

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 281

LES RESULTATS ONCOLOGIQUES
DES TUMEURS DE VESSIE PT_IG_{III}, SOUS BCG THERAPIE
OU APRES BCG THERAPIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Asmae BELHAJ
Née le 10 Décembre 1990 à Safé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer superficiel de vessie PT_IG_{III} – BCG thérapie –
Récidive – Progression.

JURY

Mr. A. IKEN

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

Mr. H. EN-NOUALI

Professeur de Radiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ أَطِيعُوا اللَّهَ
وَأَطِيعُوا الرَّسُولَ
وَأَطِيعُوا أَرْوَاحَ
الْحَبِيبِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie



Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSNGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces



A mon très cher père

*En témoignage de tant d'années de sacrifices,
d'encouragement et de prières.*

*Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos peines et vos
efforts, ainsi que le témoignage de mon grand amour.*

Puisse Allah vous garde et vous accorde une bonne santé.



A ma très chère mère

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai
vous remercier.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve
pour vous.*

Mon diplôme vous appartient.

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin
que je puisse à mon tour vous combler.*



A mes frères et sœurs

*En témoignage de l'immense affection
que je vous porte ,je vous dédie ce travail
et vous souhaite tout le bonheur du monde .*



A TOUTE MA FAMILLE

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien
que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des
encouragements durant toutes ces années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*



A MES CHERES AMIS

*Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années
de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse
toujours on a été épaulés l'un a l'autre*



Remerciements



A notre maître et président de jury
Monsieur le Professeur IKEN ALI
Professeur d'urologie

*Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur
d'être président de ma thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours
suscité mon admiration.*

*Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements
et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur JANANE ABDELLATIF

Professeur d'urologie

*Vous m'avez toujours accueilli avec bienveillance
et sympathie tout au long de ce travail. Votre disponibilité et
votre modestie font de vous un encadrant sérieux
et à grandes qualités humaines.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de mon admiration.*



A notre maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur

Ennouali Hassane, Professeur de radiologie.

*Vous me faites le grand honneur de bien vouloir accepter
de juger mon travail avec une grande amabilité.*

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.



***A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Lamalmi Najat,
Professeur d'Anatomopathologie.***

*Je vous remercie pour l'honneur que vous
me faites de siéger parmi les membres du Jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
Oukabli Mohamed,
Professeur d'anatomie pathologique.

*Je vous remercie pour avoir accepté avec
gentillesse de juger cette thèse.*

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU	: Association Française d’Urologie
ALA	: Acide 5 aminolévulinique
BCG	: Bacille de Calmette-Guerin
CCAFU	: Comité de Cancérologie de l’Association Française d’Urologie
CIS	: Carcinome In Situ
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECBU	: Examen Cyto-Bactériologique des Urines
HAP	: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
IPOP	: Instillation post opératoire précoce
IU	: Infection Urinaire
NBI	: Narrow Band Imaging
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDD	: Diagnostic photodynamique
RI	: Risque intermédiaire
RTUV	: Resection Transurétrale de la Vessie
SWOG	: Southwest Oncology Group
TDM	: Tomodensitométrie
TVNIM	: Tumeurs de Vessie Non Infiltrant le Muscle

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE	4
I. RAPPEL ANATOMIQUE :	5
1. Rapports de la vessie :.....	5
1.1 Face supérieure :	5
1.2 Face antéro-inférieure :.....	5
1.3. Face postéro-inférieure :.....	6
1.3.1. Chez l’homme :.....	6
1.3.2 .Chez la femme :	6
2. Vascularisation de la vessie :.....	7
2.1. Vascularisation artérielle :.....	7
2.2. Vascularisation veineuse :	8
2.3. Vascularisation lymphatique :	10
2.4. Innervation :	11
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE :.....	13
1.L’urothelium :.....	13
2. Le chorion ou lamina propria :.....	14
2.1 Variantes de la muqueuse urothéliale :	15
1.1.1. Trigone féminin :	15
1.1.2. Nids de von Brunn :	16
3.Le plan musculaire :.....	17
4 . L’adventice :.....	17
III. EPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE :.....	18
1.1 .Les facteurs environnementaux :	19
1.1.1. Le tabac:	19
1.1.2. L’exposition professionnelle à des substances chimiques:	19
a. Les amines aromatiques :	20

b. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :	20
c. Les nitrosamines :	20
1.1.3. Les facteurs infectieux	21
a. La bilharziose :	21
b. Les infections urinaires chroniques :	21
c. Les infections virales :	21
1.1.4. Les vessies neurologiques :	22
1.1.5. Les facteurs iatrogènes :	22
a. Les antalgiques :	22
b. La chimiothérapie anticancéreuse :	22
c. La radiothérapie :	22
d. Les facteurs de risque nutritionnels :	22
1.1.6. Les facteurs constitutionnels :	23
a. L'hérédité :	23
b. Le sexe et la race :	25
c. L'âge :	25
V. DIAGNOSTIC DES TVNIM :	28
1. Diagnostic clinique :	28
1.1 : Les circonstances de découverte :	28
1.1.1 l'hématurie :	28
1.1.2. Signes d'irritation vésicale :	28
1.1.3. La cystite hématurique :	28
1.1.4. Infection urinaire :	29
1.1.5. Découverte fortuite.....	29
1.2. Examen physique :	29
2. Diagnostic paraclinique :	30
2.1. Imagerie :	30
2.1.1. L'échographie sus pubienne :	30
2.1.2. Cystoscopie diagnostique :	32
2.1.3 : Diagnostic photodynamique (cystoscopie à fluorescence):	35

2.1.4 : La cystoscopie en imagerie à bande étroite :.....	38
2.1.5 : Examen tomodensitométrique et urographie intra veineuse (UIV):.....	39
2.2. La biologie :	40
2.2.1 : Cytologie urinaire :	40
2.2.2. Les tests diagnostiques de biologie moléculaire :.....	41
2.2.3 : Implications de la cytologie urinaire et des marqueurs moléculaires :..	43
a-Dépistage de la population à risque :.....	43
b- Exploration chez les patients présentant une hématurie ou autres sympôme évocateur du cancer de la vessie (Diagnostic initial) :	43
3. Diagnostique anatomopathologique :	44
3.1.Aspect Macroscopique :	44
3.1.1 .Tumeurs papillaires de développement exophytique :.....	45
3.1.2.Tumeurs non papillaires ou solides :	45
3.1.3. Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :.....	45
3.2.Aspects microscopiques :	46
3.2.1. l'histologie cellulaire :.....	46
a .Carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire ou épidermoïde :.....	47
b . Variante pseudo glandulaire :.....	49
c. Variante microkystique infiltrante :.....	50
d. Carcinome urothélial a type de nids	50
e .Carcinome urothélial micropapillaire infiltrant :.....	52
f . Carcinome plasmocytoïde :	53
g. Carcinome urothélial a stroma lymphoïde ou carcinome lympho- épithélial :.....	54
h. Carcinome sarcomatoïde carcinosarcome :	54
i. Variantes a cellules géantes :	54
j. Carcinome a cellule claires :	56
3.2.2. Le stade tumoral.....	56
3.2.3. Le grade cytologique :.....	60
a. Carcinome urothélial non invasif de bas grade : (OMS 2004)	61

b. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade :.....	62
VI. EVOLUTION- PRONOSTIC	64
1. L'évolution :.....	64
1.1 .La récurrence :	64
1.2 . La progression :.....	65
2. Facteurs et classification pronostiques :.....	66
2.1. Les facteurs pronostiques :	66
2.1.1 .Facteurs pronostiques cliniques et cystoscopiques Parmi les facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature, on note :	66
2.1.2 .Facteurs pronostiques histo-pathologiques :	68
2.1.3 .Facteurs pronostiques clinico-pathologiques :	68
a. Le stade :	68
b. Le grade tumoral :.....	69
c. La taille de la tumeur :	69
d. Le Cis associé à une tumeur papillaire :	69
e. la multifocalité :.....	69
f. Le délai d'apparition et l'emplacement de la récurrence :	70
g. L'envahissement de la muscularis mucosae :	70
h. L'invasion vasculaire :.....	70
i. L'envahissement lymphatique :	70
j. La localisation prostatique :	70
h. L'atteinte du haut appareil urinaire :	71
2.2 .La classification pronostique :	71
VII. TRAITEMENT DES TVNIM	75
1. Buts du traitement :	75
2. Moyens :.....	75
2.1. La résection transurétrale de la vessie (RTUV) :.....	75
2.1.1. Conditions avant de débiter la RTUV :.....	75
2.1.2. Installation du patient et anesthésie :	76
2.1.3. Palpation bimanuelle :	76

2.1.4. Exploration vésicale :	77
2.1.5. Résection des lésions :	77
2.1.6. Complications de la résection transurétrale de vessie :	78
a. Les hémorragies :	78
b. La perforation vésicale :	78
c. L'infection urinaire :	79
d. Le traumatisme des orifices urétéraux :	79
e. La stimulation du nerf obturateur :	79
f. Autres complications :	79
2.2. La BCG thérapie :	80
2.2.1. Historique :	80
2.2.2. Définition du protocole :	81
a. Immunothérapie d'induction par BCG :	81
b. Traitement d'entretien par BCG :	81
2.2.3. Mécanismes d'action :	84
a. Le mécanisme d'action du BCG :	84
b. La réponse immune locale endovésicale après BCG :	84
c. Les cytokines urinaires après instillation de BCG :	86
2.3. Autres immunothérapies :	88
2.3.1. Les anti-PD1 :	88
2.3.2. Les anti-PDL1 :	89
2.3.3. Thérapies combinées :	90
2.4. Résultats en matière de récurrences – progression du BCG / Facteurs influençant ces résultats :	91
2.4.1. Plusieurs méta-analyses ont permis de démontrer l'efficacité de ce traitement :	91
2.4.2. Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique :	92
a. Facteurs cliniques et anatomopathologiques :	92
b. Facteurs immunitaires :	94
c. Facteurs biologiques :	94

2.5. Les effets indésirables du traitement a court ,moyen et long terme :	95
2.5.1. Les principaux effets indésirables :.....	96
2.5.2. traitement des effets indesirables	97
a. En cas de cystite.....	97
b. En cas d'hématurie macroscopique.....	97
c. En cas de prostatite granulomateuse	98
d. En cas d'orchi-épididymite.....	98
e. En cas d'obstruction urétérale.....	99
f. En cas de réaction systémique au BCG.....	99
g. En cas d'arthralgie et/ou de rash cutané.....	100
2.5.3. Recommandations –prophylaxie pour la bonne pratique de la BCG thérapie :	100
3. Indications :	108
4. Alternative thérapeutique endovesicale en cas de recidive-progression ou echec de la BCG therapie :	109
4.1. Définitions :	109
4.2. Le suivi pour la detection des recidive , de la progression tumorale ou de l echec :	110
4.2.1. La cystoscopie :	110
4.2.2. La cytologie urinaire :	110
4.2.3. Les tests de biologie moléculaire :	111
4.2.4. L'uro-scanner :	111
4.2.5. L'échographie vésicale sus pubienne :	111
4.3 .Alternatives thérapeutiques endovesicale en cas de récidence-progression ou d échec après BCG thérapie :	114
4.3.1 Traitement chirurgical : cystectomie radicale :	114
4.3.2. Nouvelle série d'instillations endovesicale de BCG :	114
4.3.3. Chimiothérapie intra vésicale :	117
4.3.4. Interféron alpha :	118
4.3.5. MCNA (Mycobacterium phlei cell wall-nucleid acid complex) :	118

4.3.6. La Thermochemiothérapie :	118
4.3.7. Immunothérapie anti PD 1 et PD L1 :	119
4.3.8. Laser thérapie :	119
4.3.9. L'électrocoagulation simple:	119
4.3.10. La thérapie photodynamique	119
MATERIELS ET METHODES	121
I. LE TYPE D ÉTUDE :	123
II. TERRAIN ET PÉRIODE D ÉTUDE :	123
III. POPULATION D ÉTUDE :	124
1) Critères d inclusion :	124
2) Critères d exclusion :	124
IV. LE DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :	125
1. La phase diagnostique :	125
2. La phase thérapeutique :	131
3. La phase évolutive :	134
V. ANALYSE ET RECUEIL DES DONNEES :	135
VI. LA FICHE D'EXPLOITATION :	136
RESULTATS	138
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA TUMEUR INITIAL :	139
1. Caractéristiques des patients	139
1.1. Le nombre des patients :	139
1.2 Répartition selon l'âge :	139
1.3. La répartition selon le sexe :	140
1.4. La répartition en fonction des facteurs de risque de l'OMS :	141
2. Caractéristiques de la tumeur :	142
2.1. Le siège de la tumeur à la cystoscopie :	142
2.2. Le CIS associé :	143
2.3. La présence de TVE synchrone ou métachrone au cours de l'évolution {5 à 15 ans de suivi }	144

II. LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES DE LA RTUV+BCG THERAPIE SELON LE PROTOCOLE DE LAMM.	145
1. Les résultats carcinologiques :	145
2. Histologie de la pièce de cystectomie était :	146
III .LA SURVIE ACTUELLE:	148
1. Le groupe n’ayant pas eu de cystectomie :	148
2. La survie actuelle est de 311 cas / 324 qui est de 95,98%	148
DISCUSSION	149
I. AVANT L’INSTILLATION DE LA BCG THÉRAPIE :	152
1. Epidémiologie :	152
1.1.L’ âge de découverte :	152
1.2. Le sexe :	153
1.3. Les facteurs de risque :	153
2. Etude clinique :	154
2.1. Les circonstances de découverte :	154
2.2. Examen clinique :	155
3. Examens paracliniques :	155
3.1. La biologie :	155
3.2. L’imagerie :	156
3.3. L’endoscopie :	157
4. Résection transurétrale de vessie	174
5. La seconde RTUV (re- RTUV) :	176
6. Facteurs pronostics de réponse ou d’ échec a la BCG thérapie :	188
6.1. Les facteurs pronostiques généraux :	189
6.2. Les facteurs liés à la tumeur :	189
6.3. Facteurs biologiques et antigéniques :	195
II . PENDANT L’INSTILLATION DE LA BCG THÉRAPIE :	196
1. Le calcul de la probabilité de récurrence et de progression et le schéma adapté du traitement en fonction de la probabilité :	196
2. Les instillations de la BCG thérapie :	200

II. APRÈS INSTILLATION DE BCG THÉRAPIE :	239
III. NOUVELLES APPROCHES :	256
1. Facteurs génomique :	256
2. Facteurs immunologiques :	258
CONCLUSION :	264
RESUMES	267
BIBLIOGRAPHIE	271



Introduction

Le cancer de vessie est le 7eme cancer au monde chez l'homme et le 17eme chez la femme avec une incidence de 17 et 6/100000 respectivement {1}.

Il est le 6eme cancer le plus fréquent au Maroc, avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans et environ 10% de patients âgés de 45 à 54 ans selon les données des registres d'oncologie de la ville de Rabat (2006-2008) et de la ville de Casablanca (2005-2007).

Plus de 70% sont des tumeurs non infiltrant le muscle vésical.

La mortalité de ces tumeurs a diminué reflétant des avancées en matière de développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Le traitement standard des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle(TVNIM) est la résection transurethrale de la vessie (RTUV) Malheureusement un large pourcentage de patients récidive et plusieurs progressent vers l'invasion musculaire nécessitant ainsi une cystectomie radicale

Ce taux élevé de récidive et de progression a suscité les urologues à développer une thérapie endovesicale dans le but de prévenir ces récidives – progression {1}.

La Bacille de Calmette-Guerin (BCG) a été le traitement standard adjuvant pour les TVNIM après RTUV et qui a montré des résultats supérieurs par rapport aux autres traitements adjuvants pour le cancer vésical de haut grade=(selon table de l'EORTC pour la prédiction de la récidive et la progression des tumeurs n'envahissant pas le muscle , les groupes de risque définis par CCAFU , groupes de risque selon l'EAU 2016) pour le PT1G3= (la classification TNM 2010 – classification OMS 2004 pour le grade).

Les instillations endovésicales de BCG doivent être débutées 4 à 6 semaines après la résection endoscopique avec respect des contres indications {2}.

Plusieurs études (EORTC , EAM) ont démontrées un bénéfice de 60 à 80% en terme de diminution du risque de récurrence des TVNIM à risque intermédiaire ou élevé traitées par RTUV+BCG thérapie notamment lorsqu'un traitement d'induction est suivie d'un traitement d'entretien, et c'est le seul agent thérapeutique pour lequel une diminution du risque de progression a été mise en évidence.

L'objectif de ce travail est de :

Evaluer l'impact thérapeutique sur la guérison, la récurrence, et la progression des PTI GIII après BCG thérapie .

Identifier L'importance d'une seconde résection urétérale dans le PTIGIII.

Identifier l'importance d'un traitement d'entretien dans la prévention des récurrences et de progression .

Guider la bonne pratique des instillations pour une meilleure efficacité et une bonne observance du traitement.



Partie théorique

I. RAPPEL ANATOMIQUE :

Il s'agit d'un réservoir musculo-muqueux destiné à contenir l'urine dans l'intervalle des mictions, la vessie représente l'organe le plus antérieur de l'excavation pelvi-sous péritonéale.

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

1. Rapports de la vessie : (figure 1)

1.1 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, il se laisse décoller de la calotte vésicale au devant de cette insertion et latéralement. En arrière, il existe un espace facilement décollable entre péritoine et vessie {3}.

1.2 Face antéro-inférieure :

La partie inférieure de la face antéro-inférieure de la vessie est unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux. 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 prévésical de RETZUIS contenant du tissu cellulo-graisseux lâche, la symphyse pubienne ferme cet espace en avant et en bas. 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 {3}.

1.3. Face postéro-inférieure :

1.3.1. Chez l'homme :

La base fixe de la vessie (par opposition à la partie supérieure mobile en état de réplétion) est en rapport avec la face supérieure de la prostate par l'intermédiaire d'un tissu cellulaire très vascularisé, en arrière avec les vésicules séminales, les ampoules déférentielles et les uretères qui s'insinuent entre vessie et vésicules séminales.

La partie supérieure de la base de la vessie tapissée par le péritoine qui retombe sur la partie supérieure des vésicules séminales formant le cul de sac vésico-séminal (feuillet fibromusculaire de l'aponévrose de DENONVILLIERS). La séreuse péritonéale se réfléchit en arrière sur la face antérieure du rectum pour former le cul de sac de Douglas.

1.3.2 .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.

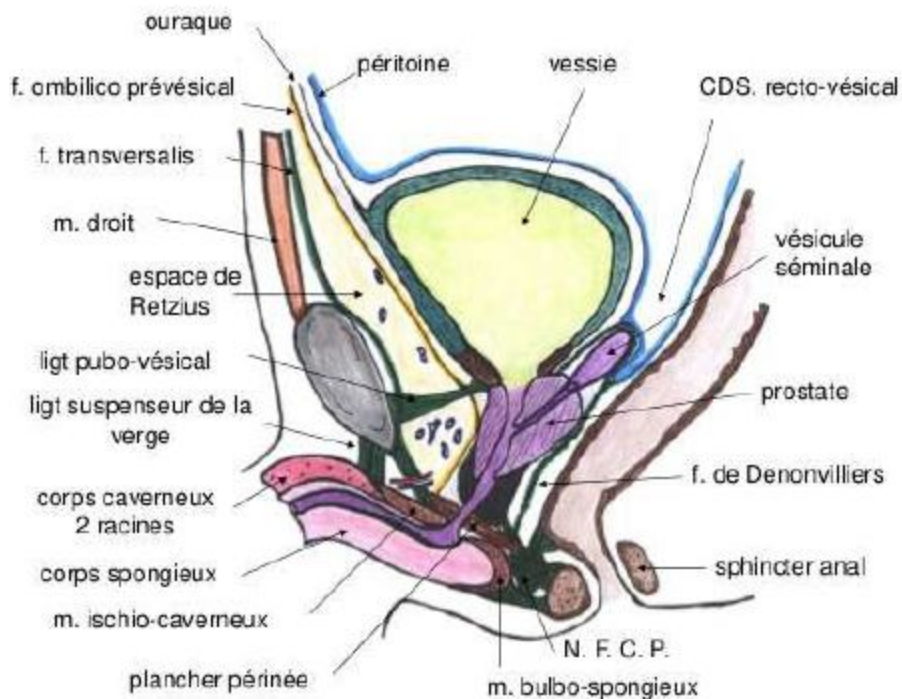


Figure 1 : Rapports de la vessie chez l'homme

2. Vascularisation de la vessie : (figure 2)

2.1. Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle est issue de l'artère iliaque interne

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

- Les artères destinées à la partie mobile de la vessie : artères ombilicales, tronc ombilico-vésiculo-déférentiel et vésiculo-déférentiel naissant le plus souvent d'un tronc commun qui forme la première collatérale antérieure 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 vesico-prostatique chez l'homme ou vésico-vaginale chez la femme irrigue la partie fixe {3}.

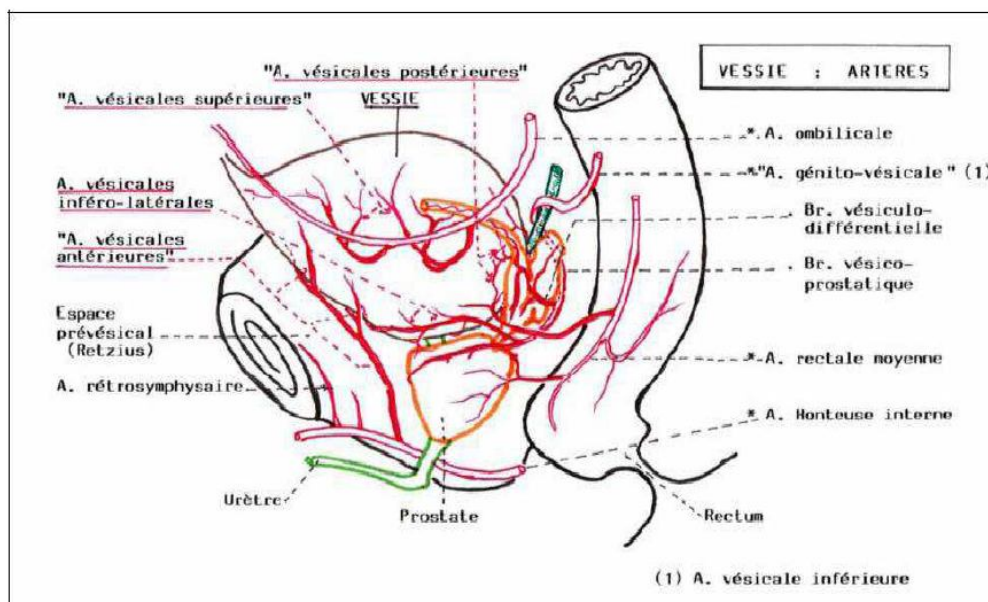


Figure 2: Vascularisation artérielle de la vessie chez l'homme

2.2. Vascularisation veineuse : (Figure 3)

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 vésico-prostatiques. Elles se drainent dans deux courants principaux : un courant supérieur (supra-

levatorien) qui vient en avant du plexus prèprostatique sous les ligaments pubo-vésicaux, et un courant inférieure (infra- levatorien) 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-levatorien) convergent pour former la veine hypogastrique : le courant supra-levatorien rejoindra le tronc antérieur de la veine hypogastrique, le courant infra-levatorien (veine honteuse interne) se jettera dans le tronc postérieur (ischio-honteux) de la veine hypogastrique.

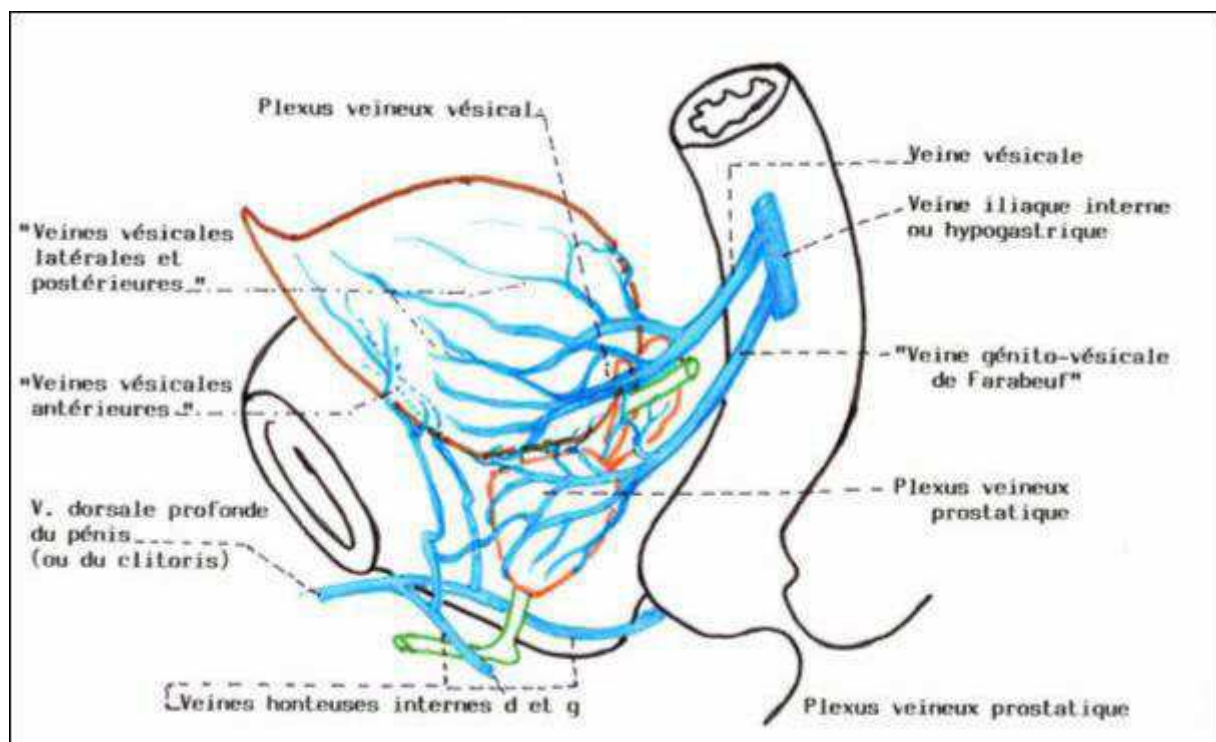


Figure 3 : vascularisation veineuse de la vessie chez l'homme

Le plexus prèprostatique de SANTORINI clé du drainage veineux de la région

Cervico prostatique, 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. Le seul plan de clivage avasculaire se situe en arrière de cette structure sur la face antérieure de l'urètre membraneux.

2.3. Vascularisation lymphatique :

La vascularisation lymphatique est schématisée selon le plan suivant :

Des 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 suivent 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 du trigone émergent en dedans des canaux déférents, et gagnent les ganglions du groupe iliaque externe, essentiellement à la chaîne interne et moyenne {3} .

2.4. Innervation : (figure 4)

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 en 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 lame nerveuse 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 à 0,5cm en moyenne.

C'est à ce niveau que l'on peut léser ces nerfs lors d'une cystoprostatectomie.

Pour préserver les nerfs de l'érection, il faut que la dissection suit la face externe des vésicules séminales, et que les vaisseaux des ailerons soient sectionnés à leur contact .

Les faisceaux neuro-vasculaires du plexus pelvien destinés au corps caverneux, longent aussi la capsule de la prostate sans y être incorporés, pas plus que dans le fascia de DENONVILLIERS. Identifiés et préservés, ils permettent de maintenir dans un bon nombre de cas l'activité sexuelle des patients{3}.

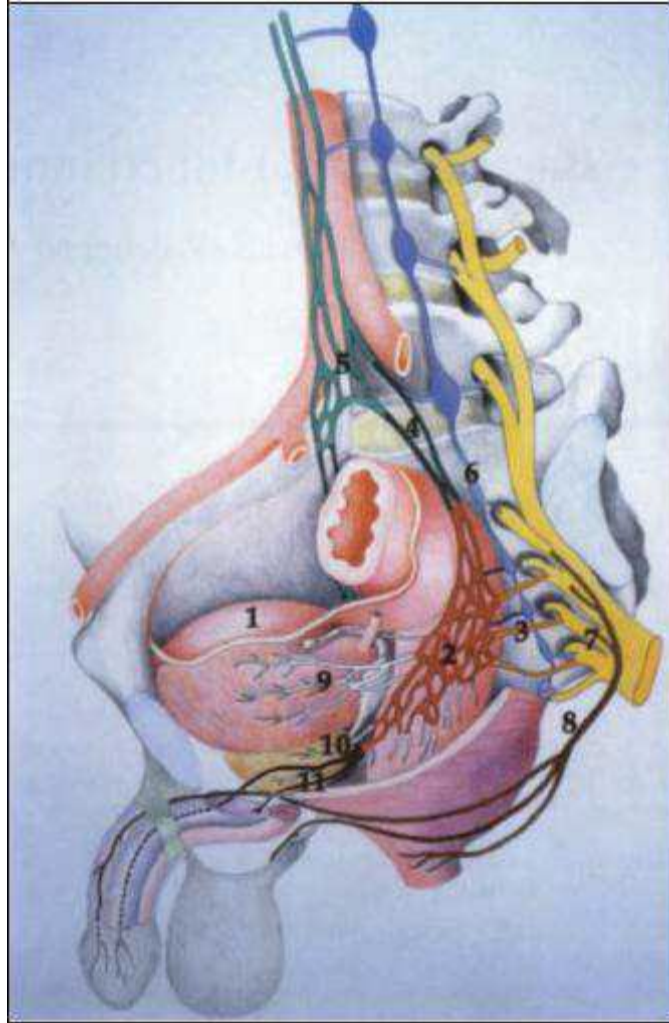


Figure 4 : 1 vessie ;2 plexus hypogastrique gauche (inferieur) ; 3 nerfs pelviens gauches ; 4nerfs hypogastriques gauches ; 5 nerfs pré sacrés ; 6 chaine sympathique latéro vertébrale ;7 branche antérieure du 3éme nerf spinal sacré gauche ;8 nerf pudental; 9 efférentes neurovégétatives vésicales gauches ; 10 éfférences neurovégétatifs prostatiques gauches ; 11 nerfs caverneux gauches

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La paroi vésicale comporte 3 plans de dedans en dehors :

- Une muqueuse composée d'un épithélium de type transitionnel et d'un chorion.
- Un plan musculaire constitué de 3 couches.
- L'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.

1. L'urothelium :

C'est la muqueuse qui tapisse la face interne de la vessie, appelé aussi épithélium transitionnel parce qu'on croyait qu'il représentait une transition entre le type pavimenteux stratifié non kératinisé (vagin, œsophage...) et le type cylindrique stratifié (urètre masculin).

L'urothelium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria.

On décrit 3 couches de cellules urothéliales : La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés.

La couche de cellules intermédiaires est formée de 1 à 4 assises (Figure 5);elles sont aussi appelées cellules en raquettes car certaines d'entre elles possèdent un prolongement cytoplasmique amarré à la membrane basale épithéliale.

La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grande taille encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Ces cellules ont un cytoplasme éosinophile et comportent parfois plusieurs noyaux. Le cytoplasme des cellules superficielles contient parfois de très fines gouttelettes de sécrétion présentant les mêmes affinités tinctoriales que le glycocalix {4}.

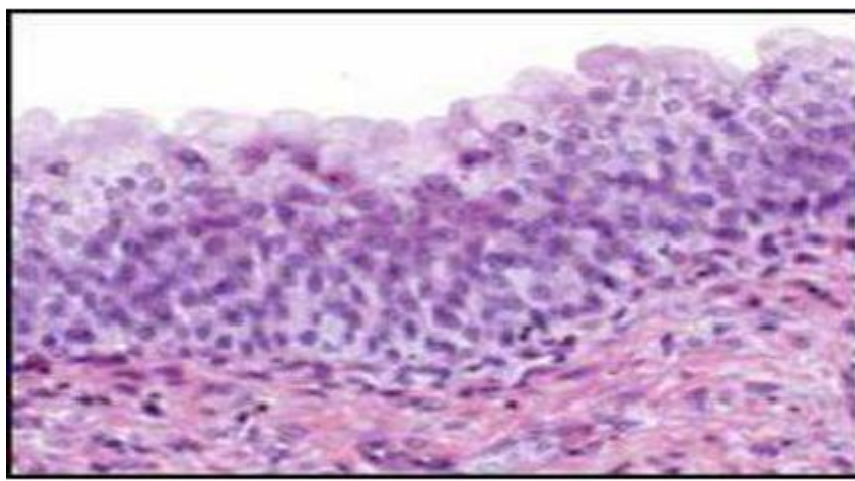


Figure 5: urothélium normal

2. Le chorion ou lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent. Il mesure en moyenne 1,4 mm d'épaisseur selon Cheng. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte 2 parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi- chemin entre l'urothélium et la musculaire propre (Figure 6).

Cette musculaire muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses,

groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince.

En l'absence de musculaire muqueuse, le repérage de la partie médiane du chorion peut être facilité par la présence de gros vaisseaux situés dans le chorion à mi- distance entre l'urothélium et la musculuse propre.

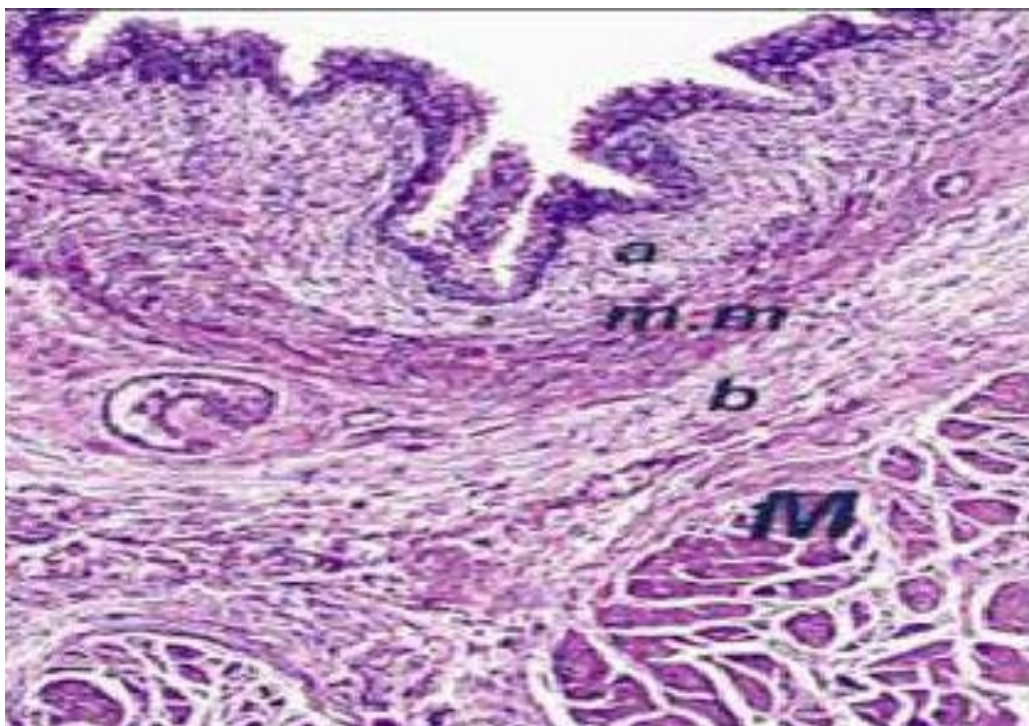


Figure 6 : vessie normale : Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) le chorion profond (b), séparés par la musculaire muqueuse (m.m). La musculaire propre (détrusor) est visible au dessous (M).

2.1 Variantes de la muqueuse urothéliale :

1.1.1. Trigone féminin :

Chez la femme, le trigone est recouvert d'un épithélium malpighien non kératinisé qui est soumis aux mêmes influences hormonales cycliques oestrogéniques que la muqueuse vaginale. Ceci explique que l'examen

cytologique urinaire a pu être utilisé dans le passé pour étudier le statut hormonal chez la femme (Figure 7)

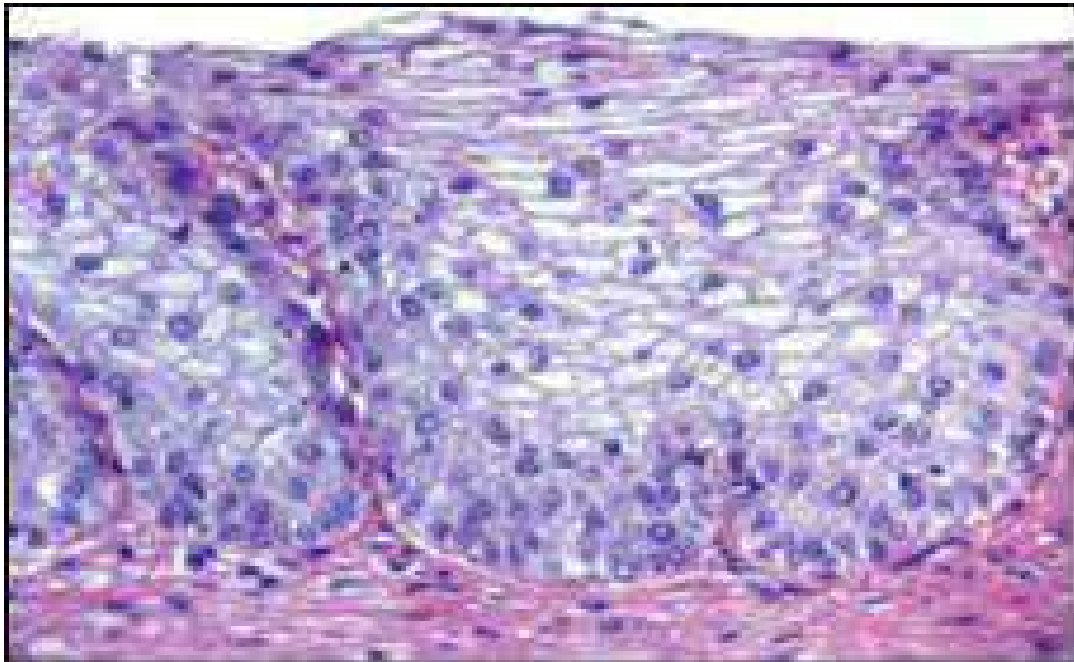


Figure 7: Trigone vésical féminin tapissé d'une muqueuse de type epidermoide non kératinisé

1.1.2. Nids de von Brunn :

Ce sont des inclusions de cellules urothéliales groupées en amas dans le chorion superficiel à proximité ou au contact de la membrane basale épithéliale (Figure 8).

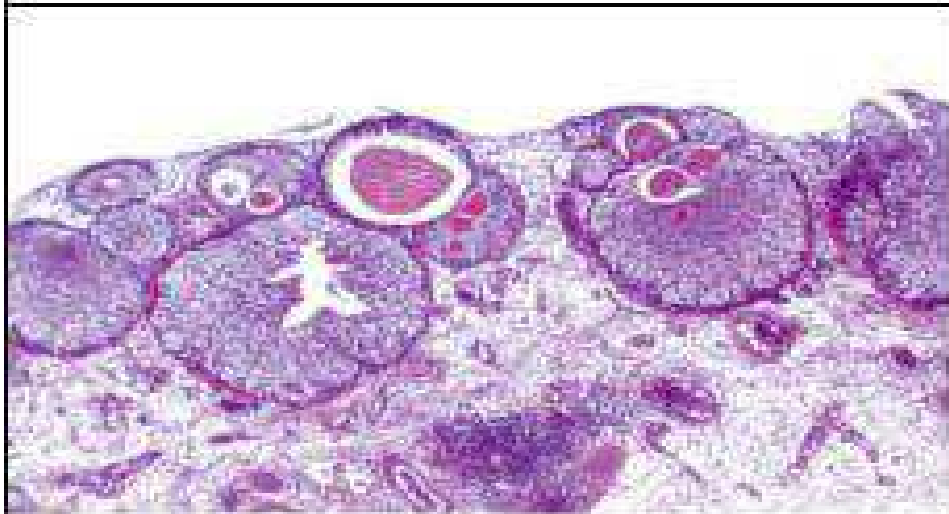


Figure 8: Nids de von Brunn :îlots de cellules urothéliales nés du revêtement épithélial de surface et dont certains sont creusés de petites cavités kystiques.

3. Le plan musculaire :

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

Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre {4}

4. . L'adventice :

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale {4}

III. EPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

Un carcinome urothélial vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année {5}.

En France, près de 11 965 nouveaux cas de tumeurs de vessie étaient diagnostiqués en 2012. Elles étaient classées au septième rang des tumeurs les plus fréquentes et au second rang des cancers urologiques après le cancer de la prostate. Le carcinome vésical est responsable de 3 % des décès par cancer et son incidence connaît une augmentation annuelle d'environ 1 % {5}.

Le carcinome urothélial est de loin le type histologique le plus fréquent (70% chez la femme et 82% chez l'homme), par contre le carcinome épidermoïde représente 10% des cas chez la femme et 4,8% chez l'homme.

Les données sur les tumeurs de la vessie au Maroc sont rares. Il n'existe aucune étude épidémiologique de la population ou de la pratique clinique chez les urologues jusqu'à aujourd'hui.

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat, le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes {6}.

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca , le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l'homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20ème rang {6}.

Toujours au Maroc, la moyenne d'âge du cancer de vessie chez les femmes est de 65,5 ans, et de 64,7 ans pour les hommes, avec près de 10% des patients sont âgés de moins de 50 ans {7}.

1. Facteurs de risque des tumeurs de vessie:

1. 1 .Les facteurs environnementaux :

Au sens large, l'environnement comprend tous les éléments extérieurs à l'individu. La paroi interne de la vessie est en contact avec l'urine qui contient parfois certaines substances toxiques, susceptibles de favoriser l'apparition d'une tumeur .

1.1.1. Le tabac:

La majorité des cancers de la vessie sont liés au tabac, puisqu'un tabagisme actif ou passif est retrouvé chez plus de 50% des hommes et environ 40% des femmes, présentant une tumeur vésicale {8}.

Le risque de développer une tumeur de la vessie est environ trois fois plus important chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Les substances toxiques présentes dans la fumée du tabac sont éliminées dans les urines.

Elles endommagent les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la surface vésicale. Le risque est lié au nombre de cigarettes fumées chaque jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé et à l'âge auquel elle a commencé à fumer {8}.

1.1.2. L'exposition professionnelle à des substances chimiques:

Les tumeurs de vessie sont maintenant reconnues comme étant des maladies professionnelles. Plusieurs substances toxiques sont associées à un risque accru de survenue d'une tumeur de vessie. Les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont les plus retrouvées {8}.

a. Les amines aromatiques :

Composés chimiques utilisés dans la fabrication des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des matières plastiques dans l'industrie du caoutchouc et que l'on retrouve dans le tabac .L'exposition professionnelle aux amines aromatiques provoquerait 5% des cancers de vessie. Le tabac reste la principale source d'exposition {9}.

b. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :

Composés chimiques toxiques qui proviennent de la combustion incomplète de matières organiques diverses, comme les carburants ou le tabac. La contamination peut se faire au niveau de l'alimentation si des HAP s'accumulent sur les végétaux ou dans la viande et le poisson ou encore lors de la cuisson au charbon de bois. La seconde source d'exposition aux HAP est l'air ambiant, principalement par la fumée du tabac et les gaz d'échappement des véhicules. Les professions exposées aux HAP sont : les fonderies d'acier et de fonte, la métallurgie, les revêtements de route, les revêtements de tuyaux, le traitement du bois ...{ 9}.

c. Les nitrosamines :

Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, tannage du cuir, coiffure, industrie alimentaire, construction automobile, centrales nucléaires... {9}.

1.1.3. Les facteurs infectieux

a. La bilharziose :

L'infection chronique par les schistosomes est génératrice surtout de carcinomes épidermoïde, mais peut également causer un carcinome urothélial à cellules transitionnelles. Son caractère pathologique a été mis en évidence en 1911 par Ferguson, qui constata la fréquence élevée des cancers vésicaux chez les égyptiens porteurs de schistosome haematobium {9}.

En effet cette infection fait intervenir des phénomènes inflammatoires chroniques évoluant vers une fibrose calcifiante souvent associée à une métaplasie épidermoïde de l'épithélium, faisant ainsi le lit du cancer. Ceci est favorisé par la présence d'infections urinaires chroniques et l'exposition élevée aux nitrosamines {9}.

b. Les infections urinaires chroniques :

Le risque de survenue de carcinome urothélial de la vessie est multiplié par 3 chez les patients présentant des infections urinaires chroniques ou récidivantes, en particulier chez la femme, les patients porteurs de calculs vésicaux ou de cathéters à demeure {10}.

c. Les infections virales :

Le rôle de plusieurs virus : rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papillomavirus a été suggéré dans la carcinogénèse vésicale. En effet le DNA viral a été largement détecté dans les tumeurs de vessie {11}.

1.1.4. Les vessies neurologiques :

Les cancers de la vessie chez les patients neurologiques ont une incidence assez proche de celle de la population générale. En revanche, les vessies neurologiques sont responsables de carcinomes épidermoïde invasifs d'emblée, nécessitant des traitements agressifs {12}.

1.1.5. Les facteurs iatrogènes :

a. Les antalgiques :

La chlormaphazine et la phénacétine peuvent être incriminées dans la genèse de tumeur vésicale {13}. Le paracétamol peut en être responsable également à des doses hépato et myélotoxiques, ce qui est très supérieur aux posologies utilisées en pratique courante {14}.

b. La chimiothérapie anticancéreuse :

la chimiothérapie à base de cyclophosphamide ifosfamide, utilisé depuis plus de 40ans, serait responsable de cancer de la vessie. Le thiothépa et le mephala peuvent être incriminés aussi {15}.

c. La radiothérapie :

Une personne qui a reçu une radiothérapie à l'abdomen ou au bassin, ou une personne qui a survécu à une bombe atomique ou à un accident nucléaire, risque davantage d'être atteinte d'un cancer de la vessie {16}.

d. Les facteurs de risque nutritionnels :

De nombreuses substances ou métabolites présentes dans certains aliments semblent avoir des propriétés cancérigènes. Dans ce cadre, on peut évoquer le café, les graisses, et les édulcorants.

D'autres aliments semblent avoir un effet protecteur, tels que les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine A {17}.

1.1.6. Les facteurs constitutionnels :

a. L'hérédité :

Les prédispositions génétiques sont évoquées devant la tendance de certains malades des groupes HLA A9, B5, et BW4 à développer des cancers de la vessie en réponse à des stimuli environnementaux. Le gène p53 est un antioncogène qui peut subir une délétion ou une mutation à l'origine d'une prolifération tumorale. De même, on peut assister à une perte d'hétérozygotie totale ou partielle du chromosome 9, notamment du bras long {18}.

Les différentes altération génétique et épigénétiques observées dans les cancers de vessie sont responsables de l'activation anormale d'oncogènes (gain de fonction) ou de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (perte de fonction). Ces deux classes de gènes se distinguent par leur mécanisme d'action. Le mode d'action des oncogènes est considéré comme dominant, il suffit qu'un seul des deux allèles soit activé pour qu'on observe un effet positif sur la tumeur. À l'inverse, le mode d'action des gènes suppresseurs de tumeurs est considéré comme récessif.

Délétions et mutations inactivatrices / gènes suppresseurs de tumeurs

(GST) : Selon l'hypothèse de Knudson, les gènes dont la fonction normale est de supprimer la croissance cellulaire sont habituellement inactivés selon un mécanisme à deux étapes : une copie du gène est inactivée (mutation ou modification du profil de méthylation) et la seconde est délétée. La présence de zones de délétions chromosomiques et mutations inactivatrices suggère l'existence de gènes suppresseurs de tumeurs qui sont les cibles de ces délétions.

Contrairement à d'autres types de cancers comme les tumeurs hématopoïétiques et les sarcomes, dont la pathogénie moléculaire met en jeu l'activation de proto-oncogènes par translocation chromosomique, les pertes de matériel génétique semblent importantes dans les carcinomes urothéliaux, suggérant l'importance de l'inactivation de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs {19}.

Les délétions sur le chromosome 9 sont les remaniements génétiques les plus fréquents dans les tumeurs de vessie et sont mises en évidence dès les premiers stades et grades des carcinomes urothéliaux. Au niveau du bras long du chromosome 9, plusieurs régions (9q21, 9q22, 9q31, 9q33, 9q34) sont candidates pour contenir des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans l'oncogenèse vésicale.

Parmi les autres régions fréquemment délétées, on peut noter :

Le bras court du chromosome 8 (8p) , La région 13q14.2 ,

Plusieurs régions contenant des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la régulation du remodelage de la chromatine : la région 1p36.11, la région 16p13.3, la région 17p12 , les régions 2q22.1, 2q34, 3p14.2, ou bien encore 6p25.3-6p25.3. Les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment impliqués dans les carcinomes urothéliaux {20-21}.

Parmi les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les altérations du gène suppresseur TP53 constituent l'événement génétique somatique le plus fréquent dans les tumeurs chez l'homme puisque retrouvé dans près de la moitié des cas {22}.

b. Le sexe et la race :

Selon les études épidémiologiques, l'homme est atteint 5 fois plus que la femme de tumeurs de vessie. La population blanche urbaine semble développer 2 fois plus de cancer de vessie que la population noire afro américaine {17}.

c. L'âge :

Plus de 50% des tumeurs de vessie sont diagnostiquées entre 50 et 80 ans. L'âge moyen de découverte est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. Elles sont rares avant 50 ans, et exceptionnelles chez les sujets jeunes {18}.

IV .Histoire naturelle des TVNIM : {23}.

Elles représentent 80% des tumeurs vésicales, 70% d'entre elles sont de bas grade d'architecture papillaire ; elles n'infiltrant habituellement pas le chorion (stade pTa).

Malgré ce profil histologique très rassurant, plus de 60% de ces lésions peuvent récidiver dans un délai variable (de quelques mois à plusieurs années) .

A l'occasion de ces récurrences, 5% peuvent s'étendre à une grande partie de la muqueuse et réaliser une papillomatose diffuse. En fait, ces nouvelles lésions ne sont pas toujours de vraies récurrences. Si de vraies récurrences (liées à une nouvelle croissance du clone tumoral initial) surviennent fréquemment dans certaines circonstances (excision insuffisante, phénomène d'implantation ou de migration de cellules tumorales à distance du foyer tumoral initial), dans d'autres cas, il s'agit de l'apparition de nouveaux clones tumoraux susceptibles

d'apparaître en différents points de l'arbre urinaire, en particulier au niveau des voies excrétrices supérieures.

Ce mode évolutif très particulier suppose une atteinte diffuse de la muqueuse.

L'urothélium non tumoral serait, même dans ces tumeurs de bas grade, modifié par l'exposition à des carcinogènes endo ou exogènes (field effect).

Ces modifications moléculaires ne se traduisent pas dans ce type de tumeur par des anomalies morphologiquement caractérisables.

Enfin, 5 à 10% de ces tumeurs de bas grade vont progresser vers une infiltration pariétale. Ces progressions sont parfois très décalées dans le temps et peuvent survenir des années après l'émergence de la première tumeur. C'est ce qui justifie un suivi très prolongé de ces lésions malgré leur morphologie peu inquiétante.

Parmi les TVNIM, 30% sont de haut grade. Elles comprennent les tumeurs papillaires de grade élevé et des lésions planes de haut grade de type carcinome in situ.

Les tumeurs papillaires de haut grade se caractérisent par une infiltration fréquente du chorion, un taux de récurrence qui atteint 80% et un taux de progression qui se situe autour de 40 à 60% (carcinome de haut grade après résection seule).

Le carcinome in situ est une lésion plane de haut grade, dont il existe deux formes : la forme isolée représente moins de 5% des cas alors que les autres sont associées à des tumeurs urothéliales superficielles ou infiltrant le plus souvent de haut grade. Dans tous les cas, cette lésion est à haut risque d'extension diffuse à l'urothélium et de progression. Lorsqu'elle est associée à une tumeur papillaire superficielle, elle double le risque naturel de progression et de récurrence de cette tumeur.

V. DIAGNOSTIC DES TVNIM :

1. Diagnostic clinique :

1.1 : Les circonstances de découverte :

Le dépistage de masse, parmi une population non sectionnée.

Le dépistage individuel, chez les patients asymptomatiques présentant un facteur de risque connu.

Le diagnostic, chez les patients consultant pour des symptômes évoquant une tumeur vésicale.

La surveillance d'une tumeur vésicale déjà connue et traitée {24}.

Les symptômes évoquant une tumeur vésicale :

1.1.1 l'hématurie :

C'est le symptôme le plus fréquent, elle est présente chez 85% des patients.

Classiquement, c'est une hématurie terminale, macroscopique avec caillots, parfois responsable d'une rétention aiguë d'urine, indolore et intermittente {27}.

1.1.2. Signes d'irritation vésicale :

Ils sont présents chez environ 20 % des patients, ils sont à type de mictions impérieuses et de pollakiurie. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ {25- 26}.

1.1.3. La cystite hématurique :

Elle est aussi évocatrice en particulier chez l'homme. Même avec un examen cytbactériologique des urines (ECBU) positif, cette cystite hématurique doit faire rechercher une tumeur de vessie. Ainsi, 1,3% des femmes et 12% des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de la vessie {26}.

1.1.4. Infection urinaire :

Il peut s'agir de troubles mictionnels en rapport avec une infection du bas appareil urinaire qui révèle une tumeur vésicale. Il est important de rechercher systématiquement une tumeur vésicale lorsqu'une infection urinaire semble être isolée chez un patient présentant des facteurs de risque {26}.

1.1.5. Découverte fortuite

Parfois, la tumeur de vessie est de découverte fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale pratiquée pour une autre cause ou lors d'une cytologie urinaire systématique chez une population à risque. Ainsi qu'au cours d'une résection endoscopique pour adénome de prostate {26}.

1.2. Examen physique :

Il doit être systématique et complet.

Il comprend, en particulier, un examen sus pubien vésical et pelvien par les touchers rectaux et vaginaux.

Les résultats de ces examens physiques sont toujours normaux lorsqu'il s'agit d'une tumeur vésicale non infiltrant sauf en cas de localisation méatique où l'examen peut objectiver un contact lombaire en cas d'urétéro-hydronéphrose.

2. Diagnostic paraclinique :

2.1. Imagerie :

2.1.1. L'échographie sus pubienne : (figure 9- figure 10)

Elle ne présente qu'une valeur d'orientation et ne permet que de suspecter très fortement l'existence d'une tumeur devant la présence d'une masse intraluminaire vésicale ainsi que la caractérisation d'une masse rénale, et l'étude du haut appareil urinaire à la recherche d'hydronéphrose.

L'échographie par voie sus- pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > 5 mm, La tumeur de vessie se présente comme une végétation endoluminaire d'échogénicité moyenne à intense, avec une base d'implantation sessile ou pédiculée qui n'est pas mobile avec le changement de position. Un halo hyperéchogène continu ou non est parfois rencontré.

Ses limites sont les tumeurs végétantes de moins de 3mm, les tumeurs peu saillantes surtout les tumeurs plates et infiltrantes.

Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute {5}.

A noter que le CIS ne peut être mis en évidence par aucun moyen d'imagerie (échographie vésicale, uro-TDM, ou UIV) {27}.

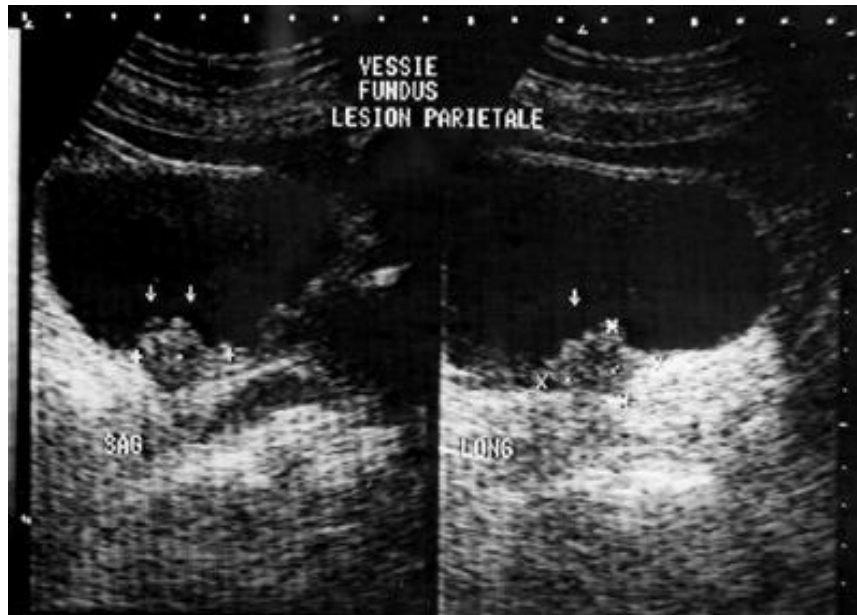


Figure 9: Image échographique d'une tumeur vésicale siégeant à la face postérieure de la vessie



Figure 10 : Image échographique d' une tumeur vésicale superficielle antérolatérale gauche

2.1.2. Cystoscopie diagnostique :

C'est l'examen de référence en matière de pathologie tumorale vésicale.

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie (souple ou rigide) sous anesthésie locale. Il est conseillé de réaliser auparavant un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) qui doit être stérile. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % {27-28-29}.

Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique demeure optionnelle (figure 11).

La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, le siège, le caractère uni ou multifocal, la topographie (en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux) , l'aspect macroscopique de la tumeur (papillaire ou solide) et de la muqueuse vésicale (pétéchies évocatrices de carcinome in situ) (figure 12)

Elle permet de réaliser une résection de la tumeur en vue de l'étude histologique pour confirmer le diagnostic.

La résection dans les TVNIM doit être complète et profonde (présence de coupeaux musculaires).

Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma (Figure 13) {5}.

La flexibilité et le faible calibre du fibroscope souple permettent sous anesthésie locale d’explorer toutes les parois de la vessie (taux de détection qui avoisine les 100%) avec le minimum de douleur et d’inconfort pour le patient. Chez la femme, le cystoscope rigide est encore utilisé en raison de la conformation de son urètre qui permet l’introduction de l’appareil sans douleur.

Le diagnostic de CIS se base sur la combinaison cystoscopie ,cytologie urinaire et l’étude anatomopathologique des biopsies vésicales {27}.



Figure 11 : Vue cystoscopique d'une tumeur de vessie d'allure superficielle papillaire a frange fine <15 mm

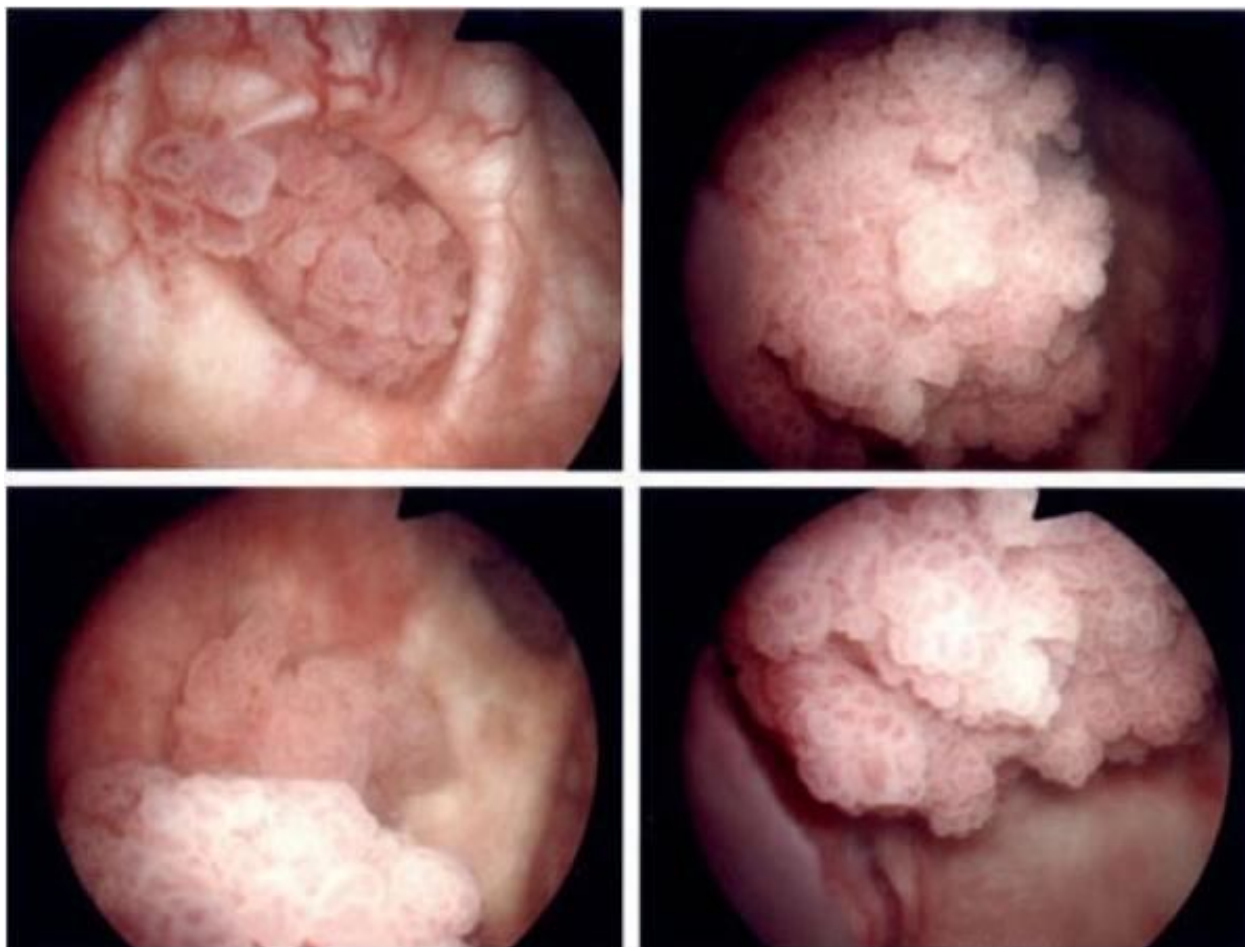


Figure 12 : Image cystoscopique d'une tumeur papillaire

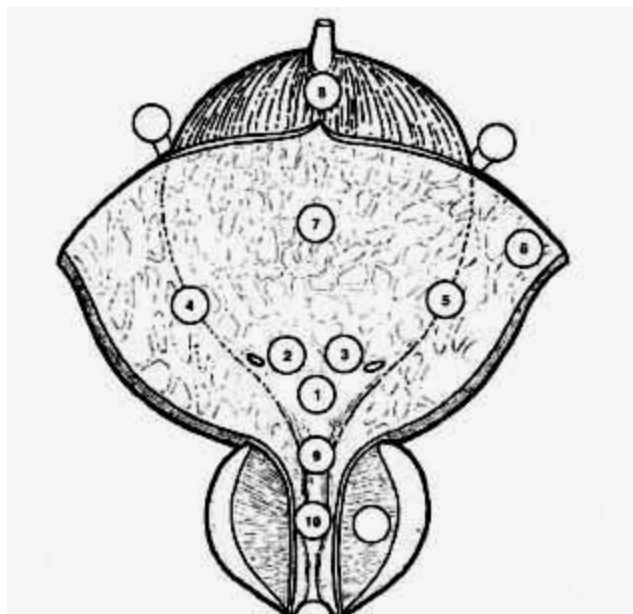


Figure 13 : Exemple d'une cartographie vésicale {34} 1 = Trigone 5 = Left wall 9 = Neck 2 = Right ureteral orifice 6 = Anterior wall 10 = Posterior urethra 3 = Left ureteral orifice 7 = Posterior wall 4 = Right wall 8 = Dome

2.1.3 : Diagnostic photodynamique (cystoscopie à fluorescence):

Le diagnostic photodynamique (PDD) consiste à l'utilisation de la lumière bleue après instillation endovésical de l'acide 5-aminolévulinique (ALA) ou l'acide hexaminolévulinique (HAL). Le produit de métabolisme de ces deux substances est photoactif, Il émet de la fluorescence rouge après une excitation par la lumière bleue. (Figure 14)

A travers la littérature, il a été confirmé que la biopsie ou la résection guidée par la fluorescence possède une meilleure sensibilité dans la détection des tumeurs malignes et particulièrement, du CIS par rapport aux techniques conventionnelles {30-31}.

Dans ce cadre une revue systématique et méta-analyse publiée en 2011 a montré la sensibilité élevée du PDD contre l'endoscopie en lumière blanche {31}.

En contre partie, la spécificité de cette technique est moindre comparée à la cystoscopie en lumière blanche seule (63% vs 81%) {36}. Les faux positifs de cette technique peuvent être observés en cas d'inflammation, RTUV récente et durant les 3 premiers mois suivants une BCG thérapie {32-33}.

Une série prospective randomisée publiée en 2014 a conclut que le taux de détection par cystoscopie en fluorescence à l'ALA n'était pas élevée chez les patients ayant une cytologie urinaire positive avant la RTUV {34}.

Plusieurs études étaient faites sur le bénéfice de cette technique sur la récurrence, qui a été confirmé par une étude prospective randomisée et multicentrique, ainsi qu'une méta-analyse regroupant des séries contrôlées. En 2013 une méta-analyse a rapporté une augmentation du taux de détection des lésions tumorales chez tous les groupes de risque, et une réduction de < 10% des taux de récurrence à 12 mois dans le bras cystoscopie à HAL. Cependant les résultats étaient controversés dans des séries prospectives randomisées évaluant l'impact de la RTUV guidée par la cystoscopie en fluorescence sur la récurrence {31-35- 36}. Avec une efficacité non confirmée sur le taux de récurrence chez les patients traités par

RTUV+IPOP (instillation post opératoire précoce) ou chimiothérapie dans deux séries prospectives, randomisées {37-38}.

Selon l'AFU cette technique est indiquée en cas : Lésions vésicales multifocales, Diamètre tumoral > 3 cm, Récidive tumorale précoce, Cytologie de haut grade, Surveillance de lésions à haut risque (T1G3 et CIS) {39}.

La valeur de cette technique sur l'amélioration des résultats en matière du taux de progression, de survie et la prise en charge de la maladie reste à démontrer.

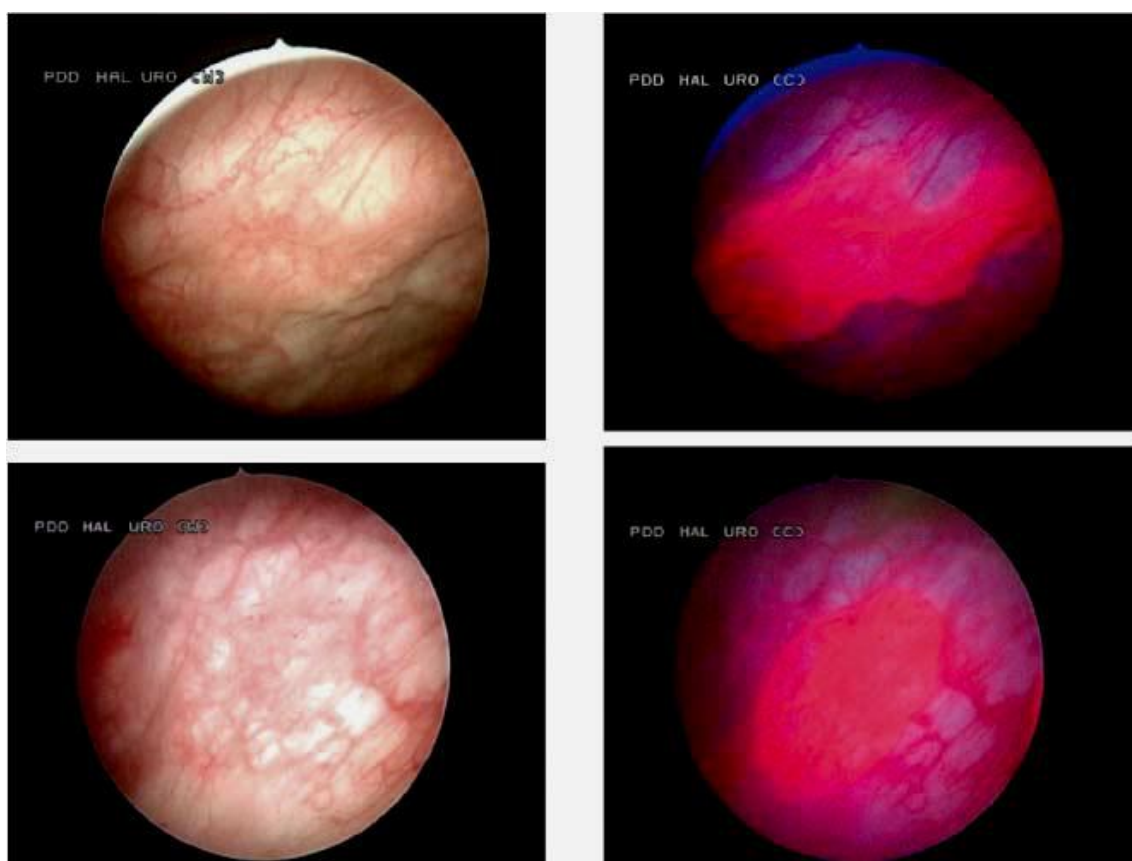


Figure 14 : Détection de plaques de lésions planes en lumière bleue {39}

2.1.4 : La cystoscopie en imagerie à bande étroite :

La cystoscopie en imagerie à bande étroite (narrow-band imaging : NBI) repose sur le principe de pénétration tissulaire de la lumière qui augmente avec sa longueur d'onde. La muqueuse vésicale est illuminée avec de la lumière composée d'une bande étroite de longueur d'onde, du bleu (415 nm) au vert (540 nm). Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en superficie et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus puisque les tumeurs sont plus vascularisées que la muqueuse normale.

Cette technique, grâce au contraste qu'elle produit entre la surface de la muqueuse et les structures vasculaires, permet d'améliorer la détection de la tumeur (figure15).

La cystoscopie en imagerie à bande étroite en cas de TVNIM donnerait la possibilité d'une plus grande précision diagnostique que la cystoscopie classique.

Elle a montré également une détection significativement supérieure de CIS, des tumeurs Ta et des lésions tumorales en général {40-41}.

Néanmoins, d'autres recherches doivent être effectuées avant la mise en œuvre de cette technique dans la prise en charge du cancer de la vessie.

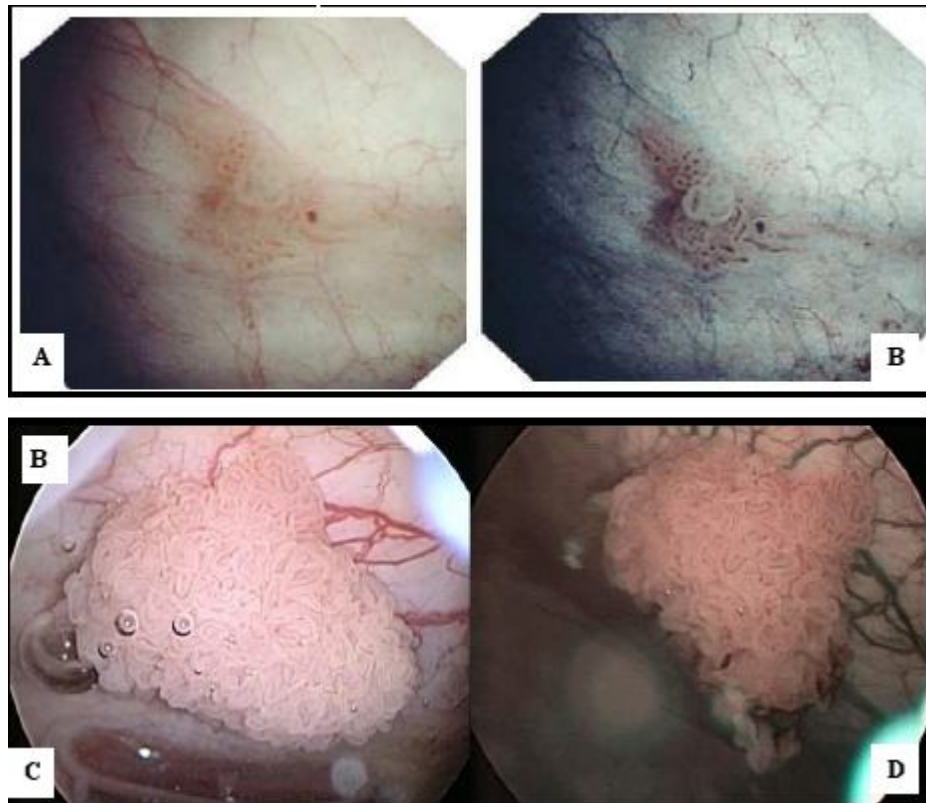


Figure 15 : détection d'une tumeur papillaire de vessie a la cystoscopie en lumière blanche (A,C) et en imagerie a bande étroite (B,D)

2.1.5 : Examen tomodensitométrique et urographie intra veineuse (UIV):

Un uroscanner doit être réalisé afin de rechercher une localisation tumorale synchrone dans le haut appareil urinaire. Cet examen est d'autant plus rentable que la tumeur vésicale initiale est volumineuse et/ou de haut grade.

L'uro-TDM (en hyper diurèse avec temps excrétoire) permet la mise en évidence de tumeurs papillaires le long du tractus urinaire, qui peuvent se manifester sous forme d'une image lacunaire ou être suspectées devant la présence d'une hydronéphrose.

L'incidence des tumeurs du haut appareil urinaire est faible (1,8%), cependant elle augmente à 7,5% lorsque la tumeur est localisée au niveau trigonal {44}.

Pour l'UIV son rôle diagnostique est mineur, elle peut être utilisée en cas d'indisponibilité de l'uroscanner, mais lorsqu'il s'agit particulièrement d'une tumeur infiltrant le muscle ou du haut appareil urinaire l'uro-TDM révèle plus d'informations que l'UIV, notamment concernant l'envahissement ganglionnaire et des organes de voisinage.

La nécessité de réaliser l'uro-TDM ou l'UIV comme référence dès qu'une tumeur de vessie est détectée reste discutable, car l'obtention de constatations significatives est faible {42-43}.

Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multiples de haut risque {45-27}.

L'uro-IRM est une alternative en cas de contre-indication à l'injection du produit de contraste iodé.

2.2. La biologie :

2.2.1 : Cytologie urinaire :

Le couple cytologie urinaire-cystoscopie constitue le standard pour la détection et le suivi post-thérapeutique des TVNIM, notamment de haut grade. (avec une sensibilité de plus de 90 % dans la détection du CIS, mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade) {46}.

La cytologie urinaire consiste à l'observation microscopique du sédiment urinaire (les cellules urothéliales desquamées).

Le prélèvement peut être effectué soit à partir d'urines mictionnelles (3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite), soit par lavage au sérum physiologique (100 à 200ml).

Même en l'absence de tumeur cystoscopiquement décelables elle montre des cellules irrégulières avec un noyau agrandi et une chromatine anarchique.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices {47}.

2.2.2. Les tests diagnostiques de biologie moléculaire : (Tableau I)

Lié à la faible sensibilité de la cytologie urinaire, de nombreux tests diagnostiques de biologie moléculaire ont été développés {48-49-50}. Néanmoins aucun de ces marqueurs moléculaires n'a été adopté pour le diagnostic ou le suivi dans la pratique courante ou les recommandations cliniques.

Certains de ces marqueurs qui ont été évalués par plusieurs centres ou laboratoires à l'aide d'un nombre suffisant de patients, sont répertoriés dans le tableau I.

Les conclusions suivantes peuvent être dégagées en ce qui concerne les tests existants : La sensibilité est généralement plus élevée au détriment d'une faible spécificité, en comparaison à la cytologie urinaire {48-51-52}.

Plusieurs tests moléculaires sont influencés par certaines affections bénignes ou l'utilisation du BCG {48-49-50}.

La sensibilité et la spécificité du marqueur moléculaire exigées dépend du contexte clinique du patient (dépistage, épisode primaire ou suivi : faible, moyen, haut risque) {51-53}.

La sélection des patients explique le large éventail de performance des marqueurs présentés dans le tableau I.

Contrairement aux autres tests moléculaires, les faux positifs des tests FISH et Microsatellite peuvent être attribués aux formes occultes. Mais ces marqueurs permettent d'identifier les patients susceptibles de présenter une récurrence précoce et probablement une progression {54-55}.

Tableau I : Résumé des principaux marqueurs moléculaire

Test	Sensibilité globale (%)	Spécificité globale (%)	Sensibilité pour les tumeurs de haut grade (%)	Test rapide au chevet du malade (point-of-care test)
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	non
Microsatellite	58-92	73-100	90-92	non
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-79	62-92	non
Nuclear matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92	oui
BTA stat (bladder tumour antigen)	29-83	56-86	62-91	oui
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	non
Cytokeratins (Cytokératine)	12-88	73-95	33-100	non

2.2.3 : Implications de la cytologie urinaire et des marqueurs moléculaires :

a-Dépistage de la population à risque :

Dans la littérature, l'utilisation des marqueurs (haematuria dipstick, NMP22 ou UroVysion) dans le dépistage du cancer de la vessie chez la population à haut risque a été rapporté {56-57}. La faible incidence du cancer de la vessie dans la population générale et le court délai de mise en œuvre des dépistages entravent la faisabilité ainsi que la balance cout-efficacité {53-55-56- 57}. La pratique systématique du dépistage n'est pas recommandée.

b- Exploration chez les patients présentant une hématurie ou autres symptôme évocateur du cancer de la vessie (Diagnostic initial) :

Il est connu qu'aucun examen ne peut remplacer la cystoscopie en matière de diagnostic. Toutefois la cytologie urinaire ou les marqueurs moléculaires peuvent être utilisés comme exploration adjuvante à la cystoscopie permettant la détection des tumeurs non visualisées à la cystoscopie classique notamment le CIS, dans ce cadre la sensibilité pour les tumeurs de haut grade est particulièrement importante.

Pour le diagnostic initial, la cytologie urinaire est hautement spécifique contrairement aux marqueurs urinaires qui ne sont pas recommandés pour le diagnostic .

3. Diagnostique anatomopathologique :

Le diagnostic des TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. La résection transurétrale de la vessie doit être suffisamment profonde atteignant le muscle vésical, intéressant la lésion, les zones perilesionnelles et les zones suspectes. Elle peut également intéresser l'urètre prostatique en cas de carcinome in situ {58}.

La seconde lecture des biopsies est préconisée en raison de la variabilité d'interprétation entre les anatomopathologistes. Elle est utile dans les tumeurs a haut risque, en prévision d'un traitement plus agressif et lors d'un deuxième avis {59}.

La deuxième résection biopsique permet de réaliser l'ablation d'une tumeur résiduelle et de modifier éventuellement le stade ou le grade initial.

Celle-ci doit être réalisée 4 a 6 semaines après la résection initiale. Elle est réservée aux tumeurs a haut risque, en cas de résection incomplète ou d'absence de muscle a la première résection biopsique {60}.

Les tumeurs de la vessie sont définies selon leur type histologique, leur grade et leur stade.

3.1. Aspect Macroscopique : {61-62}

Le siège des tumeurs vésicales est surtout le trigone vésical et le bas fond vésical. La cystoscopie donnera la meilleure description macroscopique des lésions endovesicale. Le nombre et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale (fiche anatomo-clinique-Tumeurs de vessie).

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

3.1.1 .Tumeurs papillaires de développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

Des tumeurs papillaires pédiculées : rattachées à la muqueuse vésicale par un pédicule plus ou moins long ou plus ou moins large ; de ce pédicule s'épanouit en bouquet de végétations fines, avec une surface rose, violacée, parfois, nécrotique.

Des tumeurs papillaires sessiles : dépourvues de pédicules mais conservant une structure papillaire.

La papillomatose diffuse : c'est une variante de la forme papillaire, rare (1%),se caractérise par une prolifération papillaire extensive intéressant la quasi-totalité de la muqueuse vésicale

3.1.2.Tumeurs non papillaires ou solides :

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

3.1.3. Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :

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

3.2. Aspects microscopiques :

l'étude microscopiques se base sur 3 paramètres qui sont le type cellulaire, le degré de différenciation, l'importance des atypies cellulaires.

On s'intéressera dans cette partie à :

- l'histologie cellulaire
- le stade tumoral
- le grade cellulaire

3.2.1. l'histologie cellulaire :

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

Les carcinomes à cellules transitionnelles (90%), Les carcinomes épidermoïdes (3%), Les adénocarcinomes (2%), Les carcinomes indifférenciés.

Autres types histologiques (1 à 5%) : Léiomyosarcome, Rhabdomyosarcome, Lymphome, Carcinome neuro-endocrine.

Les associations entre différents types histologiques sont possibles : 20% des carcinomes à cellules transitionnelles contiennent des foyers de différenciation épidermoïde et 7% de différenciation glandulaire {67-68}

Les tumeurs de type urothélial sont susceptibles de présenter des aspects morphologiques particuliers qui les distinguent de la forme classique. Ces aspects originaux définissent ce qu'il est convenu d'appeler les « variantes tumorales ». Ces variantes peuvent constituer tout ou partie de la tumeur et sont pour la plupart en relation avec le degré de différenciation cellulaire, c'est à dire le grade. Certaines sont fréquentes alors que d'autres sont très exceptionnelles.

Si quelques unes se rencontrent préférentiellement dans les tumeurs de bas grade, la majorité d'entre elles concernent les tumeurs urothéliales infiltrantes de haut grade. Elles sont donc d'avantage décrites dans le cadre des carcinomes atteignant le plan musculaire que dans les tumeurs de stade pTa et pT1. Ceci explique qu'elles ne seront pas prise en compte dans ce rapport au plan clinique et thérapeutique.

Malgré leur rareté, ces formes histologiques particulières sont importantes à connaître en raison du mauvais pronostic de certaines d'entre elles et des difficultés diagnostiques qu'elles suscitent parfois .

a .Carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire ou épidermoïde :

Par définition il s'agit de carcinome urothélial comportant un contingent métaplasique glandulaire ou malpighien plus ou moins abondant, mais représentant moins de 95% de la masse tumorale examinée.

Si la proportion dépasse 95%, la tumeur est classée adénocarcinome ou carcinome épidermoïde.

La métaplasie glandulaire réalise des aspects cytologiques variés qui sont identiques à ceux décrits dans les adénocarcinomes purs. Elle survient presque toujours dans les carcinomes urothéliaux de haut grade (figure 16) .

La métaplasie épidermoïde (ou malpighienne) est kératinisée ou non. Dans les tumeurs de bas grade, elle est généralement non kératinisée et n'a pas de signification péjorative. A l'inverse, la métaplasie kératinisante est un facteur de mauvais pronostic et se rencontre essentiellement dans le contexte d'une tumeur de haut grade (figure 17).

La métaplasie épidermoïde ne devra pas être confondue avec les enroulements cellulaires que l'on rencontre parfois dans les tumeurs urothéliales de bas grade (G1-G2). Ces enroulements réalisent des images en bulbe d'oignon, sans kératinisation centrale et n'ont aucun caractère péjoratif. Par ailleurs, il conviendra de ne pas confondre une forme métaplasique presque pure avec le carcinome verruqueux qui est une variété rare de carcinome épidermoïde caractérisée par un aspect bien différencié, peu invasif et est de bon pronostic {63}.

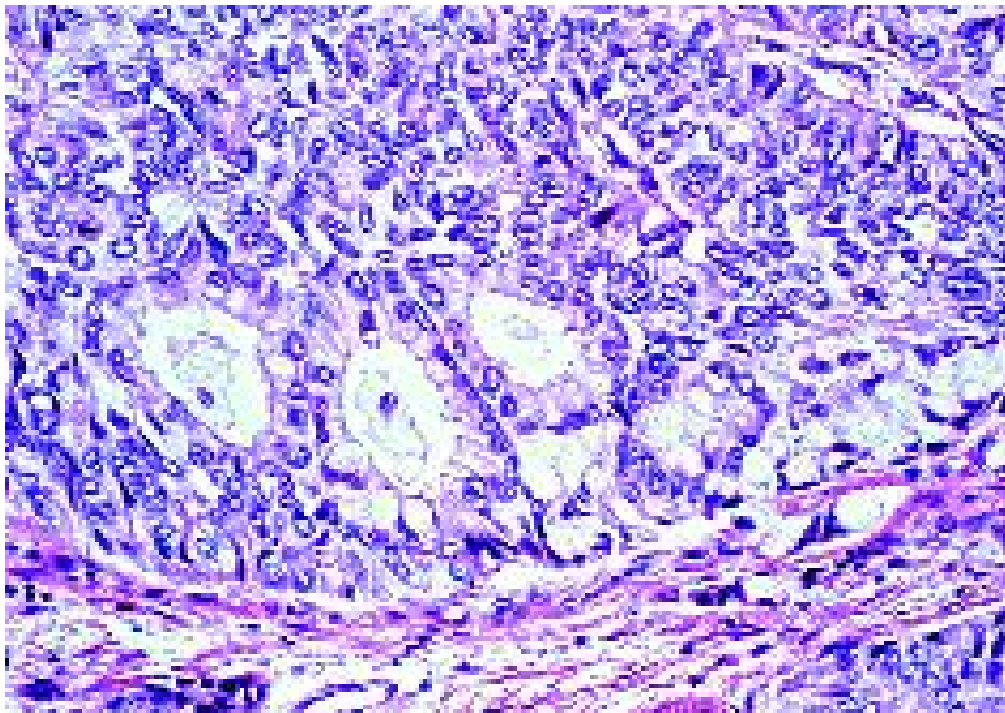


Figure 16 : carcinome urothélial de grade 3 avec foyer de métaplasie glandulaire représentée par des cellules bordant des cavités remplies de mucus

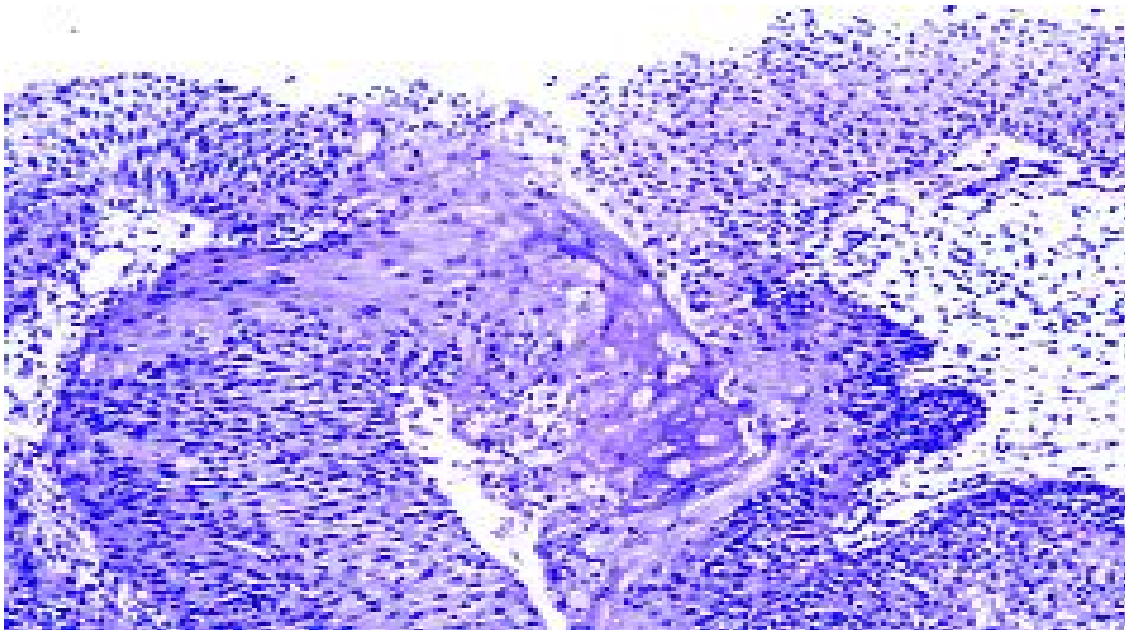


Figure 17 : carcinome urothélial comportant une zone de métaplasie epidermoide

b . Variante pseudo glandulaire :

Elle se caractérise par des cavitations au sein de la prolifération urothéliale réalisant des aspects cribriformes. Le contenu des cavités prend les colorations du mucus mais il n'y a pas de vacuoles mucosécrétantes dans le cytoplasme des cellules bordant les cavités. Cette forme ne doit pas être confondue avec une métaplasie glandulaire vraie qui comporte des cellules cylindriques en bordure de lumières glandulaires.

Elle se rencontre surtout dans les tumeurs de bas grade et n'a pas de signification pronostique péjorative (figure 18) {63}.

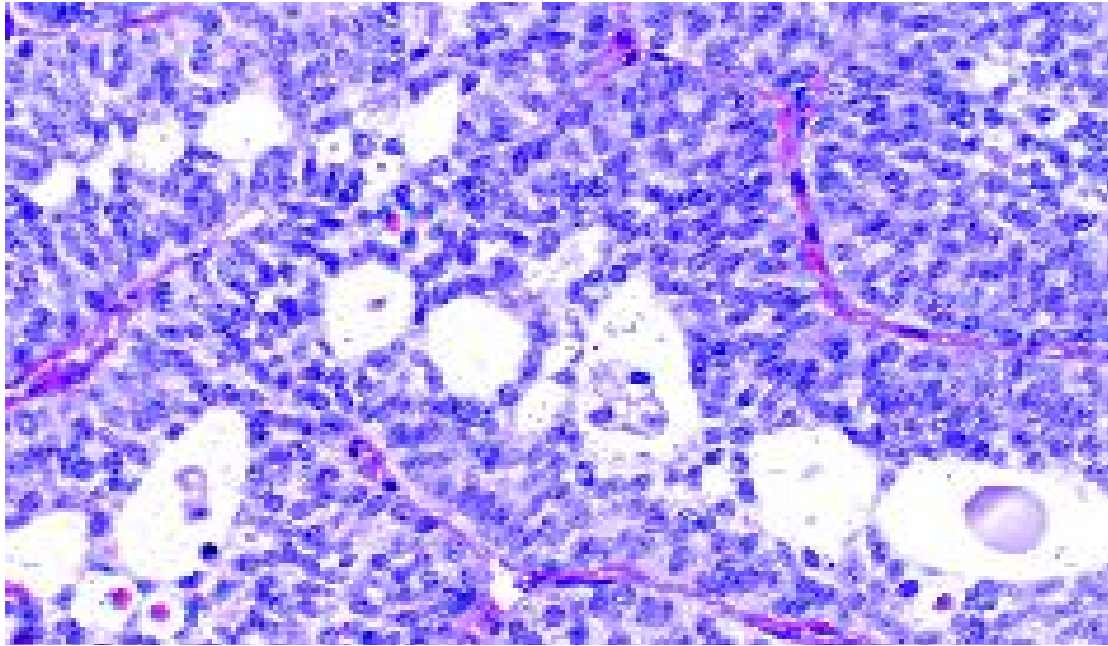


Figure 18 : tumeur urothéliale de G1 creusée de petites cavités pseudo glandulaires

c. Variante microkystique infiltrante :

Elle se rapproche de la variante pseudo-glandulaire, mais concerne des tumeurs invasives. Elle comporte des travées carcinomateuses infiltrantes creusées d'une cavité kystique de taille variable. Son intérêt réside dans la confusion possible avec un adénocarcinome primitif ou secondaire {63}.

d. Carcinome urothélial a type de nids

Cette variante morphologique très rare dont une cinquantaine de cas ont été rapportés dans la littérature, doit être connue car elle peut être difficile à identifier sur un matériel biopsique superficiel (figure 19- figure 20). Elle se caractérise par une prolifération urothéliale à la fois infiltrante et très bien différenciée .

Les cellules tumorales, s'organisent en microlobules simulant une hyperplasie bénigne des nids de von Brunn. L'aspect est d'autant plus trompeur que l'urothélium en surface reste souvent plan, sans végétation papillaire et sans signe cytologique de malignité. Lorsqu'il existe une composante papillaire, elle est presque toujours de bas grade {63}.

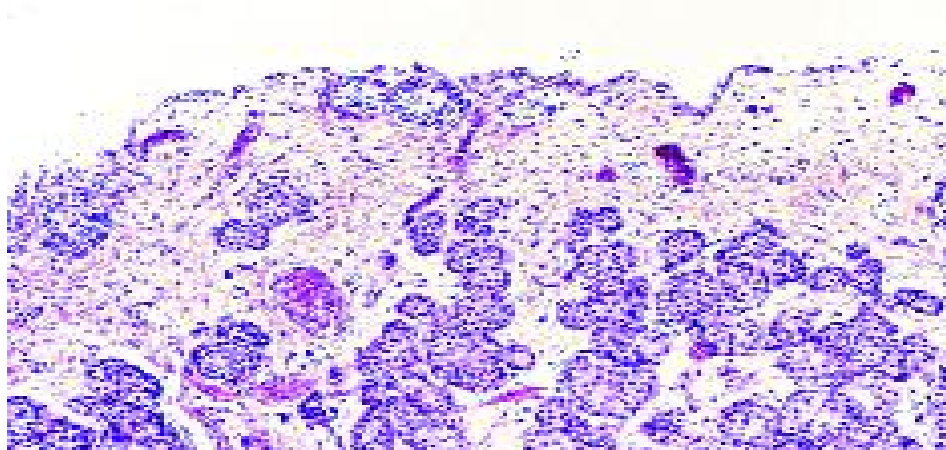


Figure 19: Carcinome urothélial a type de nids composé de petits groupements cellulaires infiltrant le chorion et simulant des nids de von Brunn

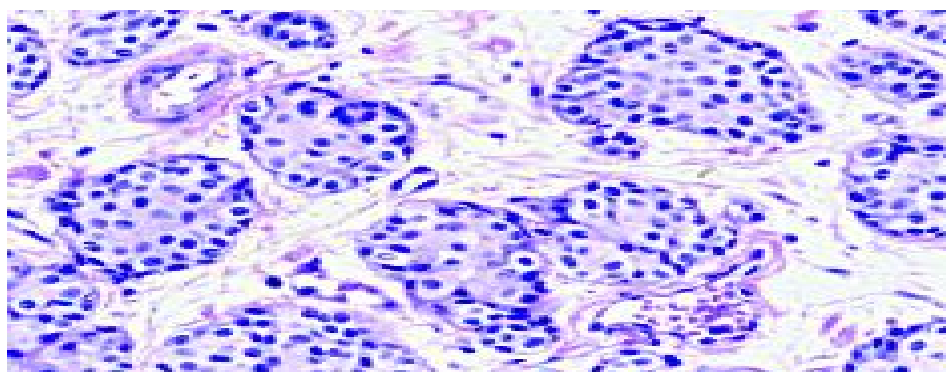


Figure 20 : carcinome urothélial a type de nids , formé d'ilots de cellules très bien différenciées qui peuvent etre difficile a distinguer de cellules normales appartenant a des nids de von Brunn

e .Carcinome urothélial micropapillaire infiltrant :

Il s'agit d'une variante tumorale exceptionnelle dont une trentaine de cas ont été rapportés. Il est de très mauvais pronostic et peut être confondu avec un adénocarcinome primitif ou secondaire et en particulier avec un carcinome ovarien chez la femme .

Il se compose de petits îlots carcinomateux muriformes, entourés d'un espace clair, et de petites touffes pseudopapillaires flottant dans des cavités optiquement vides et simulant des lymphangites carcinomateuses (figure 21). Il est dans la plupart des cas très infiltrant au moment du diagnostic et à ce jour il n'a pas été décrit dans les carcinomes de stade pT1 {63}.

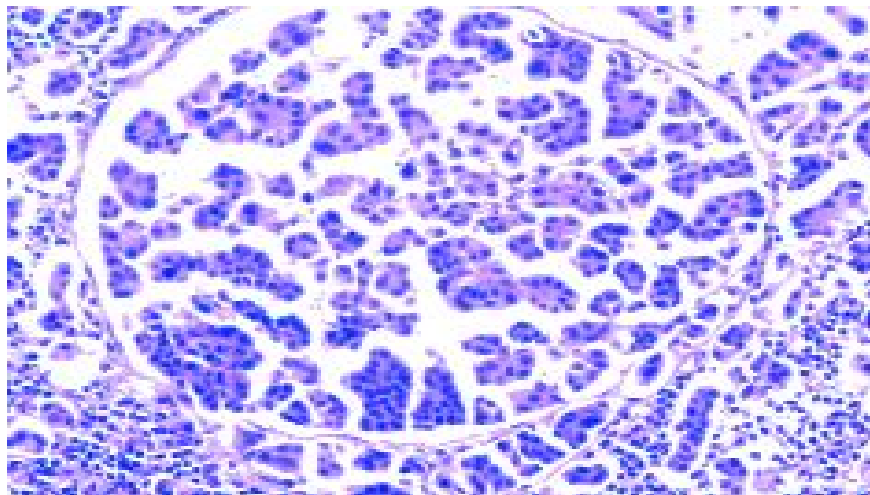


Figure 21 : Carcinome urothélial micropapillaire : petits amas muriformes ou en pseudorosettes paraissant développés dans des espaces vides

f . Carcinome plasmocytoïde :

Il est composé de petites cellules à noyau excentré, qui évoquent un lymphome à différenciation plasmocytaire. En cas de doute diagnostique, un marquage immunohistochimique des cellules tumorales positif pour les cytokératines permet d'affirmer la nature épithéliale de la tumeur. Dans le cytoplasme de ces cellules, il est souvent possible de mettre en évidence de très petites vacuoles de mucus, ce qui rapproche cette forme tumorale des adénocarcinomes à cellules indépendantes à type de limite plastique (figure 22). Il s'agit d'une forme tumorale de mauvais pronostic et souvent très infiltrante au moment du diagnostic {63}.

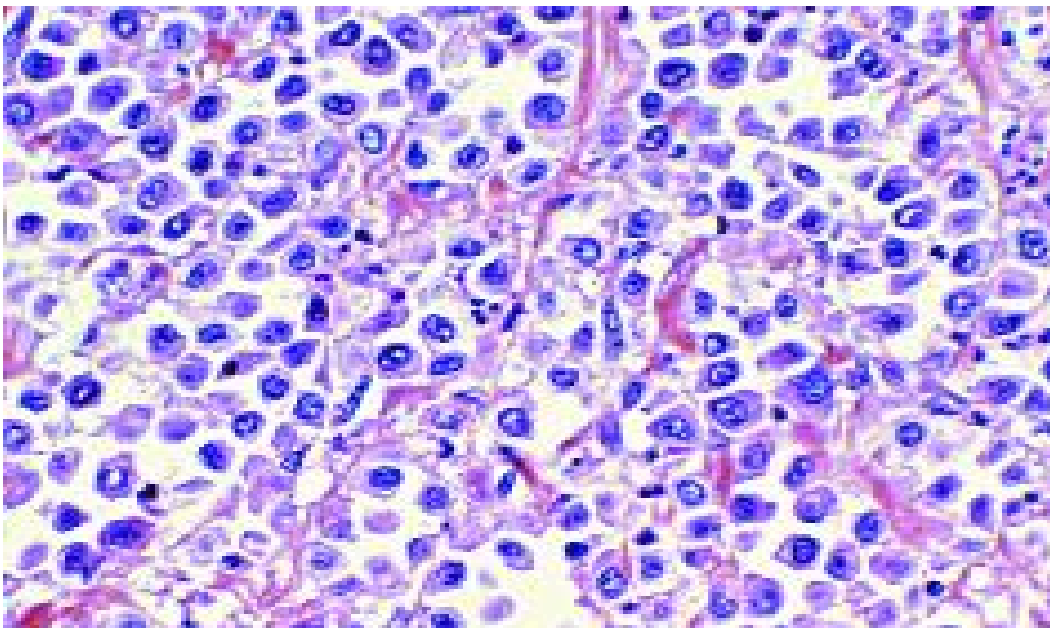


Figure 22: Carcinome urothélial plasmocytoïde composé de petites cellules isolées à noyau excentré hyperchromatique , et ressemblant à des plasmocytes

g. Carcinome urothélial a stroma lymphoïde ou carcinome lympho-épithélial :

Cette forme tumorale exceptionnelle se caractérise par une prolifération carcinomateuse très peu différenciée, associée à une réaction lymphoïde très importante simulant un lymphome et masquant plus ou moins les cellules carcinomateuses . Les marqueurs épithéliaux sont utiles et parfois indispensables pour identifier les cellules carcinomateuses {63}.

h. Carcinome sarcomatoïde carcinosarcome :

On admet actuellement que ces 2 termes décrivent une même entité tumorale caractérisée par l'association de deux composantes cellulaires entremêlées, l'une carcinomateuse, l'autre d'allure sarcomateuse. Cette dernière dérive de cellules épithéliales qui acquièrent les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de cellules mésenchymateuses avec des différenciations variables. Certaines cellules tumorales co-expriment les marqueurs épithéliaux et les marqueurs mésenchymateux. Des auteurs réservent le terme de carcinosarcome aux tumeurs composites dont le contingent sarcomatoïde comporte des différenciations dites hétérologues, c'est-à-dire cartilagineuse, osseuse, musculaire lisse ou striée {63}.

i. Variantes a cellules géantes :

On distingue plusieurs variétés.

- Le carcinome urothélial peu différencié comportant un plus ou moins grand nombre de cellules à noyaux monstrueux ou multiples. Le diagnostic est habituellement facile et sera conforté par la mise en évidence des marqueurs épithéliaux et l'absence de sécrétion de β -HCG.

- Le carcinome à cellules géantes sécrétant de la β - HCG . Cette tumeur peut s'accompagner d'un taux sanguin élevé de gonadotrophine chorionique et d'une gynécomastie, mais elle ne doit pas être assimilée à un choriocarcinome ni traitée comme tel. On sait qu'un grand nombre de carcinomes peu différenciés (dans la vessie comme dans d'autres organes) sont capables de retrouver l'aptitude à sécréter l'hormone gonadotrope, par dérégulation d'un gène au cours de la cancérogénèse.

Une telle sécrétion est mise en évidence par immunohistochimie dans les cellules multinucléées mais aussi dans certaines cellules tumorales mononucléées de type urothélial banal. Il s'agit toujours de tumeurs de haut grade et de mauvais pronostic.

Le carcinome urothélial comportant des cellules géantes de type ostéoclastique (figure 23)Il s'agit d'une tumeur exceptionnelle présentant les caractères d'un carcinome sarcomatoïde, avec au sein de la composante sarcomatoïde, la présence de cellules géantes multinucléées, évoquant des ostéoclastes. Ces cellules ostéoclastique possèdent des marqueurs histiocytaires (CD68) mais pas de marqueurs épithéliaux. Récemment,

des techniques de biologie moléculaire appliquées à des prélèvements sélectifs par microdissection ont montré que le génome de ces cellules était différent de celui des cellules tumorales qui les environnaient, et qu'elles pouvaient être considérées comme une réaction stromale particulière . Il

s'agit de tumeurs de mauvais pronostic ayant un fort pouvoir métastatique qui peuvent être découvertes au stade pT1{63}.

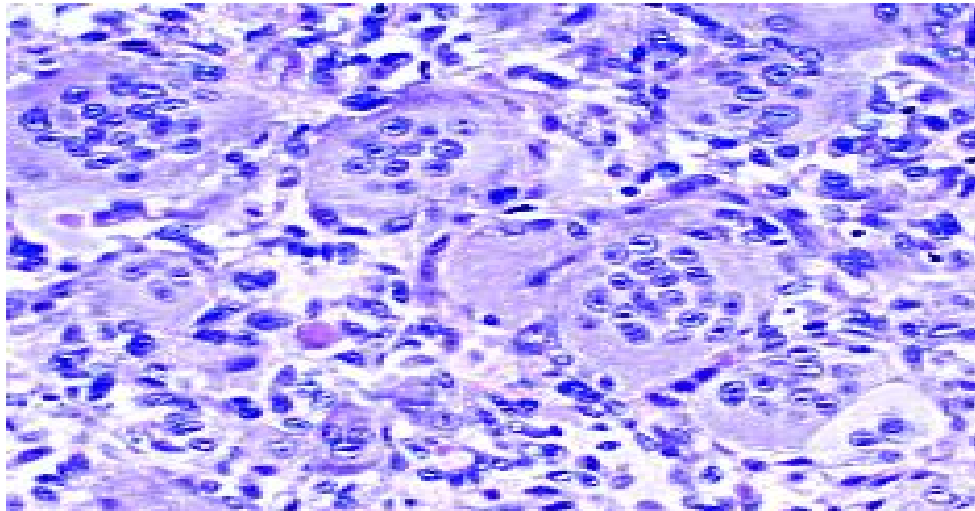


Figure 23 : Carcinome a cellules géantes de type ostéoclastique.

Il s'agit en fait d'un stroma particulier simulant une prolifération sarcomateuse

j. Carcinome a cellule claires :

Cette variante exceptionnelle comporte des cellules à cytoplasme optiquement vide car surchargé de glycogène. Il s'agit d'un carcinome urothélial de haut grade qui peut simuler une métastase d'un carcinome rénal à cellules claires. Le diagnostic reposera sur la découverte de papilles en surface et sur l'absence de structure glandulaire {63}.

3.2.2. Le stade tumoral

Le stade des tumeurs correspond a la description du degré d'infiltration de la paroi vésicale ou de l'extension locorégionale des tumeurs. Le stade histopathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pretherapeutique TNM actualisée en 2010).

Le principe de cette classification est simple :

- La lettre « T » désigne l'extension de la tumeur primitive. S'il existe plusieurs tumeurs, on classera l'extension la plus profonde et on inscrira entre parenthèse le nombre de tumeurs ou la lettre « m » en cas de tumeurs multiples non calculables.

La lettre « N » désigne l'importance de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

La lettre « M » désigne la présence de métastases à distance.

Pour chaque tumeur, 2 classifications peuvent être données :

La classification clinique TNM qui se base sur les données pretherapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.

La classification histopathologique postoperatoire pTNM qui complete la classification TNM par l'ajout du resultat d'analyse microscopique de la piece operatoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'evaluation du pronostic et de l'evolution. Une evaluation appreciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilite d'un prelevement representatif de la tumeur.

Bien que l'aspect macroscopique de la tumeur de vessie permet souvent d'orienter vers une TVNIM ou une TVIM, seul l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et precise le stade de la tumeur (Ta, T1 ou T2).

Le prélèvement doit être suffisamment profond afin de permettre la visualisation et l'analyse du plan pariétal sous-jacent non envahi du matériel examine. La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste permet d'éliminer un doute qui subsisterait quant à la variabilité des interprétations subjectives des spécimens.

En cas de TVIM, la résection ne permet pas de préciser s'il s'agit d'un stade T2, T3 ou T4. Seule la pièce opératoire de cystectomie permettra une starification définitive de la tumeur.

Le pronostic est d'autant plus péjoratif que l'infiltration tumorale est profonde dans la paroi vésicale. En effet, le risque de progression vers l'infiltration musculaire, est deux fois moins important pour les tumeurs pTa (9%) que pour les pT1 (18%). La présence d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1 conditionne également le pronostic, en cas d'atteinte le risque de progression est multiplie par 7 {64}.

Tableau II : Classification TNM 2010 cancer de vessie {5}.

T tumeur primitive		N ganglions lymphatiques régionaux		M métastases à distance			
Tx	renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	M0	absence de métastase à distance		
T0	pas de signe de tumeur primitive						
Ta	carcinome de type papillaire non infiltrant						
Tis	carcinome in situ	N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux				
T1	tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial						
T2	tumeur envahissant le muscle						
PT2a	tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)	N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypo-gastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)	M1	: métastase(s) à distance		
pT2b	Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)						
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	N2	Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)				
pT3a	Atteinte microscopique						
pT3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	N3	Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)				
T4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale						
T4a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus						
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale						

3.2.3. Le grade cytologique :

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale.

Ces anomalies architecturales peuvent être :

- Une désorganisation
- Une polarité nucléaire
- Une maturation cellulaire
- Une anomalie nucléaire
- Des mitoses {65}

Le grade a été défini en 1973 par la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui distingue les papillomes des carcinomes urothéliaux qui sont classés en trois grades G1, G2, G3 {66}.

Récemment, le consensus de 1998 regroupant l'OMS et la société internationale de pathologie a introduit la notion de tumeurs à faible potentiel de malignité (Low Malignant Potential : LMP) qui représente une certaine population des G1, les autres tumeurs étaient séparées en bas grade et en grade élevé {67}.

En 1999, la classification OMS a ajouté une classe supplémentaire dans l'échelle de grading, avec une répartition des tumeurs papillaires en 5 catégories, en maintenant la classe des LMP et en répartissant les carcinomes en 3 grades. En 2004, la classification OMS a repris largement la classification OMS/ISUP

1998, abandonnant les classifications OMS 1999, Ancone 2001 [29]. Elle individualise 5 types de tumeurs papillaires : papillome, papillome inverse, tumeur de faible potentiel de malignité, carcinome de bas et haut grade. Les TVNIM sont divisées en bas et haut grades dans la nouvelle classification {68}.

a. Carcinome urothélial non invasif de bas grade : (OMS 2004)

(Figure 24)

Tumeur papillaire de la paroi urothéliale d'apparence organisée, avec variations architecturales et aspect cytologique, facilement reconnaissable. La localisation et les signes cliniques sont similaires au LMP-T. Dans 78% des cas la tumeur est unique, et dans 22% des cas, elle est multiple {69}.

Les tumeurs sont caractérisées par des tiges papillaires minces, montrant fréquemment des ramifications et des fusions minimales d'apparences organisées avec des variations architecturales et cytologiques facilement reconnaissables.

Contrairement au LMP-T, il est facile de reconnaître les variations de la polarité nucléaire, la taille, la forme, et l'aspect de la chromatine. Les nucléoles sont uniformément élargis avec de légères différences dans la forme, les contours et la distribution de la chromatine.

Le Noyau peut être présent mais discret. Les mitoses sont rares et peuvent se produire à tous les niveaux mais sont plus fréquentes au niveau basal.

Les tumeurs qui présentent des zones focales de haut grade doivent être classées comme tumeur de haut grade. L'expression de la Cytokeratine 20, CD44, p53 et l'immunomarquage p63 est intermédiaire entre les LMP-T et les carcinomes urothéliaux papillaires non invasifs de haut grade. Les tumeurs sont souvent diploïdes.

La progression de l'invasion et la mortalité par le cancer survient dans moins de 5% des cas. En revanche, la récurrence est fréquente (48 à 71%) {70}.

b. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade :

(OMS 2004) (Figure 24)

Il s'agit d'une tumeur de la paroi urothéliale papillaire montrant un aspect désorganisé prédominant, avec atypie architecturale et cytologie modérée à sévère. L'aspect endoscopique peut montrer des lésions sessiles papillaires/nodulaires, uniques ou multiples.

Contrairement au carcinome urothélial papillaire de bas grade, il est facile de reconnaître les variations marquées dans la polarité nucléaire, la taille, la forme et l'aspect de la chromatine.

Le noyau est souvent pléomorphe avec variations modérées à marquées dans la taille et la distribution irrégulière de la chromatine. Les nucléoles sont proéminents. Les mitoses sont rarement fréquentes, survenant à n'importe quel niveau. L'épaisseur de l'urothélium peut varier considérablement souvent avec incohésion cellulaire.

La détection de la Cytokeratine 20, p53 et p63 est plus fréquente que dans les tumeurs de bas grade. Les tumeurs sont souvent aneuploïdes. La tumeur est caractérisée par une architecture papillaire dans laquelle les papilles sont fréquemment fusionnées et ramifiées, montrant un aspect désorganisé prédominant avec atypie architecturale et aspect cytologique modéré ou marqué {71}.

OMS 1973

OMS 2004

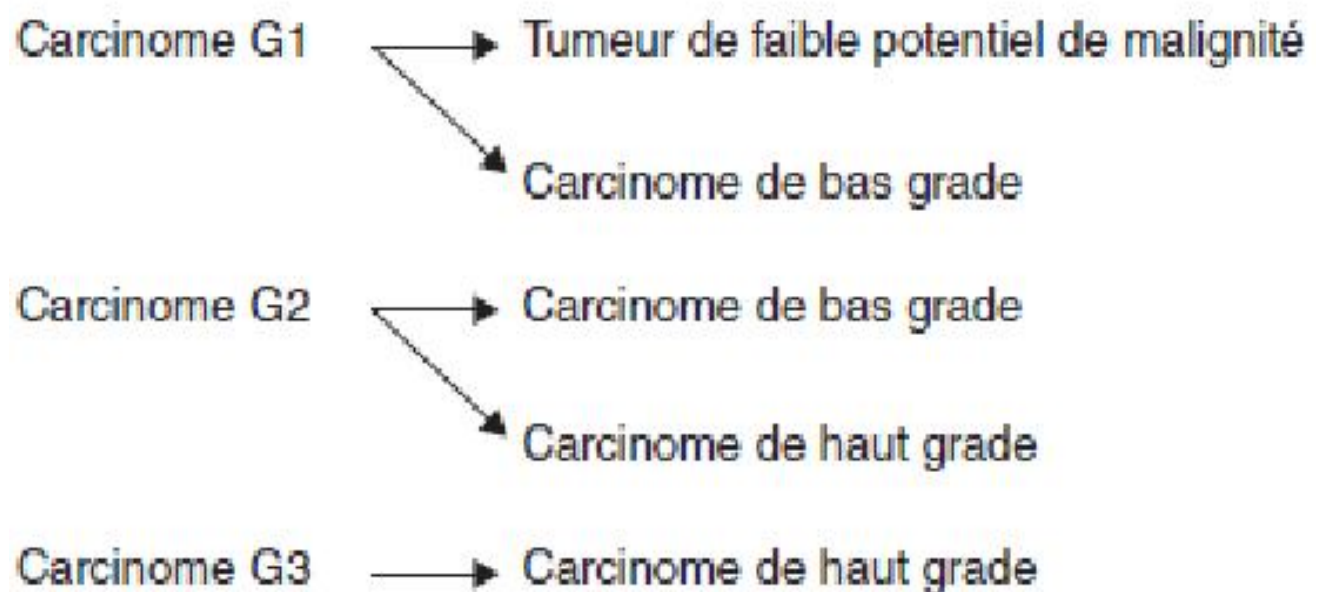


Figure 24 comparaison des grades entre 1973 -2004 : {5}

VI. EVOLUTION- PRONOSTIC

1. L'évolution :

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle ont une évolution variable qui va de l'absence de récurrence à la progression avec infiltration du muscle vésical et éventuellement la survenue de métastases. D'où l'intérêt d'une prise en charge adaptée, précoce, d'une surveillance rigoureuse, et d'une évaluation de l'agressivité de ces tumeurs par des facteurs pronostic.

1.1 .La récurrence :

La récurrence sans progression est l'apparition d'une tumeur à un stade et un grade équivalents ou inférieurs à ceux de la tumeur initiale.

Les TVNIM ont pour caractéristique un taux de récurrence proche, dans certains cas, de 70 %. Ces récurrences pourraient être liées au fait qu'il persiste, après résection endoscopique, des lésions urothéliales non diagnostiquées (lésions planes de dysplasie ou de Carcinome in situ (Cis), tumeurs papillaires de très petite taille).

Ce taux de récurrence élevé est responsable d'un taux de traitement complémentaire important et d'un surcoût. Le diagnostic doit donc être amélioré pour permettre un traitement plus approprié et modifier l'histoire naturelle de cette maladie [72].

Un des facteurs prédictifs de récurrence de la maladie urothéliale demeure la qualité de la résection transurétrale de vessie (RTUV) initiale, démontrant l'importance d'une résection complète, profonde avec réalisation d'une cartographie minutieuse.

La présence d'un Cis vésical a d'ailleurs clairement été associée à un risque de récurrence et de progression plus important. Malheureusement, jusqu'à 40 % des Cis peuvent ne pas être détectés par l'endoscopie classique en lumière blanche {73}.

L'utilisation de la fluorescence vésicale lors de la RTUV paraît intéressante pour la détection de la persistance et/ou de la récurrence des TNVIM et plus particulièrement du Cis, et donc un impact meilleur sur la survie sans récurrence.

Les tumeurs de vessie pTa sont à haut risque de récurrence, d'où l'indication d'une surveillance rapprochée de ces tumeurs. Cependant, elles sont associées à un faible risque de progression et à un faible taux de mortalité spécifique.

L'instillation postopératoire précoce (IPOP) a été proposée pour prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection, et donc vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe des cellules tumorales libérées lors de la résection ou résiduelles {73}.

1.2 . La progression :

La progression tumorale est une récurrence caractérisée par un stade plus élevé que celui de la tumeur initiale. Il existe 3 sortes de progression possible pour les TVNIM : soit la progression du stade, la progression du grade ou l'apparition de métastases ganglionnaires ou à distance.

Les tumeurs peuvent évoluer et/ou devenir plus agressives, en franchissant le chorion, puis le muscle vésical, ce qui mène indéniablement à des risques de métastases lymphatiques ou à distance {74}.

Parmi les nombreux facteurs permettant de prédire le risque de progression, ceux actuellement utilisés en pratique courante sont : le stade tumoral, et le grade des cellules tumorales.

Les tumeurs T1 sont plus à risque de progression que les tumeurs Ta. Ainsi que ce risque étant significativement moins élevé pour les tumeurs de bas grade. Le CIS est toujours de haut grade alors que les tumeurs Ta sont le plus souvent de bas grade. Il s'ensuit que les TVNIM de stade T1 et de haut grade, en particulier celles associées au CIS, sont à fort risque de progression contrairement aux tumeurs Ta de bas grade {74}.

2. Facteurs et classification pronostiques :

2.1. Les facteurs pronostiques :

Classés en 3 en fonction de deux associations et qui sont :

Facteurs pronostiques cliniques et cystoscopiques

Facteurs pronostiques histo-pathologiques

Facteurs pronostiques clinico-pathologiques

2.1.1 .Facteurs pronostiques cliniques et cystoscopiques Parmi les facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature, on note :

Le jeune âge est un facteur de bon pronostic.

Le sexe n'est pas corrélé au pronostic.

Le taux de récurrence pour les tumeurs superficielles avant tout traitement adjuvant influe significativement le taux futur de récurrence et de progression, l'intervalle séparant les récurrences a tendance à diminuer avec le temps. {75}.

La progression tumorale s'observe dans 20 à 25% des tumeurs superficielles primitives alors que 56% des récidives progressent {76}.

La multifocalité est expliquée par l'instabilité de l'urothélium urinaire et elle oblige l'urologue à effectuer lors de la cystoscopie une série de biopsies randomisées sur une muqueuse apparemment saine.

Les risques de récidives et de progression sont plus faibles lorsque le foyer tumoral est unique que lorsqu'il existe plusieurs foyers associés {77 - 78}.

La taille tumorale , plus la tumeur est petite (moins de 2 cm), moins le risque de récurrence et de progression est élevé {78}.

L'aspect macroscopique de la tumeur: Les tumeurs papillaires ont un meilleur pronostic que les tumeurs solides (sessiles ou nodulaires).

Cette corrélation est sans doute en partie liée au grade, puisque les tumeurs solides sont dans 70% des cas de grade III {76}.

La localisation au niveau du col vésical est de mauvais pronostic (39% de survie à 5 ans contre 50-56% pour les autres).

La réponse aux instillations endovésicales est essentielle, en effet une récurrence précoce moins de 3 mois après les instillations annonce une seconde récurrence dans les 2 ans pour 70% et une progression pour 82% d'entre eux dans un délai moyen de 8,4 mois {76}.

L'état rénal sous jacent où le retentissement sur le haut appareil urinaire avec urétérohydronéphrose a une valeur péjorative {76}

2.1.2 .Facteurs pronostiques histo-pathologiques :

Le type histologique a son importance, puisque les tumeurs épidermoïdes ont un pronostic plus péjoratif {76}.

Le stade tumoral: la survie est étroitement corrélée au stade de la tumeur. Le pronostic est d'autant plus péjoratif au terme de survie que le degré d'infiltration tumoral est profond.

Le grade tumoral: Les tumeurs de haut grade ont un plus fort taux de récurrences, de progression et de décès. 36% de récurrence pour le GI contre 70% pour le GII {76}.

L'envahissement de la Muscularis Mucosae est un critère anatomopathologique reproductible et fiable qui devrait être constamment utilisé dans l'analyse des pièces de résection de tumeur de vessie. L'envahissement de la musculaire muqueuse semblait être un facteur de risque de progression des tumeurs vésicales surtout pour les tumeurs pT1 {79}.

2.1.3 .Facteurs pronostiques clinico-pathologiques :

Se basent essentiellement par le stade et le grade tumoral.

a. Le stade :

C'est un élément essentiel sur lequel repose l'évaluation du pronostic.

Il est connu depuis longtemps que la survie est liée à la profondeur de l'infiltration de la paroi vésicale.

b. Le grade tumoral :

Il est très utile dans l'évaluation du **pronostic** des tumeurs de stade pTa, puisque les tumeurs à faible potentiel de malignité (G 1) auront tendance à récidiver selon le même type que la tumeur initiale, alors que les tumeurs de haut grade (G3) vont plutôt progresser. De la même manière pour les pT1, le grade est l'élément qui permet de prédire la progression vers l'invasion musculaire. Ainsi, plus le grade est élevé, plus le risque de progression est élevé {80}.

c. La taille de la tumeur :

Elle est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque est de 35% pour une tumeur de plus de 5cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille {81}.

d. Le Cis associé à une tumeur papillaire :

C'est un élément de mauvais pronostic, Il est source de récurrence et de progression. Il accompagne habituellement une tumeur de haut grade quel que soit son stade {81}.

e. la multifocalité :

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale, Il varie de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple {82}.

f. Le délai d'apparition et l'emplacement de la récurrence :

Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risque {83}.

L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopiques préalables ou présence de dysplasie) est aussi un facteur qui influence le pronostic {82}.

g. L'envahissement de la muscularis mucosae :

L'atteinte de la muscularis mucosae dans les tumeurs pT1 conditionne également le pronostic. En cas d'atteinte, le risque de progression est multiplié par 7 {84}.

h. L'invasion vasculaire :

Elle peut être découverte dans le contexte d'une tumeur pT1. Elle constitue un élément de mauvais pronostic et fait redouter l'apparition de métastases {85}.

i. L'envahissement lymphatique :

Il constitue un élément de mauvais pronostic. La survie globale est de 1 an en cas d'envahissement ganglionnaire contre 9,3 ans en son absence {81}.

j. La localisation prostatique :

L'association de cette localisation à une tumeur vésicale existe dans 12% des cas, et aggrave le pronostic de la tumeur urothéliale qui devient alors à haut risque évolutif {81}.

h. L'atteinte du haut appareil urinaire :

Elle aggrave le pronostic, elle est d'autant plus fréquente que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée {86}.

Afin de mieux apprécier le pronostic des tumeurs vésicales, de nombreux investigateurs cherchent à identifier les étapes moléculaires de la progression tumorale. L'étude intéresse de multiples gènes suppresseurs de tumeurs oncogènes, cependant ils ne sont pas encore de pratique courante {87}.

Ainsi, des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des marqueurs biologiques dans l'estimation du risque de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle {81}.

2.2 .La classification pronostique :

Afin de guider le choix thérapeutique, des paramètres clinico-pathologiques permettant de calculer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) {88}.

Ces principaux paramètres clinico-pathologiques sont au nombre de six :

- Grade cellulaire,
- Stade tumoral,
- Taille de la tumeur,
- Délai de récurrence tumorale,
- Présence de CIS concomitant

Nombre de tumeurs ou multifocalité

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récurrence et de progression (Tableau III). À ce jour, ce calcul peut être fait sur un site internet d'accès gratuit :

(<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>).

Ainsi, ces facteurs permettent de classer les patients en groupe de risque faible, intermédiaire ou élevé. Des facteurs pronostics non pris en compte dans les tables prédictives de l'EORTC existent.

La sous-classification du stade T1 permet de différencier les stades T1a et T1b selon que la muscularis mucosae est franchie ou non. Le stade T1b est de pronostic plus péjoratif . La présence de carcinome urothélial dans l'urètre prostatique est aussi de mauvais pronostic .

Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport au congrès de l'AFU en 2001 (Tableau IV) :

- Risque faible : Ta G1-G2 unique < 3 cm sans récurrence à 3 mois ;
- Risque intermédiaire : Ta G1-G2 > 3 cm, Ta G2 multifocal, Ta G1-2 multirécidivant, T1 G2 unifocal ;
- Haut risque : Ta G3, T1 G3, Carcinome in situ, T1 multifocal ou multirécidivant.

Les taux de progression et de décès spécifique des tumeurs de vessie sont directement liés au groupe de risque auquel appartient la tumeur {88} .
Classés par l'association européenne d'urologie voir : (Tableau V)

Tableau III : Tableau de l'EORTC pour la prédiction de la récurrence et progression des tumeurs n'envahissant pas le muscle {83}

	Facteur	Récurrence	Progression
Nombre de tumeurs	Unique	0	0
	2 à 7	3	3
	>7	6	3
Taille de la tumeur	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Récurrences	Premier épisode	0	0
	≤1 récurrence/an	2	2
	>1 récurrence/an	4	2
Stade T	Ta	0	0
	T1	1	4
Carcinome in situ	Absence	0	0
	Présence	1	6
Grade	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Score total		0-17	0-23

Risque faible : EORTC < 7

Risque intermédiaire : 7 < EORTC < 13

Risque élevé sup a 14

Tableau IV : Groupe de risque de récurrence et progression des TVNIM selon CCAFU {5}

Groupe de risque	Caractère tumoral
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (low malignancy potential)/ (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1-2) multifocale et/ou récidivante, T1 bas grade (grade 1-2)
Elevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou CIS

Tableau V : Groupes de risque selon l'EAU 2016 {5}

Groupe de risque	Caractéristiques
Faible	Tumeur primaire, unique, Ta, G1 (LMP-T, bas grade*), < 3cm, pas de CIS.
intermédiaire	Toutes les tumeurs n'appartenant pas aux autres catégories
élevé	<u>Un des éléments suivants :</u> Tumeur T1 Tumeur G3 (haut grade**) CIS Tumeur Ta, G1G2, multiples, récidivante, et large (>3cm). (toutes les conditions doivent être présentes dans ce point)

Bas grade* comporte les tumeurs G1/G2

Haut grade** comporte quelques tumeurs G2 et toutes les tumeurs G3

LMP-T : tumeurs de faible potentiel de malignité.

VII. TRAITEMENT DES TVNIM

1. Buts du traitement :

Réduire le risque de récurrence locale et de progression des TVNIM.

Améliorer le pronostic des TVNIM.

Éliminer une éventuelle maladie résiduelle microscopique à l'origine des récurrences.

Limiter le recours au traitement radical (la cystectomie).

2. Moyens :

2.1. La résection transurétrale de la vessie (RTUV) :

Lorsqu'une tumeur de vessie est diagnostiquée, la première étape du traitement consiste alors à réaliser une RTUV. Elle a un intérêt triple :

- diagnostique, pronostique et thérapeutique. C'est la première résection
- tumorale qui va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure :
- surveillance, instillation endovésicale, re-résection ou traitement plus
- agressif {89}.

2.1.1. Conditions avant de débiter la RTUV :

Comme tout geste endoscopique, la résection transurétrale de vessie doit être réalisée sous couvert d'un examen cyto-bactériologique des urines stérile récent ou après 48h d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection urinaire {90}.

Une imagerie du haut appareil urinaire est recommandée et généralement utile en préopératoire. La présence d'une dilatation de l'uretère pelvien est généralement évocatrice d'une lésion périurétérale infiltrant le muscle qui rend le recontexte, une injection de bleu de méthylène associée au furosémide (Lasilix®) peut être demandée en début d'anesthésie.

Si les cytologies urinaires n'ont pas été réalisées, elles doivent être prélevées avant de commencer la résection. La vessie est tout d'abord vidée, puis le produit de lavage au sérum physiologique est récupéré {90}.

2.1.2. Installation du patient et anesthésie :

Le patient est installé en position de la taille, les jambes relevées sur Des jambières à appui plantaire de préférence, afin d'éviter toute compression au niveau du mollet et du sciatique poplité externe.

L'intervention se déroule sous anesthésie générale ou rachianesthésie en fonction des caractéristiques et de la préférence du patient. En cas de rachianesthésie, on demandera au patient de prévenir tout effort de toux.

2.1.3. Palpation bimanuelle :

La procédure commence par un examen bimanuel du patient qui permet d'apprécier l'extension tumorale. Chez la femme, le toucher vaginal permet facilement d'évaluer l'envahissement d'une tumeur de la face postérieure de la vessie et notamment du trigone.

2.1.4. Exploration vésicale :

Le col et l'ensemble de la vessie doivent être explorés avant de débiter la résection. Les lésions sont cartographiées et notées sur un schéma de la vessie en trois dimensions. La fibroscopie souple en consultation permet une exploration complète de la vessie. Si celle-ci n'a pas été réalisée avant la résection proprement dite on l'effectuera au fibroscope souple ou à l'optique 70°.

En effet, les optiques de 12° ou 30° habituellement utilisées pour la résection ne permettent pas une visualisation complète de la vessie notamment la zone antérieure du col. Si la fluorescence est utilisée, un descriptif séparé des lésions en lumière blanche et en lumière bleue est réalisé.

2.1.5. Résection des lésions :

La technique de résection proprement dite se déroule en deux temps successifs :

Un temps d'exérèse par section de la tumeur tout en sachant qu'une bonne résection doit mettre à nu la graisse perivésicale.

Un temps de coagulation de la base d'implantation de la tumeur et de ses bords qui devrait permettre de détruire d'éventuelles cellules tumorales et ainsi réduire le risque de tumeurs résiduelles.

La réalisation des biopsies péri-tumorales et à distance de la tumeur est d'autant plus systématique et justifiée que l'aspect de la muqueuse vésicale et/ou la cytologie urinaire préopératoire fait suspecter un CIS associé.

Les sites des biopsies sont choisis de façon systématique et sont les suivants : les zones adjacentes à la tumeur, le dôme vésical, le mur postérieur, les deux murs latéraux, le trigone, les orifices urétéraux, l'urètre prostatique, et le col {91}.

2.1.6. Complications de la résection transurétrale de vessie :

a. Les hémorragies :

Elles surviennent fréquemment au cours de la résection endoscopique des tumeurs de vessie. La meilleure prévention de l'hémorragie est une hémostase soigneuse, vérifiée en début de remplissage de la vessie afin d'éviter l'hyperpression intravésicale qui entraîne un arrêt temporaire du saignement par compression des vaisseaux.

La vessie sera drainée systématiquement par une sonde à double courant.

Le risque hémorragique existe jusqu'à la troisième semaine postopératoire par chute d'escarre. Ces hémorragies secondaires surviennent surtout lorsque la coagulation de la tumeur a été trop insistante provoquant alors une nécrose pariétale source d'escarres {92}.

b. La perforation vésicale :

La perforation vésicale est une complication fréquente. Elle est favorisée par de nombreuses circonstances qui sont souvent associées. Les principaux facteurs favorisants sont :

Une résection trop profonde, une vision de mauvaise qualité, une tumeur située dans un diverticule, lorsque le nerf obturateur est stimulé par le courant électrique, lorsque la vessie subit une distension trop importante.

Et lorsque la paroi vésicale a été fragilisée par de multiples séances de résection endoscopique et d'instillations endovésicales {92}.

c. L'infection urinaire :

L'infection urinaire a une incidence très variable suivant les séries puisqu'elle est notée dans 2 à 39 % des cas {93}.

Certains auteurs disaient que l'infection urinaire est provoquée par la présence de germes dans la tumeur elle-même dans 62,5% des cas {94}.

Cependant cette constatation n'a pas été faite par d'autres auteurs qui rendent responsable le geste endoscopique dans l'inoculation bactérienne {95}.

d. Le traumatisme des orifices urétéraux :

Il survient essentiellement lorsque la tumeur siège sur l'orifice urétéral, ou à sa proximité immédiate, exposant au risque de sténose et de reflux vésico-rénal.

e. La stimulation du nerf obturateur :

Elle survient lors de la résection des tumeurs siégeant sur la face latéro-inférieure de la vessie.

f. Autres complications :

Le risque d'éssaimage des cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale.

Le risque d'éssaimage des cellules tumorales avec implantation extravésicale.

La réabsorption du liquide de perfusion vésicale (Transurethral Resection Of Prostate Syndrome : TURP syndrome)

L'explosion de la vessie.

La mortalité de la résection endoscopique est faible mais pas nulle. Elle est rapportée à 0.8% dans une série de 1250 résections endoscopiques

{96}.

2.2. La BCG thérapie :

2.2.1. Historique :

Le BCG provient d'une souche de mycobacterium Bovis utilisée par Calmette et Guérin à l'institut Pasteur de Lille.

En 1929, Pearl a observé l'effet anti-tumoral lié aux mycobactéries. Lors de l'analyse d'une série nécropsique, il notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeur maligne que la population générale {97}.

En 1953, un chirurgien américain, après avoir constaté la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'érysipèle, introduisit l'utilisation d'extraits bactériens comme traitement adjuvant des tumeurs {98}.

En 1966, Coe a démontré que la vessie peut être le siège de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau {99}.

En 1969, Mathé a utilisé pour la première fois le BCG pour le traitement des leucémies aiguës {100}.

Dans les années 70, le BCG a été utilisé dans le traitement des mélanomes métastatiques.

En 1974, Zbar a démontré l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome de cobaye {101}.

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales du BCG chez le chien {102}.

Dans la même année, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome par BCG- thérapie locale {103}.

En 1976, Morales puis Martinez Pineiro utilisèrent le BCG en instillation endovésicale comme traitement prophylactique des TVNIM {104}.

2.2.2.Définition du protocole (Tableau VI) : {5}

a. Immunothérapie d'induction par BCG :

Quatre à 6 semaines après résection endoscopique complète, le traitement adjuvant de référence consiste en 6 instillations hebdomadaires de BCG suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines (schéma classique 6 + 3). L'objectif est de prévenir ou de retarder la récurrence tumorale et l'infiltration du muscle vésical tout en permettant le contrôle d'un éventuel CIS associé . Rarement, une cystectomie totale première peut être indiquée.

b. Traitement d'entretien par BCG

L'objectif de ce traitement chez les patients à haut risque est avant tout de prévenir la progression tumorale. Une méta- analyse de l'EORTC regroupant 24 essais, incluant un total de 4 863 patients, a démontré que le traitement d'entretien par BCG est associé à une réduction de 37 % du risque de

progression en comparaison aux groupes contrôles (RTUV seule, RTUV et chimiothérapie intravésicale, RTUV et BCG d'induction seule) . Le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir. Le protocole proposé par Lamm (6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien sur 3 ans n'est pas toujours réalisable, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien (soit un traitement d'entretien pendant 1 an) et à continuer les instillations tant qu'elles sont bien tolérées . Pour les patients présentant un carcinome in situ vésical, la réponse à la BCG- thérapie doit absolument être évaluée 3 mois après le traitement d'induction (cytologie urinaire, biopsies vésicales randomisées ou sous fluorescence) . En cas de persistance du CIS, il est recommandé de poursuivre le traitement par 6 nouvelles instillations hebdomadaires. Si une réponse complète n'est pas obtenue après 6 mois, la cystectomie totale est alors nécessaire . De même, une sous- population de TVNIM à très haut risque peut être clairement identifiée. En considérant l'ensemble des critères de mauvais pronostic, chez des patients jeunes, il est possible de sélectionner de rares candidats à la cystectomie précoce .

Tableau VI : Le traitement adjuvant à la RTUV en fonction du risque proposé par l' EORTC {5}

Risque	Traitement adjuvant à la RTUV
Faible (EORTC < 7)	Surveillance simple.
Intermédiaire (7 < EORTC < 13)	Instillations hebdomadaires de mitomycine C (MMC) sur 6-8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la mitomycine.
Risque	Traitement adjuvant à la RTUV
Élevé (EORTC > 14)	Seconde RTUV puis instillations endovésicales de BCG (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien. En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale demeure le traitement de choix. Après la RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes de mauvais pronostic chez des patients jeunes.

2.2.3. Mécanismes d'action :

a. Le mécanisme d'action du BCG : (Figure 25)

b. La réponse immune locale endovésicale après BCG :

Le rôle de l'hôte: la réponse au BCG serait sous la dépendance de plusieurs gènes dont l'identification, dans l'avenir, pourrait être utile pour prédire la réponse au BCG.

La réponse immunitaire au BCG : Lors de l'instillation du BCG, on distingue trois phases :

Initiation-internalisation : c'est l'adhésion (contact entre le BCG et l'urothélium), la pénétration (phagocytose par les macrophages, ou internalisation dans les cellules urothéliales ou les cellules tumorales) puis l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B).

Présentation d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires.

Activation des cellules cytotoxiques.

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) produisent un certain nombre de cytokines (IL-1, 6, 8, 10, IFN-alpha, IFN-gamma, TNF-alpha) {106-107}. Ces cytokines sont indispensables au recrutement des cellules immunocompétentes (macrophages, lymphocytes T, Polynucléaires neutrophiles : PNN) qui infiltrent la paroi vésicale en grand nombre au cours des instillations.

Les antigènes sont présentés à la surface des APC de façon liée aux molécules du complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH) :

- Le CMH II : pour la présentation aux cellules CD4+ (= lymphocytes T helper 1: Th1).
- Le CMH I : pour la présentation aux CD8+.

La réponse efficace contre les mycobactéries est une réponse Th1 (activation de la réponse lymphocytaire TCD4+), qui fait intervenir l'immunité cellulaire {108}.

Cette réponse entraîne l'expansion et la prolifération des cellules cytotoxiques (CD8+) et la production de cytokines comme IL2 et IFN-gamma.

Plusieurs autres cellules cytotoxiques ont été mises en évidence : les PNN, les cellules NK (Natural Killer cells), les BAK (BCG-activated killer cells), les LAK (Lymphokines Activated Killer cells) et les lymphocytes gamma/ lambda, toutes ces cellules produisent elles aussi des cytokines qui participent à la régulation de la réponse immunitaire.

Le rôle de la tumeur : Dans un système immunitaire fonctionnel et capable de détruire les cellules tumorales, les lymphocytes au potentiel cytotoxique sont capables d'induire l'apoptose des cellules tumorales par l'intermédiaire du système Perforine granzyme A et B ou par le système FasL/Fas.

Malheureusement, la tumeur peut échapper au système immunitaire par :

La diminution des molécules de co-stimulations (B7) ou d'adhésion (ICAM) à sa surface : Ces molécules sont nécessaires à la présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes cytotoxiques.

La diminution des antigènes du CMH I et II : privant ainsi les lymphocytes de leur pouvoir cytotoxique.

La perte de la fonction normale de P53 empêche les phénomènes normaux d'apoptose initiés et nuit à l'activité du BCG.

La production par la tumeur de cytokines immunosuppressives (IL10, TGF bêta 1) ou de ligand de Fas fonctionnel capable d'induire l'apoptose des cellules T activées {109}.

c.Les cytokines urinaires après instillation de BCG :

Interféron gamma (IFN gamma) : la production de l'IFN gamma dans les urines a été rapportée au début des années 90 par plusieurs auteurs {110-111}. C'est à partir de la 3ème instillation que le taux d'IFN gamma augmente dans les urines avec un maximum vers la 5ème et la 6ème instillation.

Si l'IFN gamma semble être un marqueur pronostique de la réponse au BCG après traitement. La corrélation entre ses concentrations urinaires et le risque de récurrence ou de progression n'a pas été confirmée {112-113}.

Interleukine 2 (IL2) : L'IL2 et IFN gamma reflètent l'activation des lymphocytes T qui serait indispensable à l'efficacité anti-tumorale du BCG. L'IL2 apparaît vers la 3ème, 4ème instillation et le pic de concentration se voit 4 à 6 heures après l'instillation {114}.

Les concentrations de l'Il 2 semblent clairement associées à la réponse thérapeutique au BCG et sont significativement associées au risque de récurrence mais pas de progression {115-116}.

En conclusion, la réponse immune Th1 est essentielle à la réponse au BCG et se caractérise essentiellement par la production d'IFN gamma et IL2. Donc on peut définir trois groupes de patients :

- Les bons répondeurs avec, dès la première série de six instillations, une réponse Th1 suffisante pour être protectrice.
- Les répondeurs différés nécessitant plus de six instillations pour présenter une réponse Th1 protectrice.
- Les non répondeurs qui, même après deux cures de BCG, ne pourront pas développer une réponse Th1 et vont récidiver [117].

Ainsi, l'observation d'un faible taux d'IL2 après la 1ère cure est un argument pour débiter une 2ème cure ou un traitement d'entretien.

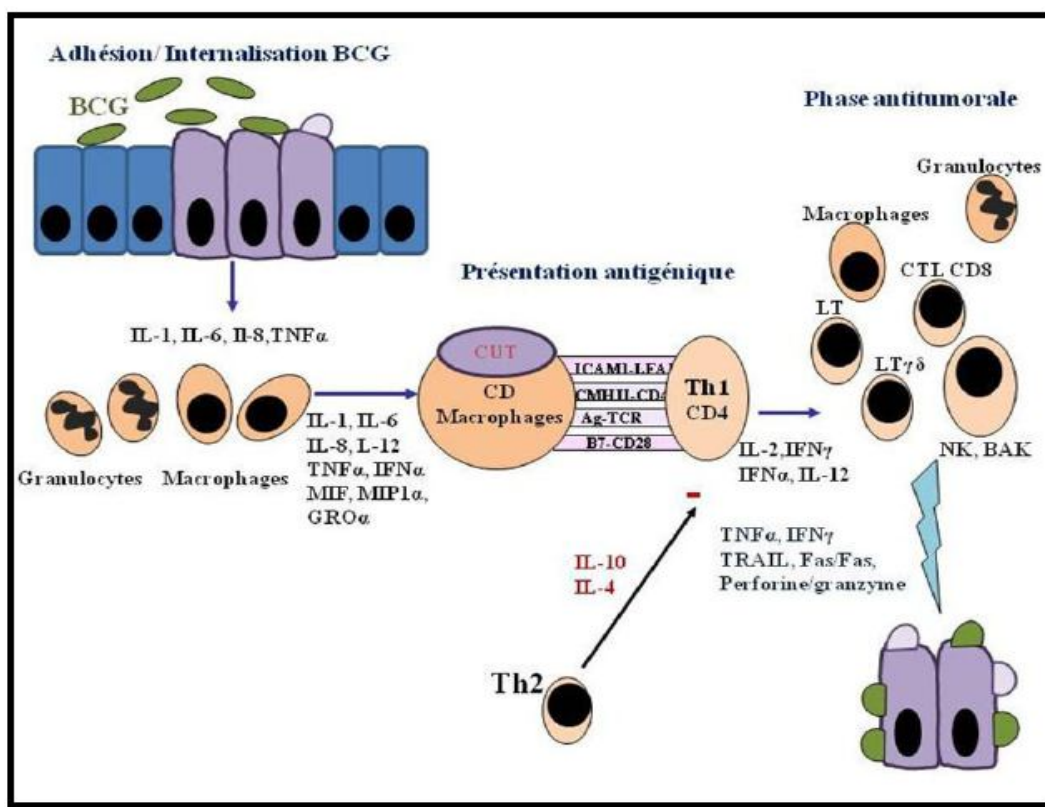


Figure 25 : schématisation du mode d'action du BCG [105]

2.3. Autres immunothérapies :

Les cancers de la vessie sont de très bons candidats aux immunothérapies. La première immunothérapie en oncologie vésicale a constitué en l'utilisation des instillations de BCG pour prévenir la récurrence des tumeurs de vessie n'envahissant pas le muscle . Même incomplètement encore compris, les effets anticancéreux du BCG impliquent l'activation du système immunitaire innée via les récepteurs Toll-like, le recrutement de cellules immunitaires via la sécrétion de cytokines et un effet cytotoxique direct. Les molécules ciblant l'axe PD-1/PD-L1 et leur succès dans les carcinomes urothéliaux métastatiques ont consacré l'intérêt de l'immunothérapie en cancérologie vésicale .

2.3.1 .Les anti-PD1 :

Le pembrolizumab, anticorps monoclonal ciblant la molécule PD1 a été testé dans un essai de phase 1b chez 33 patients en rechute métastatique : 41 % des cas exprimaient PD-L1 dans les cellules tumorales, un taux de réponse global de 24 % a été observé dont 10 % en réponse complète, et la survie médiane était de 9,3 mois . Aucun des patients avec des cellules tumorales et des cellules immunitaires dépourvues d'expression de PDL1 n'a répondu mais l'effectif trop faible ne permet pas de conclure que l'immunomarquage PD-L1 pourrait être un biomarqueur prédictif de réponse pour ce traitement. Des essais de phase II sont en cours chez des patients métastatiques, seul ou en combinaison avec la chimiothérapie]. Un autre essai concerne les tumeurs à haut risque n'envahissant pas le muscle. Plus récemment, le pembrolizumab a montré des résultats positifs dans un essai de phase II (KEYNOTE 052)dans les tumeurs urothéliales avancées en première ligne chez des patients non éligibles à

la chimiothérapie . En 2^e ligne, un essai de phase III (Keynote 045) comparant le pembrolizumab à de la chimiothérapie chez des patients atteints de tumeurs urothéliales a montré la supériorité du pembrolizumab avec une survie à un an de 49 % vs 30,7 %chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie {118}

2.3.2 .Les anti-PDL1 :

L'atézolizumab ciblant la molécule PD-L1 peut désormais être utilisée aux États-Unis pour le traitement des patients métastatiques en 2^e ligne, et le sera prochainement en France. Un 1^{er} essai clinique de phase I chez des patients métastatiques le plus souvent ayant déjà reçu une chimiothérapie avait montré des résultats impressionnants , avec une réponse objective pour 43 % des patients avec une expression de PD-L1 ++/+++ dans les cellules immunitaires (IC2/3) associées à la tumeur contre 11 % pour les patients avec une expression évaluée 0/+ (IC0/1). De façon remarquable, des réponses prolongées étaient rapportées. Ces résultats prometteurs ont pu être confirmés dans un essai de phase II ayant inclus 310 patients. Le taux de réponse globale était de 15 %, dont 5 % de réponse complète, avec des réponses plus fréquentes encas d'expression ++/+++ (26 %) dans les cellules immunitaires. De façon très intéressante, il est apparu que la charge mutationnelle était corrélée à la réponse au traitement. Il y avait des taux de réponse différents suivant les types moléculaires déterminés suivant la classification du TCGA : de façon attendue, le type I, luminal FGFR3 pauvre en environnement immunitaire PD-L1, avait le taux de réponse le plus faible, le type II, luminal non FGFR3, avec un environnement immunitaire PD-L1 modéré avait le meilleur taux de réponse, et paradoxalement le type III, basal, associait à la fois un environnement immunitaire PD-L1 abondant et un faible taux de réponse. Ce résultat pour le

type basal pourrait s'expliquer par l'environnement immunosuppresseur complexe décrit précédemment impliquant notamment les cellules myéloïdes et les macrophages suppresseurs. De nouveaux essais sont en cours pour élargir et/ou préciser les indications de l'atézolizumab. D'autres molécules ciblant PD-L1, l'avelumab et le durvalumab, sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques . Des essais d'anticorps anti-PDL1 en association avec l'ipilimumab ciblant CTLA4 sont aussi en cours, avec un risque de toxicité surajoutée {118}.

2.3.3 .Thérapies combinées :

Dans un essai randomisé, l'association MMC+BCG était comparée au BCG seul, le même schéma de BCG thérapie était employé dans les 2 groupes et chaque instillation de BCG était précédée un jour avant d'une instillation de MMC dans le groupe ayant reçu l'association thérapeutique. Cette dernière a permis une réduction des récurrences mais était responsable d'importants effets secondaires {119}.

Une autres série randomisée publiée en 2015 à propos des TVNIM récidivantes, a démontré que les instillations hebdomadaires de MMC suivies d'une BCG thérapie mensuelle permet une réduction significativement supérieure des récurrences en comparaison au BCG et INF {120}.

Di Stasi et al ont étudiés dans leur série randomisée l'association BCG+ MMC en administration électromotrice (technique EDMA) et la BCG thérapie seule. Une nette augmentation de l'intervalle sans récurrence a été constatée en plus de la réduction du taux de progression grâce à cette association thérapeutique {121}.

2.4. Résultats en matière de récidives –progression du BCG /Facteurs influençant ces résultats :

La BCG thérapie est actuellement le traitement de référence des TVNIM à haut risque après RTUV. L'objectif de ce traitement est la prévention de la récurrence tumorale.

2.4.1. Plusieurs méta-analyses ont permis de démontrer l'efficacité de ce traitement.

Dans leur revue de la littérature de 2001, Shelley et al ont comparé les résultats sur la récurrence d'une RTUV seule versus associée à un traitement par BCG chez 585 patients, avec une meilleure prévention de la récurrence en cas de BCG associé {122}.

Les résultats sont similaires dans la méta-analyse du sous-groupe Cancer Urologique de la Cochrane, retrouvant une diminution de 67% du taux de récurrence à 12 mois dans le bras résection + BCG thérapie vs RTUV seule {123}.

En 2003, Böhle et al ont mis en évidence la supériorité du BCG vs chimiothérapie par Mitomycine C sur la prévention de la récurrence, en particulier dans le sous-groupe traité en entretien par BCG, avec toutefois une toxicité moindre pour la Mitomycine C {124}.

Dans la méta-analyse de 2009, Malmström et al ont abouti à une conclusion identique quant au bénéfice du traitement d'entretien par BCG sur la récurrence tumorale {125}.

En revanche, ils n'ont pas démontré de supériorité du BCG sur le risque de progression, comme l'avait souligné Sylvester et al dans leur méta-analyse de 2002 {126}.

En effet, 9.8% des patients traités par BCG après résection présentaient une progression vs 13.8% des patients du groupe contrôle, soit une réduction de 27% de risque de récurrence dans le groupe BCG, ce bénéfice étant obtenu uniquement en cas de traitement d'entretien.

Pour ce qui est de la survie spécifique et de la survie globale, il n'a pas été démontré de supériorité du BCG par rapport à d'autres traitements.

2.4.2. Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

a. Facteurs cliniques et anatomopathologiques

Une étude multicentrique rétrospective portant sur 2451 patients présentant une TVNM à haut risque et ayant reçu un traitement d'induction par BCG a permis de retrouver trois facteurs pronostiques : l'âge > 70 ans, la taille tumorale > 3 cm et la présence concomitante de CIS {127}.

En analyse multivariée, seule la taille tumorale avait un impact négatif sur la récurrence précoce, la progression et la survie spécifique et globale.

La présence de CIS, retrouvé chez 24% des patients, était un facteur de risque indépendant de progression uniquement.

Enfin l'âge > 70 ans était quant à lui lié à un risque accru de progression et une survie globale et spécifique plus faible, orientant les auteurs à penser que le BCG serait moins efficace chez les sujets âgés.

Ils ont déterminé des groupes à risque de progression selon la présence d'un ou plusieurs facteurs de risques sus cités (âge, taille tumorale, CIS) : à 10 ans, le taux de progression variait de 17% si aucun facteur de risque n'était présent à 52% chez un patient porteur des trois facteurs.

Ils ont également établi un autre groupe afin d'évaluer la survie spécifique selon l'âge et la taille tumorale : à 10 ans, le taux de décès lié au cancer était de 31% chez les patients présentant les deux facteurs vs 12,9% sans aucun des facteurs.

L'envahissement lympho-vasculaire est associé de façon indépendante à un risque accru de progression chez les patients présentant une TVNIM à haut risque. Chez ces patients traités par BCG, il a récemment été prouvé que les embolies vasculaires sont également associées à un risque de récurrence et de progression {128}.

Lors du suivi après BCG thérapie, il est souvent retrouvé une inflammation de l'urothélium ou la présence de granulomes. La présence de granulomes a été étudiée dans une population de patients suivis pour TVNIM à haut risque et traités par BCG : les auteurs ont montré que la présence de granulomes ou d'inflammation sont des marqueurs positifs de réponse au traitement, et que leur absence est significativement liée à un sur risque de récurrence et de Progression {129}

b. Facteurs immunitaires

La réponse immunitaire des lymphocytes Th1 a une valeur prédictive dans la réponse au traitement.

On sait que le niveau urinaire d'IL 2 est significativement lié au risque de récurrence tumorale et de survie spécifique : en effet, ceci a été démontré dans une étude de 2003 par Saint et al. Les patients ne produisant pas d'IL 2 pendant le traitement d'attaque présentaient une récurrence plus précoce comparativement aux patients produisant de l'IL 2. Il n'a pas été retrouvé de présence d'IL 2 avant le traitement par BCG {130}.

Une excrétion précoce d'IL 2 pourrait permettre d'identifier les patients éligibles à une nouvelle série d'instillations en traitement d'entretien.

A l'inverse l'excrétion d'IL 10 (réponse Th2) n'est pas corrélée avec le risque de récurrence ou de progression {131}.

c. Facteurs biologiques

Le ratio neutrophiles/lymphocytes et la CRP (protéine C réactive) sont également associés au risque de récurrence et de progression : une étude rétrospective multicentrique a démontré que dans un groupe de 300 patients suivis pour TVNIM et traités par BCG, en analyse multivariée et en sous-groupe, le ratio N/L élevé et le taux élevé de CRP étaient statistiquement associés à un risque de progression. Toutefois uniquement le ratio N/L était prédictif de récurrence {132}.

2.5. Les effets indésirables du traitement a court ,moyen et long terme :

Les effets indésirables de la BCG thérapie ont été classés selon trois critères : le type d'EI associé à l'instillation, sa sévérité et sa durée.

On distingue les effets indésirables mineurs pour lesquels la poursuite de la BCG est possible sous réserve de la mise en place de mesures symptomatiques, prophylactiques ou d'une interruption temporaire du BCG ,des effets indésirables majeurs pour lesquels l'arrêt du BCG est le plus souvent définitif .(AFU 2016) Cette classification a ainsi définit quatre groupes (I, II, III, IV) et deux sous-groupes en fonction du caractère général (A) ou locorégional (B) de l'EI observé.

Ces manifestations locales ou systémiques peuvent survenir au cours des instillations de BCG pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive à l'utilisation du produit. Il faut impérativement savoir reconnaître ces EI pour en évaluer la gravité et prendre ainsi la décision adaptée pour la poursuite ou non de ces instillations et pour la prise en charge des EI.

Avant chaque instillation, la validation de la check-list correspondant aux principaux EI rencontrés au cours des instillations, contre-indiquant temporairement le BCG et nécessitant d'adapter le schéma posologique est fortement recommandée et il ne faut pas hésiter à reporter d'une semaine au moins l'instillation en cas de contre-indication temporaire et à surseoir aux instillations jusqu'à résolution complète en cas d'infection urinaire.

2.5.1. Les principaux effets indésirables :(Tableau VII – Tableau VIII) {133}

Tableau VII : Principaux effets indésirables classe I .

Classe IA	Classe IIA	Classe IIIA	Classe IV
<i>Signes généraux</i>	<i>Signes généraux</i>	<i>Signes généraux</i>	<i>Collapsus cardiovasculaire</i>
Syndrome grippal	Syndrome grippal	Syndrome grippal	<i>Détresse respiratoire aiguë</i>
> à 2h et < à 48h	≥ à 48h et < 7 jours	≥ à 7 jours	<i>CIVD</i>
T°C	T°C	T°C	<i>Hépatite</i>
≥ 38° et < 38,5°	≥ 38,5° et < 48h	≥ 38,5° et > 48h	Grade 1 : transaminases
Douleurs musculaires	≥ 39,5° et < 12h	≥ 39,5° et > 12h	1,2–2,5 × Normale
< Grade 3	Douleurs musculaires	Réactions allergiques	Grade 2 : transaminases
Asthénie	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Grade 1 : œdème	2,6–5 × Normale
< Grade 3	Asthénie	Grade 2 : bronchospasme régressif sous traitement per os	Grade 3 : transaminases
	= Grade 3 (affectant les activités de la vie quotidienne)	Grade 3 : bronchospasme régressif sous traitement parentéral	5–10 × normale
	Arthralgie	Grade 4 : choc anaphylactique	Grade 4 : transaminases
	< Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Rash cutané	> 10 × normale
		Grade 1 : erythème	<i>Septicémie</i>
		Grade 2 : desquamation sèche prurit ou vésicule	<i>Miliaire</i>
		Grade 3 : desquamation suintante ou ulcération	<i>Infection vasculaire</i>
		Grade 4 : dermite exfoliatrice avec nécrose cutanée	<i>Infection de prothèse</i>
		Arthrites	
		Uvéite iridocyclite	

Tableau VIII : Principaux effets indésirables classe II

Classe IB	Classe IIB	Classe IIIB
<i>Signes locaux</i>	<i>Signes locaux</i>	<i>Signes locaux</i>
> à 2h et < 48h	≥ à 48h et < 7 jours	≥ à 7 jours
<i>Cystite</i>	<i>Cystite</i>	<i>Cystite</i>
Pollakiurie nocturne	Pollakiurie nocturne	Signes régionaux
> 2 et < 5 mictions/nuit	≥ 5 mictions/nuit	Prostatite
Pollakiurie diurne	Pollakiurie diurne	Epididymite
> 6 et < 20 mictions/jour	≥ 20 mictions/jour	Orchite
Impériosité mictionnelles	Impériosité mictionnelles	Abcès rénal
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des narcotiques)	Sténose urétrale
Hématurie	Hématurie	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant une transfusion/chirurgie)	
Brûlure mictionnelles	Brûlure mictionnelles	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	
Fuites fin de miction	Fuites fin de miction	
< Grade 3	= Grade 3 (affectant la vie quotidienne malgré le port de protections)	
Dysurie	Dysurie	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux/cathétérisme)	
<i>Signes régionaux</i>	<i>Signes régionaux</i>	
Douleurs sus-pubiennes isolées	Douleurs sus-pubiennes	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	
Douleur rénale isolées	Douleur rénale isolées	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	
Douleur péri-anales	Douleur péri-anales	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	
Constipation	Constipation	
< Grade 3	= Grade 3 (fécalome nécessitant une évacuation manuelle)	

2.5.2. Traitement des effets indésirables {133}

a.En cas de cystite

Les 48 premières heures suivant l'instillation : traitement symptomatique de la pollakiurie par phloroglucinol 80 mg a 6/j, oxybutinine 5 mg a 3/j, phenazopyridine 100 mg a 3/j, bromure de propantheline 15 mg a 4/j ou anti-inflammatoire non stéroïdien. Pas d'interruption de la BCG thérapie.

En cas de persistance au-delà de 48 heures : vérification de l'absence d'infection urinaire pouvant justifier un traitement antibiotique spécifique per os par ofloxacine 200 mg a 2/j pendant une semaine au minimum. Traitement symptomatique par anti-inflammatoire non stéroïdien. Une réduction des prochaines doses de BCG peut être proposée.

En cas de persistance au-delà de sept jours : corticothérapie intraveineuse à 0,5 à 1 mg/kg par jour associée à la poursuite de l'ofloxacine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes. L'hospitalisation pouvant alors être nécessaire en l'absence d'amélioration. Arrêt définitif de la BCG thérapie.

Prévention : 200 mg d'ofloxacine administrée six heures et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.

b.En cas d'hématurie macroscopique

En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine : vérification de l'absence d'infection urinaire, augmentation de la diurèse et report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie.

Une fibroscopie vésicale peut être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récurrence tumorale.

La fréquence des transfusions et/ou du drainage vésical a été estimée autour de 1 %.

c. En cas de prostatite granulomateuse

La présence de lésions histologiques spécifiques représentées par un granulome épithélioïde géantocellulaire associé ou non à une nécrose caséuse observée dans 40 à 80 % des cas ont témoigné d'une réaction d'hypersensibilité de type IV de la classification de Gell et Coombs.

En présence de symptôme infectieux, pouvant selon leur gravité justifier une hospitalisation, traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant trois mois associé à une corticothérapie à 0,5 à 1 mg/kg par jour pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG thérapie.

d.En cas d'orchi-épididymite

En cas de survenue dans les 48 premières heures après l'instillation, les bactéries responsables ont été le plus fréquemment des bacilles gram négatif alors que le BCG a été objectivé en cas de symptômes plus tardifs. Un traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine, puis, lorsque les symptômes persistent après 48 heures de traitement, une corticothérapie à 0,5 à 1 mg/kg par jour pendant 15 jours maximum. L'orchidectomie peut être proposée en cas d'abcédation secondaire. Arrêt définitif de la BCG thérapie.

e. En cas d'obstruction urétérale

L'obstruction de la voie excrétrice supérieure a été le plus fréquemment secondaire à la résection endoscopique. Sa survenue doit en priorité faire rechercher une récurrence vésicale ou localisation tumorale urétérale. Exceptionnellement, des cas d'obstruction transitoire spontanément résolutive ont été rapportés et la dérivation des urines par une endoprothèse ou une néphrostomie a été parfois nécessaire. Aucun traitement médical spécifique n'a été décrit.

f. En cas de réaction systémique au BCG

Cette dénomination regroupe les hépatites granulomateuses, pneumopathies compliquées de détresse respiratoire et les sepsis compliqués de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et ou de collapsus cardiovasculaire.

L'hospitalisation est généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général importante associée au sepsis et au risque vital potentiel en cas de progression. Le traitement symptomatique (antipyrétique) avec réalisation d'examens complémentaires bactériologiques (ECBU et hémocultures,

qui n'ont qu'exceptionnellement permis d'objectiver le BCG), biologique (transaminases) et radiologique (clichés thoraciques). Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et ethambutol 1200 mg/j associé à une corticothérapie à 0,5 à 1 mg/kg par jour, intraveineuse puis per os. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de six mois. Arrêt définitif de la BCG thérapie.

g. En cas d'arthralgie et/ou de rash cutané

L'étiologie la plus probable des arthralgies et des rash cutanés, aseptiques, est une réaction immunitaire croisée entre le BCG et des antigènes du soi, notamment le HLA B27. En première intention : suspension de la BCG thérapie et traitement anti-inflammatoire (AINS) et antihistaminique.

En cas de persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou de syndrome inflammatoire clinique, corticothérapie à 0,5 à 1 mg/kg par jour pendant 15 jours maximum associé à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. Arrêt définitif de la BCG thérapie.

Tbleau IX : Classification des effets indésirables selon la durée et la conduite à tenir adaptée {133}

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 heures et < 48 heures	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	• AINS • Paracétamol
≥ 48 heures et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	• ofloxacine 200 mg à 6 heures et 18 heures • réduction de dose à 1/3 • temps de contact réduit à 1 heure
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1s Mesures thérapeutiques	• ofloxacine 400 mg/j • corticoïdes 0,5-1 mg/j • isoniazide et rifampicine

2.5.3. Recommandations –prophylaxie pour la bonne pratique de la BCG therapie : {134}

Indications :Le traitement d'induction par le BCG est débuté dans un délai de quatre semaines au moins après la dernière résection tumorale . Le traitement d'attaque est de six instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst® , complété par une à trois instillations hebdomadaires après six semaines d'arrêt. Un traitement d'entretien doit être proposé sur une durée totale de trois années selon la tolérance au traitement .

L'action du BCG contre le risque de progression tumorale a été plus importante lorsque les patients avaient bénéficié d'un traitement d'entretien après l'induction. Néanmoins, les mêmes patients sont susceptibles de présenter davantage d'effets indésirables sévères.

Contre-indication : Il existe quatre contre-indications définitives à l'utilisation du BCG :

- déficit immunitaire inné ou acquis ;
- tuberculose active ;
- antécédent de réaction systémique au BCG ;
- antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale.

Elles doivent être scrupuleusement respectées et systématiquement identifiées avant de débiter un schéma d'instillation.

Les contre-indications du BCG sont liées soit à la prise d'un traitement antagoniste de ses mécanismes d'action (antibiotiques, immunosuppresseurs) qui diminuerait l'efficacité du BCG, soit à l'altération de la barrière urine/sang (traumatismes, résection supérieure à 15 jours, cystites) et/ou à la dysfonction de la réponse immunitaire (déficits de l'immunité cellulaire, déficits combinés, défauts de la phagocytose, hypersensibilité) qui augmenterait le risque d'EI grave . Des EPR liés à un non-respect de ces contre-indications ont été rapportés chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur en raison de transplantation d'organes ou de maladies inflammatoires chroniques et chez des patients ayant des antécédents d'irradiation de l'aire vésicale sans cystite radique sans qu'aucun EI grave ne se soit pourtant déclaré . Néanmoins, ces situations rares ont été insuffisamment étudiées à ce jour pour faire évoluer les contre-indications au BCG.

Des manifestations locales ou systémiques peuvent survenir au cours des instillations de BCG pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive à l'utilisation du produit . Il faut donc impérativement savoir reconnaître ces EI pour en évaluer la gravité et prendre ainsi la décision adaptée pour la poursuite ou non de ces instillations et pour la prise en charge des EI. Les classifications des EI de la BCG thérapie qui ont été rapportées sont fondées sur la clinique. Saint et al, ont classé les EI de la BCG thérapie selon trois critères : son type, sa sévérité et sa durée.

Cette classification a ainsi défini quatre groupes (I, II, III, IV)

et deux sous-groupes en fonction du caractère général (A)

ou locorégional (B) de l'EI observé .

Réalisation pratique des instillations endovésicales :

❖ **Information du patient et mise en condition**

➤ **Consultation médicale**

Une information préalable aux instillations doit être délivrée en consultation par l'urologue qui les réalise. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des instillations. Elle précisera le délai et le calendrier choisi pour le rythme, la fréquence et la durée de ces instillations . Cette information orale est complétée par la remise de supports écrits au patient (fiche d'information AFU, livret d'information pour protocole personnalisé de soins) en fin de consultation pour lui permettre de s'y reporter, de suivre le bon déroulement du traitement et d'en discuter éventuellement avec son entourage. Cette information doit permettre au patient

de recevoir le traitement en toute connaissance de cause (c'est-à-dire d'accepter ou de refuser cette proposition de recevoir des instillations endovésicales). Le patient doit être prévenu par son urologue qu'il faudra peut-être déroger au calendrier d'instillation initialement prévu et l'adapter continuellement en fonction des EI du traitement, dans l'unique but d'arriver au terme des instillations prévues afin d'éviter une perte de chance en termes de contrôle carcinologique .

Par ailleurs, il est souhaitable de communiquer au patient des numéros de téléphone d'urgence de l'établissement afin qu'il puisse, pendant toute la durée de son traitement, joindre un urologue ou un médecin compétent et ce 24h/24.

➤ **Anamnèse et examen clinique**

Avant de débiter des instillations endovésicales, il faut systématiquement interroger et examiner le patient et notamment sur le plan urologique pour s'assurer de l'absence de symptômes et de signes contre-indiquant temporairement une instillation (exemple : orchite, prostatite. . .)

➤ **Bilan paraclinique**

Avant de débiter l'administration de BCG, les examens biologiques suivants pourraient s'avérer utiles : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique, radiographie de thorax de face datant de moins de six mois.

❖ **Information du médecin traitant référent :**

Le médecin référent du patient doit être spécifiquement alerté par l'urologue du début des instillations et doit être prévenu des principaux signes d'alertes (EI les plus fréquents et signes cliniques spécifiques) qui pourraient conduire le médecin à ré-adresser le patient à l'urologue en urgence.

❖ **Conditions de réalisation du BCG :**

➤ **Avant l'instillation :**

Avant de débiter la première instillation de BCG, il est recommandé de respecter un délai de quatre semaines après la résection de tumeur de la vessie mais également après tout autre geste invasif urologique

(biopsie de prostate par exemple) .

Il est conseillé au patient de réduire sa consommation de boisson dans les huit heures précédant l'instillation .

Avant chaque instillation, il est fortement recommandé de s'informer sur la tolérance de l'instillation précédente par un interrogatoire oral du patient et

de valider systématiquement une « check-list » simple, permettant d'éliminer les principaux EI rencontrés avec le BCG :

fièvre, hématurie, troubles mictionnels et signes de cystite, douleur génitale, arthralgie, allergie, dermite. Dans la très grande majorité des cas, les EI rencontrés au cours des instillations par BCG correspondent à des effets secondaires mineurs ne nécessitant pas une interruption définitive du traitement . Cette check-list correspond donc aux principaux EI rencontrés au cours des instillations, contre indiquant temporairement le BCG et nécessitant d'adapter le

schéma posologique : il ne faut pas hésiter à reporter d'une semaine au moins l'instillation en cas de contre-Conditions indication temporaire et à surseoir aux instillations jusqu'à résolution complète en cas d'infection urinaire.

Il faut systématiquement vérifier que l'ECBU réalisé, dans l'idéal, moins de 36 heures avant l'instillation de BCG, n'objective pas d'infection urinaire .

Il faut surseoir aux instillations jusqu'à la résolution complète de la dite infection en cas d'infection urinaire.

L'administration du BCG par voie endovésicale doit être effectuée dans un établissement de santé public ou privé présentant les conditions requises pour la mise en œuvre d'endoscopie des voies urinaires. Il est donc difficilement envisageable de réaliser des instillations endovésicales dans un cabinet médical qui serait seulement dédié à la consultation .

D'un point de vue organisationnel, l'instillation endovésicale est un acte médical qui pourrait être délégué. D'après l'enquête de pratique, les instillations sont réalisées dans la majorité des cas par l'urologue lui-même mais parfois aussi par une infirmière . Cela est envisageable à condition

que le personnel infirmier qui s'y consacre soit un personnel paramédical dédié et formé spécifiquement à la gestion des instillations .

Un protocole de « coopération interprofessionnelle » pour la réalisation des instillations endovésicales est d'ailleurs sur le point de se concrétiser. Il doit permettre d'encadrer la pratique des infirmier(e)s qui réalisent ces instillations.

Une grande attention doit être portée aux remplacements (congelés, absence) des personnels attachés à l'organisation et la réalisation de ces pratiques d'instillations pour limiter les risques de méconnaissance des règles d'usage.

Une dose d'Immucyst® consiste en l'instillation vésicale de 81 mg de bactéries BCG lyophilisées (poids sec). Chaque dose (un flacon reconstitué) est diluée dans 50 mL de soluté produit nécessite de porter un masque, des gants et des lunettes. Il faut préparer le produit dans un lieu distant de

celui où sont préparées ou pratiquées les chimiothérapies injectables. Il faut interdire la préparation aux personnels immunodéprimés et aux femmes enceintes. Les règles d'asepsie doivent être strictement suivies. Il faudra éliminer les déchets dans le circuit infectieux dédié.

➤ **Après l'instillation :**

Au terme de la période de deux heures, tous les patients doivent uriner en position assise pour éviter la dispersion des urines, pour des raisons de

sécurité de l'environnement. La neutralisation des urines par 200 mL d'eau de Javel dans les toilettes n'est pas nécessaire.

Il est souhaitable que le patient urine assis, à chaque miction, pendant les six heures qui suivent l'instillation.

En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients d'assurer une hyperhydratation commencée deux heures après chaque instillation et poursuivie pendant 48 heures .

Il faut que le patient recense et note tous les événements survenant pendant le traitement.

Il faut rappeler au patient le numéro de téléphone à composer en cas d'urgence, tout en programmant la prochaine instillation et remettre l'ordonnance pour le prochain ECBU.

Toutes les règles de bonne pratique pour les instillations du BCG sont résumées dans le poster de l'AFU qui a été envoyé à chaque membre de l'association .

Prophylaxie systématique des effets indésirables du BCG

❖ **Traitement antibiotique**

L'utilisation systématique d'un traitement antibiotique prophylactique lors de chaque instillation pour diminuer la fréquence et l'intensité des effets indésirables, et par conséquent pour améliorer l'observance au traitement, a

été largement étudiée. L'administration orale d'un comprimé d'ofloxacine 200 mg, six heures après la première miction post-instillation puis une seconde prise dix à 12 heures plus tard, permet de diminuer significativement les effets indésirables de classe 2 (modérés) et classe 3 (sévères) sans impact sur la survie sans récurrence à 12 mois . Elle

n'est pas recommandée systématiquement mais doit faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'urologue .

Un traitement antituberculeux prophylactique aurait l'inconvénient de limiter la stimulation de la réaction immunitaire lors de l'instillation et donc de rendre l'action antitumorale inefficace.

❖ Réduction de dose

La réduction de dose semble possible pour réduire la toxicité du BCG au moment du traitement d'entretien (demi ou tiers de dose).

Cela étant, la dose standard doit être maintenue dans la mesure du possible pour les patients à haut risque ou ayant une tumeur multifocale.

3. Indications (Figure 26) :

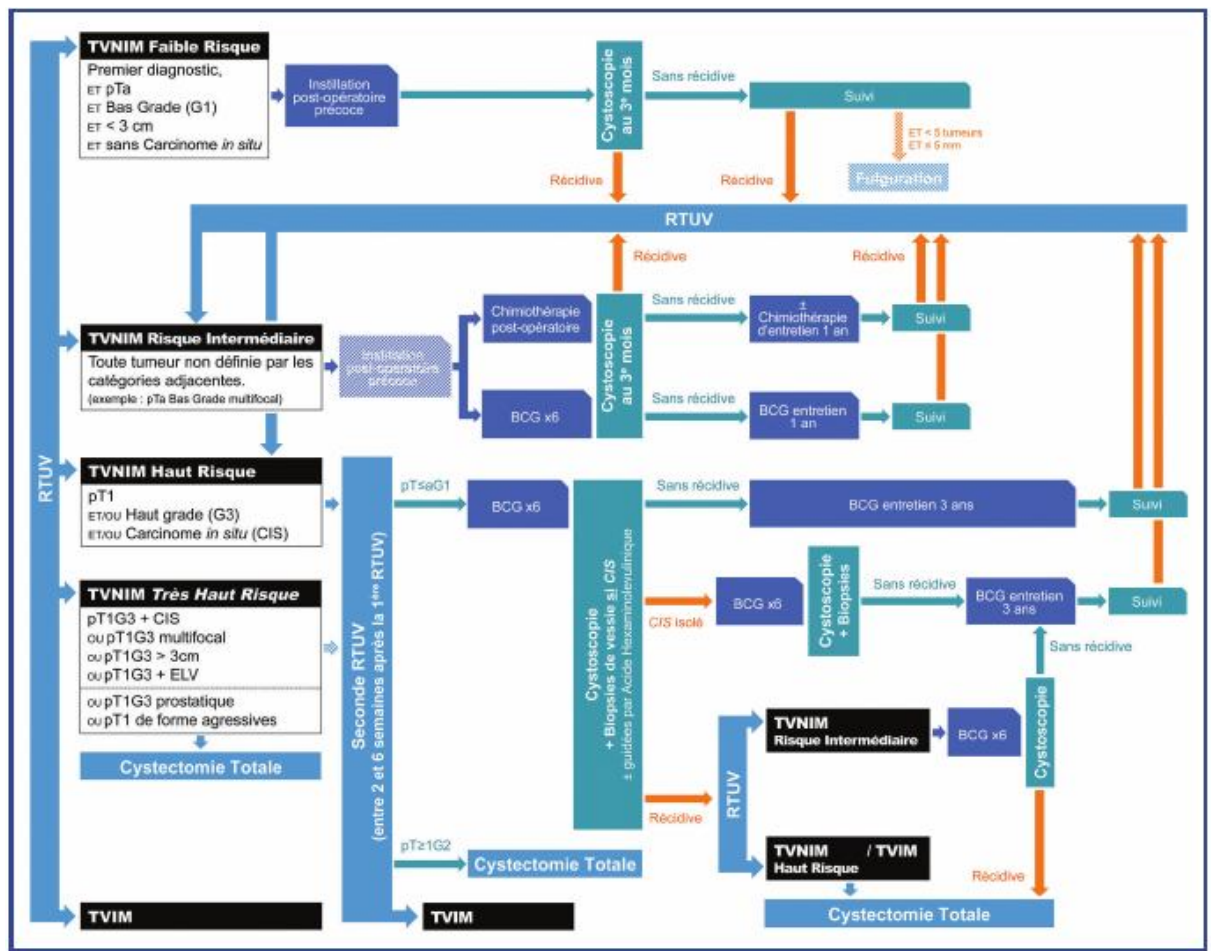


Figure 26 : Algorithme de prise en charge des TVNIM {135}.

4. Alternative thérapeutique endovesicale en cas de récurrence-progression ou échec de la BCG thérapie :

4.1. Définitions :

Les échecs du traitement par instillations de BCG recouvrent des situations cliniques différentes qui sont les suivantes :

- Progression tumorale :
- lorsqu'une TVNIM est détectée lors du suivi systématique.
- Tumeur réfractaire :

Lorsqu'une TVNIM de haut grade persiste lors de la première cystoscopie de suivi au 3e mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à un taux de progression tumorale de 60 à 80 %. {136}.

La présence de CIS associé est un facteur de pronostic indépendant : le taux de progression a été de 10 % à 1 an et 29 % à 5 ans pour les T1G3 sans CIS contre 29 % et 74 % respectivement en cas de CIS associé {137}.

Lorsque du CIS isolé est présent lors de la première cystoscopie de suivi au 3e mois ou de la seconde cystoscopie au 6e mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à une réponse complète dans 50 % des cas {138}.

Lorsqu'une TVNIM de haut grade est présente lors du suivi chez un patient recevant un traitement d'entretien par BCG.

Résistance au BCG : lorsqu'une récurrence de TVNIM à haut risque est diagnostiquée après la fin du traitement par BCG {139}.

Ces situations d'échec sont à distinguer des cas d'intolérance aux instillations.

4.2. Le suivi pour la détection des récurrences, de la progression tumorale ou de l'échec (Figure 27 – 28- 29) :

Les TVNIM présentent un risque important de récurrence et surtout de progression. Une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire est donc capitale afin d'éviter un retard de diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire.

De nombreuses méthodes de surveillance peuvent être utilisées, mais elles doivent être adaptées au potentiel évolutif de chaque tumeur. Cette surveillance peut être allégée si la tumeur a un faible potentiel évolutif. Par contre elle doit être très étroite, régulière et relativement contraignante si la tumeur a un haut potentiel évolutif [140].

4.2.1. La cystoscopie :

Elle reste la méthode de référence de la surveillance des TVNIM, même si elle présente un certain nombre d'aspects négatifs :

- Examen invasif pour le patient ;
- Ne renseigne pas sur le haut appareil ;
- Ne met en évidence que les tumeurs macroscopiquement visibles.

4.2.2. La cytologie urinaire :

La cytologie urinaire est une excellente méthode de surveillance. Elle peut permettre de déceler une récurrence tumorale entre deux cystoscopies, et peut mettre en évidence un CIS ou une tumeur de haut grade non visible endoscopiquement. Elle peut donc être associée à la cystoscopie et utilisée régulièrement entre deux endoscopies vésicales.

Cependant, la cytologie urinaire possède une faible valeur prédictive négative en particulier en présence d'une tumeur de bas grade, et elle ne peut donc être utilisée seule. L'autre point faible est que la cytologie urinaire manque de reproductibilité, car son interprétation dépend beaucoup de l'expérience du cytologiste.

4.2.3. Les tests de biologie moléculaire :

Ils sont en cours de mise au point et d'évaluation, mais aucun de ces tests n'associe en routine une sensibilité et une spécificité proches de 100 %. Lorsque leur sensibilité est élevée, ils perdent en spécificité et inversement.

4.2.4.L'uro-scanner :

Selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), un uroscanner est souhaitable une fois tous les deux ans au minimum, ou en cas de cytologie urinaire positive inexpliquée ou en cas d'apparition d'une symptomatologie évocatrice d'une atteinte du haut appareil {141-142}.

4.2.5.L'échographie vésicale sus pubienne :

Elle a été proposée comme méthode de surveillance des TVNIM. Elle peut être associée à la cytologie urinaire, mais elle ne permettra pas de déceler les récidives de petite taille et planes ou situées sur le dôme de la vessie.

Cependant, actuellement, ni l'imagerie ni les nombreux marqueurs urinaires qui ont été décrits n'ont montré leur capacité à remplacer la cystoscopie sur le plan des performances diagnostiques. Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostique

très important tant pour la récurrence tumorale que pour le risque de progression musculaire. Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale.

La constatation d'une récurrence conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTUV. La constatation d'une progression conduit généralement à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie.

Risque faible	• Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 5 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)
Risque intermédiaire	• Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique) • Cytologie urinaire : recommandée couplée à la cystoscopie (à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans) • Uro TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil
Risque élevé	• Cystoscopie : à 3, 6, 9, 12 mois puis tous les 6 mois la 2^e année puis annuelle à vie • Cytologie urinaire : obligatoire couplée à la cystoscopie • Uro TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

Figure 27: Les modalités de suivi des TVNIM {5}.

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	• 3^e et 12^e mois puis • annuelle pendant 5 ans	Non	
Risque intermédiaire	• 3^e et 6^e mois puis • tous les 6 mois pendant 2 ans puis • annuelle pendant au moins 10 ans	Oui	Non systématique*
Risque élevé	• 3^e et 6^e mois puis • tous les 3 mois pendant 2 ans puis • tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis • tous les ans à vie	Oui	

Figure 28 : Modalités de suivi selon les recommandations en onco urologie 2018 {135}

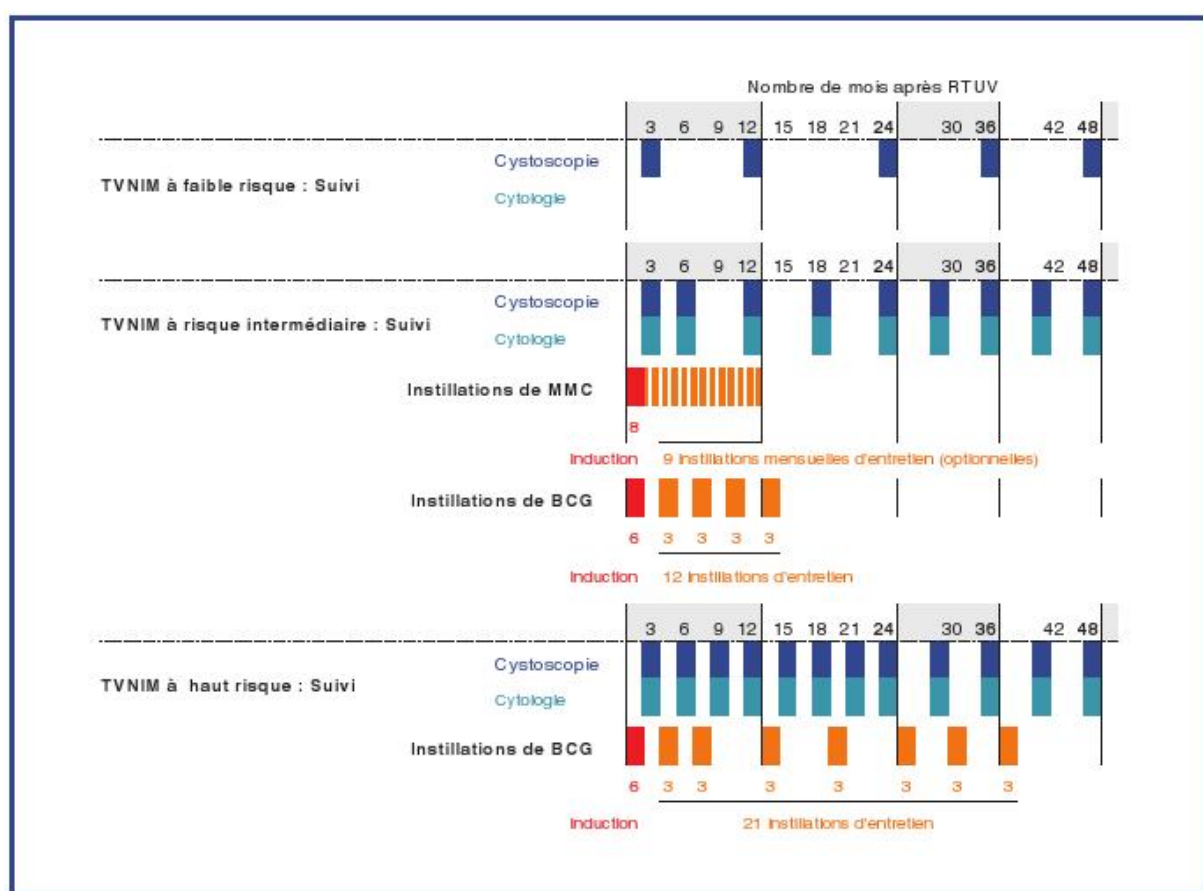


Figure 29: Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque {135}.

4.3 .Alternatives thérapeutiques endovesicale en cas de récurrence-progression ou d'échec après BCG thérapie :

Les résultats de la littérature sont discordants sur la conduite à tenir en cas de récurrence, les populations de patients étudiées étant en effet hétérogènes sur le plan de la définition de la récurrence tumorale et d'échec du BCG. Il n'existe pas d'étude comparant ces traitements versus traitement de référence.

4.3.1 Traitement chirurgical : cystectomie radicale :

Selon les dernières recommandations du CCAFU, il s'agit du traitement de référence en cas de récurrence de haut grade d'une TVNIM traitée par BCG thérapie. D'autre part, les patients ayant bénéficié d'une cystectomie précoce dans les deux ans après BCG présentent une meilleure survie spécifique en comparaison avec ceux dont le traitement chirurgical a été retardé

Toutefois il ne faut pas méconnaître la morbidité de la chirurgie, avec des taux variant de 30 à 70% et une mortalité entre 0,3 et 5,7% {143}.

4.3.2. Nouvelle série d'instillations endovesicale de BCG :

Elle peut être proposée chez les patients inéligibles à la chirurgie ou refusant ce traitement, ou bien en cas de récurrence de bas grade. En cas de récurrence après traitement d'induction, le taux de réponse à une deuxième série de BCG varie de 43 à 63%. Il n'y a par contre pas d'intérêt à réaliser un troisième traitement d'induction, devant la fréquence des effets indésirables {144}.

En 2016, le laboratoire Sanofi a annoncé la fin de la production de l'Immucyst© dans le courant de l'année 2017. Devant cette pénurie de BCG à venir, se pose donc une nécessaire réflexion vers d'autres alternatives thérapeutiques.

- Récidive d'une TVNIM initialement classée haut risque :
- Principes techniques
- Utilisation de la luminofluorescence

La luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions planes de CIS lorsque la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire. Elle permet de détecter 26,7 % de lésions supplémentaires en comparaison avec la lumière blanche seule et d'améliorer la survie sans récurrence. En revanche, la luminofluorescence n'a pas amélioré

- la détection des lésions papillaires de haut risque et n'a pas réduit leur risque de récurrence .
- IPOP de MMC
- Elle n'est pas recommandée lors de la RTUV des récurrences de
- TVNIM initialement de haut risque .
- Traitement adjuvant à la résection

Le traitement d'une récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque et traitée par BCG-thérapie adjuvante doit être distingué en fonction de sa précocité et du grade histologique de la récurrence{135}.

Récidive précoce (≤ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade :

Une récidive de bas grade n'est pas considérée comme un échec du BCG. Une étude rétrospective a montré que les récidives de bas grade à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avaient un risque faible de progression. Ainsi un traitement conservateur peut être envisagé par un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou de chimiothérapie{135}.

Récidive précoce (≤ 12 premiers mois après RTUV) :

Sous la forme d'une TVNIM de haut grade Selon la même étude rétrospective, la récidive de lésions de haut grade (pTa, pT1) à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avait un risque de récidive et de progression à 1 an de 62 % et 17 %. Bien que ces données soient rapportées en l'absence de traitement d'entretien de BCG et/ou de deuxième cycle d'induction, le traitement conservateur n'est pas recommandé dans les récidives précoces de haut grade.

Dans ces situations, la cystectomie totale permet une survie à 5 ans comprise entre 80 % et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant 3 mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important. Les traitements conservateurs par instillations endovésicales sont considérés comme des alternatives possibles en cas de refus ou d'inéligibilité à la chirurgie radicale mais avec des résultats oncologiques inférieurs {135}.

Récidive tardive (> 12 premiers mois après RTUV) :

sous la forme d'une TVNIM de bas grade une récidive de bas grade tardive n'est pas considérée comme un échec du BCG. Un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou chimiothérapie peut être envisagé .

Récidive tardive (> 12 premiers mois après RTUV) :

sous la forme d'une TVNIM de haut grade Lors du premier épisode de récidive, une alternative conservatrice (instillations endovésicales de BCG) peut être proposée à condition que la RTUV de *second look* ne retrouve pas de tumeur ou uniquement des lésions de bas grade . La cystectomie totale doit être proposée aux patients lors d'une récidive de haut grade tardive {135}.

4.3.3. Chimiothérapie intra vésicale :

Plusieurs options thérapeutiques existent.

La Valrubicine est le seul traitement approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en cas de récidive sous forme de CIS. Après un traitement hebdomadaire pendant six semaines chez 100 patients, la survie était de 30% à 6 mois et de 16% à un an, avec une médiane de progression à 18 mois {145}.

La Gemcitabine est un anti métabolite du cycle cellulaire, dont l'efficacité en cas d'échec du BCG a été démontré par Skinner et al sur 47 patients, retrouvant une survie sans récidive à 1 an de 28%, associée à une bonne tolérance {146}.

Le Docetaxel est un anti mitotique pouvant être utilisé en cas d'échec de BCG. Le taux de survie sans récidive était de 40% à 1 an.

Actuellement, des combinaisons de chimiothérapie (ex : Gemcitabine+Docetaxel) sont en cours d'étude.

4.3.4. Interféron alpha :

En combinaison avec le BCG en cas d'échec de ce dernier, l'association thérapeutique interféron alpha (cytokine sécrétée par les cellules immunitaires et tumorales) et BCG obtenait une survie sans récurrence à 1 an de 38,6% chez 44 patients {161}, alors que l'association des deux n'avait pas montré d'avantages chez les patients BCG naïfs. En effet, l'interféron alpha potentialise la réponse Th1. Cette association thérapeutique pourrait être réalisée chez les patients refusant le traitement chirurgical.

4.3.5. MCNA (Mycobacterium phlei cell wall-nucleid acid complex) :

Il s'agit d'un immuno-modulateur et agent anti néoplasique en cours d'évaluation. Morales et al l'ont récemment étudié chez 129 patients en échec de BCG thérapie, avec une survie sans maladie de 25% à 1 an, une bonne tolérance et peu d'effets indésirables {148}.

4.3.6. La Thermochimiothérapie :

Repose sur le principe de l'hyperthermie potentialisant l'effet de la chimiothérapie avec une tolérance satisfaisante. L'objectif est de maintenir la chimiothérapie à une température de 40-44°C pendant la durée de l'instillation. En comparant une thermochimiothérapie à la Mitomycine C versus BCG, la survie sans récurrence à 2 ans était de 78,1% vs 64,8% dans le groupe BCG . Ce traitement pourrait être proposé pour les TVNIM à haut risque en absence de disponibilité de BCG ou en cas d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est prévu on augmente la température de la paroi vésical a l'aide d'un générateur endovésical de micro-ondes (synergo) et l'hyperthermie de la mitomycine avant son instillation {149}.

4.3.7. Immunothérapie anti PD 1 et PD L1 :

Le récent développement des inhibiteurs de check point tels que les anticorps anti PD-1 et PDL1 semble être une avancée majeure dans l'élargissement de l'arsenal thérapeutique du carcinome urothéliale {150}.

4.3.8.Laser thérapie :

Le laser peut être utilisé dans la résection des tumeurs superficielles.

Cette méthode ne semble pas présenter d'avantages par rapport aux méthodes traditionnelles

En théorie, le recours au laser permet de détruire des tumeurs de petit volume mais il ne permet pas le recours à l'examen histopathologique.

Idéalement, on commence par une résection de la tumeur pour obtenir du matériel pour étude anatomopathologique, puis on terminera par l'utilisation du Laser.

4.3.9. L'électrocoagulation simple: {151}.

Cette méthode est rarement employée car elle ne s'applique qu'à des tumeurs de très petites dimensions, et n'apporte aucun renseignement histologique.

4.3.10. La thérapie photodynamique

L'objectif de la photothérapie dynamique est d'obtenir la mort des cellules tumorales grâce à leur sensibilisation photochimique.

Il est nécessaire de disposer de trois éléments pour obtenir une sensibilisation photochimique et la mort cellulaire : Un photosensibilisateur (les porphyrines, les naphthalocyanines, les purpurines, les chlorines et les bactériochlorines et la Photofrine), de la lumière et de l'oxygène.

La photothérapie dynamique est une technique dont la diffusion est encore restreinte en raison de la nécessité de disposer d'un matériel spécifique et de la fréquence des complications secondaires au traitement.

L'indication idéale semble être les TVNIM et surtout les CIS récidivants malgré les traitements locaux conventionnels. L'amélioration de l'efficacité de ce traitement et la diminution de ses effets secondaires devraient permettre une plus grande diffusion de la thérapie photodynamique {152}.



Matériels et Méthodes

Ce chapitre comporte le Plan suivant :

- I) Le type d' étude .
- II) Terrain et période d'étude.
- III) Population d'étude.
- IV) Déroulement de l'étude.
 - 1.Phase diagnostique.
 - 2.Phase thérapeutique.
 - 3.Phase évolutive.
- V) Analyse et recueil des données.
- VI) Fiche d'exploitation

I. LE TYPE D ÉTUDE :

Il s'agit d'une étude clinique rétrospective non randomisée dont l'objectif est de comparer les résultats oncologiques en matière de récurrences, progression, guérison et l'efficacité de l'instillation de la BCG thérapie (traitement d'induction+traitement d'entretien) avec les données de la littérature dans une population portant le diagnostic de carcinome urothélial PT1G3 après résection transurétrale de vessie.

Notre étude s'intéresse aux paramètres suivants :

- l'âge
- le sexe
- les facteurs de risque de l'OMS
- -Le siège de la tumeur à la cystoscopie
- -le carcinome in situ associé
- -la présence de TVE synchrone ou métachrone
- les résultats carcinologiques de la RTUV + BCG thérapie selon le protocole de Lamm
- le traitement qu'a reçu nos patients selon les résultats oncologiques
- la survie actuelle entre 5 à 15 ans

II. TERRAIN ET PÉRIODE D ÉTUDE :

Notre étude a été menée au sein du service d'urologie à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 10 ans, s'étalant de Mars 2003 à Mars 2013.

III. POPULATION D ÉTUDE :

Notre étude comporte 324 patients porteurs d' un carcinome urothélial de vessie PT1G3 traités et suivis au sein de notre service .

1) Critères d inclusion :

- Carcinome urothélial .
- Tumeurs de stade T1(selon la classification TNM 2010) et de grade G3 (selon la classification anatomopathologique).
- Dossiers exploitables .
- Patients qui ont reçus toutes les séances de BCG (traitement d'induction + entretien) selon le protocole de Lamm.
- Absence d' effets indésirables à la BCG thérapie .

2) Critères d exclusion :

- Toutes les tumeurs de vessie infiltrant ou non infiltrant le muscle except le PT1G3.
- Patients ayant reçu moins de séances par rapport au Protocole de Lamm (traitement d'induction + entretien).
- les patients dont le dossier médicale ne contient pas le résultats de l anatomopathologie sont exclus de l étude.

IV. LE DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :

- L'étude comporte 3 phases :
- Une phase diagnostique
- Une phase thérapeutique
- Une phase évolutive

1. La phase diagnostique :

Le but de cette étape est de confirmer le diagnostic de TVNIM et de poser l'indication de l'instillation endovesicale par BCG thérapie tout en recherchant les éventuelles contre indications.

Tous les patients ont bénéficié d'une enquête clinique, morphologique (Echographie pelvienne – rénale , uro scanner) , cystoscopie et les détails de la résection transurétrale d'un bilan biologique comportant une numération formule sanguine et un bilan d'hémostase ainsi que l'examen cytot bactériologique des urines (ECBU). La cytologie urinaire n'est pas toujours réalisé.

➤ Données démographiques :

- L'âge des patients : a été mentionné par tranches d'âge .
- Le sexe des patients : a été mentionné par des pourcentages .
- Données cliniques :
- Les antécédents :
- antécédents toxiques :
- le tabagisme ,
- exposition professionnelle

- Antécédents médicaux :
- sont recherchés les antécédents de :
 - Tumeur de vessie
 - Antécédent d'urétrite à répétition
 - Diabète
 - L'hypertension
 - L'association d'un ou plusieurs paramètres
- Antécédents chirurgicaux :
 - Urologiques
 - Non Urologiques
- Antécédents familiaux :
 - Antécédent similaire
 - Antécédent non similaire
- **Circonstances diagnostiques :**
 - Hématurie macroscopique
 - Signe d'irritation vésicale
 - La cystite hématurique
 - troubles de remplissage vésicale
 - Rétention aiguë d'urine
 - L'association de plusieurs paramètres

3. L'examen clinique :

Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen clinique et hémodynamique. Tous les patients étaient stables.

Le reste de l'examen clinique recherche une sensibilité hypogastrique , un contact lombaire , ainsi que les signes faisant évoquer une infiltration tumorale.

Le toucher rectale pour rechercher une éventuelle hypertrophie prostatique

4. Données paraclinique :

4.1. Le bilan biologique :

4.1.1 . Numération formule sanguine :

- Evaluer le retentissement de l'hématurie
- Poser l'indication d'une éventuelle transfusion

4.1.2.Bilan d'hémostase :

- Taux de prothrombine(TPA)+temps de cephaline activée (TCA)par rapport au témoin
- Eliminer un trouble d'hémostase responsable de l'hématurie

4.1.3.Dans le cadre du bilan préopératoire

Etude cytot bactériologique des urines : sera utile dans le cadre du bilan pré-cystoscopique et pré-thérapeutique , dans la recherche d'une infection urinaire et pour justifier un traitement antibiotique adapté a l'antibiogramme avant la cystoscopie et la BCG thérapie avec un ECBU de control après un éventuel traitement .

4.1.4. Ionogramme urinaire

- Taux d'urée ,taux de créatinine ,évaluer le retentissement sur la fonction rénal.

4.1.5.La cytologie urinaire

- est un examen non invasif mais peu sensible (il existe de nombreux faux négatifs)
- la cytologie urinaire n'a de valeur que positive ,en cas d'anomalie (cytologie tumorale atypique ou suspecte) il faut faire une cystoscopie
- a permis la surveillance
- le suivi
- consiste en le prélèvement d'un échantillon d'urines(en l'absence d'infection) a adresser au service d'anatomie et cytologie pathologiques
- permet l'analyse morphologique des cellules urothéliales desquamées dans l'urine
- les réponses sont codifiées(cytologie tumorale atypique, suspecte ,bénigne ,non significative)
- la cytologie était toujours anormale dans notre série

4.2. Le bilan radiologique :

Echographie abdomino pelvienne par voie sus pubienne

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdomino pelvienne qui a pu montrer :

- Le nombre de tumeurs
- La morphologie (végétante /papillaire)
- La base d'implantation(élargie /étroite)
- La localisation tumorale
- Le retentissement sur le haut appareil urinaire

4.3. Bilan endoscopique :cystoscopie diagnostique

La cystoscopie a été réalisée chez la totalité de nos patients. Elle a permis de visualiser la tumeur, de préciser son aspect macroscopique et son siège, sa base d'implantation et l'infiltration des méats urétéraux. Des résections biopsiques profondes emportant le muscle vésical ont été effectuées chez tous les patients (RTUV)

- elle a permis de localiser la tumeur (La paroi latérale , fond vésical , trigone vésical , le col de la vessie , localisation périméatique , papillomatose) .
- renseigner sur l'aspect macroscopique
- le nombre de tumeurs
- la taille tumorale en cm
- réaliser des biopsies

5. RTUV et Anatomopathologie :

La RTUV :

Elle a un intérêt triple: diagnostique, pronostique et thérapeutique. C'est la première résection tumorale qui va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure: surveillance, instillation endovesicale, re-résection ou traitement plus agressif

- réalisée chez tous nos patients après :
- une palpation bimanuelle
- un ECBU stérile et récent < 1 semaine ou après 48h d'antibiothérapie adaptée à l'infection urinaire
- une imagerie du haut appareil urinaire en cas de dilatation de l'uretère pelvien
- La schématisation des lésions
- la réalisation de la RTUV était soit par anesthésie générale ou rachianesthésie
- patients installés en bonne position (en position de la taille, les jambes relevées sur des jambières à appui plantaire)
- des optiques de 12° ou 30° ont été utilisés
- la RTUV se déroule en deux temps :
- Un temps d'exérèse par section de la tumeur tout en sachant qu'une bonne résection doit mettre à nu la graisse perivésicale.

- Un temps de coagulation de la base d'implantation de la tumeur et de ses bords qui devrait permettre de détruire d'éventuelles cellules tumorales et ainsi réduire le risque de tumeurs résiduelles

L'examen anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique des coupeaux de résection trans-urétrale (RTUV) a été réalisé afin de porter une identification complète de la tumeur : son type histologique, son stade et son grade.

Le type histologique

- carcinome urothélial

Le stade

- selon la classification TNM 2010

Le grade

- selon la classification OMS 2004

2. La phase thérapeutique :

Le protocole de BCG thérapie a démarré 3 semaines après la RTUV, le produit utilisé est le BCG culture. Une cystoscopie pré-thérapeutique est utilisée pour éliminer un résidu tumoral. L'administration du traitement se fait en hôpital du jour. Le protocole utilisé est de 6 séances hebdomadaires en induction puis un repos de 6 semaines suivi de 3 séances hebdomadaires en fin d'induction puis le schéma d'entretien qui contient une à trois instillations à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 30 mois puis à 36 mois.

La réalisation de la BCG thérapie est passe par les étapes suivantes :

1. L'information du patient :

Une information préalable aux instillations était délivrée en consultation par le médecin traitant. Elle précise l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des instillations. Elle précise le délai et le calendrier choisi pour le rythme, la fréquence et la durée de ces instillations.

Cette information avait permis au patient de recevoir le traitement en toute connaissance de cause (c'est-à-dire d'accepter ou de refuser cette proposition de recevoir des instillations endovesicales). Le patient doit être prévenu par son urologue qu'il faudra peut-être déroger au calendrier d'instillation initialement prévu et l'adapter continuellement en fonction des effets secondaires du traitement, dans l'unique but d'arriver au terme des instillations prévues afin d'éviter une perte de chance en terme de contrôle carcinologique.

Un bilan standard était demandé avant chaque instillation notamment l'étude cytot bactériologique des urines (ECBU) qui date d'au moins 5 jours et qui doit être sans anomalie.

2. L'installation du patient:

2.1. Plan de travail :

Les instillations étaient réalisées dans une salle de soins, porte et fenêtre fermé et propre.

Le matériel utilisé doit être stérile y compris des compresses, des seringues de 10cc, des gants, un pot de 400cc, une aiguille pompeuse, une sonde urinaire auto lubrifiée calibre 12, 50cc de sérum physiologique en ampoule et le produit de BCG utilisé.

Pour le médecin traitant : un masque et des lunettes de protection.

2.2.Préparation du produit :

Pour le BCG Culture®, la dose utilisée pour le traitement initiale est de 81 mg d' ImmuCyst®, diluée dans 100 cc de sérum salé , dans une zone stérile en respectant les techniques d'asepsie tout au long de la préparation.

On enlève le capuchon du flacon sans ôter son bouchon. On désinfecte le bouchon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.

On ajoute 2 à 3 ml de solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent dans le flacon en utilisant une seringue stérile et en piquant à travers le bouchon. Chaque flacon devra être retourné plusieurs fois puis remué doucement (ne pas agiter de manière vigoureuse). Il faut bien remettre en suspension toute la poudre avant de prélever le contenu.

A l'aide d'une seringue de 50 ml on récupère le contenu , puis, on complète le volume de la seringue à 50 ml en prélevant la solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent. La suspension doit être homogène et trouble.

La suspension doit être utilisée immédiatement ou dans les 4 h après reconstitution et ne doit pas être exposée à la lumière.

Il faut homogénéiser doucement la suspension au moment de l'administration.

3. La technique de réalisation:

Avant de débiter les instillations endovesicale, il faut systématiquement interroger et examiner le patient et notamment sur le plan urologique pour s'assurer de l'absence de symptômes et de signes contre-indiquant temporairement une instillation (exemple : orchite, prostatite, geste endovésical récent ...).

Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie. On a procédé au drainage de la vessie, puis on a instillé lentement la suspension, par gravité, après a on retiré la sonde.

Pour bien imprégner toute la paroi vésicale, le patient doit rester allongé pendant 2 heures, et se tourner sur le dos (30 min), sur le coté droit (30min), sur le coté gauche (30min) et sur le ventre (30min), il ne doit ni uriner ni boire pendant cette période.

L'instillation du BCG ne nécessite pas une hospitalisation, elle se fait à titre ambulatoire.

A la fin de la séance, le médecin explique au patient la conduite à tenir avant son retour et avant la prochaine instillation et lui délivre une ordonnance pour le prochain rendez-vous avec un bon d'examen pour l'ECBU.

Après la miction, on demande au patient de verser 2 tasses d'eau de Javel non dilué dans les toilettes, et le laisser pendant 15min avant de tirer la chasse pour désactiver le BCG.

Il faut conseiller au patient d'augmenter ses apports en eau (2 à 3 litres) deux heures après le traitement et pendant les 2 à 3 jours qui suivent.

Le patient doit se rendre au service en cas d'apparition d'effets secondaires.

3. La phase évolutive :

Sur une durée de suivi de 5 à 15 ans les effets secondaires on été notés ainsi que le traitement envisagé selon le cas. Une cystoscopie de contrôle selon le protocole de LAMM. Le résultat sera noté dans chaque étape ; en cas de récurrence ou de progression on notera les autres éventualités thérapeutiques qui seront justifiés

1. Cystoscopie de contrôle :

La cystoscopie est un outil fondamental pour le suivi des tumeurs de vessie, en particulier pour les TVNIM, elle constitue un moyen d'évaluation pronostic et de réponse thérapeutique sous BCG thérapie.

2. Cytologie de contrôle :

L'examen cytopathologique des urines est un examen complémentaire de la cystoscopie qui prend tout son intérêt pour la surveillance des patients au cours et après le traitement

Le traitement reçu pour les patients :

Une cystoprostectomie ou pelvectomie antérieure

Une chimiothérapie adjuvante à base de Cysplatine - Gemcitabine

V. ANALYSE ET RECUEIL DES DONNEES :

Le recueil des cas a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers, les registres des comptes rendus opératoires et les données contenues dans chaque dossier ont été consignés sur une fiche d'exploitation (fichier joint ci-dessous).

Les données ont été saisies sur Excel 2007.

L'analyse a été faite en intention d'améliorer l'indication du traitement . La randomisation était faite non à l'aveugle. Le critère principal de jugement était l'absence ou la présence de récurrence et de progression.

VI. LA FICHE D'EXPLOITATION :

Identité :

Nom et Prénom :

Sexe : M ☐ F ☐

Age :.....ans

Facteurs de risque : Tabagisme ☐ Industrie ☐ Absence de FDR ☐

La tumeur primitive :

Etude macroscopique de la tumeur :

Nombre : pas de tumeur ☐ tumeur unique ☐ tumeur multiple ☐

Siège : rétrotrigonal ☐ latéral ☐ trigonal ☐

dôme ☐ tumeur multifocal ☐

le carcinome in situ : associé ☐ non ☐

TVE synchrone ou métachrone : oui ☐ non ☐

Taille : < 3cm ☐ sup a 3cm ☐

Anatomopathologie :

Type histologique : Tm uroth ☐ Tm non uroth ☐

Stade : Ta ☐ T1 ☐ T2 ☐ Muscle non vu ☐

Grade :bas grade ☐ haut grade ☐

Délai de la première récurrence / progression :

Traitement :

RTUV seule : oui ☐ non ☐

BCG traitement d'induction seul : oui ☐ non ☐

BCG traitement d'induction+d'entretien : oui ☐ non ☐

La tumeur secondaire :

Nombre : pas de tumeur ☐ tumeur unique ☐ tumeur multiple ☐

Taille : en cm.

Le nouveau stade : Ta ☐ T1 ☐ T2 ☐ Muscle non vu Ta ☐

Le nouveau grade : bas grade ☐ haut grade ☐

L'envahissement ganglionnaire : oui ☐ non ☐

Traitement de la tumeur secondaire :

Une nouvelle instillation de BCG thérapie : oui ☐ non ☐

Cystectomie : oui ☐ non ☐



Résultats

On a réparti les résultats de notre étude selon le schéma suivant :

I.caractéristiques des patients et de la tumeur initial .

II.les résultats carcinologiques de la RTUV+BCG thérapie selon le protocole de Lamm

III. le suivi actuel entre 5 et 15 ans .

I.CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA TUMEUR INITIAL :

On a exploité les 5 paramètres suivant dans cette partie qui sont :

L'âge des patients selon les tranches d'âge.

Le sexe des patients.

Les facteurs de risque d' OMS.

Le siège de la tumeur à la cystoscopie .

Le CIS associé .

La présence de TVE synchrone ou métachrone .

1. Caractéristiques des patients

1.1. Le nombre des patients :

Au total , 324 patients ont été inclus dans cette étude .

1.2 Répartition selon l'âge :

De 40 ans à 50 ans : 82 cas / 324 . 25,31%

De 51 ans à 60 ans : 98 cas / 324 . 30,24%

De 61 ans à 70 ans : 83 cas / 324 . 25,61%

De 71 ans a 80 ans : 61 cas / 324 . 18,84 %

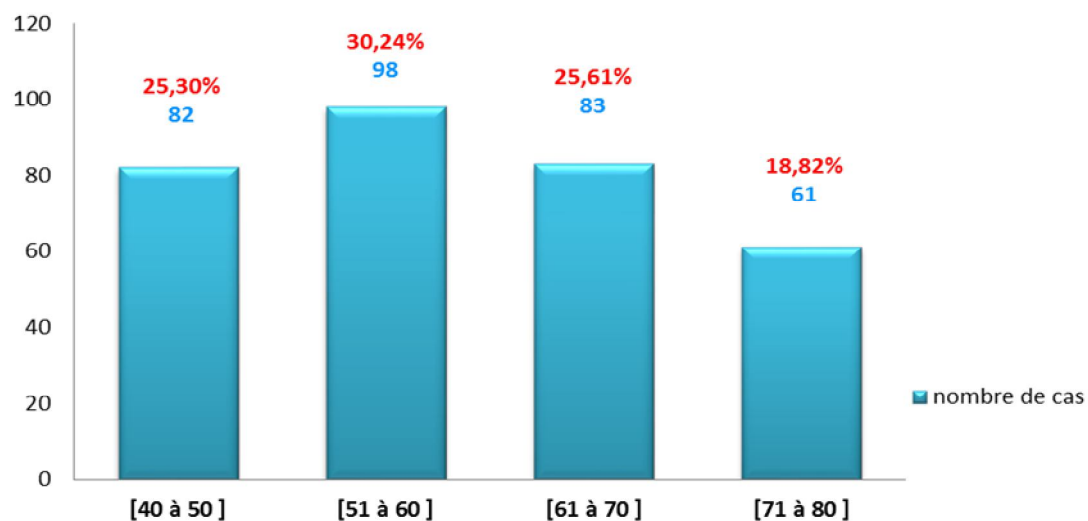


Figure 30 : Répartition des patients selon les tranches d'âges

1.3. La répartition selon le sexe :

- - Hommes : 279 cas / 324 86,11%
- - Femmes : 45 / 324 13,89% .

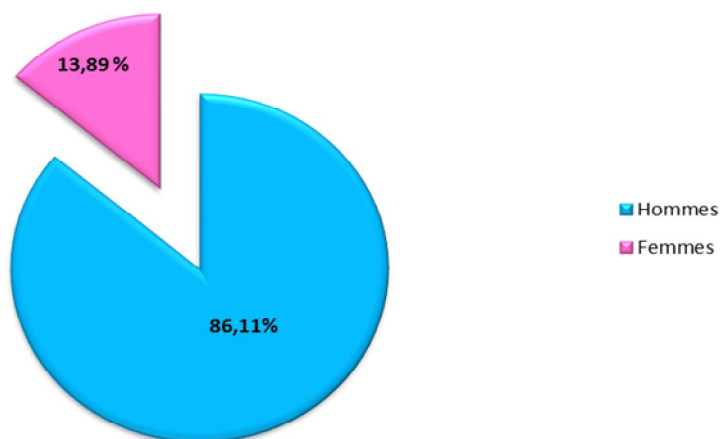


Figure 31 : Répartition des patients selon le sexe

1.4. La répartition en fonction des facteurs de risque de l'OMS :

Tabagisme sup à 10 paquets / année :

Industrie (caoutchouc , houille , peinture .. etc)

Absence de facteurs de risques

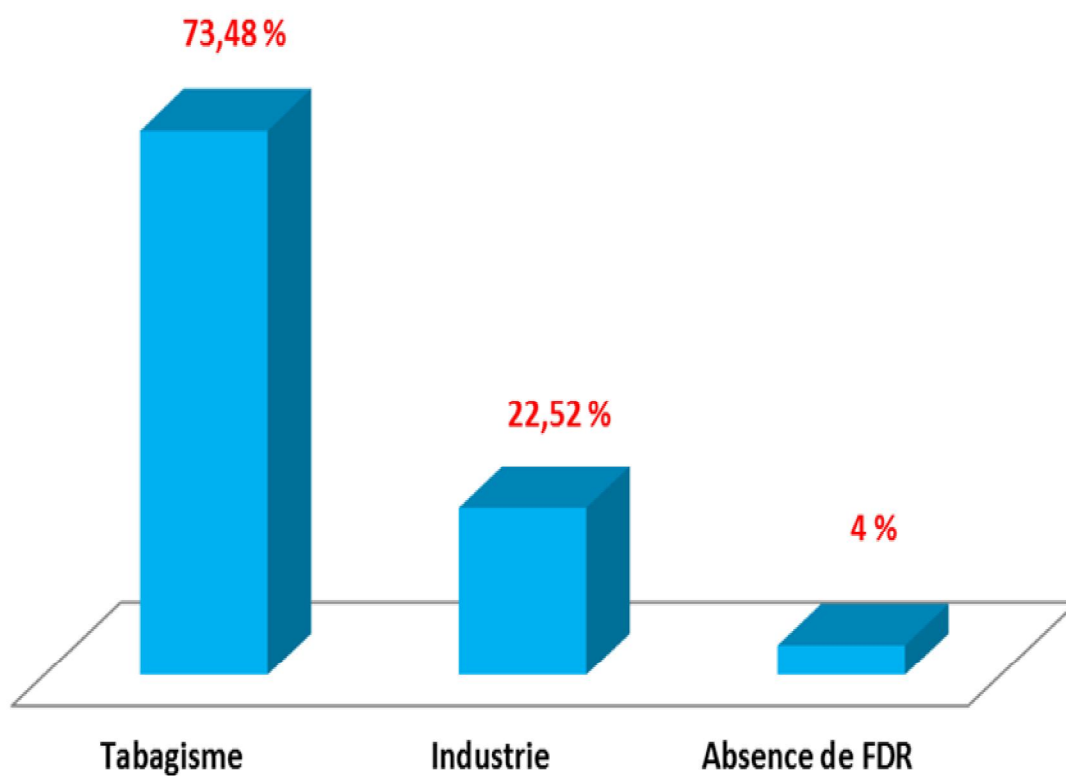


Figure 32 : Répartition des patients en fonction des facteurs de risque de l'OMS

2. Caractéristiques de la tumeur :

2.1. Le siège de la tumeur à la cystoscopie :

- Rétrotrigonal unifocal : 138 cas / 324 42,57%
- Dôme unifocal : 61 cas / 324 18,82%
- Tumeur multifocale : 50 cas / 324 15,43%
- latéral unifocal : 42 cas / 324 13%
- Trigone unifocal : 33 cas / 324 . 10,18%

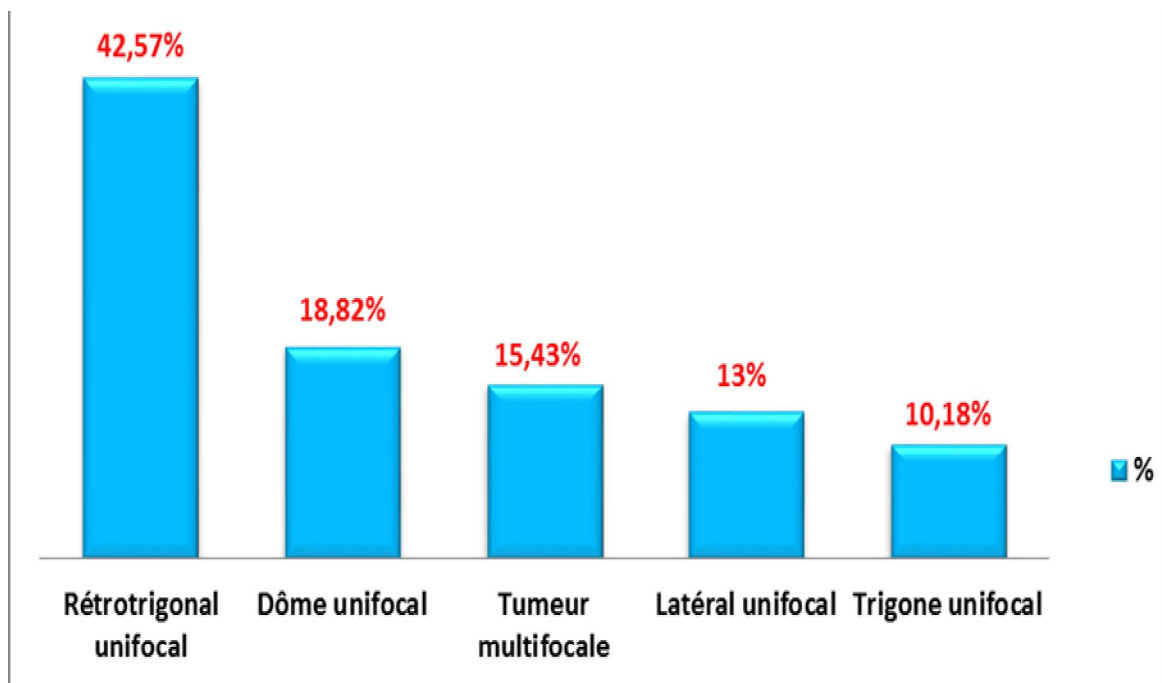


Figure 33 : Le siège de la tumeur à la cystoscopie

2.2. Le CIS associé :

-Présence de CIS : 85 cas /324 . 26,23%

-Absence de CIS : 259 cas / 324 . 73,77%

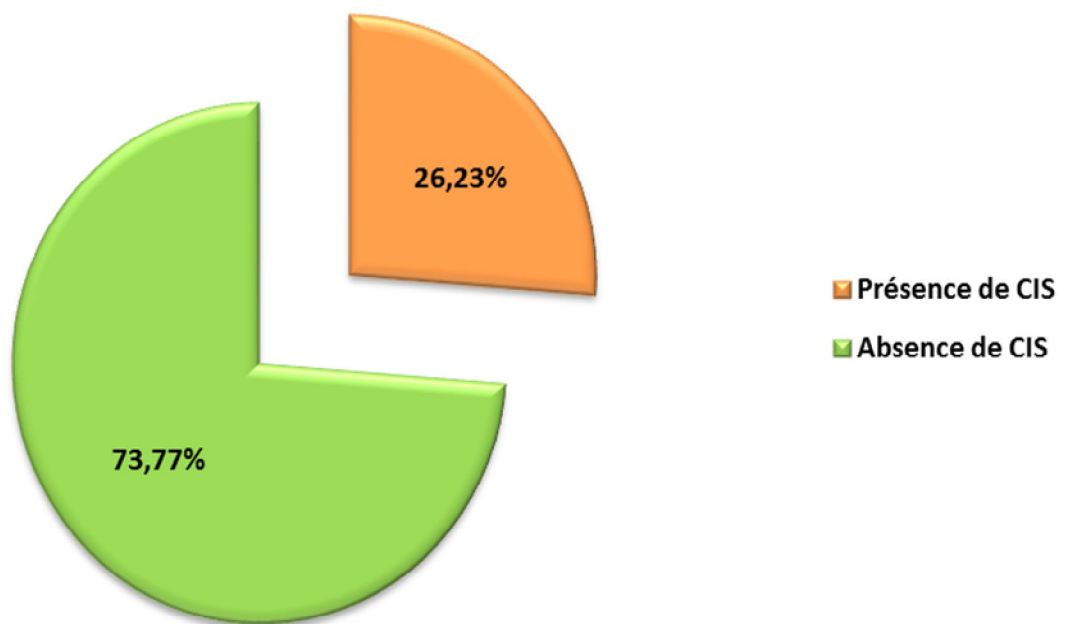


Figure 34 : Répartition des patients selon l'association du CIS

2.3. La présence de TVE synchrone ou métachrone au cours de l'évolution {5 à 15 ans de suivi }

Apparition de TVE : 37 cas / 324	11,42 %
Absence de TVE synchrone ou métachrone : 287 cas / 324	88,58%

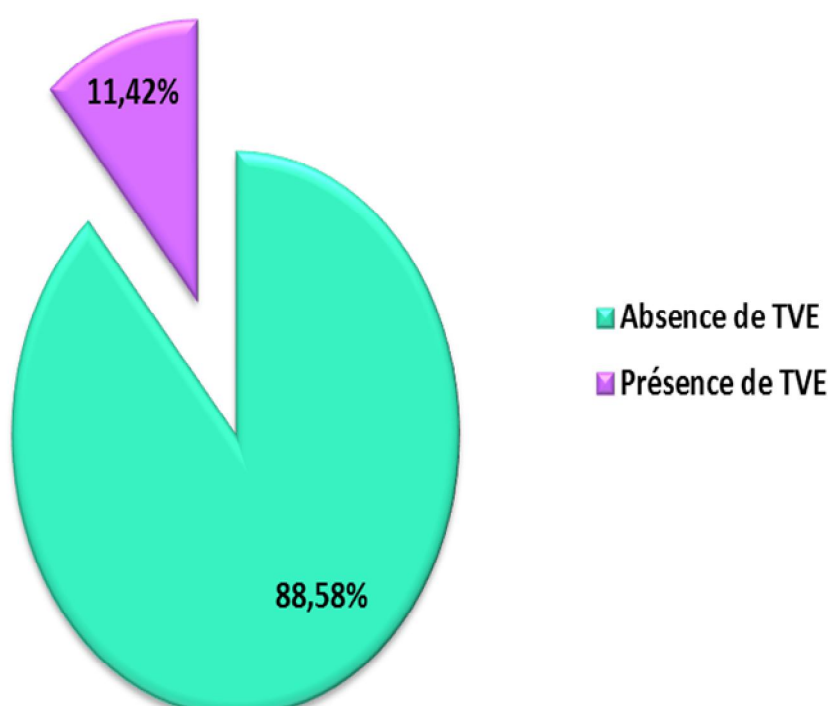


Figure 35 : Répartition des patients selon la présence de TVE synchrone ou métachrone au cours de l'évolution

II. LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES DE LA RTUV+BCG THERAPIE SELON LE PROTOCOLE DE LAMM.

Les résultats carcinologiques

L'histologie de la pièce de cystectomie

1. Les résultats carcinologiques :

Après notre traitement RTUV+BCG thérapie ont a les résultats répartis comme suit :

- La guérison : 176 cas / 324 54,32%
- La récurrence PTa Bas grade : 67 cas / 324 20,68%
- La récurrence $\geq$ PT1 haut grade : 81 cas / 324 25%

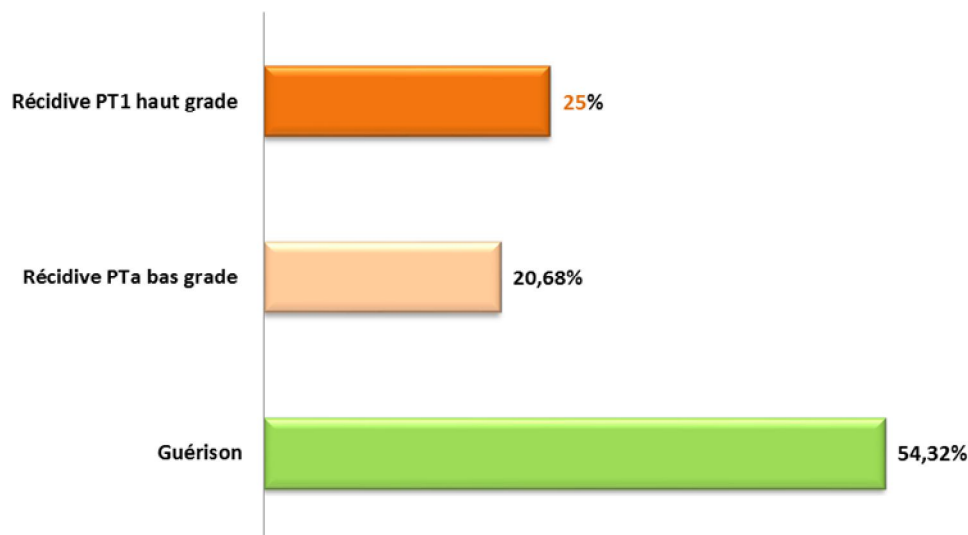


Figure 36: Répartition des résultats carcinologiques de la RTUV plus BCG thérapie selon le protocole de Lamm

La récurrence $\geq$ PT1 haut grade (81 cas / 324) ont tous eu une cystoprostatectomie ou pelvectomie antérieur (chez les femmes) :

2. Histologie de la pièce de cystectomie était :

PT1 grade III N 0 : 39 cas / 81 cystectomie	48,15%
PT1 grade III N 1 : 27 cas / 81 cystectomie	33,33%
PT2 grade III N 0 : 08 cas / 81 cystectomie	9,9 %
PT2 grade III N 1 : 07 cas / 81 cystectomie	8,62 %

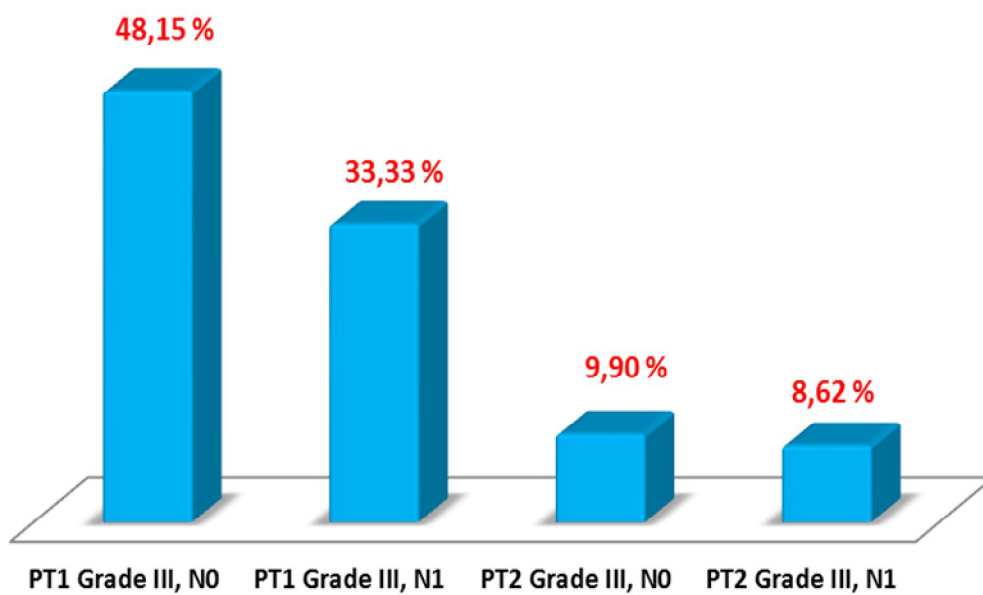


Figure 37 : Histologie de la pièce de cystectomie

Les 34 malades ayant eu une chimiothérapie adjuvante sont répartis comme suit :

Les 27 cas de PT1 grade III N1 : ont eu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine- gemcitabine.

Les 07 cas de PT1 grade III N1 : ont eu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine- gemcitabine.

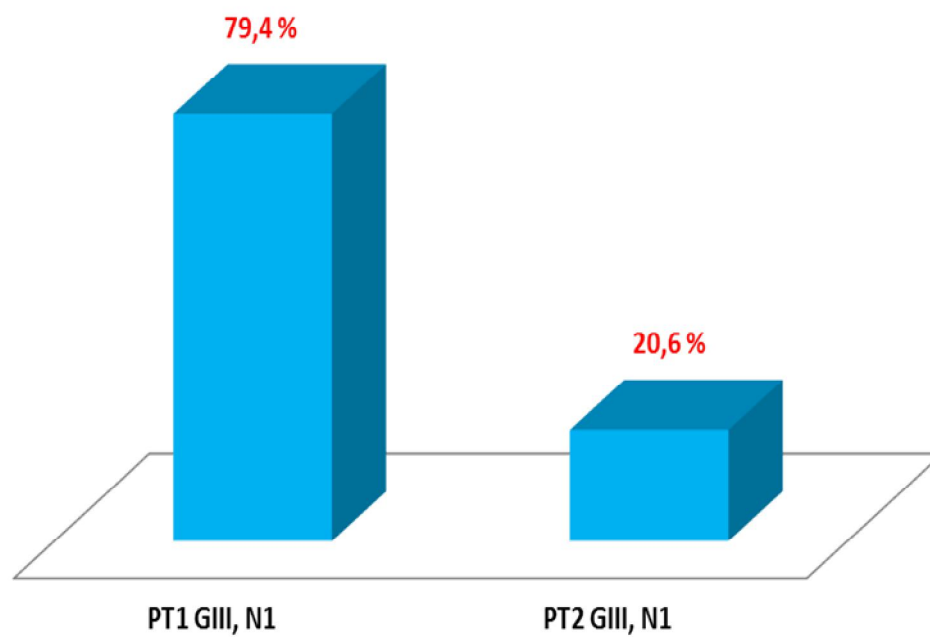


Figure 38 : les 34 cas ayant eu une chimiothérapie à base de Cisplatine-Gemcitabine répartis selon le grade et le stade des cystectomies

III .LA SURVIE ACTUELLE ENTRE (5 ET 15 ANS) :

1. Le groupe n'ayant pas eu de cystectomie :

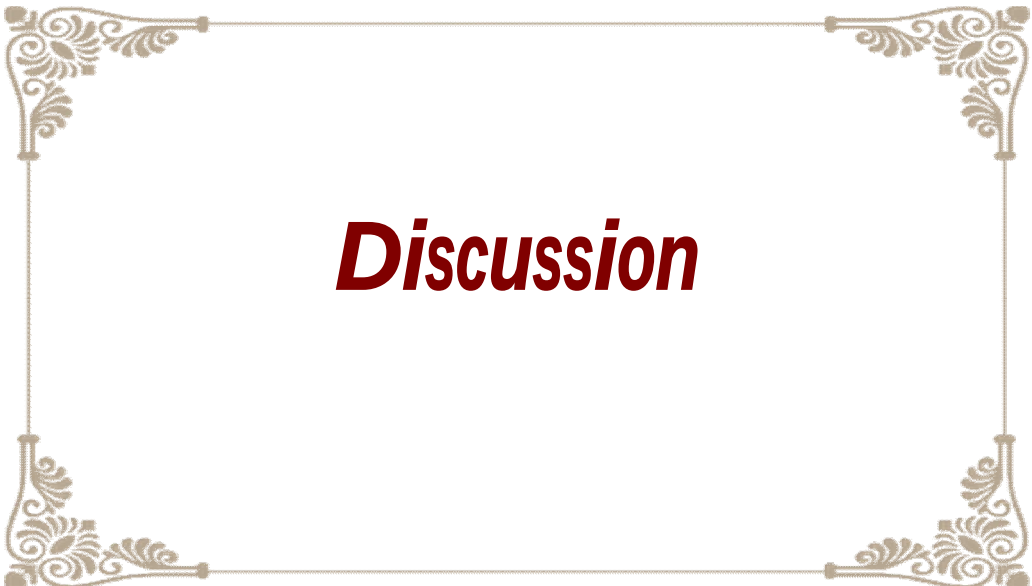
176 cas de guérison : survie a 100% sous BCG thérapie.

67 as de récurrence PTa bas grade : 100% de survie.

2.Le groupe ayant eu une cystectomie vu le caractère agressif de la tumeur malgré BCG (les échecs de la BCG thérapie =81 cas/324) :

Nous avons déploré 13 décès / 324 cas PT1 grade III initial.

2. La survie actuelle est de 311 cas / 324 qui est de 95,98%



Discussion

Lors du diagnostic initial, 75% des tumeurs sont des TVNIM nécessitant en complément à la RTUV, des instillations endovésicales par chimiothérapie ou par immunothérapie selon le risque de récurrence et de progression (Figure 39) { 167 }.

Selon les recommandations du CCAFU, les instillations de BCG pour les tumeurs de vessie à risque élevé de récurrence et de progression doivent bénéficier d'une seconde RTUV avec étude anatomopathologique (éliminant un stade plus élevé) suivie 4 à 6 semaines par des instillations endovésicales de BCG. Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien dont l'objectif est avant tout de prévenir la progression tumorale.

Selon le comité d'expert de l'EAU , les tumeurs à risque élevé nécessitent une BCG thérapie pendant 1 à 3 ans (induction puis 1 instillation par semaine pendant 3 semaines, à 3, 6, 12, 18, 24, 30, et 36 mois). Le bénéfice supplémentaire de la deuxième et troisième année d'entretien doit être pesé contre son coût supplémentaire et ses inconvénients { 153 }.

L'Association Américaine d'Urologie (AUA), recommande un traitement d'induction par BCG suivi d'un entretien de 3ans .

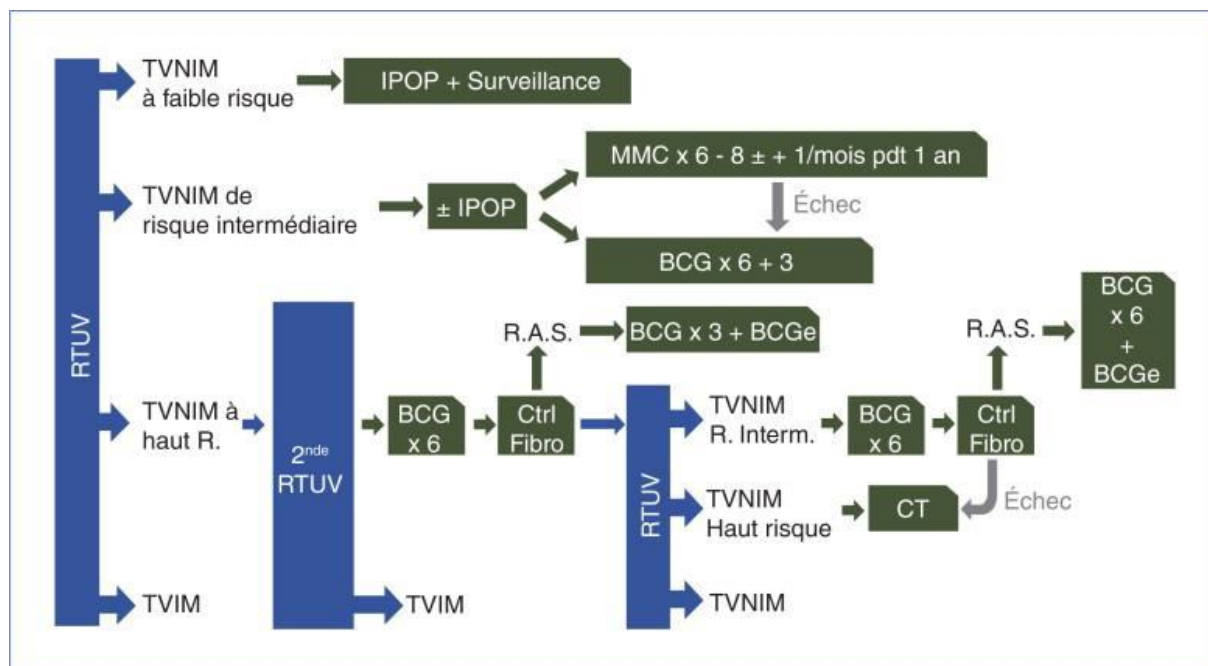


Figure 39 : Algorithme thérapeutique des TVNIM { 5 }

I. AVANT L'INSTILLATION DE LA BCG THÉRAPIE :

1. Epidémiologie :

le carcinome urothélial, qui présente > 90% des cas des tumeurs vésicales en Amérique, en France et en Italie, dans d'autres régions (Europe, Afrique, Asie) la fréquence du carcinome urothélial est plus basse, à partir des données du registre du 8ème volume « cancer incidence in five continents ». { 154}

1.1. L'âge de découverte :

L'âge moyen de découverte dans notre série est entre 51 et 70ans. Cette donnée concorde avec celle de la littérature puisque l'âge du diagnostic selon A.TYLER. { 155 }, P. RISCHMANN. { 156 } est entre 50 et 79 ans

Tableau X : Comparaison de l'Age de decouverte

Auteur	L'âge de decouverte
A.Tyler	50-75
R.Rischmann	50-79
Notre etude	51-70

1.2.Le sexe :

Les hommes sont plus touchés 86, 11 % soit 6,2 plus que les femmes Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries de la Littérature et selon J. W. F. Catto { 157 }, E. Compérat { 158 } et Rajal B. Shah { 159 } le sexe ratio varie entre 2.3 et 3 .

Tableau XI : Comparaison du sexe entre différentes séries

Auteur	J.W.F.Catto	E.Compérat	Rajal B Shah	Notre serie
Atteinte des hommes/femmes	2.3	2.8	3	6.3

1.3.Les facteurs de risque :

Les facteurs de risque qui ont été recherchés dans notre série : sont le tabac et l'industrie. Le tabac est considéré comme étant le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue de cancer de vessie. En effet, plus que la moitié (73,48%) de nos patients étaient des fumeurs.

Cette fréquence a été rapportée par différentes séries de la littérature et selon DI MENZA.{ 161 }, J .Branchereau { 160 } ce pourcentage peut atteindre jusqu'à 80% des cas.

L'augmentation du risque relatif des tumeurs de vessie chez les fumeurs est liée d'une part au nombre de cigarettes fumées par jour et d'autre part à la durée de consommation, le cancer survient avec un risque accru à partir de 20 ans de tabagisme {162}

ce qui peut être expliqué la fréquence d'atteinte après l'âge de 40 ans dans notre série.

Tableau XII : Comparaison entre les Facteurs de risque entre differente série :

Auteur	Nombre de malades	Nombr de patients tabagiques	pourcentage
DI Menza	701	560	80%
J.Branchereau	108	87	81%
Notre serie	88	54	61.36%

Autres facteurs de risque : les études épidémiologiques ont noté une association entre l'exposition professionnelle aux amines aromatiques (naphtylamine, 4-amino-biphényle (ABP), et benzidine, connues dans la teinture, le textile et l'industrie du pneu et du caoutchouc) et de développement des tumeurs urothéliales (5 à 10 %) { 163 }.

Dans notre série l'exposition professionnelle est de 22,52%.

2. Etude clinique :

2.1. Les circonstances de découverte :

Le signe d'appel le plus fréquemment mentionné dans la littérature et selon J.Branchereau { 175 } est l'hématurie dans 75% des cas.

Tableau XIII : Comparaison entre differentes Circonstances de découverte :

Auteur	J.Branchereau	B.Muller	W.J.Chen ;et Al	Notre série
Hématurie%	75	57.5	69.23	93.2

Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20 % des tumeurs urothéliales vésicales. Avec un ECBU qui trouve des urines stériles { 164 }.

2.2. Examen clinique :

L'examen clinique est souvent pauvre dans le cadre des tumeurs peu avancé.

Il est possible de trouver une masse vésicale lors de palpation abdominale vessie vide ou de sentir une infiltration des tissus contigus à la vessie au toucher pelvien dans le cadre des tumeurs avancées, lorsqu'elles deviennent perceptibles à l'examen clinique les tumeurs vésicales sont souvent déjà au-delà des ressources thérapeutiques curatives { 164 }.

3. Examens paracliniques :

3.1. La biologie :

La cytologie urinaire est actuellement un examen de routine, car il permet de détecter les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité. Son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise. Une cytologie urinaire positif peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire, la technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques spécifiques intéressantes dans les cas difficiles.

La cytologie demeure, avec la cystoscopie, un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM notamment de haut grade.

Dans notre étude la cytologie urinaire a but diagnostic

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) : doit être fait en premier lieu, avant toute autre investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans l'étude AMRO { 165 }, le taux d'infection urinaire était de 15.6%, une étude réalisé à Burkina Faso à propos de 71 cas, l'ECBU était positif dans 26.2% des cas { 166 }. Ce pourcentage est plus important que celui de notre série 7 % .

La numération de la formule sanguine et la fonction rénale : permettent d'évaluer le retentissement.

En ce qui concerne l'anémie, a été retrouvée chez 16 patients soit 31.3% dans l'étude AMRO et chez 67 patients dans notre étude soit 20.8%.

Fournier dans sa série de 60 patients rapporte une insuffisance rénale chez 3 patients soit 7.4% des cas. {5} Ennis dans une étude portant sur 85 cas a retrouvé le même pourcentage que Fournier. { 167 }.

Dans notre étude, une insuffisance rénale a été retrouvée chez 48 patients soit 14.8% .

3.2. L'imagerie :

L'échographie vésico – pelvienne :C'est l'examen de première intention devant une manifestation clinique évocatrice. Elle doit être effectuée sur une vessie pleine, La tumeur vésicale se présente habituellement à l'échographie comme une masse saillante dans la lumière vésicale, à base d'implantation sessile ou pédiculée. Elle est d'échogénicité moyenne, souvent homogène, son contour interne peut parfois être rehaussé par un halo hyperéchogène traduisant la présence d'une hématurie { 167 }.

L'échographie endo-cavitaire est un complément de l'échographie sus pubienne pour l'étude du trigone, du bas-fond vésical et de ses rapports avec les vésicules séminales et la prostate. {168-169 }.

L'apport de l'échographie est limité pour les tumeurs planes peu saillantes et pour les lésions papillaires inférieures à 5mm {170-171-172}.

Ses autres limites sont la vessie insuffisamment remplie, l'obésité, et la superposition des gaz intestinaux.

La majorité des auteurs des derniers rapports sur les tumeurs de vessie concluent cependant à une sensibilité insuffisante de l'examen, ce qui ne permet pas de recommander l'échographie, utilisée isolément, pour le diagnostic des tumeurs de vessie. {172}

L'échographie sus pubienne, permet également une description du nombre de tumeurs, qui est admis par tous les auteurs comme facteur pronostique et prédictif de l'évolution des tumeurs .

J. Palou { 173 } et al. ont trouvé que 51% des cas ont des lésions multiples, ainsi que IMRAN a trouvé des lésions multifocales chez 56% patients.

Dans notre série, , la multifocalité est notée dans 15, 43 % .

L'échographie permet également de rechercher un éventuel retentissement au niveau des orifices urétéraux et de la voie excrétrice. Benchakroun et al. ont trouvé une urétéro-hydronéphrose chez 21% des cas, ce qui est supérieur à notre série.

L'examen tomodensitométrique a été réalisé chez tous nos patients (soit au primo diagnostic soit au cours du suivi) et a permis de détecter une tumeur des voies excrétrices dans 11,42% dans notre série .

3.3. L'endoscopie :

C'est l'examen clé du diagnostic. L'évaluation cystoscopique est un élément principal et indispensable au diagnostic de tout patient suspect de tumeur vésicale. Cet examen peut être réalisé en consultation sous anesthésie locale,

mais ne peut être fait qu'avec un ECBU stérile. La cystoscopie à lumière blanche est la technique utilisée dans notre formation .D'autres techniques peuvent être utilisées pour améliorer la détection des lésions tumorales :

Cystoscopie en fluorescence (apport de l'hexaminolévulinate Hexvix® et du diagnostic photodynamique) : { 174 }

La fluorescence est générée par l'interaction des photons de la lumière avec les électrons des molécules. Le principe du PDD repose sur l'utilisation d'une molécule exogène qui est métabolisée préférentiellement par les tissus à métabolisme élevé, particulièrement les tissus néoplasiques, et sur l'illumination secondaire de cette molécule par une source de lumière, permettant la localisation du tissu suspect. Les expériences initiales de cystoscopie en fluorescence en urologie ont utilisé la tétracycline (1957), puis plus récemment l'hypéricine et les porphyrines photo actives.

Ces porphyrines photo actives (PPA) sont des intermédiaires biochimiques de la synthèse intracellulaire de l'hème qui contournent transitoirement un rétrocontrôle biologique physiologique et s'accumulent ainsi (principalement sous forme de protoporphyrine IX) de manière sélective dans les cellules tumorales. En cas d'illumination en lumière bleue, les PPA émettent une fluorescence rouge permettant le diagnostic topographique des cellules à haut potentiel prolifératif. Le premier dérivé des porphyrines utilisé a été l'acide 5-aminolévulinique. Le développement de son ester, l'hexaminolévulinate (Hexvix®) (Figure 40) a permis une réduction significative du temps de contact entre l'agent fluorescent et le tissu vésical, tout en garantissant une fluorescence

3 à 4 fois plus importante et une sélectivité plus importante pour le tissu tumoral.

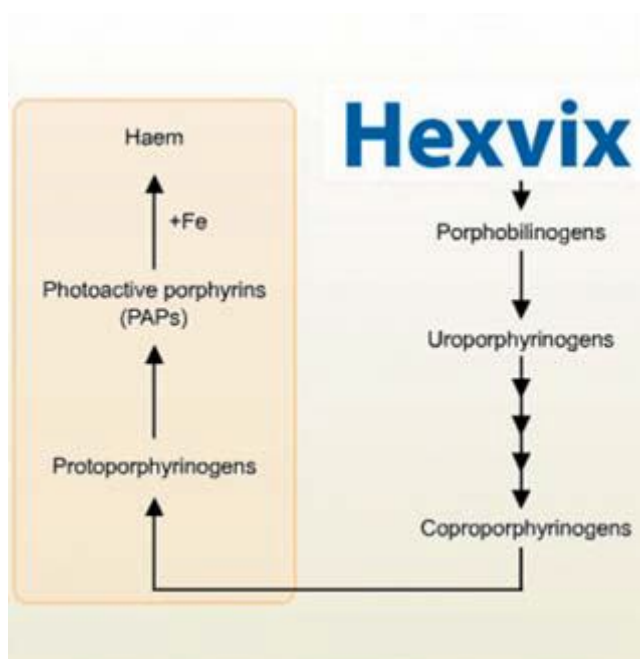


Figure 40 : métabolisme intracellulaire de l'hexaminolévulinate

Utilisation au bloc opératoire de l'hexaminolévulinate(Hexvix®) :

Produit : Seul l'hexaminolévulinate ou Hexvix® a actuellement l'AMM en France. L'hexaminolévulinate (Hexvix®) est fourni sous forme de poudre lyophilisée qui doit être dissoute dans 50 ml de solution tampon avant utilisation.

Son administration s'effectue par instillation, au moyen d'un sondage vésical. Le produit doit être gardé au moins une heure dans la vessie, afin que les porphyrines photo actives soient suffisamment accumulées.

Cystoscope : requiert l'utilisation d'optiques spécifiques comportant un filtre jaune. Ils sont généralement marqués d'un anneau coloré à proximité de l'oculaire.

Caméra : elle est spécifique, de haute sensibilité, comportant un mode « fluorescence ».

Ces composants sont spécifiques et différents des composants standards de la cystoscopie à la lumière blanche. Les appareils de fibroscopie souple standard de consultation ne permettent actuellement pas l'examen en lumière bleue (Figure 41).

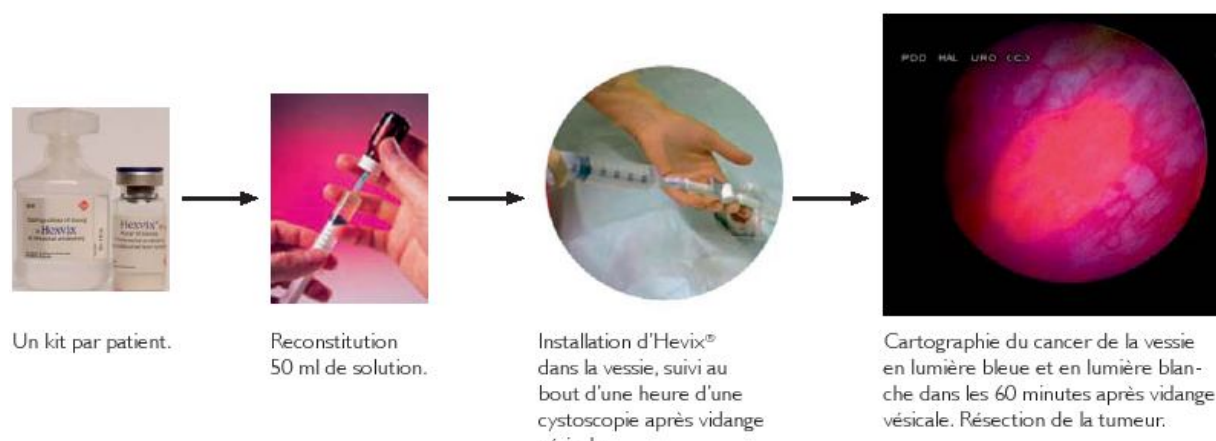


Figure 41: préparation des instillations endovésicale de l'hexvix

Examen de la vessie : Après une instillation réussie d'Hexvix ®, le col de la vessie apparaît rose rouge et les urines vertes en lumière bleue. La vessie doit être regardée le plus près possible en lumière bleue, et sous un angle de 90° afin d'éviter une fausse « impression » de fluorescence lorsqu'elle est observée de façon tangentielle.

Limites : L'utilisation répétée d'Hexvix® dans le cadre du suivi de patients porteurs d'un cancer de la vessie n'a pas été étudiée. Hexvix® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie,

par exemple après traitement par BCG (délai minimum de 2-3 mois après la fin des instillations) ou dans le cas d'une leucocyturie modérée à sévère. Il existe un risque accru de fausse fluorescence en cas de résection récente de tumeur de la vessie. Une inflammation diffuse de la vessie devra être exclue par cystoscopie avant administration du produit.

Contre-indications : Elles sont restreintes : femmes en âge de procréer, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du solvant, porphyrie.

Effets indésirables : Les principaux effets secondaires notés sont les spasmes vésicaux (3,8 % des patients), les douleurs vésicales (3,3 % des patients), la dysurie (2,7 % des patients) et l'hématurie, sans différence significative de fréquence comparativement à la cystoscopie standard.

Résultats des études cliniques : Détection des TV superficielles : Un grand nombre d'études cliniques, dont 3 études prospectives multicentriques et randomisées, ont montré la supériorité du PDD par cystoscopie en lumière bleue, comparée à la cystoscopie standard en lumière blanche pour la détection des TV n'infiltrant pas le muscle, pTa, pT1 ou CIS.

Tableau XIV : Résultats de sensibilité - Faux positifs entre différentes séries

Tableau I : Résultats en termes de sensibilité et taux de faux positifs de la cystoscopie en lumière bleue (PDD) et de la cystoscopie standard en lumière blanche.

	Nombre patients	Sensibilité lumière bleue/blanche	Faux positifs lumière bleue/blanche
Jichlinski et al [7]	52	96/73	
Schmidbauer et al [8]	211	97/58	13/10
Jocham et al [4]	146	95/68	37/26
Fradet et al [6]	196	92/68	39/31

La sensibilité du PDD est en moyenne de 93 % (82-97 %), pour seulement 73 % (62-84 %) en cystoscopie standard. L'amélioration de la détection concerne toutes les TV superficielles et est globalement de 30 % (sensibilité améliorée de 88 à 97 % (Figure 42-43-44)).

Le gain diagnostique est encore plus important pour la détection du CIS avec une sensibilité améliorée de 58 à 97 % . En particulier, 20 % des CIS sont uniquement détectés par PDD, car non visibles en lumière blanche. La valeur prédictive négative moyenne du PDD en lumière bleue est de 86 % .

La meilleure visibilité en lumière bleue des lésions à haut potentiel prolifératif permet également une meilleure quantification du nombre des lésions de CIS (intérêt pronostique) et sensibilise l'examen anatomo-pathologique, le pathologiste sera d'autant plus attentif que la lésion indiquée a été vue en lumière bleue.

Le PDD permet une meilleure détection des lésions atypiques (augmentation de la sensibilité de 20-46 %) et des hyperplasies planes. Ces lésions atypiques progressent en CIS dans 20 % des cas environ et sont associées à un plus grand risque de progression des TV en cas de lésions concomitantes. L'utilisation du PDD pourrait également être intéressante afin d'améliorer la connaissance des lésions planes non tumorales pour lesquelles le risque de transformation maligne est évoqué.

Qualité de la résection : Trois études ont rapporté un taux significativement plus faible de tumeurs persistantes à la résection de « second look » après une procédure initiale utilisant le PDD, comparée à une RTUV initiale en lumière blanche seule . 61,5 à 95,5 % des « second look » ne retrouvaient pas de TV après une RTUV initiale avec lumière bleue contre seulement 40,6 à 74,8 % après RTUV en lumière blanche seule. Dans le groupe des tumeurs classées à haut risque, le taux de TV lors du

« second look » était diminué de 41 à 12 % par l'utilisation de lumière bleue .

La lumière bleue « allume » les berges de la résection lorsqu'il persiste du tissu tumoral plan en périphérie du lit de la RTUV.



Figure 42 : détection des petites lésions papillaires

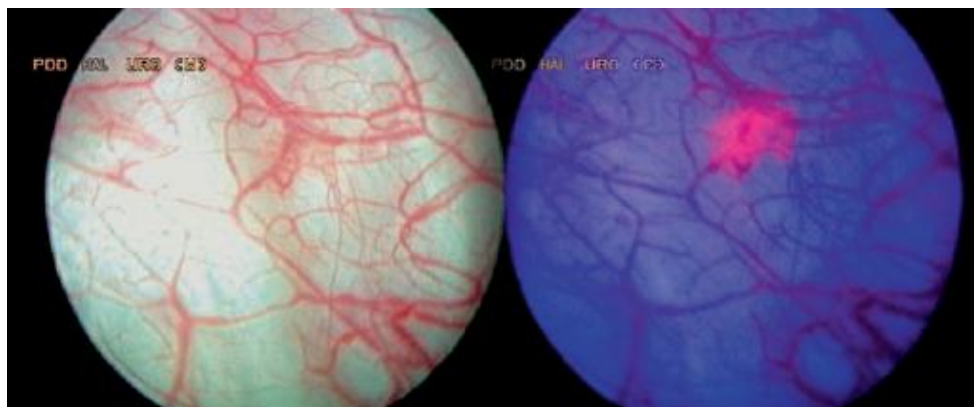


Figure 43 : détection des plages CIS en lumière bleue

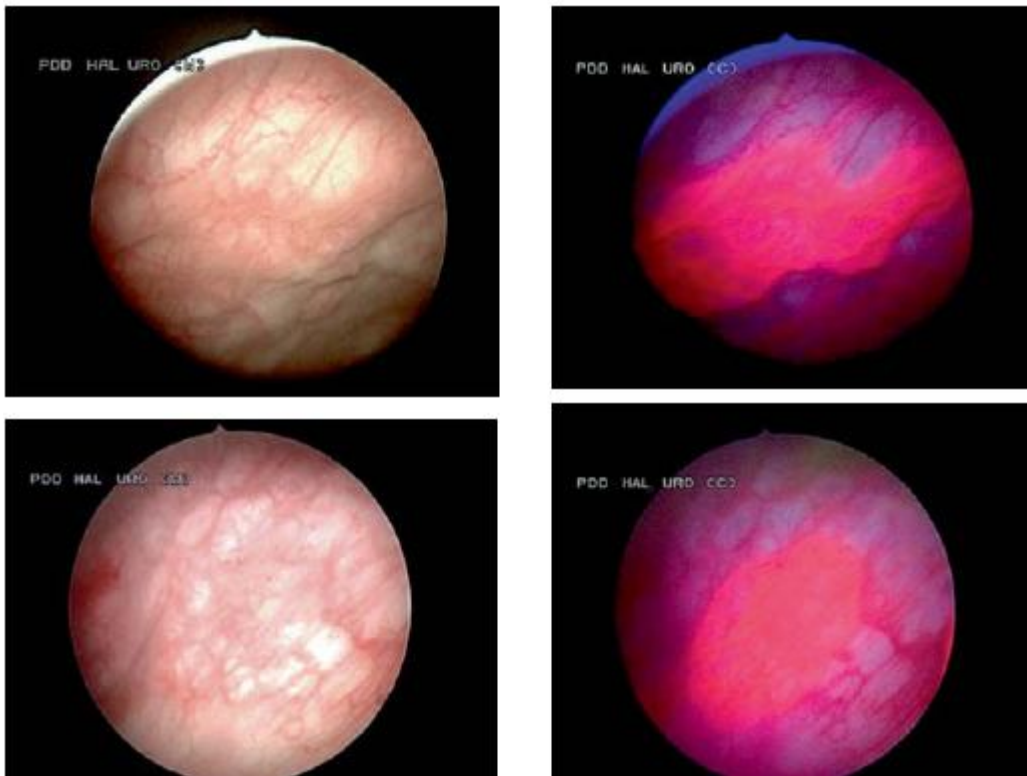


Figure 44 : détection des lésions planes en lumière bleue

Conséquences sur la modification de la procédure chirurgicale : Dans la série de Jocham et al, la procédure de RTUV (résections supplémentaires ou plus étendues) était modifiée chez 17 % des patients par l'utilisation de la lumière bleue . Impact sur le taux de récurrence, la progression et la survie spécifique.

Les résultats publiés rapportent une diminution significative du taux de récurrence des TV grâce à l'utilisation du PDD lors de la RTUV et ce, dans les 3 groupes à risque EAU. La survie sans récurrence tumorale est augmentée de 28-64 % à 40-88 % grâce au PDD. Des données jusqu'à 8 ans de suivi sont disponibles. Il n'a cependant pas été observé de différence sur la progression ou sur la durée avant cystectomie. Aucun bénéfice en terme de survie spécifique n'a été montré.

Limites :La limite principale du PDD est son manque de spécificité, variant de 35 à 66 %, et qui apparaît même plus faible que la cystoscopie standard dans plusieurs études. Le taux de faux positifs est en effet plus important en lumière bleue (environ 37 %) en cas de biopsies vésicales qu'en lumière blanche (entre 26 et 31 %) . Les faux positifs peuvent être dus à une inflammation ou à une thérapie intravésicale récente. D'autre part, l'observation de la muqueuse vésicale de façon tangentielle crée une impression de fausse fluorescence, particulièrement au col, au trigone et au niveau des diverticules vésicaux.

L'hexaminolévulinate ne pénétrant pas à plus d'1 mm de profondeur, la fluorescence ne peut pas orienter sur la profondeur de l'infiltration tumorale.

Des séries spécifiques sur RTUV de tumeurs initiales et RTUV de tumeurs récidivées font défaut dans la littérature actuelle, les études publiées rassemblant dans une même cohorte tumeurs initiales et récidivantes.

Bon usage de la fluorescence et organisation au sein de l'équipe soignante : {175} .

L'organisation logistique est fondamentale pour le respect des bonnes pratiques permettant d'optimiser l'apport de la fluorescence au quotidien.

À chaque étape, l'équipe médicale et paramédicale doit être impliquée. Pour l'instillation endovésicale initiale de l'agent photosensibilisant, l'infirmière vérifiera la date de péremption sur le flacon et respectera les règles de bonne pratique pour le sondage. Après vidange vésicale, une solution d'Hexvix® sera instillée dans la vessie après reconstitution (dilution du flacon de 85 mg de poudre lyophilisée d'Hexvix® dans 50 mL de solvant fourni dans chaque kit). Cette instillation se fait le plus souvent en salle d'hospitalisation, plus rarement

directement au bloc opératoire. L'infirmière rappellera au patient de garder le produit dans la vessie 1 heure sans aller uriner ; afin d'améliorer le contact avec la muqueuse vésicale et d'imprégner l'ensemble des parois vésicales, le patient pourra alterner régulièrement entre le décubitus ventral, latéral ou dorsal.

Les faux-négatifs : sont liés dans la majorité des cas à un vice de procédure lors de l'instillation initiale .

Au bloc opératoire, les délais doivent être respectés afin de permettre une évaluation optimale par rapport à l'horaire d'instillation. La réalisation d'une cystoscopie en lumière bleue nécessite l'utilisation d'un matériel endoscopique spécifique comprenant une optique avec filtre jaune, une caméra avec un mode fluorescence, un câble de lumière froide adapté (non autoclavable) et une source de lumière (LB xénon) capable de provoquer une excitation lumineuse bleue. Le matériel nécessaire doit être disponible, en vérifiant auparavant la bonne qualité de la vision au niveau de l'optique et la puissance du câble utilisé. La stérilisation après procédure se fera également de façon précautionneuse afin de ne pas détériorer le matériel et permettre une utilisation pérenne dans le temps.

Faux-positifs : Il s'agit donc d'un diagnostic photodynamique (PDD) et l'interprétation des résultats dépend de l'expérience du chirurgien. La vision tangentielle au niveau de l'urètre prostatique, du col vésical et du trigone peut être source d'une fluorescence modérée, non tumorale. C'est un faux-positif classique par sommation de la faible fluorescence de l'urothélium normal qui n'est pas discernable autrement .Certains faux-positifs peuvent être observés en cas d'inflammation, de RTUV récente ou de traitement endovésical par BCG dans les 3 mois précédant le geste .C'est l'accumulation de protoporphyrine IX

dans les tissus de granulation, notamment post-BCG, qui conduit à une fluorescence anormale, bien que non tumorale, en lumière bleue. Certains auteurs ont rapporté que, dès 6 semaines après la dernière instillation, le risque de faux-positifs commence à être compensé par le bénéfice lié à l'identification de lésion persistante. Avec l'expérience et l'amélioration de la qualité du matériel, le taux de faux-positifs en lumière fluorescente tend à rejoindre celui en lumière blanche .

Cependant, la détection de lésions planes non tumorales semblent en augmentation depuis l'utilisation de la lumière fluorescente et doit faire l'objet d'une réflexion spécifique pour définir leur rôle dans l'histoire naturelle de la tumorigenèse vésicale. Ainsi, les pathologistes sont confrontés à des lésions dont les caractéristiques morphologiques sont difficiles d'interprétation et pour lesquelles le consensus inter-observateurs n'est pas toujours établi :il s'agit des hyperplasies (notamment hyperplasies papillaires qui pourraient correspondre à des précurseurs des lésions papillaires non infiltrantes de la vessie) des atypies(notamment réactionnelles après radiothérapie ou chimiothérapie et jusqu'à 3 mois après une résection endoscopique de vessie), des lésions métaplasiques et dysplasiques.

Le rôle et l'implication de l'anatomopathologiste dans l'interprétation des résultats sont donc fondamentaux.

Données d'efficacité clinique : La plupart des études prospectives et méta-analyses dans la littérature soulignent les avantages de la cystoscopie en lumière bleue par rapport à la cystoscopie traditionnelle en lumière blanche en termes d'augmentation de détection et de réduction du taux de récidence . La méta-

analyse de Yuan et al. a inclus 11 études évaluant l'utilisation de HAL ou de 5-ALA, avec un taux de récurrence globale de 32,7 % pour le groupe ayant été opéré avec lumière bleue (versus 47,8 % en lumière blanche) ($p < 0,00001$). Le délai avant la première récurrence était également allongé de 1,7 mois en cas de résection initiale en lumière bleue ($p < 0,0001$). Il existait un impact en termes de survie sans récurrence à 1 an ($p < 0,00001$) mais sans impact significatif sur la survie sans progression à 1 an ($p = 0,39$). La méta-analyse de Burger et al. quant à elle, a porté sur 2212 patients inclus dans 9 études, avec une méthodologie plus robuste puis que ne considérant que les études ayant utilisé l'HAL. Le taux de détection était significativement meilleur en cas d'utilisation de la lumière bleue (95 % versus 86 %, $p < 0,001$). Ainsi, 22,6 % des patients pris en charge pour TVNIM avaient une ou plusieurs lésion(s) supplémentaire(s) détectée(s) en lumière bleue et non vue(s) en lumière blanche ($p < 0,001$), avec un odds ratio de 4,9 pour les tumeurs de stade Ta et de 2,3 pour les tumeurs de stade T1. Le bénéfice est encore plus marqué pour les lésions de Cis pour lesquelles le taux de détection était de 95 % en cystoscopie en lumière bleue versus 59 % en lumière blanche ($p < 0,001$). Le taux de récurrence globale était de 34,5 % (versus 45,4 %, $p < 0,006$), sans différence significative en termes de délai avant la première récurrence.

Même chez les patients à faible risque de récurrence, le bénéfice apporté par la lumière fluorescente était significatif, avec une réduction du risque de récurrence à 12 mois, de 34,7 % en lumière blanche à 17,9 % en lumière bleue ($p = 0,029$). Cet impact positif s'explique très logiquement. En effet, le manque d'exhaustivité dans l'évaluation en lumière blanche peut entraîner une sous-évaluation du groupe de risque de la TVNIM et conduire à une mauvaise

stratégie thérapeutique. Ainsi, une lésion considérée comme unifocale au diagnostic initial en raison d'une seule tumeur apparente en lumière blanche, et sans résection de second look effectuée si cette lésion est de bas grade sera classée à tort comme à faible risque de récurrence et progression selon les critères de l'EORTC, et ne bénéficiera pas d'instillations endovésicales complémentaires.

La surveillance cystoscopique pourra conclure à une récurrence précoce par détection d'un résidu tumoral lors du premier suivi cystoscopique. Dans une récente étude prospective multicentrique observationnelle espagnole, comparant la lumière bleue en complément de la lumière blanche versus lumière blanche seule, l'amélioration significative de la sensibilité de détection des lésions tumorales était confirmée pour tous types de tumeurs non infiltrantes, plus particulièrement pour les lésions Ta et le CIS.

Aspect médico-économique : Utilisation de la lumière fluorescente en France : n'est pourtant pas univoque et l'on estime qu'actuellement en France moins d'un quart des centres sont équipés, avec une meilleure pénétration dans les centres privés (65 % versus 35 % dans le public probablement en rapport avec les problèmes de logistique inhérents aux grosses structures hospitalières). La sortie de la « liste en sus » transitoire du 1^{er} mars 2012 au 1^{er} mars 2014 a eu pour impact une baisse de l'équipement dans le secteur privé.

De plus, parmi les 200 centres actuellement équipés, seuls une centaine utiliseraient régulièrement la technologie fluorescente, ce qui traduit là encore très probablement des difficultés en termes de logistique et d'organisation.

Contraintes de coûts et de ressources : La nécessité d'un équipement spécifique peut constituer une limite non négligeable à l'extension des pratiques. Le matériel nécessaire implique un surcoût de l'ordre de 5000 euros.

La question de la rentabilité a récemment été évaluée. Le risque de récurrence et de progression inhérent aux TVNIM est une charge importante en termes de ressources de soins de santé, avec des coûts de durée de vie parmi les plus élevés de tous les cancers. Les données récentes confirment que le bénéfice obtenu en termes de réduction des coûts liés aux hospitalisations répétées pour récurrences tumorales contrebalance à 5 ans le coût lié à l'utilisation du matériel, avec un impact économique positif au final.

Dans une récente étude coût utilité appliquée au système de soins français, Rouprêt et al. ont souligné que l'utilisation du diagnostic photodynamique entraînait une augmentation du nombre d'années de vie pondérées par la qualité de vie (0,075 QALY) et une réduction de 670 euros des coûts induits par rapport à la prise en charge conventionnelle en lumière blanche .

Une sélection optimale des patients : Si l'amélioration de la détection de lésions tumorales et l'impact sur la survie sans récurrence sont reconnus de façon consensuelle par les différentes sociétés savantes, les recommandations concernant les indications d'utilisation varient pourtant considérablement en fonction des époques et en fonction des pays .

Ainsi, en 2011, l'Association européenne d'urologie (EAU) recommandait de limiter l'utilisation de la fluorescence aux patients suspects d'avoir une tumeur de haut grade (cytologie urinaire positive, antécédent de tumeur de haut grade), alors que l'Association française d'urologie (AFU) retenait également

toutes les situations à risque de résection incomplète et de tumeur résiduelle (situations pour lesquels une résection de second look est également recommandée), notamment en cas de tumeur de vessie multifocale ou volumineuse (> 30 mm) .En 2013, les recommandations de l'AFU s'alignent davantage sur celles de l'EAU, en limitant les indications de fluorescence vésicale aux suspicions de lésions à haut risque : cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie en lumière blanche, antécédent de tumeur à haut risque T1G3 et/ou CIS (exposant au risque de sous-stadification tumorale pouvant impacter le choix du traitement).

Ces restrictions prennent probablement en considération l'impact de la résection de second look sur la détection d'éventuelle lésion résiduelle dans les situations considérées comme à risque de résection incomplète.

Le récent consensus européen recommande la réalisation d'une cystoscopie en lumière fluorescente pour tous patients pris en charge pour une TVNIM . Imagerie à bande étroite { 176 } : Afin d'améliorer la visualisation des tumeurs urothéliales, de nouveaux endoscopes numériques permettent le traitement instantané des images obtenues.

L'imagerie à bande étroite (Narrow Band Imaging [NBI]) est une technique endoscopique à haute résolution qui utilise des filtres d'interférence optique pour limiter la longueur d'onde de la lumière blanche à une bande étroite (415 et 540 nm). La lumière à bande étroite n'atteint pas les couches inférieures des tissus et est bien absorbée par les vaisseaux sanguins. Par conséquent, le NBI améliore la définition des zones de réflexion de la lumière (la surface épithéliale) et met l'accent sur les zones sans réflexion (les vaisseaux sanguins et les tumeurs).

En urologie, les premières études ont évalué le rôle du NBI dans les tumeurs de la vessie. Cette technique apporte une meilleure sensibilité pour la détection des lésions superficielles planes et papillaires par rapport à

la cystoscopie en lumière blanche , notamment en cas de deuxième examen visuel pour les TVNIM de haut grade . En outre, il ne semble pas y avoir de courbe d'apprentissage pour l'utilisation du NBI.

Même si ces études présentent un biais potentiel, les cystoscopies en NBI et en lumière blanche étant effectuées par le même urologue, ces techniques permettent incontestablement une meilleure identification des tumeurs superficielles de la vessie.

Les premières applications du NBI aux urétéroscopes souples numériques ont débuté avec les mêmes perspectives (Figure 45).

D'autres études seront nécessaires avant une utilisation en pratique clinique quotidienne.

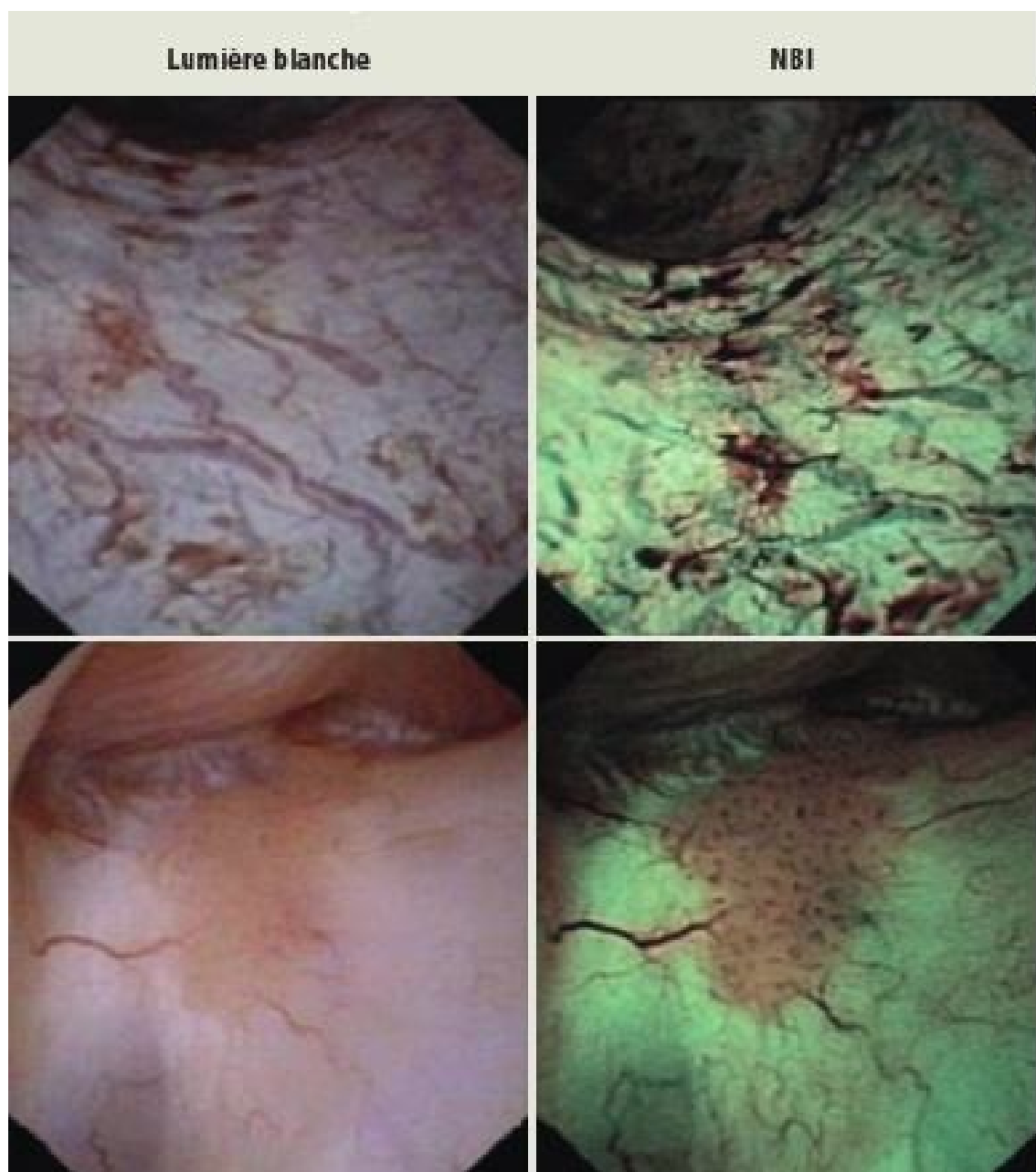


Figure 45 : Comparaison entre la lumière blanche et la NBI

4. Résection transurétrale de vessie

Lorsqu'une tumeur de vessie est diagnostiquée, la première étape du traitement consiste alors à réaliser une RTUV qui est une intervention chirurgicale endoscopique pratiqué au bloc opératoire sous anesthésie générale ().

Comme pour tout geste endoscopique urologique, il est nécessaire de vérifier au préalable l'absence d'infection urinaire en effectuant un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) avant l'intervention.

La RTUV débute par l'introduction dans l'urètre d'un résecteur permettant de réaliser dans un premier temps, une inspection complète et minutieuse des parois de la vessie à la recherche de polypes (Figure 46) puis dans un second temps, l'exérèse de l'ensemble des lésions suspectes.

Une RTUV bien faite doit absolument emporter le polype développé à partir de la muqueuse mais également le muscle vésical plus profond. En effet, l'analyse anatomopathologique des tissus prélevés, et notamment du muscle vésical, est l'unique moyen de déterminer s'il s'agit d'une TVNIM ou d'une TVIM afin de choisir le traitement adjuvant.

En fin d'intervention, une sonde vésicale double courant est mise en place dans la vessie avec souvent un lavage vésical continu permettant d'éviter toute majoration du saignement résiduel et d'éviter la formation de caillots de sang. Cette sonde est mise en place pour une durée moyenne de deux à quatre jours.

La durée d'hospitalisation peut être prolongée par la persistance d'un saignement dans les urines, notamment en cas de prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires.

La sortie est autorisée après le retrait de la sonde vésicale et la vérification de la reprise des mictions.{ 177 }.

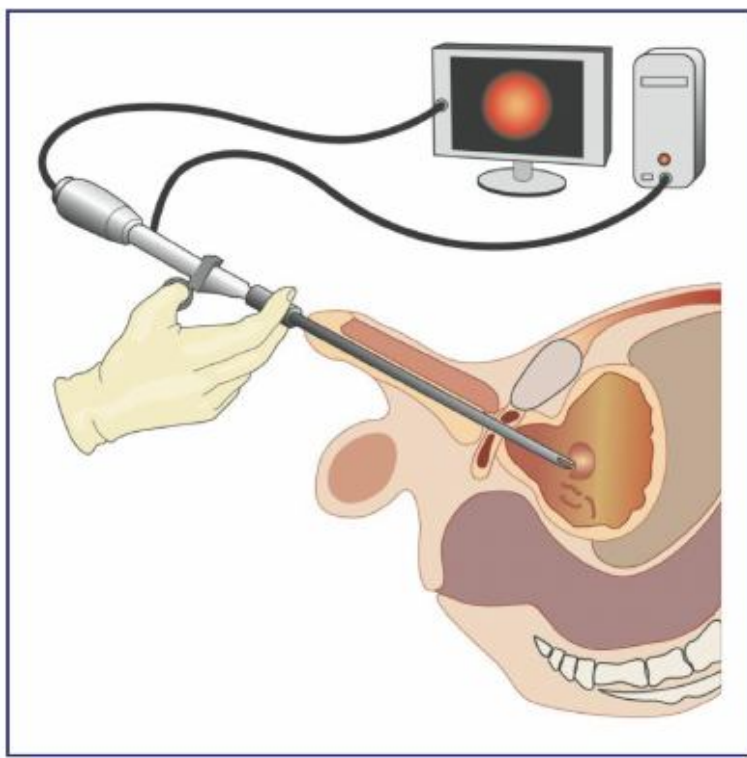


Figure 46 : technique de RTUV

la cystoscopie a 3 mois de la RTUV initial est un facteur pronostic très important tant pour la récurrence tumorale que pour le risque de progression musculaire .

La constatation d'une récurrence conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTUV.

La constatation d'une progression conduit à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie.

5. La seconde RTUV (re- RTUV) :

La résection systématique du lit tumoral en moyenne un mois après la première résection montre dans plus de 30 % des cas de la tumeur. Si cette deuxième résection n'avait pas été faite, la prise en charge aurait été inappropriée dans les cas suivants : {178}.

la tumeur retrouvée à la deuxième résection était toujours de stade T1 et l'inefficacité du BCG aurait été d'emblée prévisible et ne correspondrait pas à une tumeur réfractaire au BCG ; cette deuxième résection peut revoir le stade T de départ à la hausse (minimum T2) dans 5 à 40 % des cas (Tableau XV) .

Les instillations endovésicales ne seraient plus alors une option de prise en charge.

Plusieurs auteurs préconisent depuis quelques années de refaire une deuxième résection systématique dans les tumeurs de vessie n'envahissant pas le muscle à haut risque, en particulier les tumeurs T1 de haut grade dans le but d'établir l'évaluation anatomopathologique la plus exacte et d'adapter en fonction la prise en charge ultérieure. Pourtant, les études prospectives sur ce sujet sont rares et nous nous proposons dans ce travail de faire le point.

Dans la majorité des cas, cette deuxième résection positive était faite au niveau du lit tumoral et la proportion de tumeurs dans d'autres sites, non vues lors de la résection initiale, était faible. Schwaibold et al. retrouvaient dans une série de 136 patients un taux de tumeur résiduelle de 86 % au niveau de la même localisation que la première résection, contre 14 % au niveau d'une localisation différente.

Tableau XV : Répartition des stades de la tumeur retrouvé à la 2eme résection :

Tableau I : Répartition des stades de la tumeur retrouvée à la deuxième résection.					
Référence	Nombre patients avec 2 ^e résection positive	Stade sur la 2 ^e résection			
		Tis	Ta (%)	T1 (%)	T2 (%)
Klan et al [6]	20		35	60	5
Brauers et al [2]	27	Voir T2	26	37	37 (Ta + T2)
Rigaud et al [7]	19	10,5 %	31,6	47,4	10,5
Schips et al [8]	25		32	44	24
Schwaibold et al [9]	71	21,1 %	15,5	45,1	18,3
Dabagni et al [3]	263	?	?	60	40

Détection de tumeur à la deuxième résection :

L'analyse de la littérature a montré que la proportion de deuxième résections (effectuées à titre systématique deux à sept semaines après une résection initiale d'une tumeur T1) contenant de la tumeur urothéliale était constamment au-dessus de 30 % et allait jusqu'à 64 % (tableau XVI).

Facteurs prédictifs de deuxième résection positive :

La résection incomplète due à un manque d'expérience de l'urologue est une hypothèse confortée par une étude de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) qui avait montré une proportion très variable de récurrences tumorales à trois mois en fonction des centres (13,7 à 20 % pour les tumeurs uniques). Les auteurs avaient conclu que la qualité de la résection était à l'origine de cette variabilité. L'inexpérience de l'urologue en formation avait été suspectée comme étant à l'origine de ces taux élevés de récurrence. Cependant, l'analyse de la littérature ne plaide pas en faveur de cette hypothèse. L'étude de Zurkirchen et al. A clairement montré que la proportion de tumeurs retrouvées à la deuxième résection était similaire pour les urologues expérimentés et pour ceux en formation.

Dans la majorité des études citées dans le (tableau XVI), il est clairement stipulé que les résections avaient été réalisées par des urologues confirmés.

Dans toutes ces études, la tumeur retrouvée à la deuxième résection était située le plus souvent au niveau de la tumeur initiale, et dans plus de 35 % au niveau de la cicatrice de résection. Le facteur de risque de deuxième résection positive retrouvé dans les études citées dans le (tableau XVI) était le caractère multifocal de la tumeur. De façon moins constante, ces facteurs de risque ont été retrouvés : CIS concomitant, haut grade.

Tableau XVI: Proportion de 2^{ème} Résection ayant retrouvé de la tumeur chez les patients classés T1 à la résection initiale

Tableau II : Proportion de deuxième résection ayant retrouvé de la tumeur chez des patients classés T1 à la résection initiale.		
Référence	Nombre de patients (n) (T1 à la résection initiale)	Proportion de 2 ^e résection ayant retrouvé de la tumeur (%)
Klan et al [6]	46	43
Brauers et al [2]	42	64
Pigaud et al [7]	52	36,5
Schips et al [8]	76	33
Grimm et al, 2003 [5]	34	53
Zukirchen et al [10]	115	37
Schwaibold et al [9]	136	52
Dabagni et al [3]	523	50 (T1 +T2 uniquement)

Le (tableau XV) rapporte les résultats du stade anatomopathologique de la tumeur retrouvée à la deuxième résection. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un stade T1 (37 à 60 %) et le stade T2 varie entre 5 et 40 %.

La qualité de la résection initiale est importante : Herr et Donat. avaient montré que près de 30 % des tumeurs T1 initialement étaient reclassées T2 à la deuxième résection. Mais l'absence de muscle sur la résection initiale était une source importante d'erreur : dans ce cas, 49 % des tumeurs T1 étaient reclassées T2 contre 14 % lorsque le muscle était présent sur la résection initiale .

Quel est l'impact de la deuxième résection sur la survie sans récurrence et la survie sans progression :

Brauers et al. ont analysé leur série de 42 patients T1 qui ont eu une deuxième résection. Le suivi moyen était de 60 mois.

Le stade lors de la deuxième résection avait un impact sur le risque de récurrence : pour les stades T0, Ta, Tis et T1, ce risque était respectivement de 33 %, 57 %, 75 % et 87,5 %. La proportion de cystectomie était également associée au résultat de cette deuxième résection avec 100 % de conservation vésicale chez les patients T0 .

Grimm et al. ont étudié le risque de récurrence sur une période de 46 mois sur un groupe de 34 patients ayant eu une deuxième résection et un groupe de 36 patients n'ayant eu qu'une seule résection . Ce risque était de 18 % à un an et 32 % à trois ans dans le groupe « deuxième résection », contre 21 % à un an et 61 % à trois ans dans le groupe « pas de deuxième résection ».

La survie sans récurrence à cinq ans était significativement meilleure dans le groupe « deuxième résection » ($p < 0,03$).

Divrik et al. ont réparti en deux groupes, de façon randomisée, 142 patients ayant une tumeur T1 à la résection initiale : un groupe avait une deuxième résection systématique avant un traitement par instillation endovésicales de mitomycine C (MMC) alors que l'autre groupe avait d'emblée la MMC. Avec un recul moyen de 31,5 mois, la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le groupe « deuxième résection » (68,7 %) comparé au groupe « pas de deuxième résection » (37,0 %).

Ont récidivé 19 des 74 patients (25,7 %) du groupe « deuxième résection » et 43 des 68 patients (63,2 %) du groupe « pas de deuxième résection ».

L'équipe de Herr et Donat ont analysé tous les T1 du MSKCC entre 1990 et 2007 qui ont eu une deuxième résection, soit 523 patients. Sur cette deuxième résection, 20 % des patients ont été classés T2 minimum alors que les autres ont été confirmés dans leur stade T1 ou classés « < T1 » (T0, Ta ou Tis). Parmi les patients T1 confirmés, 84 ont eu une cystectomie immédiate. Le suivi médian était de 4,3 ans.

La mortalité spécifique à cinq ans était de 8 %, 10 % et 44 % respectivement pour ceux qui avaient été reclassés inférieurs à T1, T1 et T2. La survie n'était pas significativement différente entre les patients ayant eu une cystectomie immédiate et les autres.

Parmi les 333 patients qui n'avaient pas eu une cystectomie immédiate, la probabilité d'avoir une cystectomie différée était significativement supérieure chez les patients ayant de la tumeur T1 à la deuxième résection comparés à ceux classés inférieur à T1.

Inconvénients d'une deuxième résection :

Le taux de complication après résection endoscopique de tumeur de vessie a été évalué à 5 %. Il s'agit essentiellement de complications hémorragiques (3 %) et de perforations vésicales (1 %) . Les complications de la deuxième résection systématique n'ont pas été évaluées de façon spécifique. Il serait raisonnable de s'attendre à un taux de complications identique, voire plus important dans une vessie encore en voie de cicatrisation suite à la résection initiale.

Cependant, à notre connaissance, aucune publication sur le sujet ne rapporte de taux de complications significativement supérieurs lors de cette deuxième résection.

Par ailleurs, ce deuxième acte nécessite une hospitalisation et l'intervention est menée sous anesthésie avec tout ce que cela implique en termes de consommation de ressources et de perturbation pour le patient.

Ces inconvénients dus à cette deuxième résection doivent être mis en balance avec les avantages d'une meilleure prise en charge de la tumeur vésicale.

Quelles sont les recommandations actuelles :

Les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie éditées en 2007 sont restrictives : elles stipulent qu'une résection endoscopique de réévaluation est fortement recommandée en cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, volumineuse et/ou multifocale. Le caractère systématique dans les tumeurs de haut grade n'est pas abordé.

Les recommandations de l'Association américaine d'urologie (AUA) publiées en 2007 restent prudentes en utilisant le conditionnel : « Une deuxième résection pourrait être indiquée pour des patients ayant une tumeur Ta de haut grade ou T1 pour accroître la précision de la stadification clinique ».

Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU) remises à jour en 2008 recommandent sans restriction une deuxième résection, deux à six semaines après la résection initiale, si cette dernière était incomplète ou s'il s'agissait d'une tumeur T1 (grade de recommandation B) .

Dans une étude menée au Service d'urologie, hôpital Bicêtre, AP—HP, université Paris XI, Paris-Sud { 179} incluant 53 patients évaluant , par la pratique systématique d'une deuxième résection, le taux de tumeur résiduelle chez les patients pTa haut grade versus pT1 haut grade entre janvier 2010 et juillet 2013 : Le résultats était :

Après comparaison des tumeurs pTa et pT1 de haut grade :Parmi les 53 patients, 17 (32,1 %) étaient des lésions pTa de haut grade et 36 (67,9 %) des lésions pT1 de haut grade lors de la résection initiale .Les données cliniques de ces deux sous-groupes sont présentées dans(le Tableau XVIII). Les 2 groupes étaient comparables en âge, sexe, antécédents de tumeurs de vessie et imprégnation tabagique ainsi que pour le caractère uni- ou multifocal des lésions, la taille tumorale ou les lésions de Cis associées .Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le délai entre la première et la seconde résection ($p = 0,06$).Pour le sous-groupe pTa de haut grade, 15 patients(88,2 %) étaient sans tumeur résiduelle (T0) à la seconde résection, 1 patient (5,9 %) avait des lésions pTa de bas grade résiduelles et 1 patient (5,9 %) du Cis isolé (Tableau XVII).Concernant le sous-groupe pT1 de haut grade, 12 patients(33,3 %) étaient sans tumeur résiduelle, 5 patients (13,9 %)avaient une tumeur résiduelle mais de grade inférieur à la première résection, 18 patients (50,0 %) avaient des lésions résiduelles équivalentes en termes de stade et de grade(T1 ou Cis) et 1 patient (2,8 %) avait une tumeur infiltrante à la seconde résection (Tableau 2).Il existait une différence significative entre les 2 groupes de patients (Ta haut grade versus T1 haut grade) concernant le taux de tumeur résiduelle à la seconde résection (13,3 %versus 66,7 % avec $p = 0,0002$).

Facteurs prédictifs de tumeur résiduelle : Les facteurs prédictifs de tumeur résiduelle à la seconde résection étaient, outre le stade T1 ($p = 0,0002$), la multifocalité tumorale ($p = 0,02$) et la présence de Cis associé ($p = 0,0005$). De même, lorsque la première résection était jugée incomplète par le chirurgien, le risque de tumeur résiduelle était significativement accru ($p = 0,02$). À l'inverse, la taille tumorale (inférieure ou supérieure à 3 cm) et la présence ou non de muscle visualisé à l'analyse anatomopathologique de la première résection n'était pas significativement associé au risque de tumeur résiduelle ($p = 0,39$ et $p = 0,91$, respectivement). De même, en comparant la persistance de tumeur résiduelle en fonction de l'expérience du chirurgien (seniors versus juniors), on ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative dans notre série (50,0 % versus 48,0 % ; $p = 0,88$).

Tableau XVII: comparaison des résultats de la série

Anatomopathologie à la seconde résection	pTa haut grade à la première résection (n = 17)	pT1 haut grade à la première résection (n = 36)	Valeur de p ^a
<i>Stade</i>			0,006
T0	15	12	
Ta	1	5	
T1	0	11	
T2	0	1	
Cis	1	7	

Tableau XVIII : comparaison des résultats de la série

Variables	pTa haut grade (n = 17)	pT1 haut grade (n = 36)	Valeur de p
<i>Âge (années)</i>			0,50 ^a
Médiane [min–max]	67 [47–84]	69 [44–90]	
<i>Sexe</i>			0,58 ^b
M	16 (94,1 %)	35 (97,2 %)	
F	1 (5,9 %)	1 (2,8 %)	
<i>Antécédent de cancer de vessie</i>			0,94 ^b
Oui	2 (11,8 %)	4 (11,1 %)	
Non	15 (88,2 %)	32 (88,9 %)	
<i>Antécédent de tabagisme</i>			0,32 ^b
Oui	14 (82,4 %)	25 (69,4 %)	
Non	3 (17,6 %)	11 (30,6 %)	
<i>Mode de découverte</i>			0,19 ^b
Hématurie macroscopique	10 (58,8 %)	27 (75,0 %)	
Échographie abdominale	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	
TDM abdomino-pelvien	2 (11,8 %)	3 (8,3 %)	
Signes irritatifs	3 (17,6 %)	6 (16,7 %)	
<i>Multifocalité</i>			0,83 ^b
Unifocale	2 (11,8 %)	5 (13,9 %)	
Multifocale	15 (88,2 %)	31 (86,1 %)	
<i>Taille</i>			0,39 ^b
< 3 cm	12 (70,6 %)	21 (58,3 %)	
> 3 cm	5 (29,4 %)	15 (41,7 %)	
<i>Carcinome in situ associé</i>			0,28 ^b
Oui	1 (5,9 %)	6 (16,7 %)	
Non	16 (94,1 %)	30 (83,3 %)	
<i>Délai avant re-résection (mois)</i>			0,06 ^a
Médiane [min–max]	1,8 [0,4–4,3]	1,5 [0,9–4,5]	

L'EAU 2013 et le CCAFU 2013 recommandaient une re-résection endoscopique systématique suivi d'un traitement adjuvant par instillations endovésicales de BCG pour toutes les TVNIM à risque élevé de récurrence et de progression, selon la classification de l'EORTC . Les dernières recommandations de l'American Urological Association (AUA) semblaient également aller dans ce sens mais restaient prudentes quant à l'intérêt d'une re-résection pour les tumeurs pTa haut grade et pT1 [19]. En effet, le groupe des tumeurs à haut risque constitue une entité très hétérogène : le risque théorique de récurrence à 5 ans selon les tables EORTC peut varier, au sein de ce même groupe, de 46 % en cas de tumeur pTa de haut grade unifocale de petite taille (< 3 cm) sans Cis associé, à 78 % en cas de tumeur pT1 de haut grade de taille > 3 cm multifocale avec Cis associé. De même, le risque théorique de progression à 5 ans peut varier de 6 à 45 % entre ces deux extrêmes

La re-résection a un double intérêt : le premier est de permettre une détermination optimale du stade tumoral (T) afin de ne pas méconnaître une tumeur infiltrante qui modifierait la stratégie thérapeutique. Le deuxième est de s'assurer d'une exérèse complète de la lésion avant de débiter un traitement complémentaire par instillations de BCG.

Concernant le risque de méconnaître une tumeur infiltrante, dans notre série, 1 seul patient (2,8 %) avec un diagnostic de TVNIM (pT1) de haut grade à la première résection a été surstadié en tumeur pT2 à la deuxième résection et a donc été secondairement opéré d'une cystectomie.

Dans la littérature, il existait entre 5 et 37 % de tumeur infiltrante à la re-résection . Concernant la nécessité d'une exérèse complète avant BCG-

thérapie, il est à noter qu'un nombre très important de patient (49,1 %) avaient une tumeur résiduelle lors de la deuxième résection dans cette série. De nombreux auteurs se sont intéressés aux tumeurs résiduelles à la re-résection des tumeurs à haut risque, mais la plupart des séries comportaient essentiellement des tumeurs pT1 haut risque .

Dans la littérature, ce taux de tumeur résiduelle était constamment supérieur à 30 % et pouvait atteindre 64 % dans certaines séries . Dans cette série, le taux de tumeur résiduelle était particulièrement élevé. Toutefois, la résection n'a pas été jugée complète par le chirurgien dans 7 cas lors de la première résection. Il faudrait donc pondérer ce taux de tumeur résiduelle qui ne serait plus que de 39,6 % si ces 7 tumeurs avaient été initialement exclues de l'analyse.

Certaines études tendaient à mettre en évidence que l'utilisation de l'immunofluorescence apportait un bénéfice dans la détection de tumeurs vésicales non infiltrant le muscle. Dans notre étude, l'utilisation de l'immunofluorescence lors de la re-résection nous a permis de détecter 25 % de tumeurs supplémentaires, non vues en lumière blanche. Nous n'avons jamais utilisé l'immunofluorescence lors de la première résection tumorale. On peut supposer que l'apport de l'immunofluorescence dès la première résection aurait pu nous permettre d'optimiser la résection et de diminuer ainsi le taux de tumeur résiduelle.

Malgré les recommandations en vigueur, la re-résection reste controversée, notamment pour les lésions pTa de haut grade. Dans notre série, il est important de noter qu'aucun patient du groupe pTa de haut grade à la première résection

n'a eu de modification de sa prise en charge suite aux résultats de la seconde résection. En effet, une tumeur résiduelle n'a été identifiée que chez 2 patients (pTa bas grade et Cis) soit 11,8 % des cas. On peut donc sérieusement se poser la question de l'intérêt réel d'une seconde résection pour les tumeurs pTa de haut grade. Dans la littérature, il n'y a que peu de données sur ce groupe de patients. Dans la série de Vasdev et al., les auteurs ont rapporté une série de 49 patients pTa G3, avec 49 % de tumeur résiduelle, 10 % de tumeurs sous-évaluées et 3 % de tumeurs infiltrante à la re-résection . Ces tumeurs ont gardé toutefois un potentiel de nuisance important (avec une probabilité de récurrence de 46 % à 5 ans) . Ces patients devront donc, dans tous les cas, être surveillés attentivement.

Dans cette étude, les facteurs prédictifs de tumeurs résiduelles étaient le stade T, la multifocalité, et la présence de Cis à la première résection. Ce taux de tumeur résiduelle n'était pas influencé par l'âge, le sexe ou la taille tumorale. Dans la plupart des études, le caractère multifocal de la tumeur initiale était considéré comme un facteur prédictif de récurrence et de tumeur résiduelle à la re-résection. De même, la présence de Cis associé était un facteur de risque de persistance de lésions tumorales rapporté dans la littérature. Même si dans notre étude il n'a pas été mis en évidence d'impact significatif de la présence de muscle sur la primo-résection vis-à-vis du risque de lésion résiduelle, c'est également un facteur pronostique habituellement décrit dans les précédentes séries où le risque de tumeur infiltrante sur la re-résection est estimé entre 5 et 37 % en cas de muscle présent versus 64 % en cas d'absence de muscle .

L'expérience du chirurgien ne semblait pas influencer sur la présence de tumeur résiduelle. En effet, les urologues « juniors » avaient un taux de tumeur

résiduelle comparable à celui des urologues « seniors ». Certaines études, et en particulier celles de Brausi et al. et Rigaud et al., avaient mis en évidence que l'expérience du chirurgien et la qualité de ses résections étaient un facteur pronostique impliqué dans la présence de tumeur résiduelle .

A l'inverse, Vasdev et al et Zurkirchen et al. ont souligné le fait que la proportion de tumeur résiduelle n'était pas significativement augmentée chez les urologues en formation, ce qui est en accord avec nos résultats.

Ainsi, il n'y a pas lieu de pondérer les indications de re-résection en fonction de l'expérience supposée du chirurgien.

Les limites de cette étude étaient multiples. Il s'agissait en effet d'une série rétrospective et concernant un petit échantillon de patients. Il serait donc intéressant de confirmer ces résultats sur une plus grande série multicentrique afin de pouvoir guider et affiner les recommandations actuelles concernant les tumeurs non infiltrant le muscle à risque élevé qui sont un véritable enjeu stratégique et thérapeutique.

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d' une seconde RTUV .

6. Facteurs pronostics de réponse ou d' échec a la BCG thérapie :

Différents facteurs pronostiques ont été étudié et sont actuellement proposés afin de définir les groupes à risques différents, guidant ainsi l'urologue dans la conduite à tenir et la prise en charge des tumeurs de vessie.

6.1. Les facteurs pronostiques généraux :

On cite parmi les facteurs de mauvais pronostiques généraux :

L'âge avancé du malade au-delà de 70 ans, Bien que les tumeurs infiltrantes chez le jeune de moins de 40 ans sont particulièrement agressives avec un

- potentiel évolutif rapide .
- L'altération de l'état général.
- L'existence de pathologies associées : du système cardiovasculaire respiratoire ou hématopoïétique.
- La persistance de l'exposition à l'un des facteurs de risque qui expose aux Récidives.

6.2. Les facteurs liés à la tumeur :

Aspect de la tumeur :

Cette corrélation serait liée au degré d'infiltration tumoral, les tumeurs papillaires sont généralement moins infiltrantes que les tumeurs solides. Elle serait également liée au grade puisque les tumeurs solides sont de grade III dans 70% des cas.

L'importance pronostique péjorative du caractère solide de la tumeur se confirme en termes de survie {180}.

La taille de la tumeur infiltrante :

Elle est connue pour amener une élévation du risque de récidives, surtout si elle apparaît plus grosse ou égale à 3 cm {181}.

La localisation de la tumeur :

L'envahissement des méats urétéraux avec hydronéphrose et retentissant sur la fonction rénale est souvent le témoin d'un degré d'infiltration important qui est un facteur de mauvais pronostic {182}.

Stade de la tumeur :

Au stade de tumeur n'infiltrant pas le muscle :

- le risque principal est la récurrence locale après traitement ;
- le risque secondaire est la progression vers l'infiltration en profondeur : 4% pour les PTa, mais 30% pour les tumeurs PT1 ;
- la survie spécifique est d'environ 80% à 5 ans, 70% à 10 ans.

Grade cellulaire :

La détermination du grade permet une estimation de la récurrence, de la progression tumorale mais aussi de la survie.

Risque de récurrence superficielle à 3 ans :

- 50% pour les grades I.
- 59% pour les grades II .
- 80% pour les grades III.

Risque de progression d'une tumeur superficielle vers l'infiltration profonde à 3 ans :

- 2% pour les tumeurs grade I .
- 11% pour les tumeurs grades II .
- 45% pour les tumeurs grades III.

Survie des patients ayant une tumeur de vessie infiltrant le muscle :

La médiane de survie après cystectomie est de 11,8 ans pour une tumeur bien différenciée contre 4,5 ans pour une tumeur indifférenciée.

Le carcinome in situ (CIS) :

En effet, le CIS primitif ne progresse que dans 7% des cas. A l'opposé, en cas de CIS associé à une autre tumeur de vessie, le risque de décès par cancer est de 45%.

Multifocalité :

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale {183}.

La fréquence des récurrences varie selon les statistiques de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple {184}.

La taille de la tumeur est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque de progression est de 35 % pour une tumeur de plus de 5 cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille.

Le délai d'apparition et l'emplacement de la récurrence :

Suite à la résection ils semblent être des facteurs importants. Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risques {185}.

L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopiques préalables présence de dysplasie?), {186}, est aussi un facteur qui influence le pronostic.

La présence de dysplasie expose à un risque significatif de progression vers un pTis (15 à 19 %) survenant en moyenne deux années et demie après le diagnostic initial.

Il est donc recommandé de surveiller les dysplasies urothéliales à très long terme par cystoscopie et biopsie {187}.

L'envahissement de la muscularis mucosae (Figure 47- Figure 48) :{188}.

Sur une étude multicentrique de la CCAFU évaluant la valeur pronostique du franchissement de la muscularis mucosae (T1a,T1b) et qui avait comme objectif d'étudier l'influence de la profondeur d'infiltration tumorale du chorion et plus particulièrement du franchissement de la muscularis mucosae sur les différents paramètres de survie des tumeurs urothéliales de vessie T1.

L'étude a inclus les patients issus de six centres ayant eu une première tumeur de vessie T1 entre 1994 et 2004 et a subdivisé ces tumeurs en T1a lorsque la tumeur ne dépassait pas la muscularis mucosae et T1b lorsqu'elle la dépassait. Sur les 387 patients inclus, 269 (69,5 %) ont été classés T1a et 118 (30,5 %) T1b.

Le suivi moyen a été de 45,4 mois. Les deux groupes étaient comparables à l'exception du grade tumoral, plus élevé dans le groupe T1b ($p < 0,001$).

L'étude a eu comme résultats une survie sans récurrence comparables au deux groupes ($p < 0,3$). Le stade T1a était en revanche un facteur protecteur indépendant en analyse multivariée pour la survie sans progression (RR = 0,49 ; IC 95 % = [0,71—0,90]), la survie spécifique (RR = 0,33 ; IC 95 % = [0,16—0,67]) et la survie globale (RR = 0,52 ; IC 95 % = [0,32—0,85]).

Cette étude large , a confirmé la valeur pronostique de l'infiltration tumorale de la muscularis mucosae quant à la survie sans progression, la survie spécifique et la survie globale.

Ce critère est donc important pour le clinicien et devrait être rapporté systématiquement dans le compte rendu anatomopathologique.

Survie sans récurrence :

Taux de survie sans récurrence à 5 ans

T1a = 32% Vs T1b = 27% ($p=0,004$)

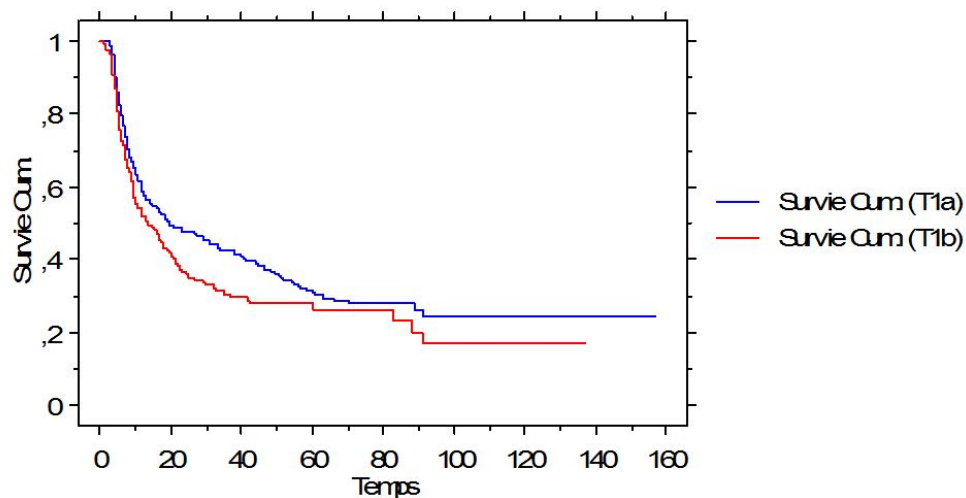


Figure47: Survie sans recidive : T1a-T1b {189}

Survie sans progression :

Taux de survie sans progression à 5 ans

T1a = 78% Vs T1b = 59% ($p<0,0001$).

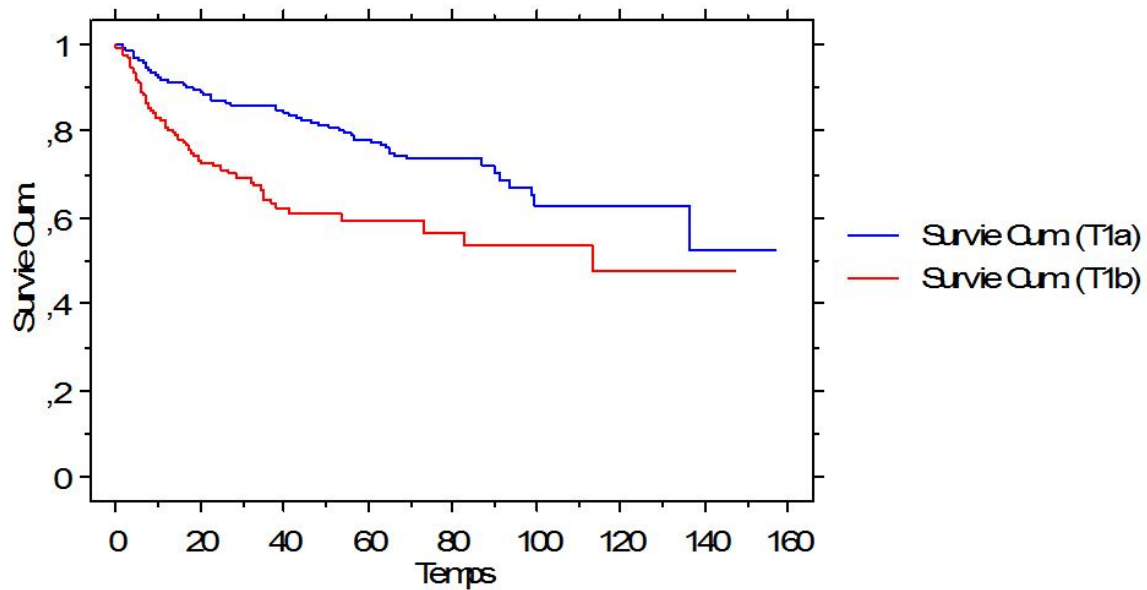


Figure 48: Survie sans progression T1a-T1b {189}

L'invasion vasculaire :

Elle augmente le risque de progression, car elle peut faire craindre l'apparition rapide de métastases ganglionnaires régionales ou à distance {190}.

Les différentes variantes histologiques :

Elles peuvent influencer le pronostic, certains types histologiques étant réputés plus malins. [Carcinome épidermoïde, Adénocarcinome, Carcinome sarcomatoïde, Tumeurs urothéliales]. Pour les tumeurs infiltrantes, les paramètres morphologiques liés au pronostic tiennent compte du stade, du grade, du modèle de croissance (solide ou diffus), de la taille des tumeurs, de l'aneuploïdie, de l'hydronéphrose, de l'invasion vasculaire et lymphatique. On distingue 3 groupes à risque de récurrence pour les tumeurs urothéliales non envahissant le muscle {191}.

6.3. Facteurs biologiques et antigéniques :

La croissance et la prolifération des cellules cancéreuses sont en partie médiées par la modulation des récepteurs de surface cellulaire par le passage de facteurs de croissance et d'hormones.

L'epidermal growth factor-receptor(EGF-R) s'exprime plus volontiers dans les tumeurs de haut grade et les tumeurs profondes. Leur pronostic s'en trouve alors aggravé {192}.

Certains antigènes associés aux tumeurs ont montré leur intérêt dans la détermination pronostique des tumeurs profondes, Les antigènes T43 et T138 ont été définis par FRADET comme des antigènes de progression cancéreuse.

D'autres anticorps sont en cours d'évaluation tels que G4 et E7 qui reconnaissent une glycoprotéine d 200 KDA dont l'épitope serait plutôt présent à la surface des cellules des tumeurs de haut grade [216].

Le dosage du TPA dans les urines retrouve un taux élevé dans 74% des cas de tumeurs profondes contre 15% des tumeurs superficielles. On attribue à ce marqueur un rôle éventuel dans le contrôle thérapeutique. Sa détection dans les urines se fait par test ELISA {193}.

L'étude ADN nucléaire :

La détermination du contenu en ADN ou ploïdie est un facteur essentiel dans la récurrence et l'infiltration. Elle s'étudie en cytométrie en flux ou par marquage immunochimique de certaines protéines associées à la prolifération tel KI-67 qui est un antigène nucléaire exprimé à toutes les phases du cycle dans la cellule en prolifération.

La survie et l'envahissement ganglionnaire sont directement corrélés à la ploïdie et au pourcentage de cellules en phase de réplication.

L'aneuploïdie est plus fréquente dans les tumeurs de haut grade et profondes.

C'est donc un facteur pronostique péjoratif {194}.

II . PENDANT L'INSTILLATION DE LA BCG THÉRAPIE :

1. Le calcul de la probabilité de récurrence et de progression et le schéma adapté du traitement en fonction de la probabilité :{195}

Pour prédire le risque à court et long terme à la fois de récurrence et de progression tumorale, l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (Tableau XIX- Tableau XX) a mis au point un système de score débouchant sur des tables prédictives de récurrence et de progression des TVNIM.

Le score est fondé sur six critères : le nombre de tumeurs, leur taille, le stade T, le nombre de récurrences, la présence de CIS et le grade tumoral. Ce calcul peut être aisément fait par l'intermédiaire d'Internet ([http ://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/](http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/)). Ce score permet de classer la tumeur dans un groupe à risque de récurrence et de progression tumorale (tableau) et de discuter avec le patient une prise en charge thérapeutique des tumeurs de vessie n'envahissant pas le muscle vésical (TVNIM)

Cependant, cette classification a ses limites et ne prend pas en compte certaines données qui sont connues comme déterminantes comme la sous-stadification T1a et T1b selon que la muscularis mucosae est envahie ou pas.

De même, aucun marqueur moléculaire n'est inclus dans la décision actuellement alors que de multiples études ont montré leur intérêt.

Tableau XIX: Schéma du traitement en fonction de la probabilité de récurrence et de progression d'EORTC

Critères	Récurrence	Progression
Nombre de tumeurs		
1	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Taille de la tumeur		
< 30 mm	0	0
≥ 30 mm	3	3
Fréquence de récurrence		
premier épisode	0	0
≤ 1 récurrence/an	2	2
> 1 récurrence/an	4	2
Stade		
Ta	0	0
T1	1	4
Carcinome in situ (CIS)		
non	0	0
oui	1	6
Grade (classification 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Score total	0-17	0-23

Tableau XX: Probabilité de récurrence a 1 an- a 5 ans

Récurrence	Probabilité de récurrence à 1 an % (95 %CI)	Probabilité de récurrence à 5 ans % (95 %CI)	Groupe à risque de récurrence
0	15 (10-19)	31 (24-37)	Risque bas
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)	Risque intermédiaire
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)	
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)	Risque élevé
Progression	Probabilité de progression à 1 an % (95 %CI)	Probabilité de progression à 5 ans % (95 %CI)	Groupe à risque de progression
0	0,2 (0-0,7)	0,8 (0-1,7)	Risque bas
2-6	1 (0,4-1,6)	6 (5-8)	Risque intermédiaire
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)	
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)	Risque élevé

Par la suite, le choix du traitement en fonction du groupe à risque se fait après analyse anatomo- pathologique. Dans le groupe des tumeurs à bas risque de récurrence et de progression , l'IPOP est suffisante et le traitement adjuvant n'est pas obligatoire.

Dans une méta-analyse comparant résection + chimiothérapie intravésicale vs résection seule, il a été montré que le traitement combiné avait un impact sur le risque de récurrence mais pas de progression .

Il persiste une controverse concernant la fréquence des instillations et la durée du traitement. Le choix entre la chimiothérapie et l'immunothérapie adjuvante se fera selon ce risque de récurrence et de progression .

Immunothérapie intravésicale par BCG :Plusieurs méta-analyses ont montré une supériorité de la résection + BCG vs résection seule et résection + chimiothérapie endovésicale concernant le risque de récurrence pour les tumeurs Ta/T1 à haut risque .

Néanmoins, les mêmes auteurs n'ont pas montré d'amélioration du risque de progression et de la survie globale.

D'autre part, il a été montré l'efficacité d'un traitement d'entretien du BCG dans plusieurs méta-analyses concernant le risque de progression.

Rien n'a pu être conclu concernant la durée du traitement d'entretien mais une durée minimum de 1 an semble se dégager.

Le schéma d'induction reste le même, à savoir 6 instillations hebdomadaires. Le nombre optimal, la fréquence des instillations ainsi que la durée du traitement d'entretien ne sont à l'heure actuelle toujours pas protocolisés.

Moins de 5 % des patients présentent des effets secondaires sérieux lors des instillations tout à fait gérables à l'aide de traitements médicaux.

La majorité de ces effets sont dus à une absorption systémique du BCG.

Afin de les éviter, il ne faut pas réaliser l'instillation dans les 2 semaines après l'instillation, si le patient présente une hématurie macroscopique ou après un cathétérisme urétral traumatique.

Le consensus existe pour les indications du BCG. Ainsi, le BCG n'influence aucunement l'évolution des tumeurs de la vessie à bas risque de récurrence et de progression et serait considéré comme un « sur-traitement » dans ce genre de tumeur. En revanche, il est tout fait indiqué en traitement d'induction associé au traitement d'entretien comme thérapie adjuvante des tumeurs de vessie à haut risque.

Si la chimiothérapie est mal tolérée ou si le patient récidive dans les TVNIM à risque intermédiaire, le traitement d'entretien pendant une durée minimale de 1 an est indiqué.

Tableau XXI: Stratification et traitement des TVNIM

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé	Instillations endovésicales • Mitomycine C ou • BCG-thérapie avec entretien de 1 an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS	Instillations endovésicales • BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	• pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressive	Proposer une cystectomie avec curage * Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle

2. Les instillations de la BCG thérapie :

Le BCG (bacilles Calmette-Guérin)

Molécule

Le BCG est utilisé en France sous le nom d'Immucyst® en instillation endovésicales pour le traitement du carcinome urothélial de vessie n'infiltrant pas le muscle.

La population cible d'Immucyst® est représentée par les patients atteints de carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie à risque intermédiaire et à risque élevé de récurrence.

En France, comme déjà cité plus haut, l'incidence du cancer de la vessie est estimée à environ 10 900 cas en 2011.

Les carcinomes urothéliaux représentent 90 % des cancers de la vessie. Les formes non invasives concernent 70 % des cas. Parmi celles-ci, 19 % sont à haut risque de récurrence (Ta G3 ; T1G3 ; T1 récidivante) et 57 % à risque intermédiaire (Ta G1—2, T1 G1—2). Sur la base de ces données, la population cible d'Immucyst® est estimée à environ 5200 patients par an.

Le coût d'un flacon est de 72,40 D, ce qui fait un coût de 651,60 D pour un traitement complet d'induction (9 flacons){196}.

Mode d'action (Figure 49- Figure 50)

Le mode d'action de la BCG thérapie n'est pas complètement connu. La connaissance de l'immunité anti-tumorale et des mécanismes permettant à la tumeur de s'affranchir de la surveillance immunitaire de l'hôte, a cependant permis de progresser dans la compréhension des mécanismes d'action du BCG. En effet, la réponse immunitaire locale endovésicale est intimement liée à l'interaction de trois systèmes : l'hôte (le malade), le BCG (les Mycobactéries) et la tumeur.

De cette interaction va naître une cascade d'évènements immunologiques, dont certains seront indispensables à l'action protectrice du BCG contre la récurrence et la progression tumorale. Il est actuellement considéré qu'il existe trois phases dans la réponse immunitaire au BCG.

Dans un premier temps, le BCG adhère à l'urothélium puis est phagocyté par des cellules présentatrices d'antigènes. À cette phase correspond la libération précoce de cytokines dites inflammatoires (l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8). Ces cytokines pourraient être en cause dans certains effets indésirables mais elles pourraient également participer aux phénomènes cytotoxiques.

La deuxième phase est la reconnaissance des antigènes bactériens par des lymphocytes auxiliaires CD4, qui libèrent principalement de l'IL-2 et de l'IFN.

Cette activation cellulaire va aboutir à la troisième phase qui est l'amplification de populations cytotoxiques capables de tuer les cellules tumorales : CD8, lymphocytes, macrophages, lymphocytes NK, LAK, BAK. Toutes ces cellules produisent elles aussi des cytokines qui participent à la régulation de la réponse immunitaire. Les différents éléments intervenant dans la réponse au BCG sont schématisés sur .{196}

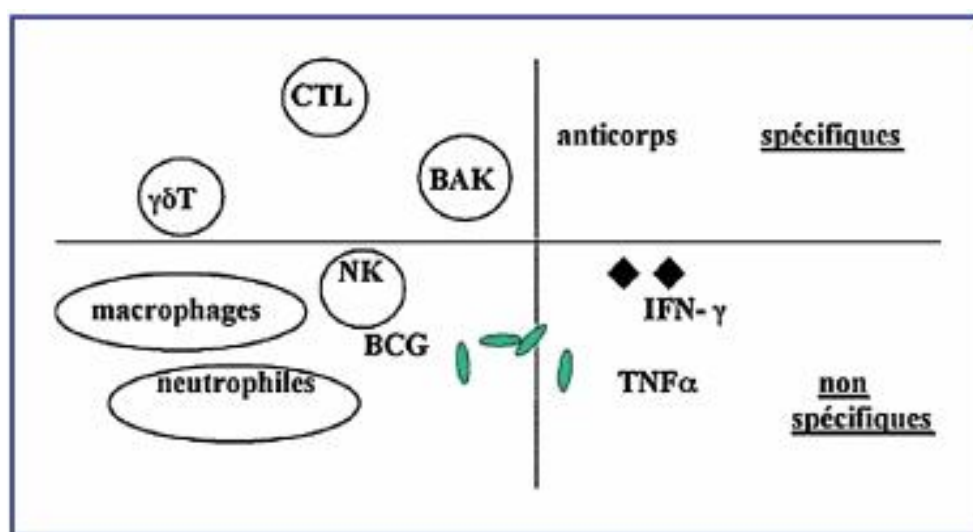


Figure49: les différents éléments intervenant dans la réponse au bacille de Calmette – Guérin

Indications

Sur le plan réglementaire, le dernier avis de la commission de transparence a été rendu le 6 octobre 2010. La date initiale de l'AMM (procédure nationale) était le 15/09/1994.

Depuis le premier avis favorable de la commission de transparence du 24 janvier 1996, une actualisation des avis a régulièrement été effectuée.

Il s'agit d'un médicament soumis à une prescription initiale hospitalière pour 6 mois. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en urologie ou en oncologie médicale. Dans le dernier avis, il est précisé que les dernières données scientifiques publiées ne donnent pas lieu à une modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la commission de la transparence. Le service médical rendu par ce produit reste important dans les indications de l'AMM.

Un avis favorable est donné sur le maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. Les indications restent : « Le traitement des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie :

- traitement curatif du carcinome urothélial in situ ;
- traitement prophylactique des rechutes de :
 - carcinome urothélial limité à la muqueuse :
 - pTa de bas grade si tumeur multifocale et/ou récidivante,
 - pTa de haut grade ;
 - carcinome urothélial envahissant la lamina propria mais non la musculature de la vessie (pT1) ;
 - carcinome urothélial in situ ».

Dans l'avis précédent de la commission de transparence du 15 février 2006, le service médical rendu était jugé important et il était admis que l'Immucyst® apportait une ASMR de niveau III par rapport à l'Amétycine® 40 mg dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie à risque élevé de récurrence.

Cet avis avait pour base les résultats de 3 méta-analyses publiées dans lesquelles l'Immucyst® était apparu supérieur à l'Amétycine® sur le critère récurrence chez les patients à haut risque. Aucune différence significative n'a été observée entre l'Immucyst® et l'Amétycine® sur la progression tumorale et la survie globale. Le profil de tolérance d'Immucyst® était apparu différent de celui de l'Amétycine® avec, notamment, une fréquence plus élevée de la toxicité locale (dysurie, cystite, hématurie) et systémique (notamment fièvre, frissons, malaise).

Le traitement doit commencer au minimum 15 jours ,voire 3 semaines après la biopsie ou la résection transurétrale et en l'absence de toute hématurie macroscopique.

Le traitement d'induction comprend une instillation intravésicale par semaine pendant 6 semaines. Après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines, une nouvelle dose doit être administrée par voie intravésicale une fois par semaine pendant 3 semaines. Des études cliniques ont montré que cette deuxième série de trois instillations à 3 mois augmentait de façon significative le taux de réponse complète à 6 mois.

Sur la base des études cliniques conduites avec Immucyst® ,le traitement d'induction doit être suivi d'un traitement d'entretien. Celui-ci consiste en une instillation par semaine pendant 1 à 3 semaines, administrée 6 mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois jusqu'à 36 mois. La prévention des récurrences et l'augmentation du taux de survies ont améliorées par ce traitement d'entretien.

Toutefois le nombre d'instillations du traitement d'entretien devra tenir compte de la tolérance locale et générale du produit au cours de la série d'induction.

Une dose d'Immucyst® consiste en l'instillation vésicale de 81 mg de bactéries BCG lyophilisées (poids sec). Chaque dose est diluée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans conservateur, de façon à obtenir un volume final de 50 ml. Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie. Il est procédé au drainage de la vessie, puis à une instillation lente par gravité de la suspension d'Immucyst®.

La sonde est ensuite retirée et le patient doit retenir cette suspension aussi longtemps que possible, au maximum deux heures. Lors des 15 premières minutes suivant l'instillation, le patient doit rester allongé. Il lui est ensuite permis de se lever. Au terme de la période de deux heures, tous les patients doivent uriner en position assise pour des raisons de sécurité. En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients une hyperhydratation pendant les 48 heures suivant chaque instillation.

Depuis avril 2012, le laboratoire Sanofi-Pasteur a cessé la distribution de l'Immucyst®. Cette interruption de la distribution était due au fait que la sensibilité d'un des tests requis pour confirmer la stérilité du produit avant la mise en vente n'était pas conforme aux normes en vigueur. Après un examen complet de l'unité de production, bien que la concentration des microorganismes dans l'installation était à des seuils acceptables, l'analyse montrait une tendance à la hausse, notamment au niveau des moisissures. De ce fait, le laboratoire, en consultation avec les autorités réglementaires, a décidé de rénover ses installations. Le laboratoire évaluait à fin 2013 la reprise de l'approvisionnement de l'Immucyst®.

Depuis la suspension de l'approvisionnement, en juillet 2012, une mise à disposition de quantités limitées d'Immucyst® provenant de 2 lots mis initialement en quarantaine a été réalisée auprès des pharmacies hospitalières des établissements de santé.

Des recommandations avaient été faites dans une lettre commune du 02 juillet de l'AFU et de l'ANSM. Un traitement par BCG devait être réservé aux patients présentant une tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle à risque élevé de récurrence et de progression. Il devait être limité à 6 instillations (une par semaine pendant 6 semaines) et il ne devait pas être réalisé de traitement d'entretien.

En septembre 2012, Sanofi-Pasteur a mis à disposition une quantité limitée d'une spécialité comparable BCG CULTURE SSI initialement destinée au marché danois, avec des restrictions identiques à celles de la lettre du 02 juillet.

Enfin, depuis octobre 2012, le laboratoire MSD, en accord avec l'ANSM, afin d'assurer la continuité d'approvisionnement du marché français en BCG intravésical a mis à disposition à titre exceptionnel et transitoire la spécialité pharmaceutique Oncotice® , une spécialité similaire initialement destinée au marché canadien {196}.

Les vraies contre- indications du BCG dans le traitement des tumeurs vésicales : {197}

L'action antitumorale du BCG est liée aux phénomènes de cytotoxicité développés par l'hôte en réponse au BCG ().

La toxicité de la BCG thérapie est liée à son mécanisme d'action et au fait que les mycobactéries utilisées sont vivantes.

L'objectif de cette revue de la littérature a été de réviser les arguments des contre-indications du BCG et de faire la revue des cas rapportés de transgressions des contre-indications du BCG.

Antécédents de réaction systémique au BCG : Les réactions systémiques au BCG ont été caractérisées par des atteintes viscérales granulomateuses causées par une réaction d'hypersensibilité de type IV de la classification de. Cette hypersensibilité a été expliquée par la production d'IL10 qui oriente la réaction immunitaire vers une réponse Th2.

Les atteintes systémiques sont donc liées à une réaction d'hypersensibilité au siège de la diffusion du BCG.

La prévention des réactions d'hypersensibilité repose sur l'éviction du contact avec l'antigène. Par conséquent, un antécédent de réaction systémique au BCG justifie que le patient ne soit plus exposé au BCG. Il n'y a pas eu de cas rapporté de BCG thérapie chez un patient ayant eu un antécédent de réaction systémique. Au total, les données scientifiques disponibles contre-indiquent la poursuite des instillations après une réaction systémique au BCG.

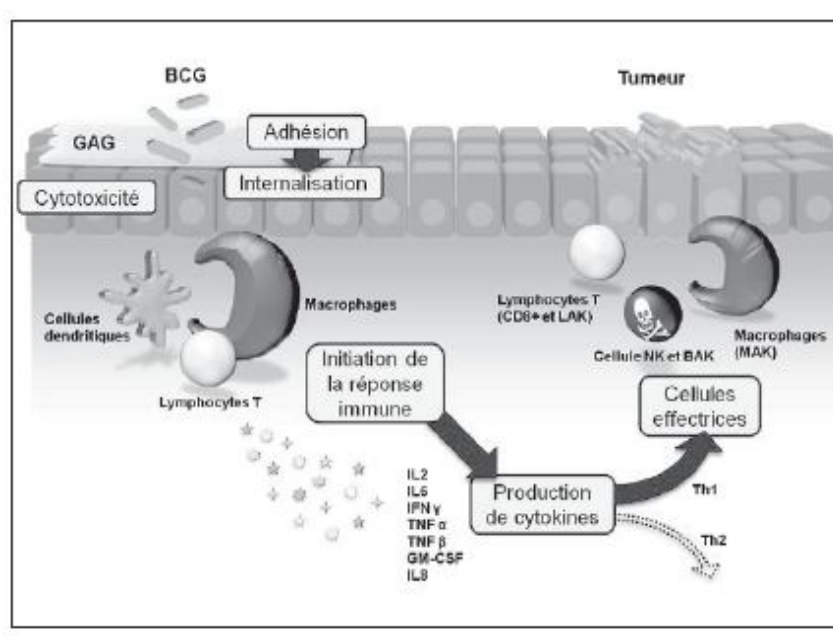


Figure50: Mécanisme d'action de la BCG thérapie

Tuberculose active :Les bases et arguments de la contre indication des instillations de BCG chez les patients ayant une tuberculose active a été double.

Premièrement, les lésions élémentaires de la tuberculose ont traduit une réaction immunitaire à la fois de type Th1 (cytotoxicité) et Th2 (hypersensibilité de type IV) .

Les granulomes, constitués d'un amas de cellules macrophagiques épithélioïdes entouré de lymphocytes, ont été retrouvés lors de la réaction d'hypersensibilité de type IV . Un patient présentant une tuberculose active a donc un risque de réactivation de l'hypersensibilité en cas d'exposition au BCG. C'est cette réactivation de l'hypersensibilité qui est recherchée lors de l'intradermoréaction à la tuberculine pour faire le diagnostic de tuberculose active (test de Mantoux).

Deuxièmement, la tuberculose active nécessite un traitement antibiotique.

Ce traitement a un effet bactéricide sur le BCG et diminue donc théoriquement l'efficacité antitumorale de la BCG thérapie.

La contre-indication du BCG en cas de tuberculose active est donc parfaitement justifiée et toujours valide.

Fièvre d'étiologie indéterminée :La contre indication des instillations de BCG en cas de fièvre d'étiologie indéterminée est à modérer selon que la fièvre soit constatée avant le début de la BCG thérapie ou en cours de BCG thérapie :

Lorsque qu'une fièvre d'étiologie indéterminée est constatée avant de débiter la BCG thérapie, trois arguments ont été avancés pour contre indiquer la réalisation des instillations : premièrement, dans un tiers des cas la fièvre est d'origine infectieuse .

Le traitement antibiotique nécessaire dans ces cas risque de diminuer l'efficacité de la BCG thérapie . La BCG thérapie doit être différée jusqu'à ce que l'étiologie de la fièvre soit affirmée, mais il faut se rappeler qu'au terme d'une recherche diagnostique d'une durée médiane de 5 semaines, 16 % des étiologies de fièvre demeurent indéterminées ;

- deuxièmement, la fièvre est systématiquement recherchée au cours de la surveillance de la tolérance des instillations de BCG. La présence d'une fièvre d'étiologie indéterminée perturbe donc la surveillance de la BCG thérapie ;
- troisièmement, par analogie avec la pratique des vaccinations par des vaccins vivants atténués, la fièvre contre-indique la réalisation d'une immunothérapie par BCG. En effet les vaccins vivants-atténués sont contre-indiqués en cas de fièvre car il a été supposé que la « disponibilité » du système immunitaire serait amoindrie et donc l'efficacité vaccinale diminuée. Ce troisième argument est discutable car il a été démontré qu'en l'absence de déficit immunitaire, le système immunitaire est capable de répondre efficacement à plusieurs antigènes simultanément ;

• lorsque la fièvre est constatée en cours de BCG thérapie, le problème posé a été celui du diagnostic différentiel avec une dissémination du BCG (BCGite). Une fièvre persistant plus de 48 heures est survenue dans 2 % à 10 % des BCG thérapies.

Les symptômes de la BCGite sont liés d'une part à l'infection à BCG et d'autre part à une réaction immunitaire inadaptée, excessive et pathologique, c'est à dire une réaction d'hypersensibilité. A priori, la fièvre survenant au décours d'une instillation et persistant jusqu'à l'instillation suivante doit être considéré comme étant une réaction systémique au BCG. Par conséquent, elle contre-indique la poursuite des instillations et doit faire discuter ultérieurement une réduction de dose ou un arrêt du BCG .

Au total, la présence d'une fièvre d'étiologie indéterminée constitue une contre indication à la réalisation des instillations de BCG.

Résection ou cathétérisme traumatique :L'urothélium constitue une barrière entre l'urine et le sang au moyen du mucus vésical qu'il produit et de sa structure histologique.

La surface de l'urothélium est recouverte d'une couche fluide de mucus vésical constitué de glyco-aminoglycanes (GAG) et produits par les cellules urothéliales. Les GAG empêchent l'adhésion des bactéries uropathogènes à la surface de l'urothélium . Cependant, l'adhésion du BCG au GAG a été supérieure à celle des bactéries uropathogènes .

Il a été montré que l'intégrité du mucus vésical participe à l'efficacité antitumorale du BCG .

La structure histologique de l'urothélium normal assure l'imperméabilité de la barrière urine/sang. Les cellules les plus superficielles de l'urothélium possèdent des jonctions serrées intercellulaires sur leurs faces latérales qui permettent une cohésion cellulaire élevée et empêchent la migration bactérienne entre les cellules .

Les traumatismes de l'urothélium endommagent ses GAG et sa structure histologique et altèrent donc la barrière urine/sang. L'instillation de BCG après un cathétérisme traumatique ou moins de deux semaines après une résection endoscopique augmente le risque de dissémination hématogène du BCG.

Il a été rapporté des effets indésirables graves, à type de réaction systémique au BCG et des décès après instillation de BCG dans ces circonstances .

Par conséquent cette contre-indication n'a pas lieu d'être remise en cause.

Infection bactérienne :La cystite liée à l'infection bactérienne a provoqué une érosion de l'urothélium et une diminution de la production de mucus vésical. L'imperméabilité de la barrière urine/sang est donc diminuée et le risque de dissémination hématogène du BCG est augmenté. Des effets indésirables graves, à type de réaction systémique au BCG après instillation de BCG ont été rapportés en cas d'infection bactérienne concomitante.

De plus, les antibiotiques nécessaires pour traiter l'infection bactérienne des urines, notamment les fluoroquinolones, peuvent être bactéricides ou bactériostatiques sur le BCG et diminuer l'efficacité de la BCG thérapie. Colombel et al. ont montré que l'ofloxacine a la dose de 200 mg administré

per-os au moment des instillations ne réduisait pas l'efficacité de la BCG thérapie . Cependant cette posologie était différente de celle recommandée pour le traitement des infections urinaires (200 mg à deux fois par jour), et qui est active sur les mycobactéries .

Au total, les patients présentant une infection bactérienne des voies urinaires ne doivent pas être traités par BCG jusqu'à résolution de l'infection.

Irradiation de l'aire vésicale :L'irradiation vésicale provoque une altération des jonctions intercellulaires et la production de mucus par l'urothélium

de façon dose dépendante . Ces effets ont persisté après l'irradiation et ont pu provoquer une altération de la barrière urine/sang. Cliniquement, la cystite radique, correspondant à l'altération de la barrière urine/sang, a été caractérisée par la présence d'une dysurie et d'une pollakiurie.

Après irradiation de l'aire vésicale, 5 % à 12 % des patients ont eu une cystite radique. Le délai d'apparition de la cystite radique a été de quelques mois à plus de 10 ans . Les arguments de la contre-indication des instillations de BCG après irradiation de l'aire vésicale était fondé sur la possible augmentation de perméabilité de la barrière urine/sang et, par conséquent, du risque d'effet indésirable grave par dissémination hématogène du BCG.

Vingt-cinq cas de traitement par BCG chez des patients ayant eu une irradiation de l'aire vésicale ont été rapportés. Il en existe probablement beaucoup plus, pour lesquels les antécédents d'irradiation pelvienne ont été méconnus.

Au total, la BCG thérapie a été réalisée après irradiation de l'aire vésicale chez les patients ne présentant pas de signe de cystite radique. La morbidité mineure a été augmentée mais aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Cependant le nombre limité de cas rapportés constitue un faible niveau de preuve .

Déficits immunitaires :Deux situations sont à distinguer : les déficits immunitaires (primitifs ou secondaires au VIH ou aux hémopathies/ chimiothérapies), et les patients recevant un traitement immunosuppresseur :

- les déficits immunitaires secondaires sont les plus fréquents chez l'adulte. Ils sont causés par des virus (VIH principalement), les hémopathies malignes, les dysmyélopoïèses et les hypersplénismes. Concernant l'infection à VIH, 6 cas cliniques de tumeurs de vessie chez des patients atteints par le virus ont été rapportés et un seul, au stade SIDA, a été traité par BCG avec des complications sévères. En cas de déficit de l'immunité cellulaire secondaire aux hémopathies malignes, aux dysmyélopoïèses et aux hypersplénismes, un nombre réduit de patients ayant une hémopathie maligne sans leucopénie ont pu être traités par BCG thérapie sans complications.

Les déficits immunitaires primitifs touchent 1/5000 naissances et sont liés à plus de 100 maladies. Ils peuvent être classés en fonction de leur physiopathologie en déficits en anticorps, déficits de l'immunité cellulaire, déficits combinés, défaut de phagocytose et déficits en protéine du complément.

Etant données les connaissances des mécanismes d'action du BCG, les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire, un déficit combiné ou un défaut de phagocytose ne peuvent pas être traités par BCG.

En revanche, les déficits en anticorps et en protéines du complément n'augmentent pas le risque d'infection mycobactérienne et ne contre-indique théoriquement pas la BCG thérapie. Ces pathologies sont rares et il n'y a pas eu de cas rapporté de BCG thérapie ni de tumeur de vessie chez un patient ayant un déficit en anticorps ou en protéines du complément ;

- les traitements immunosuppresseurs, prescrits aux transplantés d'organes ou en cas de maladies inflammatoires chroniques, inhibent théoriquement les mécanismes d'action du BCG (Figure 51).

Chez les transplantés d'organes, des études ont montré que la BCG thérapie est faisable. Neuzillet et al. ont préconisé d'arrêter l'azathioprine, de remplacer la ciclosporine par le tacrolimus ou un inhibiteur de mTOR et d'associer une antibiothérapie prophylactique par quinolone lors des instillations . Dans les cas rapportés, l'efficacité antitumorale de la BCG thérapie a été diminuée.

Chez les patients traités par corticoïdes au long court pour des maladies inflammatoires chroniques, la morbidité et le taux de réponse à 6 mois du traitement par BCG n'ont pas été différents par rapport aux témoins.

Au total, des patients recevant un traitement immunosuppresseur ou souffrant de certains déficits immunitaires ont été traités par BCG sans effet indésirable majeur. Cette contre-indication n'est donc pas absolue mais nécessite d'être d'avantage évaluée dans le cadre d'essais cliniques.

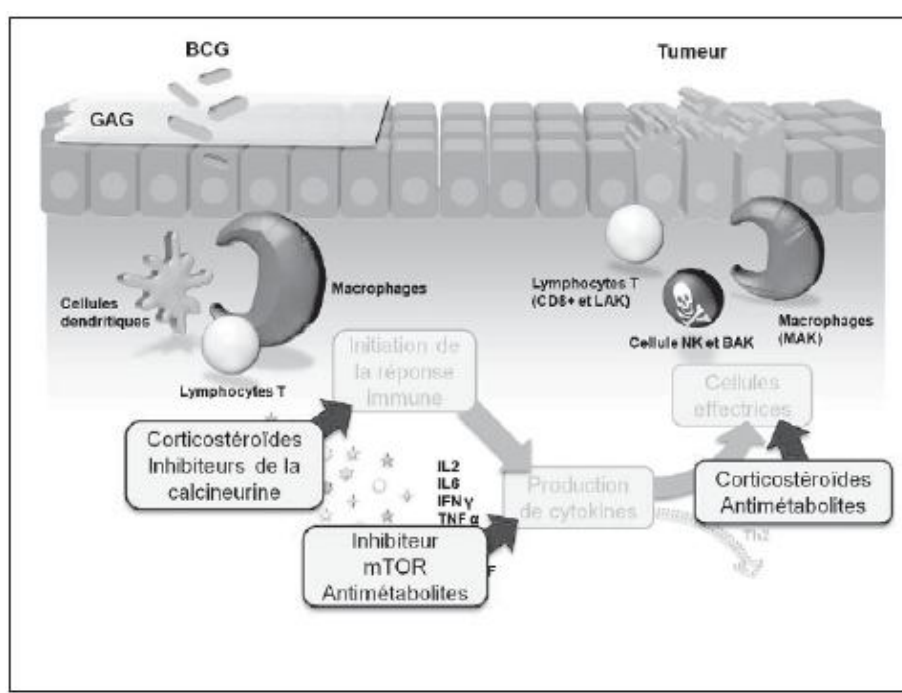


Figure 51 : Mécanisme d'action de la BCG

Grossesse :La grossesse n'est pas décrite comme une contre-indication du BCG cependant aucune étude toxicologique sur les effets du BCG sur l'embryon et le fœtus n'a été menée pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Trente cas cliniques de tumeur de vessie pendant la grossesse ont été rapportés . Dans un seul cas, la patiente a été traitée par BCG sans complication durant le second trimestre de grossesse .

Tolérance {196}

La tolérance de la BCG thérapie est variable. Plus de 95 % des patients semblent tolérer l'instillation intravésicale du BCG sans signe de morbidité significative. Il existe des effets secondaires locaux, régionaux et généraux. Les effets locaux sont les plus souvent retrouvés et la cystite demeure l'effet indésirable le plus fréquent (jusqu'à environ 90 %) avec dans 25 à 28 % des cas l'association à un syndrome grippal d'une durée d'environ 48 heures . Les symptômes de cystite débutent habituellement 2 à 4 heures après l'instillation intravésicale et se résolvent généralement dans les 6 à 48 heures sans traitement spécifique.

Parmi les autres effets secondaires, il est fréquemment observé une hématurie (43 %), des symptômes généraux avec de la fièvre (28 %) et des nausées (8 %). Les effets régionaux correspondent à la prostatite granulomateuse et à l'orchi-épididymite. La prise en charge de la prostatite granulomateuse repose sur un traitement antituberculeux (Isoniazide + rifampicine pendant 3 à 6 mois) avec une contre-indication à la reprise des instillations de BCG.

Les symptômes aigus et sévères d'infection au BCG (tuberculose pulmonaire, hépatite, abcès rénal) peuvent être graves. La complication la plus redoutée demeure la septicémie ; elle a connu une augmentation de sa fréquence passant de 0,1 % en 1986 à 0,4 % en début des années 1990.

Toutefois, de nos jours, on estime qu'un patient sur 15 000 développera cette complication . En présence de symptômes sévères d'infection au BCG, un traitement antituberculeux devra être mis en place avec utilisation de l'isoniazide et de la rifampicine pendant 6 mois, avec parfois adjonction de l'éthambutol en cas de non résolution des symptômes. Enfin, il existe des réactions allergiques (rash, arthrite, arthralgie) qui sont souvent difficiles à distinguer d'une septicémie à BCG.

L'adjonction d'une corticothérapie au traitement antituberculeux est bénéfique dans ce cas de figure. Le traitement d'entretien pose souvent des problèmes plus importants de tolérance que le traitement d'induction. Dans le schéma classique avec, après le traitement d'induction, une instillation hebdomadaire pendant 3 semaines tous les 6 mois jusqu'à 36 mois, seulement 19 % des patients avaient eu le protocole complet et 39 % avaient dû interrompre définitivement le traitement .

L'ofloxacine a été proposée pour diminuer les effets secondaires induits par la BCG thérapie.

Différences moléculaires entre les souches de BCG {213}: L'analyse génomique comparative des différentes souches de BCG a mis en évidence des variations à type de délétion et d'insertion . L'atténuation de la virulence du BCG comparativement à M. Bovis est liée à la perte du gène de la protéine

ESX-1, du fait de la délétion nommée RD1. Néanmoins, la perte d'*ESX-1* n'est pas seule responsable de l'atténuation de la virulence. En effet, la réintroduction de RD1 dans les lignées de BCG n'a pas abouti à la récupération d'une virulence complète, ce qui témoigne du caractère multifactoriel de l'atténuation de virulence du BCG vis-à-vis de *M. Bovis* . En dépit de cette délétion, le génome du BCG contient davantage de bases nucléotidiques que celui de *M. Bovis* en raison de la duplication en tandem de deux régions, nommées « DU1 » et « DU2 » . La duplication de « DU1 » n'est observée que dans la souche BCG Pasteur utilisée en vaccination contre la tuberculose.

La duplication de « DU2 » est commune à toutes les autres souches dérivées du BCG distribué en 1921, mais a subi des polymorphismes génétiques. Ainsi, dans les souches anciennes (souches japonaise), intermédiaires, et tardives (souches RIVM du Médac®, Tice de l'Oncotice® et Connaught de l'Immucyst®), les régions DU2 sont différentes . Le DU2 de groupe III, qui caractérise les souches intermédiaires, présente une délétion de 10 paires de bases au codon 91 du gène *phoR*, entraînant son inactivation.

La perturbation du métabolisme du phosphate qui en résulte a constitué un désavantage pour la croissance bactérienne *in vivo* . L'analyse comparative des polymorphismes nucléotidiques des souches de BCG utilisées pour les instillations endovésicales a été étudiée pour les souches Tice et Connaught. L'étude a montré que la souche Tice à trois polymorphismes spécifiques, deux sur des protéines de fonction inconnue et un concernant le gène *sodC*, codant une enzyme impliquée dans la défense contre le stress oxydatif.

Le polymorphisme présent dans le génome de la souche Tice est responsable de la perte de cette activité enzymatique, ce qui réduit la résistance du BCG au mécanisme de défense immunitaire innée de l'hôte et ainsi la durée de vie du BCG chez le patient traité et donc, potentiellement, son efficacité . Par ailleurs, la structure des polysaccharides membranaires des BCG de souches Tice, Connaught et Pasteur, responsables d'un effet cytotoxique direct, a été comparée . L'analyse a montré une similitude pour les trois souches. À notre connaissance, aucune analyse comparative du même type n'a étudié la souche RIVM.

Au total, les différences moléculaires entre les différentes souches de BCG sont les conséquences de différences génomiques. À ce jour, les données comparatives entre les souches RIVM, Tice et Connaught, suggèrent qu'il existe une résistance aux mécanismes de défense immunitaire innée de l'hôte moins efficace pour la souche Tice.

Différences de cytotoxicité induite par les différentes souches de BCG in vitro : {198}

A ce jour, trois publications ont rapporté l'étude comparative de l'activité antitumorale directe de souches de BCG sur des lignées cellulaires de carcinome urothélial vésical .

Rajala et al. ont comparé la cytotoxicité sur la lignée cellulaire T24 (dérivée de cellules d'une TVNIM de haut grade) de 5 souches : 1 intermédiaires (i.e. porteuse d'un DU2 de groupe III) Glaxo-Evans et 4 tardives (DU2 de groupe IV) RIVM, Pasteur, Tice et Connaught . L'activité cytotoxique du BCG Connaught était supérieure à celle du BCG Tice. Les autres

différences observées n'étaient pas statistiquement significatives. Schwarzer et al. ont comparé la cytotoxicité sur les lignées cellulaires T24 et Cal29 (dérivée de cellules d'une tumeur infiltrant le muscle métastatique) de la souche S4-Jena, de différenciation précoce (DU2 du groupe II) avec la souche Tice, de différenciation tardive .

L'activité cytotoxique du BCG S4-Jena était supérieure à celle du BCG Tice sur la lignée Cal29 et comparable sur la lignée T24. Plus récemment, Secanella-Fandos et al. ont comparé l'effet inhibiteur de la prolifération cellulaire sur des lignées cellulaires T24, J82 et RT4 (ces deux dernières étant dérivées de cellules d'une tumeur infiltrant le muscle non métastatique, histologiquement peu différenciée pour J82 et bien différenciée pour RT4), de 8 souches : 3 précoces, Japonnaise, Russe et Moreau ; 2 intermédiaires, danoise et Glaxo-Evans ; et 3 tardives, Tice, Connaught et Phipps . L'inhibition de la prolifération de cellules J82 par le BCG Connaught a été supérieure à celle liée au BCG Tice et l'inhibition de la prolifération de cellules RT4 par le BCG Connaught a été supérieure à celle liée à la souche danoise. En pratique clinique, le temps de contact recommandé entre le BCG et l'urothélium est de 2 heures . Dans les études in vitro mentionnés, à l'exception de celle de Secanella-Fandos et al. (3 heures de contact entre le BCG et les cellules), la durée de contact a été plus longue (1 jour dans l'étude de Schwarzer et al. et entre 2 et 5 jours dans celle de Rajala et al.).

Cette différence de temps de contact entre les conditions expérimentales in vitro et celles utilisées en pratique clinique doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats. Au total, il existe des différences de cytotoxicité entre les différentes souches de BCG. Le type de DU2 des souches n'a pas été

corrélé à leur effet cytotoxique. Les données comparatives entre les souches RIVM, Tice et Connaught ont montré une cytotoxicité supérieure de la souche Connaught par rapport aux souches Tice et RIVM.

Différences de capacité à induire une réaction immunitaire entre les différentes souches de BCG : {198}

La production d'IL6 et d'IL8 oriente la réponse immunitaire vers une réaction de type cellulaire TH1 qui met en jeu les phénomènes de cytotoxicité impliqués dans le mécanisme d'action de la BCG-thérapie.

Les phénomènes de cytotoxicité ont pour support les lymphocytes T CD8+ spécifiques des antigènes mycobactériens à l'origine de la réaction TH1 et les lymphocytes T natural killer. Secanella-Fandos et al. ont comparé la capacité à induire la production de cytokines IL6 et IL8 de 8 souches de BCG. La souche Connaught induisait une production d'IL6 et d'IL8 respectivement 3,25 et 2,28 fois supérieure à celle induites par la souche Tice et respectivement 3,42 et 1,71 fois supérieure à celle induite par la souche danoise. Rentsch et al. ont comparé le pourcentage de lymphocytes T CD8+ spécifiques des antigènes du BCG induit par les souches de BCG Tice et Connaught dans un modèle murin in vivo

Les instillations endovésicales de BCG Connaught induisaient un taux significativement plus élevé de lymphocytes T CD8+ spécifiques que les instillations endovésicales de BCG Tice administrées aux souris. Ces auteurs ont également comparé le nombre de lymphocytes T natural killer contenus dans la paroi vésicale des souris et ont montré que ce nombre était supérieur après instillations de BCG Connaught comparativement aux instillations de BCG Tice. Janaszek-Seydlitz et al. ont comparé la production d'IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-

10 et d'IL-4 induite par les souches Tice et RIVM [22]. La production de ces molécules induite par la souche Tice a été inférieure à celle induite par la souche RIVM.

Au total, les études comparatives publiées ont montré des résultats concordants en faveur d'une supériorité de la capacité à induire une réaction immunitaire de la souche Connaught et RIVM par rapport à la souche Tice. Cependant, à ce jour, aucun des biomarqueur immunitaires étudiés n'a été directement corrélé à l'efficacité du BCG en termes de survie sans récurrence ou de survie sans progression .

Les études précliniques in vitro et in vivo ont montré des différences de cytotoxicité et d'immunogénicité entre les souches sans relation linéaire avec leur délai de différenciation précoce, intermédiaire ou tardif.

Différences d'efficacité clinique des différentes souches de BCG : {198}

A ce jour, trois études prospectives randomisées comparant l'efficacité clinique de souches de BCG ont été publiées. Rentsch et al. ont comparé la survie sans récurrence et la survie sans progression de TVNIM après un premier traitement d'induction par BCG Tice et Connaught (60 et 71 patients respectivement) . Le suivi médian des patients traités par BCG Tice et Connaught a été de 47,6 mois et 51,4 mois respectivement et les deux groupes de patients étaient comparables quant au sex-ratio, l'âge, les caractéristiques clinicopathologiques des TVNIM et le nombre de RTUV préalables au traitement par BCG.

La survie sans récurrence à 5 ans des patients traités par BCG Connaught a été significativement supérieure à celle des patients traités par BCG Tice (74,0 % vs 48,0 % ; $p = 0,0108$). En revanche, les survies sans progression à 5 ans étaient comparables (94,1 % vs 87,9 % pour le BCG Connaught et Tice respectivement ; $p = 0,3442$). Sengiku et al. ont comparé le taux de réponse complète et la survie sans récurrence de patients traités pour du carcinome in situ primitif ou associé à des TVNIM papillaire par BCG de souches Tokyo et Connaught (66 et 63 patients respectivement) .

Le suivi médian a été de 28,0 mois. Une réponse complète a été observée à une fréquence statistiquement comparable avec les souches Tokyo (90,3 %) et Connaught (85,0 %).

La survie sans récurrence à deux ans était également comparable (73,2 % et 68,8 % respectivement). Les caractéristiques démographiques et clinicopathologiques des patients étaient comparables dans les deux bras et les auteurs ont donc conclu à l'absence de différence d'efficacité clinique entre les deux souches. Enfin, Vegt et al. ont comparé la survie sans progression de TVNIM traitées soit par mitomycine C (148 patients), BCG Tice (140 patients) et BCG de souche RIVM (149 patients) .

Le suivi médian a été de 36,0 mois. La survie sans récurrence à 5 ans était comparable chez les patients traités par mitomycine C et BCG de souche RIVM (57 ± 5 % et 54 ± 5 % respectivement) et était significativement inférieure (36 ± 5 %) chez les patients traités par BCG Tice.

Ces trois études avaient deux limites : ne pas avoir incorporé dans leur montage l'utilisation du traitement d'entretien par BCG et ne pas avoir analysé les différences concernant le tabagisme. Par ailleurs, l'absence de différence significative concernant les survies sans progression dans l'étude de Rentsch et al. pouvait être liée à un défaut de puissance de l'étude et aux traitements reçus lors des récurrences. Enfin, dans cette même étude où une différence significative dans la survie sans récurrence à 5 ans ait été montrée en faveur de la souche Connaught par rapport à la souche Tice, le nombre de patients à risque d'avoir une récurrence à 5 ans n'était que de 18 et 3 patients respectivement. Il serait nécessaire d'avoir au moins une étude prospective randomisée de plus grande ampleur pour confirmer ce résultat et en tirer des recommandations en pratique clinique. La revue de la littérature de Sylvester et al. avait, quant à elle, conclu en 2002 à l'absence de différence d'efficacité clinique entre les différentes souches de BCG .

Au total, les résultats des 3 études cliniques prospectives randomisées actuellement disponibles ont montré une efficacité supérieure du BCG de souches Connaught vis-à-vis du BCG de souches Tice et du BCG de souche RIVM vis-à-vis du BCG de souche Tice en termes de survie sans récurrence. Ces études sont insuffisantes, quantitativement et qualitativement, pour conclure à la supériorité d'efficacité clinique d'une souche par rapport à une autre. Il n'y a pas eu de comparaison de l'efficacité clinique du BCG de souche Connaught vis-à-vis du BCG de souche RIVM. Par ailleurs, comme observé lors de l'analyse des données précliniques, l'efficacité clinique des souches de BCG n'a pas suivi une relation linéaire avec leur délai de différenciation précoce, intermédiaire ou tardif.

Différences de tolérance du traitement par les différentes souches de BCG :{198}.

La survenue d'effets indésirables liés aux instillations de BCG a été analysée comparativement en fonction des souches utilisées dans les trois études prospectives randomisées précédemment citées . Les auteurs n'ont pas démontré de différence de fréquence des effets indésirables. Cependant, les trois études avaient un défaut de puissance statistique pour pouvoir analyser correctement une éventuelle différence, d'autant plus que le recueil de données concernant ces effets étaient insuffisamment détaillé. L'analyse la plus précise a été celle de Rentsch et al. : les auteurs ont conclu à l'absence de différence entre les souches Connaught et Tice dans la survenue d'une pollakiurie, d'une hématurie et d'une hyperthermie. En revanche, une dysurie était plus fréquente avec l'utilisation de BCG Tice (30 % vs 13 % ; $p = 0,0151$). Le grade de sévérité des effets indésirables n'avait cependant pas été détaillé.

Les différences moléculaires observées entre les souches suggèrent qu'il existe une résistance aux mécanismes de défense immunitaire innée de l'hôte moins efficace pour les souches RIVM et Tice. L'efficacité du système immunitaire est requise que la BCG-thérapie soit efficace et, inversement, les déficits de l'immunité cellulaire, les déficits combinés et les défauts de la phagocytose constituent des contre-indications à la BCG-thérapie (au même titre que les antécédents de réaction systémique au BCG, la tuberculose active, une fièvre d'étiologie indéterminée et non explorée, l'altération de la barrière urine/sang par un traumatisme ou une cystite infectieuse ou radique.

L'immunodéficience touchant les mécanismes d'immunité innée de l'hôte augmente le risque d'effets indésirables sévères infectieux . Théoriquement, une moindre résistance de la souche Tice à ces mécanismes devrait réduire le risque de survenu de ces évènements. Cependant, à ce jour, les données disponibles n'en font pas la preuve. Au total, les données disponibles n'ont pas été de qualité suffisante pour déterminer s'il existe ou non des différences de tolérance entre les différentes souches de BCG.

Réduction de la dose :{199}

Même si un traitement à dose pleine est recommandé, des instillations endovésicales de BCG à dose réduite ont été proposées afin d'en réduire la toxicité. Ainsi, l'étude menée par le *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico* (CUETO) a comparé l'efficacité d'un traitement à 1/3 dose et à dose pleine chez 500 patients. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les deux groupes. Cependant, les auteurs ont précisé qu'un traitement à dose complète était plus effectif en cas de tumeurs multifocales. Par ailleurs, dans une autre étude du même groupe, la dose minimale efficace de BCG était de 27 mg par instillation . Ce traitement à 1/3 dose de BCG avait la même efficacité pour la prévention de la récurrence tumorale et le risque de progression avec une diminution de toxicité.

Une réduction de 40 % des effets secondaires de classes 1 et 2 était observée, ainsi qu'une diminution significative des reports d'instillations et des arrêts de traitement dus à la toxicité du BCG.

Ces données semblent aujourd'hui remises en question par une récente étude de l'EORTC qui ne montrait pas de différence de toxicité entre les traitements à 1/3 et à pleine dose.

L'évaluation endoscopique avec fluorescence après traitement d'attaque par BCG :{200}.

La réalisation d'une cystoscopie après un traitement d'attaque par instillations de BCG est indispensable pour éliminer un échec du traitement conservateur se définissant par une récurrence tumorale de haut grade ou une progression de la maladie urothéliale . La réalisation de biopsies vésicales étant recommandée lorsqu'il existe un carcinome in situ lors de la RTUV initiale . En cas de récurrence d'une TVIM, un second traitement d'induction peut être proposé avec un taux d'échec de 50 %. En cas de progression, une cystectomie totale doit être réalisée avant l'apparition de micro-métastases. L'utilisation de la cytologie urinaire est également recommandée, comme outil de détection des lésions tumorales vésicales . Néanmoins, il existe en pratique des limites dans son utilisation (mauvaise reproductibilité anatomopathologique, difficulté de distinction entre une cytologie de bas grade et des cellules normales), mais la cytologie urinaire quand elle est positive a une spécificité proche de 95 %. La sensibilité est beaucoup plus faible avec des taux de 16 à 60 %, en particulier pour les lésions vésicales de faible grade. De nombreux marqueurs urinaires pour la détection ou surveillance des tumeurs vésicales ont été proposés, quatre d'entre eux ont reçu l'approbation de la Food and Drug Administration : le BTA-stat, l'ImmunoCyt, le NMP22 et le l'UroVysion, qui ont des taux de sensibilité de 49,5 à 81 % et une spécificité de 75 à 90 % . À ce jour, aucun marqueur urinaire n'est validé en routine et le *gold standard* pour le diagnostic comme le suivi des TVNIM demeure toujours l'association de la cytologie

urinaire et de l'endoscopie du bas appareil urinaire . L'utilisation depuis quelques années des techniques de fluorescence vésicale a permis d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TVNIM, en particulier pour le carcinome in situ dont la valeur pronostique péjorative est reconnue. La détection de ces lésions planes est significativement améliorée lorsque l'on utilise l'hexylaminolevulinate au cours de la cystoscopie, comme l'ont rapporté les études de Jichlinsky et al., Schmidbauer et al. ainsi que Stenzl et al., avec respectivement un taux de détection des lésions de CIS supérieur de 44 %, 39 % et 34 % avec l'utilisation de la fluorescence . De plus, une diminution du taux de récurrence tumorale semble favorisée lors de l'utilisation de l'hexaminolevulinate, avec probablement une résection plus complète des lésions tumorales lors de l'endoscopie initiale. Stenzl et al. sur une population de 551 patients ont ainsi observé un taux de récurrence inférieur dans le groupe hexaminolevulinate (56 %) versus lumière blanche (47 %) avec un recul clinique de 9 mois, soit une baisse du risque relatif de 16 % . Le délai moyen de récurrence est plus long dans le groupe des patients surveillés par cystoscopie fluorescente (16,4 mois) par rapport au groupe des patients surveillés par lumière blanche (9,4 mois) . Plus récemment, l'ensemble de ces résultats a été confirmé par la méta-analyse de Burger et al. : la détection de l'ensemble des TVNIM étant améliorée grâce à l'utilisation de l'Hexvix®, avec une augmentation de 21,9 % pour les Ta et T1 et de 24 % pour les CIS ($p < 0,001$). Il existait une diminution du taux de récurrence tumorale à 12 mois de 24 % ($p < 0,006$), le pourcentage de patients avec récurrence tumorale avec un recul clinique d'un an étant de 34,5 % dans le groupe hexaminolevulinate contre 45,4 % dans le groupe lumière blanche . La possibilité d'un traitement conservateur des TVNIM avec indication éventuelle d'un traitement d'entretien par instillations endovésicales de BCG nécessite une évaluation endoscopique et histologique de qualité du réservoir vésical. En effet,

la récurrence précoce à 3 mois est un facteur pronostique particulièrement péjoratif, associé à un taux de progression tumorale d'environ 47 % .

À ce jour, peu d'études ont évalué l'intérêt de la fluorescence par hexaminolevulinate dans la surveillance à 3 mois des TVNIM de haut grade après un traitement par BCG-thérapie. Ray et al. ont observé une sensibilité et une valeur prédictive négative de cette technique de 100 % et 41,6 % alors qu'elles étaient de 67 % et de 31 % en lumière blanche . En comparaison, notre série objectivait une amélioration majeure de la VPN avec un taux de 80 %. L'étude en fluorescence nous a permis de diagnostiquer deux lésions tumorales non vues en cystoscopie standard. La courbe d'apprentissage de la technique de fluorescence est assez rapide pour un urologue entraîné à l'endoscopie vésicale, permettant une reconnaissance des lésions atypiques de CIS à différencier des faux-positifs secondaires à l'inflammation de la muqueuse vésicale ou le caractère tangentiel de la vision.

Dans la littérature, le taux de faux-positifs s'échelonne entre 12 et 39 %, sans BCG-thérapie préalable , alors qu'il était évalué à 63 % après BCG-thérapie dans l'étude de Ray . L'inflammation de la muqueuse vésicale, favorisée par l'instillation de BCG et la résection de vessie, constitue donc un facteur non négligeable de faux-positifs. Dans notre série de 54 patients ,ce taux était moins important estimé à 38 %, il n'a pas été retrouvé de différence pour le taux de faux-positif lorsque l'endoscopie a été réalisée entre 6 et 12 semaines (62,5 %)et après 12 semaines (63 %). Nos résultats confirment donc l'intérêt d'une évaluation endoscopique avec fluorescence(hexaminolevulinate) dans la surveillance des TVNIM après un traitement d'attaque par instillations endovésicales de BCG.

Le traitement d'entretien : {201}.

Afin de réduire ces risques d'évolution, un traitement adjuvant d'induction par instillations de bacille de Calmette-Guérin est recommandé par les différentes sociétés savantes (AFU,EAU, AUA) pour les tumeurs de haut risque et proposé de manière optionnelle pour les tumeurs de risque intermédiaire.

Les travaux de Morales et Lamm ont montré que l'immunothérapie intravésicale par BCG diminuait le risque de récurrence et de progression. Néanmoins, les travaux de Herr ayant suivi pendant 15 ans la cohorte de TVNIM du MSKCC, ont montré que l'effet protecteur du traitement d'induction par BCG disparaît au-delà de 10 ans en l'absence de traitement d'entretien. Böhle et al. ont montré que l'élévation des interleukines 1 et 2, du tumor necrosis factor (TNF) et du ratio lymphocytes T helpers/T suppresseurs persistait plus de 12 mois uniquement lorsqu'un traitement d'entretien par BCG était réalisé. Au contraire, en l'absence de traitement d'entretien, une diminution de l'infiltration des cellules mononuclées était observée sur les biopsies vésicales. Ainsi, le traitement d'entretien par immunothérapie BCG est recommandé pour le traitement des TVNIM HR/RI .

Nous rapportons dans cette mise au point les modalités du traitement d'entretien, la population à laquelle il apporte un bénéfice et les moyens d'améliorer son observance ainsi que la gestion de la pénurie au vu des données scientifiques disponibles en 2015.

Le schéma du traitement d'entretien décrit par Lamm et al :

Actuellement, le schéma de traitement le plus utilisé est celui décrit par Lamm et al. En 2000. Dans une étude prospective, 284 TVNIM (HR/RI) étaient

randomisées après le cycle d'induction en 2 bras: traitement d'entretien (3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) ou surveillance. Les auteurs ont rapporté une médiane survie sans récurrence de 77 mois dans le groupe recevant un traitement d'entretien contre 36 mois dans le groupe surveillé. Par la suite, la méta-analyse rapportée par Sylvester et al. en 2002 (24 essais cliniques randomisés, 4863 patients) a confirmé ces résultats en montrant une diminution du risque de progression dans le groupe traitement d'entretien par BCG de 27 % (OR 0,73, $p = 0,001$) pour un suivi médian de 2,5 ans. Malgré ces éléments de preuve, le traitement d'entretien par BCG est sous utilisé en Europe et en Amérique du Nord dans la prise en charge thérapeutique des TVNIM de HR et RI. Dans les travaux de Witjes et al., 102 urologues avaient analysé rétrospectivement la prise en charge de 971 TVNIM (197 RI, 774 HR) traitées en 2009. Pour les TVNIM de RI, 46,7 % des patients avaient reçu un traitement adjuvant suivant les recommandations : 29,4 % avec de la mitomycine C (MMC), 6,6 % avec un traitement d'induction par BCG et 10,7 % avec un traitement d'induction et d'entretien par BCG. Dans le cas des TVNIM HR, seulement 50,1 % des patients avaient eu un traitement d'induction et d'entretien par BCG, alors que 12,5 % avaient eu un traitement par MMC et 8,9 % une cystectomie. Aucun traitement adjuvant n'était été donné chez respectivement 24 % et 9 % des TVNIM de RI et de HR.

Lorsque le traitement d'entretien par BCG était prescrit, 6 % des patients arrêtaient le traitement d'entretien avant la fin de la première année et 39 % poursuivaient les instillations jusqu'à la troisième année. Le plus souvent, l'arrêt du traitement était dû à une récurrence/progression de la pathologie (35 %) ou aux effets indésirables (35 %).

Parmi les différentes explications possibles de la sous utilisation du traitement d'entretien par BCG, la toxicité et la mauvaise tolérance au traitement semblaient être les plus importantes. Effectivement, dans l'étude de Lamm et al. seulement 16 % des patients avaient achevé leur traitement de 3 ans.

Ainsi de nombreuses études ont été construites dans l'objectif de réduire la toxicité tout en préservant les résultats oncologiques du traitement d'entretien. Dans ce sens, certains auteurs ont modifié les modalités du traitement (durée, dose de BCG, adaptation à la population cible), d'autres ont optimisé la prise en charge des effets indésirables (information, éducation et protocoles médicamenteux).

QUELLE DOSE DE BCG ET AVEC QUELLE FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION POUR LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN EN 2015 ?

L'EORTC a récemment communiqué les résultats d'un essai prospectif et randomisé comparant, 4 schémas de traitement d'entretien : un et trois ans à dose complète ; un et trois ans à 1/3 de dose. Il s'agissait d'un essai de non-infériorité (hypothèse d'une différence $> 10\%$) qui comparait le traitement à dose complète un an ou trois ans et le traitement à 1/3 de dose durant les mêmes durées. Le critère principal de jugement était le taux de récurrence à 5 ans, le critère secondaire était l'évaluation de la toxicité de chaque schéma de traitement.

L'hypothèse de non-infériorité du schéma 1/3 dose pendant un an de traitement n'avait pu être rejeté pour le critère de jugement principal ce qui signifiait que le traitement d'entretien à 1/3 de dose pendant un an n'était pas optimal par rapport au traitement pleine dose 3 ans (hazard ratio [HR] 0,75 ; $p = 0,01$). Stratifiée en fonction du groupe de risque des TVNIM, les résultats de

cette étude ont montré que les patients à RI traités à dose complète de BCG ne bénéficiaient pas des deux années supplémentaires du traitement d'entretien (1 an vs 3 ans ; HR 0,88 ; $p = 0,43$). Pour les patients à HR, le traitement à dose complète pendant trois ans permettait une diminution du taux de récurrence par rapport au schéma d'entretien à dose complète pendant un an (HR 1,61, $p = 0,009$).

Enfin, il n'y avait pas de différence de toxicité entre les 4 schémas de traitement. Seulement 8 % des patients avaient interrompu leur traitement pour des effets indésirables alors que 36,4 % des patients avaient terminé leur traitement d'entretien de 3 ans.

Plus récemment, l'essai CUETO 98013, randomisé et prospectif, a évalué un nouveau schéma de traitement d'entretien dans l'objectif de réduire la dose et ainsi la toxicité du BCG.

Dans 19 centres, les TVNIM HR étaient randomisées après le cycle d'induction de BCG en 2 groupes : surveillance ($n = 195$) et traitement d'entretien ($n = 202$) suivant le schéma d'une instillation tous les 3 mois pendant 3 ans (18 instillations). Après 5 ans de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (traitement entretien vs surveillance) sur le taux de récurrence (33,5 % vs 38,5) ni de progression (16 % et 19,5 %). Les auteurs expliquaient leurs résultats par un faible taux de récurrence mais surtout un possible effet immunostimulant insuffisant d'une seule instillation de BCG tous les 3 mois. En revanche, la toxicité était diminuée, seulement 20 patients du groupe traitement d'entretien avaient eu des effets indésirables imposant l'arrêt des instillations.

Une récente étude du CCAFU a comparé deux schémas de traitement d'entretien par BCG ; un groupe (n = 67) recevait un traitement à 1/3 de dose de BCG trois semaines consécutives à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois ; l'autre groupe (n = 71) recevait 1/3 de dose BCG deux semaines consécutives à 3, 6 puis tous les trois mois pendant 36 mois. Les patients inclus avaient une TVNIM de RI/HR et en cas de pT1 et/ou de CIS une résection de second look avait été réalisée. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes sur la récurrence et la progression au terme des 2 ans de suivi.

En résumé, aucun essai randomisé à ce jour n'a permis de décrire un schéma de traitement d'entretien apportant des résultats oncologiques identiques ou supérieurs à celui décrit par Lamm et al. Dans ces essais, la réduction de la dose et/ou du nombre d'instillations n'était pas associée à une diminution significative de la toxicité des instillations. Dans chaque publication, les auteurs discutaient l'effet des progrès chirurgicaux dans la prise en charge des TVNIM (résection de second look, résection sensibilisée par la lumino fluorescence) qui pourraient être à l'origine de l'absence de différence statistiquement significative des résultats oncologiques de leurs schémas d'entretien. Il demeure que les résultats de l'essai prospectif et randomisé de l'EORTC ont confirmé la nécessité d'un traitement d'entretien à pleine dose pendant 3 ans pour les tumeurs de HR. En revanche, pour les tumeurs de RI, le traitement à pleine dose pendant 1 an était suffisant.

QUELLE EST LA POPULATION CIBLE DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN EN 2015 ?

Le traitement d'entretien par BCG a permis une réduction du risque de récurrence et de progression plus importante que la chimiothérapie intravésicale

(MMC) . La méta-analyse de Malmstrom et al. regroupant les données 2820 TVNIM de HR/ RI (9 essais randomisés) montrait une diminution du risque de récurrence de 32 % avec le traitement d'induction et d'entretien par BCG comparativement aux instillations endovésicales de

MMC. Cependant, le groupe de patients ayant reçu uniquement un traitement d'induction par BCG avait un risque de récurrence augmenté de 28 %. En outre, il n'y avait aucune différence significative sur la progression ainsi que sur la survie spécifique. Parallèlement, la fréquence et la sévérité des effets indésirables sévères de la BCG thérapie étaient supérieures à celle de la chimiothérapie endovésicale. Les risques élevés de récurrence et de progression des TVNIM de HR font que le rapport bénéfice/toxicité est dans ces cas, en faveur du traitement par BCG. En revanche, du fait des risques évolutifs moindres des TVNIM de RI, le traitement d'entretien est recommandé de manière optionnelle, en alternative à la chimiothérapie intravésicale. Ainsi, bien que les résultats oncologiques soient en faveur du traitement par BCG, la fréquence et la sévérité de ses effets indésirables font que la chimiothérapie intravésicale peut être utilisée en première intention.

Depuis les années 1970, il est admis que les capacités à générer une réponse immunitaire adéquate diminuaient avec l'âge. En raison de cette immunosénescence, l'efficacité du traitement d'entretien par BCG chez le sujet âgé est questionnable. L'étude de 4 essais randomisés du CUETO a montré la moindre efficacité de la BCG thérapie chez les patients de plus

de 70 ans . Cependant, l'âge était un facteur pronostique statistiquement bien moins puissant que les caractéristiques clinico-pathologiques de la TVNIM. Plus récemment, les travaux d'Oddens et al. ont conforté ce résultat. En utilisant la cohorte de patient de l'essai EORTC 30911, les auteurs ont étudié les résultats

oncologiques du traitement d'entretien en fonction de l'âge. Les patients de plus de 70 ans avaient un risque plus important de progression et de mortalités spécifique et globale comparativement aux patients de moins de 70 ans. Parallèlement, les résultats des traitements concernant la réduction du risque de récurrence, de progression, de mortalités globale et spécifique étaient en faveur du traitement d'induction d'entretien et par BCG comparé à la chimiothérapie dans les deux groupes d'âges.

En conclusion, le traitement d'entretien par BCG doit être prescrit chez les patients de plus de 70 ans, et ce d'autant qu'ils ont un profil d'évolution oncologique plus péjoratif.

PERSPECTIVE : COMMENT AMÉLIORER L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT ?

Afin de diminuer la toxicité des instillations, des protocoles de traitements médicamenteux ont été développés. Ainsi, Colombel et al. ont montré que la prise d'ofloxacine à 6 h et 12 h après la première miction post instillation réduisait la fréquence des effets indésirables sévères de la BCG thérapie. Lamm et al. ont montré la toxicité du BCG n'était pas la seule cause de l'arrêt du traitement mais que la relation médecin-patient influençait aussi l'observance au traitement. Ils proposaient plusieurs stratégies pour augmenter l'observance du traitement d'entretien : informer le patient sur l'intérêt oncologique du traitement, sur la nature des effets indésirables ainsi que leurs modes de révélation ; améliorer la connaissance et la prise en charge des effets indésirables ; identifier les potentielles barrières à l'observance au traitement ; mettre en place une équipe de soins pluridisciplinaire spécifique pour encadrer ces traitements .

De fait, les études récentes ont rapporté une toxicité des instillations de BCG moins importante que celle décrite par Lamm et al. où seulement 16 % des patients achevaient les trois ans de traitement. Par exemple, dans l'étude 30911 de l'EORTC, seulement 7 à 19 % des patients arrêtaient le traitement d'entretien à cause des effets indésirables.

COMMENT GÉRER LA PÉNURIE DE BCG ?

Depuis le mois de juin 2012, la spécialité pharmaceutique Immucyst (BCG), commercialisée par Sanofi-Pasteur, n'est plus disponible suite à des problèmes industriels. Les laboratoires produisant d'autres souches de BCG rencontrent des difficultés de production pour assurer une disponibilité régulière du traitement. L'Association française d'urologie a proposé des recommandations temporaires adaptées à cette pénurie.

En l'absence de BCG ou en cas de BCG en quantité limitée, les TVNIM de RI doivent être traitées par des instillations endovésicales de mitomycine C avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine ou de doxorubicine. Pour les TVNIM HR les instillations endovésicales de BCG restent le traitement de référence (en traitement d'induction et d'entretien), les experts considèrent qu'un traitement par instillations endovésicales de mitomycine C (ou épirubicine, doxorubicine) demeure plus efficace que l'absence de tout traitement complémentaire. En cas de BCG disponible en quantité limitée, les experts proposent de limiter le traitement par BCG aux 6 instillations d'induction et de ne pas réaliser de traitement d'entretien.

Face à des éléments histologiques péjoratifs (score pronostique EORTC de Sylvester supérieur ou égale à 14) (par exemple : T1G3 avec infiltration profonde du chorion [muscularis mucosae, diamètre tumeur T1G3 > 3 cm, lésions de haut grade multifocales, présence de carcinome in situ) l'indication d'une cystectomie totale apparaît comme le traitement le plus adapté.

Peut-on réduire la durée du traitement d'entretien ? {199}

Le nombre et la fréquence optimale des instillations, tout comme la durée du traitement d'entretien, restent encore inconnus. Cependant, d'après les résultats finaux de l'essai randomisé de l'EORTC ayant inclus 1 355 patients, un traitement d'entretien de 3 ans, à dose complète, permettait de réduire de manière significative le risque de récurrence tumorale pour les TVNIM de haut risque en comparaison à un traitement de 1 an . En revanche, aucune différence significative de progression musculaire et de survie globale n'a été mise en évidence dans cette étude. D'autre part, il n'y avait pas de différence entre les deux bras de traitement chez les patients traités pour une TVNIM de risque intermédiaire.

Ainsi, les auteurs suggéraient de ne réserver le traitement d'entretien de 3 ans qu'aux patients présentant une TVNIM de haut risque.

Si le nombre optimal d'instillations et la fréquence des cycles d'entretien ne sont pas toujours réalisables sur une durée de 3 ans, un traitement prolongé pendant 1 an minimum est recommandé, ce qui correspond au moins à trois cycles d'entretien.

L'équipe de recherche québécoise dirigée par Y. Fradet a par ailleurs établi qu'un minimum de trois cycles de BCG d'entretien était nécessaire pour réduire le risque de récurrence tumorale chez les patients à haut risque.

Dans cette population, le taux de survie sans rechute locale à 2 ans est, en effet, de 30 % lorsqu'il n'y a aucun ou qu'un cycle d'entretien de BCG thérapeutique, de 66 % avec 2 cycles d'entretien, et de 85 % avec 3 cycles d'entretien.

II. APRÈS INSTILLATION DE BCG THÉRAPIE :

1. Le suivi des patients : {202}.

Le rythme : Quel que soit le rythme de suivi recommandé par le CCAFU ou par l'EAU, la cystoscopie, couplée à la cytologie, demeure l'examen de référence pour la surveillance des TVNIM.

On s'interroge actuellement de plus en plus sur les outils diagnostiques qui pourraient permettre d'alléger cette surveillance endoscopique. Concernant les marqueurs tumoraux, de nombreux tests urinaires sont disponibles. L'idée est de pouvoir analyser de façon peu invasive, à partir des cellules urothéliales desquamant dans les urines, certaines anomalies moléculaires.

Ces tests urinaires (Tableau XXII) peuvent être à visée diagnostique, proposés pour remplacer la cytologie ou la cystoscopie systématique ou tenter d'en réduire le nombre. Il peut également s'agir de tests urinaires pronostiques cherchant à évaluer le risque de progression. Parmi les tests urinaires les plus performants, on peut citer : le BTA® (*bladder tumor antigen*) qui détecte les

produits de dégradation de la membrane basale, le NMP22® détectant une protéine impliquée dans la formation des fuseaux au cours de la mitose, l'ImmunoCyt® associant cytologie et immunofluorescence, mais requérant une courbe d'apprentissage pour l'interprétation de la fluorescence l'UroVysion® mettant en évidence des altérations chromosomiques par FISH semi-automatisée. D'autres tests sont encore en cours d'évaluation :

Accu-Dx, Télomérase, Acide hyaluronique, cytokératines 18, 19 et 20, instabilité des microsatellites et cytométrie de flux, BLCA4, Mucin 7, Survivine, Lewis X, CD44, ... Ces tests nécessitent cependant un plateau technique spécifique avec un personnel de laboratoire formé à l'utilisation et à l'interprétation des résultats. La cytologie urinaire garde une meilleure spécificité que la plupart de ces tests urinaires. La sensibilité de ces nouveaux marqueurs est en revanche meilleure, même si elle reste bien inférieure à celle de la cystoscopie. En pratique quotidienne, ces tests restent très peu utilisés en France, probablement du fait de leur rapport coût/efficacité mal évalué, du manque de clarté quant à leurs indications précises, de l'absence de remboursement, mais surtout parce que leurs performances diagnostiques restent en dessous de celles de la cytologie urinaire. Une récente étude de Karam et al. a en effet montré dans une analyse prospective portant sur 200 patients suivis après TVNIM que l'adjonction de marqueurs tumoraux (NMP22® et/ou UroVysion®) à la cystoscopie dans la stratégie de surveillance des TVNIM augmentait le coût de la prise en charge sans améliorer la détection de ces tumeurs.

Pour les auteurs, la cystoscopie reste donc la meilleure stratégie de détection des récidives. Par ailleurs, l'avis des patients doit également être pris en compte. D'après une enquête menée auprès des patients, si la sensibilité du test urinaire proposé est inférieure à 90 %, alors 88 % des patients préfèrent la fibroscopie comme méthode de détection et de suivi.

Concernant les techniques d'imagerie, l'uro-TDM et l'IRM ont une place limitée dans le diagnostic des TVNIM puisque ne permettant pas la détection de certaines tumeurs (tumeurs planes, carcinoma *in situ*, tumeurs localisées au

niveau du plancher vésical) du haut appareil urinaire. Selon le CCAFU, une urographie intraveineuse (UIV) ou un uroscanner est souhaitable une fois tous les deux ans au minimum, ou en cas de cytologie urinaire positive inexpliquée ou en cas d'apparition d'une symptomatologie évocatrice d'une atteinte du haut appareil.

La cystoscopie virtuelle, dont les premières descriptions remontent à 1996 a surtout une place en complément de la cystoscopie conventionnelle et peut éventuellement se substituer à la cystoscopie lorsque celle-ci est impossible ou limitée. De nouvelles perspectives plus sophistiquées existent dans le diagnostic optique des TVNIM :

- la spectroscopie Raman ;
- l'OCT (*Optical Coherence Tomography*) ;
- PDD (*Photo Dynamic Diagnosis*) ou immunofluorescence ;
- NBI (*Narrow Band Imaging*) permettant une meilleure visualisation de la vascularisation tumorale.

Mais toutes ces techniques nécessitent pour leur réalisation une cystoscopie, et ne permettent donc pas de l'éviter.

En conclusion, le couple cystoscopie / cytologie urinaire reste essentiel pour le diagnostic et le suivi des TVNIM.

Tableau XXII :performance diagnostique des tests urinaire comparée
a celle de la cytologie urinaire pour le diagnostic des TVNIM

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Cytologie	48 (16-89)	96 (81-100)
Hématurie à la BU	68 (40-93)	68 (51-97)
NMP-22	75 (32-92)	75 (51-94)
NMP-22 <i>BladderChek</i>	55,7	85,7
BTAstat	68 (53-89)	74 (54-93)
BTA-TRAK	61 (17-78)	71 (51-89)
ImmunoCyt	74,3 (9-100)	80 (73-84)

Dans le cadre de la surveillance après traitement des carcinomes urothéliaux (CU), le recours à l'imagerie aura pour but de détecter la récurrence, permettre sa stadification TNM et évaluer l'efficacité des thérapeutiques mises en place pour le traitement de cette récurrence.

Imagerie en coupes :L'imagerie de coupe est l'outil essentiel dans la détection précoce de la récurrence. Elle est aujourd'hui représentée par l'imagerie tomomodensitométrique (TDM) et par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Uro-TDM :Il s'agit de l'examen pour la surveillance du bassin et du rétro-péritoine, des aires ganglionnaires et de la voie excrétrice supérieure chez les patients avec une clairance de créatinine ≥ 45 mL/min [1,2]. Il a l'avantage d'une excellente résolution spatiale, de permettre une exploration large en termes de champs de vue avec des reconstructions multiplanaires et volumique. Il s'agit, de plus, d'un examen facilement accessible et rapide de réalisation. La

problématique de l'irradiation est en train d'être résolue par l'arrivée récente des scanners low dose. Une insuffisance rénale modérée permet l'injection de produit de contraste iodé en respectant le principe d'une hyperhydratation pré- et post-examen (sauf en cas d'insuffisance cardiaque majeure) avec suppression transitoire d'éventuelles médications néphro-toxiques. Il faut y associer un contrôle de la fonction rénale 48 h après l'examen.

Réalisation : La technique d'acquisition de l'uroscanner est bien codifiée : 3—4 temps maximum (sans injection, temps artériel, temps veineux, temps tardif), coupes millimétriques, avec injection de diurétique (optimisation du remplissage des cavités excrétrices au temps tardif), reconstruction multi-planaires. Les doses délivrées sont de 200 à 300 mGy/cm par phase, voire moins sur les scanners récents. Afin de limiter l'irradiation, une réinjection de produit de contraste peut être réalisée avant la réalisation du temps urinaire afin d'y associer le temps veineux.

La performance globale de l'uro-TDM pour la détection des lésions intracavitaires est excellente. Si la sensibilité de l'uro-TDM est de 95—100 % pour les lésions de plus de 1 cm (tumeur des voies excrétrices supérieures [TVES] et vessie), elle diminue à 89 % en cas de taille lésionnelle à inférieure à 5 mm et à 40 % en dessous de 3 mm.

Cette imagerie en coupe va permettre de différencier les lésions urothéliales des caillots, calculs ou lésions du parenchyme rénal. Elle peut être mise en défaut quant à la nature d'un épaissement pariétal ou d'une lésion bénigne (polype fibro-épithélial, urétérite) .

L'uro-TDM va également permettre d'apprécier le stade des lésions détectées. Si la performance à différencier les stades inférieurs à T2 est limitée, l'invasion locale va pouvoir être évaluée de manière efficace (précision de 55 à 92 %) pour éliminer une extension à la graisse, au parenchyme rénal ou aux organes de voisinage (stade $\geq$ cT3b). La distinction des stades T3a (micro-invasion de la graisse) peut être mise en défaut.

L'appréciation de l'extension ganglionnaire est assez fiable en cas d'adénopathie significative (petit axe $\geq 0,8$ —1 cm) avec une sensibilité moyenne de 39 à 42 % et une spécificité de 77 à 98 %. La détection d'un stade métastatique abdomino-pelvien et éventuellement thoracique (coupes réalisées dans le suivi des CU infiltrant le muscle) est bonne (Se : 88,8 % avec VPN : 87,5 %).

Uro-IRM : En cas de contre-indication à la réalisation de l'uro-TDM, l'uro-IRM représente une excellente alternative dans surveillance des CU.

Ce dernier examen a l'avantage de présenter une résolution de contraste supérieure à l'uro-TDM (mais une résolution spatiale inférieure), de ne pas exposer les patients à des rayonnements ionisants, de donner des informations multiparamétriques et fonctionnelles sur les voies urinaires. De plus, cet examen peut être réalisé sans injection de produit de contraste. Il présente le désavantage d'un coût plus important et d'une accessibilité plus limitée que le scanner en France. Il existe des contre-indications spécifiques à la réalisation de cet examen (corps étrangers métalliques, pacemaker d'ancienne génération, claustrophobie due à l'étroitesse du tunnel de la machine).

Réalisation : Tout comme l'uro-TDM, cet examen va nécessiter la réalisation de plusieurs séquences (IRM multiparamétrique avec séquences morphologiques et fonctionnelles, dynamique après injection). L'optimisation de la visualisation des voies excrétrices peut nécessiter l'utilisation d'un diurétique de l'anse (furosémide). Le temps d'acquisition est relativement long (20 à 40 minutes).

Performance : La détection des lésions fait appel aux séquences morphologiques (contraste entre le parenchyme et le milieu liquide).

La performance de ces séquences n'est rapportée dans la littérature qu'à travers d'études de faible niveau de preuve (petites séries principalement rétrospectives). Si la sensibilité de ces séquences est excellente pour les lacunes de plus de 2 cm (Se : 100 %), elle est plus modérée pour les lésions de taille inférieure (74—75 %).

Les séquences de diffusion, basées sur le déplacement des molécules d'eau au sein du tissu, donnent des informations complémentaires vis-à-vis de l'architecture, la cellularité et la perfusion tissulaire. Si cette analyse quantitative (mesure du coefficient d'atténuation ou ADC) permet d'améliorer la détection (Se 95 %) des lésions ≤ 5 mm, elle souffre pour le moment d'un manque de standardisation des protocoles et des possibilités d'artéfacts (notamment au niveau abdominal) . La valeur de l'ADC serait également corrélée au grade tumoral, mais ces résultats issus d'études à faible niveau de preuve nécessitent une confirmation .

L'uro-IRM est un très bon outil pour définir l'extension locale d'un CU. L'atteinte musculaire et l'extension à la graisse sont particulièrement bien définies . La caractérisation des adénopathies (≥ 5 mm) en séquences morphologiques et en diffusion a une sensibilité de 83 % pour une spécificité de 99 %. Si le bilan métastatique à distance par IRM corps entier n'est aujourd'hui pas recommandé, cette modalité d'examen pourrait être intéressante dans le suivi thérapeutique (après chimiothérapie néoadjuvante ou traitement conservateur par radio-chimiothérapie).

Imagerie métabolique des CU :Il n'est pas recommandé, aujourd'hui, de réaliser un TEP scan au 18FDG dans le cadre du bilan d'un CU. Les données de la littérature sont insuffisantes pour l'envisager comme un examen de routine. Toutefois, il pourrait être utile dans l'appréciation du statut ganglionnaire des CU. Sa sensibilité à détecter les métastases ganglionnaires est en effet supérieure au scanner (57 à 78 %) pour une spécificité excellente (93 à 100 %) .

De même, de récentes publications font état d'une excellente sensibilité de l'examen, potentialisé par prise de diurétique, pour analyser la réponse partielle ou complète de l'atteinte ganglionnaire en cas de traitement par chimiothérapie. alors pas être pratiquée. Une cytologie négative n'élimine pas le diagnostic de CU.

Au mieux, le prélèvement doit faire l'objet d'un transport au laboratoire d'analyse histologique dans la journée.

En cas de délai de transport plus long, le prélèvement peut être stocké au maximum une nuit au réfrigérateur ou bénéficier d'une préfixation (une goutte de formol). Une fiche de renseignement concernant les antécédents du patient et les conditions de recueil doit être adressée avec le prélèvement au pathologiste.

Idéalement, la cytologie doit être réalisée avant l'examen fibroscopique sur les urines mictionnelles. En cas, de cytologie sur liquide de lavage réalisée « in situ », le site de prélèvement doit être précisé (vessie, uretère, pyélon, urètre). De même, si le prélèvement a été réalisé dans un contexte de sondage à demeure, de dérivation stomiale ou de néovessie, il est important de rapporter l'information au pathologiste.

L'interprétation de la cytologie doit être basée sur des critères morphologiques objectifs, précis et reproductibles. La fiabilité du résultat doit être rapportée par l'histologiste en fonction du contexte clinique qui lui a été communiqué. En termes de performance, la sensibilité et la spécificité de la cytologie à dépister une TVNIM est de 20—40 % et 90—100 % respectivement ; une TVIM 50—60 % et 90—100 % respectivement, une TVES de haut grade 56 % et 54 % respectivement.

L'utilisation de techniques plus complexes et sensibles (FISH, NMP22, FGFR3) en termes de détection n'est pas recommandée, compte tenu du surcoût et du nombre important de faux positifs rapportés dans la littérature.

2. Les résultats en matière de récurrence et progression tumorale :

De nombreuses études ont été menées dans le but de démontrer l'efficacité de la BCG thérapie en matière de réduction du risque de récurrence des TVNIM à haut risque. Dans ce cadre F.Saint a rapporté dans une étude réalisée auprès de 72 patients présentant des TVNIM à haut risque de récurrence et de progression, traités par RTUV suivie d'une BCG thérapie (souche Connaught) que cette dernière est associée à un taux de récurrence et de progression très faible notamment lorsqu'un traitement d'entretien est envisagé. Puisqu'une réponse complète était obtenue chez 61 patients soit un taux de 84,9%, contre uniquement 9 patients ayant présenté une récurrence soit un taux de 12,5% {203}.

Shelley et al, en étudiant six séries comparant la RTUV seule à la RTUV+BCG thérapie, ont démontré que le taux de récurrence est réduit de 56% dans le groupe RTUV+BCG thérapie {204- 122}.

De la même manière Han et al ont montré une diminution de 36% des cas de récurrence dans le bras RTUV+BCG {204- 205}.

L'immunothérapie endovésicale par BCG a également prouvé sa supériorité à la chimiothérapie endovésicale Sylvester et al ont publié les résultats d'une étude randomisée réalisée par l'EORTC dans le but de comparer l'efficacité du BCG (souche OncoTice) à celle de l'épirubicine chez les patients porteurs de TVNIM à risque élevé . Le taux de récurrences, était de 36,7% dans le groupe BCG contre 52,7% dans le groupe épirubicine avec une diminution significative du risque de récurrence dans le bras BCG (hazard ratio [HR]: 0.62; $p < 0.001$) {206}.

Ainsi dans une méta-analyse de 1111 patients porteurs de TVNIM (RI/HR), Shang et al ont démontré une nette réduction de l'incidence des récurrences chez les patients sous BCG thérapie (35,5%) pour l'ensemble des souches utilisées. Cependant elle demeure élevée chez les patients ayant reçu l'épirubicine comme traitement adjuvant (51,4%), (RR=0.69, IC à 95% : de 0.60 à 0.79) {207}.

Ce même auteur a démontré dans une étude à propos de 1289 cas que la BCG thérapie réduit de 32% le risque de récurrence par rapport à la MMC {224}.

Bohle et al ont également démontré dans une méta analyse la supériorité du BCG par rapport à la MMC (OR= 0.56, 95% CI: 0.38 -- 0.84), avec une réduction des récurrences plus prononcée dans 6 études dans lesquelles les patients ont reçu un traitement d'entretien par BCG (OR: 0.43, IC à 95%: de 0.35 à 0.53) {204-124}.

Ces résultats ont été également confirmés par l'étude du Southwest Oncology Group (SWOG) et al qui a objectivé une réduction du taux de récurrences de 32.6% dans le bras BCG, et 19,5% dans le bras MMC {209}.

Martilla et al, suite à une série multicentrique randomisée prospective de 272 patients porteurs de TVNIM, a comparé un groupe recevant un traitement complémentaire par BCG (souche OncoTice), à un 2ème groupe recevant l'association interféron- α 2b + épirubicine comme traitement complémentaire. La fréquence des récurrences était de 39 % dans le bras BCG thérapie par rapport à 72% pour l'association interféron- α 2b + épirubicine (hazard ratio:0.41; IC à 95% de 0.28 à 0.60; $p < 0.00$) {210}.

Une étude regroupant 158 patients porteurs de tumeurs TVNIM, Khanna et al ont comparé l'effet du BCG (50mg, souche Tice) à celui de l'adriamycine en matière de réduction du risque de récurrence. Une réponse complète était obtenue chez 85% des patients dans le bras BCG, contre 57% des patients mis sous adriamycine. D'où la nette supériorité de la BCG thérapie par rapport à l'adriamycine {211}.

Dans notre série les résultats sont également favorables, 324 patients ont bénéficié d'une RTUV + seconde RTUV + BCG thérapie dont 176 cas de guérison soit un taux de 54,32% .148 cas ont présenté une récurrence (67 cas de tumeurs de stade pTa et bas grade et 81 cas de stade pT1et haut grade).

L'analyse univariée n'a révélé aucun facteur prédictif de la récurrence. D'où l'impossibilité de réaliser l'analyse multivariée. La survie sans récurrence (recurrence free survival), ou délai à la première récurrence, est la durée du temps pendant laquelle le patient porteur du TVNIM reste sans récurrence. Dans ce cadre Shahin et al ont réalisé une étude rétrospective de 153 patients porteurs de TVNIM classées pT1G3, répartis en 2 groupes de traitement: RTUV seule/RTUV + BCG (120 mg Pasteur en instillation endovésicale). Après un suivi moyen de 5,3 ans le délai médian de SSR était respectivement de 22 mois (1- 87 mois) et 38 mois (1- 120 mois) avec un gain de plus de 12 mois en SSR au profit de la BCG thérapie {212}.

LAMM et al ont publié Une étude randomisée du SWOG réalisée en 2000 auprès de 660 patients porteurs de TVNIM traités par RTUV + traitement d'induction de 81 mg Connaught BCG administrée par voie endovésicale + 0,5 cc par voie percutanée, puis les patients étaient stratifiés en 2 groupes selon

l'utilisation ou non d'un traitement d'entretien étalé sur 3 ans. Cette étude a nettement démontré le bénéfice à long terme du traitement d'entretien puisque que la durée médiane de survie SSR était de 77 mois (64.3–93.2) en cas d'utilisation du protocole d'entretien. Contre uniquement 35,7 mois (25.1–56.8) pour le traitement d'induction seul et une différence significative en SSR au profit du traitement d'entretien (log Rank $p < 0.0001$) {213}.

De la même manière une étude du SWOG publiée par LAMM, comparant la MMC au BCG, a prouvé que ce dernier permet un allongement de la durée médiane de survie sans récurrence de 20 à plus de 36 mois {209}.

Dans une cohorte de 917 patients suivis pour TVNIM traités par RTUV + BCG thérapie (induction seule), Kamat et al ont rapporté après un suivi moyen de 74 mois, une durée médiane de SSR de 119 mois pour les tumeurs classées pTa (54-238 mois), et 123 mois pour les tumeurs pT1 (76-182) {214}. Cependant dans la série de Martilla et al, la durée médiane de SSR était plus ou moins comparable entre les 2 groupes, et a été de 133 mois dans le groupe BCG versus 138 mois dans le groupe épirubicine+interféron- $\alpha 2a$. Mais sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,9$) {210}.

Dans notre série l'ensemble des patients ont reçu une BCG thérapie (induction+entretien), la durée moyenne de survie sans récurrence était de 14,4 mois $\pm 3,86$. Or, ce paramètre n'a pas été statistiquement significatif . Pourtant ces résultats restent comparables à ceux de la série non randomisée de Saint et al à propos de 72 patients traités par RTUV + BCG thérapie (induction+ entretien). Elle a objectivé une durée moyenne de SSR de 18,4 mois après un recul moyen 2 ans {203}.

La progression est une récurrence caractérisée par un stade plus élevé. Éviter la progression est essentiel sur le plan de la survie puisque cette dernière est fortement compromise en cas d'infiltration du muscle et au delà, malgré la cystectomie qui risque d'être faite trop tard. Dans ce cadre le BCG est la seule molécule ayant prouvé une efficacité en matière de risque de progression.

Sylvester et al ont publié les résultats d'une méta-analyse à propos de 4863 patients inclus dans 24 séries randomisées réalisée par l'EORTC, comparant un groupe contrôle ne recevant aucun traitement complémentaire à la RTUV à un 2ème groupe recevant une RTUV+BCG thérapie. Le taux de progression dans le bras recevant le traitement d'entretien du BCG était de 9,8% contre 13,8% dans le bras RTUV seule (OR=0.63, 95% CI 0.51 à 0.79, p= 0.00004). Tandis que le sous groupe de patients traités uniquement par le cycle d'induction, le BCG n'est pas statistiquement supérieur à la résection endoscopique seule (OR= 1.28, 95% CI de 0.83 à 1.99, p = 0.27) et les taux de progression demeurent élevés.

En conclusion la BCG thérapie diminue significativement le risque de progression chez les patients porteurs de TVNIM de risque élevé à condition qu'elle soit utilisée avec un traitement d'entretien {126}.

Dans une étude réalisée par Bohle et al auprès de 1277 patients traités par BCG et 1133 patients par MMC, le taux de progression était respectivement de 7,67% dans le 1er groupe contre 9,44% dans le deuxième groupe, mais dans l'analyse globale la différence entre les 2 groupes (BCG/MMC) n'était pas statistiquement significative (OR = 0.77; 95% CI 0.57 to 1.03; P = 0.081).

Par contre dans le sous groupe qui a reçu un traitement d'entretien une supériorité statistiquement significative de la BCG thérapie a été enregistrée (OR = 0.66; 95% CI 0.47 to 0.94; P = 0.02) {215}.

De même Shang et al ont montré dans une méta analyse que la différence du taux de survie sans progression à 5ans est statistiquement significative au profit de la BCG thérapie contre la MMC (OR= 0.53; 95% CI de 0.38 à 0.75; P<0.001) {208}.

Cependant dans d'autres études les résultats de la BCG thérapie demeurent controversés, Malmstrom et al dans une méta analyse à propos de 1880 patients ont prouvé que la différence n'était pas statistiquement significative entre les patients traités par BCG (avec ou sans protocole d'entretien) et ceux traités par MMC (p=0,6164) {204-125}.

Dans une étude prospective randomisée réalisée par Cookson et al auprès de 86 patients porteurs de TVNIM, dans le but de comparer l'apport de la RTUV+BCG thérapie à celui de la RTUV seule, le taux de progression était de 28% dans le groupe RTUV+BCG versus 35% dans le groupe contrôle. Tandis que la différence en progression n'était pas statistiquement significative après une durée de suivi de 15 ans {204-216}.

Shung et al dans une méta analyse incluant 5 séries prospectives et randomisées n'ont pas objectivé de différence significative entre le BCG et l'épirubicine en matière de réduction du risque de progression (P = 0.19). Dans cette étude 8,02% des patients ont progressé dans le bras BCG contre 10,32% dans le bras épirubicine (RR=0.78, 95% CI de 0.54 à 1.13) {207}.

De la même manière Martilla et al ont confirmé dans leur étude prospective randomisée et multicentrique, l'absence de différence significative entre la BCG thérapie et l'association Epirubicine+Interferon $\alpha 2a$ dans la réduction du risque de progression (HR: 0.53; 95% CI, de 0.21 à 1.33; $p = 0.2$) avec un taux de progression bas dans les 2 groupes (respectivement 7/13 cas) {210}. Cette discordance des résultats de la BCG thérapie en termes de progression peut être due à :

L'hétérogénéité des patients inclus qui varient par leur grade et leur stade ; qui mélange les nouveaux cas et les récidives; ainsi que la présence ou non de CIS. Ces études rapportent le plus souvent les résultats de façon globale sans considérer les différents groupes pronostiques.

Les différentes modalités des protocoles thérapeutiques (souche, dose, périodicité, traitement d'entretien).

L'absence de consensus pour évaluer les résultats en particulier la progression.

La durée du suivi et la possibilité de « cross over » entre les bras thérapeutiques {204}.

3. La cystectomie : {195}.

Comme le décrit T. Lebreton, 2 cas de figure se distinguent : les indications immédiates de cystectomie et celles à réaliser après échec de BCG.

Les recommandations de l'European Association of Urology plaident en faveur d'un traitement premier par BCG pour les TVNIM à haut risque . En effet, les résultats des différentes études concernant la cystectomie immédiate vs

BCG-Thérapie sont contradictoires. Cependant, il a été montré que 41 % des patients cystectomisés pour TVNIM de haut grade étaient en fait porteur de TVIM .Les arguments pour une cystectomie immédiate sont à la fois cliniques (compliance du patient dans le suivi, multifocalité des lésions vésicales, présence de CIS, tumeur dans l'urètre prostatique, taille de la tumeur, tumeur intra-diverticulaire), histologiques (invasion du chorion profond [pT1b], présence d'embolies vasculaires) et moléculaires (p53, p21, MIB-1, Survivine, HSP, E-Cadhérine...) mais ne sont pas validés pour la prise de décision thérapeutique. Les cystectomies post-échec au BCG sont admises dans des cas de figure bien précis. En effet, l'hétérogénéité des tumeurs, la variabilité des protocoles de BCG dans les différents centres, les différences dans la définition de l'échec à la BCG-thérapie font que l'indication de cystectomie reste complexe à poser.

La présence de TVNIM au 3e mois semble être un délai unanime pour commencer à parler de cystectomie même si un second cycle d'instillations de BCG peut apporter encore une réponse complète . Il faut cependant garder à l'esprit que la sous-stadification initiale des tumeurs rend ces résultats difficilement interprés. En effet, 27 % de TVNIM traitées par BCG avec échec de ce traitement sont en fait des TVIM ($\geq T2$) . Sur une autre série de 125 TVNIM de haut grade traitées par cystectomie totale après échec

du traitement conservateur, >20 % étaient des tumeurs $\geq T3$ et/ou pN+ .

Le traitement radical permet un contrôle de la maladie à 5 ans dans 80 à 90 % s'il est réalisé sans délai.

III. NOUVELLES APPROCHES :

1. Facteurs génomique :

Évaluation des mutations dans le promoteur du gène TERT comme biomarqueur non invasif pour la détection des cancers urothéliaux {216}:

Des mutations spécifiques des tumeurs ont récemment été détectées dans le plasma et d'autres fluides biologiques de patients atteints de différents cancers, mais leur application en tant que biomarqueur a été limitée par le seuil de détection des technologies. Des biomarqueurs non invasifs pour la détection des cancers urothéliaux existent, mais ils sont d'utilité clinique limitée, et leur diagnostic est actuellement confirmé par des investigations invasives.

Le projet DIAGURO exploite la découverte de deux mutations somatiques récurrentes dans le promoteur du gène TERT (C228 T et C250 T) (70 %) ainsi que les avancées technologiques de séquençage nouvelle génération pour mettre au point une méthode capable d'identifier de faibles fractions alléliques . Il s'agit d'évaluer dans une étude prospective cas témoin si les mutations détectées dans le plasma et dans l'urine représenteraient un marqueur sensible et spécifique pour la détection et le suivi des cancers urothéliaux. Notre groupe a établi le séquençage NGS et l'analyse bioinformatique (Algorithme « Needlestack ») pour le criblage mutationnel (C228 T/C250 T) de 100 « cas » (plasma-urine- tumeur collecté au bloc opératoire) et 100 « témoins » (plasma-urine).

Les résultats préliminaires menés sur 56 « cas » (confirmés par l'anatomopathologie), et 56 « témoins » indiquent la détection de C228 T ou C250 T dans l'urine (analyse de l'ADN circulant ou de l'ADN de cellules

exfoliées) pour les 46 « cas » et 0 des « témoins ». Soit une sensibilité de 82 % et une spécificité de 100 %. La FA observée dans les urines des « cas » varie de 1 à 75 %, confirmant le seuil de détection de la mutation par notre NGS à 1 %. La sensibilité pour l'ADN circulant issu du plasma semble faible (8 %).

La concordance entre le statut mutationnel de la tumeur et de l'urine est de 100 %. La capacité de détection ne semble pas être influencée par les paramètres cliniques et histopathologiques (tumeur primitive ou récurrente, stade, grade, instillations), en cohérence avec la présence de mutations C250 T/228 T dans toutes les formes d'UCs.

Conclusion Nos résultats sont prometteurs quant à l'établissement d'un test sensible, spécifique et non invasif utilisant la détection des mutations du promoteur du gène *TERT* dans l'urine pour la détection des UCs. Ces résultats seront éprouvés après collection des 200 échantillons (cas-témoins) prévus dans le protocole DIAGURO, mais aussi par le criblage d'échantillons d'urine de cohortes prospectives afin d'évaluer la précocité de la détection des UCs.

La mutagenèse de TP53 est-elle différente en fonction du statut mutationnel de FGFR3 dans les tumeurs urothéliales de vessie ? {217}.

Les mutations de FGFR3 et TP53 sont fréquentes dans les carcinomes urothéliaux de vessie et seraient respectivement caractéristiques des deux voies de progressions, la voie des tumeurs Ta et la voie du carcinome in situ. Cependant les mutations de TP53 et FGFR3 sont des événements indépendants, ce qui signifie que les mutations de TP53 peuvent survenir également dans la voie des tumeurs Ta. L'objectif de cette étude a été de comparer les caractéristiques des mutations de TP53 dans les tumeurs de vessie en fonction

du statut mutationnel de FGFR3 afin de déterminer si leur localisation sur le gène ou leur type (délétion, insertion, transition ou transversion) étaient différents.

Sept jeux de données indépendants, totalisant 826 tumeurs ont été analysés : le jeu de donnée CIT ($n = 156$), la base de données publique de Lindgren et coll, Malmö, Suede ($n = 221$), les données de Zieger et coll, Aahrus, Danemark ($n = 85$) les données de Ouerhani et al., Tunis, Tunisie ($n = 90$), les données de Mongiat-Artus, Paris Saint-Louis, France ($n = 40$), les données de Bakkar et al., université du Sinaï, Égypte ($n = 115$), et les données de Real et al., université Pompeu Fabra, Barcelone, Espagne ($n=119$).

Les mutations TP53 relevées dans les sept jeux de données ont été typiques de celles déjà décrites dans les cancers de la vessie, avec des hotspots génériques classiques (codons 175, 248, 273) et des hotspots spécifiques de la vessie (codons 280 et 285), et avec une majorité de mutations faux-sens perte de fonction.

Ces observations ne diffèrent pas selon le statut de FGFR3. En terme de type de mutation de TP53, le spectre des tumeurs FGFR3 mutées ne diffère pas de celui des tumeurs FGFR3 non-mutées.

2. Facteurs immunologiques : {218}.

NOD2, nouvel acteur dans la réponse immune vésicale aux instillations de BCG :

NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-2) est un récepteur immun dont le rôle dans la réponse au BCG (Bacille de Calmette et Guérin) a

été mis en évidence *in vitro* et *in vivo*, mais jamais étudié dans le contexte des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM). L'objectif de l'étude était d'identifier si NOD2 est impliqué dans la réponse immunitaire vésicale aux instillations de BCG.

L'impact de la délétion de NOD2 a été étudié par cytométrie de flux en comparant chez des souris wildtype (WT) et NOD2^{—/—}, les taux de cellules immunes spléniques après vaccination par BCG, et vésicales après instillations de BCG. Le poids tumoral vésical et la réponse immune vésicale ont été comparés entre les souris WT et NOD2^{—/—} dans un modèle orthotopique de tumeur vésicale incluant vaccination par BCG puis 3 instillations endovésicales hebdomadaires de BCG souche Connaught.

La fréquence de 3 polymorphismes engendrant une perte de fonction de NOD2 [R702W (snp8), G908R (snp12), 1007fs (snp13)] et leur corrélation avec la récurrence tumorale ont été étudiées chez des patients traités par BCG pour TVNIM de haut risque ($n = 120$).

Les résultats étaient comme suit : Les souris NOD2^{—/—} et WT sans tumeur ni traitement ont le même taux sanguin, splénique et vésical de cellules immunes.

Les souris NOD2^{—/—} répondent au vaccin BCG avec le même taux de cellules spléniques T CD8⁺ —BCG spécifiques que les souris WT.

Après instillation endovésicale de BCG, les souris NOD2^{—/—} présentent un taux supérieur de cellules immunes vésicales en comparaison aux souris WT. Dans le modèle orthotopique, le poids tumoral et l'infiltration immune vésicale ne différaient pas significativement entre les souris NOD2^{—/—} et WT. Le génotype de NOD2 a été étudié chez 87 des 120 patients inclus.

La fréquence des variants R702W, G908R and 1007fs était respectivement de 6,9 %, 1,2 % et 5,7 %. Vingt patients (23 %) étaient porteurs d'au moins une modification de peptide. La survie sans récurrence ne différaient pas selon le statut NOD2 muté ou non (48,1 mois vs 53,8 mois respectivement) ($p = 0,45$).

A retenir :La délétion de NOD2 in vivo influe sur la réponse vésicale au BCG sans impact détectable dans un modèle orthotopique en présence de tumeur vésicale, soulevant la question d'un mécanisme d'échappement tumoral. Identifier les patients qui ne répondront pas à l'immunothérapie par BCG demeure un enjeu d'importance.

La relative fréquence de polymorphismes de NOD2 retrouvée dans notre cohorte est un facteur d'intérêt motivant une étude sur une cohorte multicentrique plus large.

3.Facteurs pronostiques :

ILT2, marqueur pronostique dans les tumeurs de vessie non infiltrantes {219}:

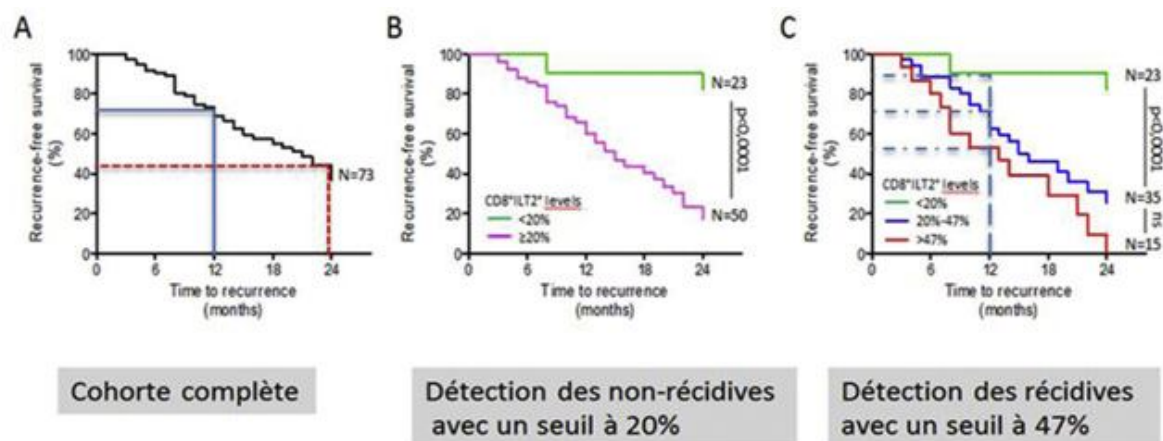
L'objectif de l'étude était de développer un marqueur immunologique sanguin, reflétant la qualité du système immunitaire anti-tumoral, pouvant prédire la récurrence.

Les patients étaient inclus de manière prospective, le diagnostic était fait sur l'analyse histologique des copeaux après résection transurétrale de vessie, et un dosage du taux de lymphocytes T CD8+/ILT2+ sanguin était réalisé en cytométrie de flux. Le critère principal de jugement était la récurrence à 1 et 2 ans.

Les résultats(Figure 53) était comme suit :avec un suivi de 20,5 mois, 102 patients ont été inclus, dont 73 ont été suivis plus de 12 mois. Quarante-deux pour cent des patients ont récidivé dans un délai médian de 10,7 mois. Le taux de

CD8ILT2+ était statistiquement plus élevé chez les patients récidivants, à 1 et 2 ans. Avec un seuil de 20 et 47 %, on pouvait définir 3 groupes de risque. Un seuil inférieur à 20 % prédisait l'absence de récurrence (SSR = 90 % à 1 an), tandis qu'un seuil à 47 % identifiait précisément les patients à haut risque de récurrence. Comparé aux autres facteurs de prédiction de la récurrence, dont le score EORTC, seul l'immunomarqueur CD8ILT2+ restait significatif en analyse multivariée (HR 2,98 ; $p = 0,004$)

A retenir :Le taux de lymphocyte T CD8+ ILT2+ semble prédictif de la récurrence des TVNIM, de manière au moins aussi robuste que le score EORTC, et permettrait d'identifier des groupes à risque de récurrence. Ces résultats encourageants devraient être confirmés dans un essai multicentrique à plus grande échelle, et le mécanisme immunologique exact de ce caractère pronostique, exploré. {220}.



La survie sans récive à 12 et 24 mois était respectivement de 75% et 43% pour l'ensemble de la cohorte.

En fonction du taux de CD8-ILT2, on définissait un risque immunologique de récive bas, intermédiaire et un haut risque : le tableau ci-dessous donne l'ordre de grandeur des résultats obtenus selon les courbes de Kaplan Meier. A noter que la différence n'est pas significative entre le groupe de risque intermédiaire et élevé.]

Biomarqueur CD8-ILT2+ (%)	Survie sans récive à 12 mois	Survie sans récive à 24 mois
Bas risque : < 20%	90%	80%

Figure 53 : Courbes de survie sans récive des TVNIM en fonction du taux de CD8-ILT2+ {240}.

Impact pronostic de l'expression de l'anticorps anti-PD L1 dans les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) à haut risque réfractaire aux instillations de BCG : {221}.

Le traitement des TVNIM repose sur les instillations endovésicales de BCG. En pratique, 45 % des patients sont en échec de traitement et une alternative thérapeutique doit être proposée.

L'immunothérapie par anticorps anti-PD-1 et PD-L1 a démontré son efficacité dans le carcinome urothélial métastatique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact pronostic de l'expression anti-PD L1 dans les TVNIM réfractaires au BCG.

Cent trente patients (18 femmes, 112 hommes) présentant une TVNIM à haut risque ayant reçu un traitement d'attaque par instillations de BCG de 2000 à 2015 ont été inclus rétrospectivement.

Deux groupes : bon répondeur au BCG ($n = 102$) et mauvais répondeur au BCG ($n = 28$) défini par une récurrence tumorale précoce après 6 instillations d'attaque. Pour chaque patient la première lame de résection et la lame de contrôle après BCG en cas de récurrence tumorale ont été marquées par un Ac monoclonal : anti PD L1 E1L3 N (Cell Signaling Technology), puis classées selon l'intensité de marquage des cellules tumorales et des cellules inflammatoires du stroma .

La positivité était fixée par un seuil de marquage $\geq 1\%$, avec comparaison des groupes par test exact de Fisher. La positivité de PD-L1 sur les cellules tumorales et les cellules inflammatoires du stroma a été observée respectivement chez 25 (19,2 %) et 82 (63 %) patients. Le taux de MR était de 21,9 % avec taux de cellules tumorales = 0, de 20 % avec taux de cellules tumorales du stroma ≥ 1 (OR = 0,89, $p = 1$). Le taux de MR était de 16,7 % avec taux IC = 0, de 24,3 % avec taux IC ≥ 1 (OR = 1,60, $p = 0,37$) .



Conclusion

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle représentent un réel challenge en matière de prise en charge conservatrice.

Le développement de la BCG thérapie et les études comparatives menées a travers le monde ont pu offrir un nouvel élan pour cette thérapie conservatrice permettant de prévenir et retarder une évolution vers la récurrence ou la progression.

Notre travail de recherche au sein de l'hôpital militaire Mohamed V pour une population de 324 patients porteurs de tumeur PTIGIII après résultat anatomopathologique et bénéficiant d'un suivi de 5 a 15 ans a permis d'obtenir les résultats carcinologiques suivant : un taux de guérison s'élevant a 53,32% , une récurrence PTa bas grade de 20,68% et une récurrence supérieur ou égale a 25% .

Ces résultats obtenus dans notre série et qui concordent parfaitement avec les données de la littérature ont rendu possible une certaine visibilité sur l'importance de la BCG thérapie (traitement induction et d'entretien) après une seconde RTUV dans le contournement d'une cystectomie précoce .

Le sous comité du cancer de vessie de l'association américaine d'urologie , dans son rapport de mai 2017 sur l'efficacité du BCG dans les TVNIM de haut risque la multifocalité est un facteur indépendant de l'échec de la BCG : 22% de récurrence pour les tumeurs unifocales et 38 a 43 % de récurrence a 5 ans pour les tumeurs multifocales .

Les derniers résultats du groupe EORTC de septembre 2017 sur une étude multicentrique , incluant 13 pays d'Europe centrale et occidentale : le taux de récurrence est le même pour les deux protocoles de BCG (induction – maintenance versus induction) quand le nombre de facteurs de mauvais

pronostic(taille de la tumeur = 4 cm ;grade 3 ; tumeur secondaire ; multifocalité ; association avec le CIS ;TVE concomitante ; surexpression des marqueurs biologiques ; instillation tardive) est inferieur a 2 .

En revanche le protocole maintenance s'est avéré plus efficient chez le sous groupe ayant plus de 2 facteurs de mauvais pronostic :elle permet d'éviter 13 à 22 % de récidives comparé a l'induction seule (EAU 2017)

L'association japonaise et chinoise d'urologie ont déjà développé les gènes II permettant la prédiction de la réussite ou d'échec de la BCG thérapie .



RESUME

Titre : Les résultats oncologiques des tumeurs de vessie PTIGIII sous BCG thérapie ou après BCG thérapie .

Auteur : Belhaj Asmae

Rapporteur : Professeur Janane Abdellatif

Objectif : Evaluer l'impact thérapeutique sur la guérison , la récurrence et la progression des PTIGIII après BCG thérapie .

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 324 cas ayant le carcinome urothélial PTIGIII non infiltrant le muscle . les patients ayant reçu toutes les séances du traitement d'attaque et d'entretien suivant le protocole de Lamm et qui n'ont pas eu d'effets secondaires ont été inclus sur une durée de 10 ans (2003 -2013) au sein du service d'urologie HMV.

Résultats : Dans notre série l'âge par tranches d'âge variait entre 40 et 80 ; le sexe 86,11% hommes 13,89% femmes . Les facteurs de risque étaient : Tabagisme dans 73,48% ; Industriel dans 22,52% et absence de FDR dans 4% des cas .

Le siège de la tumeur à la cystoscopie était : de 42,57% en rétrotrigonal unifocal ; 18,82% en dôme unifocal ; 15,43% tumeur multifocale ; 13% latéral unifocal ; 10,18% trigone unifocal.

L'association avec un CIS était de 26,23% et absente dans 73,77% .

L'apparition d'une TVE est de 11,42% contre absente dans 88,58%.

Résultats carcinologique : Guérison : 54,32% ; récurrence PTa bas grade : 20,68% ; récurrence PT1 haut grade 25%.

Discussion et conclusion : Nos résultats concordent avec la majorité des données de la littérature .

Cette nouvelle thérapie a permis un traitement conservateur et a décalé la récurrence précoce ainsi que la progression vers un stade plus avancé à condition qu'elle soit complétée par un suivi rapproché et adapté.

Mots clés : PTIGIII; BCG thérapie ; Récurrence ; progression

ABSTRACT

Title : Oncologic results of PTIGIII bladder cancer under BCG therapy or after BCG therapy.

Author : Belhaj Asmae

Reporter : Professor Janane Abdellatif

Keywords : PTIGIII ; BCG therapy ; recurrence ; progression

Objective : evaluate the therapeutic impact on healing , recurrence and progression of PTIGIII after BCG therapy.

Materials and Methods : This is a descriptive retrospective study of 324 cases with non infiltrating PTIGIII urothelial carcinoma. Patients who received all induction and maintenance treatment sessions and had no side effects were included for 10- year period (2003-2013) in the treatment department. HMV urology.

Results : in our series age groups ranged from 40 to 80 ; 86,11% male gender ; 13,89% female ; the risk factors were : smoking in 73,48% ; industrial in 22,52% and absence of risk factors in 4% of cases .

The site of the tumor with cystoscopy was :42,57% retrotrigonal unifocal ; 18,82% unifocal dome , 15,43% multifocal tumor ; 13% unifocal lateral ; 10,18% trigonal unifocal.

The association with a CIS was 26,23% and absent in 73,77%.

The appearance of a TVE is of 11,42% against absent in 88, 58%.

Outcome oncology : Healing : 54,32% ; low-grade PTa recurrence :20,68% ; PTI high grade recurrence 25%.

Discussion and Conclusion : Our results agree with most of the literature data.

This new therapy has allowed conservative treatment and delayed early recurrence and progression to a more advanced stage provided that it is completed by a close and adapted follow-up.

المخلص

العنوان: تقييم التأثير العلاجي على الشفاء و التطور لسرطان المتانة السطحي غازي النسيج الضام عالي الدرجة تحت مفعول علاج ب.س.

مؤلف: بلحاج اسماء

المقرر: الاستاذ جنان عبد اللطيف

الكلمات الرئيسية: سرطان يغزو السطح الضام – علاج ب.س.ج-تطور -غزو أنسجة مجاورة.

المواد والطرق: يتعلق الأمر بدراسة وصفية استعادية لـ ٣٢٤ حالة سرطان المتانة السطحي. المرضى الذين تلقوا جميع جلسات العلاج و لم يكن لديهم أي آثار جانبية تم ضمهم لهذه الدراسة لمدة تراوحت بين العشر سنوات في قسم العلاج بمصلحة المسالك البولية في المستشفى العسكري بالرباط

النتائج: تراوحت المجموعات العمرية لدراستنا بين الأربعون والتمانون سنة. ٨٦,١١% نسبة ذكورية و ١٣,٨٩% نسبة النساء .

التدخين بنسبة ٧٣,٤٨% المواد الصناعية بنسبة ٢٢,٥٢% و غياب في ٤% من الحالات كان موقع الورم مع تنظير المتانة ٤٢,٤٢% بالنسبة لوراء متلت المتانة و تواجد وحيد للورم . ١٨,٨٢% بالنسبة لقبة المتانة و وحيد . ١٥,٤٣% ورم متعدد التواجد. ١٣% جانب متلت المتانة. ١٠,١٨% في متلت المتانة و وحيد .

مزاملة الورم مع السرطان في الموضع أو ورم مسطح كان موجود بنسبة ٢٦,٢٣% و غائب بنسبة ٧٣,٧٧%.

ظهور ورم بالمسالك البولية كان بنسبة ١١,٤٢% و غائب بنسبة ٨٨,٥٨%.

نتائج الدراسة: شفاء ٥٤,٣٢% حالة . رجوع الورم الغير الغازي منخفض الدرجة ب ٢٠,٦٨% ورم يغزو النسيج الضام تحت الضهاري عالي الدرجة ب ٢٥%.

مناقشة واستنتاج: نتائج الدراسة كانت تتوافق مع معظم البيانات النظرية

سمح هذا العلاج الجديد الحفاظ على المتانة وتأخير التطور المبكر والتقدم إلى مرحلة غزو النسيج المجاور شريطة أن يتم استكمالها بمتابعة مكثفة ومناسبة



Bibliog raphie

- {1} Shouki N Bazarbashi, Haya J Azouz, Amal H Abu Sabaa, Ali H Aljubran, Ahmad M Alzahrani, Mohammed F Alotaibi . Recurrence and progression in nonmuscle invasive transitional cell carcinoma of urinary bladder treated with intravesical *Bacillus Calmette–Guerin*: A single center experience and analysis of prognostic factors. *Urol Ann*. 2016 Jul-Sep; 8(3): 333–337.
- {2} Arends T , Nativ O , Maffezzini M , de Cobelli O , Canepa G , Verweij F , Moskovitz B , van der Heijden A , Witjes A . Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus *Bacillus Calmette-Guerin* for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non–Muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology* 2016 ; 6612; No. of Pages 7.
- {3} Clément JF. Rapports de la vessie. www.univ-brest.fr consulté le 24 Janvier 2011.
- {4} Farnham SB, Cookson MS, Alberts G, Smith JA Jr, Chang SS. Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant co-morbidities. *Urol Oncol*. 2004 ;22(3) :178-181.
- {5} Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, Houede N, Comperat E, Colin P, Roy C, Davina J, Guy L, Irani J, Lebret T, Coloby P, Soulie M et les membres du CCAFU : Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie .*Prog Urol* (2013) : 2 S105-S125.
- {6} Registre des cancers de la region du grand Casablanca. Annees: 2005- 2006-2007; edition 2012.
- {7} Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L , Klint A, Bray F at al. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964-2003 and followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; 49: 655-64.
- {8} Johansson, Cohen S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer; *Semin surg oncol*, 1997, 13: 291-298.
- {9} <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lavessie/> les-facteurs-de-risque.

- {10}** Kantor, Hartge P. Urinary tract infection and risk of bladder cancer; *Am J Epidemiol*, 1984, 119: 510-5.
- {11}** Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumors. *BJU int*, 2000, 85: 211-217.
- {12}** Parra J, Drouin S, Comperat E, Vincent M, Emmanuel VG, Francois R, Pierre D, Emmanuel CK, Roupert M. Cancers de la vessie chez les patients neurologiques : analyse d'une serie monocentrique. *Prog Urol*, 2007, 1333.
- {13}** Vordos D, Gattegno B. Etiologies des tumeurs urotheliales, progress en urologie, Nov. 2001, 11: 825-952.
- {14}** Bergman K, Muller L. Series: Current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory review. *Mutat Res*, 1996, 349: 263-88.
- {15}** Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non- Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 524-30.
- {16}** Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 1995, 63: 1-6.
- {17}** La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control* 1996, 7: 95-100.
- {18}** Pov Z, Hoznek A, Colombel M. The prognostic value of p53 nuclear over expression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. 1997 Oct 15; 80 (8):1472-81.
- {19}** 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.
- {20}** Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22.

- {21} Forbes SA, Bindal N, Bamford S, Cole C, Kok CY, Beare D, et al. COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer): mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res* 2011;39:D945–50. <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>.
- {22} Salinas-Sánchez AS, Lorenzo-Romero JG, Giménez-Bachs JM, Sánchez-Sánchez F, Donate-Moreno MJ, Rubio-Del-Campo A, et al. Implications of p53 gene mutations on patient survival in transitional cell carcinoma of the bladder: a long-term study. *Urol Oncol* 2008;26(6):620–6.
- {23} C.MAZEROLLES. Histoire naturelle des tumeurs de vessie. *Progrès en Urologie* (2005), 15 : 1065-1066.
- {24} CHOPIN, CATTEGNO Diagnostic des TSV PROGRES EN UROLOGIE 2001,1 :993-1019.
- {25} TEILLAC P. Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs. *Urologie*, 18-243-A-30, 1995, 3p .
- {26} Lokeshwar VB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66:35-63.
- {27} Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BW, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *eururo*.2016.05.041
- {28} Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010;57:843-9
- {29} Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-331.

- {30}** Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595.
- {31}** Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.
- {32}** Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.
- {33}** Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.
- {34}** Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1135.
- {35}** Schumacher, M.C., et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*, 2010. 57: 293.
- {36}** Stenzl, A., et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2011. 117: 938.
- {37}** O'Brien, T., et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2013. 112: 1096

- {38}** Gkritsios, P., et al. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 927.
- {39}** Dimitri Vordos, Guillaume Ploussard. Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie : apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix®) et du diagnostic photodynamique. *Progrès FMC*, 2009, 19, 1, 9-14.
- {40}** Cauberg EC, Kloen S, Visser M, De la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non muscleinvasive bladder cancer. 2010; 76: 658 63.
- {41}** Evelyne C.C. Cauberg , Danie'l M. de Bruin , Dirk J. Faber , Ton G. van Leeuwen , Jean J.M.C.H. de la Rosette , Theo M. de Reijke. A New Generation of Optical Diagnostics for Bladder Cancer: Technology, Diagnostic Accuracy, and Future Applications. *EUROPEAN UROLOGY* 56 (2009) 287–297.
- {42}** Goessl, C., et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157: 480.
- {43}** Holmång, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*, 1998. 160: 45.
- {44}** Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859.
- {45}** Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.
- {46}** Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20: S255-74.
- {47}** Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K and Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 153-5.
- {48}** Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.

- {49}** Glas, A.S., et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol*, 2003. 169: 1975
- {50}** Agarwal, P.K., et al. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol*, 2008. 26: 39.
- {51}** Van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 2005. 47: 736.
- {52}** Kamat, A.M., et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int*, 2011. 108: 1119.
- {53}** Van Rhijn BWG, et al. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl*, 2009: 536.
- {54}** Bergman, J., et al. Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent in-situ hybridization on bladder washings. *BJU Int*, 2008. 101: 26.
- {55}** Grossman, H.B., et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2005. 293: 810.
- {56}** Lotan, Y., et al. Screening for bladder cancer: a perspective. *World J Urol*, 2008. 26: 13.
- {57}** Roobol, M.J., et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*, 2010. 28: 686.
- {58}** Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol clin north am*, 1992, 19: 455-65.
- {59}** Bellot J. Etudes des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vesicales. *Prog urol*, 1996, 6: 49-57.
- {60}** Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early ? *J urol*, 2001, 165: 808-810
- {61}** Camilo A, Thomas P. Méméto de pathologie. Editions Vernazobres-grégo (2ème édition 2006) : p 278-280.
- {62}** Hertig A, Conort P. Urologie : Internat-Nouveau programme. Editions Heures de France 1991 (Paris) : p 101.

- {63}** C. BILLEREY - M. SIBONY . _ Progrès en Urologie._ ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE. (2001), 11, N°5.
- {64}** Billerey C, Sibony M. Tumeurs superficielles de la vessie Prog Urol, 2001,838.
- {65}** Sibony M, Billery C. les tumeurs urotheliales dites superficielles de la vessie. Quelle classification en 2003? ann pathol 2003, 23 : 35-45.
- {66}** Cheng L, Neumann RM, Zincke H. grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. Am J clin Pathol 2000, 113: 275-279.
- {67}** Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The world health organization/ international society of urological pathology consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998, 22: 1435-1448.
- {68}** Van Leenders GJ, Jobsis AC. A new systems for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. Human pathology 2005, 36: 981-6.
- {69}** Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. Scand J Urol Nephrol 2000, 34: 95-101.
- {70}** Urist MJ, DI Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, Mckeon FD, Cordon-Cardo C. Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer, Am J Pathol (2002) 161: 1199-1206.
- {71}** Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala- Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB. Relationship of cytokeratin 20 andCD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillaryurothelial neoplasia. Mod Pathol (2000), 13: 1315-1323.
- {72}** Ferre A, Cordonnier C, Demailly M, Hakami F, Sevestre H et Saint F. Ciblage diagnostique par HexvixR des tumeurs urotheliales de vessie : resultats apres quatre ans d’évaluation prospective monocentrique. Progres en urologie (2013), 23: 195—202.

- {73} Vander Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005; 48: 363—71.
- {74} Lee R and Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27 (1): 1-13.
- {75} CUSSENOT O., RAVERY V. Classification, facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie. EMC, Nephro-Urologie, 1995, 18 -243-A20 : 5p.
- {76} SUH.R.S, G.J. FAERBER AND J.S. WOLF JR. Predictive factors for applicability and success with endoscopic treatment of upper tract urothelial carcinoma. J. Urol. 170 (2003) (6Pt1), pp. 2209–2216.
- {77} SUN W., HERRERA G.A. E-cadherin expression in invasive urothelial carcinoma. Ann Diagn Pathol, 2004, 8: 17-22.
- {78} SYLVESTER R.J, M.A. VAN DER AND D.L. LAMM Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials, J. Urol. 168 (2002), pp.1964–1970
- {79} Y. Nguyen-Huu et al. Muscularis mucosae invasion: Pronostic factor for intravesical BCG immunotherapy failure for T1 bladder carcinoma. Prog urol (2012) 22, 284—290.
- {80} http://urofrance.org/science-et_recherche/basebibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html.
- {81} Reuter V.E. Bladder Risk and prognostic factors-a pathologist's perspective. Urol Clin North Am, 1999, 26 (3): 481-492.
- {82} Heney N.M, Ahmed S, Flanagan M.J, Frable W, Corderm. P, Hafermann M. D and Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence J Urol, 1983. 130 (6): 1083-1086.

- {83}** Kurth K, Denis L, Sylvester R, De PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1992; 378: 1-7.
- {84}** Lokeshmar VB and Block NL. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am.* 2000, 27: 53-61.
- {85}** Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology*, 1995, 27: 27-33.
- {86}** Wood DP, Montie JE, Pontes JE. Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* 1989, 142: 83-5.
- {87}** Huang J.K. The role of bcl-2, p53 and ki- 67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol*, 2000, 163: 758-760.
- {88}** Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466- 77.
- {89}** Seisen T, Roupret M. Resection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculature avec Hexvix. *Prog urol*(2013); 23: 1177- 1180.
- {90}** Bruyere F. Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): Antibiotic prophylaxis for urological procedures. *Prog urol* 2010; 20: 101 8.
- {91}** Pugh R.C, Proceedings: The pathology of cancer of the bladder *Cancer*, 1973. 32 (5): 1267-1274.
- {92}** Zerbib M, Bouchot O. Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie: Partie A. chapitre II. *Prog Urol.* 2002 : 769.
- {93}** Chome J, Algazi L. Classification et pronostic des tumeurs epitheliales primitives de la vessie. *Bull Cancer.* 1957 ; 44: 278-292.
- {94}** Mostofi FK. Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder *Jama.* 1968 ; 206 (8): 1764-1769.

- {95}** Miller A, Mitchell JP, Brown NJ. The Bristol Bladder Tumour Registry. Br JUrol. 1969 ; 41: Suppl: 1-64.
- {96}** Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. Am J Surg Pathol. 1987 ;11 (9): 668- 673.
- {97}** Pearl R. Cancer and tuberculosis. Am J Hyg, 1929; 9:97. **{98}** Coley-Nauts H, Fowler G.A and Bogatko F.H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley toxins) on malignant tumors in man. Acta Med Scan.1953 ; 276: 5-14.
- {98}**
- {99}** Coe JE and Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea-pig bladder. Immunol .1966; 10: 127-136.
- {100}** Mathe G, Amiel J, Schwarzenberg L, Schneider M, Catton A, Schlumberger J.R, Hayat M and Vassal F. Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 1969; 10: 679-699 .
- {101}** Zbar B and Rapp HJ. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG.Cancer 1974: 1532-1540.
- {102}** Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A and Battenberg JD.The effect of BCG on the dog bladder. Invest Urol 1975; 12: 423-427.
- {103}** Dekernion J.B, Golub S H, Gupta R.K, Silverstein M and Morton D.L.Successful transurethral intralesional BCG therapy of a bladder melanoma.Cancer, 1975; 35: 1662-1667.
- {104}** Morales A, Eidinger D and Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976 Aug; : 180–183.
- {105}** Brandau, S. and Suttman, H.: Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. Biomed Pharmacother, 61: 299, 2007.

- {106}** DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E., DEGROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG E.J. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer. Immunol. Immunother.*, 1992 ;34 :306-312.
- {107}** SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2001 in press.
- {108}** HAANEN B.A.G., WAAL MALEFIJT R., RES P.C.M., KRAAKMAN E.M., OTTENHOFF T.H.M., DE VRIES R.R.P., SPITS H. Selection of a human t helper type 1 like T cell subset by mycobacteria. *Exp Med.*, 1991;174:583-592.
- {109}** Fabien SAINT, Jean-Jacques PATARD, Laurent SALOMON, Walid ALAMÉ, Antony CICCIO, Claude-Clément ABBOU, Dominique CHOPIN. Mécanismes d'action du BCG : vers une approche thérapeutique individualisée (ATI)?. *Progrès en Urologie* (2000), 10, 1118-1126.
- {110}** DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E., DE GROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG E.J. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer.
- {111}** JACKSON A.M., ALEXANDROFF A.B., KELLY R.W., SKIBINSKA A., ESUVARANATHAN K., PRESCOTT S., CHISHOLM G.D., JAMES K. Changes in urinary cytokines and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after BCG immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995;99:369-375.
- {112}** PATARD J.J., GUILLE F., LOBEL B., ABBOU C.C., CHOPIN D. Etat actuel des connaissances sur les mécanismes d'action du BCG. *Prog Urol.*, 1998 :415-421.

- {113}** SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2001 in press.
- {114}** HAAF E.O., DRESNER S.M., RATLIFF T.L., CATALONA W.J. Two courses of intravesical Bacillus Calmette Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder.
- {115}** DE REIJE M., DE BOER E C., KURTH K H., SCHAMHART D H J. Urinary cytokines during intravesical Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *Urol* ,1996;155:477-482.
- {116}** FLEISCHMANN J.D., WENTWORTH D.B., THOMAS K.M., IMBEMBO A.L. Urinary interleukin-2 inhibition in patients with cystitis. *Immuno.Invest.*, 1989;18:825-831.
- {117}** SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., DE LA TAILLE A., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Th1/Th2 urinary cytokine profiles in responder and non responder patients after one and two courses of BCG for the treatment of superficial bladder cancer. *Urol.*, 2001 in press.
- {118}** Verkarre V, Roussel H, Granier C, Tartour Eric , AllergY. Immunotherapy in uropathology. *Annales de pathologie*. 2017 : No of pages 11
- {119}** Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.
- {120}** Jarvinen, R., et al. Long-term Outcome of Patients with Frequently Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma Treated with One Perioperative Plus Four Weekly Instillations of Mitomycin C Followed by Monthly Bacillus Calmette-Guerin (BCG) or Alternating BCG and Interferon-alpha2b Instillations: Prospective Randomised FinnBladder-4 Study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611.

- {121}** Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.
- {122}** Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2001 Aug;88(3):209-16.
- {123}** Djulbegovic M, Mhaskar R, Reljic T, Ackerman RS, Miladinovic B, Lai A, Hozo I, Dahm P, Kumar A. Intravesical therapy for NMIBC: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 July.
- {124}** Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):90-5.
- {125}** Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):247-56.
- {126}** Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1964-70.
- {127}** Gontero et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 nmibc patients initially treated with bcg: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015 Jan;67(1):74- 82.
- {128}** Fukumoto et al. Lymphovascular invasion status at transurethral resection of bladder tumors may predict subsequent poor response of T1 tumors to BCG. *BMC Urol* 2016 Jan 19;16:5.

- {129}** Jallad S, Goubet S, Symes A, Larner T, Thomas P. Prognostic value of inflammation or granuloma after intravesical BCG in non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2014 May;113(5b):E22-7.
- {130}** Saint et al. Urinary IL 2 assay for monitoring intravesical BCG response of superficial bladder cancer during induction course and maintenance therapy. *Int j cancer* 2003 Nov 10;107(3):434- 40.
- {131}** Saint et al. Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J Urol* 2002 Jan;167(1):364-7.
- {132}** Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, Lucca I, Mathieu R, Rouprêt M, Briganti A , Karakiewicz PI, Klatte T. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2016 Nov;34(11):483.e17-483.e24.
- {133}** Neuzillet Y , Rouprêt M , Pfister C , Comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) . Comment suivre un schéma d'instillation du BCG en toute sécurité en 2013 ? . *Progrès en Urologie* . 2013 ; 23 : F 40-F 46 .
- {134}** Rouprêt M , Neuzillet Y , Larré S , Pignot G ,Coloby P , Rébillard X , Mongiat – Artus P , Chartier – Kastler E , Soulié M , Pfister C . Recommandations du comité de cancérologie de l' association française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM) .*Progrès en urologie* . 2012 ; 22 : 920 -931 .
- {135}** Rouprêt M , Neuzilleta Y , Masson A-Lecomte A , Colin P, Compérat E, Dubosqa F, Houédé N, Larré S, Pignot G, Puech P, Roumiguié M, Xylinas E, Méjean A. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer. *Progrès en Urologie* 2016 ; 27, Suppl. 1 :67-92.
- {136}** Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. Highgrade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.

- {137}** Herr HW, Dalbagni G. DeÀ ning bacillus Calmette- Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169:1706-8.
- {138}** Martinez- Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solona E, Sebastian JL, Pertusa C et al. Long term follow- up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical BCG with a reduced dose of 27 mg in superÀ cial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-80.
- {139}** Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Van de Beek C, Van Andel G, et al. Final results of an EORTC- GU cancers Group randomized study of maintenance BCG in intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one third dose versus full dose and 1 versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-72.
- {140}** Fernandez- Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez- Pineiro L, Ojea A et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non- muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011; 60: 423-30.
- {141}** Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, and Lynch CF, Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol*, 1996. 9 (11): 1035-1039.
- {142}** Endl E, Gerdes J. Post translational modifications of the KI-67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis *J Cell Physiol*, 2000. 182 (3): 371-380.
- {143}** Chanu T, Neuzillet Y, Butreau M, Bach C, Rouanne M, Lebre T. Predictive factors and prognostic consequences of perioperative complications of radical cystectomies for urothelial carcinoma in patients of 80 years or more. *Prog Urol*. 2016 May;26(6):331-8.
- {144}** Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, Buckley R, Persad R, Palou J, Soloway M, Witjes JABCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol*. 2017 Apr;14(4):244-255.

- {145}** Cookson MS, Chang SS, Lihou C, Li T, Harper SQ, Lang Z, Tutrone RF .Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladdercancer, including carcinoma in situ of the bladder. *Ther Adv Urol.* 2014 Oct;6(5):181-91.
- {146}** Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 2013.
- {147}** Correa AF, Theisen K, Ferroni M, Maranchie JK, Hrebinko R, Davies BJ, Gingrich JR .The Role of Interferon in the Management of BCG Refractory Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Adv Urol.* 2015;2015:656918.
- {148}** Morales A, Herr H, Steinberg G, Given R, Cohen Z, Amrhein J, Kamat AM .Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 2015 Apr;193(4):1135-43.
- {149}** Irani J . Instillations endovésicales dans les tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM).perspectives d’utilisation de la thermochimiothérapie. *Progrès en urologie* 2016 ; No.of Pages 5.
- {150}** Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrín A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):563-7.
- {151}** KERBL K., RALPH V., CLAYMAN. Treatment of multifocal superficial transitional cell cancer of the bladder using roller ball electrovaporisation *J. Urol,* 2001, 165: 141-142.
- {152}** Irani J .Prise en charge des tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM). *Prog urol* (2009) 19 ; 248—253.
- {153}** Babjuk M, et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016.

- {154}** M. Roupret. Carcinome uroteliaux de la voie excrétrice supérieures Presse médicale 2005 ; 34 : 601-7.
- {155}** ALLISON TYLER. Urothelial cancers: ureter, renal pelvis, and bladder . Seminars in Oncology Nursing, Vol 28, No 3 (August), 2012: pp 154-162.
- {156}** P. RISCHMANN . Tumeurs Urothéliales. Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, Supp.2 .
- {157}** J. W. F. Catto,* D. R. Yates, I. Rehman, A. R. Azzouzi, J. Patterson, M. Sibony, O. Cussenot and F. C. Hamdy. Behavior of Urothelial Carcinoma With Respect to Anatomical Location. THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 177, 1715-1720, May 2007.
- {158}** E. Compérat,* M. Roupret, E. Chartier-Kastler,† M. O. Bitker, F. Richard, P. Camparo, et al Prognostic Value of MET, RON and Histoprognostic Factors for Urothelial Carcinoma in the Upper Urinary Tract. THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 179, 868-872, March 2008 .
- {159}** Rajal B. Shah, M.D. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: Impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2012 .
- {160}** J. Branchereau. Thèse tumeur urothéliales de vessie stade PT1 . Faculté de médecine Nantes 2010 .
- {161}** DIMENZA L., BARON J.C., VIEILLEFOND A., BOCCON-GIBOD L., ZUMMER K. Facteurs de risque des tumeurs de vessie étude épidémiologique chez 701 sujets en Ile-de-France. La presse médicale, 1992, vol ; 21, n°4 153-156.
- {162}** WYNDER EL, GOLDSMITH R . The epidemiology of bladder cancer, A second look. Cancer 1977; 40: 1246-1268 .
- {163}** C. Billaut, M. Roupret . Tumeurs urothéliales de la vessie et de la voie excrétrice urinaire supérieure . Service d'urologie, Hôpital Pitié -salpêtrière 2011.

- {164}** CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., BOSTWICK D.G
Substaging of T1 bladdercarcinomabased on the depth of invasion as measured by
micrometer: Anew proposal. Cancer 1999, 86 (6): 1035-1043.
- {165}** X. Rébillard, P. Grosclaude ,et al. Projection de l'incidence et de la mortalité pas
cancer urologique en France en 2012. Progrès en Urologie Volume 23, numéro
S2pages 57-65 (novembre 2013).
- {166}** A.ouattara;R.Hodonou ;J.Avakoudjou. Epidémiologie des cancers urologiques au
centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga. Progrès en
urologie (2012)22, 261-265.
- {167}** Bouchot O, Zerbib M. Epidémiologie: Place du cancer de vessie dans le monde. Prog
Urol 2002,12,763-772.
- {168}** S. AIT OUSSOUS, A. OUSEHAL. APPORT DE LA
TOMODENSITOMETRIEDANS LE BILAN D'EXTENSIONDES TUMEURS DE
VESSIE Thèse à la faculté de médecine de Marrakech.
- {169}** Tyczynski JE, Parkin DM. Bladder cancer in Europe. European Network of Cancer
Registries Web site.[http://www.encr.com.fr/ bladder-factsheets.pdf](http://www.encr.com.fr/bladder-factsheets.pdf) . Updated
September 2003. Accessed December 10, 2008.
- {170}** M. Colombel, M. Soloway, H. Akaza, A. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk
Stratification of Bladder Cancer European urology supplements 7 (2008) 618–626
- {171}** Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in
non–muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. Eur
Urol 2009; 56:430–42.
- {172}** P.Gontero, R. Sylvester et al. PrognosticFactors and Risk Groups in T1G3 Non–
Muscle-invasive Bladder Cancer Patients InitiallyTreatedwith Bacillus Calmette-
Gue´ rin: Results of a RetrospectiveMulticenterStudy of 2451 Patients .
Europeanurology (2014) ,EURURO-5712; No. of Pages 9.

- {173}** R.J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials EUROPEAN UROLOGY 49(2006)466–477.
- {174}** Vordos . D , Ploussard . G . Fluorescent cystoscopy for superficial tumors of the bladder : the contribution of hexaminolevulinate (Hexvix®) and a photodynamic diagnosis. Progrès en Urologie – FMC (Mars 2009) vol 19 N° 1.
- {175}** Pignot . G . Place de la cystoscopie en lumière fluorescente dans la prise en charge des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle. Progrès en urologie (2015) 25, 607—615.
- {176}** F. Audenet¹, P. Colin², O. Traxer³, M. Rouprêt . Technical innovations and new strategies for diagnosis and treatment. Correspondances en Onco-Urologie - Vol. IV - n° 2 - avril-mai-juin 2013.
- {177}** Seisen .T Rouprêt . M . Transurethral bladder resection of non muscle invasive bladder cancer with Hexvix . Progrès en urologie (2013) 23 , 1170-1180.
- {178}** Brichart,.T , Irani J . Second resection in T1 tumor of bladder. Progrès en Urologie – FMC 2010 ; Vol.20 :N°2.
- {179}** Lipsker A, Hammoudi Y, Parier B, Draï J, Bahi R, Bessède T, Patard J, Pignot G. Should we propose a systematic second transurethral resection of the bladder for all high-risk non-muscle invasive bladder cancers?. Progrès en urologie (2014) ; PUROL-1285; No. of Pages 6.
- {180}** Durdix C. et al: Prognostic factors of infiltrating bladder tumorS. Cancer radiothé., 1998 sep-oct, 2(5), pp.491 -499.
- {181}** Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15(2): 84-8 .
- {182}** <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14318/P0412009.pdf?sequence=1>.

- {183}** KIEMENEY L.A., WITJES J.A., HEIJBOEK R.P., VERBEEK A.L., and DEBRUYNE F.M., Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer J Urol, 1993. 150(1): 60-64.
- {184}** HENEY N.M., AHMED S., FLANAGAN M.J., FRABLE W., CO R D E R M . P., HA F E R M A N N M . D ., and HAW K I N S I . R ., Superficial bladder cancer: progression and recurrence J Urol, 1983. 130(6): 1083-1086.
- {185}** Kurth K, Denis L, Sylvester R, de PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res 1992; 378: 1-7.
- {186}** Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15(2): 84-8 .
- {187}** Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. and Bostwick D.G., Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol, 1999. 23(4): p. 443-7.
- {188}** Faivre d’Arcier B., Celhayb O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulié M, Rozet F, Rouprêt M, Fromont G, Mazerolles C, Gobet F, Fetissov F, Irani J.
T1 bladder carcinoma: Prognostic value of the muscularis mucosae invasion (T1a/T1b). A multicenter study by the French Urological Association (CCAFU). Progrès en urologie (2010) 20, 440—449.
- {189}** Pfister C. Strategie therapeutique TVNIM Facteurs pronostiques. DU onco-urologie Reims.
- {190}** Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. Histopathology 1995; 27(1): 27-33.
- {191}** <http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Vessie>.

- {192}** BILLEREY C., BOCCON-GIBOD L., et le CCAFU., Etude des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Analyse par 12 pathologistes de 110 tumeurs classées initialement pT1. Prog Urol, 1996. 6: 49-57.
- {193}** Cussenot O., Ravery V.. Classifications et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie. EMC, Néphro.-uro., 1995, 1 8-243-A-20, 5p.
- {194}** Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. UrolClin North Am 2000; 27(1): 1-13, vii.
- {195}** Wallerand H . Management of non invasive bladder tumours (NMIBC).Bull Cancer ;Juin 2010 ;vol.97 : supplément 3.
- {196}** Guy L , Mahammedi H, Bastide C, Bruyere F , Karsenty G, Bay J. Medical treatment of bladder cell carcinoma. Progrès en urologie (2013) ; 23 : 1238—1245.
- {197}** Neuzillet Y, Lebreton T . Bladder tumour treatment: the real BCG definitive contraindications. Progrès en urologie (2010) ; 20 Suppl. 1 : S41-S45.
- {198}** Neuzillet Y, Dubosq F , Xylinas E, Colin P, Comperat E , Houede N, Larre S, Masson-Lecomte A, Pignot G, Puech P, Roumiguie M, Mejean A, Roupert M . Molecular, preclinical, and clinical comparative data regarding different strains of bacillus Calmette-Guérin (BCG): Review by the French Urological Association Oncology Committee (CCAFU). Progrès en urologie .(2016) 26 : 121—128.
- {199}** Rouanne M, Bessedes T. Quelle prise en charge en 2014 pour les tumeurs de la vessie non infiltrantes à haut risque ? D'après les communications de Jean-Alexandre Long, Christian Pfister ,Laurent Guy et Jacques Irani. Progrès en urologie (2014) ; 24 : 9-14.
- {200}** Charbit D, Arnoux V, Gobet F, Pasquier D, Descotes J, Pfister C. Usefulness of endoscopic evaluation with fluorescence after intravesical BCG in the management of non-invasive bladder tumors. Progrès en urologie (2014) ; 24 : No. of Pages 5.

- {201}** Roumiguié M ,Neuzillet Y , les membres du groupe vessie du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie(CCAFU). Focus on maintenance Calmette-Guérin bacillus immunotherapy in 2015. Progrès en Urologie – FMC 2015 ; 207 :No. of Pages 6.
- {202}** Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Rouprêt M, Comperat E, Larré S, Roy C, Quintens H, Houedé N, Soulié M, Pfister C, les membres du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Follow-up of urothelial carcinoma: Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology. Progrès en urologie (2015) ;1448 : No. of Pages 9.
- {203}** Saint F, Irani J, Salomon L . Etude de la tolérance et de l'efficacité des instillations endovésicales de Bacille Calmette-Guérin dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie, en utilisant un traitement d'entretien. Progrès en Urologie (2001), 11, 647-656.
- {204}** Patel SG, Cohen A, Weiner AB, Steinberg GD. Intravesical therapy for bladder cancer. Expert Opin Pharmacother. 2015 Apr; 16(6):889-90.
- {205}** Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology 2006; 67:1216-23.
- {206}** Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 766.
- {207}** Pan Feng Shang, Joey Kwong, Zhi Ping Wang, Jinhui Tian, Lei Jiang, KeHu Yang, Zhong Jin Yue, Jun Qiang Tian. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011.

- {208}** Jiang SJ, Ye LY, Meng FH. Comparison of intravesical bacillus Calmette-Guerin and mitomycin C administration for non-muscle invasive bladder cancer: A meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett.* 2016 Apr; 11(4):2751-2756.
- {209}** Lamm DL .Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis.* 2000 Sep;31 Suppl 3:S86-90.
- {210}** Marttila T, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus Combination of Epirubicin and Interferon-a2a in Reducing Recurrence of Non–Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol* (2016), 70(2):341-7.
- {211}** Khanna OP, Son DL, Son K, Mazer H, Read J, Nugent D, Cottone R, Heeg M, Rezvan M, Uhlman R, et al. Multicenter study of superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin or adriamycin. Results of long-term follow-up. *Urology.* 1991 Sep;38(3):271-9.
- {212}** Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol.* 2003; 169(1):96-100.
- {213}** Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 2000. 163: 1124.
- {214}** Mmeje CO, Guo CC, Shah JB, Navai N, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Papillary Recurrence of Bladder Cancer at First Evaluation after Induction Bacillus Calmette-Guérin Therapy: Implication for Clinical Trial Design. *Eur Urol.* 2016 Feb 24.
- {215}** Böhle A , et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology .* 2004 ; 63:682.

- {216}** Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol. 1997; 158(1):62-7.
- {217}** Manel A , Le Calvez F , De Tilly B , Évaluation des mutations dans le promoteur du gène TERT comme biomarqueur non invasif pour la détection des cancers urothéliaux (UCs) communication orale 2017.
- {218}** Neuzillet Y , Olivier M , Ouerhani S. La mutagenèse de TP53 est-elle différente en fonction du statut mutationnel de FGFR3 dans les tumeurs urothéliales de vessie communication orale 2013.
- {219}** Pettenati C , Ingersoll M , Choudat L . NOD2, nouvel acteur dans la réponse immune vésicale aux instillations de BCG communication orale 2017.
- {220}** Goujon A , Desgrandchamps F , Carosella E . ILT2, marqueur pronostique dans les tumeurs de vessie non infiltrantes communication orale 2017.
- {221}** Delcourt C , Pfister C, Gemival P. Impact pronostic de l'expression de l'anticorps anti-PD L1 dans les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) à haut risque réfractaire aux instillations de BCG communication orale 2017.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

**النتائج المتعلقة بسرطان المثانة
غازي النسيج الضام
تحت أو بعد مفعول علاج ب س ج**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: أسماء بلحاج

المزدادة في: 10 دجنبر 1990 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان يغزو السطح الضام - علاج ب.س.ج - تطور -
غزو أنسجة مجاورة .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : علي إكن
مشرف	أستاذ في جراحة المسالك البولية
	السيد : عبد اللطيف جنان
	أستاذ في جراحة المسالك البولية
	السيدة: نجاة لمعلمي
	أستاذة في علم التشريح الدقيق
أعضاء	السيد : محمد أوقبلي
	أستاذ في علم التشريح الدقيق
	السيد : حسن النوالي
	أستاذ في طب الأشعة