



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 74

PROFIL HISTOLOGIQUE, THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIQUE DES TUMEURS RARES DE LA VESSIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE2008

PAR

Mme Ghita KABBADJ

Née le 04 Janvier 1982 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Vessie - Tumeurs rares - Histologie.

JURY

Mr. D. TOUITI Professeur agrégé d'Urologie	PRESIDENT
Mr. I. SARF Professeur agrégé d'Urologie	RAPPORTEUR
Mme. I. ZRARA Professeur d'Anatomie Pathologie	} JUGES
Mr. S. M. MOUDOUNI Professeur agrégé d'Urologie	
Mr. B. FINECH Professeur agrégé de Chirurgie viscérale	



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.

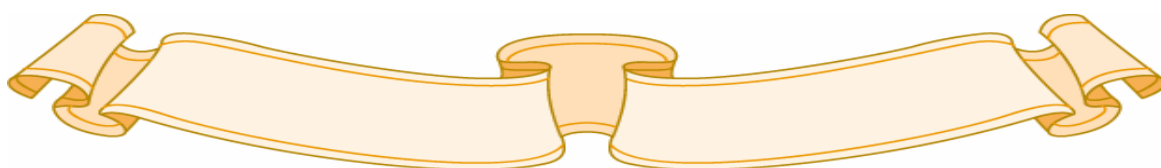
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah
: Pr. AIT BEN ALI Said
: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL
COOPERATION : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD
VICE DOYEN AUX AFFAIRES
PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. SBIHI

Pr. SOUMMANI

Pr. TAZI

Mohamed

Abderraouf

Imane

Pédiatrie

Gynécologie-Obstétrique

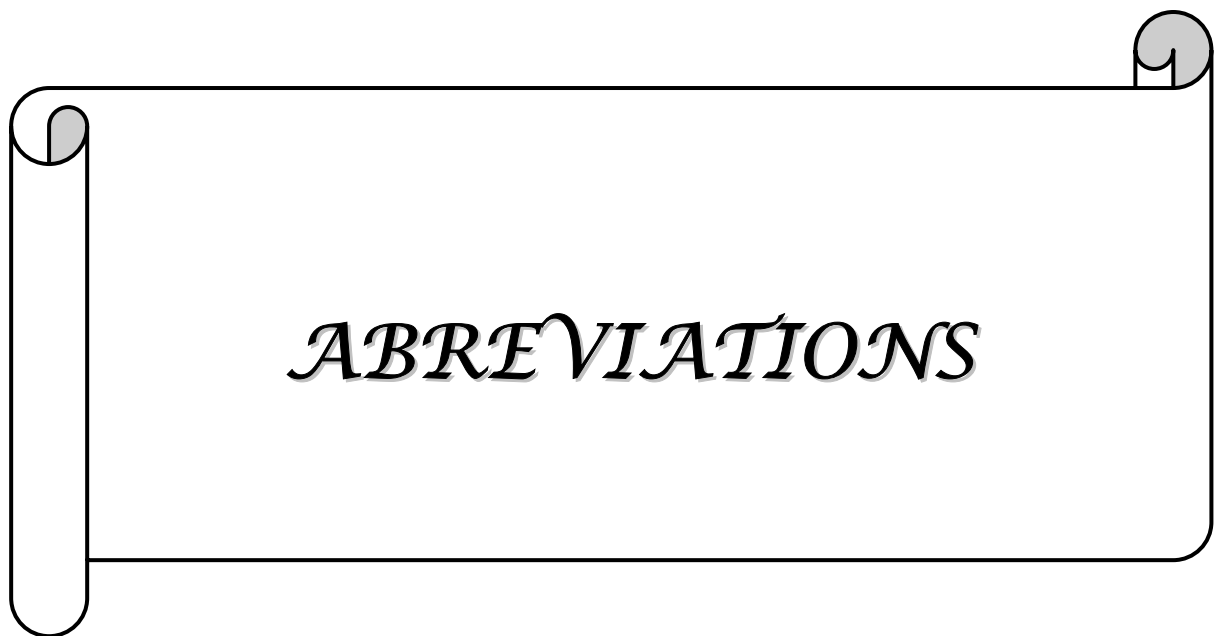
Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAIAH	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie

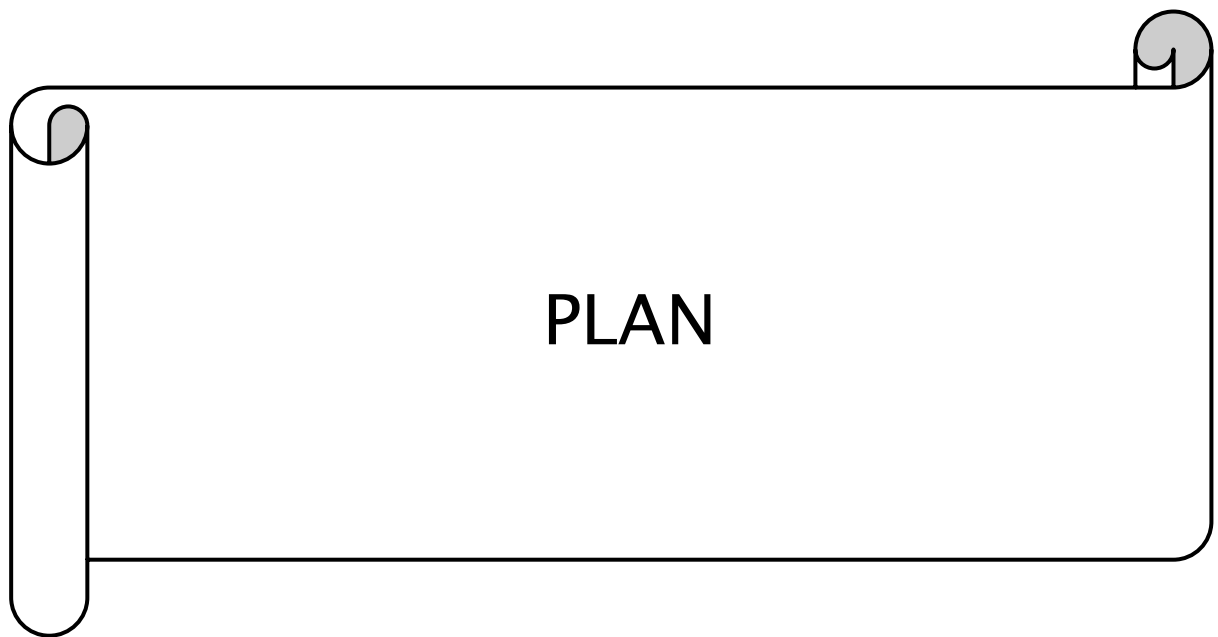
PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie



LISTE DES ABREVIATIONS

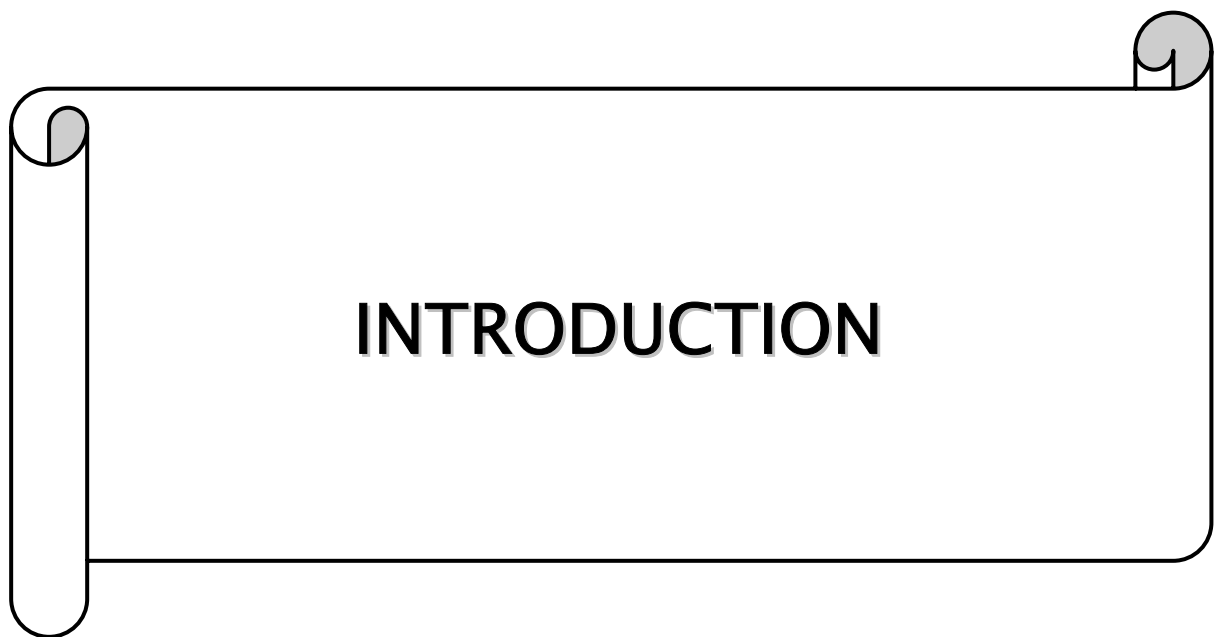
- PAS : periodic acid shiff
- HCG : hormone chorionique gonadotrophique
- RTUV : resection trans-urétrale de vessie
- DID : diabète insulino-dépendant
- DNID : diabète non insulino-dépendant
- VMA : acide vanyl mandélique
- CIS : carcinome in situ
- ACE : antigène carcino embryonnaire
- 5-FU : 5 fluorouracile
- EBV : epstein barr virus
- NSE : neuron spécifique enolase



<u>Introduction</u>	1
<u>Rappel histologique</u>	3
<u>Matériel et méthode</u>	12
<u>Résultats</u>	19
I- Epidémiologie.....	20
II- Etude anatomopathologique.....	21
III- Etude clinique.....	22
IV- Examens paracliniques.....	24
V- Bilan d'extension.....	26
VI- Traitement.....	27
1-traitement chirurgical.....	27
1-1. RTUV seule.....	27
1-2. Cystectomie radicale+ dérivation urinaire	27
2-chimiothérapie.....	27
3- radiothérapie.....	27
VII- Evolution.....	28
<u>Discussion</u>	29
<u>I - Carcinome épidermoïde</u>	31
1- Epidémiologie.....	31

2-Physiopathologie	32
3-Facteurs de risques.....	33
4-Diagnostic.....	35
5-Histologie.....	37
6- Histoire naturelle et pronostic tumoral.....	38
7- Traitement.....	39
8- Prévention.....	41
<u>II – Adénocarcinome.....</u>	43
1-Fréquence – pathogénie.....	43
2-adénocarcinome primitif de la vessie.....	43
2-1 – épidémiologie.....	43
2-2– physiopathologie.....	43
2-3 – diagnostic.....	44
2-4 – anatomopathologie.....	45
2-5– traitement.....	50
3- adénocarcinome de l’ouraques.....	53
<u>III – Tumeurs neuro-endocrines de la vessie.....</u>	55
1 –Fréquence – épidémiologie.....	55
2 –Physiopathologie.....	56
3-Facteurs étiologiques.....	56

4-Clinique.....	58
5-Paraclinique – bilan d’extension.....	59
6-Anatomie pathologique.....	60
7-Traitement.....	63
7-1.TNE vésicale disséminée.....	63
7-2.TNE vésicale semblant localisée.....	64
8 –Evolution – pronostic.....	65
<u>IV – Phéochromocytome.....</u>	66
<u>V – Carcinome sarcomatoïde et carcinosarcome.....</u>	70
<u>VI – Autres tumeurs rares de la vessie.....</u>	72
1– Les sarcomes de vessie.....	72
2– les lymphomes vésicaux.....	74
3– Le mélanome vésical.....	77
<u>VII-Conclusion.....</u>	79
<u>Résumé</u>	
<u>Bibliographie</u>	



INTRODUCTION

Le cancer de la vessie constitue une pathologie fréquente, son incidence est estimée à 336.000 cas par an soit 3,3%. Il occupe le 5^{ème} rang des cancers les plus courants en Occident. Il est chez l'homme le 2^{ème} cancer le plus fréquent du tractus uro-génital après le cancer de la prostate.

Le carcinome urothélial transitionnel de morphologie habituelle représente plus de 90% des tumeurs malignes de vessie.

Les tumeurs non urothéliales de la vessie sont des entités rares en Europe et en Amérique du Nord. Elles représentent moins de 5% de tous les néoplasmes vésicaux et la plupart d'entre elles ne sont pas rencontrées en pratique urologique. Leur identification et la connaissance de leur pronostic sont les conditions essentielles à leur prise en charge thérapeutique.

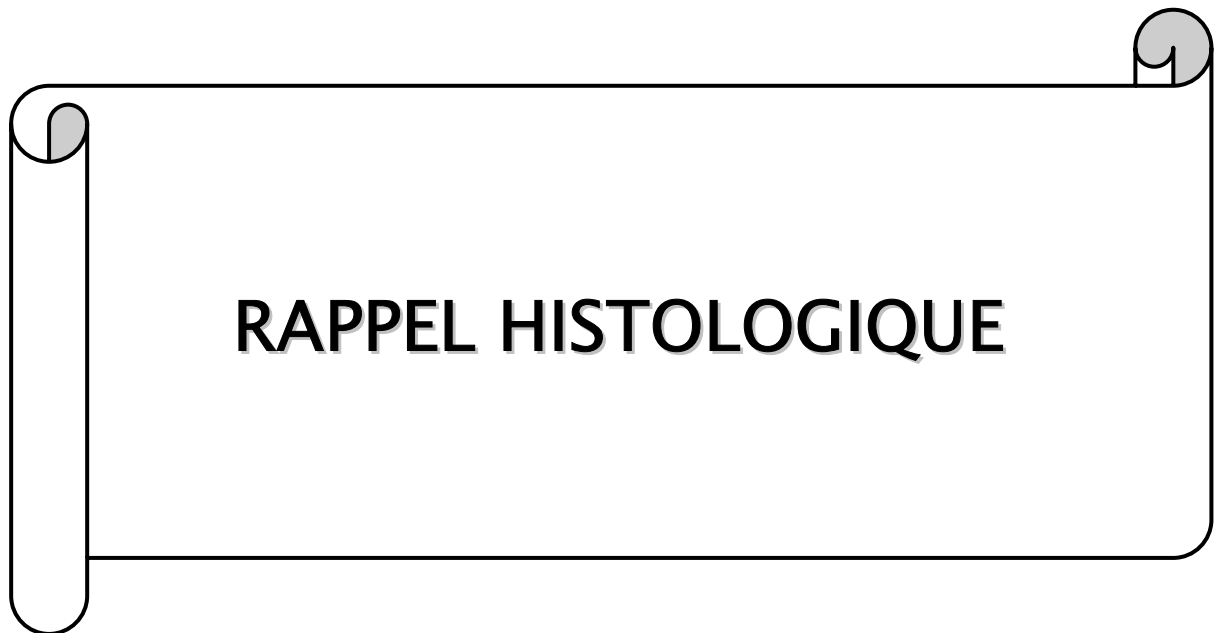
Malgré leur faible incidence, les urologues doivent se familiariser avec ce type de tumeurs, il faut y penser devant toute tumeur de vessie, en particulier, celle avec une présentation clinique inhabituelle.

Parmi les tumeurs d'origine épithéliale, certaines représentent des formes particulières de carcinome urothélial, associées ou non à des contingents tumoraux typiques.

Les tumeurs non épithéliales sont encore plus rares. Elles sont constituées essentiellement de tumeurs sarcomateuses et du tissu hématopoïétique.

Notre travail est une étude rétrospective de 16 observations de tumeurs rares de vessie traitées au service d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 6 ans de janvier 2002 à janvier 2008.

Le but de notre étude est d'analyser le profil épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique, ainsi que le traitement et le pronostic de ces tumeurs.



La paroi vésicale comporte trois plans de dedans en dehors :

- la muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion
- le plan musculaire
- l'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie

I- L'UROTHELIUM

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs : excréto-urinaire, transitionnel, paramalpighien et urothélial. Le terme « urothélial » est à ce jour le plus largement utilisé et traduit bien l'autonomie et la spécificité de cet épithélium (1).

1- Microscopie optique

L'urothélium 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. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales (figure 1a) ; elles sont ovoïdes, avec un grand axe perpendiculaire à la membrane basale. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes car certaines d'entre elles possèdent un prolongement cytoplasmique amarré à la membrane basale épithéliale. Cette particularité a valu à cet épithélium d'être considéré abusivement comme un revêtement pseudostratifié (1).

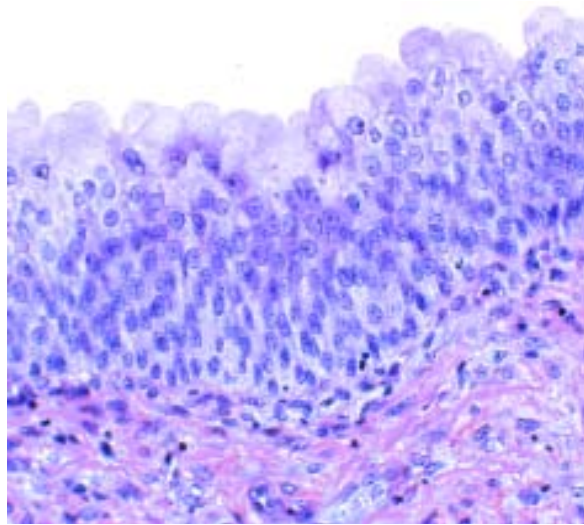


Figure 1a : Urothélium normal (1)

-la couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grande taille encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules parapluie. Ces cellules ont un cytoplasme éosinophile et comportent parfois plusieurs noyaux. Chacune d'elles coiffe plusieurs cellules intermédiaires et elles n'ont aucun contact membranaire avec la membrane basale épithéliale. Leur pôle apical est tapissé d'un film de sialomucines (glycosaminoglycanes) qui constitue le glycocalyx et se colore par le PAS, le mucicarmin et le bleu alcian à pH acide. Le cytoplasme des cellules superficielles contient parfois de très fines gouttelettes de sécrétion présentant les mêmes affinités tinctoriales que le glycocalyx. Du glycogène coloré par le PAS, est présent en plus ou moins grande quantité dans toutes les cellules.

Au sein de l'assise basale, existent des cellules endocrine éparses, non repérables sur la coloration standard, mais bien mises en évidence par les marqueurs immunohistochimiques des cellules neuro-endocrines (chromogranine A, synaptophysine). Elles sont argyrophiles et positives avec la coloration de Grimélius. Ces cellules sont très rares dans la vessie, mais plus

fréquentes dans la partie proximale de l'urètre. Elles sont susceptibles de sécréter diverses hormones telles que : sérotonine, HCG, bombésine, somatostatine (1).

2- Microscopie électronique

2-1. les cellules superficielles

Elles possèdent une membrane plasmique apicale hautement spécialisée. Cette membrane unitaire est trilaminaire avec une lame claire centrale séparant 2 lames denses qui sont d'épaisseur inégale. Il existe par endroit des plaques circulaires ou polygonales où la membrane unitaire a la particularité d'être asymétrique et mesure 120 Å d'épaisseur.

Ces plaques sont séparées par des zones de membrane unitaire symétrique de 90 Å d'épaisseur. L'ensemble réalise une mosaïque où la membrane asymétrique représente 70% de la surface cellulaire en contact avec l'urine.

Le cytoplasme des cellules superficielles contient des vésicules discoïdes fusiformes ou sphériques qui sont bordées d'une membrane unitaire asymétrique et peuvent s'ouvrir à la surface luminale. L'incorporation de ces vésicules conditionne la plasticité de l'urothélium et donc l'expansion de la paroi vésicale. Cette membrane unitaire asymétrique contient 4 protéines de membrane majeures : les uroplakines Ia, Ib, II et III spécifiques de la cellule urothéliale différenciée et mature. (Figure 1b)

Les cellules sont soudées entre elles par des jonctions étroites de type zonula occludens situées sur les bords latéraux, en position juxta-apicale et participent à l'étanchéité de la surface épithéliale (1).

2-2. les cellules intermédiaires

Elles possèdent une membrane unitaire symétrique et sont réunies par des desmosomes relativement peu nombreux. La rareté de ceux-ci permet une certaine mobilité des cellules les unes par rapport aux autres et contribue à la plasticité du revêtement.

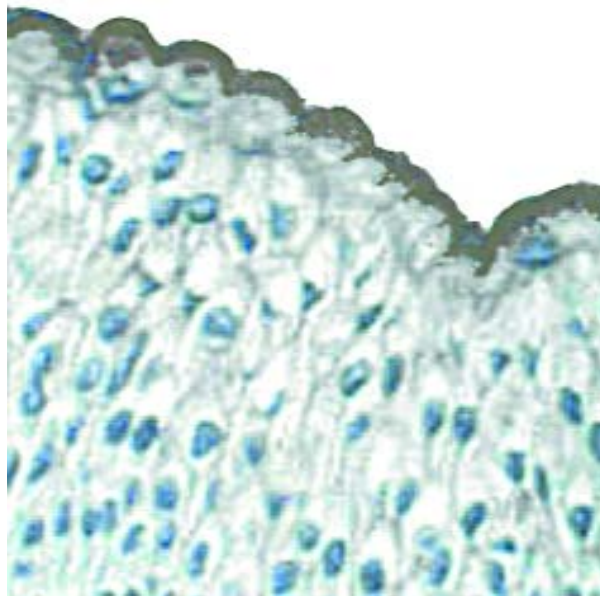


Figure 1 b :Immunomarquage des cellules urothéliales superficielles par l'anticorps anti-uroplakines (1)

Elles contiennent, comme les cellules superficielles, des vésicules à membrane asymétrique qui constitueraient une réserve membranaire destinée à être incorporée dans la membrane plasmique des cellules superficielles.

2-3. les cellules basales

Elles apparaissent moins matures et sont liées à la membrane basale par des hémidesmosomes.

Alors que les cellules intermédiaires et superficielles comportent de fins filaments, des lysosomes, des vésicules et un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique bien développés, les cellules basales sont dépourvues de vésicules et de lysosomes et pauvres en organites et en filaments.

2-4. la membrane basale

Elle est peu épaisse et se compose de deux couches apposées l'une à l'autre : la lamina densa externe et la lamina lucida en position interne, au contact des cellules urothéliales.

II – 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 (2). Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte deux parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre (figure 1c). 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 (3). Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs : elle est visible

- dans 40 à 60% des vessie selon KEEP (4)
- dans 35 % des cas sur une série de 335 prélèvements autopsiques vésicaux rapportée par WEAVER et al (5)
- dans 39% des cas sur une série de 170 prélèvements (RTU ou cystectomie) rapportée par ANGULO (6)
- dans 33% des RTU selon PLATZ (7).

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 musculature propre.

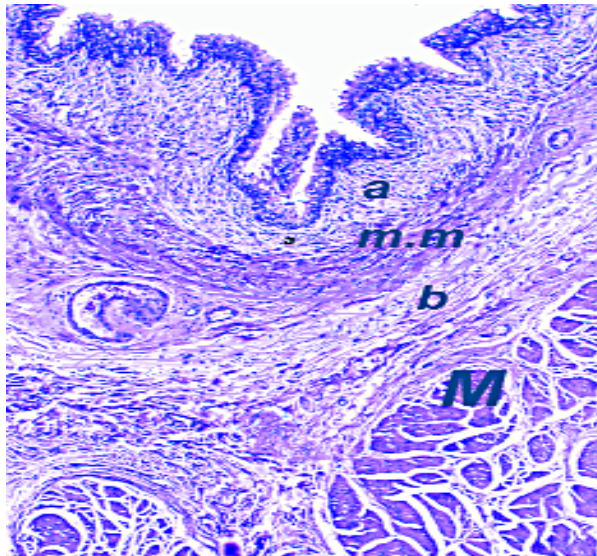


Figure 1c :Vessie normale. Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) et le chorion profond (b), séparés par la musculaire muqueuse (m.m). La musculaire propre (détrusor) est visible au dessous (M).(1)

- Variantes de la muqueuse urothéliale

- 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 1d).

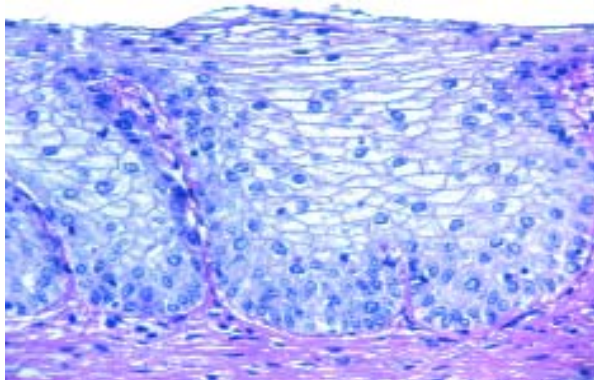


Figure 1d : Trigone vésical féminin tapissé d'une muqueuse de type épidermoïde non kératinisé (1)

-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 1e).

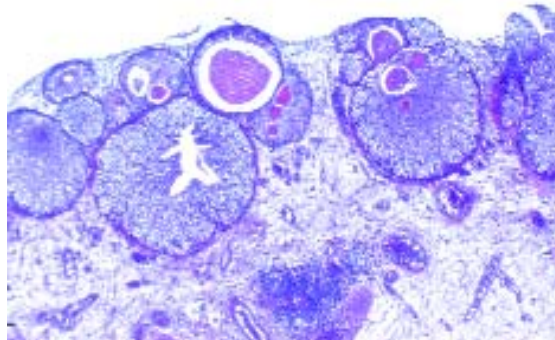


Figure 1e : Nids de von Brunn : îlots de cellules urothéliales nés du revêtement épithélial de surface et dont certains sont creusés de petites cavités kystiques

III- 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 du muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

IV- 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.



MATERIEL & METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une durée de 6 ans, de Janvier 2002 à Janvier 2008, réalisée au service d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Le but de notre étude est d'analyser le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, ainsi que le traitement et le pronostic des tumeurs rares de la vessie.

Ont étaient inclus dans notre étude, tous les patients porteurs d'une tumeur de vessie dont l'étude histologique du matériel de résection trans-urétral a confirmé qu'il s'agissait d'une tumeur non urothéliale. Ainsi on a recruté 16 patients qui présentaient des tumeurs rares de vessie parmi 124 cas de l'ensemble des tumeurs de vessie hospitalisées dans notre formation durant les 6 ans.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, anatomopathologiques ainsi que les traitements envisagés ont été recueillis à l'aide d'une fiche d'exploitation ci-jointe.

Fiche d'exploitation

- Nom et prénom :

- Sexe :

- Age :

-origine géographique :

- profession :

- N° d'ordre :

N° de dossier :

-Date d'entrée :

Date de sortie :

-Séjour hospitalier :

- **Motif d'hospitalisation** :

Hématurie

Irritation vésicale

Rétention aigue d'urine

Anurie

Douleurs pelviennes

Lombalgies

Insuffisance rénale

-**Antécédents personnels** :

Médicaux :

Infections urinaires à répétition

Bilharziose

HTA

Diabète

Tuberculose

Vessie neurologique

Lithiase urinaire

Chimiothérapie

Chirurgicaux :

Opéré pour tumeur de vessie : oui non

Autres :

Toxiques : tabac cannabis hashiche alcool

Allergiques :

Antécédents familiaux :

Cas similaire oui non

Examen clinique

- état général

- toucher rectal : base vésicale

Dure mobile

-globe vésical

- examen des urines

- gros rein

- métastase : adénopathies oui non

- Radiothérapie :
- chimiothérapie :
- traitement de la douleur

Suites post-opératoires :

- reprise du transit
- phlébite
- fièvre
- décès

Evolution

- rémission
- décès
- récurrence
- perdu de vue



I – EPIDEMIOLOGIE

1- Répartition selon l'âge et le sexe

L'âge moyen de nos patients était de 62,93 ans ; avec des extrêmes entre 19 et 90 ans.

75% des malades avaient entre 50 et 90 ans, et 25% avaient moins de 50 ans.

Le sexe masculin prédominait dans 93,75% des cas (15 hommes pour une femme).

Tableau I : Répartition des patients selon des tranches d'âges de 20 ans

Age	Nombre de cas	Pourcentage %
< 30 ans	02	12,5
31 – 50 ans	02	12,5
51 – 70 ans	06	37,5
71 – 90 ans	06	37,5

2- Antécédents

2-1. antécédents médicaux

- Deux patients étaient hypertendus ;
- Trois patients étaient diabétiques ; dont deux avaient un DNID et un patient avait un DID ;
- Un patient avait une goutte.

2-2. antécédents chirurgicaux

- 1 patient a subi 2 cures d'hernie inguinale ;
- 1 cas de cholécystectomie ;
- 2 adénomectomies transvésicales ;
- et un goitre opéré

2- Facteurs de risques

Neuf de nos patients de sexe masculin étaient tabagiques chroniques (56,5%) ; avec un nombre de paquet-année moyen de 37 PA (extrêmes : 3 à 100 PA).

Un seul patient était consommateur de cannabis et d'alcool.

Les autres facteurs de risque à savoir la bilharziose urinaire, l'exposition professionnelle, la chimiothérapie..., n'ont pas été retrouvés dans notre série.

II- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

La cystoscopie réalisée chez tous nos malades a permis de poser le diagnostic de certitude de tumeur de vessie et a été complétée systématiquement par une RTU qui était incomplète chez 13 patients (soit 81,25%) et complète chez 3 malades seulement (18,75%).

Les types histologiques retrouvés à la résection endoscopique figurent dans le tableau II.

Ces tumeurs étaient infiltrantes au moment du diagnostic chez 11 malades.

Tableau II : Types histologiques à la résection endoscopique

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Carcinome urothélial	108	87,09 %
Carcinome épidermoïde	06	4,83 %
Phéochromocytome	02	1,61 %
Carcinome sarcomatoïde	02	1,61 %
carcinosarcome	02	1,61 %
Adénocarcinome	02	1,61 %
Carcinome neuro-endocrine	02	1,61 %

III- ETUDE CLINIQUE

1- Délai de consultation

Le délai entre le début des symptômes et la première consultation varie entre 3 semaines et 18 mois avec une moyenne de 7 mois ; plus de 40% des malades consultent dans un délai inférieur à 6 mois.

Tableau III : Répartition en fonction du délai de consultation

Délai de consultation	Nombre de cas	Pourcentage %
< 6 mois	7	43,75
6 - 12 mois	6	37,5
> 12 mois	3	18,75

2- Signes cliniques

L'hématurie macroscopique était le maître symptôme révélateur. Elle est retrouvée chez 13 patients soit 81,25 %.

Cette hématurie n'était isolée que chez deux patient (12,5%).

Elle s'associe à des signes irritatifs vésicaux dans 62,5 % des cas (12).

La rétention aigue d'urine était présente chez deux de nos patients.

Deux patients avaient des lombalgies (dont 1 bilatérale) et trois avaient des douleurs pelviennes.

Et seulement une patiente se plaignait de palpitations et d'une moiteur des mains.

Tableau IV : Signes cliniques révélateurs dans notre série

Signes cliniques révélateurs	Nombre de cas	Taux %
Hématurie	13	81,25
Signes irritatifs vésicaux	12	75
Rétention d'urine	02	12,5
Lombalgies	02	12,5
Douleurs pelviennes	03	18,75

3- Examen clinique

Tous nos patients ont bénéficié d'une évaluation clinique par les touchers pelviens de l'infiltration de la base de la vessie.

Le reste de l'examen a recherché une masse abdomino-pelvienne, des adénopathies périphériques ou une hépatomégalie.

Une évaluation clinique globale sur l'opérabilité des patients a été réalisée.

Tableau V : données de l'examen clinique dans notre série

Examen clinique	Nombre de cas	Taux %
Induration de la base de vessie	08	50
Globe vésical	02	12,5
Masse hypogastrique	01	6,25
HPM/ ADP périphériques	00	00

IV- EXAMENS PARACLINIQUES

1- Examens biologiques

La biologie retrouvait une anémie hypochrome microcytaire chez neuf patients soit 56,25 % des cas.

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée et de la créatinine sanguine a révélé une insuffisance rénale chez 4 patients (25%), avec des chiffres de créatinine qui variaient entre 25 et 129,35 mg/l.

L'examen cyto bactériologique des urines a montré une infection urinaire chez 7 patients (43,75%). Le germe le plus souvent isolé était un E. coli.

Le dosage du VMA a été réalisé chez une patiente et était normal.

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

2 - Examens radiologiques

2-1. Echographie vésico-prostatique et rénale

L'échographie a été réalisée chez tous nos patients. Elle montrait la tumeur de vessie sous forme d'une image tissulaire ; à large base d'implantation qui a été associée à une urétérohydronéphrose chez 6 patients (37,5%) ; bilatérale dans 5 cas et unilatérale chez un seul malade.

Elle a permis également de visualiser une calcification prostatique et une lithiase rénale droite chez un patient.

2-2. Urographie intraveineuse

L'UIV a été réalisée chez un seul patient. Elle a orienté le diagnostic vers une tumeur de vessie en montrant une formation lacunaire volumineuse amputant la moitié gauche de la vessie.

3- Examens endoscopiques

La cystoscopie sous anesthésie a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur et sa base d'implantation, l'infiltration des méats urétéraux, du col vésical, et de l'urètre.

Elle était suivie systématiquement de résections endoscopiques ramenant un matériel pour étude histologique.

Tableau VI : Résultats de la cystoscopie

Nombre	Nombre de patients	Taux %
Unique	16	100
Multifocale	00	00
Siège		
Trigone	05	31,25
Faces latérales	11	68,75
Dôme	07	43,75
Col vésical	03	18,75
urètre prostatique	02	12,5

Une endoscopie digestive avec biopsie était réalisée chez un seul malade et s'est révélée normale.

V- BILAN D'EXTENSION :

1- Clinique

L'examen clinique a montré une masse hypogastrique chez un seul patient, et qui été ferme, légèrement sensible et fixe par rapports aux deux plans ; témoin d'une énorme tumeur vésicale avec extension à la paroi abdominale probable.

2- Radiographie du thorax

Elle a objectivé une miliaire carcinomateuse avec un aspect en lâcher de ballon chez un malade ; deux adénopathies préhilaires droites chez un autre patient ; et une pleurésie droite de moyenne abondance chez un troisième malade.

3- Echographie hépatique et abdominale

Elle a mis en évidence des métastases hépatiques chez un seul patient porteur d'un carcinome neuro-endocrine à petites cellules.

4- Tomodensitométrie

L'uroscanner a été réalisé chez 10 patients. Il a permis de mettre en évidence le processus tumoral vésical ainsi qu'une infiltration de la graisse péri-vésicale et des vésicules séminales chez 7 patients ; une infiltration des anses iléales chez un patient et des adénopathies hypogastriques chez deux patients.

VI- TRAITEMENT

1- Traitement chirurgical

1-1. RTUV seule

La résection endoscopique complète de la tumeur a été réalisée chez 3 patients.

1-2. cystectomie radicale + dérivation urinaire type Bricker

Neuf malades ont été candidats pour une cystectomie totale avec dérivation urinaire type Bricker, mais elle a été réalisée chez uniquement 6 d'entre eux, alors que trois malades ont refusé la chirurgie et sont sortis contre avis médical.

2- Chimiothérapie

Deux patients ont été proposés pour une chimiothérapie en raison de la présence de métastases mais ils ont refusé le traitement.

3- Radiothérapie

La radiothérapie a été proposée pour un seul malade âgé de 90 ans et porteur d'un carcinome épidermoïde invasif de haut grade.

4- Traitement palliatif

Une seule néphrostomie palliative a été réalisée.

VII- EVOLUTION

La durée post-opératoire moyenne était de 10 jours (extrêmes 3 – 25 jours).

Les suites post-opératoires immédiates ont été marquées par la survenue d'une éviscération chez un seul malade, alors que tous les autres patients opérés ont eu des suites opératoires simples.

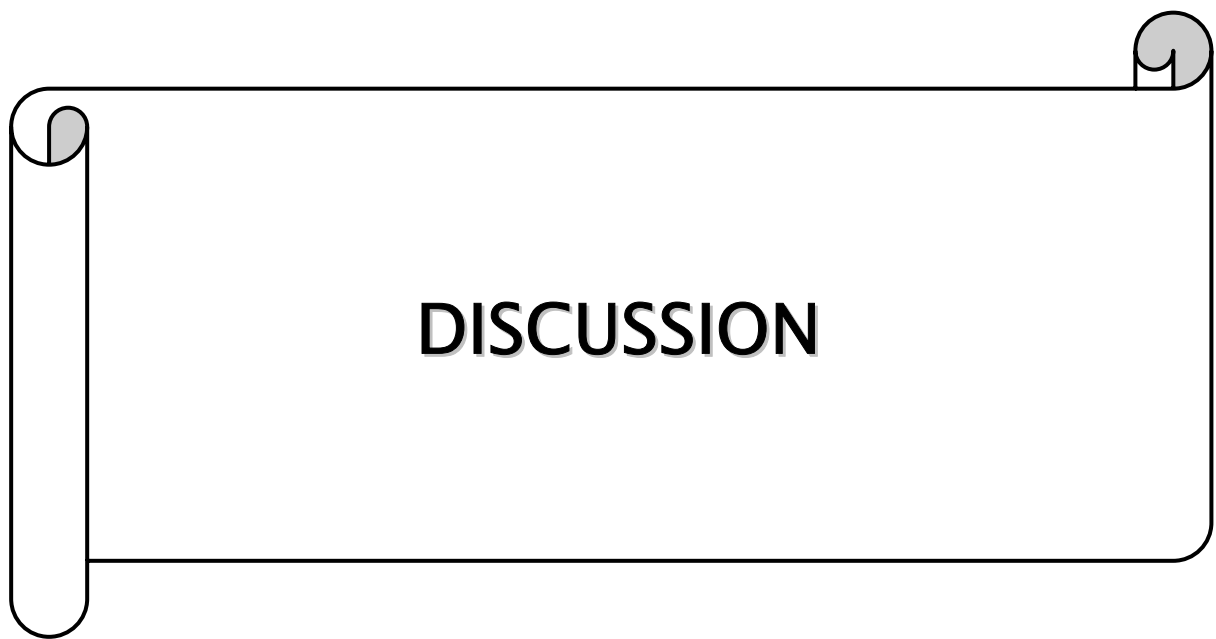
Le suivi à moyen et à long terme a été marqué par le très grand nombre de malades perdus de vue

1- Mortalité

L'évolution a été marquée par le décès d'un patient dans un contexte d'altération importante de l'état général, avec des métastases pulmonaires et hépatiques.

2- Récidive

Ne pouvant être évaluée ; les malades étant perdus de vue.



Le carcinome urothélial transitionnel de morphologie habituelle représente près de 90% des tumeurs malignes de la vessie. Il existe d'autres tumeurs malignes de la vessie (moins de 10%) dont le diagnostic n'est pas toujours évident ; l'étude immunohistochimique est d'un intérêt capital pour la mise en évidence de certaines d'entre elles. Leur identification et la connaissance de leur pronostic sont les conditions essentielles à leur prise en charge. Leur traitement reste encore sujet à de nombreuses controverses du fait de leur rareté.

Les tumeurs rares de la vessie méritent d'être connues en raison du pronostic péjoratif de certaines d'entre elles.

Le carcinome épidermoïde rare dans les pays occidentaux où il représente 4 à 6% des tumeurs de vessie, est le premier cancer en Egypte et dans le bassin africain infecté par la bilharziose urinaire : vallée du Nil, Afrique de l'Est ainsi qu'une partie de l'Afrique de l'Ouest (8).

L'adénocarcinome vésical primitif représente 0,5 à 2% des tumeurs malignes de la vessie. Son incidence est plus importante dans les populations exposées à la bilharziose, où elle a été évaluée à 9,9% des néoplasmes vésicaux (26).

Les tumeurs neuro-endocrines de la vessie sont encore plus rares et représentent environ 1% de tous les cancers. Elles sont associées dans 41 à 50% des cas à un autre contingent tumoral, urothélial, et plus rarement adénocarcinomateux (52).

Le phéochromocytome vésical est une tumeur rare qui représente 1% de tous les phéochromocytomes et 0,06% de l'ensemble des tumeurs vésicales. Il s'observe surtout entre la 2^{ème} et la 4^{ème} décennie et touche aussi bien l'homme que la femme avec une légère prédominance féminine (71).

La fréquence du carcinome sarcomatoïde est d'environ 2% des cancers urothéliaux. Il s'agit en fait d'une variante morphologique rare du carcinome urothélial (77).

I. CARCINOME EPIDERMOÏDE

Rare dans les pays occidentaux où le carcinome à cellules transitionnelles est le cancer de vessie le plus fréquent, le carcinome épidermoïde, premier cancer en Egypte, est un véritable problème de santé publique au Moyen-Orient et en Afrique de l'Est.

Sa présentation clinique originale est marquée par le caractère habituellement unique de la lésion (73% – 80% des cas), son caractère invasif dès le diagnostic tumoral et l'existence dans 40% des cas d'une obstruction urétérale associée.

La connaissance de sa carcinogénèse et de ses facteurs de risques autorise un diagnostic plus précoce qui doit favoriser l'amélioration de son pronostic (8).

1 – Epidémiologie

Les carcinomes épidermoïdes représentent 4 à 6% des tumeurs vésicales observées dans les pays occidentaux. Ce cancer, fréquent dans toute l'Afrique de l'Est et au Moyen-Orient où il représente 66% à 77% des tumeurs de vessie observées, demeure le premier cancer masculin en Egypte.

Le cancer épidermoïde atteint autant l'homme que la femme, on note une légère prédominance masculine avec, selon les séries, entre 31,5% et 74% d'hommes atteints. Son sex ratio équilibré contraste avec le taux de 4 hommes pour une femme observé communément dans les tumeurs transitionnelles.

Les sujets de races noires semblent plus fréquemment atteints. Les carcinomes épidermoïdes vésicaux représentent entre 10,7% et 15% des cancers de vessie dans la population noire contre 2,4 à 5% dans la population blanche. Selon certaines séries, 71 à 78% des patients atteints sont de race noire (8).

2- Physiopathologie

Le mécanisme pouvant mener au développement d'un carcinome épidermoïde a été initialement proposé par MOSTOFI (9) qui a décrit 3 étapes de cancérisation épidermoïde de l'épithélium liées à l'environnement d'une part et à des phénomènes irritatifs vésicaux d'autre part : prolifération cellulaire, métaplasie, cancérisation avec progression et mutation cellulaire.

- Au début c'est une dysplasie surtout en cas de bilharziose urinaire. Ainsi CHAUDHARY (10) a montré une identique sur-expression des protéines bcl-2 et p53 dans l'épithélium métaplasique et dans le carcinome épidermoïde. Pour lui, l'apparition d'une dysrégulation de ces protéines en présence d'un épithélium altéré mène au développement d'un carcinome épidermoïde.

- L'étape intermédiaire est la métaplasie épidermoïde associée à une leucoplakie ou malacoplakie, considérée comme une lésion pré-cancéreuse. Cependant, le rôle précis, dans le développement d'un carcinome épidermoïde de vessie, de ces lésions métaplasiques, même si elles sont très fréquentes chez les patients soumis à des facteurs irritatifs vésicaux locaux répétés, n'est pas clair. Alors que pour les carcinomes à cellules transitionnelles, la métaplasie épidermoïde n'est trouvée que dans 3% des cas sous forme « d'îlots », elle est présente chez près de 30% des patients présentant un carcinome épidermoïde de vessie.

Cependant pour SCHRODER (11), seules 10% des métaplasies épidermoïdes vont dégénérer en carcinome épidermoïde. Dans 84% à 92% des cas, la métaplasie épidermoïde est favorisée par le drainage urinaire continu (sonde à demeure), et par l'infection urinaire chronique. Au delà de 10 ans de drainage urinaire continu, il existe dans près de 80% des cas, une métaplasie épidermoïde, et jusqu'à 100% des cas pour les patients porteurs d'une cystostomie permanente.

Le carcinome épidermoïde est présent chez 20 à 25% des patients porteurs d'une leucoplakie vésicale qui est considérée par certains comme une lésion pré-cancéreuse. Mais pour d'autres, le rôle étiologique de la leucoplakie vésicale est discutable car absente dans de

nombreux cas de carcinomes épidermoïdes. Ces mêmes auteurs décrivent d'ailleurs, la présence d'un carcinome épidermoïde sur des zones d'épithélium sain à distance de zones de leucoplakie.

L'effet carcinogène des nitrosamines urinaires a été évoqué par plusieurs auteurs. Le mécanisme carcinogène serait tout à fait différent : catalyse bactérienne induite par l'effet « nitrate-réductase » de certaines bactéries Gram négatif, transformation des nitrates en nitrites puis en nitrosamines et cancérisation de l'épithélium vésical. Les infections urinaires chroniques pourraient être ainsi directement responsables de cette cancérisation avec présence de germes multi-résistants, favorisés par un drainage urinaire continu et des traitements antibiotiques au long cours. On a même reconnu, pour les fermiers Egyptiens, l'effet favorisant de l'alimentation riche en nitrates, utilisés comme engrais et qui favoriseraient la synthèse in vivo de nitrosamines (12).

3- Facteurs de risques

Outre les infections urinaires chroniques, la présence de corps étranger intra-vésicaux, d'obstacles susceptibles d'entraîner une rétention urinaire chronique ont été reconnus comme facteurs favorisant le développement d'un carcinome épidermoïde de vessie. Cependant, les facteurs les plus évidents sont : la Bilharziose urinaire, la radiothérapie pelvienne, les vessies neurologiques, la chimiothérapie à base de cyclophosphamide.

- La Bilharziose urinaire : dès 1911, FERGUSON (13) notait l'incidence élevée de cancers de vessie en zone d'endémie de bilharziose. Celle-ci a été confirmée avec 76% de carcinomes épidermoïdes en zones d'endémie bilharzienne. Le mécanisme d'action de schistozoma haematobium dans le développement d'un carcinome épidermoïde de vessie relève de plusieurs hypothèses : irritation vésicale et infections urinaires chroniques chez les patients « bilharziens », associées au traumatisme répété de l'urothélium vésical lié au passage des œufs bilharziens avec altération de la barrière muqueuse dans sa capacité à réabsorber les nitrosamines produites, dont le pouvoir carcinogène est alors renforcé. L'existence d'un cycle

hépatique des œufs bilharziens induit également une altération du métabolisme du tryptophane considéré comme un co-facteur de carcinogenèse (12).

- La vessie neurologique : les patients ayant une vessie neurologique, notamment post-traumatique, associent de nombreux facteurs de risques : drainage urinaire permanent, infections urinaires chroniques, présence fréquente de calculs vésicaux, résidu urinaire persistant, diverticule vésical. Tous concourent à une irritation vésicale mécanique et chimique chronique.

L'incidence tumorale dans ce groupe de patients va de 0,3% à 10%, dont 25 à 100% de carcinomes épidermoïdes. Le risque relatif est de l'ordre de 16 à 28 si l'on compare à une population témoin.

La moyenne du délai de survenue d'une telle tumeur chez ces patients est de 17 ans, avec des extrêmes de 5 à 42 ans (12).

- Le cyclophosphamide : cet agent chimiothérapeutique est absorbé par le tube digestif, métabolisé au niveau du foie puis éliminé à forte concentration dans les urines. Son rôle dans le développement de tumeurs vésicales à cellules transitionnelles ou épidermoïdes est depuis longtemps démontré. Pour FAIRCHILD (14), le cyclophosphamide multiplie par 9 le risque d'apparition d'une tumeur vésicale qui concerne 1.8% des patients traités par Endoxan à forte dose. Plusieurs facteurs participent au développement d'un carcinome épidermoïde induit par le cyclophosphamide : dose totale supérieure à 50 grammes, durée de traitement supérieure à un an, survenue d'une cystite hématurique réactionnelle. Le délai d'apparition de la tumeur vésicale après le cyclophosphamide varie de 9 mois à 12 ans. La prévention de ces tumeurs est possible par une diurèse abondante et la perfusion de Mesnum (Uromitexon) pendant la délivrance de cyclophosphamide (12).

▪ Les entérocytoplasties : le développement d'un carcinome épidermoïde a été décrit dans les entérocytoplasties d'agrandissement. La fréquence d'une infection urinaire chronique associée, la présence de bactéries issues de la flore fécale, susceptibles de se multiplier sur les lignes de suture, une radiothérapie complémentaire et des interventions répétées sont mises en avant (8).

▪ Les autres facteurs favorisants :

– certains incriminent la radiothérapie isolée comme facteur irritatif pré-carcinogène surtout si la dose totale est supérieure à 60 Gy.

– L'immunosuppression serait un facteur de risque reconnu chez les patients ayant eu une transplantation rénale ou cardiaque.

– Le rôle promoteur du tabac par la mutation du gène p53 a été incriminé dans la carcinogénèse du carcinome épidermoïde.

– La responsabilité des papillomas virus dans la survenue des carcinomes épidermoïdes de vessie est très discutée. Les papillomas virus HPV6 et HPV11 seraient susceptibles de favoriser le développement de carcinome épidermoïde de vessie car ils sont retrouvés, selon les séries, sur 30 à 80% des pièces anatomopathologiques (12).

4- Diagnostic

L'hématurie demeure le premier signe d'appel et existe dans 56 à 80% des cas. Les troubles mictionnels, dominés par les signes irritatifs, sont fréquents chez 33 à 67% des patients (12).

Il existe un fréquent retard au diagnostic tumoral initial, préjudiciable au pronostic. En effet, les facteurs irritatifs vésicaux qui participent à la carcinogénèse tumorale sont eux-mêmes sources d'hématuries, de signes irritatifs et d'infections urinaires, masquant ainsi les éléments cliniques susceptibles de faire évoquer un processus tumoral débutant.

Un suivi très strict des patients à risque est préconisé par de nombreux auteurs, afin de permettre un diagnostic tumoral précoce.

Chez les patients traités par cyclophosphamide, une surveillance d'au moins 10 ans après initiation du traitement, comprenant systématiquement, une cytologie des urines annuelle, semble nécessaire (8).

Pour les patients porteurs d'une vessie neurologique depuis plus de 10 ans ou présentant une infection urinaire chronique, plusieurs auteurs recommandent la pratique d'une cytologie et/ou d'une cystoscopie annuelles, voire de biopsies vésicales systématiques annuelles ou tous les 2 ans (8).

Cependant le rôle de la cytologie urinaire comme complément utile dans le diagnostic tumoral et la surveillance des patients à risque est controversé :

Pour certains la sensibilité diagnostique de la cytologie urinaire varie de 71 à 100%, avec une spécificité de 97%. Dans ces conditions, une surveillance des sujets à risque par une cytologie annuelle peut être recommandée (8).

Une cytologie positive ou douteuse doit faire réaliser des biopsies vésicales.

D'autres auteurs déconseillent la cytologie urinaire en pratique courante, dénonçant une sensibilité diagnostique insuffisante. Ils avancent plusieurs explications :

- la présence fréquente sinon constante dans ces groupes de patients d'infections urinaires et d'hématuries susceptibles de fausser la cytologie urinaire.

- la méconnaissance habituelle des tumeurs de bas grade par la cytologie urinaire. Or El BOLKAINY, à propos de 798 carcinomes épidermoïdes, a mis en évidence 41,5% des tumeurs de grade 1, 37% de grade 2 et seulement 22% de grade 3.

- de plus, la cytologie urinaire demeure une technique dont les résultats dépendent de l'opérateur.

Il n'existe pas de marqueur tumoral connu,

Mais CELIS propose le dosage de la psoriasine, protéine de transport calcique, comme moyen de dépistage ou marqueur de récurrence tumorale (8).

Le bilan d'extension montre souvent une tumeur à un stade localement avancé, caractéristique du carcinome épidermoïde dont les métastases systémiques sont rares, surtout au début.

5- histologie

Le carcinome épidermoïde doit être distingué du carcinome transitionnel à inflexion épidermoïde (10% des carcinomes à cellules transitionnelles) dans la mesure où il ne comporte aucun contingent transitionnel. La différenciation épidermoïde est variable, en général associée à une importante kératinisation (figure 2).

L'histologie montre ainsi des granules de kératohyaline, des ponts intercellulaires et des cellules comprenant une masse centrale de kératine appelées perles (8)

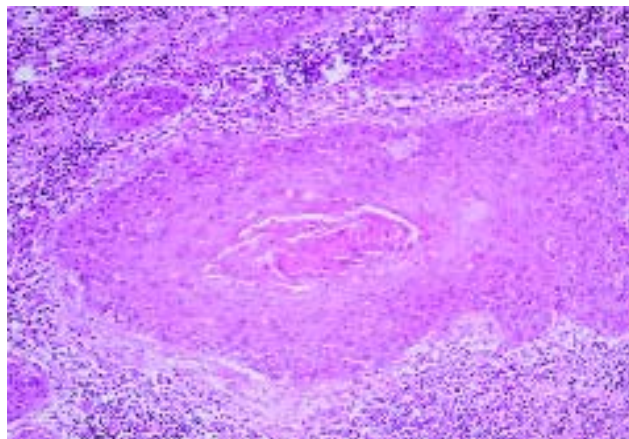


Figure 2 :Carcinome épidermoïde de vessie. Grossissement oculaire 25. Plage de cellules épithéliales tumorales présentant une différenciation malpighienne et des phénomènes de kératinisation au sein d'un chorion remanié par des phénomènes inflammatoires et fibreux (8).

6- Histoire naturelle et pronostic tumoral

L'histoire naturelle de cette tumeur est marquée par une évolution locale prédominante alors que l'extension métastatique est rare, contrairement à ce qui est observé dans les tumeurs à cellules transitionnelles.

Il n'est mis en évidence que 8 à 13% de métastases chez les patients porteurs d'une tumeur vésicale infiltrante de nature épidermoïde.

La fibrose de la paroi vésicale, sur laquelle se développent les carcinomes épidermoïdes chez les patients bilharziens, explique peut être ce type d'évolution. Par ailleurs, le grade souvent peu élevé de ces lésions encourage ce développement tumoral local prédominant.

Néanmoins le carcinome épidermoïde vésical est habituellement considéré comme une tumeur de mauvais pronostic (8).

Le taux de survie à 1 an varie de 23 à 31%. A 5 ans, la survie s'échelonne de 1,9% à 48%, les variations extrêmes s'expliquent par la confusion des stades tumoraux et des traitements pratiqués. La survie à 10 ans est estimée à 20%.

La mise en évidence de ces tumeurs à un stade initialement avancé peut expliquer leur mauvais pronostic : elles sont découvertes à un stade infiltrant dans 76 à 100% des cas, avec envahissement prostatique ou urétral chez 36% des patients.

Le stade et le grade tumoral constituent les deux facteurs pronostiques essentiels.

GHONEIM (15) a mis en évidence, sur deux études, une survie pour les tumeurs superficielles de 54,3% et 43% à 5 ans contre 33,5% et 30% pour les tumeurs infiltrantes et FAYSAL (16) décrit, à 3 ans, une survie de 73% pour les tumeurs de stade AB, 13% pour les C, aucun survivant à un stade plus avancé.

De même SARMA (17) décrit une survie à 2 ans de 30% pour les lésions T2, 25% pour les T3, 5% pour les T4.

La survie à 5 ans est de seulement 4% en cas d'envahissement ganglionnaire.

GHONEIM a montré l'importance pronostique du grade tumoral, à propos de 2 séries, avec 52,3% et 46% de survie à 5 ans pour les lésions de bas grade, contre 25,8% et 21% pour les tumeurs de grade élevé.

D'autres facteurs pronostiques ont été avancés :

La délétion des antigènes de surface ABO (H) serait prédictive de l'évolution tumorale, notamment dans les lésions initialement de faible stade et de grade peu élevé, pouvant aider à poser une sanction chirurgicale précoce.

La ploïdie semble également pouvoir jouer un rôle pronostique.

La survie en l'absence de toute récurrence est de 67% à 10 ans dans les lésions initialement diploïdes contre 18% pour les tumeurs aneuploïdes.

A 10 ans, le taux de décès spécifiques est évalué à 18% en cas de diploïdie initiale contre 86% pour une lésion aneuploïde. Selon WINCKLER (18), l'aneuploïdie est un facteur d'agressivité qui implique une approche thérapeutique en conséquence.

Toutefois la corrélation habituellement observée entre la ploïdie, le stade et le grade tumoral peuvent faire douter de son utilité en tant que facteur pronostique indépendant (8).

7- Traitement

7-1. Chirurgie

La chirurgie, dominée par la cystectomie radicale, constitue le traitement de choix de ces lésions. Pour FAYSAL (16), seuls les patients qui ont bénéficié d'une cystectomie sont vivants à 5 ans.

Le pronostic des carcinomes épidermoïdes après chirurgie semble équivalent voire meilleur que celui des carcinomes à cellules transitionnelles avec des survies après cystectomie radicale de 33 à 48% à 5 ans et de 23% à 10 ans.

La cystectomie doit s'accompagner d'une lymphadénectomie qui, même si son avantage en terme de survie n'est pas prouvé, permet une stadification tumorale.

L'urètrectomie systématique est conseillée par BEJANY qui observe 40% de récurrences urétrales après cystectomie.

L'intérêt de la cystectomie partielle est controversé :

Proposée par certains auteurs qui décrivent des survies à 5 ans de 50 et 35% ; FAYSAL la déconseille, constatant 100% de récurrences.

7-2. La radiothérapie

Utilisée comme méthode thérapeutique exclusive, elle n'a de nos jours plus sa place. A titre palliatif, la survie à 5 ans après radiothérapie exclusive varie de 5 à 18% selon les séries.

La place d'une radiothérapie pré-opératoire doit être discutée.

GHONEIM et SWANSAN (19), constatant le caractère habituellement local des récurrences tumorales, proposent de diminuer le taux de récurrences pelviennes par une radiothérapie néo-adjuvante de 20 grays.

Toutefois un allongement significatif de la durée de survie reste à démontrer. Seuls certains patients présentant une extension tumorale extra-vésicale initiale verraient leur survie allongée de façon significative par une radiothérapie pré-opératoire, les patients porteurs d'une tumeur localisée à la vessie ne bénéficiant que d'un allongement non significatif de leur durée de survie.

PREMPREE (20) et JOHNSON (21) ont rapporté des survies à 5 ans de 34 à 40% pour des patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie puis d'une cystectomie radicale, montrant que l'adjonction d'une radiothérapie à la cystectomie n'apporte rien en terme de durée de survie (8).

7-3. La chimiothérapie

Jusqu'en 2000, aucune chimiothérapie n'avait fait preuve d'efficacité pour les carcinomes épidermoïdes localement avancés ou métastatiques. En 1990, seul un protocole d'essai thérapeutique par Epirubicine avait montré 50 à 60% de réponses partielles ou complètes pour des patients cliniquement T3 ou T4.

Récemment, 2 études de chimiothérapie utilisant la Gemcitabine ont été rapportées :

- une phase II avec Gemcitabine seule (1200 mg/m² J1- 8 - 15, cycle de 29 jours) a été proposée dans les tumeurs épidermoïdes localement avancées ou métastatiques (T3b, T4 / N2-3 /M1) chez 20 patients d'âge compris entre 18 et 75 ans. Sur 15 patients évaluable (2 perdus de vue, 2 ayant reçu une chimiothérapie incomplète, et un décès sans relation avec le traitement), 40% de réponse objective (1 réponse complète et 5 réponses partielles). Une progression a été observée dans 27% des cas. La toxicité a été modérée avec 2 cas d'anémie de grade 3 et 3 cas de neutropénie de grade 3 (12).

- Une phase III comparant chimiothérapie (Gemcitabine - Cisplatine) néo-adjuvante à la cystectomie totale seule, chez 96 patients. Les patients ont reçu 3 cycles, puis en cas de réponse 3 autres cycles avant cystectomie totale. Les premiers résultats ont montré, pour les 39 patients évaluable, une réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans 44% des cas, avec une réponse complète dans 21%.

Ces résultats, en particulier pour l'étude de phase III, sont trop préliminaires pour tirer des conclusions, mais il apparaît que cette tumeur, réputée « chimio-résistante », puisse répondre aux nouvelles drogues (12).

8- Prévention

En cas de bilharziose, un traitement efficace pourrait diminuer l'incidence de survenue des carcinomes épidermoïdes. Ainsi, EL BOLKAINY (22) a mis en évidence 77% de carcinomes épidermoïdes en présence d'œufs calcifiés de Schistosoma Haematobium contre 56% lorsque aucun œuf n'est visible. La diminution du nombre de carcinomes épidermoïdes chez ces patients correctement traités et guéris après bilharziose urinaire plaide en faveur d'une possible prévention tumorale par le traitement bilharzien (8).

En cas de vessie neurologique, plusieurs auteurs relèvent le rôle pathogène tenu par les drainages urinaires à demeure. A un tel mode de cathétérisme doit être préféré un cathétérisme intermittent ou l'élimination de tout drainage par la pratique d'une sphinctérotomie endoscopique ou d'une résection étendue du col vésical.

Malheureusement cette pratique d'un drainage intermittent n'évite pas le développement d'un carcinome épidermoïde.

Les traumatismes et les bactériuries persistantes et inévitables secondaires aux cathétérismes répétés peuvent expliquer l'apparition de ces tumeurs (8).

O'FLYNN et REDMAN (23, 24) recommandent la pratique d'une cystectomie radicale chez les patients porteurs d'une métaplasie épidermoïde ou d'une leucoplakie étendue.

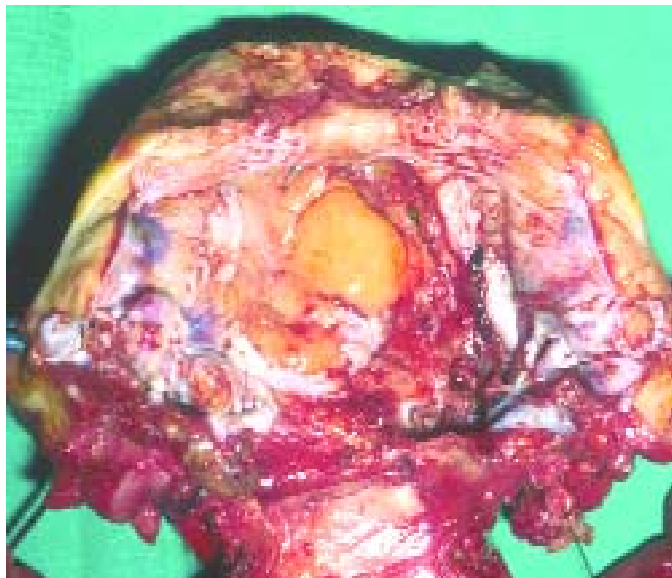


Figure 3 : Cystoprostatectomie : Carcinome épidermoïde infiltrant ulcéré avec larges plages de muqueuse blanc nacré répondant à une métaplasie malpighienne très étendue (25)

II – ADENOCARCINOME

1 – Fréquence – Pathogénie

Ces tumeurs représentent moins de 2% des cancers de vessie.

Les adénocarcinomes de la vessie peuvent avoir 3 origines :

– Métaplasique, favorisée par un état d'infection chronique

– Vésigiale, avec des considérations anatomiques et thérapeutiques particulières à l'ouraqué

– Métastatique ou par envahissement de contiguïté.

Quelle que soit leur origine, on rencontre quatre types histologiques différents : intestinal, le plus fréquent, mucineux, à cellules isolées et à cellules claires.

La forme à cellules claires est plus fréquente dans l'urètre que dans la vessie (26).

2 – Adénocarcinome primitif de la vessie

2-1. Epidémiologie

L'adénocarcinome vésical primitif représente 0,5 à 2% des tumeurs malignes de la vessie. Il survient le plus chez l'homme (sex ratio 3/1), entre les 5^{ème} et 6^{ème} décade. Les 2/3 de ces tumeurs siègent au niveau du dôme vésical, et se développent à partir de la muqueuse urothéliale, secondairement à un phénomène de métaplasie ; le tiers restant est d'origine ouraquienne. L'incidence est plus importante dans les populations exposées à la bilharziose, où elle a été évaluée à 9,9% des tumeurs malignes de la vessie (27,28).

2-2. Physiopathologie

La pathogénie de l'adénocarcinome primitif de la vessie est discutée :

▪ La théorie la plus ancienne attribue l'origine tumorale à des résidus mésonéphrotiques siégeant au niveau du trigone, Mais n'expliqueraient pas les autres localisations.

▪ Pour d'autres, l'irritation et/ou l'infection chronique contribuent au développement d'une métaplasie, puis d'un adénocarcinome. Cette hypothèse peut être une explication à la forte incidence de l'adénocarcinome dans les populations exposées à la bilharziose.

▪ Enfin, la découverte de cellules transitionnelles associées à l'adénocarcinome supporte l'hypothèse que cette tumeur, comme les autres, se développe à partir des cellules épithéliales pluripotentes (27).

2-3. Diagnostic

L'adénocarcinome vésical primitif atteint dans 75% des cas l'homme, d'âge compris entre 28 et 82 ans, avec un âge moyen de 60 ans, supérieur à celui des adénocarcinomes de l'ouraque (âge moyen : 52 ans).

▪ Les symptômes sont non spécifiques :

- hématurie macroscopique dans 65 à 87% des cas
- symptômes irritatifs plus fréquents (45%) que dans les tumeurs de l'ouraque.
- parfois, masse sus-pubienne,
- dilatation du haut appareil urinaire, rare (27).

▪ La cystoscopie révèle dans 2/3 des cas une tumeur papillaire ou polypoïde et, dans 1/3 des cas, une simple muqueuse blanchâtre avec quelques zones bulleuses. La cytologie urinaire et la recherche d'une mucosurie sont positives dans environ 20% des cas seulement.

▪ La RTUV permet le diagnostic d'adénocarcinome. L'analyse immunohistochimique des copeaux de résection est importante pour différencier un adénocarcinome primitif de vessie et un adénocarcinome secondaire (le plus souvent, envahissement par une tumeur colorectale). WANG (29) a montré que la dysrégulation de la β -caténine permettant cette différenciation : son expression nucléaire est positive dans les tumeurs colo-rectales envahissant la vessie, et négative dans les adénocarcinomes primitifs de la vessie (27).

Adénocarcinomes vésicaux	CK 7	CK 20	TM	B-caténine
Adénocarcinomes secondaires d'origine colo-rectale	0%+	94%+	0%+	81%+(marquage nucléaire)
Adénocarcinomes primitifs vésicaux	65%+	53%+	59%+	Pas de marquage nucléaire

▪ Les marqueurs tumoraux peuvent également être élevés :ACE, alpha-feoto-protéine, CA 19.9, CA 125, CA 15.3 et NSE. GRIGNON a rapporté une positivité de 66% des adénocarcinomes primitifs à l'ACE, de 13% pour le PSA polyclonal et de 0% pour le PSA monoclonal. A noter que ces marqueurs n'ont pas de valeurs pour différencier un adénocarcinome primitif d'une tumeur de l'ouaque (27).

▪ La TDM abdomino-pelvienne est indispensable pour évaluer l'extension tumorale au niveau de la vessie, des chaînes ganglionnaires, et pour rechercher des métastases à distance. FITER insiste sur l'importance d'une recherche attentive de métastases en cas d'adénocarcinome à cellules en bague à chaton car 25% des patients sont M+ au moment du diagnostic.

Dans tous les cas, un bilan complet à la recherche d'un adénocarcinome primitif digestif sera réalisé (fibroscopie haute et coloscopie) (27).

2-4. anatomopathologie

La majorité des adénocarcinomes sécrète du mucus, présent dans les espaces interstitiels, mais son excrétion urinaire (mucosurie) est peu fréquente. Plus rarement des dépôts de mucus intracellulaires déplacent le noyau de la cellule en périphérie, et donnent aux cellules un aspect en « bague à chaton » (signet-ring des anglo-saxons). Cette variante à type de limite,

non exophitique et s'étendant dans la paroi vésicale entre les fibres musculaires vers l'espace péri-vésical, a un très mauvais pronostic.

Basée sur ces constatations, une classification anatomopathologique de l'adénocarcinome primitif de vessie a été proposée :

- carcinome glandulaire, et parfois présence de cellules de type digestif ;
- carcinome colloïde ;
- adénocarcinome papillaire ;
- carcinome en bague à chaton de type linite ;
- carcinome à cellules claires.

Par contre, il n'a pas été montré d'impact pronostique sur la survie de cette classification des adénocarcinomes de vessie, même si la courbe de survie des adénocarcinomes en bague à chaton a une très forte pente descendante au cours des deux premières années.

Contrairement aux tumeurs de l'ouraques, il est fréquent de trouver dans les adénocarcinomes primitifs une cystite glandulaire associée (27).

a- adénocarcinome vésical primitif à cellules en bague à chaton (30)

L'adénocarcinome à cellules en « bague à chaton » est rarissime dans sa forme pure comme le souligne CABANE (31). Le premier cas d'adénocarcinome vésical primitif en bague à chaton fut décrit par SAPHIR en 1955. Actuellement plus que 68 cas ont été rapportés.

Sa présentation clinique, semblable aux autres tumeurs vésicales, se traduit essentiellement par une hématurie et quelques troubles mictionnels peu spécifiques.

Une mucinurie a été rapportée dans 3 à 12% des cas.

Ce type de carcinome, très particulier sur le plan microscopique est caractérisée par une prolifération diffuse de petites cellules indifférenciées, non cohésives rappelant des plasmocytes.

REGIN (32) et CABANE insistent à juste titre sur le caractère déroutant de ces cellules au point que l'hypothèse d'un plasmocytome peut être envisagée. La ressemblance est trompeuse,

même sur le plan immunohistochimique : mis à part la faible réactivité contradictoire de certains marqueurs (cytokératine, anti-kappa, anti-lambda), le sérum antiplasmocyte était nettement positif, de même que l'EMA qui marque également les plasmocytes.

Le diagnostic n'est posé que sur la pièce opératoire dans laquelle de rares cellules mucipares en bague à chaton furent mises en évidence par les colorants histochimiques classiques du mucus (PAS et Bleu alcian). De plus, dans quelques zones clairsemées du chorion de la muqueuse, les cellules tumorales tendent à se grouper en cordons pleins, bien délimités par une vitrée soulignée par le nitrate d'argent, caractère propre aux épithéliomas.

Sur le plan macroscopique, dans sa forme pure l'adénocarcinome à cellules en bague à chaton est également particulier. Ces cellules qui infiltrent le plus souvent une à une tous les plans pariétaux de la vessie s'accompagnent en effet d'une stroma réaction fibreuse inflammatoire diffuse majeure, si bien que la vessie se rétracte et s'épaissit, devenant ligneuse et inextensible à l'instar de la linite plastique du tube digestif.

L'importance de la stroma réaction fibreuse, l'aspect plasmocytoïde non cohésif des cellules tumorales et la rareté des éléments mucipares en bague à chaton, sont des caractères très particuliers de cette tumeur (figure 4).

En effet, dans certaines descriptions, la distinction entre cette tumeur et les adénocarcinomes colloïdes n'est pas évidente. Par exemple, si HOLMANG (33) reconnaît l'existence de ces deux variantes, ils ne retiennent pas dans leurs statistiques que les adénocarcinomes comportant plus de 50% de cellules en bague à chaton, en négligeant apparemment leur stroma, comme dans le cas de WEISS (34). La variante dite linite plastique caractérisée par une stroma réaction fibro-inflammatoire majeure associée à des cellules indifférenciées, non cohésives et parfois mucipares, en bague à chaton, existe pourtant bien, et par conséquent, mérite d'être individualisée.

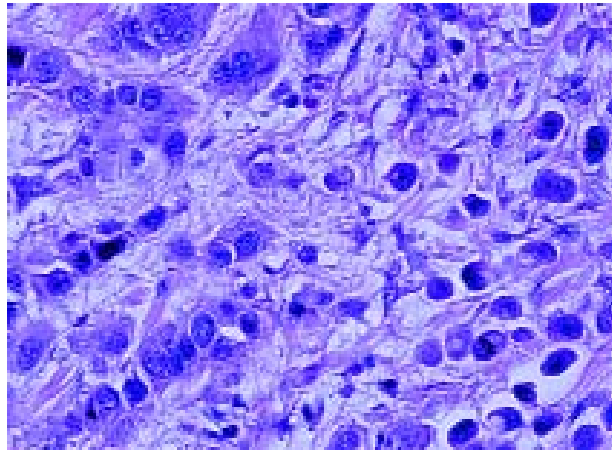


Figure 4 :Caractères très particuliers des adénocarcinomes vésicaux de type linite plastique, à cellules en bague à chaton : stroma-réaction fibreuse majeure, petites cellules plasmocytoïdes non cohésives (30)

b- adénocarcinome à cellules claires (35)

L'adénocarcinome à cellules claires de la vessie est une tumeur rare, souvent non représentée dans la plupart des séries d'adénocarcinomes vésicaux. Cette tumeur a été rapportée initialement par DOW et YOUNG (36) en 1968, comme une tumeur ayant son origine à partir du conduit mésonéphrique du trigone. Plusieurs cas rapportés, aussi bien au niveau de la vessie qu'au niveau de l'urètre, étaient désignés « adénocarcinomes mésonéphriques » malgré le peu de conviction de leur origine mésonéphrique. SCHILLER (37) a utilisé ce terme d'adénocarcinome mésonéphrique pour les tumeurs ovariennes caractérisées par l'existence de structures glomérulaires et d'autres tubulaires contenant des cellules claires similaires aux cellules carcinomateuses rénales, provenant de vestiges mésonéphriques.

Néanmoins, l'histogénèse de ces tumeurs demeure incertaine et donc l'appellation « adénocarcinome mésonéphrique » peut être inappropriée. Plusieurs auteurs préfèrent utiliser la nomenclature d'adénocarcinome à cellules claires du fait de l'existence de similitudes histologiques avec les adénocarcinomes à cellules claires du tractus génital féminin d'origine mullérienne.

En effet, plusieurs cas rapportés d'adénocarcinome à cellules claires vésicaux ont été associés à une endométriase vésicale ou à une dégénérescence de vestiges de canaux mullériens au niveau de la vessie, appuyant l'hypothèse de l'origine mullérienne de ce type de néoplasme. La prédominance féminine rapportée dans la littérature (62 femmes/ 11 hommes) est également compatibles avec cette hypothèse.

Une autre explication histogénétique suggère que l'adénocarcinome à cellules claires de la vessie représente une expression morphologique particulière du carcinome à cellules transitionnelles avec différenciation glandulaire. La plupart des cas de carcinomes à cellules claires de la vessie ou de l'urètre rapportés dans la littérature ne montraient pas de signes d'endométriase ou de dérivation mullérienne. Dans la série d'OLIVA (38) rapportant 13 cas d'adénocarcinomes à cellules claires de vessie, neuf tumeurs ont une origine urothéliale probable car elles sont associées à des secteurs de carcinome urothélial typique.

Histologiquement, la tumeur associe, selon des proportions variables, des structures papillaires, tubuleuses, microkystiques et des massifs compacts. On y reconnaît 2 types de cellules ; d'une part, les cellules claires sont de grande taille, cylindriques, mais latéralement peu jointives avec un apex souvent bombé ; leur noyau est hyperchromatique de taille variable ; leur cytoplasme, fortement coloré par le PAS, est surchargé en glycogène et contient parfois des vacuoles de mucus. Il est important de souligner que les cellules claires peuvent être observées dans des cas de carcinomes urothéliaux typiques. De ce fait, ce n'est pas la clarté du cytoplasme qui établit le diagnostic d'adénocarcinome à cellules claires mais plutôt les composantes histologiques. D'autre part, les cellules basophiles, cubiques ou aplaties possèdent un noyau assez régulier, bombant au pôle apical en « clou de tapissier », et sont capables de simuler une métaplasie néphrogénique. (Figure 5)

Sur le plan immunohistochimique, le profil cytokératinique (CK7 et CK20) de l'adénocarcinome à cellules claires de la vessie est plus proche de celui du carcinome transitionnel avec ou sans différenciation glandulaire, que de l'adénocarcinome vésical pur d'origine non mullérienne plaidant contre l'hypothèse d'une variante particulière d'adénocarcinome. L'expression du CA 125, considérée initialement comme indicatrice de

l'origine mullérienne, n'est pas spécifique puisque ce marqueur peut être exprimé dans certains adénocarcinomes purs et certains carcinomes urothéliaux.

Le pronostic de l'adénocarcinome à cellules claires de la vessie demeure incertain du fait de la rareté de ce type de tumeur. Les métastases ganglionnaires et osseuses semblent être les plus fréquentes.

La survie à 5 ans est superposable à celle des carcinomes urothéliaux infiltrants. Elle dépend d'avantage du stade d'infiltration pariétale que du degré de différenciation cellulaire.

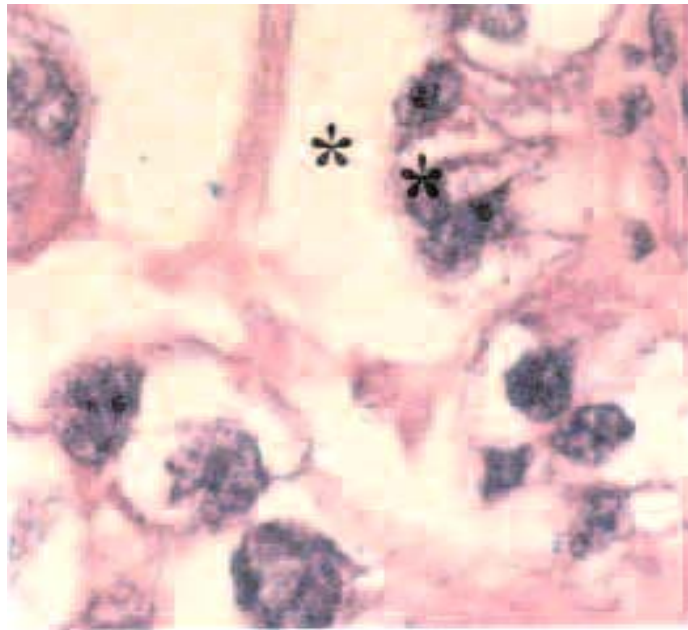


Figure 5 : Examen histologique. Aspect en « clou de tapisier »(35).

2-5. Traitement (27)

Plusieurs modalités thérapeutiques ont été utilisées dans les différentes publications, mais le faible nombre de cas rapportés pour chacune d'elles, fait qu'il est difficile d'en évaluer l'efficacité réelle et par conséquent d'établir une stratégie thérapeutique.

▪ RTUV seule :

La survie à 5 ans a été faible, de 19% pour KRAMER (39) en 1979 et de 33% pour MALEK (40) en 1983.

Pour ces auteurs, l'association à une radiothérapie adjuvante n'améliore pas les résultats.

▪ **Cystectomie partielle :**

Elle a été proposée lorsque la tumeur était localisée sur la partie mobile de la vessie.

Les résultats sont très mauvais le plus souvent, même si le nombre de cas rapportés est faible et le recul court.

Paradoxalement, ANDERSTROM (41) a rapporté une survie à 5 ans de 54% chez 15 malades traités par cystectomie partielle. Mais, cet auteur signale, par ailleurs, une survie de 21% chez 7 malades traités par irradiation néo-adjuvante et cystectomie partielle.

▪ **Cystectomie totale :**

Elle a été le traitement le plus utilisé dans la littérature avec des survies à 5 ans variables, allant de 0 à 80%, avec une valeur moyenne de 35% tous stades pathologiques confondus.

La série de EL-MAKRESH (42), en 1998, a montré sur 185 cas que les facteurs pronostiques de survie étaient les mêmes que pour les tumeurs épithéliales, à savoir le stade pT1, le stade pN, et le grade.

▪ **Radiothérapie externe**

Cette tumeur est classiquement considérée comme radio-résistante, et il n'est pas surprenant de constater que les patients traités par la radiothérapie aient eu un mauvais résultat.

THOMAS (43) et ANDERSTROM ont rapportés une survie à 5ans inférieure à 20% chez les patients traités par radiothérapie seule. Pour GILL, la survie moyenne a été de 13 mois après ce traitement.

▪ **chimiothérapie systémique :**

L'expérience est très limitée dans la littérature. A partir des résultats obtenus pour les adénocarcinomes coliques, une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (5-FU) a été proposée dans toutes les publications :

- NEVIN (44) a traité 4 patients par une chimiothérapie intra-artérielle : 2 réponses complètes ont été obtenus avec un recul de 30 et 40 mois (sans traitement complémentaire), une réponse partielle et une absence de réponse.

- LOGOTHETIS (45) a traité 8 patients ayant une tumeur T4 par chimiothérapie intra-veineuse et/ou intra-artérielle de 5-FU ou en combinaison : une seule réponse complète a été obtenue avec une survie de 11 mois.

- pour HATCH (46), un patient, ayant une récurrence locale d'un adénocarcinome après 2 cystectomies partielles, est sans récurrence après chimiothérapie.

Ces résultats montrent l'intérêt d'une chimiothérapie à base de 5-FU pour le traitement de l'adénocarcinome primitif de vessie, mais son association à d'autres traitements, en particulier la cystectomie totale, n'a pas été évaluée.



FIGURE 6 : MASSE GELATINOÏDE BOMBANT DANS LA LUMIERE VESICALE, CARACTERISTIQUE DE L'ASPECT MACROSCOPIQUE D'UN ADENOCARCINOME DE TYPE COLLOÏDE (25)

3- Adénocarcinome de l'ouraque (47)

L'ouraque est un reliquat embryonnaire d'origine allantoïdienne décrit comme un tube reliant le dôme vésical à l'ombilic se formant à partir du 28^{ème} jour gestationnel. Il repose entre le péritoine et le fascia transversalis, et limité latéralement par les ligaments ombilicaux, résidus des artères ombilicales.

La première description d'une tumeur de l'ouraque est rapportée par HUE et JACQUIN (48) en 1863. Ces tumeurs représentent 0,17 à 0,34% des cancers de vessie. Elles peuvent survenir à tout âge, avec des extrêmes de 6 à 87 ans et semble toucher le plus souvent le sexe masculin vers la cinquantaine.

Sur le plan histologique, il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome mucosécrétant ou non mucosécrétant. Plus rarement, on retrouve des sarcomes, des carcinomes à cellules transitionnelles ou épidermoïdes, parfois associés à des lithiases ou à des kystes ouraquiens. Des pseudo-tumeurs inflammatoires sans signes de malignité ont été décrites.

Pour retenir le diagnostic de tumeur d'origine ouraquienne, WHEELER et HILL (49) ont proposé 5 critères :

1. localisation préférentielle au niveau du dôme de la vessie ;
2. envahissement de la paroi vésicale de dehors en dedans, avec muqueuse vésicale intacte ou ulcérée ;
3. absence de cystite kystique ou glandulaire
4. présence de reliquats embryonnaires ;
5. absence de tumeur primitive de type glandulaire et extra-vésicale..

A ces 5 critères, MOSTOFI et al (50). ont ajouté deux autres :

6. présence d'une masse sus-pubienne ;
7. démarcation nette entre la tumeur et la muqueuse péri-lésionnelle.

La symptomatologie est banale et est déterminée par la localisation, le volume et l'extension éventuelle aux organes voisins de la tumeur. Cette clinique rend son diagnostic

tardif. L'hématurie macroscopique est le signe le plus fréquent et est retrouvée dans 65 à 80% des cas. L'émission de mucus dans les urines est inconstante et est évocatrice d'un adénocarcinome mucosécrétant. L'examen clinique peut retrouver une masse sus-pubienne sensible associée parfois à des écoulements para-ombilicaux.

L'urographie intraveineuse est généralement normale à un stade précoce, mais permet de visualiser une image de soustraction au niveau du dôme vésical à un stade avancé.

L'échographie vésicale permet d'estimer la taille et le siège de la tumeur. La cystoscopie, combinée à la palpation hypogastrique, permet de montrer une lésion au niveau du dôme vésical et de réaliser une biopsie transurétrale. A un stade précoce, la tumeur est intramurale et peut passer inaperçue. La tomодensitométrie abdominale permet de poser le diagnostic de tumeur de l'ouraue et est déterminante pour apprécier l'envahissement locorégional et métastatique. L'imagerie par résonance magnétique précise le diagnostic lésionnel et visualise l'ouraue dans son entièreté. Elle est utilisée en cas de contre-indication à l'injection du produit de contraste ou de doute diagnostique. La recherche endoscopique ou radiologique d'une autre origine d'un adénocarcinome voisin doit être réalisée.

La sanction chirurgicale est inévitable et consiste en une large exérèse de l'ouraue emportant l'ombilic, la graisse de l'espace pré-vésical, le feuillet postérieur de la gaine du muscle grand droit, du péritoine avec une cystectomie partielle ou totale et un curage lymphonodal ilio-obturateur. Certains auteurs préconisent de réaliser une cystectomie totale pour tous les cancers de l'ouraue et cela sans regarder le type histologique. SHELDON et al.(51) ne proposent cette chirurgie radicale que dans certains cas. D'autres auteurs proposent une cystectomie partielle pour tous les cas, permettant ainsi d'éviter des problèmes d'incontinence et d'impuissance. La radiothérapie ou la chimiothérapie, isolée ou adjuvante, n'améliore pas le pronostic. Toutefois, certains protocoles de chimiothérapie en post-opératoire ont montré une légère augmentation de la survie à court terme.

Le suivi post-opératoire consiste en la réalisation de cystoscopie, en cas de cystectomie partielle et de TDM qui permettent de détecter une récurrence locale ou métastatique. Le dosage des marqueurs tumoraux CA 125 et ACE a été rapporté et pour lequel la persistance d'un taux élevé serait en faveur d'une chimiothérapie adjuvante.

Malgré un traitement agressif, les récurrences locales ou métastatiques rendent le pronostic de cette tumeur très mauvais. La survie moyenne à 5 ans varie de 9% à 25% dans certains cas de cystectomie partielle (47).

III – TUMEURS NEURO– ENDOCRINES DE LA VESSIE

1– Fréquence – épidémiologie :

Les tumeurs neuro–endocrines sont des tumeurs rares et représentent environ 1 % de tous les cancers.

Elles se développent dans près de 75 % des cas au niveau du tractus digestif, dans 12 % des cas au niveau pulmonaire, dans 5% des cas au niveau thyroïdien.

Au niveau de l'appareil urinaire, la vessie est moins fréquemment atteinte.

Les tumeurs neuro–endocrines de vessie représentent 0,5 à 1 % de toutes les tumeurs de vessie, et ce sont surtout des carcinomes à petites cellules qui ont été rapportés dans la littérature.

Elles sont associées dans 41 à 50% des cas à un autre contingent tumoral, urothélial, et plus rarement adénocarcinomeux. Elles représentent le même profil clinique et démographique que les carcinomes urothéliaux.

Elles prédominent chez l'homme (sex ratio : 3/1), et surviennent entre la 5^{ème} et la 9^{ème} décennie avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans (52, 53).

2 – Physiopathologie

L'origine des TNE urinaires demeure inconnue. Trois hypothèses ont été formulées : une transformation maligne des cellules neuro-endocrines présentes dans l'urothélium normal, une cellule souche totipotente ou une métaplasie urothéliale.

L'hypothèse d'une cellule souche totipotente s'appuie sur la description de cette cellule totipotente dans la couche basale urothéliale, la mise en évidence de cellules amphicrines au sein des tumeurs mixtes prostatiques, et l'hypothèse de l'origine endodermique des cellules neuro-endocrines urinaires. Elle est la plus en mesure d'expliquer la très forte fréquence des tumeurs mixtes, et elle a actuellement la faveur de la plupart des auteurs. Dans ce cas, la composition histologique de la tumeur dépendra des altérations génétiques et/ou d'interactions micro-environnementales (l'état de déplétion androgénique favorisera une différenciation neuro-endocrine des tumeurs prostatiques).

L'hypothèse de la transformation maligne des cellules neuro-endocrines normales repose sur la séquence cellule normale-hyperplasie-tumeur et sur des travaux semblant démontrer que l'origine des cellules neuro-endocrines vésicales normales est la crête neurale via le paraganglion urogénital. Il n'existe pas actuellement de preuve convaincante de la transformation néoplasiques des cellules neuro-endocrines normales (différenciées et post-mitotiques).

Enfin, l'hypothèse de la métaplasie d'une tumeur urothéliales de haut grade semble abandonnée (53).

3-Facteurs étiologiques (52, 53)

Plusieurs facteurs pourraient être incriminés dans la genèse des tumeurs neuro-endocrines.

3-1. Le tabac

La nicotine elle-même avait un effet stimulateur de la croissance sur les cellules neuro-endocrines.

Donc, c'est possible que la nicotine bloque les effets inhibiteurs de croissance. La défense immunodéprimée chez les fumeurs peut être considérée comme la cause principale d'avancement rapide de la tumeur quelque soient les classes d'âge et dans les deux sexes, la proportion des fumeurs est significativement plus élevée chez les malades que dans la population générale (52).

3-2. Facteurs de croissances

Plusieurs facteurs de croissance pourraient intervenir dans la prolifération et la dissémination des tumeurs carcinoïdes. Le mécanisme invoqué est la stimulation d'une boucle autocrine de croissance.

Ainsi, le NGF (Nerve Growth Factor), l'EGF (Epidermal Growth Factor), le TGF (Transforming Growth Factor) et certains facteurs de la classe des VEGF (Vasculo-Endothelial Growth Factor) se sont révélés comme des puissants stimulateurs des lignées cellulaires dérivées de tumeurs endocrines.

Ces observations préliminaires suscitent un intérêt particulier des biologistes sur le rôle des facteurs d'angiogénèse dans la prolifération des cellules neuro-endocrines, et rien n'exclue à ce jour que le caractère hyperplasique d'un tissu ne soit pas secondaire à une hypervascularisation induite par la surproduction de ces facteurs (52).

3-3. Les facteurs génétiques

Les altérations du gène suppresseur p53 sont impliquées dans de nombreux cancers humains et les mutations germinales prédisposant au développement des cancers multiples. Les mutations ponctuelles de p53 ont été décrites dans les tumeurs neuro-endocines.

Le taux d'expression de la protéine p53 normale pourrait être augmenté dans une certaine proportion des tumeurs carcinoïdes atypiques, comme le démontre les études immunohistochimiques (52).

3-4. Les carcinogènes industriels

Les carcinogènes d'origine industrielle sont l'autre grande cause de tumeur de vessie, ils seraient responsables de 27% des tumeurs vésicales. Il n'existe pas d'études sur ces carcinogènes vésicaux différenciant les tumeurs neuro-endocrines.

3-5. Formes familiales

Un certain nombre de TNE s'intègrent dans le cadre de maladies familiales dont la transmission se fait sur le mode autosomique dominant.

Les études familiales ont permis la description de plusieurs maladies dans lesquelles s'intègrent différentes tumeurs neuro-endocrines. Il peut s'agir de néoplasie endocrinienne multiple de type I (association de tumeur de l'hypophyse, d'hyperparathyroïdie et de tumeur du pancréas endocrine) ou de type II (association de cancer médullaire de la thyroïde et de phéochromocytome).

4- Clinique

4-1. Signes urinaires

L'hématurie est le maître symptôme révélateur, elle est à la fois indolore et macroscopique chez 90% des malades ; suivie des signes d'irritabilité vésicale présents chez 25% des malades (52, 53, 54,55, 56).

4-2. Le syndrome carcinoïde

Lié à l'hypersécrétion hormonale, il est défini classiquement par un ensemble clinique associant Flush, douleurs abdominales, diarrhée et valvulopathie cardiaque droite.

-Flush : c'est le signe clinique le plus important ; 85% des patients avec un syndrome carcinoïde développent un flush et 5% des patients présentant un flush ont un syndrome carcinoïde. Il est défini par l'apparition brutale d'un érythème fugace de la face et du cou avec augmentation de la température cutanée et sensation de palpitation et de chaleur (52).

–signes digestifs : il s’agit essentiellement de douleurs abdominales et de diarrhées principalement sécrétoires.

4-3. Atteinte cardiaque et vasculaire

Elle concerne 2/3 des patients présentant un syndrome carcinoïde. Les lésions sont caractérisées par un épaissement de l’endocarde secondaire à des plaques fibreuses surtout au niveau du cœur droit.

4-4. Signes de diffusion

Il peut s’agir de douleurs pelviennes, périnéales, déjà témoin d’une invasion, tels les signes rectaux (constipation, poussée hémorroïdaire).

Les métastases hépatiques et osseuses sont les plus fréquentes.

4-5. les syndromes paranéoplasiques

Les TNE issues du système neuro–endocrine sont peu pourvoyeuses de syndromes paranéoplasiques. On dénombre dans la littérature :

- 5 hypercalcémies et 2 hypophosphorémies
- 2 syndromes de cushing
- 1 augmentation des alpha–foetoprotéines
- 1 augmentation du CA 19–9
- 1 neuropathie sensitive associée à un anticorps anti–Hu

La coexistence d’un syndrome paranéoplasique et d’une tumeur vésicale ne présume en rien de la nature neuro–endocrine de la tumeur vésicale (52, 57).

5– Paraclinique – bilan d’extension

5-1. La cystoscopie

La cystoscopie est l’examen endoscopique standard utilisé pour les explorations diagnostiques de la vessie. Les tumeurs neuro–endocrines de la vessie peuvent apparaître le plus

souvent en tant que structures nodulaires, polypoides. Elles peuvent être sessiles ou pédiculées, leur taille moyenne est généralement de quelques centimètres (2–4cm) (52, 53,54).

5-2. L'échographie pelvienne par voie sus-pubienne

La tumeur vésicale se présente comme une masse échogène, tissulaire, endoluminale, de diamètre variable et à contours irréguliers. La base d'implantation est souvent hyperéchogène (52).

5-3. L'UIV (52) :

Elle visualise la tumeur sous forme d'une lacune à contours plus ou moins réguliers, d'une amputation d'une zone vésicale. Le diagnostic différentiel peut se poser avec des caillots, une lithiase radio-transparente.

5-4. La TDM et l'IRM

Réalisées dans le cadre du bilan d'extension locorégionale ; elles peuvent montrer une infiltration ganglionnaire, de la graisse périvésicale et des structures de voisinage.

5-5. Extension métastatique

Les métastases osseuses se recherchent en scintigraphie. Les localisations pulmonaires sont recherchées systématiquement sur la radiographie du thorax, voire la TDM. Les métastases hépatiques sont détectées lors du bilan TDM et en échographie hépatique.

6– Anatomopathologie

Les cellules neuro-endocrines sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme. Elles forment, soit des organes ou des parties d'organes (hypothalamus, antéhypophyse, médullosurrénale...), soit des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe (pancréas endocrine), soit enfin, un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe, formant le système neuro-endocrine diffus (thyroïde, tube digestif, poumon, arbre urinaire...) (53)

6-2. Classifications des tumeurs neuro-endocrines

a- Classifications morphologiques des TNE

Cette classification a été proposée pour les tumeurs broncho-pulmonaires par TRAVIS et al. En 1991 (58). Elle peut être appliquée à l'ensemble des tumeurs neuro-endocrines, mais elle doit être complétée par d'autres informations permettant de mieux évaluer le potentiel évolutif.

-carcinome neuro-endocrine très bien différencié (Carcinoïdes typiques) : c'est une tumeur caractérisée par une architecture insulaire, trabéculaire ou acineuse. Les cellules épithéliales sont disposées dans un stroma souvent très dense, parfois calcifié, voire ossifié, d'abondance variable. Les cellules sont de taille modérée, monomorphes, leur rapport nucléocytoplasmique est peu élevé, les noyaux ont une chromatine finement granuleuse. Parfois les cellules sont de plus grande taille, avec alors un assez large cytoplasme éosinophile (oncocytaire) ou clair. Les mitoses sont rares (moins d'une mitose pour 10 champs au G 400). Il n'y a pas de nécrose. La tumeur est habituellement bien limitée, voire encapsulée, mais des images d'invasion vasculaire sont parfois observées.

- carcinome neuro-endocrine bien différencié (carcinoïde atypique) : l'architecture générale de la tumeur est peu différente de celle des carcinoïdes typiques. Les cellules ont un aspect proche de celles du carcinoïde typique, avec en particulier un rapport nucléocytoplasmique qui reste modéré. Cependant le polymorphisme cellulaire est plus marqué ; des foyers de nécrose sont constamment présents. Le nombre de mitoses est en moyenne de 3 à 4 pour 10 champs au G 400.

Ces deux variétés sont considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité.

-Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules : ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes, au large cytoplasme éosinophile, et au rapport nucléocytoplasmique bas. La chromatine est grossièrement granuleuse, des nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents. Le nombre de mitoses est toujours élevé, en moyenne 6 par champ au G 400. En outre, cette variété neuroendocrine est caractérisée par la présence constante de nécrose, souvent en larges foyers.

-Carcinome neuro-endocrine à petites cellules : la tumeur est constituée de cellules de petite taille, rondes ou fusiformes, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, qui s'agencent en nappes diffuses, infiltrantes, avec souvent peu de stroma, les noyaux sont hyper chromatiques, ont une chromatine grossièrement granuleuse, les nucléoles sont absents ou à peine visibles, le nombre de mitoses est toujours élevé. La nécrose est constante, tantôt faite d'une multitude de nécroses monocellulaires, tantôt faite de larges plages de nécrose de coagulation. Une incrustation des parois vasculaires par un matériel hématoxyphile correspondant à des débris de DNA est assez souvent présente (57, 59).

Ces deux dernières variétés sont considérées comme des tumeurs neuro-endocrines de haut grade de malignité.

b- Classification morphologique complémentaire de CAPPELLA et al.(60)

La classification de TRAVIS est applicable à l'ensemble des tumeurs neuro-endocrines.

Cependant, elle est relativement peu utile à la définition du pronostic de nombreuses tumeurs neuro-endocrines.

-Tumeurs de pronostic favorable : toute tumeur neuro-endocrine bien différenciée de moins de 2 cm de diamètre, sans invasion vasculaire ni métastases.

-Tumeurs de pronostic intermédiaire : toute TNE bien différenciée de plus de 2 cm de diamètre et/ou avec invasion vasculaire et/ou avec métastases ganglionnaires.

-Tumeurs de haut grade de malignité : toute TNE (fonctionnelle ou non), ayant la morphologie d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules.

Ces trois grandes catégories ne tiennent toutefois que partiellement compte des particularités évolutives de quelques tumeurs neuroendocrines.

6-3. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est la technique usuelle de mise en évidence des cellules neuroendocrines, normales ou pathologiques. Son développement et l'utilisation en routine d'un panel de plus en plus large de marqueurs sont à l'origine de l'importante augmentation du

diagnostic des TNE de vessie. La performance de cette technique demeure liée au degré de différenciation neuroendocrine de ces tumeurs.

Le plus ancien marqueur neuroendocrine est l'énolase neuro-spécifique (NSE). Manquant de spécificité, ce marquage a été remplacé dans la plupart des études par l'association d'un anticorps antichromogranine (A le plus souvent) et d'un anticorps antisynaptophysine. Le diagnostic de TNE est posé devant la positivité d'au moins deux marqueurs. L'anticorps anti N-CAM (neural cell adhesion molecule) peut être associé pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrine peu différenciées (53,54).

6-4. La microscopie électronique

L'étude ultrastructurale est la technique de référence car elle permet de distinguer les cellules neuroendocrines normales ou néoplasiques en raison de la présence de granules de sécrétion ou de petites vésicules synaptiques des neurones.

Elle demeure peu utilisée en pratique courante de part le temps qu'elle nécessite, son coût, et les performances de l'immunohistochimie (53).

7- Traitement

L'absence de codification thérapeutique en raison de la rareté de ces tumeurs conduit à une profusion de protocoles incluant de façon variable chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Il n'existe pas d'études randomisées. De plus, il est parfois difficile de différencier, dans la littérature, les traitements à visée curative des traitements palliatifs (61).

7-1. TNE vésicale disséminée

Le traitement repose sur une polychimiothérapie. En cas de contre-indication ou d'échec de la chimiothérapie, la radiothérapie est la meilleure option pour les tumeurs symptomatiques.

Si la tumeur est mixte, le protocole chimiothérapeutique doit être actif sur les deux contingents. Le protocole M-VAC (méthotrexate, cisplatine, doxorubicine et vinblastine) fait référence pour les tumeurs urothéliales en terme de taux de réponse, de survie sans récurrence et

de survie globale. Il contient trois des drogues réputées les plus actives dans le carcinome pulmonaire à petites cellules et utilisées dans la plupart des protocoles (cisplatine, doxorubicine et vinblastine). Trois cas de rémission complète de carcinomes neuroendocrines mixtes de vessie, avec envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé et traités par M-VAC ont été publiés avec 1, 2, 5, et 9 ans de suivi.

Si la tumeur est neuroendocrine pure, on peut s'orienter vers un protocole ayant démontré une efficacité maximale dans les carcinomes neuroendocrines extrapulmonaires. Le traitement de référence est l'association étoposide-cisplatine. Le taux de réponse tumorale est élevé, de l'ordre de 40 à 70%. La réponse au traitement est précoce et il n'est probablement pas utile de poursuivre la chimiothérapie en l'absence de réponses après trois cycles. La durée moyenne de ces réponses est de l'ordre d'un an. La plupart des patients rechutent et la survie à 2 ans est inférieure à 20%.

Davis a publié un cas de rémission complète (2 ans de suivi) d'un carcinome neuro-endocrine pur de vessie, avec envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé, traité par six cycles de cisplatine-étoposide (61).

7-2.TNE vésicale semblant localisée

Après un bilan d'extension optimal négatif, la tumeur neuro-endocrine est considérée comme localisée. Malgré tout, le risque de micro-métastase est important, entraînant le développement secondaire de métastases à distance. Dans ce cas le contrôle local de la tumeur par une chirurgie ou par une association radio-chirurgicale n'influencera pas la survie de ces patients. Toutefois, HOLMANG présente des résultats intéressants avec 28% de survie à 10 ans sur 18 patients traités par l'association d'une résection endoscopique complète initiale ou d'une chirurgie radicale et d'une radiothérapie (51 à 67 Gy) pour les tumeurs classées de pT2M0 à pT4M0. Ces résultats n'ont pas été confirmés (62).

Le traitement de première intention repose sur l'association polychimiothérapie et cystoprostatectomie radicale. La chimiothérapie première permet le traitement précoce des micro-métastases, la chirurgie première a pour avantage de réduire au maximum le volume tumoral visé par la chimiothérapie mais comme inconvénient de reporter celle-ci, parfois de

façon prolongée. ANGULO rapporte 40% de survie sans récurrence à 5 ans sur 16 patients traités par chirurgie et protocole M-VAC (63). De même, quatre des cinq patients présentés par Grignon sont vivants sans récurrence avec un recul de 10 à 51 mois (64).

L'alternative est l'association polychimiothérapie et radiothérapie externe. LOHRISCH a traité 10 patients par chimiothérapie (cisplatine-méthotrexate-vinblastine si TNE mixte, étoposide-cisplatine si TNE pure) et radiothérapie (de 35 à 64 Gy) et obtient 70% de survie à 2 ans et 44% à 5 ans (65). Quatre des cinq patients décrits par BASTUS sont vivants avec un suivi de 27 à 60 mois (66). OBLON rapporte un cas de rémission avec un suivi de 4,5 ans (67).

Il est important de signaler que sur les neuf patients vivants de LOHRISCH (68) et BASTUS, quatre (45%) ont présenté une récurrence tumorale urothéliale nécessitant un traitement endoscopique ou une cystectomie. La surveillance vésicale de ces patients doit donc être particulièrement rigoureuse.

Enfin, en 2002, Théodore rapporte une survie sans récurrence chez 7 patients avec un recul moyen de 40 mois pour des carcinomes neuroendocrines T1-T2, N0-N2, avec l'association chirurgie à une chimiothérapie adjuvante « étoposide-cisplatine ». Dans la même série, 2 patients ayant eu une cystectomie totale (T2aN0, T3aN0), sans chimiothérapie, ont développé des métastases systémiques à 6 et 10 mois (69).

8- Evolution – pronostic

La moyenne de survie des patients traités pour une TNE de vessie va de 6,2 à 13,8 mois.

Toutes thérapeutiques confondues, le taux de décès est estimé à 68,7%, dont 79,8% avant 18 mois (sur 144 cas). Seulement 22,9% des patients sont vivants sans tumeur dont 51,5% à 2 ans et 36,3% à 5 ans.

Comme dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules, les récurrences surviennent dans les deux premières années. Il n'est pas rapporté de récurrence tardive (supérieure à 5 ans).

Le confinement de la tumeur à la vessie ou sa dissémination est le seul facteur pronostique pré-thérapeutique.

La valeur pronostique des traitements proposés dans la prise en charge des TNE vésicales n'est pas établie. Il n'existe ni étude randomisée entre les différents traitements, ni série basée sur un protocole prospectif.

Parmi les études rétrospectives, le plus souvent, les différents traitements utilisés, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, ne sont pas prédictifs de la survie. Pour MACKEY (70), une chimiothérapie comportant du cisplatine a une valeur pronostique indépendante. L'auteur note toutefois que les patients ayant reçu une chimiothérapie avaient un meilleur performance status. Enfin, pour ANGULO, la réalisation d'une chimiothérapie ou d'une cystectomie sont des facteurs indépendants de bon pronostic et la radiothérapie est un facteur de mauvais pronostic (car probablement souvent utilisée à titre palliatif) (53).

IV – LE PHEOCHROMOCYTOME VESICAL

Le paragangliome vésical ou phéochromocytome est une tumeur endocrinienne neuro-ectodermique habituellement localisée au niveau de la zone médullaire de la surrénale. La localisation extra surrénalienne est rare. Cette tumeur peut se développer dans le cou, le médiastin, le péritoine et plus rarement dans la vessie.

Le premier cas de phéochromocytome vésical a été publié en 1953 par Zimmerman (71). Moins de 200 cas ont été publiés. Le phéochromocytome vésical est une tumeur rare, représente 10 à 15% des paragangliomes, 1% de tous les phéochromocytomes et 0,06% de l'ensemble des tumeurs vésicales.

Le paragangliome se développe à partir des cellules chromaffines provenant de la crête neurale. A l'état normal, ces amas cellulaires sont disposés selon un axe cranio-caudal postérieur. Ils régressent sauf au niveau de la médullo-surrénale. Parfois leur persistance à un niveau quelconque de cet axe détermine un paragangliome extra-surrénalien.

Le phéochromocytome vésical s'observe surtout entre la 2^{ème} et la 4^{ème} décade, et l'âge moyen de survenue se situe aux alentours de 40 ans. Il touche aussi bien l'homme que la femme avec une légère prédominance féminine.

la symptomatologie clinique est caractérisée par la triade classique : hypertension, hématurie et des accès paroxystiques faits de céphalées, palpitations, hypersudation et d'acouphènes survenant généralement après la miction, en cas de distension vésicale, lors de la palpation abdominale, lors de la défécation ou au cours des rapports sexuels. Cette symptomatologie évocatrice s'observe dans 65% des cas. L'hématurie constitue un des signes d'appel dans 50 à 65% des cas. L'hypertension artérielle paroxystique est retrouvée chez 65% des patients (72).

L'examen clinique peut découvrir parfois une tumeur hypogastrique de la taille d'une noisette. Ce tableau clinique évoqué impose un bilan endocrinien : dosage de l'acide vanillyl-mandélique urinaire (VMA) et des catécholamines, afin de conforter le diagnostic. 83% des phéochromocytomes vésicaux ont une traduction clinique suggestive (signes d'activité hormonale). Parfois les dosages biologiques peuvent être normaux comme c'est le cas chez notre patiente. Dans une récente étude sur des patients porteurs de phéochromocytomes extra-surréniens, le taux de métanéphrines urinaires est élevé dans 88% des cas (supérieur à 0,9mg/24H). Dans 71% des cas le dosage du VMA est positif (supérieur à 6,8mg/24H). Dans 67% des cas le taux de catécholamines urinaires est élevé (supérieur à 180 microg/24h) et une concentration élevée de catécholamines plasmatiques (73). Il a été démontré en effet que l'activité sécrétoire de la tumeur est limitée à la seule phase contractile du détrusor et persiste uniquement 5 minutes après celle-ci, ceci explique le manque de fiabilité des dosages sur 24 heures. En définitive tous les auteurs soulignent l'absence de corrélation entre les signes cliniques et les dosages hormonaux. Un monitoring de la pression artérielle en ambulatoire sur 24 heures permet de retrouver un pic hypertensif en post-mictionnel immédiat et de conforter le diagnostic de phéochromocytome vésical. 17% des paragangliomes vésicaux n'auront aucun signe d'activité hormonale et c'est pour des signes de tumeur vésicale que le malade consultera. Il est important de savoir que toute manipulation tumorale (cystoscopie, chirurgie) peut entraîner des complications graves (œdème aigu du poumon, hypertension artérielle paroxystique) (73).

Sur le plan radiologique, l'urographie intraveineuse (UIV) est l'examen de base qui permet de suspecter le diagnostic et montre souvent l'image typique de lacune dessinée au compas sur le cystogramme. L'échographie et la tomodensitométrie abdomino-pelvienne affirment la nature tissulaire de la tumeur qui prend le produit de contraste à l'angioscanner. Ces deux examens nous permettent aussi de rechercher des localisations concomitantes, ainsi que d'éventuelles métastases ganglionnaires ou viscérales. L'imagerie par résonance magnétique est un examen très fiable et permet de déceler les localisations mêmes de petite taille. Grâce à une excellente caractérisation des tissus, surtout au niveau de la vessie et autour des axes vasculaires, l'apport de l'IRM est supérieur à celui de la TDM dans l'évaluation des paragangliomes. Quoique non spécifique, le phéochromocytome se manifeste à l'IRM par une masse pariétale, avec un signal intermédiaire ou un hyposignal en pondération T1 et par un hypersignal en pondération T2 (74).

Afin d'améliorer le diagnostic et la localisation des paragangliomes, une nouvelle technique a été récemment introduite, utilisant la scintigraphie à la MIBG (iode 131 couplé à la méta-iodine benzyl-guanidine) : un radio-isotope ayant une haute affinité pour les tumeurs chromaffines. La sensibilité de cet examen pour les phéochromocytomes surrénaliens est de 78%, et elle varie de 67% à 89% pour les localisations extra-surréaliennes. Cet examen trouve son indication surtout dans la recherche des localisations multiples de phéochromocytomes et la détection des métastases osseuses infracliniques ; mais cet examen n'est pas de pratique courante du fait de son coût élevé. Le paragangliome se développe dans la paroi de la vessie au dépend du plexus sympathique autonome ; ceci conditionne sa traduction morphologique. Ainsi à la cystoscopie, c'est une tumeur qui est saillante, recouverte par une muqueuse saine, pouvant passer inaperçue. Cette cystoscopie peut entraîner des perturbations hémodynamiques en l'absence de préparations pharmacologiques ou en cas de diagnostic méconnu (72, 74).

Histologiquement, la tumeur vésicale est comparable à son homologue surrénalien : les colorations histochimiques (Grimélius, Fontana-Masson) montrent l'argyrophilie et l'argentaffinité des granulations cytoplasmiques caractéristiques de ce type de lésion. Le phénotype de ces tumeurs est particulier : ce n'est pas une tumeur épithéliale et l'on peut noter

la présence de certains neuropeptides : NSE, synaptophysine, chromogranine, protéine S 100...ces tumeurs peuvent également contenir de l'ACTH, de la calcitonine, de la gastrine, du glucagon, de la sérotonine, de la somatostatine et du VIP. Il n'existe pas de signes morphologiques de malignité. C'est le profil évolutif qui le plus souvent permet d'évoquer une lésion maligne. 10% de ces lésions sont malignes et peuvent générer des métastases ganglionnaires régionales ou à distance (26).

Le traitement du phéochromocytome vésical est exclusivement chirurgical pour la plupart des auteurs. Certains proposent uniquement une résection trans-urétrale du paragangliome vésical. La préparation du patient est un préalable indispensable. Il consiste en un blocage alpha adrénergique pour éviter les pics hypertensifs et les troubles du rythme peropératoires. Le traitement chirurgical consiste en une cystectomie partielle emportant la tumeur et une exploration des chaînes ganglionnaires iliaques. Cependant selon les conditions locales, le chirurgien peut être amené à réaliser une tumorectomie ou une cystectomie totale (74). KOZLOWSKI a rapporté un cas de cystectomie partielle par laparoscopie sans complications peropératoires (75).

L'évolution est dominée par la notion de phéochromocytome malin. Dix pour cent de l'ensemble des paragangliomes sont malins. au niveau vésical, seul 20 cas de phéochromocytomes malins ont été rapportés dans la littérature. Il n'existe pas de critères histologiques distinguant les formes bénignes des formes malignes. Les critères de malignité sont anatomiques (ganglions envahis) et surtout évolutifs (métastases :foie, poumon, os). Ceci explique l'intérêt de la surveillance à long terme par des dosages hormonaux et par la scintigraphie à l'iode 131-MIBG (74).

Le pronostic du paragangliome vésical reste favorable. La chirurgie ou la résection amène la guérison et l'amendement de tous les signes. Ainsi pour CHENG, le pronostic est lié au stade de la tumeur, seuls les stades supérieurs à T2 ont un haut risque de récurrence ou de métastases (76).

V – CARCINOME SARCOMATOÏDE ET CARCINOSARCOME

Ces tumeurs sont rares, représentent environ 0,3% des tumeurs de vessie.

Classiquement, il fallait distinguer :

- Le carcinosarcome de vessie, tumeur rare puisque moins de 50 cas ont été publiés, associant des cellules tumorales épithéliales (carcinome) et une composante sarcomateuse différenciée (sarcome) : chondrosarcome, leiomyosarcome, ostéosarcome, histiocytome malin. Parfois, cette tumeur survient chez des patients ayant des antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie par cyclophosphamide (77).

- Le carcinome sarcomatoïde, caractérisé par la prédominance des cellules fusiformes, associées à la présence d'un foyer de carcinome urothélial intriqué ou de CIS, et d'un immunomarquage positif aux marqueurs épithéliaux (cytokératines, EMA).

L'usage d'une double terminologie n'apparaît plus justifié (carcinome sarcomatoïde et carcinosarcome) du fait de la même origine monoclonale, et le terme de carcinome sarcomatoïde semble plus approprié pour cet ensemble de tumeurs (77).

La fréquence du carcinome sarcomatoïde est d'environ 2% des cancers urothéliaux. Quelques cas ont été décrits à un stade pT1. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme, avec un sex ratio de 4 : 1

L'âge de survenue et les circonstances de découverte (hématurie macroscopique) ne sont pas différents par rapport aux tumeurs épithéliales classiques (77).

Le diagnostic est donc anatomo-pathologique par la RTUV initiale.

Macroscopiquement, il a la particularité de former des bourgeons polypoïdes fermes, blanchâtres, saillant dans la lumière urinaire, tout en infiltrant plus ou moins profondément la paroi.

Microscopiquement, la composante épithéliale est de type urothélial plus ou moins différenciée et peut s'accompagner de foyers de métaplasie glandulaire ou épidermoïde. La composante sarcomatoïde est représentée par des cellules fusiformes simulant un sarcome fibroblastique. Ces cellules fusiformes possèdent les attributs des cellules mésenchymateuses et expriment la vimentine alors qu'elles n'expriment que rarement les marqueurs épithéliaux. Les foyers de différenciation hétérologues sont peu fréquents (78,79).

Il s'agit de tumeurs de haut stade clinique. Dans la série de Lopez-Beltran en 1998, la plus importante publiée, le stade à été :

- Pour les 15 tumeurs appelées carcinosarcomes : 10 T3a-b N0M0, 1 T4, 3 T3b N1 ou M1
- Pour les 26 carcinomes sarcomatoïdes : 1 T2, 14 T3a-b N0M0, 7 T4, 4 T3b-4 N1 ou M1

Les traitements utilisés dans les différentes publications ont été la cystectomie totale, la RTUV ou l'association RTUV - radiothérapie. Aucun bénéfice n'a été montré par la chimiothérapie classique.

Si Sen, en 1985, a rapporté un pronostic favorable à un an par la cystectomie totale (86% de survie sans récurrence), la série de Lopez-Beltran a montré que le pronostic de l'ensemble de ces tumeurs était sombre avec, quelque soit le traitement, une survie à 5 ans d'environ 20% (77).

VI – AUTRES TUMEURS RARES DE LA VESSIE

1 – Les sarcomes

1-1. Léiomyosarcome vésical

Bien que le léiomyosarcome (LS) soit le sarcome primitif vésical le plus fréquent chez l'adulte, il reste une tumeur rare, représentant moins de 1% de toutes les néoplasies de la vessie. La plupart des patients ont entre 50 et 70 ans au moment du diagnostic, avec une médiane de 49 et 64 ans. De rares cas ont été rapportés chez des adolescents traités quelques années auparavant par le cyclophosphamide pour une maladie de Hodgkin ou un rétinoblastome. Il existe une prédominance masculine (66% à 77%). Le LS est révélé dans 80% des cas par une hématurie ; plus rarement sont notés une dysurie, une masse sus-pubienne. Toutes les régions de la vessie peuvent être atteintes, avec une prédilection discutée pour le dôme et les faces latérales. Le LS peut avoir une extension extravésicale et infiltrer le parenchyme prostatique ou les structures pelviennes (80-81).

Sur le plan macroscopique, la taille des LS de la vessie peut varier de 1 à 15cm. Il existe fréquemment un développement polypoïde endoluminal, parfois prédominant, comblant la lumière vésicale. La tumeur est typiquement recouverte d'une muqueuse ulcérée, expliquant la fréquence de l'hématurie. A la coupe, le parenchyme tumoral peut présenter des aspects très variables : tumeur blanchâtre ferme et fasciculée, ou d'aspect gélatineux, ou hémorragique voire partiellement nécrotique. La musculature apparaît le plus souvent envahie (80).

Les LS vésicaux présentent les mêmes caractéristiques histopathologiques que les LS d'autres localisations. Ils sont typiquement constitués d'une prolifération, souvent dense, de cellules fusiformes, avec un cytoplasme éosinophile et fibrillaire relativement abondant, un noyau allongé avec une chromatine hyperchromatique ou vésiculeux, et un ou plusieurs petits nucléoles. Il existe constamment des atypies nucléaires, d'intensité variable, ainsi qu'une ou plusieurs mitoses pour 10 champs \times 400 (80).

Le traitement est essentiellement chirurgical, il repose sur une cystectomie partielle, quand la tumeur est de moins de 3cm, et non infiltrante ; au-delà la cystectomie totale est

requis. Certains auteurs recommandent une uréthrectomie complémentaire pour éviter les récurrences uréthrales. D'autres proposent une chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine et de cisplatine essentiellement dans les tumeurs infiltrantes et en cas d'envahissement ganglionnaire ou de métastases à distance. La radiothérapie semble moins efficace (81).

Le pronostic des LS vésicaux est difficile à préciser encore actuellement en raison du faible nombre de cas publiés mentionnant le suivi à long terme. Le mauvais pronostic semble lié au grade élevé de la tumeur, à la rapidité de la récurrence locale et la survenue de métastases à distance. MARTIN a montré que les LS vésicaux sont des tumeurs agressives, avec plus de 60% des patients atteints, décédés de métastases ou de récurrences (82). De plus, les LS de haut grade sont associés à un comportement plus agressif : 75% des patients avec un LS de haut grade ont présenté une récurrence locale ou une métastase. La moitié des patients sont décédés de leur LS en moyenne 7 mois après le diagnostic. MILLS a montré que les tumeurs avec un index mitotique élevé (supérieur ou égal à 5 mitoses pour 10 champs \times 400) avaient un comportement plus agressif que les tumeurs avec un index mitotique faible, et étaient susceptibles de métastaser (83). En revanche, la plupart des LS de bas grade ne récidivent pas et ne donnent pas de métastases. Dans la série de MARTIN, 66 % des patients avec un LS de faible grade sont vivants sans récurrences avec un suivi moyen de 20 mois (79).

1-2. Le rhabdomyosarcome vésical (RMS)

Le RMS est une tumeur maligne avec différenciation musculaire striée. Chez l'enfant de moins de 15 ans, il représente 4 à 8% des tumeurs malignes, toutes localisations confondues, et plus de 75% des sarcomes vésicaux. Il survient plus souvent chez le garçon et avant l'âge de 5 ans. Il est extrêmement rare chez l'adulte où il correspond aussi à une tumeur de type embryonnaire. Cliniquement, il existe dans la plupart des cas une hématurie et une obstruction du col vésical liée à une volumineuse masse infiltrant le pelvis et engainant parfois les uretères. A la cystoscopie, la lésion caractéristique est une masse polypoïde remplissant la lumière vésicale qui peut être unique ou multiple. Un aspect en grappe de raisin est possible (sarcome botryoïde). Le trigone est la localisation la plus fréquente. D'un point de vue histologique, le RMS vésical est presque toujours de type embryonnaire. Il est constitué de cellules musculaires

striées dont le degré de maturation varie. Le phénotype de la lésion (desmine+, myoglobine+, KL1-, marqueurs lymphoïdes négatifs) permet d'éliminer les principaux autres diagnostics (autres sarcomes, pseudotumeur inflammatoire).

Même si l'infiltration locorégionale est plus fréquente que les métastases, ce type de tumeur était considéré de pronostic sombre. Récemment, la combinaison d'une chirurgie moins mutilante (exérèse la plus complète) et de la chimiothérapie a transformé le pronostic avec des taux de survie dépassant les 90% dans les stades localisés. La radiothérapie est parfois indiquée en deuxième ligne thérapeutique (26).

2- Les lymphomes

Les localisations vésicales des lymphomes malins à un stade avancé de la maladie sont observées dans 13% des cas. Les lymphomes primitifs de la vessie, dont le premier cas a été rapporté en 1885, sont exceptionnels et représentent moins de 0,2% de tous les lymphomes extra-ganglionnaires. Cette prévalence serait due à la pauvreté de cet organe en tissu lymphoïde. Ils sont apparentés au lymphome du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), bien qu'aucun antigène n'a été encore individualisé pour la vessie. La formation de microfollicules lymphoïdes sous-muqueux pourrait être secondaire à des cystites répétées. Néanmoins, cette hypothèse physiopathologique est contredite par le fait que cet antécédent n'est retrouvé que chez 20% des patientes atteintes de lymphome vésical. De plus, des études histologiques ont montré une prédominance des cellules tumorales dans la couche musculaire profonde et non en territoire sous-muqueux. La possibilité d'un reliquat embryonnaire cloacal, source d'une prolifération lymphoïde à l'âge adulte a également été évoquée (80, 84).

Classiquement, les lymphomes primitifs vésicaux surviennent chez la femme après 40 ans. Les hommes seraient touchés 6 fois moins souvent.

Il s'agit presque exclusivement de LM B de faible grade de type MALT, associés à un excellent pronostic (26,80).

Les principaux symptômes révélateurs sont une pollakiurie, une hématurie macroscopique et une dysurie, sans signes généraux associés. Environ 20% des patients présentent des antécédents de cystite chronique.

L'urographie intraveineuse révèle dans la moitié des cas une tumeur unique de grande taille, à surface lisse, nodulaire ou polypoïde, et pouvant entraîner dans certains cas une obstruction urétérale.

L'examen cystoscopique montre le plus souvent une tumeur unique intrapariétale recouverte d'une muqueuse oedémateuse ou d'aspect inflammatoire, mais rarement ulcérée. Quelques cas se présentent sous forme d'une atteinte vésicale multifocale. Les sites préférentiels sont le dôme et le trigone. Le diagnostic est porté sur une biopsie vésicale effectuée par voie endoscopique. Le diagnostic de lymphome malin primitif vésical ne sera retenu qu'après exclusion formelle d'un lymphome malin systémique (80, 84,85).

Contrairement à d'autres tumeurs, le traitement des lymphomes est essentiellement médical et non chirurgical, il repose sur le type histologique et les facteurs pronostiques clinicobiologiques (86).

La chimiothérapie est souvent utilisée en première intention puisque la plupart des lymphomes sont chimiosensibles. Le protocole le plus utilisé est l'association CHOP. En cas de récurrence locorégionale après chimiothérapie, on peut prescrire soit une deuxième chimiothérapie plus lourde, soit une radiothérapie.

La radiothérapie est efficace en première intention, ou en complément d'une exérèse mais ne constitue pas le traitement de référence. En effet, ses complications sont fréquentes et la prise en charge des récurrences locales après irradiation est compliquée.

La place de la chirurgie est limitée : soit à visée palliative, en particulier en cas d'obstruction, soit pour certaines équipes en cas de tumeurs localisées et de bas grade, une résection trans-urétrale suivie d'une radiothérapie externe a pu être proposée. Par contre, pour les tumeurs étendues ou de haut grade la chimiothérapie seule est recommandée (84, 86).

Le pronostic dépend essentiellement du type histologique et du volume tumoral au moment du diagnostic. Les patients ayant un lymphome de type MALT à petites cellules et un petit volume tumoral ont une médiane de survie comprise entre 5 et 8 ans. Tous types confondus, les lymphomes primitifs de vessie sont associés à un taux de survie compris entre 68 et 73% à 1 an, et entre 30 et 64% à 5 ans (84).

En dehors de l'histologie déjà vue, les facteurs péjoratifs important sont résumés sur l'encadré ci-dessous (86).

<p style="text-align: center;"><u>Facteurs pronostiques des lymphomes servant à la décision thérapeutique</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ l'âge (> 60 ans) ;▪ l'état général mesuré par l'indice de performans status (> 1) ;<ul style="list-style-type: none">▪ le stade d'extension de la maladie (stades disséminés versus localisés) ;▪ le taux de LDH sérique (> normale) ;▪ la masse tumorale (> 10 cm) ;▪ l'existence de signes généraux d'évolutivité (fièvre, sueurs, amaigrissement) ;▪ le nombre de localisations extra-nodales ;▪ l'existence d'une anémie ;▪ un taux de β-2-microglobuline élevé.

Cependant, la variété des protocoles thérapeutiques proposés et la rareté de cette pathologie avec des études de faibles effectifs ne permettent pas aujourd'hui de connaître les caractères évolutifs du lymphome vésical avec précision.

3 - Le mélanome vésical

Les mélanomes sont de découverte beaucoup plus exceptionnelle dans la vessie que dans l'urètre. Le mélanome primitif vésical est décrit chez l'adulte, mais il est tout aussi anecdotique. Il s'agit d'une tumeur souvent unique infiltrante. L'histogenèse de cette néoplasie n'est pas claire car les mélanocytes sont normalement absents dans l'urothélium. Certains suggèrent que cette tumeur résulte de la transformation de mélanocytes ayant migré de façon aberrante au cours de l'embryogenèse, ou résulte d'un processus de métaplasie des cellules urothéliales ou neuro-endocrines. Une série chinoise comportant 3925 tumeurs vésicales de l'adulte dans un seul centre à Pékin (1953-2002) a été récemment publiée : parmi 28 lésions non épithéliales, une seule était un mélanome. Une vingtaine d'observations chez l'adulte sont rapportées et constitueraient moins de 2% de l'ensemble des tumeurs vésicales (80). On remarque que le mélanome vésical primitif est une tumeur de l'adulte d'âge mur : l'âge moyen et l'âge médian sont respectivement 58 et 56 ans (les âges extrêmes étant de 32 et 82 ans). Le sex ratio est égal à 1.

Sur le plan clinique, pas de spécificité, les signes urinaires sont de type irritatif pouvant précéder ou accompagner une hématurie. L'examen physique peut mettre en évidence des localisations métastatiques, en particulier en sous-cutané. L'apparence en cystoscopie est celle d'une tumeur bourgeonnante, pigmentée, brunâtre, parfois ulcérée. La résection trans-urétrale permet le diagnostic (26).

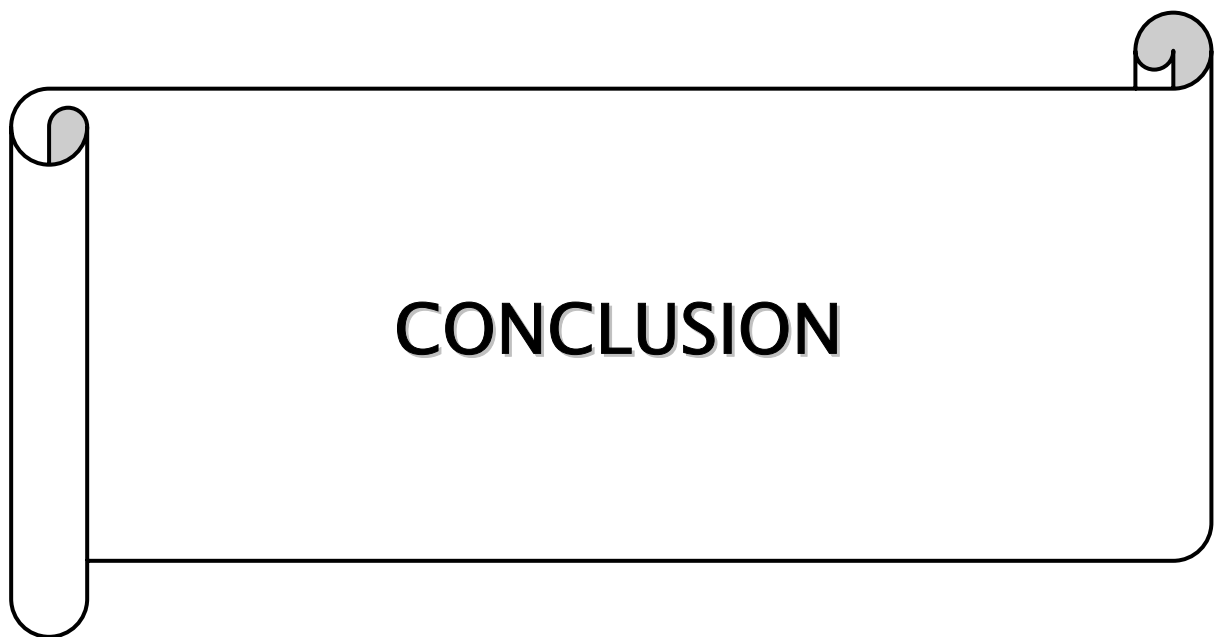
En microscopie, la structure est comparable à celle du mélanome cutané. L'existence d'une activité jonctionnelle conséquente, sous forme d'une infiltration mélanocytaire (pagétoïde ou lentigineuse) dans la muqueuse, est un argument en faveur d'une tumeur primitive mélanique

et non d'une métastase, et le caractère primitif de la tumeur est étayé par l'absence de lésion cutanée suspecte et la normalité du bilan d'extension du patient.

La coloration histochimique de Fontana–Masson, les données de l'immunohistochimie (positivité de la protéine S100 et de l'HMB–45 et taux de prolifération élevé avec le Ki67+) et l'activité mitotique importante, permettent d'affirmer sans ambiguïté la nature mélanique de la tumeur vésicale (80, 87).

Le traitement des mélanomes vésicaux de l'adulte, s'inspire très largement des recommandations édictées pour les tumeurs de vessie d'autres histologies, en pratique, une cystectomie totale associée à un curage ilio–obturateur bilatéral standards, parfois étendu aux ganglions pelviens. La cystectomie partielle est envisagée lorsque la tumeur est unique, localisée (de taille inférieure à 4 cm) et lorsque les marges d'exérèse sont saines (87).

Les mélanomes de la paroi vésicale sont en général de découverte tardive : compte tenu de leur fort potentiel métastatique, le pronostic est donc très péjoratif, malgré une prise en charge oncologique associant cytostatiques et interféron (26).



Les tumeurs rares de la vessie restent des entités souvent méconnues par la plupart des urologues ainsi que des anatomopathologistes. Elles présentent souvent un défi diagnostique et thérapeutique. Ceci est dû essentiellement à la rareté des travaux portant sur ce type de tumeurs ; puisqu'il s'agit dans la plupart des cas de petites séries rétrospectives.

Les tumeurs primitives non urothéliales de la vessie présentent une multitude de variétés histologiques ; l'étude immunohistochimique est devenu un examen indispensable pour la mise en évidence de ces lésions.

Le traitement reste sujet à de nombreuses controverses du fait de leur rareté ; une stratégie thérapeutique codifiée n'a pu être établie.

En raison du pronostic sombre de certaines d'entre elles, ces tumeurs doivent bénéficier d'efforts concertés de plusieurs disciplines médicales pour développer et évaluer des stratégies thérapeutiques efficaces.



RESUME

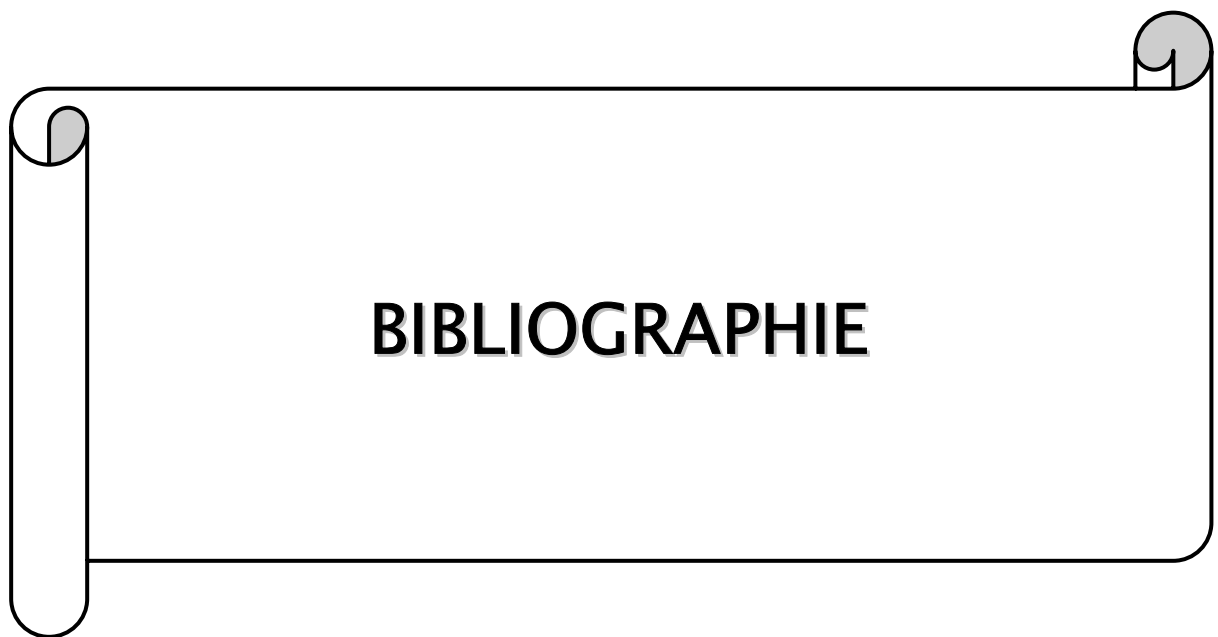
De Janvier 2002 à Janvier 2008, 16 cas de tumeurs rares de vessie ont été traités au service d'urologie du CHU Mohammed VI à marrakech. L'âge moyen des malades à été de 62 ans avec une nette prédominance masculine (94%). Le délai moyen de diagnostic a été de 7 mois. Le principal facteur de risque retrouvé est le tabac (56%), avec un nombre de paquet année moyen de 20 PA. Les signes cliniques étaient dominés par l'hématurie macroscopique (81,25%), suivie des signes irritatifs vésicaux (75%). L'étude anatomopathologique a montré 6 cas de carcinomes épidermoïdes, 2 phéochromocytomes, 2 carcinomes sarcomatoïdes, 2 carcinosarcomes, 2 adénocarcinomes et 2 tumeurs neuro-endocrines. 6 patients ont bénéficié d'une cystectomie radicale avec une dérivation urinaire de type Bricker. La résection endoscopique complète de la tumeur a été réalisée chez 4 malades. Trois patients ont refusé le traitement radical. Deux malades ont été proposés pour une chimiothérapie, alors que la radiothérapie a été préconisée chez un seul patient. Les tumeurs rares de la vessie représentent moins de 5% de toutes les néoplasies vésicales. Elles méritent d'être connues en raison du pronostic péjoratif de certaines d'entre elles. Leur traitement reste sujet à de nombreuses controverses du fait de leur rareté. Une stratégie thérapeutique codifiée n'a pu être établie. La cystectomie reste le traitement de choix. Ces tumeurs doivent bénéficier d'efforts concertés de plusieurs disciplines médicales pour développer et évaluer des stratégies thérapeutiques efficaces. La durée post-opératoire moyenne était de 10 jours. Le suivi à moyen et à long terme a été marqué par le grand nombre de patients perdus de vue.

ABSTRACT

From January 2002 to January 2008, 16 case of rare bladder tumours was treated in the urology department of the CHU Mohammed VI in Marrakech. The average age of the patients was 62 years with male prevalence (94%). The average time of diagnosis was 6 months. The principal factor of found risk is tobacco (56%) with a number of package year means of 20 PA. the clinical signs were prevailed by macroscopic hematuria (81,25%) followed by vesical irritating signs (75%). The anatomopathologic study shows: 6 case of epidermoid carcinoma, 2 case of pheochromocytoma, 2 case of sarcomatoid carcinoma, 2 carcinosarcomas, 2 adenocarcinoma and 2 malignant neuro-endocrin tumours. 6 patients profited from a radical cystectomy with ileo-ureterosomy of Bricker. The complete endoscopic resection of tumour realized among 4 patients. 3 patients refused the radical treatment. Chemotherapy was proposed for 2 patients whereas the radiotherapy was recommended at only one patient. The rare tumours of the bladder represent less than 5% of all bladder neoplasms. They deserve to be known because of the pejorative forecast of some between them. Their treatment remains prone to many controversies because of their scarity; a codified therapeutic strategy could not be established. The radical cystectomy remains the treatment of reference. As in other rare tumours it will likely take the concerted effort of many institusions linked together to develop and evaluate effective treatment strategies. The average postoperative duration was 10 days. The evolution was marked by the great number of lost patients of sight.

ملخص

من يناير 2002 إلى يناير 2008 تم علاج 16 حالة ورم مثانة نادر بمصلحة جراحة المسالك البولية للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، متوسط عمر المرضى هو 62 سنة مع سيادة الجنس الذكري. متوسط مدة التشخيص هو 7 أشهر. العامل الرئيسي المسؤول هو التبغ بنسبة 56%. تتجلى الأعراض السريرية أساسا في بيلة دموية عيانية بنسبة 81,25% تليها أعراض تهيج المثانة بنسبة 75%. أظهرت الدراسة التشريحية المرضية 6 حالات سرطان غدي بشري، حالتى "فيوكروموسيتوم" و حالتى سرطان غدي شبه غرنى، حالتى سرطان غدي غرنى و حالتى أورام صماء عصبية. استفاد 6 مرضى من استئصال جذري للمثانة مع اشتقاق بولي بفر الحالب اللفائفى لبريكر. تم الاستئصال الكلى للورم لدى 4 مرضى بينما رفض 3 مرضى العلاج الجذري. تم اقتراح العلاج الكيماوي على مريضين، أما العلاج بالأشعة فقد طرح على مريض واحد. علاج أورام المثانة النادر يبقى خاضع للعديد من الخلاف نظرا لقلّة هذا النوع من الأورام، لذلك لم يتم تقنين أية استراتيجية علاجية، و يبقى الاستئصال الجذري للمثانة الاختيار الأفضل. ينبغى إذن تضافر جهود العديد من التخصصات الطبية لتقييم و تطوير استراتيجية علاجية فعالة. المدة المتوسطة بعد الجراحة هي عشرة أيام و تميزت المتابعة السريرية لحالة المرضى باختفاء العديد منهم.



1. **C. BILLEREY – M. SIBONY**
Embryologie et histologie de la vessie
Prog Urol 2001 ; 11 ;N° 5.

 2. **CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., BOSTWICK D.G.**
Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer : A new proposal. Cancer, 1999. 86 (6).

 3. **DIXON J.S. and GOSLING J.A.,**
Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder.
J. Anat, 1983 (136):265–271.

 4. **KEEP J.C, PIEHL M., MILLER A, OYASU R ; ,**
Invasive carcinomas of the urinary bladder. Evaluation of the tunica muscularis mucosae involvement.
Am J Surg Pathol, 1989. 91: 575–597

 5. **WEAVER M.G and ABDUL6KARIM F.W.,**
The prevalence and character of the muscularis mucosa of the human urinary bladder.
Histopathology, 1990, 17 (6): 563–566.

 6. **ANGULO J.C., LOPEZ J.I., and SANCHEZ-CHAPADO M,;**
Muscularis mucosae differentiates two population with different prognosis in stage T1 bladder cancer.
Urology, 1995. 45(1): 47–53.

 7. **PLATZ C.E., COHEN M.B., JONES M.P., OLSON D.B., LYNCH C.F.,**
-

Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful?

Mod Pathol, 1996. 9(11): 1035–1039

8. Arnaud DESGRIPPE, Paul MERIA, Ariane CORTESE, Béatrice COCHAND–PRIOLET
Carcinomes épidermoïde de la vessie. Prog Urol (1998), 8, 321–329
9. MOSTOFI F.K., Potentialities of bladder epithelium. J. Urol., 1954, 71, 705–711.
10. CHAUDHARY K.S., LU Q.L., KANDHAN–NIA N., SHOMA A.M., EL BAZ M., STAMPB G.W.H;
Expression of bcl–2 and p53 oncoproteins in schistosomiasis–associated transitional
and squamous cell carcinoma of urinary bladder. J. Urol., 1997, 79, 78–84.
11. SCHRODER L.E., WEISS M.A., HUGHES C. Squamous cell carcinoma of bladder : An
increased
12. MARC ZERBIB, OLIVIER BOUCHOT. Traitement des tumeurs rares de la vessie.
A. le carcinome épidermoïde. Prog Urol (2002), 12, N°5, 1115–1120.
13. FERGUSON A.R : Associated bilharziasis and primary malignant disease of the urinary
bladder with observations on series of forty cases. J Pathol Bacteriol, 1911, 16, 76–
94.
14. FAIRCHAILD W.V., SPENCE C.R., SOLOMON H.D., GANGAI M.P.
The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. J Urol, 1979, 122,
163–4.
15. GHONEIM M.A., ASHAMALLAHA A.G., EL–HAMMADY S., GABALLAH M.A., SOLIMAN
E.S.H
Cystectomy for carcinoma of the bilharzial bladder : 138 cases 5 years later.

- Br. J. Urol., 1979, 51, 541–544.
16. FAYSAL M.H. Squamous cell carcinoma of the bladder. J; Urol., 1981, 126, 598–599
17. SARMA K.P. Squamous cell carcinoma of the bladder. Int. Surg., 1970,53, 313–319.
18. WINKLER H.Z., NATIV O., HOSAKA Y., FARROW G.M., LIEBER M.M.
Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy in squamous cell bladder cancer.
J Urol., 1989, 141, 297–302
19. SWANSON D.A., LILES A., ZAGARS G.K., Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol., 1990, 143, 37–40
20. PREMPREE T., AMORNMARN R. Radiation management of squamous cell carcinoma of the bladder. Acta Radiol. Oncol. , 1984, 23, 37–42.
21. JOHNSON D.E., SCHOENWALD M.N., AYALA A.G., MILLER L.S. Squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol., 1976, 115, 542–544.
22. EL-BOLKAINY M.N., MOKHTAR N.M., GHONEIM M.A., HUSSEIN M.H. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer, 1981, 48, 2643–48
23. O'FLYNN J.D., MULLANEY J. Vesical leukoplakia progressing to carcinoma.
Br. J Urol. 1974, 46, 31–37.
24. REDMAN J.F., DOWNS R.A. Management of extensive leukoplakia of bladder.
Urol., 1975, 62, 237– 244.
-

25. KARINE RENAUDIN, ANNE MOREAU, FRACOISE BUZELLIN
Anatomie pathologique des tumeurs épithéliales infiltrantes de la vessie.
Prog Urol (2002), 12, N°5, 787–802

26. P.RICHMANN, C.MAZEROLLES, J.C BARON, D.CHOPIN, J.L DAVIN, L.GUY, T.LEBRET ;
Tumeurs malignes rares de la vessie
Sous-comité tumeurs urothéliales du comité de cancérologie del'AFU.

27. MARC ZERBIB, OLIVIER BOUCHOT. Les traitements des tumeurs rares de la vessie.
B. Les adénocarcinomes de vessie. Prog Urol (2002), 12, N°5, 1121–1127.

28. Philipp Dahm, Jurgen E. Gschwend
Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder : a review
European Urology (2003), 44, 672–681.

29. WANG HL., LU DW., YERIAM LM., ALSIKAFI N, STEINBERG G., HART J., YANG XJ.
Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder
and secondary colorectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol (2001), 25, 1380–1387.

30. Marwan EL SANDID, Renaud PERALDI, François PERNIN.
Adénocarcinome vésical primitif à cellules en bague à chaton de type limite plastique.
Prog Urol., (2002), 12, 313–317.

31. CABANNE F., PAGES A., BILLEREY A., OPPERMAN A., CARBILLET J.P. :
Pathologie génitale masculine, uropathologie. Paris, Masson, 1993, pp. 366–370

32. REGIN J.P., BILLEREY C., BRUNER R., BITTARD M.

Adénocarcinome vésical primitif à cellules en bagues à chaton ou limite plastique de la vessie

J Urol (1982), 88, 365–368.

33. HOLMANG S., BORGHEDE G., JOHANSSON S.L. Primary signet–ring cell carcinoma of bladder :a report on 10 cases. Scand J Urol. Nephrol. (1996), 31, 145–149
34. WEISS A.M., JEANDEL R., LUGAGNE–DELPON P.M., KAMALODINE T., BARBANEL C;
Adénocarcinome primitive à cellules en bague à chaton sur vessie neurologique exclue.
Ann. Pathol 1995, 15, 131–133
35. 35. Hicham TAZI, Karim TAZI, Mohammed OUALI, Abdelatif KOUTANI, Mohammed HACHIMI
Adénocarcinomes à cellules claires de type mésonéphrique de la vessie.
Prog Urol (2004), 14, 1209–1212.
36. DOW J.A., YOUNG J.D. Mesonephric adenocarcinoma of the bladder .
J Urol., 1968, 100, 466–469.
37. SCHILLER W. Mesonephric ovary. Am. J. cancer, 1939, 35, 1–21.
38. OLIVA E., AMIN M.B., JIMENEZ R., YOUNG R.H. Clear cell carcinoma of the urinary bladder : a report and comparison of four tumours of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems.
Am. J. Surg. Pathol., 2002, 26, 190–197.

39. KRAMER S., BREDAEL J., CROKER B., PAULSON D., GLEEN J. Primary non-urachal adenocarcinoma of bladder. *J Urol.* 1979, 121, 278-281.
40. MALEK RS., ROSEN J., O'DEA M. Adenocarcinoma of the bladder. *Urology* 1983, 21, 357-359.
41. ANDERSTROM C, JOHANSSON SL, VON SCHULTZ L, Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinico-patologic and prognostic study. *Cancer* 1983, 52, 1273-80.
42. EL MEKRESH MM, EL BAZ MA, ABOL-ENEIN H, GHONEIM MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a report of 185 cases. *Br. J Urol* 1998, 82(2), 206-212.
43. THOMAS DG, WARD AM, WILLIAMS JL. A study of 52 cases of adenocarcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1971, 43, 4-15.
44. NEVIN JE, MELNICK I, BAGGERLY JT, EASLEY CA, LANDS R. Advanced carcinoma of the bladder: treatment using hypogastric artery infusion with 5-Fluorouracil, either as a single agent or in combination with bleomycin or adriamycin ad super voltage radiation. *J Urol* 1974, 112, 752-758.
45. LOGOTHETIS CJ, SAMUELS MI, OGDEN S. Chemotherapy for adenocarcinoma of bladder and urachal origin : 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-c. *Urology* 1985, 26, 252-5
46. HATCH RR, FUCHS EF. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil for recurrent adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1989, 33, 311
47. B. Lallemand, P. Busard, O. Dumont, T. Pontus. Adénocarcinome de l'ouraque *Annales d'urologie* (2003), 37, 30-32

48. Bucchiere JJ. Disease of the urachus. Minnacapolis: thesis University of Minesota, 1978
49. Wheeler JD, Hill WT. Adenocarcinoma involving the urinary bladder.
Cancer 1954, 7, 119–35
50. Mostofi FK, Thomson RV, Dean AL. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder.
Cancer 1955, 8, 741–58.
51. Sheldon CA, Claymann RV, Gonzalez R, William RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions.
J Urol 1984, 131, 1–8.
52. Belamari Hicham. Tumeurs neuro–endocrines de la vessie.
Thèse med Rabat 2001
53. Sébastien VINCENDEAU, Anne–sophie de LAJARTE–THIROUARD, Karim BENSALAH
Différenciation neuro–endocrine des tumeurs de vessie
Prog Urol (2003), 13, 375–384.
54. Christophe AVANCES, Nicolas MOTTET, Héliette CHAPUIS, François DAGUES
Tumeur neuroendocrine de vessie à propos d’un cas. Revue de la littérature.
Prog Urol (1997), 7, 85–87.
55. Stéphane NAVARRA, Charles PFISTER, Françoise GOBET, Olivier CAPPELE, Marc PLANET
Tumeur neuroendocrine maligne de vessie : une entité à ne pas méconnaître
Prog Urol (1999), 9, 129–132
56. Tariq KARMOUNI, Nathalie RIOUX–LECLERCQ, Karim BENSALAH, Alexis ALVA
Carcinomes neuroendocrines primitifs de vessie : diagnostic et traitement.

- Prog Urol (2000), 10, 590–594
57. Rabi TIGUERT, Vincent RAVERY, Edward L.GHEILER, David J.GRINON, Marko R.GUDZIAK
Les cancers primitifs à petites cellules de la vessie. Prog Urol (1999), 9, 256–260
58. TRAVIS W.D, GAL A.A, COLBY T.V, KLIMSTRA D.S, FALK R, KOSS M.N.
Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. Hum. Pathol., 1998, 29,
272–9
59. Sébastien VINCENDEAU, Anne–sophie de LAJARTE–THIROUARD, Karim BENSALAH
Différenciation neuro–endocrine des tumeurs de vessie
Prog Urol (2003), 13, 375–384.
60. CAPPELA C, HEITZ P.U, HOFFLER, SOLCIALE, KOLPPER G;
Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancréas and gut.
Virchowsarch, 1995, 425, 547–560.
61. OLIVIER BOUCHOT, MARC ZERBIB. Les traitements des tumeurs rares de la vessie
C. Les cancers de vessie à petites cellules. Prog Urol (2002), 5, 1129–1130
62. HOLMANG S, BOEGHEDE G, JOHANSSON S.L; Primary small cell carcinoma of the
bladder: a report of 25 cases. J Urol, 1995, 153, 1820–1822.
63. ANGULOBJ.C, LOPEZ J.I, SANCHEZ–CHAPADO M, SAJR W, MONTIE J.E, PONTES E.J
Small cell carcinoma of the bladder : a report of two cases with completeremission
and a comprehensive lirerature with emphasis on therapeutic decisions.
J Urol Pathol, 1996, 5, 1–19
64. GRIGNON D.J, RO J.Y, AYALA A.G, SHUM D.T, ORDONEZ N.G, LOGOTHETIS C.J,
-

- JOHNSON D.E, MACKAY B. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* , 1992, 69, 527–536.
65. LOHRISCH C, MURRAY N, PICKLES T, SULLIVAN L. Small cell carcinoma of the bladder : long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer*, 1999, 86, 2346–2352
66. BASTUS R, CABALLERO J.M, GONZALES G, BORRAT P, CASALOTS J, GOMEZ DE SEGURA G,
Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy : results in five cases. *Eur. Urol*, 1999, 35, 323–326.
67. OBLON D.J, PARSONS J.T, ZANDER D.S, WAJSMAN Z: Bladder preservation and durable complete remission of small cell of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer*, 1993, 71, 2581–2584.
68. S.A. Mangar, J.P. Logue, J.H. Shanks, R.A. Cooper, R.A. Cowan, J.P. Wylie
Small-cell carcinoma of the urinary bladder : 10- year experience
69. THEODORE C, BUI M, COURT B, FIZAZI K, WILBAULT P, TERRIER-LACOMBE M, : High cure in locally advanced neuroendocrine urinary bladder cancer with combined modality treatments containing etoposide and cisplatin chemotherapy. The institute Gustave Roussy experience. In *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002
70. MACKEY J.R, AU H.J, HUGH J, VENNER P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival.
-

- J. Urol. 1998, 159, 1624–1629
71. ZIMMERMAN I.L, BIRON R.E, McMAHON M.E. Pheochromocytoma of the urinary bladder.
N. Engl. J. Med 1953, 249, 25–26
72. A. Benchekroun, H.A. EL ALJ, H. Essayegh, M. Zannoud, A. Lachkar, M. Marzouk, M. Faik
Paragangliome vésical (phéochromocytome) : à propos d'une nouvelle observation
Annales d'urologie (2003), 37, 264–266
73. GOLDFARB D.A, NOVICK A.C, BRAVO E.L, STRAFFON R.A, MONTIE J.E, KAY R.
Experience with extra-ardenal pheochromocytoma. J Urol 1998, 142, 931–936
74. F. ATTYAOU, Y. NOUIRA, I. KBAIER, A. BEN YOUNES, A. HORCHANI
Le phéochromocytome vésical. Prog Urol (2000), 10, 95–98
75. Koslowski PM, Mihm F, Winfield HN. Laparoscopic management of bladder pheochromocytoma. Urology 2001, 57(2): 365
76. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Rammani DM, Zincke H, Bostwick DG,
Paraganglioma of the urinary bladder : can biologic potential be predicted?
Cancer 2000, 88, 844–52
77. OLIVIER BOUCHOT, MARC ZERBIB. Traitement des tumeurs rares de la vessie. D. le carcinome sarcomatoïde. Prog Urol (2002), 12, N°5, 1131–1132.
78. C.BILLEREY – M.SIBONY
Variantes histologiques des tumeurs urothéliales. Prog Urol (2001), 11, N°5.
79. DELIA PEREZ-MONTIEL, SAUL SUSTER.
Upper urinary tract carcinomas : histological types and unusual morphological
-

variants

- 80.** ANNE MOREAU, KARINE RENAUDIN, FRACOISE BUZELIN
Anatomie pathologique des tumeurs non épithéliales infiltrantes de la vessie
Prog Urol (2002), 12, 5, 805–817
- 81.** Yassir SBITTI, Elhassan KASMAOUI, Ahmed AMEUR, Amouqrane BEDDOUCH
Léiomyosarcome de la vessie. Prog Urol (2004), 14, 227–229
- 82.** MARTIN SA, SEARS DL, SEBO TJ, LOHSE CM, CHEVILLE JC.
Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder : a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcomas. Am J Surg Pathol 2002, 26, 292–300.
- 83.** MILLS SE, BOVA GS, WICK MR, YOUNG RH. Leiomyosarcomas of the urinary bladder : a clinicopathologic and immunohistochemical of 15 cases. Am J Surg Pathol 1989, 13, 480–489
- 84.** PEYROMAURE M, VAN GLABEKE E, LEBLOND V, BARROU B, DELCOURT A, RICHARD F.
Le lymphome primitive de la vessie. Prog Urol (2002), 10, 1208–1211.
- 85.** M. de FROMONT, L. XERRI, C. COULANGE. Les lymphomes en urologie
- 86.** P. BRICE, E. DE KERVILER. Lymphomes de l'appareil urogénital.
Annales d'urologie (2007), 41, 1–5
- 87.** C. BAUDET, M.SHELL, C. BERGERON, P. MOLLARD, F.DIJOUD, C. BAILLY, J.L. STEPHAN
Mélanome vésical chez une fillette de 7 ans. Prog Urol (2005), 15, 67–70