 8 : Moyenne d'âge et extrêmes d'âges dans les 3 séries.

Série	Moyenne d'âge	Extrêmes (an)
Mahfoudi [29]	61,2 ans	17-94
Dembel [30]	53 ans	46-60
Notre série	63 ans	45-80

Le tabac est considéré comme étant le facteur de risque le plus important incriminé dans la survenue de cancer de vessie. Une enquête réalisée en île de France, auprès de 701 patients porteurs de cancer de vessie a montré que 80% d'entre eux étaient tabagiques avec une moyenne de consommation de 33 paquets/année [33]. Dans l'étude de Mahfoudi [29], le tabagisme était le principal facteur de risque, il a été retrouvé chez 62,7% des cas, ce qui rejoint nos résultats dont 90% des patients étaient des tabagiques chroniques, qui étaient tous du sexe masculin ; Aussi dans la série de Vordos [34], 80% des malades étaient des tabagiques et dans la série de Dorothée [35], 82,2% des patients étaient des fumeurs ou ayant eu un passé tabagique.

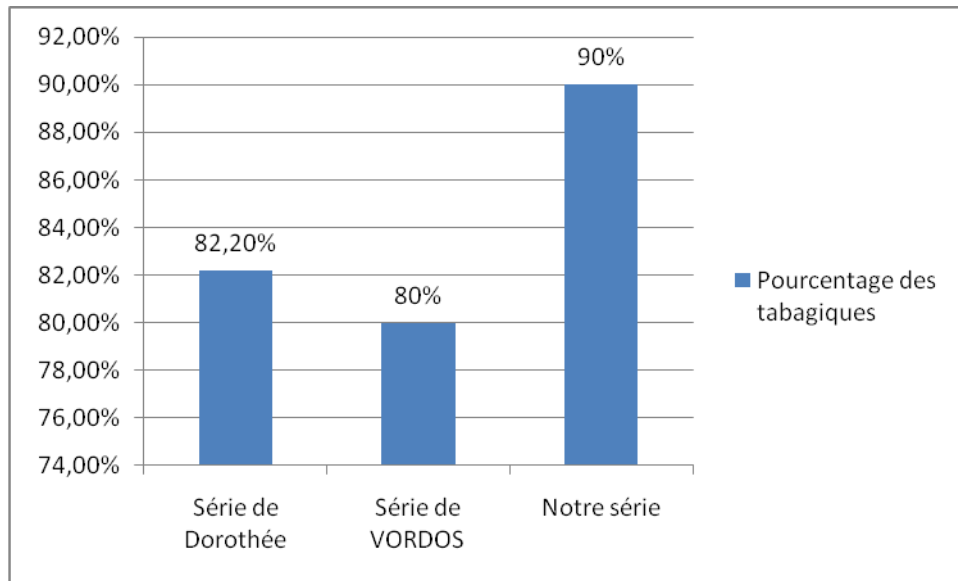


Figure 26. Pourcentage des tabagiques dans les 3 séries.

D'autres facteurs de risque sont établis et correspondent tous à une irritation chronique de l'urothélium vésical. Outre les infections urinaires chroniques, la présence de corps étrangers intra-vésicaux, les obstacles susceptibles d'entraîner une stagnation urinaire chronique, les vessies neurologiques, la radiothérapie et la bilharziose urinaire sont considérés comme des facteurs favorisant [36,38].

Le Tabac a été le seul facteur de risque retrouvé dans notre série par contre dans la série de Mahfoudi [29] l'exposition professionnelle a été aussi retrouvée chez 4 patients (1,1%), qui étaient tous des peintres, la bilharziose urinaire a été observée chez 2 patients (0,6%), la cystite chronique chez 3 malades (0,8%) et la diverticulose vésicale chez 7 cas soit 2%. Dans l'étude de Dembel [30], le pourcentage de la Bilharziose a été plus important 37%.

II. Données cliniques :

Cliniquement, l'hématurie demeure le premier signe d'appel et existe dans 56 à 80% des cas [39], ce qui rejoint les résultats de notre étude où l'hématurie a été le signe révélateur du cancer de la vessie chez 60% des cas, dans la série de Mahfoudi [29] elle a été présente dans 96,4% des cas, et dans 98% des cas dans l'étude de Dembel [30], quand à l'étude de Benjabbor [40] tous les patients soit 100% des cas ont présenté une hématurie.

Des signes d'irritation vésicale, peuvent être révélateurs de la tumeur de vessie, souvent associés à l'hématurie, ils se voient chez environ 20% des patients [33]. Dans notre étude 53% des malades ont présenté des signes d'irritation vésicale, ces signes ont été vus chez 75% des patients dans l'étude de Benjabbor [40], et dans 86,1 % des malades dans la série de Mahfoudi [29] et 60% des cas dans la série de Dembel [30].

Plus rarement, la tumeur est découverte à l'occasion d'un envahissement locorégional ; l'envahissement voire la sténose de l'orifice urétéral par la tumeur vésicale peut être responsable de douleurs lombaires, parfois de véritables coliques néphrétiques lorsque l'orifice urétéral est totalement obstrué [41].

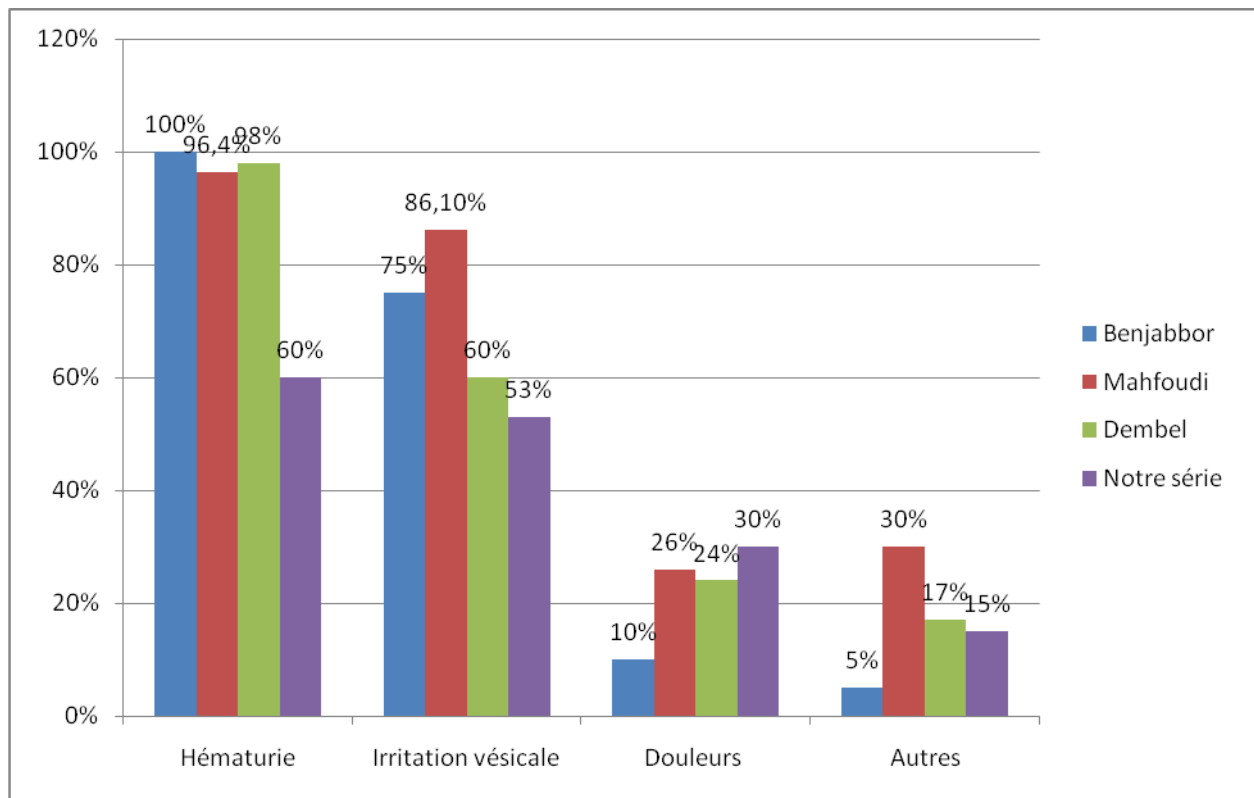


Figure 27. Signes d'appels des tumeurs de vessie dans les 4 séries.

La découverte lors de l'examen clinique d'une masse hypogastrique chez un patient ayant une tumeur vésicale, évoque une tumeur volumineuse et avancée du dôme vésicale [42]. Dans notre série un seul patient a présenté une masse hypogastrique, dans la série Moumkin [43], une masse hypogastrique a été vue chez 14% des malades ; et dans 16,7% dans la série de Alaoui [44], alors que dans l'étude de Dembel [30] son pourcentage a atteint 32%.

Dans notre série, l'infiltration de la base vésicale a été retrouvée chez 26,6% des cas, dans la série de moumkin [43], ce signe a été retrouvé chez 40% des patients, et 66,7% dans la série de Alaoui [44].

D'autres signes ont été aussi retrouvés, il s'agissait surtout de l'altération de l'état général dont le pourcentage dans notre série, la série de Dembel [30], et la série de Mahfoudi [29] a été respectivement de 10%, 54,3% et 19,5% des cas.

Le reste des résultats de l'examen clinique dans notre étude ainsi que les autres séries de la littérature sont présentés dans le tableau suivant :

Série	Alaoui	Mahfoudi	Dembel	Benjabbor	Notre série
Masse hypogastrique	16,7%	3,9%	32,6%	4%	3%
Infiltration de la base vésicale	66,7%	-		37,5%	26,6%
AEG	-	19,5%	54,3%	25%	10%
Blindage pelvien	5,5%	-	23,9%	12,5%	6%
ADP	-	0,3%		4%	6%
OMI	-	0,3%	17,4%	-	-

Figure 28. Résultats de l'examen clinique dans notre série et les autres séries.

On note une différence des résultats de l'examen clinique qui peut être en rapport avec un retard diagnostique dans certaines séries.

III. Données paracliniques :

Nous ne disposons pas jusqu'à présent d'examens biologiques spécifiques aux tumeurs de vessie pouvant contribuer à leur diagnostic.

L'anémie a été retrouvée chez 37% des patients des, et elle est expliquée par l'impact de l'hématurie sur les paramètres biologiques. Dans la série de Dembel [30] l'anémie a été retrouvée dans 21,7% des cas avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl.

Quant à la créatininémie, elle reste paradoxalement normale jusqu'à des stades très avancés en rapport avec le siège ou le volume de la masse tumorale par rapport aux méats urétéraux (insuffisance rénale obstructive) ; Fournier [45] dans sa série de 60 patients, rapporte l'existence d'une insuffisance rénale modérée chez 3 patients soit 5%. Ennis [46], dans sa série portant sur 85 patients, retrouve une insuffisance rénale chez 7.4% des cas. Dans notre série une insuffisance rénale a été retrouvée

chez 27% des cas et dans l'étude de Dembel [30] 13% des malades ont présenté une insuffisance rénale; ce qui va de paire avec le retentissement sur les unités rénales retrouvé a l'UIV.

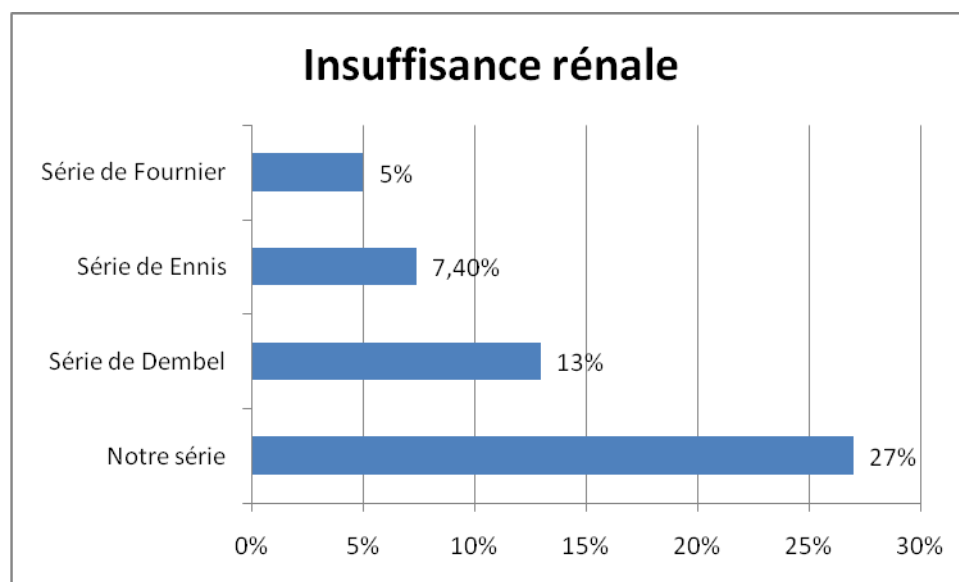


Figure 29. Pourcentage des malades ayant une insuffisance rénale dans les séries.

La cytologie urinaire détecte les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité ; mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade et son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. [47-48]

Quoique La cytologie n'a nullement été faite dans notre série ; elle demeure souvent positive mais peut être prise en défaut en raison de l'infection urinaire associée ou si le grade est faible.

L'échographie vésicale par voie sus-pubienne est un examen essentiel et un certain nombre d'éléments peuvent informer le clinicien :

Une sensibilité de 61% à 84% pour les tumeurs de type polypoïde de taille supérieure à 5 mm ;

Diagnostic différentiel : présence de caillots (mobiles, sans vascularisation Doppler, fragmentables par pression de la sonde) ; [49]

Une échographie normale ne permet pas d'éviter la cystoscopie.

Une cartographie des lésions aussi précise que possible 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). Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique sous anesthésie est optionnelle [48].

L'échographie est utilisée surtout pour la surveillance des tumeurs vésicales.

Les pièges échographiques sont: Le caillotage vésical. L'hypertrophie du lobe médian prostatique qui prête à confusion avec les tumeurs de la base vésicale. Les cystites chroniques qui entraînent un épaissement de la paroi vésicale, mais le contexte clinique est différent [50].



Figure 30. Echographie vésicale montrant 2 processus tumoraux.

En effet, Vallancien [51], a obtenu une spécificité de 90% et une sensibilité de 74% pour déceler les récurrences tumorales après RTUV. Cependant, dans notre série, l'échographie vésicale a été utilisée pour le diagnostic des tumeurs de vessie et elle a

pu visualiser 30% des tumeurs en précisant leurs localisations, et l'échographie rénale a détecté le retentissement sur le haut appareil représenté par une UHN chez 40% des patients. Dans la série de Moumkin [43] l'échographie a visualisé la tumeur de vessie chez la totalité des patients, et a objectivé l'UHN dans 35,8% des cas. Dans la série de Benjabbor [40] l'échographie a pu détecter toutes les tumeurs et chez la moitié des patient une UHN. Dans l'étude de Alaoui [44], 88,9% des tumeurs ont été vus à l'aide d'échographie vésicale et dans 44,4% des une UHN a été retrouvée. (Figure 29)

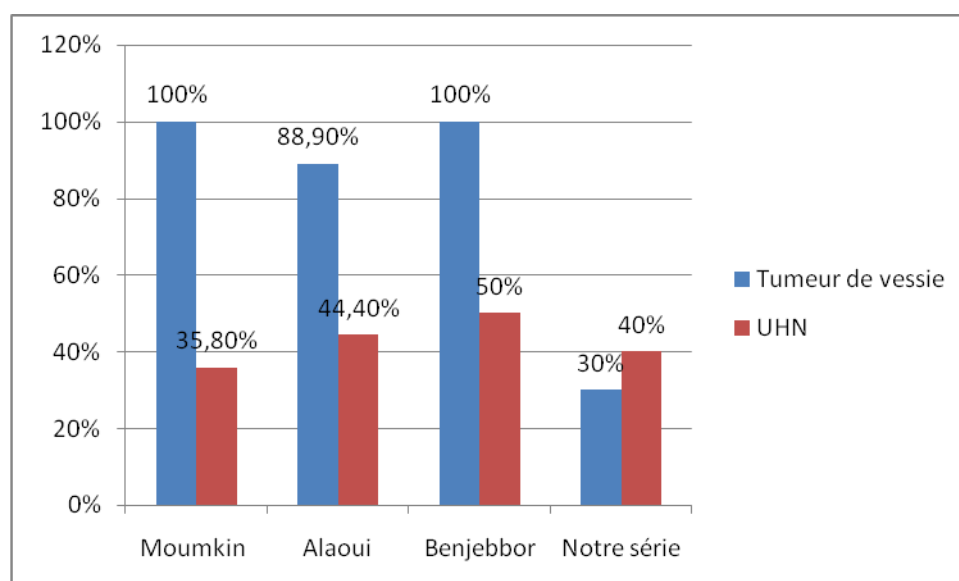


Figure 31. Résultats de l'échographie dans les 4 séries.

Dans la démarche diagnostique, il n'est plus indiqué de réaliser d'urographie intraveineuse. De même, la TDM reste habituellement réservée au bilan d'extension.

Il est admis par tous les auteurs que l'endoscopie vésicale, réalisée après contrôle de la stérilité des urines (ECBU), est l'examen de référence. Elle est systématique devant toute suspicion de cancer de vessie, d'autant plus tôt que les examens précédents sont évocateurs de tumeur vésicale ; En effet, elle a montré la tumeur chez tous nos malades.

Elle s'effectue :

- 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 ;

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

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). Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma [52].

Les données de la cystoscopie chez nos malades ont mis en évidence :

Une localisation unique chez 70% malades, et multiple chez 30% des patients.

Cette tumeur a été bourgeonnante chez 53% des malades, infiltrante chez 40% des patients et ulcéro-bourgeonnante chez 7 % des cas.

La cystoscopie a permis de déceler 9 processus localisés au niveau du dôme vésicale, 11 sur la paroi antérieure et 7 sur la paroi postérieure.

Dans la série de Mahfoudi [29], Les données de la cystoscopie ont été précisées chez 341 des malades du service et a mis en évidence:

Une localisation unique dans 64% des cas.

Des localisations multiples dans 28,7% des cas.

Une localisation diffuse dans 7% des cas.

Le siège des lésions est réparti:

35,5% au niveau du col

53,7% au niveau de la face latérale droite

44,6% au niveau de la face latérale gauche

32,8% au niveau du trigone

12,3% au niveau de la face antérieure

25,2% au niveau de la face postérieure

0,9% au niveau d'un diverticule vésical.

Dans la série de Benjabbor [40] la cystoscopie a été associée à la RTUV, La RTUV a été faite chez tous les patients. Elle a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur, la taille, le nombre, la localisation ; et de préciser aussi son grade et son stade. Cette tumeur a été solide bourgeonnante chez 9 patients au moment du diagnostic soit 56.25% ; infiltrante chez les 7 autres. Elle a été unique chez 13 patients et multiple chez les 3 autres. L'examen histologique a permis également le diagnostic de bilharziose urinaire chez 1 patient.

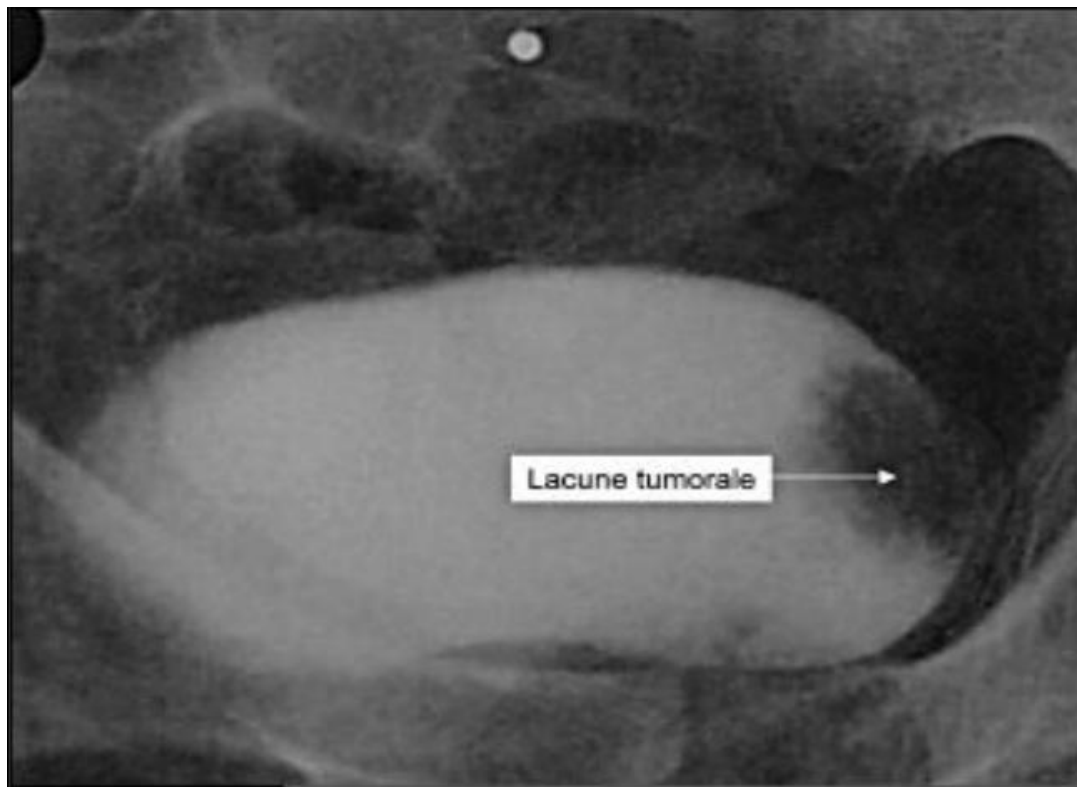


Figure 32. Lacune à l'urographie correspondant à une tumeur de vessie.

Le scanner appartient au bilan d'extension : il peut révéler des calcifications et une atteinte du haut appareil [53].

IV. Données histologiques :

Le diagnostic de cancer de vessie est établi sur l'examen anatomopathologique des copeaux de résection.

Les tumeurs de vessie sont classées comme suit :

T Tumeur primitive
Tx Tumeur primitive non évaluable
T0 Tumeur primitive non retrouvée
Ta Carcinome papillaire non invasif
Tis Carcinome in situ « plan »
T1 Tumeur envahissant le chorion
T2 Tumeur envahissant la musculature
pT2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
pT2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
pT3a Envahissement microscopique
pT3b Envahissement extra-vésical macroscopique
T4 Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
T4a Prostate, vagin ou utérus
T4b Paroi pelvienne ou abdominale
N Ganglions lymphatiques régionaux
Nx Ganglions non évaluables
N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1 Métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm
N2 Métastase ganglionnaire unique supérieure à 2 cm et ≤ 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples ≤ 5 cm
N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) supérieure(s) à 5 cm
M Métastases à distance
Mx Métastases non évaluables
M0 Absence de métastase à distance
M1 Métastase(s) à distance

Figure 33. Classification TNM des tumeurs de vessie [54]

Dans notre série ; La répartition des tumeurs selon le degré d'infiltration et de l'envahissement tumorale en utilisant la classification de l'UICC est la suivante :

T1 : 3% un seul cas ; T2 a été retrouvé chez 14 malades soit 47%% des patients.

T3 : dans (9 cas) : 30% ;T4 a été retrouvé chez 20% des patients.

Dans la série de Alaoui [44] : T2= 38,9% T3= 16,7% T4 : 44,4% avec absence de tumeur classée T1

Dans la série de Benjabbor [40] T2= 63% T4= 37% pas de tumeur classée T1 ou T3.

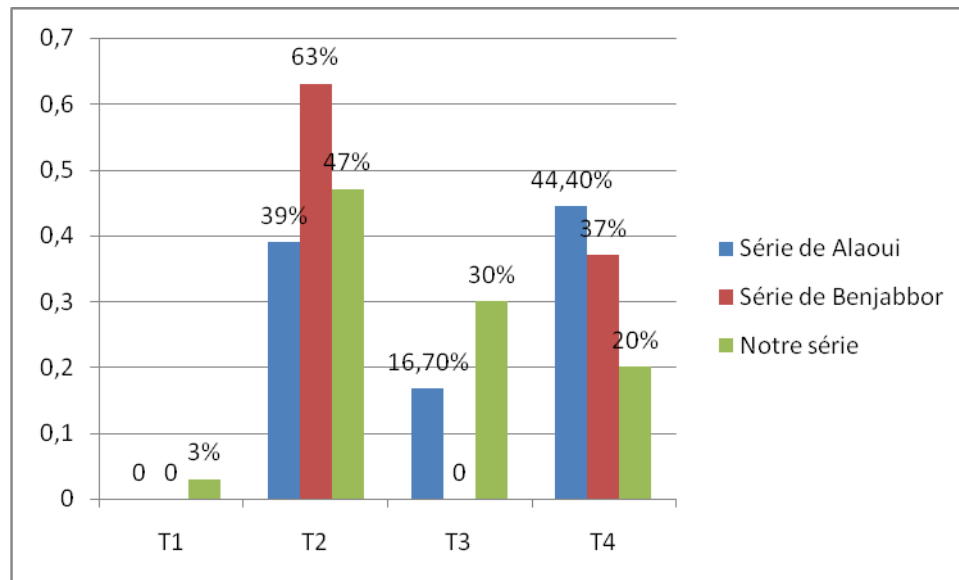


Figure 34. Classification histologique des tumeurs dans les 3 séries.

Les tumeurs ont été aussi classées selon le grade de différenciation cellulaire :

- Dans 37% des cas il s'agissait d'un bas grade GI.
- Dans 50% des cas il s'agissait d'un grade moyen GII.
- Dans 13% il s'agissait d'un haut grade GIII.

Dans la série de Mahfoudi [29] Grade I : 16% Grade II : 55,6% Grade III : 28,6%.

Dans la série de Alaoui [44] : Grade I : 16,7% Grade II : 33,3% Grade III : 50%.

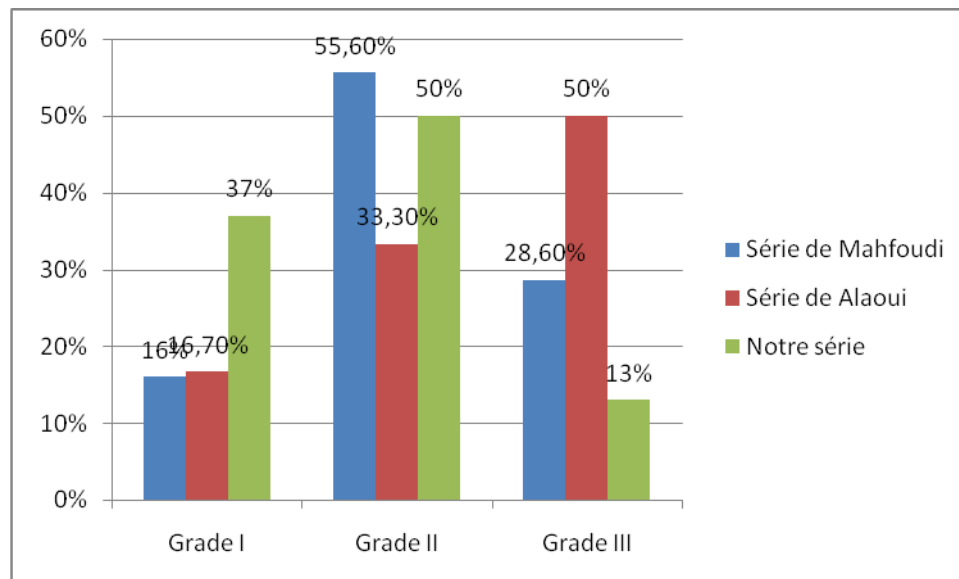


Figure 35. Répartition des tumeurs selon le grade dans les 3 séries.

V. Bilan d'extension :

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

La TDM abdomino-pelvienne est un examen couramment utilisé pour déterminer le stade tumoral. Elle a remplacé l'UIV. Elle permet d'examiner en même temps, le pelvis, l'abdomen, le rétro-péritoine et les aires ganglionnaires. Sa fiabilité globale comparativement au stade pathologique après cystectomie est de 32 à 85 % [55].

Mais les difficultés de la TDM sont : l'incapacité de différencier les différentes couches de la paroi vésicale à part l'extension péri-vésicale macroscopique, mais surestimation de l'extension si l'examen est réalisée après RTUV. L'impossibilité d'analyser, sur des coupes axiales, les tumeurs du dôme vésical et du trigone [56].



Figure 36 : coupe TDM montrant une tumeur de vessie envahissant la paroi abdominale antérieure.

Concernant l'IRM, C'est un examen qui permet d'adapter des plans de coupe à la morphologie de la vessie pour explorer les tumeurs du dôme ou de la base et les organes de voisinage. Une tumeur de vessie apparait en isosignal par rapport a la paroi pour les séquences T1 alors qu'en T2 ; elle a un signal supérieur a l'hyposignal de la paroi et inférieur a l'hypersignal de l'urine. L'appréciation de l'infiltration pariétale est basée sur l'analyse de l'hyposignal pariétal rompu en cas d'envahissement. La fiabilité de l'IRM est nettement supérieure à celle de la TDM, elle est de 85 à 90% grâce a de meilleures résolutions et a des antennes endorectales, mais le problème de manque d'accessibilité persiste toujours [57].

Les 2 techniques TDM et IRM identifient une adénomégalie sur les critères suivants : forme ronde, taille > 1 cm (le plus petit diamètre en cas de masse ovale).

Aucun critère de densité ou de signal ne permet de distinguer une adénopathie inflammatoire d'une autre métastatique [58].



Figure 37. Coupe IRM montrant une tumeur localisée de la paroi latérale gauche de la vessie.

Le PET-scanner avec injection intra veineuse de 18 Fluoro-désoxy-glucose (FDG) est une technique d'imagerie métabolique qui étudie la fixation de cet analogue radioactif du glucose au sein des cellules tumorales dont le métabolisme glucidique est augmenté par rapport aux tissus sains. IL permet de distinguer les adénopathies métastatiques, car elles fixent plus de glucose radioactif. Les limites de détection étant de 0,9 cm [63]. La sensibilité (< 70 %) et la spécificité (> 85 %), meilleures que celles de l'imagerie classique, encouragent à poursuivre les études [59].

L'Immunolymphoscintigraphie permet La détection d'un ganglion sentinelle et fait appel a deux techniques : Injection, par voie endoscopique, d'un traceur radioactif autour de la tumeur ou de sa base. Injection de 1ml d'un colorant bleu autour de la

tumeur, en préopératoire immédiat, qui permet de colorer les lymphatiques et ganglions sentinelles facilitant leur repérage en préopératoire. [57]

L'extension Systémique concerne surtout le poumon (La TDM est indispensable pour détecter les métastases pulmonaires plutôt que la radiographie standard). Le foie (L'échographie hépatique est plus performante, mais elle n'est réalisée qu'en cas de doute sur la TDM) et l'os dont la radiographie standard est demandée en cas de symptomatologie clinique. Alors que la scintigraphie est systématique pour certains, pour d'autres, elle ne sera réalisée que s'il y a un signe d'appel ou élévation de phosphatases alcalines. Et en cas de suspicion sur la scintigraphie, il est recommandé de réaliser une TDM ou une IRM centrée sur la zone douteuse pour confirmer le diagnostic. [60]

Dans notre série les 3 sites les plus touchés par les métastases de tumeur de vessie étaient : l'os chez 50% des patients le poumon dans 40% des cas et le foie chez 33% des malades.

VI. Aspects thérapeutiques :

Le traitement chirurgical du carcinome urothélial de vessie métastatique a été proposé pour réaliser l'exérèse carcinologique de toutes les lésions décelables ou pour traiter des symptômes réfractaires aux autres modalités thérapeutiques. En cas d'exérèse complète de la tumeur primitive et des métastases après une chimiothérapie de type MVAC, la survie globale à cinq ans a été de 28 % [61–63].

Dans la première indication, l'analyse des résultats des études disponibles à ce jour ne permet pas de démontrer formellement l'intérêt du traitement chirurgical du carcinome urothélial de vessie métastatique. L'augmentation de la survie globale observée chez les patients opérés n'est pas distinctement corrélée à la chirurgie et

pourrait être le fait d'un pronostic carcinologique globalement plus favorable chez les patients aptes à avoir une intervention d'exérèse complète [64].

La chimiothérapie en situation métastatique fait appel au cisplatine en association à la doxorubicine, la vinblastine et le méthotrexate (M-VAC) ou à la gemcitabine (Gemzar®). La réponse est évaluée par la réalisation d'une tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne (TDM) deux mois après son initiation. Une chirurgie et une irradiation des métastases sont envisagées après stabilisation prolongée de la maladie obtenue par chimiothérapie. [65–68]

Tableau 9 : Protocoles de chimiothérapie des cancers métastatiques de la vessie (liste non exhaustive) [69].

	J1	J2	J8	J15	J22
M-VAC Tous les 28 jours	Méthotrexate (30 mg/m ² /jour)	Vinblastine (3 mg/m ²) Adriamycine (30 mg/m ²) Cisplatine (70 mg/m ²)		Méthotrexate (30 mg/m ² /jour) Vinblastine (3 mg/m ²)	Méthotrexate (30 mg/m ² /jour) Vinblastine (3 mg/m ²)
M-VAC intensifié Tous les 14 jours	Méthotrexate (30 mg/m ² /jour)	Vinblastine (3 mg/m ²) Adriamycine (30 mg/m ²) Cisplatine (70 mg/m ²)			
Gemzar® et cisplatine Tous les 28 jours	Gemcitabine (1 000 mg/m ² / jour)	Cisplatine (70 mg/m ²)		Gemcitabine (1 000 mg/m ² / jour)	Gemcitabine (1 000 mg/m ² /jour)
Gemzar® et cisplatine Tous les 21 jours	Gemcitabine (1 250 mg/m ² / jour)	Cisplatine (70 mg/m ²)		Gemcitabine (1 250 mg/m ² / jour)	

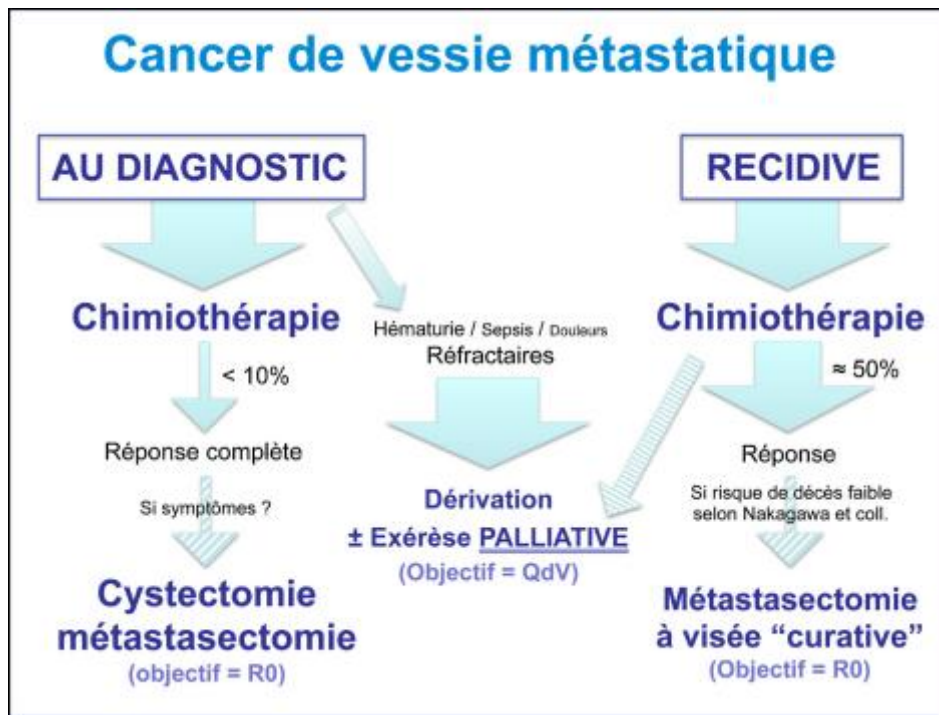


Figure 38 . Arbre décisionnel rapportant les indications potentielles de cystectomie et de métastasectomie chez les patients ayant un cancer de vessie métastatique.

R0 : exérèse carcinologique complète avec limites de résection indemnes ; QdV : qualité de vie [70–72]

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie à visée palliative ; presque tous les malades ont présenté des effets secondaires suite à la chimiothérapie, la toxicité hématologique a été vue en 1^{er} lieu dans 80% des cas (24 malades), suivie de toxicité neurologique et digestive chez 26% des patients chacune (8 cas chacune), en 3^{ème} ligne la toxicité rénale avec un pourcentage de 20% (6 cas) ; et nous avons aussi retrouvé 3 cas de neuropathie périphérique et 2 cas ont présenté une neutropénie fébrile. Le tableau suivant résume les toxicités des principales substances utilisées en matière de cancer de vessie.

Tableau 10 : Résumé des toxicités des principales substances utilisées [73]

Substance	Toxicités spécifiques	Mesures associées et surveillance
Cisplatine	Rénale	Hydratation 2 L/m ² /24 h Surveillance diurèse, poids, fonction rénale
	Ototoxicité	Audiogramme avant 1 ^{re} cure
	Digestive	Antiémétiques, antidiarrhéiques
	Hématologique	Surveillance NFS, facteurs de croissance hématopoïétiques
Vincristine	Hématologique Neurologique (nerfs périphériques, atteinte neuro-végétative : constipation, rétention urinaire)	Surveillance NFS, facteurs de croissance hématopoïétiques
Adriamycine	Cardiaque Cutanée (nécrose cutanée si extravasation) Cancers secondaires (leucémie)	Échographie cardiaque préchimiothérapie
Méthotrexate	Hématologique	Surveillance NFS, facteurs de croissance hématopoïétiques
	Rénale (nécrose tubulaire aiguë)	Hyperhydratation, alcalinisation des urines, surveillance de la diurèse, poids, fonction rénale
	Cutanéomuqueuse (mucite) Pulmonaire (pneumopathie immuno-allergique)	Supplémentation en acide folique
Gemcitabine	Peu de toxicités spécifiques fréquentes	

Devant un patient présentant d'emblée des métastases à distance (autres que ganglionnaires), ou un patient présentant une évolution métastatique après traitement initial, l'objectif du traitement sera d'essayer de retarder le plus possible les symptômes de la maladie et le décès, on parle de traitement à visée palliative. La médiane de survie chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine est de 14 à 15 mois [74].

La survie globale moyenne dans notre série était de 13,7 mois avec des extrêmes entre 4mois et 26mois.

La chimiothérapie peut en effet être envisagée à condition que l'état général du patient lui permette de bénéficier du traitement (évaluation oncogériatrique, nutritionnelle, fonction rénale, support familial. . .). Les protocoles de chimiothérapie, systématiquement discutés en RCP, sont les mêmes qu'en néoadjuvant ou adjuvant si l'état général et la fonction rénale le permettent (MVAC, MVAC intensifié, GC). En cas de fonction rénale altérée des alternatives existent: gemcitabine seule ou remplacement du cisplatine par le carboplatine, moins toxique pour le rein.

En cas de récurrence après une première ligne [75], Un seul cytotoxique, la Vinflunine, a fait l'objet d'un essai de phase III comparé aux soins de support seuls [76] : la différence en survie globale était significative, avec une survie globale de 6,9 mois vs 4,3 mois. En raison de toxicités induites par ce traitement (neutropénie grade 3/4 : 50 %, constipation grade 3/4 : 16 %), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne. À ce jour, cette molécule possède une AMM dans cette indication, mais n'est pas remboursée sur la liste en sus de médicaments onéreux, rendant difficile sa prescription. Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de six mois, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne [77].

Sur les 5 molécules d'immunothérapie testées en deuxième ligne métastatique, seules deux ont été étudiées en essai de phase III [78,79]. Si l'atezolizumab n'a pas pu prouver son bénéfice comparé à la chimiothérapie avec une survie globale de 8,6 mois sur une population non sélectionnée, les résultats du pembrolizumab sont positifs avec une survie globale à 10,3 mois, versus 7,4 mois dans le bras chimiothérapie. Le pembrolizumab vient d'obtenir une AMM et est en attente de remboursement qui permettra son utilisation dans cette indication (niveau de preuve 1). Néanmoins seuls 25 % des patients ont un bénéfice clinique à l'immunothérapie et si l'expression de PDL-1 par les cellules tumorales ou dans le microenvironnement semble favoriser la réponse, il n'existe à ce jour aucun biomarqueur permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre. De nombreux travaux sont en cours, notamment sur l'évaluation de la charge mutationnelle et les classifications moléculaires comme potentiels marqueurs prédictifs [80].

CONCLUSION

Avec plus de 300 000 nouveaux cas par an dans le monde, le cancer de la vessie est le deuxième cancer urologique, et en dépit d'un diagnostic à un stade le plus souvent précoce, il provoque à terme le décès d'environ 130 000 patients chaque année, ces tumeurs de la vessie surviennent généralement chez le sujet âgé entre 50 et 70 ans et elles sont liées à une exposition professionnelle, à rechercher systématiquement à l'interrogatoire.

Une hématurie macroscopique doit systématiquement faire évoquer le diagnostic de cancer de la vessie, en particulier chez un sujet tabagique. Le bilan diagnostique comprend une échographie de l'appareil urinaire, une cytologie urinaire et une résection transurétrale de vessie avec examen cystoscopique. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des copeaux de résection.

L'extension Systémique concerne surtout le poumon (La TDM est indispensable pour détecter les métastases pulmonaires plutôt que la radiographie standard). Le foie (L'échographie hépatique est plus performante, mais elle n'est réalisée qu'en cas de doute sur la TDM) et l'os dont la radiographie standard est demandée en cas de symptomatologie clinique

Devant une tumeur métastatique, une chimiothérapie à base de cisplatine est réalisée. La médiane de survie chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine est de 14 à 15 mois.

Les premiers résultats des inhibiteurs de checkpoints immunologiques confirment que l'immunothérapie s'inscrira désormais dans le panel thérapeutique des carcinomes urothéliaux.

RESUMES

Résumé

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 30 cas de cancer de vessie métastatique, colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de six ans allant du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2017.

L'âge moyen des patients était de 63,5 ans, avec une prédominance masculine 86% des patients étaient des hommes.

Le tabagisme a été révélé chez 90% des malades et il concernait juste le sexe masculin.

L'hématurie était le signe révélateur du cancer de la vessie chez 60% des cas.

Le diagnostic a été basé surtout sur la cystoscopie qui donne des informations sur la tumeur et confirmé par l'étude histologique.

Le bilan d'extension a révélé 15 localisations secondaires osseuses, 12 pulmonaires et 10 hépatiques.

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative avec une survie moyenne de 13,7 mois.

Summary

We conducted a retrospective study of 30 cases of metastatic bladder cancer, collected in the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a six-year period from January 1, 2012 to December 31, 2017.

The average age of patients was 63.5 years, with male predominance 86% of patients were men.

Smoking was revealed in 90% of patients and it was just male.

Hematuria was the telltale sign of bladder cancer in 60% of cases.

The diagnosis was based mainly on cystoscopy which gives information on the tumor and confirmed by the histological study.

The extension assessment revealed 15 secondary bone, 12 pulmonary and 10 hepatic localizations.

All patients received palliative chemotherapy with an average survival of 13.7 months.

ملخص

أجرينا دراسة بأثر رجعي من 30 حالة من سرطان المثانة النقيلي ، التي تم جمعها في قسم الأورام الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى ست سنوات من 1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2017.

كان متوسط عمر المرضى 63.5 سنة ، مع غلبة الذكور 86 ٪ من المرضى كانوا من الرجال.

تم الكشف عن التدخين في 90 ٪ من المرضى وكان الذكور فقط.

كانت بيلة دموية علامة شريرة لسرطان المثانة في 60 ٪ من الحالات.

واستند التشخيص بشكل رئيسي على تنظير المثانة الذي يعطي معلومات عن الورم وأكدته الدراسة النسيجية.

وكشف تقييم التمديد 15 العظام الثانوية ، 12 التوطن الرئوي و 10 توضع الكبد.

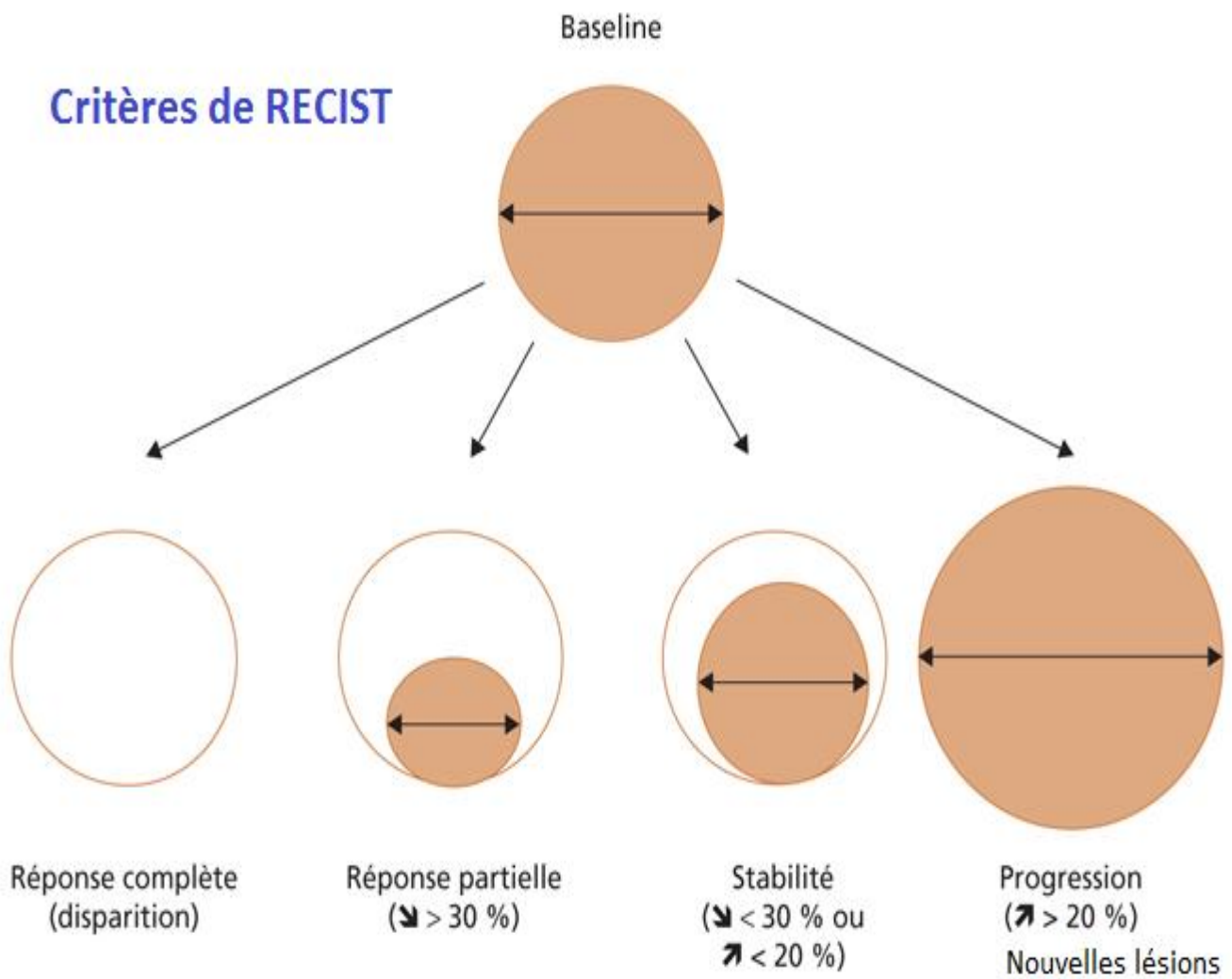
تلقى جميع المرضى العلاج الكيميائي الملطفة مع بقاء متوسط 13.7 أشهر.














ANNEXES

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Critères de RECIST



		Tumeur non infiltrante			Tumeur infiltrante			
		Tis	Ta	T1(a-b)	T2	T3a	T3b	T4a - T4b
	Urothélium							
	Chorion							
	Muscle superficiel							
	Muscle profond							
	Tissu adipeux périvésical							
	Organes voisins, paroi abdominale et pelvienne							

MVAC

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Vinblastine	3 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Cisplatine	70 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H

	J1	J7	J14	J21	J28
Vinblastine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Méthotrexate	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doxorubicine	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cisplatine	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MVAC Intensifié

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J15	Vinblastine	3 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15 min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Cisplatine	70 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H

	J1	J7	J14
Vinblastine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Méthotrexate	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doxorubicine	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cisplatine	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

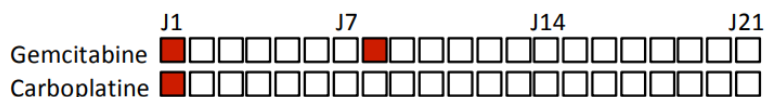
Gemcitabine + Cisplatine

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Gemcitabine Cisplatine	1000 mg/m ² - J1, J8 & J15 70 mg/m ² - J1 ou J2	NaCl 0,9% - 100ML NaCl 0,9% - 250ML	IV – 30min IV – 1H



Gemcitabine + Carboplatine

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Gemcitabine Carboplatine	1000 à 1200mg/m ² - J1 & J8 AUC5 – J1	NaCl 0,9% - 100ML Glucose 5% - 500ML	IV – 30min IV – 1H



PACLITAXEL HEBDO

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J8	Paclitaxel	90 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H

Paclitaxel J1 J7 J14 J21 J28

Vinflunine

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Vinflunine	320 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - 100ML	IV – 20min

Vinflunine J1 J7 J14 J21

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Richard L. Drake A. Wayne Vogl Adam W.M.Mitchell
Gray's anatomie pour les étudiants 2^{ème} édition 2010; Pelvis et périnée Vessie
p442.
- [2]. Bochner B.H; Figueroa A.J ; Skinner E.C ; Liescovsky G. ; Petrovitch Z. ; Boyd S.D ;
SLdnnner D.G
Salvage radical cystoprostatectomy and orthopic urinary diversion following
radiation failure. J urol. 1998 Jul 160 p 29;30.
- [3]. Bennoit G ; Giuliant F
Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la vessie. Encyclopédie médico
chirurgical (Paris) 1991 ; 411 - 460.
- [4]. Frank H ; Netter M.D Pelvis et périnée Atlas d'anatomie humaine, 2^{ème} édition,
1997 , p 333-379
- [5]. Carbone D.
Smoking and cancer Am J Med 1992; 93 (1A) : 13 S-17S.
- [6]. VINES P CAPORASO N
Tobacco and cancer :epidemiology and the laboratory. Environ Healt Perspect
1995; 103 (2) : 156_60.
- [7]. COSYNS JP, JADOUL M, SQUIFFLET JP, WESE FX, VAN YPERSELE DE STRIHOU C.
Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy [see comments]. Am J Kidney
Dis 1999;33(6):1011-7
- [8]. BUKVIC D, JANKOVIC S, MARKOVIC-DENIC L.
(Descriptive and epidemiologie characteristics of patients with malignant
upper urothelial tumors in the endemic area of Lazarevac) Srp Arh Celok Lek
1999; 127(11-12): 371-5

- [9]. CEOVIC S, PLESTINA R, MILETIC-MEDVED M, STAVLJENIC A, MITAR J, VUKELIC M.
Epidemiological aspects of Balkan endemic nephropathy in a typical focus in Yugoslavia. *IARC Sci Publ* 1991;115:5– 10
- [10]. STEFANOVIC V.
Balkan endemic nephropathy: a need for novel aetiological approaches. *Qjm* 1998;91(7):457–63.
- [11]. HAYES RB.
Genetic susceptibility and occupational cancer. *Med Lav* 1995;86(3):206–13.
- [12]. LYON JL, GARDNER JW, WEST DW.
Cancer incidence in Mormons and non-Mormons in Utah during 1967–75. *J Natl Cancer Inst* 1980;65(5):1055–61.
- [13]. KIEMENEY LA, MORET NC, WITJES JA, SCHOENBERG MP, TULINIUS H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997;157(5):1649–51.
- [14]. RUDAN I.
Inbreeding and cancer incidence in human isolates. *Hum Biol* 1999;71(2):173–87.
- [15]. KADLUBAR FF, BADAWI AF.
Genetic susceptibility and carcinogen–DNA adduct formation in human urinary bladder carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1995;82–83:627–32.
- [16]. Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol* 2010;28:409–28.
- [17]. Castillo–Martin M, Domingo–Domenech J, Karni–Schmidt O, Matos T, Cordon–Cardo C.
Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 2010;28:401–8

- [18]. Kamat AM, Mathew P. Bladder cancer imperatives for personalized medicine. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:951–8, 960.
- [19]. Ahmad I, Sansom OJ, Leung HY. Exploring molecular genetics of bladder cancer: lessons learned from mouse models. *Dis Model Mech* 2012;5:323–32
- [20]. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial–mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133:704–15.
- [21]. Ansieau S, Courtois–Cox S, Morel AP, Puisieux A. Failsafe program escape and EMT: a deleterious partnership. *Semin Cancer Biol* 2011;21:392–6
- [22]. Radisky DC, Kenny PA, Bissell MJ. Fibrosis and cancer: do myofibroblasts come also from epithelial cells via EMT *J Cell Biochem* 2007;101:830–9
- [23]. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial–mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009;139:871–90.
- [24]. Murta–Nascimento C, Schmitz–Drager BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer:from tumor development to patient’s death. *World J Urol* 2007;25:285–95
- [25]. Irani J. Tumeurs urothéliales
Epidémiologie du cancer de la vessie. *Prog Urol.* 2003, 13, 5, 1207–1208, Suppl. 2.
- [26]. Van Rhijn Bas WG, Burger M, Lotan Y, Solsona EG, Stief C, et al.

Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy. Eur Urol 2009;56:430-42.

- [27]. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5, version 1.0. International Agency for Research on Cancer.
- [28]. Mathilde DEBLOCK
Carcinomes urothéliaux infiltrants de vessie : Préservation d'Organe. Place de la radiochimiothérapie concomitante Mise au point des connaissances actuelles et étude rétrospective sur 44 patients traités au centre anti-cancéreux de Lorraine entre 1997 et 2003. Thèse soutenue publiquement pour obtention de Doctorat en Médecine le 21 septembre 2005.
- [29]. Mr. Aziz ELMAHFOUDI
Profil épidémiologique des tumeurs de la vessie dans la région de Marrakech
UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH THESE N° 32 ANNEE 2013
- [30]. Adama DEMBELE
Prise en charge des tumeurs de vessie au service d'urologie du CHU Gabriel Toure Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako THESE Présentée et soutenue publiquement le /07 /01 /2012.
- [31]. American Cancer Society.
Cancer facts and figures 2006. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2006.
- [32]. Registre des Cancers du Nord de la Tunisie 1999-2003;2007:101-4
- [33]. El Mekresh M.M ; El Baz M.A Abdol-Enein H, Ghorneim M.A

Primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a report of 185 cases. British Journal of Urology 1998; 82: 206–212.

- [34]. Vordos D., Chopin D.; Gottengo B
Etiologies des tumeurs de vessie. Progrès en urologie 2001, 11 (N°5) :925–952.
- [35]. Dorothee DEZEURE–EVEN ;
FACTEURS PROFESSIONNELS DES CANCERS DE VESSIE DANS LA REGION NORD–PAS–DE–CALAIS : A PROPOS DE DEUX CIRCUITS DE REPERAGE THESE POUR LE DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2012.
- [36]. BEJANY D.E., LOCKHART J.L., RHAMY R.K.
Malignant vesical tumors following spinal cord injury. J. Urol., 1987, 138, 1390–1392.
- [37]. BICKEL A., CULKIN D.J., WHEELER J.S. Bladder cancer in spinal cord injury patients. J. Urol., 1991, 146, 1240–1242.
- [38]. KAUFMAN J.M., FAM B., JACOBS S.C., GALIBONDO F., YALLA S., KANE J.P., ROSSIER A.B. Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. J. Urol., 1997, 118, 967–971.
- [39]. COSTELLO A.J., TIPTAFT R.C., ENGLAND H.R., BLANDY J.P.
Squamous cell carcinoma of bladder. Urol., 1984, 28, 234–236.
- [40]. Benjabbor Fidae
CARCINOME EPIDERMOIDE DE LA VESSIE (à propos de 16 cas) THESE PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/05/2016.
- [41]. Teillac P

Tumeurs de vessie ; diagnostic formes cliniques marqueurs EMC Néphro- Uro
18-243. A-30, 1995 3p.

[42]. C. et Rossi D.Coulange

Epidémiologie et diagnostic des tumeurs de vessie. La Revue du Praticien, 1
997, 47, pp. 369-3 73.

[43]. Moumkin Mohamed ;

Le traitement chirurgical des tumeurs infiltrantes de vessie à propos de 1 47
cas. These Med. Casablanca 2003.

[44]. Mrani Alaoui Mohammed Amine

Tumeurs infiltrantes de la vessie thèse soutenue pour obtention de doctorat
en médecine FMPF 55/2007.

[45]. F., Bon D., Doré B., Aubert j.Fournier

L'urétéro-sigmoldostomie après cystectomie totale pour cancer. Résultats a
long terme. A propos de 60 cas.Progrès en Urologie, 1 997,7, pp. 967-975

[46]. Haleblan E., Skinner C., Dieckinson G., Lieskovsky G., Skinner G :

Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. . of Urol.,
1 998, vol. 1 60, pp. 2011-2014

[47]. Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al.

Recommandations en onco-urologie 2010 : tumeurs urotheliales. Prog Urol
2010;4(Suppl. 20):S255-74.

[48]. Roupret M, Wallerand H, Traxer O, Roy C, Mazerolles C, Saint F, et al.

Bilan et prise en charge d'une tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure
en 2010 : mise au point du comité de cancérologie de l'Association française
d'urologie. Prog Urol 2010;20:260-71.

[49]. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG.

Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria—a report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84: 203—5

[50]. K., Amil T., Ameer A.

Place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie. *Médecine du maghreb* 2001 (N° 86).

[51]. 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.

[52]. GUIDE – AFFECTION LONGUE DURÉE Tumeur maligne

Affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de la vessie HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé Mai 2010.

[53]. Gattengochopin,B.

Epidémiologie descriptive des tumeurs superficielles de vessie. *Prog. Urol.*, 2001, 11: 95 3–960.

[54]. [54] : Anatomie pathologique A. définition et classification des tumeurs infiltrantes de vessie. *Prog. Urol.* 2002, 1 2 (N0 5): 773–779.

[55]. Manzon, FernandezJ. M., GarciaJalon Rodriguez

utility of computerized tomography in determining the extent of infiltrating bladder tumors. *Eur. Urol.* 2003; 56(2): 1 33–1 38.

[56]. M., Kamal B., Zaki KoraitimY:Transurethral ultrasonic assessment of bladder carcinoma. *J. urol.* 1 995; 1 54: 375–378.

[57]. A., Lied berg F., ManssonSherifW.

Sentinel mode detection in advanced bladder cancer. *Eur. Urol.* 2002; 80 (i suppl.)

- [58]. Stenzl A, Witfies JA, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Le Bret T, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A.
Guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European association of Urology 2011.
- [59]. K. B., Barone J. C., Ward W. Cummings S. : Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol. Clin. North. Am.*; 1992; 19: 455–456.
- [60]. C.R. Lunt, S.B. Maddineni, R. Brough Bladder cancer *British Journal of Medical and Surgical Urology* (2012) 5: 95–103.
- [61]. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA.
The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289–93.
- [62]. Nakagawa T, Hara T, Kawahara T, Ogata Y, Nakanishi H, Komiyama M, et al.
Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy. *J Urol* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.065> [pii: S0022-5347(12)05353-0].
- [63]. Dimopoulos MA, Finn L, Logothetis CJ.
Pattern of failure and survival of patients with metastatic urothelial tumors relapsing after cis-platinum-based chemotherapy. *J Urol* 1994;151:598–600.
- [64]. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch Jr GC, Gust K, Hautmann RE.
Oncological follow-up after radical cystectomy for bladder cancer: is there any benefit? *J Urol* 2009;181:1587–93.
- [65]. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH et al.

Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2638-46.

[66]. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al.

Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3068-77.

[67]. Grotenhuis AJ, Ebben CW, Aben KK et al.

The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in nonmuscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2014 Jul 9. pii:S1078-1439(14)00208-7.

[68]. Liang S1, Lv G, Chen W et al.

Citrus fruit intake and bladder cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;16:1-6.

[69]. OncoLogiK. Vessie. Réseau régional de cancérologie en Lorraine (ONCOLOR). 2012.

www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Vessie#2._Chimioth.C3.A9rapie_adjuvante

[70]. Y. Neuzillet a,* , S. Larré b, E. Comperat c , M. Rouprêt d, G. Pignot e, N. Houedef , H. Quintens g , H. Wallerand h, C. Royi , M. Souliej , C. Pfister k, les membres du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie
Surgical treatment of metastatic urothelial carcinoma of the bladder: Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology a Service

d'urologie, hôpital Foch, université de Versailles—Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France b Service d'urologie, hôpital Robert-Debré, CHU de Reims, 51100 Reims, France c Service d'anatomopathologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie (Paris-6), 75013 Paris, France d Service d'urologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie (Paris-6), 75013 Paris, France e Service d'urologie, hôpital Bicêtre, université Paris Sud, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France f Service d'oncologie, institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France g Département d'urologie, institut Arnault-Tzanck, 06700 Saint-Laurent-du-Var, France h Cabinet d'urologie, clinique Bel Air, 33073 Bordeaux, France i Service de radiologie et échographie, nouvel hôpital Civil, université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France j Service d'urologie, hôpital Rangueil, université Paul-Sabatier, 31000 Toulouse, France k Service d'urologie, hôpital Charles-Nicolle, université de Rouen, 76000 Rouen, France Reçu le 18 février 2013 ; accepté le 9 mars 2013

- [71]. Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, Kataja V, ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:v134—6.
- [72]. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005;174:1177—82.
- [73]. G. Fiarda,* , J. Pavillet b Rôle de la chimiothérapie dans le cancer de la vessie The role of chemotherapy in bladder cancer ; a Service d'urologie et de la transplantation rénale, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble cedex 09, France b Service d'oncologie médicale, CHU de Grenoble, CS10217, 38043 Grenoble cedex 09, France c

Laboratoire TIMC-IMAG, CNRS, université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France Disponible sur Internet le 21 juillet 2015

- [74]. Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 du CCAFU : diagnostic, traitement et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme. *Prog Urol* 2013;23(2):S51—4.
- [75]. Rouprêt, M., et al. "Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU-Actualisation 2018-2020: tumeurs de la vessie." *Progrès en urologie* 28.12 (2018): S46-S78.
- [76]. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466—72.
- [77]. Edeline J, Loriot Y, Culine S, Massard C, Albigès L, Blesius A, et al. Accelerated M.V.A.C chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinumgemcitabine regimen. *Eur J Cancer* 2012;48:1141—6.
- [78]. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748—57.
- [79]. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015—26.

- [80]. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909—20.