



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 206/16

EFFICACITÉ DE LA BCG THÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS NON INFILTRANT LE MUSCLE DE LA VESSIE (A Propos de 50 Cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/10/2016

PAR

Mlle. BACHA Sana

Née le 22 Mars 1989 à outat el haj

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

BCG THERAPIE-INSTILLATION ENDOVESICALE-TUMEUR DE VESSIE NON INFILTRANT LE MUSCLE

JURY

M. MOULAY HASSAN FARIH.....	PRESIDENT
Professeur d'enseignement supérieur d'Urologie	
M. ALAMI MOHAMMED	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. TAZI MOHAMMED FADL.....	JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
M. MELLAS SOUFIANE.....	
Professeur agrégé d'Anatomie	

PLAN

Liste des abréviations	6
INTRODUCTION ET OBJECTIFS	7
REVUE DE LITTÉRATURE	11
I. Définitions	12
II. Rappel embryologique et anatomique	14
A. Embryogénèse de la vessie	14
B. Rappel sur l'anatomie de la vessie	16
1. Généralités	16
2. Situation et projection	16
3. Morphologie extérieure	18
4. Dimensions	19
5. Configuration interne	19
6. Les rapports	20
7. Vascularisation et innervation	23
III. Epidémiologie.....	27
A. Epidémiologie descriptive	27
B. Facteurs de risque des tumeurs de vessie.....	34
1. Facteurs environnementaux	34
2. Les facteurs infectieux	36
3. Les vessies neurologiques	37
4. Les facteurs iatrogènes	37
5. Les facteurs nutritionnels	38
6. Les facteurs constitutionnels	38
7. Le sexe et la race	39
8. L'âge	39
IV. Anatomopathologie des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle	39
A. Histologie de la vessie	39

1. L'urothélium	40
2. Le chorion ou lamina propria	42
3. Le plan musculaire (detrusor)	43
4. L'adventice.....	43
B. Stade tumoral	44
C. grade cytologique	48
D. Carcinome in situ (CIS).....	60
E. Variabilité de la décision du stade tumoral et du grade cytologique entre les anatomopathologistes	61
F. Sommaire relatif aux Classifications	61
V. Diagnostic et classifications pronostiques	62
A. Diagnostic	62
1. Diagnostic clinique	62
2. Diagnostic paraclinique	64
3. Diagnostic anatomopathologique.....	74
B. Evolution	76
C. Facteurs et classifications pronostiques	78
1. Les facteurs pronostiques	78
2. Classification pronostique	80
VI. Bilan d'extension locorégional	85
VII. Traitement des TVNIM	85
A. Buts du traitement	85
B. Moyens	85
1. Prévention	85
2. Résection transuretrale de la vessie (RTUV)	86
3. Traitement adjuvant par instillations endovésicales	90
4. Prise en charge des cas d'échec du traitement endovésical	111

5. Cystectomie radicale pour les TVNIM.....	114
6. Indications thérapeutiques	115
VIII. Surveillance	121
A. Moyens de surveillance	121
1. Cystoscopie	121
2. Cytologie urinaire	121
3. Tests de biologie moléculaire :.....	122
4. Uro-scanner	122
5. Echographie vésicale sus pubienne	122
B. Rythme de surveillance	123
Recommandation de l'EAU à propos de la biopsie et/ou la RTUV et le rapport anatomopathologique)	127
Recommandations de l'EAU pour le traitement adjuvant des tumeurs Ta, T1 et CIS :.....	131
Recommandations thérapeutiques des principales associations d'urologie en cas d'echec ou récidive après BCG thérapie.	134
MATERIELS ET METHODES	136
I. Population étudiées	137
Fiche d'exploitation	139
II. Technique d'instillation endovésicales de BCG	142
A. Schéma d'instillations	142
B. Avant l'instillation	145
C. Pendant l'instillation	146
D. Après l'instillation	146
III. Suivi des patients	148
IV. Analyse statistique et résultats	148
A. Caractéristiques des patients étudiés	148
B. Survie sans récidence	157

DISCUSSION	159
I. Fréquence selon le sexe	163
II. L'âge moyen des patients	163
III. Intoxication tabagique	166
IV. Caractéristiques de la tumeur initiale	167
A. Aspect macroscopique	167
B. Aspect microscopique	167
1. Stade tumoral	167
2. Grade cytologique	168
3. Groupes à risque	168
V. Re-RTUV	170
VI. La récurrence et survie sans récurrence (SSR)	173
A. La récurrence	173
B. Survie sans récurrence (SSR)	176
VII. La progression	179
VIII. Suivi des patients	182
CONCLUSION	184
RESUMES	187
BIBLIOGRAPHIE	195

Liste des abréviations

TVNIM : Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle.

TVIM : Tumeur de vessie infiltrant le muscle.

CIS : Carcinome in situ.

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

RTUV: Résection transurétrale de la vessie.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

EAU : Association européenne d'urologie.

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. .

LMP-T : Tumeur urothéliale papillaire de bas potentiel de malignité.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ISUP : International society of urological pathology.

PDD: Diagnostic photodynamique.

IPOP : Instillation Postopératoire Précocce .

NBI : Narrow Band Imaging.

CUETO : Spanish Urological Club for Oncological Treatment.

SSR : Survie sans récidence.

RTUP : Résection transurétrale de la prostate.

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

MMC : Mitomycine C.

AUA : Association américaine d'urologie.

SWOG : Southwest Oncology Group.

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines.

INTRODUCTION ET **OBJECTIFS**

Au Maroc les données sur les tumeurs de la vessie sont rares, et aucune étude épidémiologique de la population ou de la pratique clinique chez les urologues n'a été réalisée jusqu'à aujourd'hui.

Selon les données des registres d'oncologie de la ville de Rabat (2006–2008) et de la ville de

Casablanca (2005–2007), le cancer de la vessie est le 6ème cancer en matière de fréquence au Maroc, avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans et environ 10% de patients âgés de 45 à 54 ans.

Ces données (quoique non représentatives de la population du pays), associées à des constatations actuelles de la pratique courante de plusieurs urologues, montrent une nette progression de l'incidence des tumeurs de la vessie, avec de plus en plus de patients jeunes et de plus en plus de femmes touchées.

Près de 75% des tumeurs de vessie nouvellement diagnostiquées sont confinées à la muqueuse vésicale (stade Ta, carcinome in situ: CIS) ou à la sous muqueuse (chorion) (stade T1), et sont regroupées sous le terme de tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM). Ces tumeurs sont hétérogènes, tant dans les modalités de leur suivi que dans leur prise en charge thérapeutique. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé (70%) couplé à un risque grave de progression vers une tumeur infiltrant le muscle vésical (TVIM) et compromettant le pronostic vital.

En utilisant six principaux paramètres clinico-pathologiques (grade, stade, taille de la tumeur, nombre de tumeurs primitives, nombre de récurrence, et présence de Cis concomitant), il est possible de calculer la probabilité de récurrence et de progression d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

(www.eortc.be/tools/bladdercalculator).

Une résection transurétrale de la tumeur de vessie (RTUV), macroscopiquement complète et profonde, est toujours la première étape diagnostique et thérapeutique d'une TVNIM. La prise en charge thérapeutique adjuvante dépendra de l'histologie et du risque estimé de récurrence et de progression tumorale.

L'immunothérapie par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) constitue actuellement le traitement de référence des TVNIM à risque intermédiaire ou élevé de récurrence et de progression. Et selon les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) et du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) les instillations endovésicales de BCG doivent être débutées 4 à 6 semaines après la résection endoscopique et en respectant les contre indications.

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

Nous présentons les résultats d'une étude rétrospective, réalisée dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, à propos de 50 cas traités par RTUV+BCG thérapie.

L'objectif de ce travail est de :

- Evaluer l'efficacité de la BCG thérapie dans la prévention de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle à risque intermédiaire ou à haut selon l'EORTC.

- Analyser les facteurs prédictifs de l'échec de la BCG thérapie dans la prévention de la récurrence et la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle à risque élevé et intermédiaire.

REVUE DE LITTERATURE

I. Définitions :

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle représentent un groupe hétérogène de tumeurs qui se caractérisent par la difficulté d'apprécier leur pronostic au diagnostic initial et donc les indications thérapeutiques.

Elles étaient anciennement dénommées « superficielles » et sont maintenant appelées tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) [1]. Cette modification vise à éviter l'ambiguïté du terme «superficielle» qui désignait l'absence d'envahissement du muscle pour les urologues et l'absence d'envahissement du chorion pour les anatomopathologistes [1]. Par ailleurs, le terme «superficielle » implique un pronostic favorable, ce qui ne correspond pas toujours à la réalité.

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle englobent d'une part le carcinome in situ (CIS) et, d'autre part, les tumeurs papillaires qui respectent la membrane basale (pTa) et celles qui envahissent le chorion sans dépasser la lamina propria (pT1). (Tableau 1)

Elles représentent environ 70 à 80 % des tumeurs vésicales, et posent deux problèmes évolutifs essentiels : le risque de récurrence et de progression.

De nombreux facteurs peuvent être responsables de leur induction, en premier rang : le tabac et certains carcinogènes professionnels.

L'hématurie est le signe d'appel le plus souvent rencontré. La cystoscopie est l'examen clé du diagnostic.

La résection endoscopique des tumeurs et l'immunothérapie intravésicale sont actuellement les traitements de référence des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle contrairement aux tumeurs de vessie infiltrant le muscle dont le traitement standard en l'absence de métastases reste la cystectomie [2].

Tableau 1: Classification des TVNIM [3].

Stade T	Description	Dénomination	Fréquence au diagnostic initial et survie à 5ans
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	Tumeur de vessie non infiltrante du muscle-TVNIM (superficielle)	70 à 80% des cancers de vessie. Survie à 5 ans > 80%
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion		
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion Mais sans infiltration du muscle		
≥pT2	Tumeur qui infiltre au moins le muscle	Tumeur de vessie avec infiltration musculaire-TVIM	20 à 30% des cancers de vessie. Survie à 5 ans < 50%

II. Rappel embryologique et anatomique :

A. Embryogénèse de la vessie :

La vessie se développe à partir de la partie supérieure du sinus urogénital (SUG) qui est en continuité avec l'allantoïde. L'allantoïde va s'oblitérer progressivement pour former un cordon fibreux, l'ouraqué, qui deviendra après la naissance le ligament ombilical médian (figure 1).

L'extrémité distale initialement commune (canal excréteur commun) des canaux mésonéphrotiques de Wolff et des bourgeons urétériques s'incorpore dans la paroi postéro-latérale de la partie supérieure du SUG (future vessie) pendant le cloisonnement du cloaque. Le plan d'ouverture du canal excréteur commun permet de délimiter deux zones: la zone sus-jacente dite zone urinaire et la zone sous-jacente ou zone génitale. La croissance rapide de la face dorsale du sinus urogénital aboutit à l'incorporation bilatérale dans sa paroi dans la partie distale et commune des uretères et des canaux de Wolff. D'autres mécanismes de croissance complexes seront responsables d'une inversion crânio-caudale des abouchements des uretères et des canaux de Wolff. Les orifices urétéraux semblent progresser en direction crânio-latérale, alors que les orifices Wolffiens semblent se déplacer de manière médio-caudale. Le triangle ainsi formé est appelé le trigone vésical. Les canaux de Wolff formeront les futurs canaux déférents. Le trigone vésical sera formé par le rapprochement des orifices urétéraux et du canal de Wolff (figure 2).

Le trigone est donc d'origine mésoblastique, alors que la paroi ventrale de la vessie est d'origine entoblastique. Le tissu mésoblastique du trigone sera ultérieurement colonisé par l'épithélium d'origine entoblastique. Le mésoblaste

splanchnopleural associé à l'intestin postérieur formera, quant à lui, la musculature lisse de la vessie au cours de la 12ème semaine du développement.

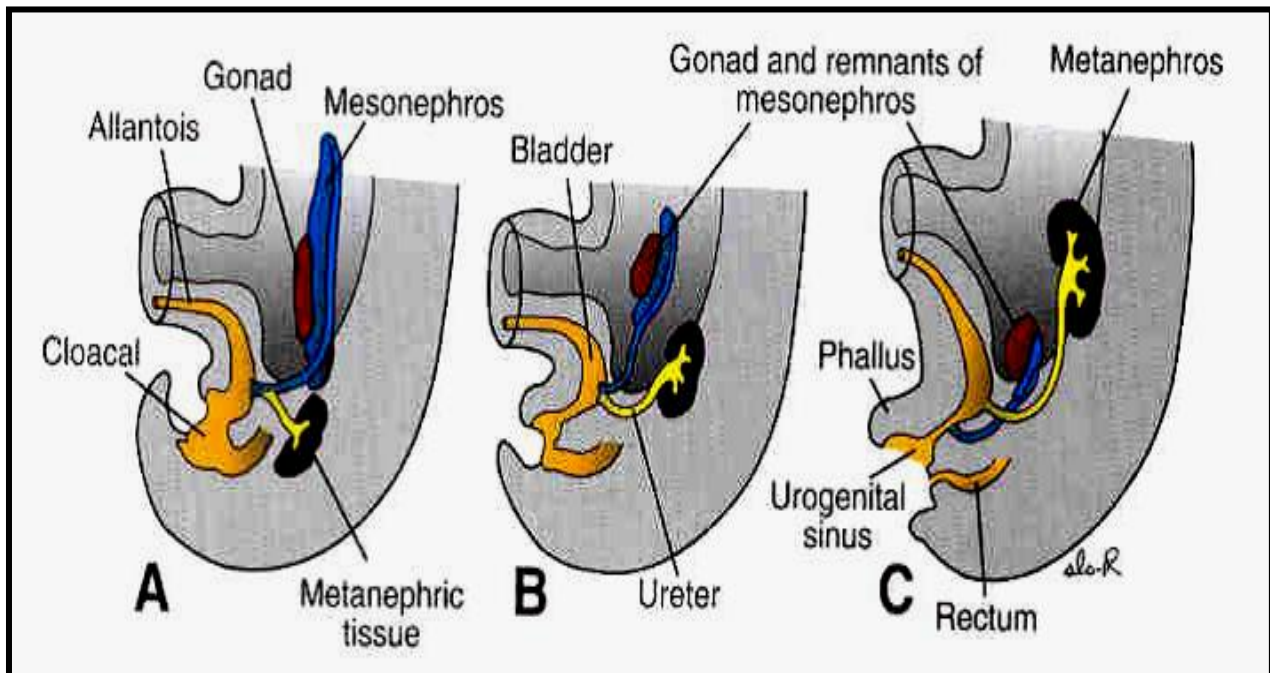


Figure 1: Division du cloaque en sinus urogénital en avant, et canal anal, en arrière. La partie caudale des canaux mésonéphrotiques est incorporée dans la vessie, au niveau où s'abouchent les deux uretères et les deux canaux éjaculatoires.

A. Fin de la 5ème semaine. **B.** 7ème semaine. **C.** 8ème semaine.

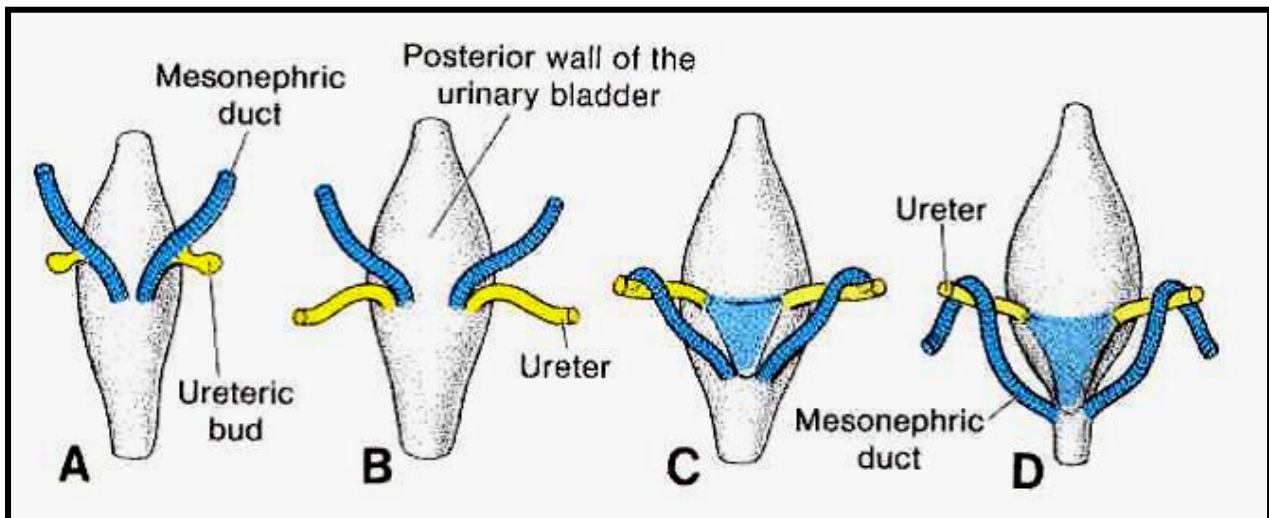


Figure 2: Vue dorsale des rapports entre les canaux mésonéphrotiques de Wolff et les uretères au moment de leur incorporation dans la paroi dorsale de la vessie (A). Les uretères sont d'abord formés par un développement à l'extérieur des canaux mésonéphrotiques puis ils se séparent (B–D). Notons le trigone de la vessie formé par l'incorporation des canaux mésonéphrotiques (C, D)

B. Rappel sur l'anatomie de la vessie :

1. Généralités :

La vessie est un organe musculo-membraneux dans lequel l'urine, sécrétée de façon continue par les reins, s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions.

Elle se comporte comme un viscère à géométrie variable se composant d'un socle trigonal fixe au contact du plancher pelvien surmonté d'une calotte mobile se déployant dans l'enceinte abdominale selon un volume proportionnel à l'état de réplétion [4, 5].

2. Situation et projection :

Occupant la quasi-totalité de la loge Vésicale, la vessie est située à la partie antérieure et médiane de la cavité pelvienne. Placée immédiatement au-dessus du

plancher pelvien chez la femme (Figure 3) [6], elle en est séparée chez l'homme par la prostate et le segment initial de l'urètre (Figure 4) [6]. Lorsqu'elle est vide, la vessie est un organe purement pelvien qui se projette en avant au niveau de la symphyse pubienne et du corps des deux pubis. Lorsqu'elle est pleine et distendue, elle remonte au-dessus du plan du détroit supérieur en arrière de la paroi abdominale antérieure jusqu'au niveau de l'ombilic.

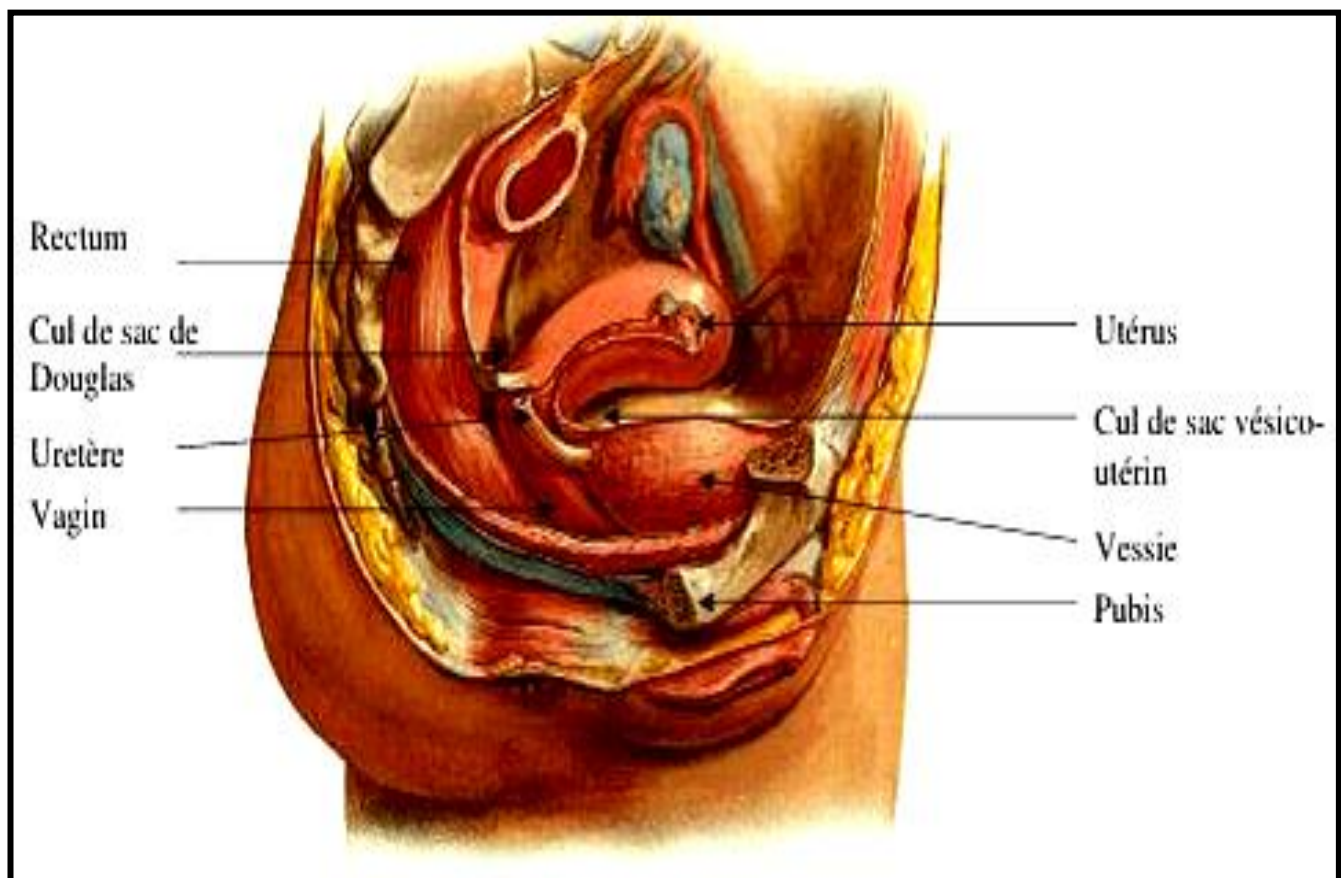


Figure 3 : Coupe sagittale du pelvis montrant la situation et les rapports de la vessie chez la femme [6].

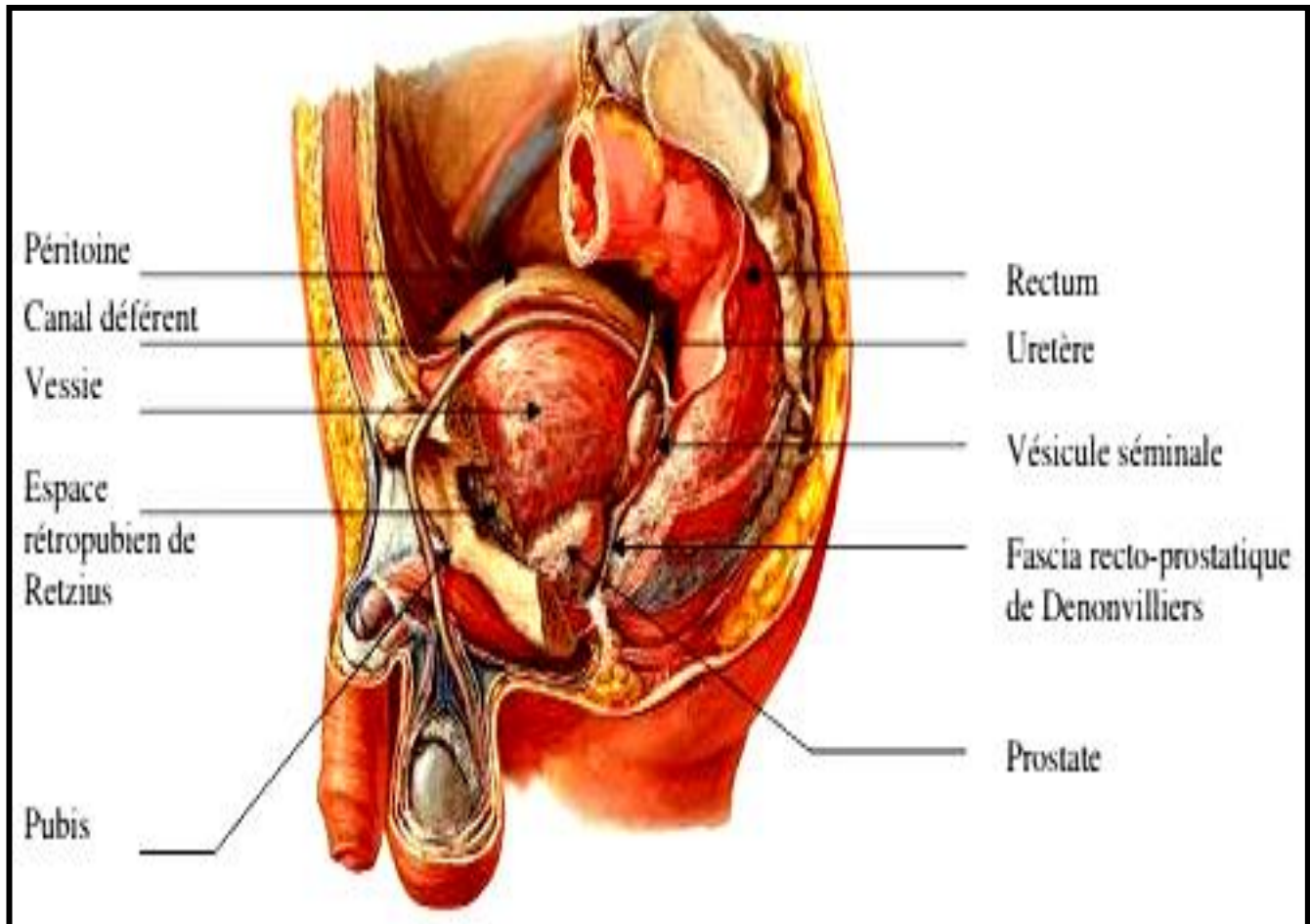


Figure 4 : Coupe sagittale du pelvis montrant la situation et les rapports de la vessie chez l'homme [6].

3. Morphologie extérieure :

Elle dépend de l'état de la vessie.

A l'état de vacuité: La vessie prend une forme prismatique triangulaire et présente :

- Une face postéro-inférieure ou base vésicale de forme triangulaire à sommet antéro-inférieur correspondant à l'orifice urétral, et à base postérieure recevant les uretères au niveau de ses angles latéraux.
- Une face antéro-inférieure convexe en avant, également triangulaire à base inférieure et à sommet supérieur prolongé par le canal de l'ouraque.

- Une face supérieure triangulaire à sommet antérieur se prolongeant également par l'ouraque et à base postérieure concave dans son ensemble.
- Un bord postérieur séparant la base de la face supérieure.
- Deux bords latéraux, mousses séparant la face supérieure de la face antéro-inférieure.

A l'état de réplétion: La vessie prend une forme ovoïde globuleuse, le sommet de sa face supérieure distendue pouvant remonter jusqu'au niveau de l'ombilic. On oppose schématiquement deux parties différentes (Figure 5) [7]:

- La base vésicale, fixe, correspondant à la face postéro-inférieure comprenant l'abouchement des orifices urétéraux et de l'orifice urétral : C'est le trigone vésical.
- Le dôme vésical, mobile, comprenant la face supérieure et la face antéro-inférieure : C'est la partie extensible et contractile de la vessie.

4. Dimensions :

- La vessie mesure environ 6 cm de longueur et 5 cm de largeur à l'état de vacuité. Elle double ses dimensions à l'état de réplétion.
- La compliance vésicale est importante; la capacité maximale est de 2 à 3 litres avec une capacité physiologique de 200 ml pour le premier besoin d'uriner.

5. Configuration interne : (Figure 5)

- Le trigone vésical : Il se situe au niveau de la base de la vessie, il est délimité par trois orifices :
 - En arrière : les deux orifices urétéraux réunis entre eux par un bourrelet transversal, le bourrelet inter-urétéral. Ces orifices se présentent sous la forme de deux fentes obliques en avant et en dedans, d'environ 2 à 5mm

de longueur. Ces orifices s'ouvrent et s'arrondissent en devenant saillants dans la cavité vésicale au moment de l'expulsion de l'urine par l'uretère.

- En avant : l'orifice urétral correspondant au col vésical [7].
- Le bas fond vésical : Il se définit comme la partie de la face postéro-inférieure située en arrière du bourrelet inter-urétéral [7].
- Le dôme vésical : Il est formé par le reste de la vessie [7].

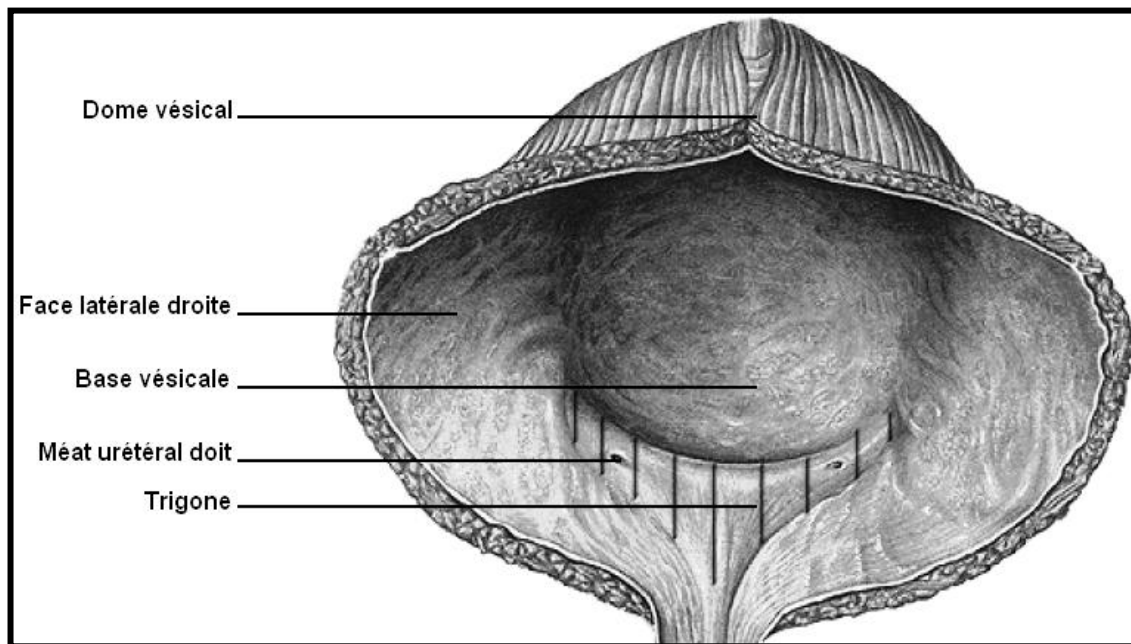


Figure 5 : Coupe frontale montrant la configuration interne de la vessie [7].

6. Les rapports : (Figures 3, 4)

Chez l'homme :

- La face supérieure: Est entièrement péritonisée et répond :
 - A la cavité péritonéale,
 - Aux anses grêles,
 - Parfois au Caecum et à l'appendice,
 - Surtout au côlon sigmoïde qui est en contact direct avec le dôme vésical et dont les lésions inflammatoires ou néoplasiques peuvent venir se fistuliser dans la vessie,

- La paroi abdominale antérieure lorsque la vessie est distendue [6].
- La face antéro-inférieure : Répond à l'espace prévésical, mais ces rapports sont différents suivant l'état de réplétion de la vessie.
- La vessie vide répond :
 - A la partie inférieure, pelvienne de l'espace prévésical,
 - A la symphyse pubienne,
 - Au corps des deux pubis,
 - A la partie antérieure des trous obturateurs tapissés par le muscle obturateur interne,
 - Aux fibres antérieures du muscle releveur de l'anus recouvert de l'aponévrose pelvienne,
 - Aux branches terminales rétro-symphysaires de l'artère honteuse interne,
 - Au paquet vasculo-nerveux obturateur gagnant le canal sous-pubien [6].
- La vessie pleine: Sa face antéro-inférieure remonte au-dessus du plan du détroit supérieur et répond :
 - A la partie abdominale de l'espace prévésical,
 - A l'aponévrose ombilico-prévésicale,
 - A la paroi abdominale constituée par le fascia transversalis et la gaine des muscles grands droits [6].
- Les bords latéraux: Répondent à la paroi pelvienne latérale comprenant :
 - Le muscle releveur de l'anus,
 - Le muscle obturateur interne revêtu par l'aponévrose pelvienne longée par les branches terminales des artères iliaques externes,

- Le canal déférent,
- L'artère ombilico-vésicale [6].
- La base vésicale: Les rapports sont constants:
 - En avant : Le col vésical répond :
 - Au bord inférieur de la symphyse pubienne,
 - A l'origine de l'urètre,
 - A la face antérieure de la prostate,
 - En arrière : Le trigone vésical répond à la base prostatique, et le bas fond vésical répond :
 - A l'aponévrose prostatopéritonéale ou fascia rétro-vésical,
 - A la terminaison des deux canaux déférents,
 - Aux vésicules séminales [6].

Chez la femme :

- La face supérieure: répond comme chez l'homme:
 - Aux anses grêles,
 - Parfois au Caecum et à l'appendice,
 - Au colon sigmoïde mais plus à distance dont elle séparée par l'utérus et le ligament large,
 - La face antérieure de l'utérus par l'intermédiaire du cul de sac vésico-utérin,
 - Le feuillet antérieur du ligament large latéralement [6].
- La face antéro-inférieure: a les mêmes rapports que chez l'homme [6].
- Les bords latéraux: répondent en particulier au ligament rond tendu de la corne utérine à l'orifice profond du canal inguinal [6].

- La face postérieure : beaucoup plus proche que chez l'homme du plancher pelvien
 - En avant : Le col vésical répond au bord inférieur de la symphyse pubienne et à l'origine de l'urètre.
 - En arrière : La face postérieure répond :
 - A la cloison vésico-vaginale,
 - A l'isthme utérin,
 - Au col utérin,
 - A la paroi antérieure du vagin [6].

7. Vascularisation et innervation :

a. La vascularisation artérielle : (Figure 6)

Elle est répartie en trois pédicules :

- Le pédicule supérieur: Il est formé par des branches latérales de l'artère ombilico-vésicale et des rameaux de l'artère obturatrice [8].
- Le pédicule inférieur: Il est le plus important et est généralement étalé dans le sens antéro-postérieur.

Il a une constitution différente chez l'homme et la femme.

- **Chez l'homme :** Il est formé au dépens de l'artère génito-vésicale, branche antérieure de l'artère iliaque interne, qui après un court trajet sur la paroi pelvienne se dirige vers les vésicules séminales obliquement en bas en avant et en dedans en croisant l'uretère. Elle se divise au bord latéral de la vessie en ses deux branches terminales :
 - L'artère vésiculo-déférentielle: vascularisant la face postérieure des vésicules séminales et la portion terminale du canal déférent donnant quelques rameaux à la base vésicale,

- L'artère vésico-prostatique : Se divise au contact de la base vésicale en artère prostatique qui descend sur les faces latérales de la prostate et une artère vésicale inférieure vascularisant le trigone vésical.
- **Chez la femme** : Il est formé au dépend de l'artère utérine donnant les branches vésico-vaginales qui, cheminant dans la cloison vésico-vaginale, se ramifient à la base vésicale.

Ce pédicule est complété par quelques rameaux issus de l'artère vaginale longue et des artères cervico-vaginales. Il est complété par des branches de l'artère rectale moyenne [8].

- Le pédicule antérieur : Moins important, est formé par l'artère vésicale antérieure, branche de l'artère honteuse interne située dans le périnée antérieur [8].

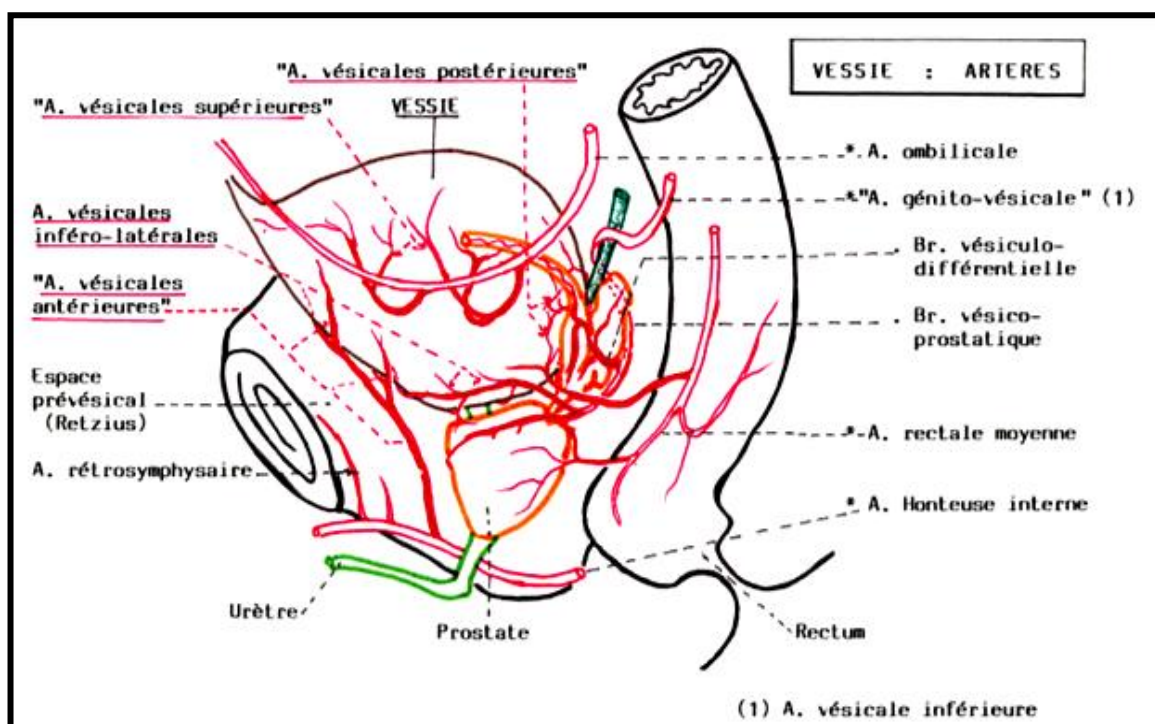


Figure 6 : Artères de vessie [8].

b. La vascularisation veineuse : (Figure 7)

Les veines vésicales ont une disposition différente de celles des artères puisqu'il n'existe pas de veines ombilicales. Elles se regroupent en trois pédicules :

- Un pédicule antérieur : Se drainant dans le plexus veineux préprostatique.
- Un pédicule latéral : Le plus important, se jetant dans le plexus veineux vésicoprostatique.
- Un pédicule postérieur : Rejoignant les veines séminales et déférentielles chez l'homme et les veines vésico-utérines chez la femme [9].

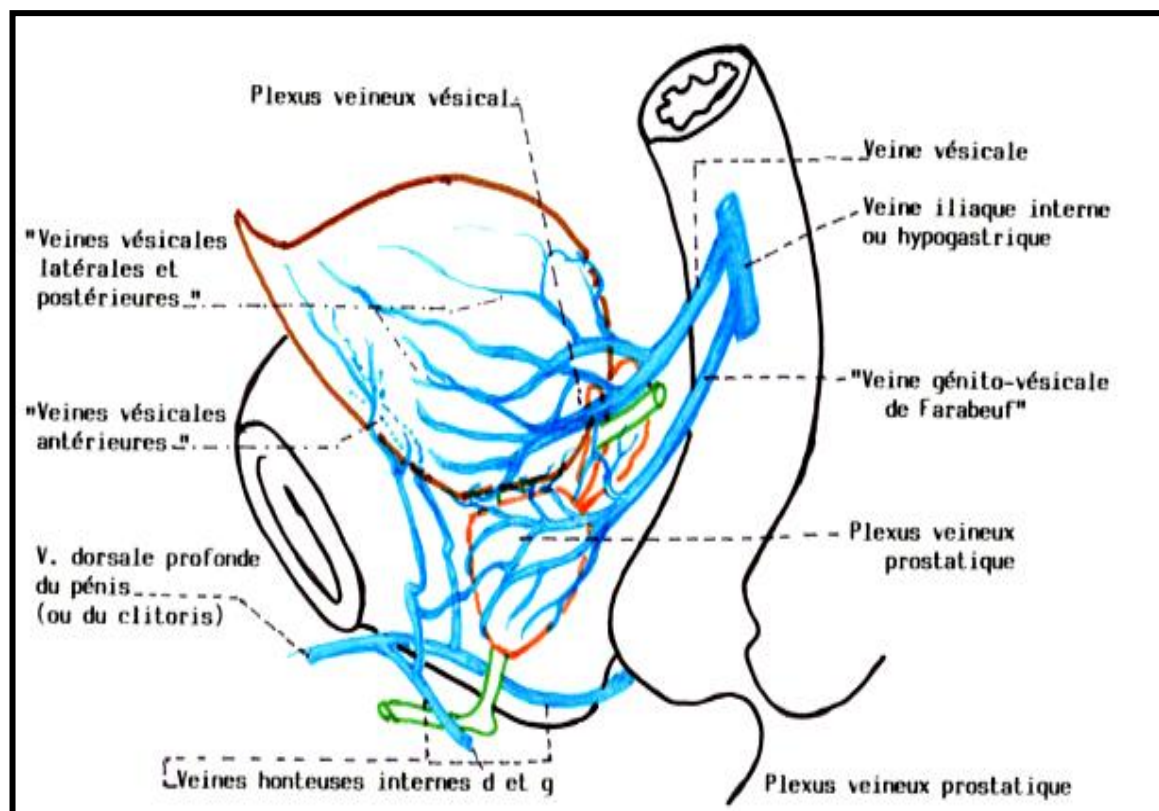


Figure 7 : Veines de vessie [9].

c. Innervation : (Figure 8)

Les nerfs vésicaux proviennent :

- Surtout du plexus hypogastrique.
- Des racines sacrées S3 et S4 [9].

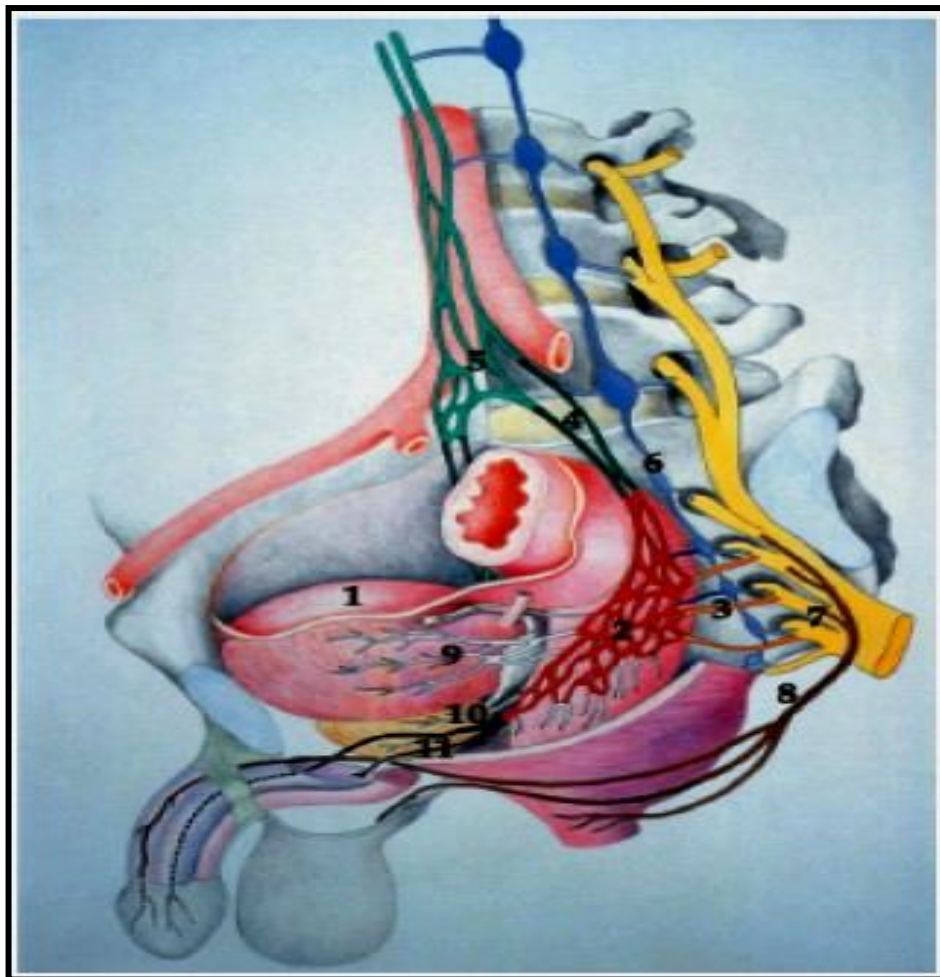


Figure 8 : Innervation du bas appareil urinaire

1. Vessie ; 2. Plexus hypogastrique gauche (inférieur) ;
3. Nerfs pelviens gauches ; 4. Nerfs hypogastriques gauches ;
5. Nerfs pré sacrés ; 6. Chaîne sympathique latéro–vertébrale gauche ;
7. Branche antérieure du 3ième nerf spinal sacré gauche ;
8. Nerf pudendal gauche ; 9. Efférences neurovégétatives vésicales gauches ;
10. Efférences neurovégétatives prostatiques gauches ;
11. Nerfs caverneux gauches.

III. Epidémiologie:

A. Epidémiologie descriptive :

Le Cancer de la vessie est le 7ème cancer le plus souvent diagnostiqué chez la population masculine dans le monde entier, alors qu'il occupe la 11ème place lorsque les deux sexes sont considérés [10].

L'incidence normalisé selon l'âge dans le monde entier (par 100.000 personnes / années) est de 9,0 pour les hommes et 2,2 pour les femmes [10]. Dans l'Union européenne (UE) l'incidence est de 19,1 pour les hommes et 4,0 pour les femmes [10].

En Europe, l'incidence la plus élevée a été rapporté en Belgique (31 chez les hommes et 6,2 chez les femmes) et la plus faible en Finlande (18,1 chez les hommes et 4.3 femmes) [10].

En France, cette pathologie avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012, dont 80 % chez l'homme, occupe la 5eme place en incidence et le 7eme rang des décès tous cancers confondus et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate [11], occupant environ les 2/3 des cancers du tractus urinaire.

Le risque de développer une tumeur de vessie avant l'âge de 75 ans et de 2 à 4% chez l'homme et 0,5 à 1% chez la femme. Cependant l'incidence du cancer de la vessie augmente avec l'âge et en effet, la moyenne d'âge au premier diagnostic est d'environ 69 ans chez l'homme et 71 chez la femme, bien que l'apparition de cette maladie soit possible à tout âge.

Dans le monde entier, le carcinome vésical est responsable de 3% des décès par cancer [11], son taux de mortalité (par 100 000 personnes / années) est de 3,2 pour les hommes contre 0,9 pour les femmes en 2012 [10].

L'incidence et le taux de mortalité du cancer de la vessie varient selon les pays en raison des différences des facteurs de risque, des méthodes diagnostic, et la disponibilité des traitements. Ces variations sont, cependant, en partie dues à la méthodologie différente et la qualité de la collecte de données [12, 13].

L'incidence et la mortalité du cancer de la vessie a diminué dans certains registres, reflétant peut-être l'impact diminué des facteurs étiologiques [13, 14].

Lors du diagnostic initial, 75 à 85 % des tumeurs sont confinées à la muqueuse (stade Ta, CIS) ou sous-muqueuse (stade T1). Elles ont une prévalence élevée du fait d'une survie spécifique à long terme dans de nombreux cas et un faible risque de mortalité spécifique par rapport aux tumeurs T2-4 [12, 15].

Cependant 60 à 70 % des patients présentant des TVNIM récidiveront la première année et 10 à 20 % progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques [11].

TVIM représentent 15 à 25 % des tumeurs au diagnostic, elles sont associées à un envahissement ganglionnaire dans 20 à 60 % des cas et sont métastatiques d'emblée dans 7 % des cas [11].

Au Maroc ce type de cancer est beaucoup plus fréquent en milieu urbain que rural et le tabac est décrit comme étant responsable de la moitié des cas de survenus. (Tableau 2)

Tableau 2 : Fréquence des cas de tumeurs de vessie recensées en 2004 au Maroc,
selon le sexe [16].

Année 2004	hommes	femmes
Nombre de cas	84	10
Incidence brute	4,71	0 ,55
Incidence cumulée 0–74ans	0,68%	0,08%
Incidence standardisée	5,81	0,67
% par rapport au total des cancers	5,59%	0,55%

Selon le registre des cancers de Rabat (figure 9, 10), le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes [17]. Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (figure11, 12), le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l’homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20ème rang [18].

Toujours au Maroc, la moyenne d’âge du cancer de vessie chez les femmes est de 65,5 ans, et de 64,7 ans pour les hommes, avec près de 10% des patients sont âgés de moins de 50 ans [19].

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

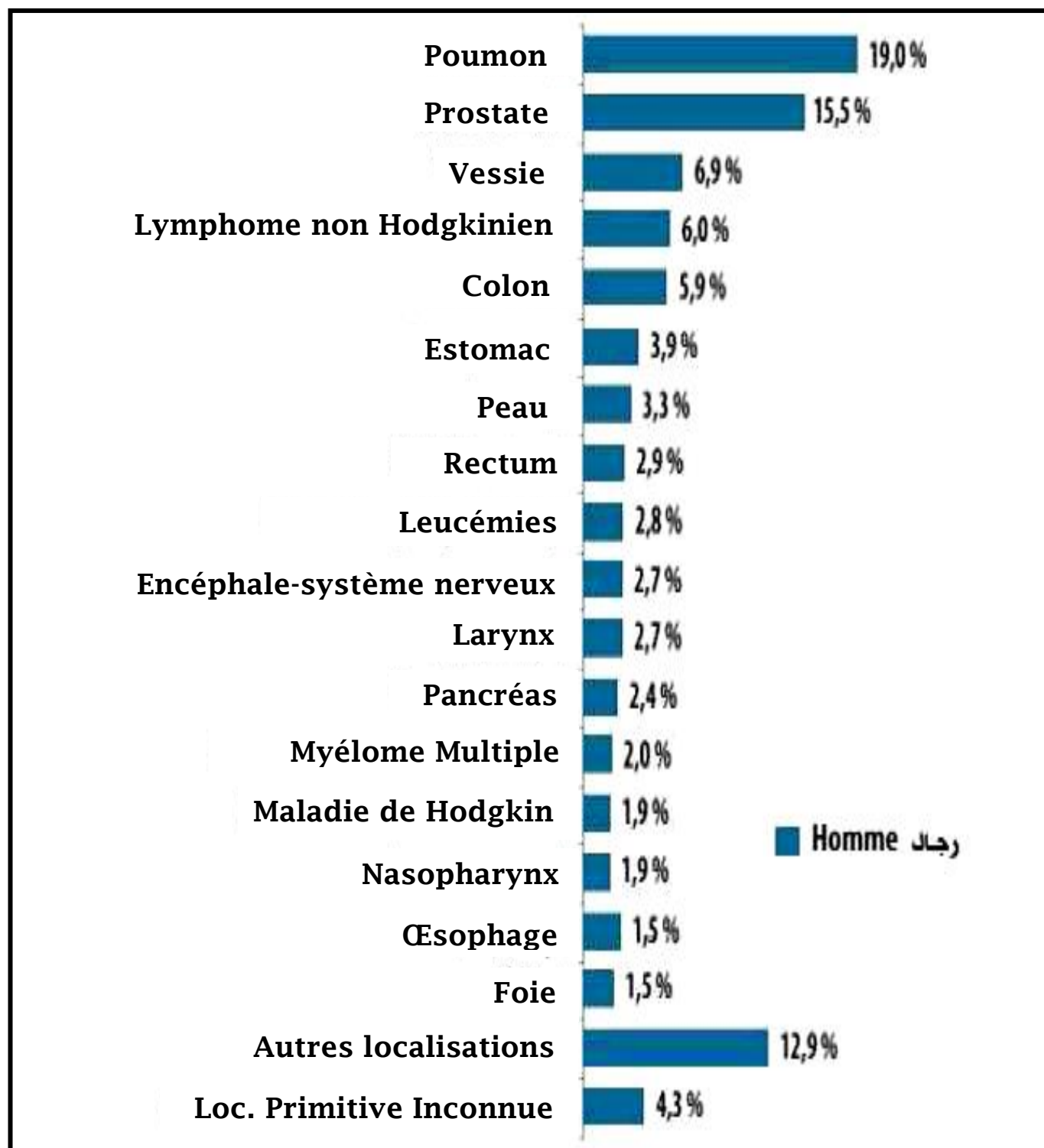


Figure 9: Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez l'homme
(RECRAB 2008) [17].

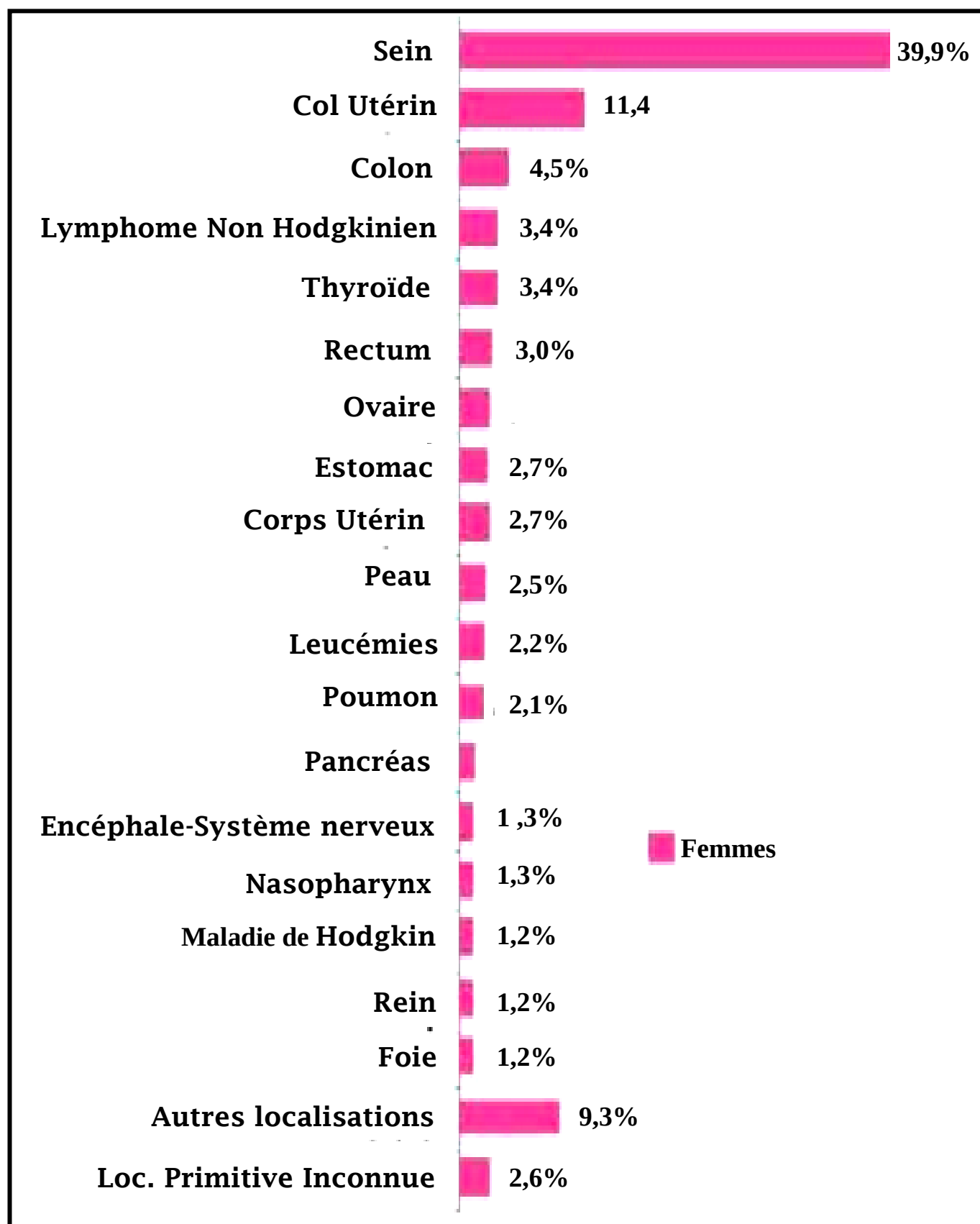


Figure 10: Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme
(RECRAB 2008) [17].

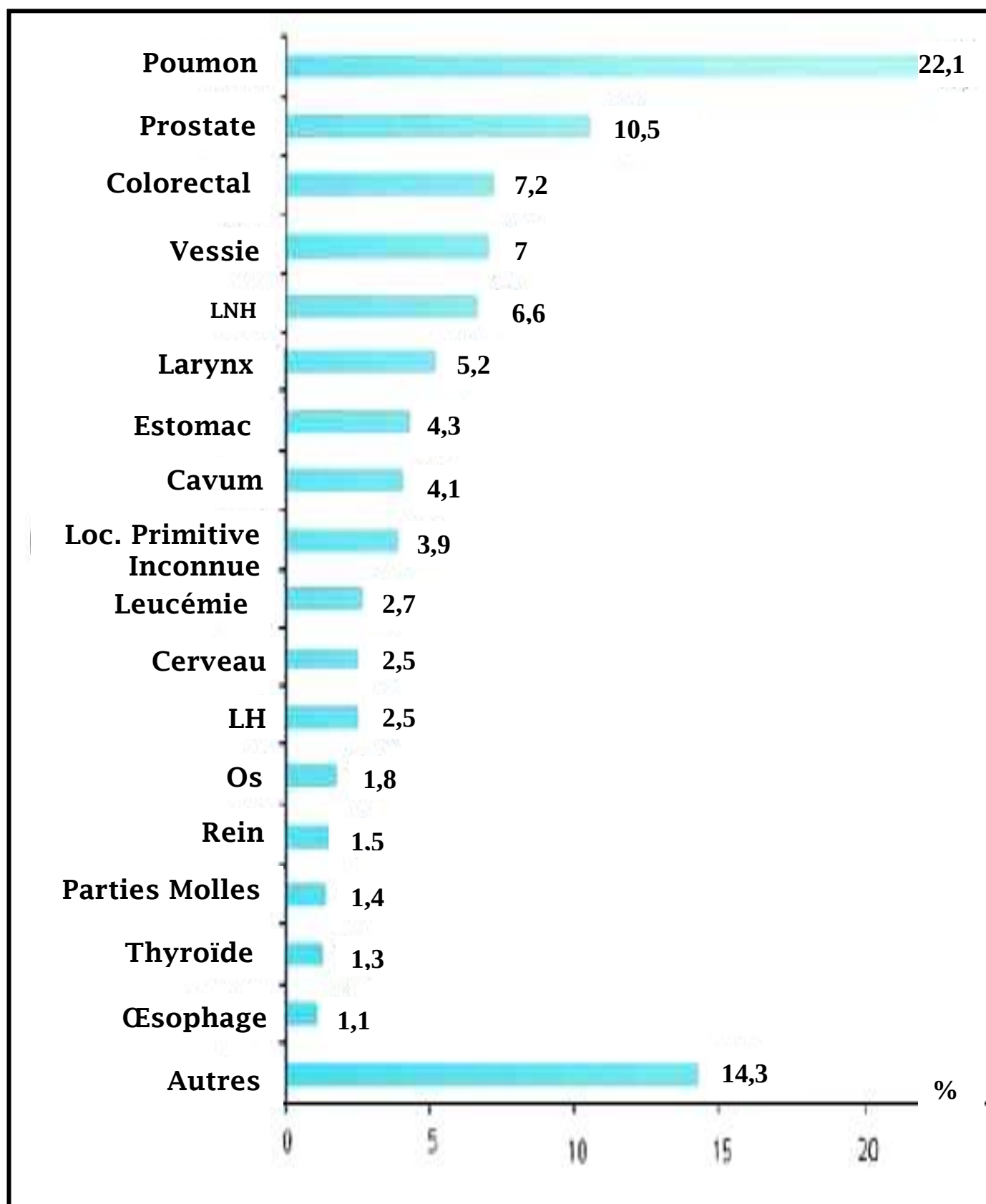


Figure 11: Principales localisations des cancers chez l'homme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005-2007) [18].

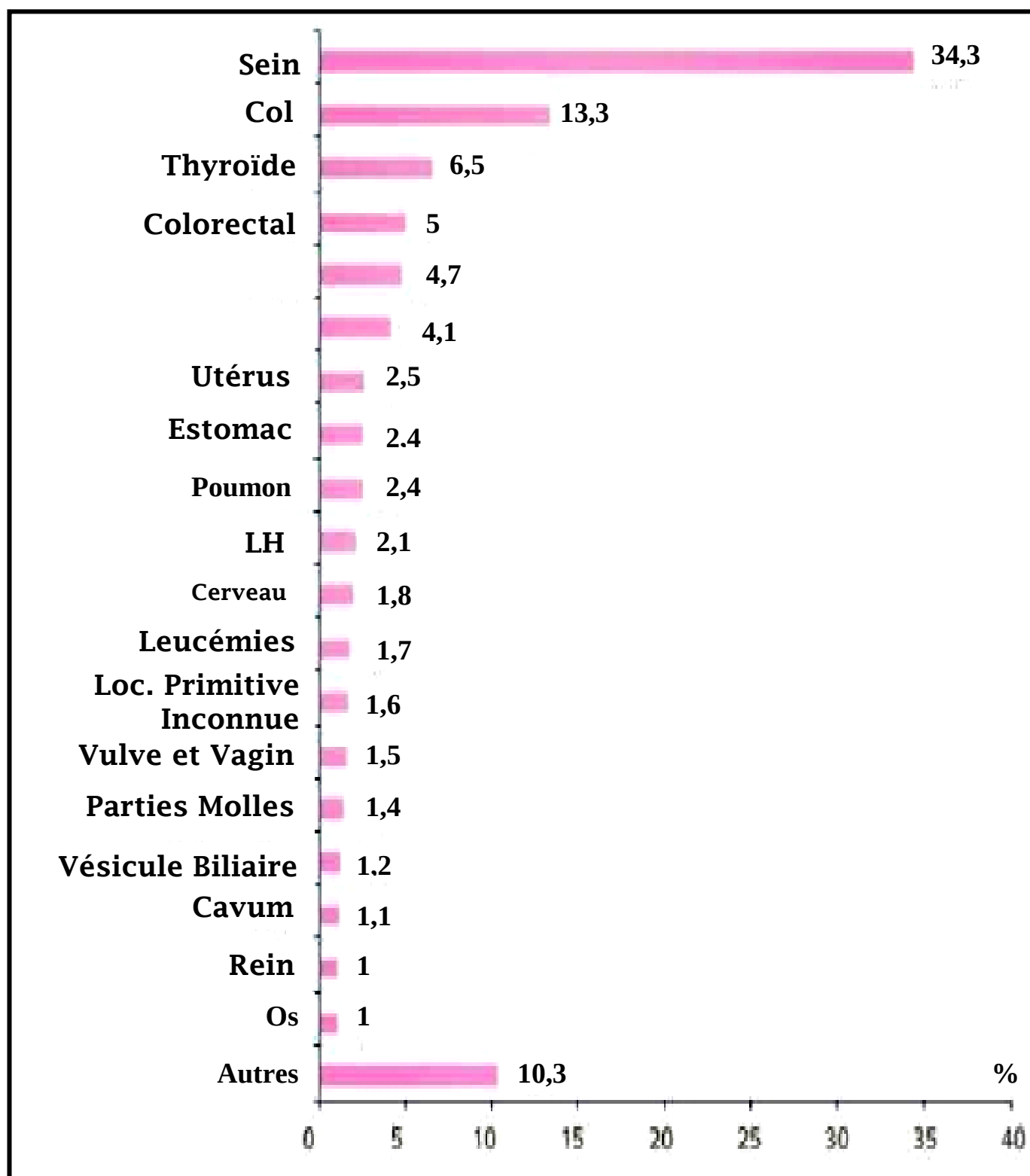


Figure 12: Principales localisations des cancers chez la femme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005–2007) [18].

B. Facteurs de risque des tumeurs de vessie:

1. Facteurs environnementaux :

Au sens large, l'environnement comprend tous les éléments extérieurs à l'individu.

a. Le tabac:

La majorité des cancers de la vessie sont liés au tabac qui constitue le principal facteur de risque. Puisqu'un tabagisme actif ou passif est retrouvé chez plus de 50% des cas [12, 20, 21].

Le risque de développer une tumeur de la vessie est environ trois fois plus important chez les fumeurs que chez les non fumeurs, il est lié au nombre de cigarettes fumées chaque jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé et à l'âge auquel elle a commencé à fumer [22].

Les substances toxiques (certains produits chimiques polycycliques, amines aromatiques, aldéhydes insaturés et radicaux d'oxygènes libres) présentes dans la fumée du tabac sont éliminées dans les urines. Ces produits toxiques sont mutagéniques et possiblement carcinogènes. Elles endommagent les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la surface vésicale [22].

Le risque attribuable dû au tabagisme est de 4,2 [23]. De plus des mutations du gène suppresseur de tumeurs p53 y ont été associées, puisque une corrélation significative entre une surexpression de la p53 et le nombre de cigarettes fumées par jour est mise en évidence [24].

La désaccoutumance du tabac contribue à la diminution du risque de tumeurs de vessie. Ce risque accroît de 30 à 40% chaque année. Les fumeurs chroniques sont exposés au risque de survenue du cancer de vessie, même après 25 ans d'abstinence au tabac.

b. L'exposition professionnelle à des substances chimiques:

Les tumeurs de vessie sont maintenant reconnues comme étant des maladies professionnelles. Plusieurs substances toxiques sont associées à un risque accru de survenue d'une tumeur de vessie et constituent le deuxième facteur de risque, avec environ 10% des cas. Ce type d'exposition se produit principalement par pulvérisation industrielle: peinture, teinture, le métal et les Produits de pétrole [12, 25, 26]. Les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont les plus retrouvées.

b.1. Les amines aromatiques : composés chimiques utilisés dans la fabrication des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des matières plastiques dans l'industrie du caoutchouc et que l'on retrouve dans le tabac. L'exposition professionnelle aux amines aromatiques provoquerait 5% des cancers de vessie. Le tabac reste la principale source d'exposition [27].

b.2. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : Composés chimiques toxiques qui proviennent de la combustion incomplète de matières organiques diverses, comme les carburants ou le tabac. La contamination peut se faire au niveau de l'alimentation si des HAP s'accumulent sur les végétaux ou dans la viande et le poisson ou encore lors de la cuisson au charbon de bois. La seconde source d'exposition aux HAP est l'air ambiant, principalement par la fumée du tabac et les gaz d'échappement des véhicules. Les professions exposées aux HAP sont : les fonderies d'acier et de fonte, la métallurgie, les revêtements de route, les revêtements de tuyaux, le traitement du bois ... [27].

b.3. Les nitrosamines : Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, tannage du cuir, industrie alimentaire, construction automobile, centrales nucléaires [15], l'association entre l'utilisation de

la teinture des cheveux et le risque de cancer de vessie reste incertaine. Un risque accru a été suggéré chez les utilisateurs des teintures permanentes des cheveux ayant un phénotype d'acétylation lente NAT2. [28, 29]

Dans les milieux industriels développés, ces risques ont été réduits par des mesures de sécurité au travail de telle sorte que les travailleurs dans les produits chimiques n'ont plus d'incidence plus élevée de cancer de la vessie par rapport à la population générale [30].

2. Les facteurs infectieux :

a. La bilharziose :

L'infection chronique par les schistosomes est génératrice surtout de carcinomes épidermoïdes, mais peut également causer un carcinome urothélial à cellules transitionnelles. Son caractère pathologique a été mis en évidence en 1911 par Ferguson, qui constata la fréquence élevée des cancers vésicaux chez les égyptiens porteurs de schistosoma haematobium [27, 12].

En effet cette infection fait intervenir des phénomènes inflammatoires chroniques évoluant vers une fibrose calcifiante souvent associée à une métaplasie épidermoïde de l'épithélium, faisant ainsi le lit du cancer. Ceci est favorisé par la présence d'infections urinaires chroniques et l'exposition élevée aux nitrosamines [27].

b. Les infections urinaires chroniques :

Le risque de survenue de carcinome urothélial de la vessie est multiplié par 3 chez les patients présentant des infections urinaires chroniques ou récidivantes, en particulier chez la femme, les patients porteurs de calculs vésicaux ou de cathéters à demeure [31].

c. Les infections virales :

Le rôle de plusieurs virus : rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papillomavirus a été suggéré dans la carcinogénèse vésicale. En effet le DNA viral a été largement détecté dans les tumeurs de vessie [32].

3. Les vessies neurologiques :

Les cancers de la vessie chez les patients neurologiques ont une incidence assez proche de celle de la population générale. En revanche, les vessies neurologiques sont responsable davantage de carcinomes épidermoïdes invasifs d'emblée, nécessitant des traitements agressifs [33].

4. Les facteurs iatrogènes :

a. Les antalgiques :

La chlormaphazine et la phénacétine peuvent être incriminées dans la genèse de tumeur vésicale [34]. Le paracétamol peut en être responsable également à des doses hépato et myélotoxiques, ce qui est très supérieur aux posologies utilisées en pratique courante [35].

b. La chimiothérapie anticancéreuse :

La chimiothérapie à base de cyclophosphamide-ifosfamide, utilisé depuis plus de 40ans, serait responsable de cancer de la vessie. Le temps de latence est très variable allant de 6 à 13 ans [27]. Le risque de cancer de vessie serait de 11% à 12 ans de recul. Ses métabolites, en particulier, la moutarde de phosphoramide, induisent des altérations sur le gène suppresseur de tumeur p53. Une faible association a également été suggérée pour le thiothépa, le mephalan et la pioglitazone peuvent être incriminés aussi. [36, 12, 15]

c. La radiothérapie :

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à un risque accru. Une personne qui a reçu une radiothérapie à l'abdomen ou au bassin, ou une personne qui a survécu à une bombe atomique ou à un accident nucléaire, risque davantage d'être atteinte d'un cancer de la vessie [37]. L'intervalle d'apparition d'une tumeur de vessie peut parfois dépasser 20 ans.

5. Les facteurs nutritionnels :

Bien que l'importance de la quantité de l'apport hydrique soit incertaine, la chloration et les niveaux de trihalométhanes dans l'eau potable semblent être cancérigènes, alors que l'exposition à l'arsenic dans l'eau potable augmente le risque du cancer de la vessie [12, 15, 38].

Certaines habitudes alimentaires semblent avoir peu d'impact tel que le café et les graisses. [39]

6. Les facteurs constitutionnels :

Les prédispositions génétiques sont évoquées devant la tendance de certains malades des groupes HLA A9, B5, et BW4 à développer des cancers de la vessie en réponse à des stimuli environnementaux [40].

Les individus acétyleurs lents ont un pouvoir réduit de détoxification des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N-acétyltransférases (NAT1 et NAT2). Par conséquent, ils ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale [41, 12].

Le déficit de l'activité enzymatique de la Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1), qui détoxifie les hydrocarbures aromatiques polycycliques, est associé à un risque accru de tumeur de vessie en particulier chez les fumeurs [41, 12].

A noter que le gène p53 est un anti oncogène qui peut subir une délétion ou une mutation à l'origine d'une prolifération tumorale. De même, on peut assister à une perte d'hétérozygotie totale ou partielle du chromosome 9, notamment du bras long [40].

7. Le sexe et la race :

Selon les études épidémiologiques, l'homme est atteint 5 fois plus que la femme de tumeurs de vessie. La population blanche urbaine semble développer 2 fois plus de cancer de vessie que la population noire afro-américaine [42].

8. L'âge :

Plus de 50% des tumeurs de vessie sont diagnostiquées entre 50 et 80 ans. L'âge moyen de découverte est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. Elles sont rares avant 50 ans, et exceptionnelle chez les sujets jeunes [40].

IV. Anatomopathologie des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :

A. Histologie de la vessie :

La paroi vésicale comporte trois couches, qui sont de dedans en dehors :

- La muqueuse: composée d'un épithélium et d'un chorion.
- La musculuse.
- L'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie (Figure 13).

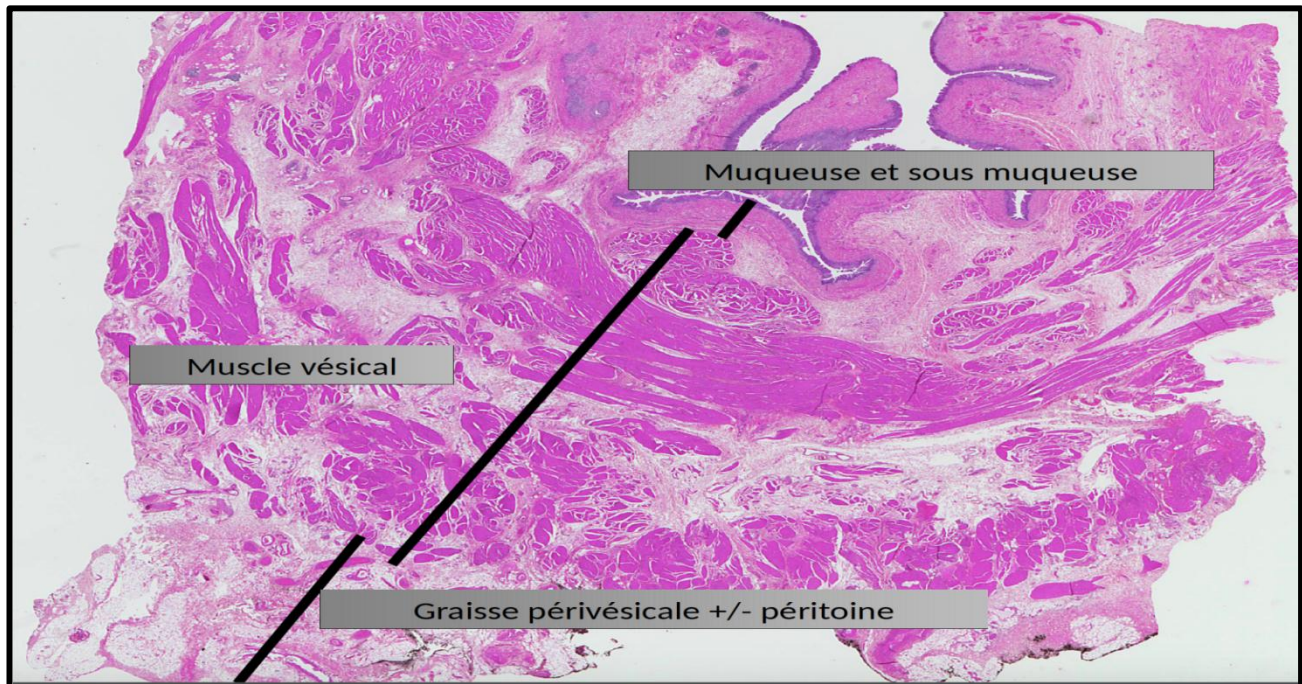


Figure 13 : Coupe histologique de la paroi vésicale [43].

1. L'urothélium :

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires est appelé urothélium. Au microscope optique, il apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. L'urothélium repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria qui sépare l'urothélium du muscle détroisorien.

On décrit 3 couches de cellules urothéliales (figure 14, 15):

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

cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycanes.

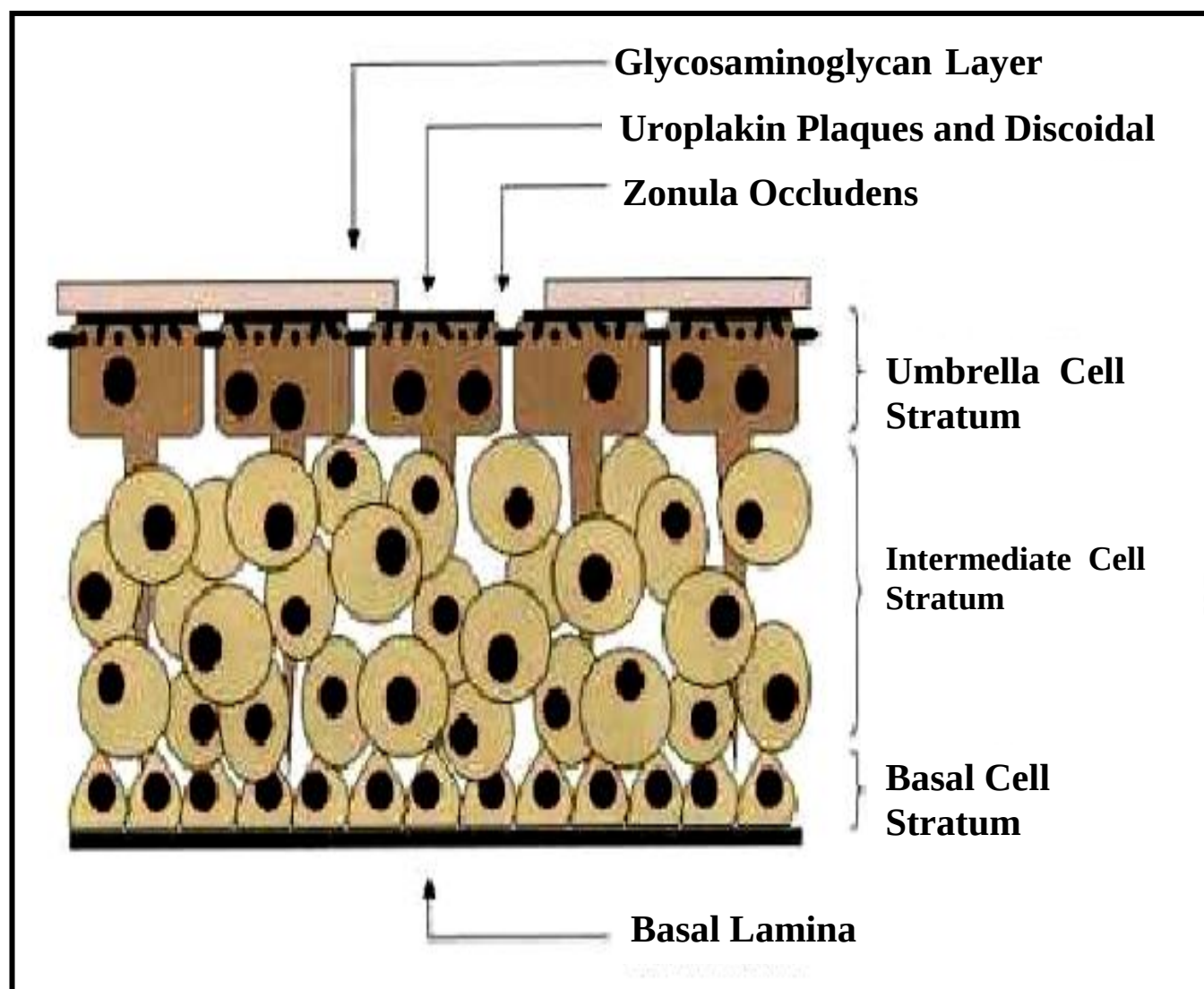


Figure 14: Représentation schématique de l'urothélium vésical [44]

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histo-chimiques (chromogranine A et synaptophysine), soulignant ainsi le rôle supposé de l'urothélium dans la physiologie sensorielle vésicale [44].

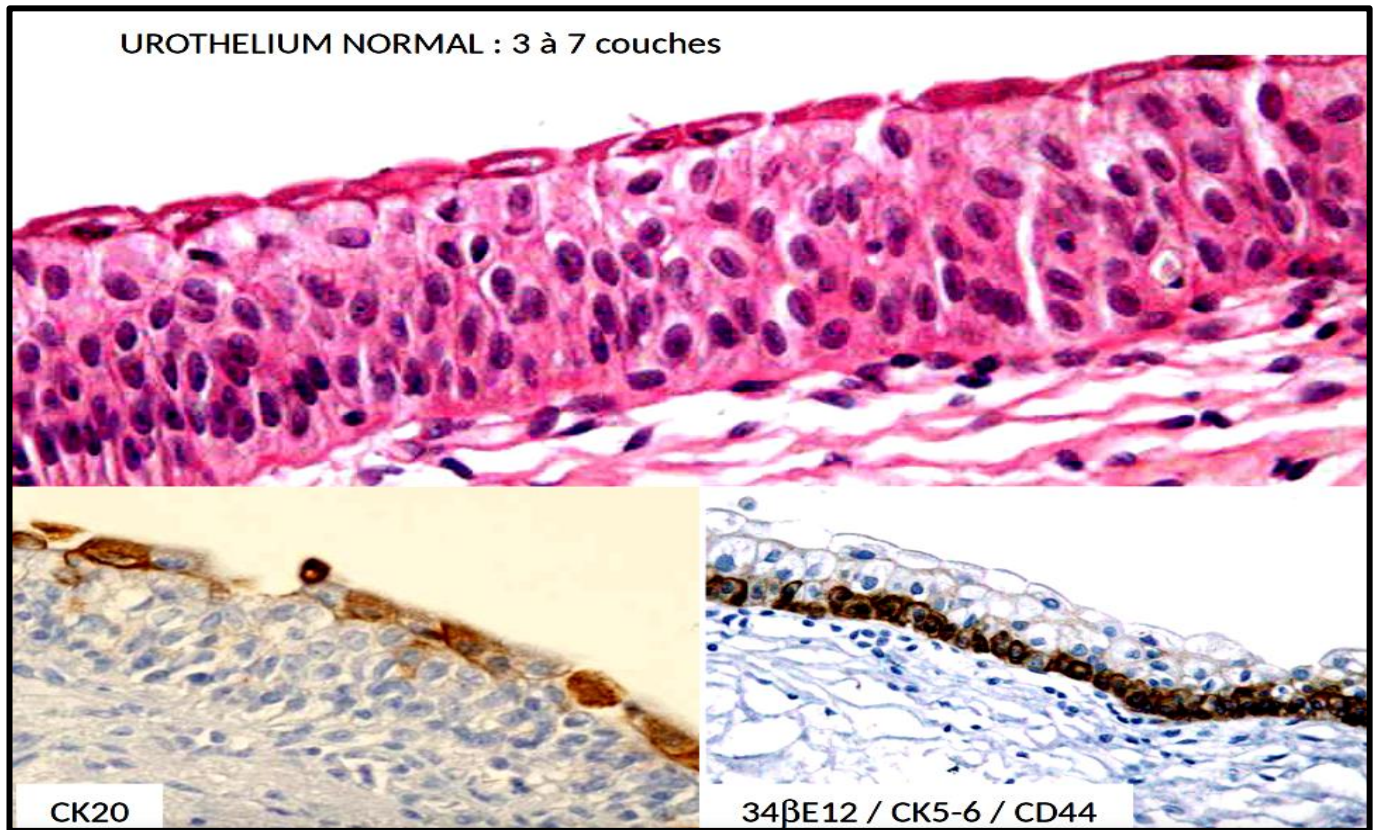


Figure 15 : coupe histologie de l'urothélium vésical [43].

2. Le chorion ou lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme [44]. (Figure 16)

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. Cette musculaire muqueuse se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus.

Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Il est parcouru de filets nerveux et de myofibroblastes [45].

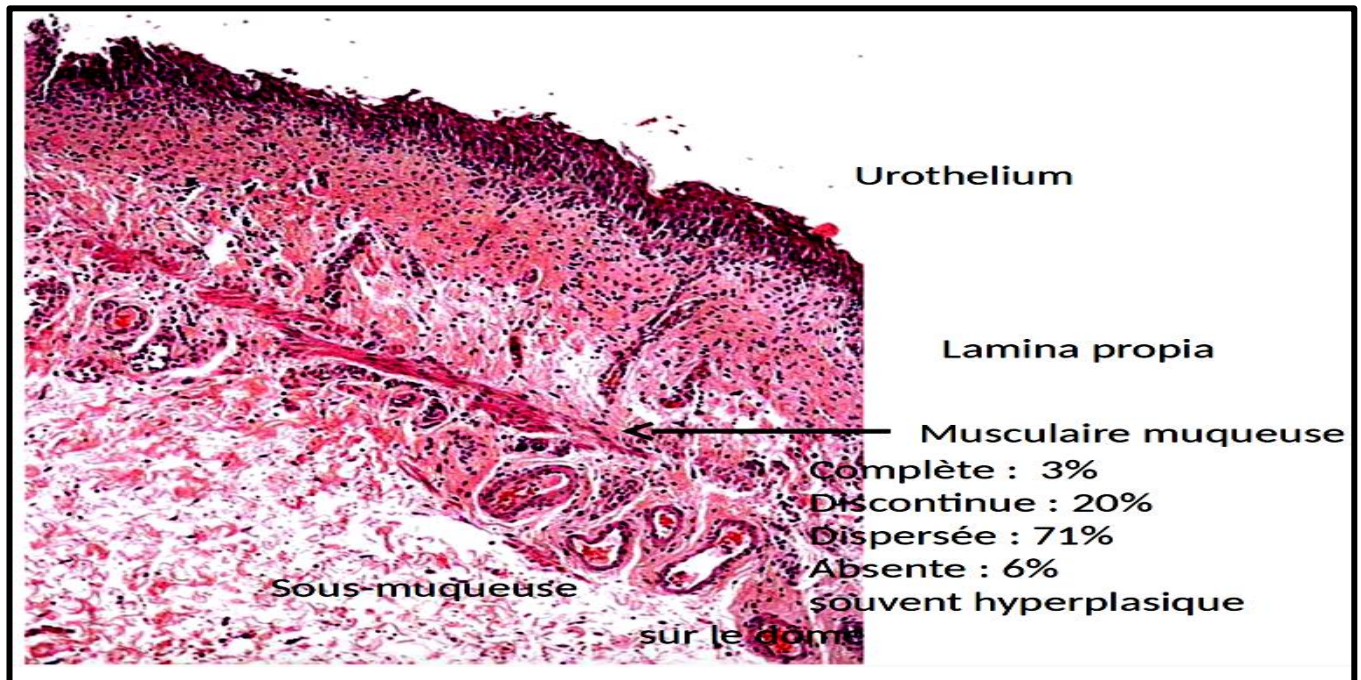


Figure 16 : coupe histologique du tissu conjonctif sous épithélial [43].

3. Le plan musculaire (détrusor) :

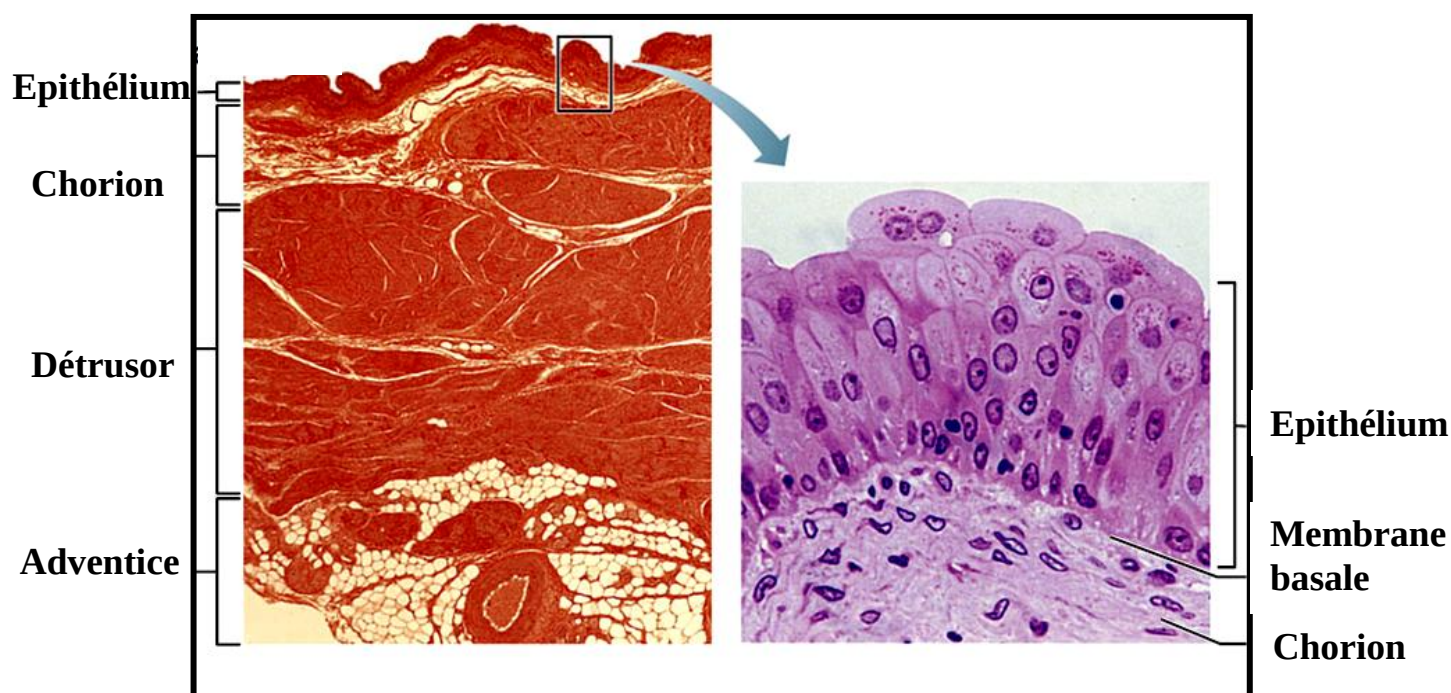
Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculeuse résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor. Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre [44].

4. L'adventice:

Elle est composée de tissu adipeux, couvrant le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale. La paroi de la vessie est richement innervée par des fibres d'origine sympathique et parasympathique, possédant des effets antagonistes [44].

Des cellules ganglionnaires adrénérergiques et cholinérergiques existent au niveau de la vessie et au niveau de la jonction urétéro-vésicale. Les fibres nerveuses

innervent les différentes couches musculaires et également la muqueuse [44].
(Figure 17)



B. Stade tumoral :

Le stade des tumeurs correspond à la description du degré d'infiltration de la paroi vésicale ou de l'extension locorégionale des tumeurs. Le stade histopathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pré-thérapeutique TNM actualisée en 2010 (Tableau 3, Figure 18).

Le principe de cette classification est simple :

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

- La lettre « N » désigne l'importance de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- La lettre « M » désigne la présence de métastases à distance.les indices numériques croissants expriment l'extension de la tumeur au niveau de chacun de ces sites

Dans le but de stratifier les patients, les catégories T, N, et M sont condensées en groupes ou stades TNM. Chaque stade doit être relativement homogène quant à la survie. Celle-ci doit être différente pour chaque stade.

Et pour chaque tumeur, 2 classifications peuvent être données :

- La classification clinique TNM qui se base sur les données préthérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.
- La classification histopathologique postopératoire pTNM qui complète la classification TNM par l'ajout du résultat d'analyse microscopique de la pièce opératoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'évaluation du pronostic et de l'évolution. Une évaluation appréciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilité d'un prélèvement représentatif de la tumeur.

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

Le prélèvement doit être suffisamment profond afin de permettre la visualisation et l'analyse du plan pariétal sous-jacent non envahi du matériel examiné. La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste permet d'éliminer un

doute qui subsisterait quant à la variabilité des interprétations subjectives des spécimens.

En cas de TVIM, la résection ne permet pas de préciser s'il s'agit d'un stade T2, T3 ou T4. Seule la pièce opératoire de cystectomie permettra une stadification définitive de la tumeur. Le pronostic est d'autant plus péjoratif que l'infiltration tumorale est profonde dans la paroi vésicale.

En effet, le risque de progression vers l'infiltration musculaire, est deux fois moins important pour les tumeurs pTa (9%) que pour les pT1 (18%). La présence d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1 conditionne également le pronostic, en cas d'atteinte le risque de progression est multiplié par 7 [46].

Tableau 3: Classification TNM 2010 des tumeurs de vessie [11].

<u>T : Tumeur primitive</u>
Tx Tumeur primitive non évaluable
T0 Tumeur primitive non retrouvée
Ta Carcinome papillaire non invasif
Tis Carcinome in situ « plan »
T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
T2 Tumeur envahissant la musculature
T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
T3a Envahissement microscopique
T3b Envahissement extra-vésical macroscopique
T4 Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
T4a Prostate, vagin ou utérus
T4b Paroi pelvienne ou abdominale
<u>N : Ganglions lymphatiques régionaux</u>
Nx Ganglions non évaluables
N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm
<u>M : Métastases à distance</u>
Mx Métastases non évaluable
M0 Absence de métastase à distance
M1 Métastase (s) à distance

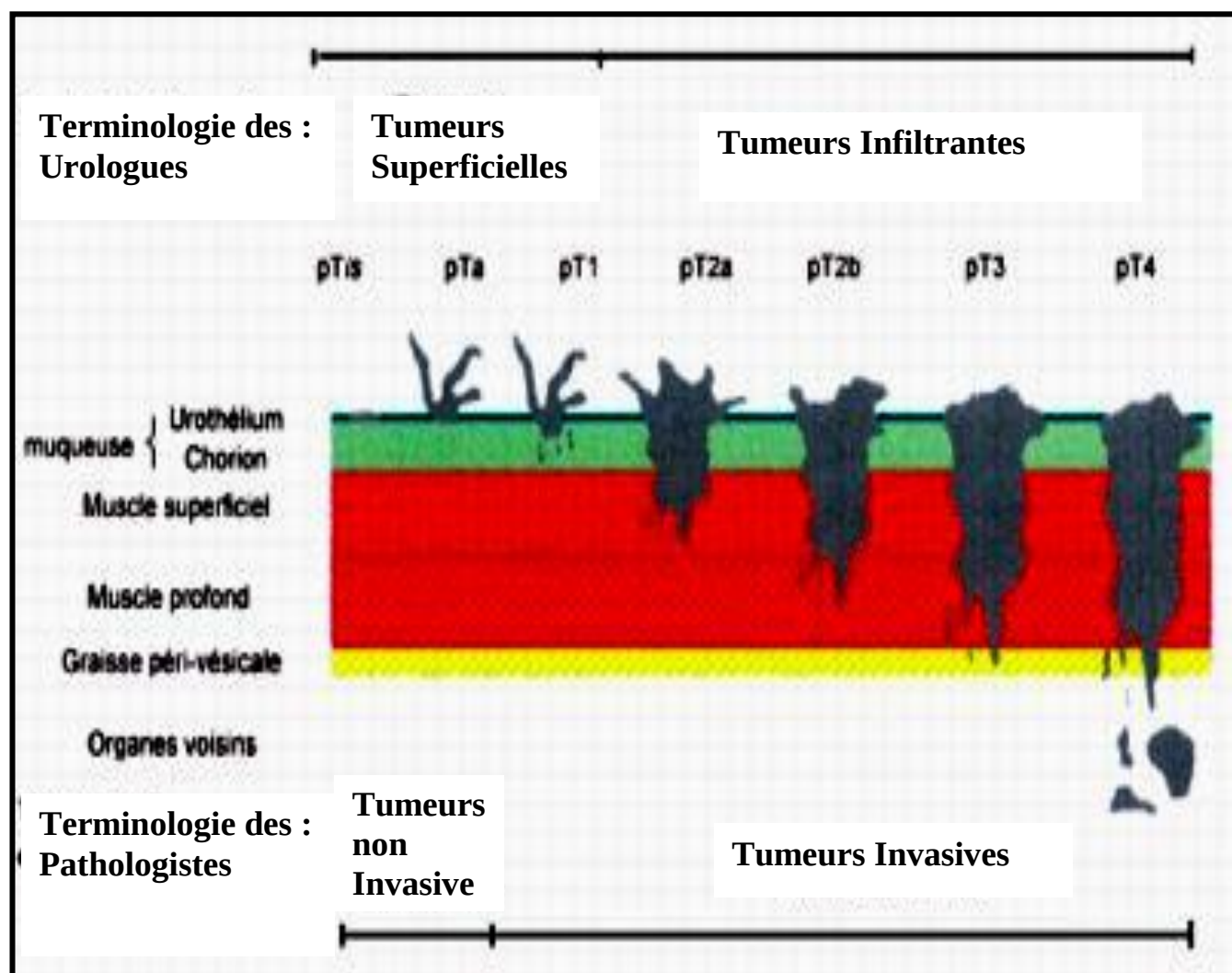


Figure 18 : Représentation schématique des stades pT selon la classification pTNM (UICC 2010) [46].

C. grade cytologique :

Le grade cytologique représente le degré de différenciation de la tumeur. Il est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale [45].

Le grade a été défini en 1973 par la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) à l'initiative de MOSTOFI qui distingue les papillomes des carcinomes

urothéliaux qui sont classés en trois grades G1(bien différencié), G2 (moyennement différencié), G3 (peu différencié) [47].

Récemment, le consensus de 1998 regroupant l'OMS et la société internationale de pathologie (ISUP) a introduit la notion de tumeurs à faible potentiel de malignité (LMP-T) qui représente une certaine population des G1, les autres tumeurs étaient séparées en bas grade et en grade élevé [48].

En 1999, la classification OMS a ajouté une classe supplémentaire dans l'échelle de grading, avec une répartition des tumeurs papillaires en 5 catégories, en maintenant la classe des LMP et en répartissant les carcinomes en 3 grades. (Figure 19)

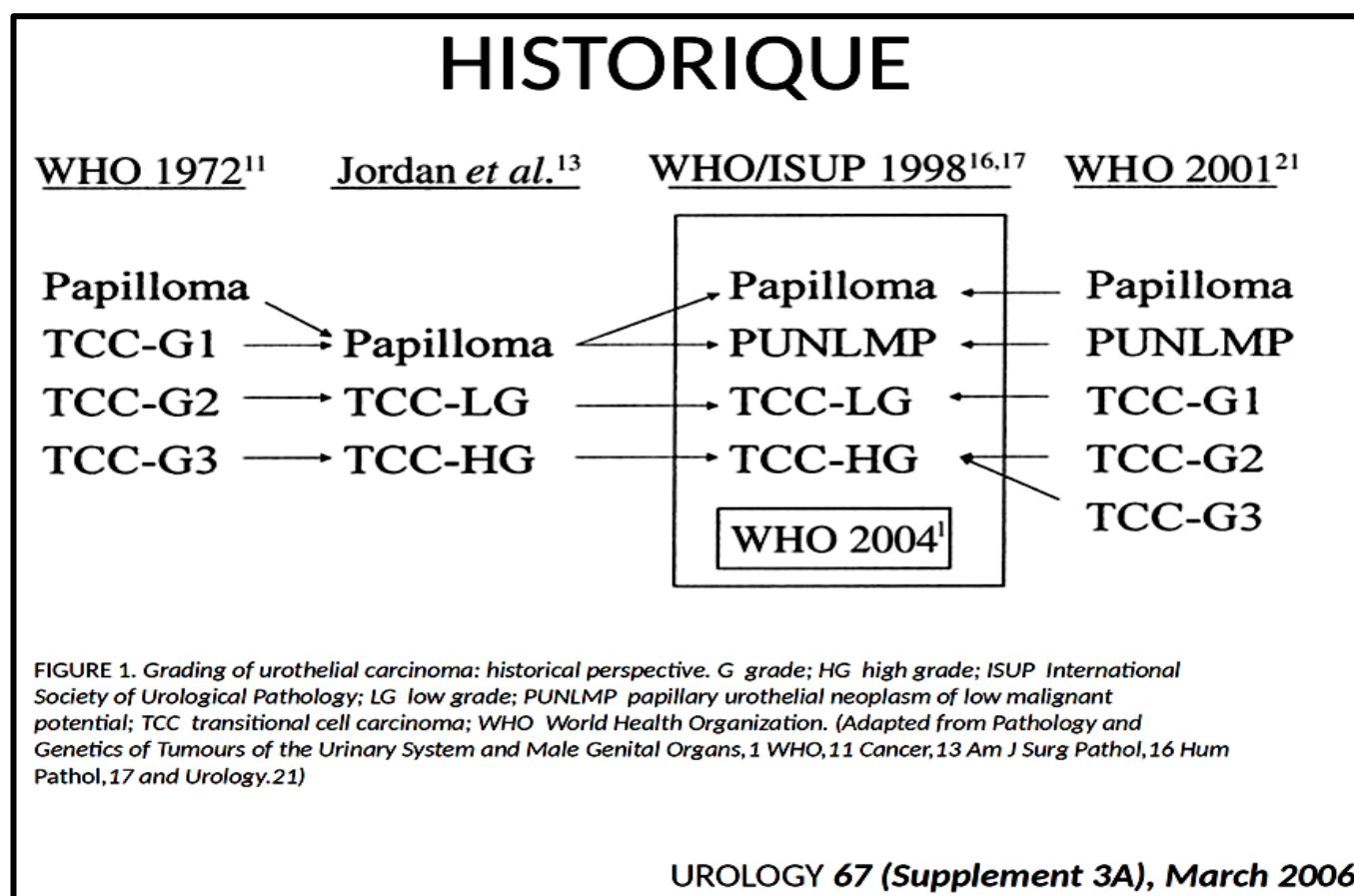


Figure 19 : Historique des classifications du grade cytologique [43].

En 2004, la classification OMS a repris largement la classification OMS/ISUP 1998 [49] et emploie des critères cytologiques et architecturaux spécifiques permettant de différencier entre les lésions urothéliales papillaires de faible potentiel de malignité, le carcinome urothélial de bas grade et haut grade. Elle a permis également de redéfinir plus précisément les critères histologiques des lésions planes.

Cette classification individualise 5 types de tumeurs papillaires : papillome, papillome inversé, tumeur de faible potentiel de malignité, carcinome de bas et haut grade. Les TVNIM sont divisées en bas et haut grades dans la nouvelle classification.

Selon les recommandations de l'EAU 2016 les deux classifications (OMS 1973 et OMS 2004) doivent être utilisées jusqu'à ce que cette nouvelle classification soit validée par d'autres essais cliniques.

Le problème de cette nouvelle classification est l'absence de consensus dans la conversion entre OMS 1973 et OMS 2004, chaque pathologiste en fonction de son interprétation de la classification OMS 1973 doit adapter sa réponse à la nouvelle classification OMS 2004 (Tableau 4, figure 20). [50, 51, 52].

Tableau 4: Grade cytologique selon les classifications WHO 1973 et 2004 [53].

WHO 1973
Papillome Urothélial
Grade G1 : Bien différencié
Grade G2 : Moyennement différencié
Grade G3 : peu différencié
WHO 2004
Papillome Urothélial (lésion bénigne)
Tumeur Urothélial Papillaire de Faible Potentiel de Malignité (LMP)
Carcinome Urothélial Papillaire de Bas Grade
Carcinome Urothélial papillaire de Haut Grade

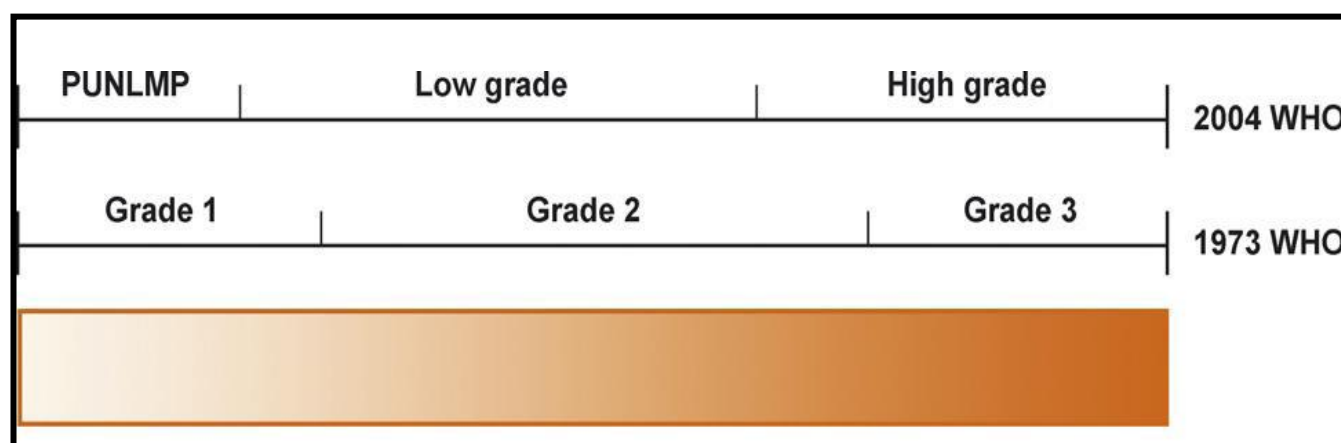


Figure 20 : Classification OMS 1973 et 2004 [53].

a. Le papillome inversé :

Il représente 1% des tumeurs vésicales et c'est la seule tumeur urothélial dont on est assuré à la fois du caractère constamment bénin et non récidivant.

A l'endoscopie, il se présente comme une tumeur unique, saillante, pédiculée < 3cm et polypoïde, à surface lisse, sans végétation papillaire et son siège préférentiel est la région cervicotrigonale.

Microscopiquement, c'est une lésion endophytique, pseudo-infiltrative tapissée d'un urotélium, qui par un mécanisme d'invagination donne naissance à des cordons de cellules tumorales qui se développent dans le chorion muqueux. Il n'y a jamais d'extension dans le plan musculaire. Les cellules urothéliales présentent une organisation relativement régulière et il n'y a ni atypie cellulaires ni mitose (Figure 21) [52, 43].

b. Papillome Bénin : Papillome de Mostofi.

Le terme de papillome, répond à une définition précise, impliquant cinq critères diagnostics.

Il s'agit d'une lésion solitaire, de moins de 2cm, présentant des végétations fines, et le revêtement épithélial qui tapisse ces végétations ne se distingue en rien d'un urothélium normal : il est sans anomalies cyto-architecturales et ne comporte pas plus de 6 à 7 assises de cellules, la couche de cellules ombrelles reste conservée. Ainsi défini, le papillome est rare représentant moins de 2% des tumeurs papillaires.

Malgré son apparence parfaitement bénigne, la plupart des pathologistes reconnaissent que le papillome n'est pas exempt de tout risque de récurrence (Figure 22) [52, 43].

c. Tumeur urothéliale papillaire de bas potentiel de malignité (LMP-T): (OMS 2004)

Tumeur urothéliale papillaire qui ressemble au papillome urothélial exophytique, mais qui montre une augmentation anormale de la prolifération cellulaire entraînant un épaississement de l'urothélium.

Se localise souvent au niveau du mur postérieur et latéral de la vessie, ainsi qu'au niveau des orifices urétraux, la cytologie urinaire est négative dans la plupart des cas, et la cystoscopie révèle en générale des tumeurs régulières de 1 à 2 cm de diamètre, le traitement de choix est la RTUV.

Les papilles des LMP-T sont discrètes, minces, bordées par plusieurs couches urothéliales sans atypie cytologique.

La densité cellulaire semble être augmentée par rapport à la normale, sans anomalies architecturales (polarité conservée), il ya une impression d'ordre prédominant.

Les noyaux sont légèrement agrandis comparé à la normale, la couche basale à un aspect palissadique, les mitoses sont rares à localisation basale, l'aspect diploïde est prédominant dans ce type de lésions.

Le pronostic est excellent, la récurrence est possible, mais moins fréquente par rapport au carcinome papillaire non invasif. Rarement associée à d'autres tumeurs de haut grade et/ou stade (Figure23) [54, 43].

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

Ce groupe correspond aux carcinomes G1 avec atypies et les G2 de bas grade. Il s'agit d'une tumeur papillaire de la paroi urothéliale d'apparence organisée, avec des variations architecturales et cytologiques modérée, facilement reconnaissable. La

localisation et les signes cliniques sont similaires au LMP-T. Dans 78% des cas la tumeur est unique, et dans 22% des cas, elle est multiple [50].

Les tumeurs sont caractérisées par la présence de papilles larges, irrégulières et fusionnées d'apparences organisées avec des variations architecturales et cytologiques facilement reconnaissables contrairement au LMP-T.

Les variations architecturales sont marquées par un trouble modéré de la polarité avec un pléomorphisme cytologique : Les nucléoles sont uniformément élargis, parfois visibles avec de légères différences dans la forme, les contours et la distribution de la chromatine qui peut être densifiée ou irrégulière. Les Noyaux peuvent êtres plus gros ou de taille variable. Les mitoses sont rares et peuvent se produire à tous les niveaux mais sont plus fréquentes au niveau moyen et basal avec présence des cellules superficielles [43].

Les tumeurs qui présentent des zones focales de haut grade doivent être classées comme tumeur de haut grade [43].

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

Le taux de progression est faible de 5% des cas. En revanche, la récurrence est fréquente (48 à 71%) (Figure 24) [55].

e. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade :(OMS 2004)

Il s'agit d'une tumeur de la paroi urothéliale papillaire montrant une désorganisation architecturale profonde, et des atypies cytologiques sévères. L'aspect endoscopique peut montrer des lésions sessiles papillaires ou nodulaires, uniques ou multiples.

La tumeur peut être exophytique et/ou endophytique avec des variations marquées dans la polarité nucléaire, la taille, la forme et l'aspect de la chromatine. Les nucléoles sont proéminents. Les mitoses sont atypiques, étalées sur toute la hauteur. L'épaisseur de l'urothélium peut varier considérablement souvent avec incohésion cellulaire.

La détection de la Cytokératine 20, p53 et p63 est plus fréquente que dans les tumeurs de bas grade. Les tumeurs sont souvent aneuploïdes. La tumeur est caractérisée par une architecture papillaire dans laquelle les papilles sont fréquemment fusionnées et ramifiées. Et souvent associée à des lésions planes de CIS (figure 25) [56, 43].

Figure 21: Papillome inversé, réseau de cordons épithéliaux anastomosé répartis dans le chorion [43].

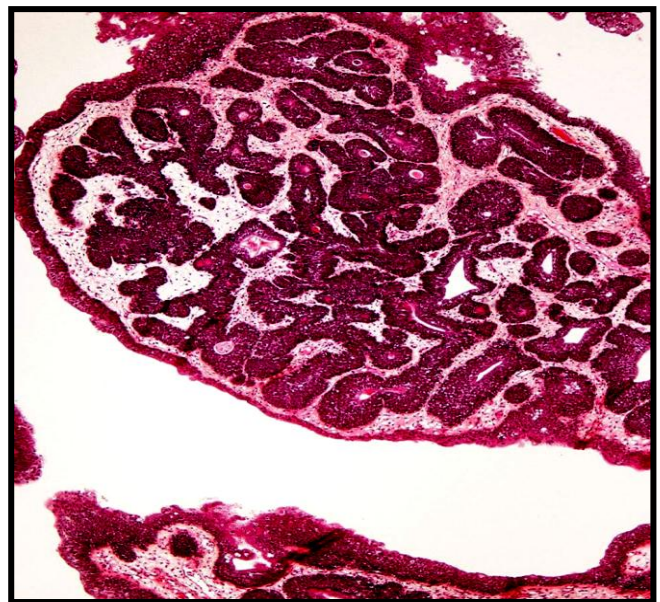


Figure 22: Papillome urothélial formé de végétations fines, régulières et dont les axes conjonctifs sont grêles. Le revêtement des végétations reproduit un urothélium normal avec 7 assises cellulaires et une couche de cellules superficielles bien visible. [43]

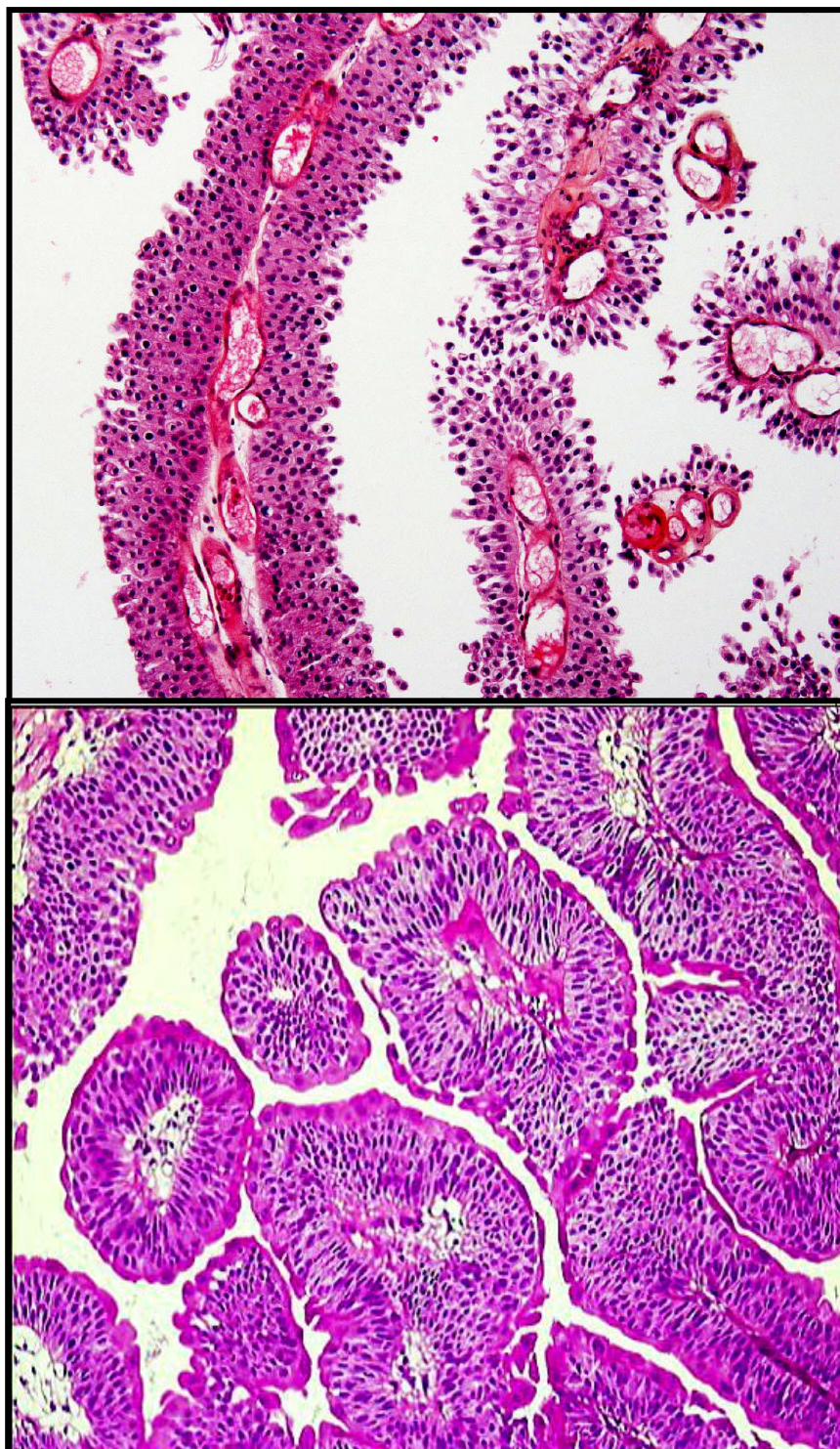


Figure 23 : Tumeur urothéliale papillaire non invasive de bas potentiel de malignité. Revêtement plus épais que dans le papillome, mais sans anomalie cyto-architecturale ni mitose [43].

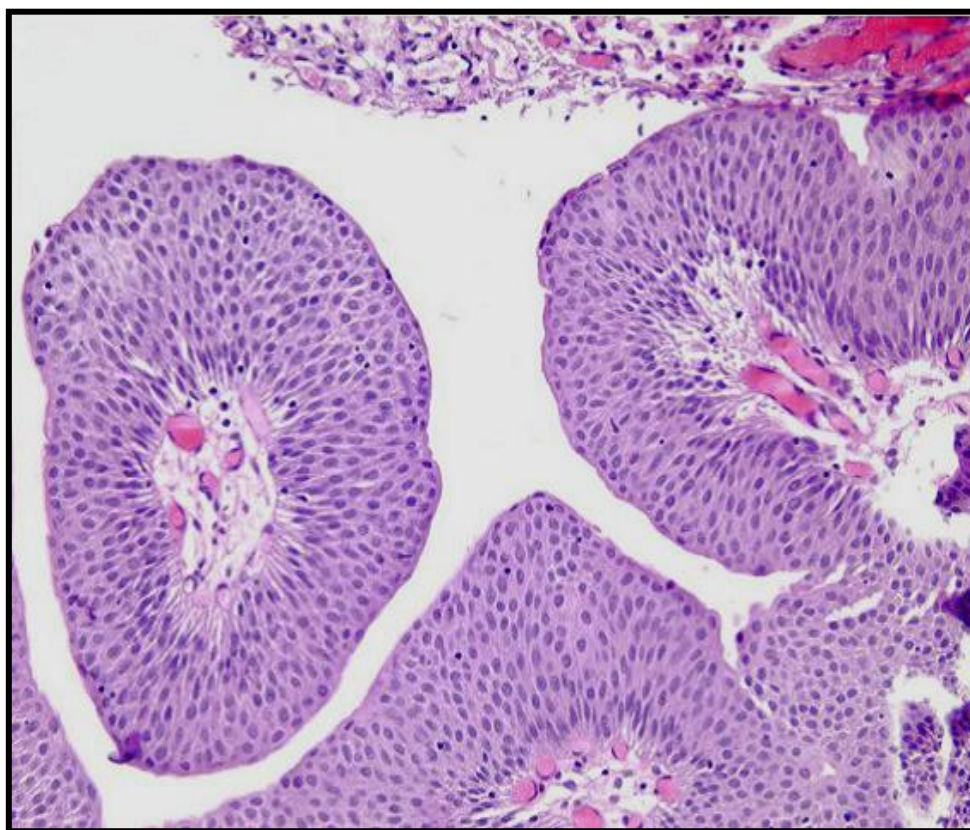


Figure 24 : carcinome urothélial de bas grade, discrète désorganisation architecturale, quelques noyaux volumineux et présence de mitoses [43].

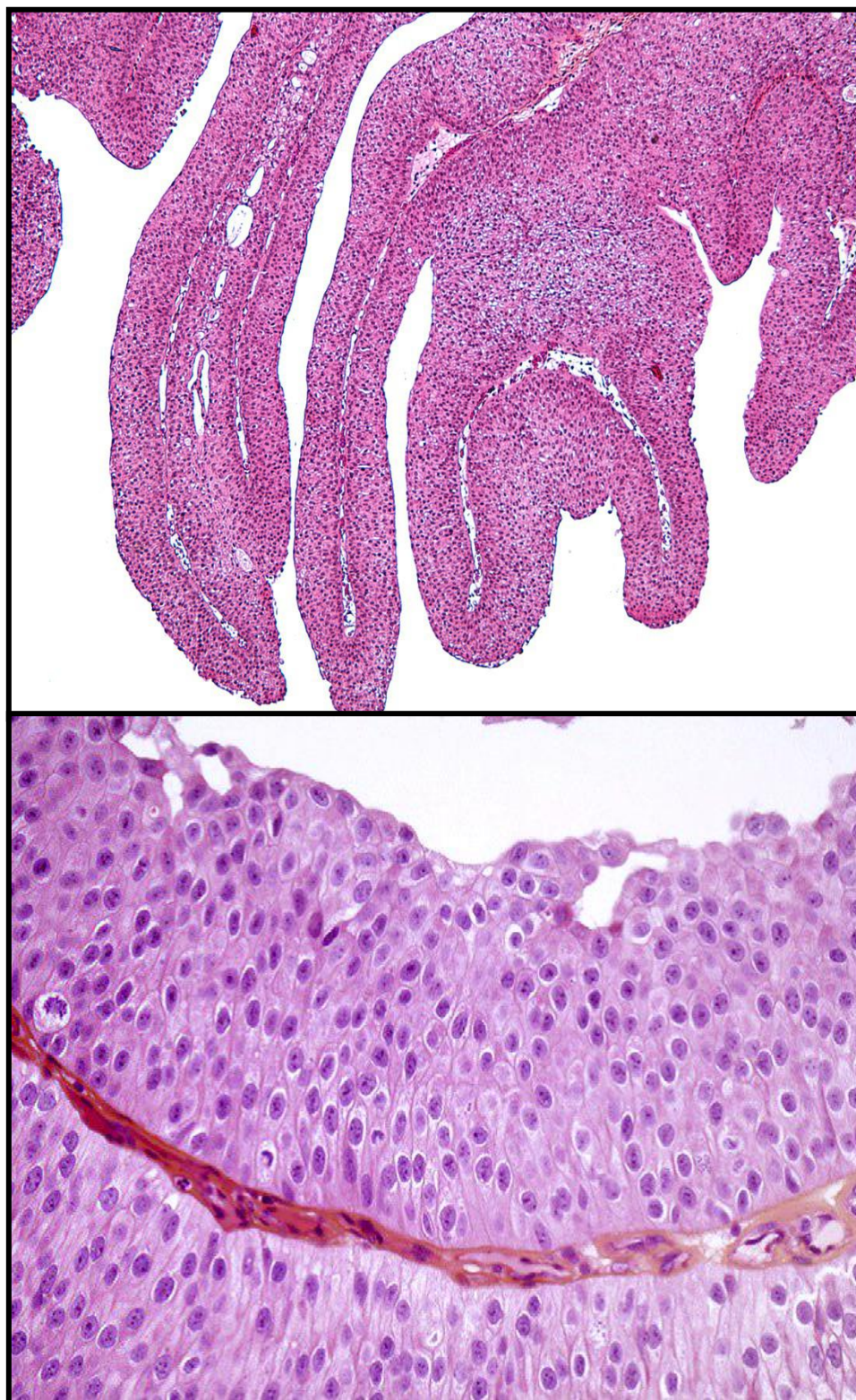
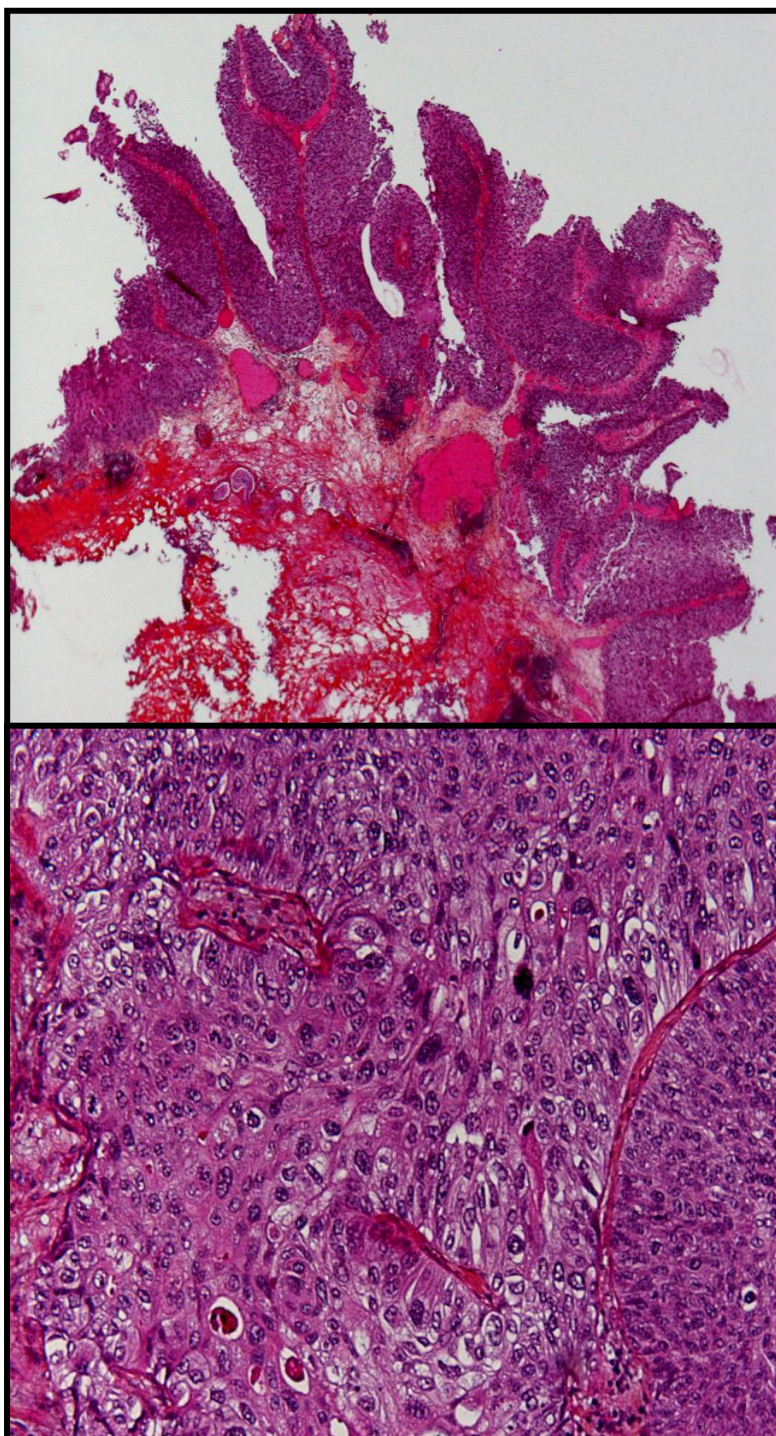


Figure 25 : carcinome urothélial de haut grade, désorganisation architecturale profonde, noyaux volumineux, hyperchromatiques et nucléolés [43].



D. Carcinome in situ (CIS):

Le carcinome in situ est une lésion plane correspondant à un carcinome urothélial non infiltrant de haut grade. Lésion précurseur des tumeurs infiltrantes, Très hétérogène sur le plan morphologique dont le diagnostic repose sur un faisceau de critères architecturaux et cytologiques :

Critères cytologiques : chromatine irrégulière, noyaux arrondis, macronucléoles.

Critères Architecturaux : perte de la polarité, chevauchement des noyaux, épaisseur irrégulière

C'est une lésion souvent multifocale pouvant siéger au niveau de la vessie mais également au niveau du haut appareil urinaire, les canaux prostatiques ou l'urètre prostatique.

En l'absence de biopsie, cette lésion peut être négligée à la cystoscopie ou considérée comme une lésion inflammatoire, cependant elle est facilement mise en évidence grâce aux examens endoscopiques avec utilisation d'ester de l'acide aminolévulinique ou cystoscopie de fluorescence en lumière bleue [53, 43].

Le carcinome in situ possède 3 formes cliniques :

- Primaire : lorsque le CIS est isolé, sans tumeur papillaire concomitantes ou précédente, ni lésion de CIS précédente.
- Secondaire : le CIS est détecté durant le suivi d'un patient porteur d'une tumeur autre que le CIS.
- Concomitant : si le CIS est associé à une autre tumeur urothéliale au niveau de la vessie (facteur de mauvais pronostic) [53].

La classification histologique des lésions planes selon WHO 2004 :

- Prolifération urothéliale de malignité incertaine (lésion plane sans atypies, ou aspects papillaires).
- Atypie réactionnelle (lésion plane avec atypies).
- Atypie de signification inconnue.
- Dysplasie urothéliale.
- CIS urothélial (toujours de haut grade) [53].

E. Variabilité de la décision du stade tumoral et du grade cytologique entre les anatomopathologistes :

Il y a une variabilité et désaccord significatifs entre les anatomopathologistes concernant le diagnostic des TVNIM, puisque l'entente est obtenue uniquement dans 70 à 78% des cas. Cette variabilité est observée également dans la classification des tumeurs en stade T1 versus Ta, et le grade tumoral selon les 2 classifications WHO 1973 et 2004. Et en général le taux de conformité à propos de la stadification des TVNIM et leur répartition en grade cytologique est de 50 à 60%.

Néanmoins, les comparaisons publiées n'ont pas clairement démontré que la reproductibilité de la classification WHO 2004 est supérieure à celle de la classification WHO1973 [53].

F. Sommaire relatif aux Classifications :

- La profondeur d'invasion de la paroi vésicale (stadification) est classée selon la classification TNM.
- Les tumeurs papillaires confinées à la muqueuse et celles envahissant la lamina propria sont classées respectivement en stade Ta et T1, les tumeurs planes de haut grade limitées à la muqueuse sont classées en CIS.

- Les tumeurs T1 et CIS possèdent un haut potentiel de malignité, le terme TVNIM devient donc une description suboptimale.
- Pour la classification histologique des TVNIM, les 2 systèmes WHO 1973 et 2004 doivent être utilisés [53].

Recommandations de l'EAU 2016 à propos de la classification des tumeurs de vessie :

- Pour classer le degré d'invasion tumorale de la paroi (stade), il faut utiliser la classification TNM 2009.
- Pour la classification histologique, il faut utiliser les 2 classifications WHO 1973 et WHO 2004/2016.
- Ne plus jamais utiliser le terme de tumeur superficielle de la vessie.
- à chaque fois que le terme de TVNIM est utilisé pour désigner un cas, il faut mentionner le stade et le grade tumoral [53].

V. Diagnostic et classifications pronostiques:

A. Diagnostic :

1. Diagnostic clinique :

a. Les circonstances de découverte des TVNIM :

La tumeur vésicale peut être recherchée dans quatre circonstances [57, 58]:

- Dépistage de masse parmi une population non sélectionnée,
- Dépistage individuel chez les patients à risque,
- Symptômes évoquant une tumeur de vessie,
- Surveillance d'une tumeur vésicale déjà connue.

b. L'interrogatoire recherche :

- Les facteurs de risque : le sexe, l'âge, le tabagisme, profession à risque, notion d'infection urinaire à répétition, la bilharziose,...
- Préciser le mode d'installation : début progressif, évolution souvent insidieuse.
- Les signes cliniques : A son début, le cancer de la vessie peut être silencieux et ne s'accompagne d'aucun signe ou symptôme identifiable. Cependant, certains signes peuvent être présents :
- **L'hématurie:** L'hématurie est le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur de vessie. Elle est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale.

Elle peut être microscopique ou macroscopique est classiquement terminale indolore ou à renforcement terminal. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire. Toute hématurie doit cependant faire suspecter une tumeur vésicale qu'elle soit à caractère spontané, intermittent ou permanent. Tout en sachant que la présence d'une hématurie sous traitement anticoagulant a la même valeur.

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

En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de ces symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie doit faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical.

c. Examen clinique :

Il doit être systématique et comporte :

- L'examen général en particulier l'état hémodynamique et l'examen des conjonctives à la recherche d'un syndrome anémique.
- Pour les stades précoces, l'examen clinique est habituellement normal.
- L'examen urogénital permet à la palpation la recherche d'un globe vésical, d'un gros rein.
- Les touchers pelviens (rectal chez l'homme, rectal et vaginal chez la femme) permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM [11].

2. Diagnostic paraclinique :

a. Imagerie :

a.1. L'échographie sus pubienne :

L'échographie par voie sus- pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > 5 mm, elle ne présente qu'une valeur d'orientation et ne permet que de suspecter très fortement l'existence d'une tumeur devant la présence d'une masse intraluminaire vésicale ainsi que la caractérisation d'une masse rénale, et l'étude du haut appareil urinaire à la recherche d'hydronéphrose.

Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute [11].

A noter que le CIS ne peut être mis en évidence par aucun moyen d'imagerie (échographie vésicale, uro-TDM, ou UIV) [53].

a.2. Examen tomodensitométrique et urographie intra veineuse (UIV):

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

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

La nécessité de réaliser l'uro-TDM ou l'UIV comme référence dès qu'une tumeur de vessie est détectée reste discutable, car l'obtention de constatations significatives est faible [59, 60].

L'incidence des tumeurs du haut appareil urinaire est faible (1,8%), cependant elle augmente à 7,5% lorsque la tumeur est localisée au niveau trigonal [61].

Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multiples de haut risque [62, 53].

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

b. Biologie :

b.1. La cytologie urinaire :

Le couple cytologie urinaire-cystoscopie constitue le standard pour la détection et le suivi post-thérapeutique des TVNIM, notamment de haut grade. La cytologie urinaire consiste à l'observation microscopique du sédiment urinaire pour rechercher des cellules tumorales, même en l'absence de tumeur cystoscopiquement

décelables, Cet examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite.

La cytologie possède une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade (avec une sensibilité de plus de 90 % dans la détection du CIS, mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade [63].

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices [64].

b.2. Les tests diagnostiques de biologie moléculaire :

Lié à la faible sensibilité de la cytologie urinaire, de nombreux tests diagnostiques de biologie moléculaire ont été développés [65, 66, 67]. Néanmoins aucun de ces marqueurs moléculaires n'a été adopté pour le diagnostic ou le suivi dans la pratique courante ou les recommandations cliniques.

Certains de ces marqueurs qui ont été évalués par plusieurs centres ou laboratoires à l'aide d'un nombre suffisant de patients, sont répertoriés dans le tableau 5.

Les conclusions suivantes peuvent être dégagées en ce qui concerne les tests existants :

- La sensibilité est généralement plus élevée au détriment d'une faible spécificité, en comparaison à la cytologie urinaire [65, 68, 69].
- Plusieurs tests moléculaires sont influencés par certaines affections bénignes ou l'utilisation du BCG [65, 66, 67].
- La sensibilité et la spécificité du marqueur moléculaire exigées dépend du contexte clinique du patient (dépistage, épisode primaire ou suivi : faible, moyen, haut risque) [68, 70].

- La sélection des patients explique le large éventail de performance des marqueurs présentés dans le tableau 5.
- Contrairement aux autres tests moléculaires, les faux positifs des tests FISH et Microsatellite peuvent être attribués aux formes occultes. Mais ces marqueurs permettent d'identifier les patients susceptibles de présenter une récurrence précoce [71, 72] et probablement une progression [71, 72].

Tableau 5 : Résumé des principaux marqueurs moléculaires [53].

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

c. Implications de la cytologie urinaire et des marqueurs moléculaires :

Les objectifs suivants de la cytologie urinaire et les tests moléculaires doivent être considérés :

c.1. Dépistage de la population à risque :

Dans la littérature, l'utilisation des marqueurs (haematuria dipstick, NMP22 ou UroVysion) dans le dépistage du cancer de la vessie chez la population à haut risque a été rapporté [73, 74]. La faible incidence du cancer de la vessie dans la population générale et le court délai de mise en œuvre des dépistages entravent la faisabilité ainsi que la balance cout-efficacité [70, 72, 73, 74]. La pratique systématique du dépistage n'est pas recommandée.

c.2. Exploration chez les patients présentant une hématurie ou autres symptôme évocateur du cancer de la vessie (Diagnostic initial) :

Il est connu qu'aucun examen ne peut remplacer la cystoscopie en matière de diagnostic. Toutefois la cytologie urinaire ou les marqueurs moléculaires peuvent être utilisés comme exploration adjuvante à la cystoscopie permettant la détection des tumeurs non visualisées à la cystoscopie classique notamment le CIS, dans ce cadre la sensibilité pour les tumeurs de haut grade est particulièrement importante. Pour le diagnostic initial, la cytologie urinaire est hautement spécifique contrairement aux marqueurs urinaires qui ne sont pas recommandés pour le diagnostic [53].

d. L'endoscopie vésicale (cystoscopie):

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie (souple ou rigide) sous anesthésie locale. Il est conseillé de réaliser auparavant un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) qui doit être stérile. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % [75].

Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection

endoscopique demeure optionnelle (figure 26). La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie (en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux), l'aspect de la tumeur (papillaire ou solide) et de la muqueuse vésicale (pétéchies évocatrices de carcinome in situ). Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma (Figure 27) [11].

La flexibilité et le faible calibre du fibroscope souple permettent sous anesthésie locale d'explorer toutes les parois de la vessie (taux de détection qui avoisine les 100%) avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient. Chez la femme, le cystoscope rigide est encore utilisé en raison de la conformation de son urètre qui permet l'introduction de l'appareil sans douleur. Le diagnostic de CIS se base sur la combinaison cystoscopie, cytologie urinaire et l'étude anatomopathologique des biopsies vésicales [53].

d.1.Diagnostic photodynamique (cystoscopie à fluorescence):

Le diagnostic photodynamique (PDD) consiste à l'utilisation de la lumière bleue après instillation endovésicale de l'acide 5-aminolévulinique (ALA) ou l'acide hexaminolévulinique (HAL). Le produit de métabolisme de ces deux substances est photoactif, Il émet de la fluorescence rouge après une excitation par la lumière bleue. (Figure 28,29)

A travers la littérature, il a été confirmé que la biopsie ou la résection guidée par la fluorescence possède une meilleure sensibilité dans la détection des tumeurs malignes et particulièrement, du CIS par rapport aux techniques conventionnelles [76,77]. Dans ce cadre une revue systématique et méta-analyse publiée en 2011 a montré la sensibilité élevée du PDD contre l'endoscopie en lumière blanche [77]. En contrepartie, la spécificité de cette technique est moindre comparée à la cystoscopie en lumière blanche seule (63% vs 81%) [77]. Les faux positifs de cette technique

peuvent être observés en cas d'inflammation, RTUV récente et durant les 3 premiers mois suivants une BCG thérapie [78,79].

Une série prospective randomisée publiée en 2014 a conclut que le taux de détection par cystoscopie en fluorescence à l'ALA n'était pas élevée chez les patients ayant une cytologie urinaire positive avant la RTUV [80].

Plusieurs études étaient faites sur le bénéfice de cette technique sur la récurrence, qui a été confirmé par une étude prospective randomisée et multicentrique, ainsi qu'une méta-analyse regroupant des séries contrôlées. En 2013 une méta-analyse a rapporté une augmentation du taux de détection des lésions tumorales chez tous les groupes de risque, et une réduction de $< 10\%$ des taux de récurrence à 12 mois dans le bras cystoscopie à HAL. Cependant les résultats étaient controversés dans des séries prospectives randomisées évaluant l'impact de la RTUV guidée par la cystoscopie en fluorescence sur la récurrence [77,81, 82]. Avec une efficacité non confirmée sur le taux de récurrence chez les patients traités par RTUV+IPOP (instillation post opératoire précoce) ou chimiothérapie dans deux séries prospectives, randomisées [83, 84].

Selon l'AFU cette technique est indiquée en cas : Lésions vésicales multifocales, Diamètre tumoral > 3 cm, Récurrence tumorale précoce, Cytologie de haut grade, Surveillance de lésions à haut risque (T1G3 et CIS) [85].

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

d.2. La cystoscopie en imagerie à bande étroite :

La cystoscopie en imagerie à bande étroite (narrow-band imaging : NBI) repose sur le principe de pénétration tissulaire de la lumière qui augmente avec sa longueur d'onde. La muqueuse vésicale est illuminée avec de la lumière composée

d'une bande étroite de longueur d'onde, du bleu (415 nm) au vert (540 nm). Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en superficie et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus puisque les tumeurs sont plus vascularisées que la muqueuse normale. Cette technique, grâce au contraste qu'elle produit entre la surface de la muqueuse et les structures vasculaires, permet d'améliorer la détection de la tumeur (figure 30).

La cystoscopie en imagerie à bande étroite en cas de TVNIM donnerait la possibilité d'une plus grande précision diagnostique que la cystoscopie classique. Elle a montré également une détection significativement supérieure de CIS, des tumeurs Ta et des lésions tumorales en général [87, 88].

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

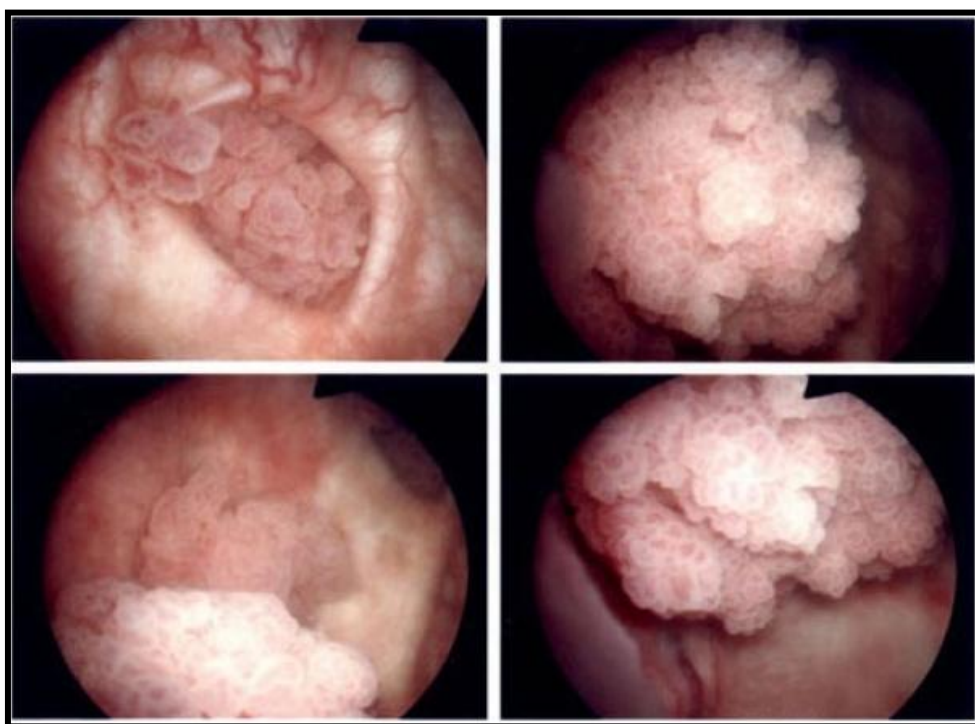


Figure 26: Image cystoscopique d'une tumeur papillaire

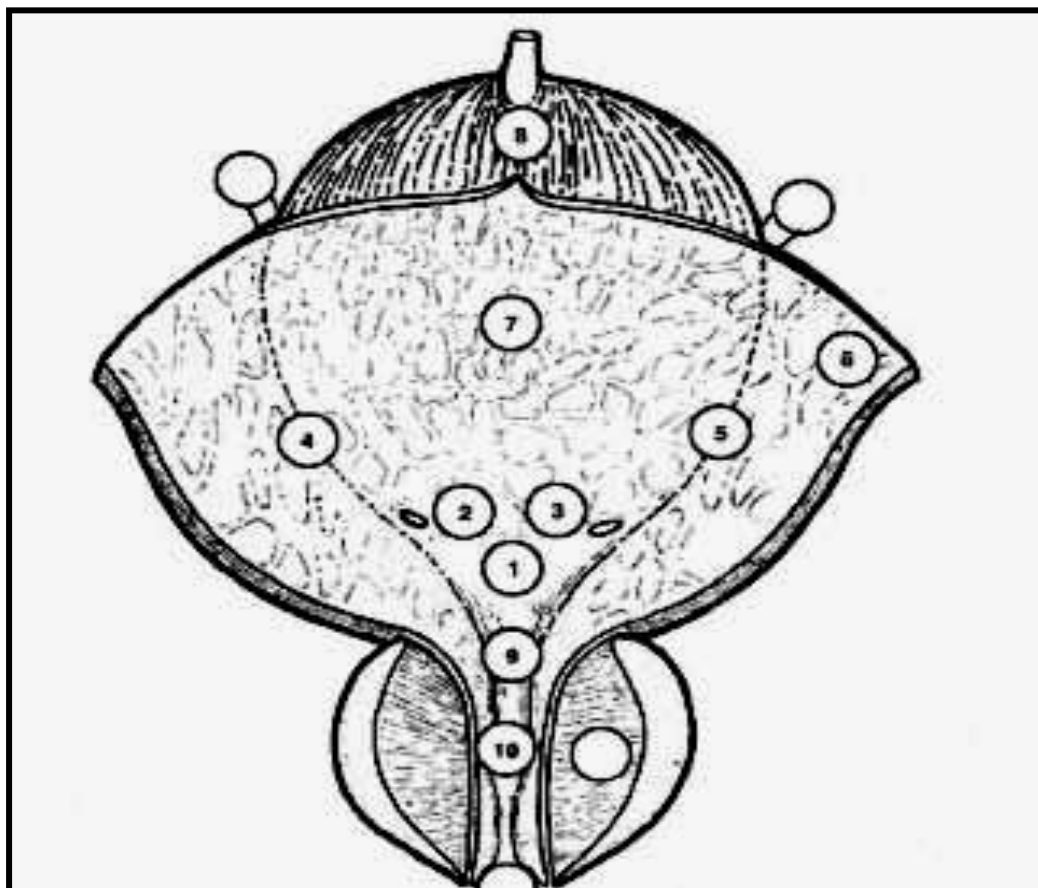


Figure 27: Exemple d'une cartographie vésicale [53].

1 = Trigone

5 = Left wall

9 = Neck

2 = Right ureteral orifice

6 = Anterior wall

10 = Posterior urethra

3 = Left ureteral orifice

7 = Posterior wall

4 = Right wall

8 = Dome

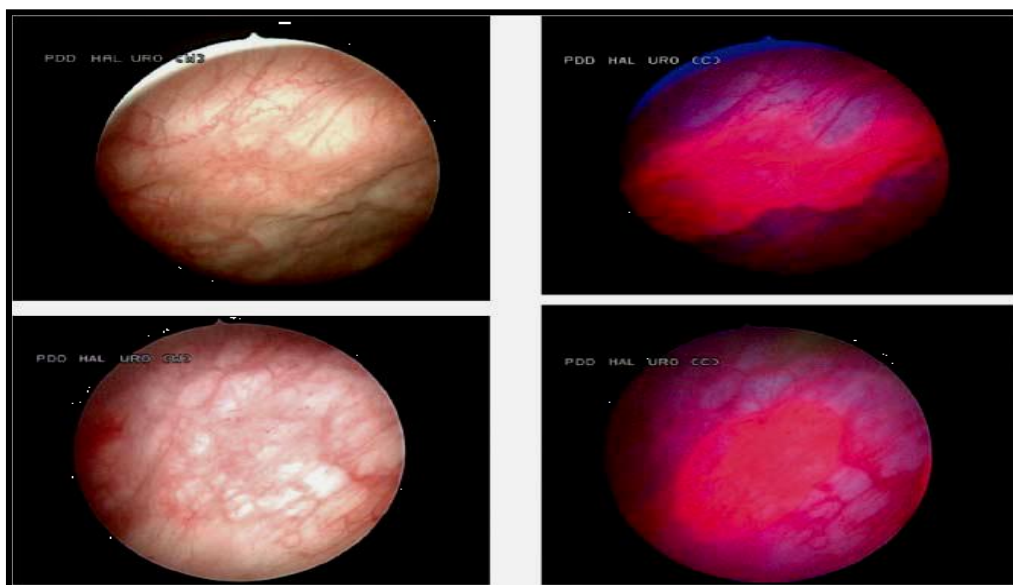


Figure 28 : Détection de plaques de lésions planes en lumière bleue [85].

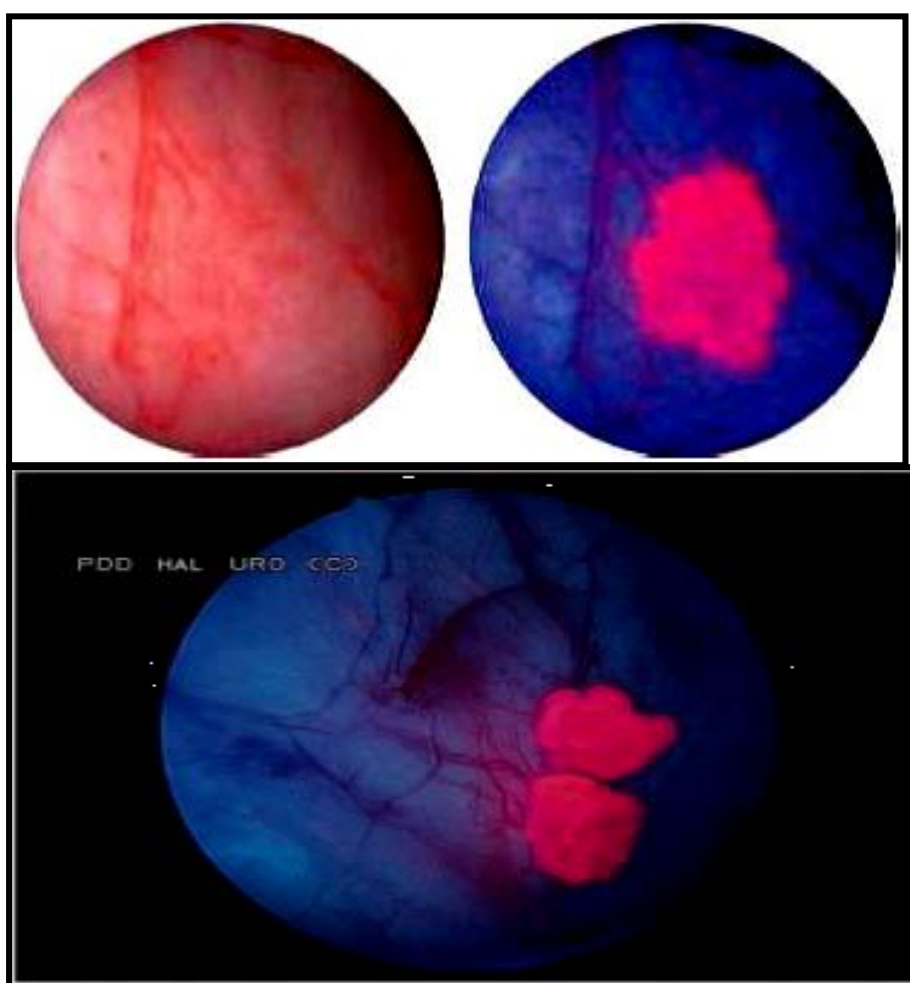


Figure 29: A. Visualisation d'un CIS en lumière blanche et lumière bleue (La tumeur apparaît rouge) [86]. B. Détection des petites lésions papillaires [85].

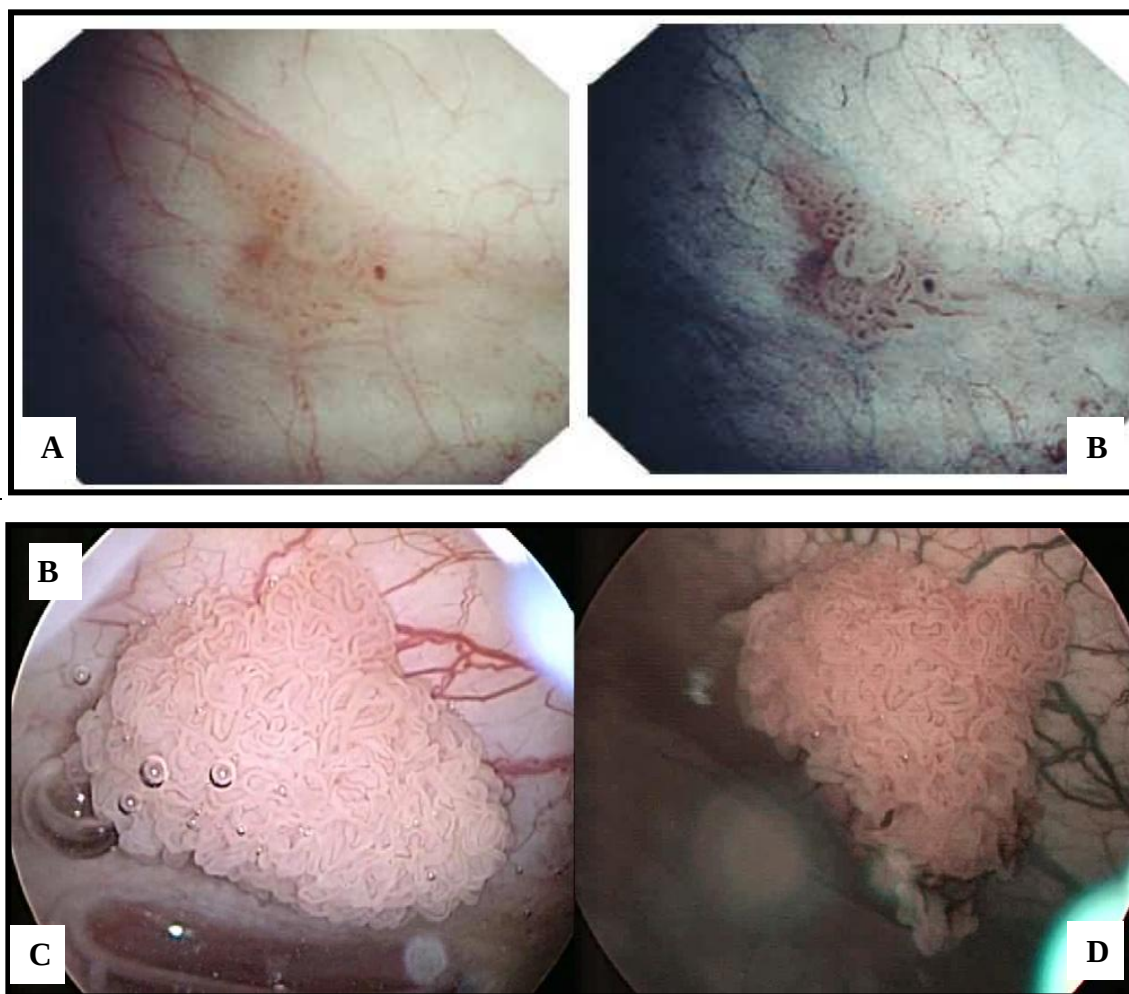


Figure 30: détection d'une tumeur papillaire de vessie à la cystoscopie en lumière blanche (A, C) et en imagerie à bande étroite (B, D) [88].

3. Diagnostic anatomopathologique:

a. Première RTUV :

Le diagnostic des TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. La résection transurétrale de la vessie doit être suffisamment profonde atteignant le muscle vésical, intéressant la lésion, les zones périlésionnelles et les zones suspectes. Elle peut également intéresser l'urètre prostatique en cas de carcinome in situ [89].

La seconde lecture des biopsies est préconisée en raison de la variabilité d'interprétation entre les anatomopathologistes. Elle est utile dans les tumeurs à haut risque, permettant de les reclasser dans un stade inférieur ou supérieur et ainsi, modifier le projet thérapeutique initial. Et lors d'un deuxième avis [90].

La deuxième résection biopsique permet de réaliser l'ablation d'une tumeur résiduelle et de modifier éventuellement le stade ou le grade initial. Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la résection initiale. Elle est réservée aux tumeurs à haut risque, en cas de résection incomplète ou d'absence de muscle à la première résection biopsique [91].

b. Re-RTUV :

Le risque de persistance d'une tumeur résiduelle après RTUV pour une tumeur de stade Ta ou T1 a été démontré [92]. La persistance de la maladie après RTUV initiale était observée chez 33 à 55% des cas de tumeur T1, et 41,4% des cas de tumeurs TaG3 [95]. De plus la tumeur est souvent sous stadifiée, dans ce cadre la probabilité de détection d'une maladie infiltrant le muscle au second look est de 4 à 25% en cas de tumeur classée T1 à la première RTUV, et augmente à 45% si le muscle est non visualisé à l'examen histologique. Ce risque atteint 50% dans certaines séries de traitement radical (cystectomie) bien que ces études n'incluaient que des patients sélectionnés [93, 94]. Et Vu que le traitement des tumeurs Ta, T1 de haut grade et T2 est complément différent, une stadification correcte des lésions s'impose.

Il a été également démontré que la réalisation d'un second look augmente la survie sans récidence [95, 96], améliore les résultats de la BCG thérapie [97] et fournit des informations pronostiques [93, 98].

B. Evolution :

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

a. La récurrence :

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

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

Ce taux de récurrence élevé est responsable d'un taux de traitement complémentaire important et d'un surcoût. Le diagnostic doit donc être amélioré pour permettre un traitement plus approprié et modifier l'histoire naturelle de cette maladie [99].

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

La présence d'un Cis vésical a d'ailleurs clairement été associée à un risque de récurrence et de progression plus important. Malheureusement, jusqu'à 40 % des Cis peuvent ne pas être détectés par l'endoscopie classique en lumière blanche [100].

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

b. La progression :

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

Les tumeurs peuvent évoluer et/ou devenir plus agressives, en franchissant le chorion, puis le muscle vésical, ce qui mène indéniablement à des risques de métastases lymphatiques ou à distance [101].

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

Les tumeurs T1 sont plus à risque de progression que les tumeurs Ta. Ainsi que ce risque étant significativement moins élevé pour les tumeurs de bas grade. Le CIS est toujours de haut grade alors que les tumeurs Ta sont le plus souvent de bas grade. Il s'ensuit que les TVNIM de stade T1 et de haut grade, en particulier celles associées au CIS, sont à fort risque de progression contrairement aux tumeurs Ta de bas grade [101].

C. Facteurs et classifications pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques :

Le pronostic est actuellement défini uniquement par des critères clinico-pathologiques, dominés essentiellement par le stade et le grade tumoral.

a. Le stade :

C'est un élément essentiel sur lequel repose l'évaluation du pronostic. Il est connu depuis longtemps que la survie est liée à la profondeur de l'infiltration de la paroi vésicale.

b. Le grade tumoral :

Il est très utile dans l'évaluation du pronostic des tumeurs de stade pTa, puisque les tumeurs à faible potentiel de malignité (G1) auront tendance à récidiver selon le même type que la tumeur initiale, alors que les tumeurs de haut grade (G3) vont plutôt progresser. De la même manière pour les pT1, le grade est l'élément qui permet de prédire la progression vers l'invasion musculaire. Ainsi, plus le grade est élevé, plus le risque de progression est élevé [102].

c. La taille de la tumeur :

Elle est corrélée avec le stade au risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque est de 35% pour une tumeur de plus de 5cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille [103].

d. Le Cis associé à une tumeur papillaire :

C'est un élément de mauvais pronostic, Il est source de récurrence et de progression. Il accompagne habituellement une tumeur de haut grade quel que soit son stade [103].

e. La multifocalité :

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale, Il varie de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple [104].

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

Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risque [105].

L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopiques préalables ou présence de dysplasie) est aussi un facteur qui influence le pronostic [104].

g. L'envahissement de la muscularis mucosae :

L'atteinte de la muscularis mucosae dans les tumeurs pT1 permet de différencier les stades T1a et T1b, le stade T1b est de pronostic plus péjoratif [106]. En cas d'atteinte, le risque de progression est multiplié par 7 [107].

h. L'invasion vasculaire :

Elle peut être découverte dans le contexte d'une tumeur pT1. Elle constitue un élément de mauvais pronostic et fait redouter l'apparition de métastases [108].

i. L'envahissement lymphatique :

Il constitue un élément de mauvais pronostic. La survie globale est de 1 an en cas d'envahissement ganglionnaire contre 9,3 ans en son absence [103].

j. La localisation prostatique :

L'association de cette localisation à une tumeur vésicale existe dans 12% des cas, et aggrave le pronostic de la tumeur urothéliale qui devient alors à haut risque évolutif [103].

k. L'atteinte du haut appareil urinaire :

Elle aggrave le pronostic, elle est d'autant plus fréquente que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée [109].

Afin de mieux apprécier le pronostic des tumeurs vésicales, de nombreux investigateurs cherchent à identifier les étapes moléculaires de la progression tumorale. L'étude intéresse de multiples gènes suppresseurs de tumeurs oncogènes, cependant ils ne sont pas encore de pratique courante [110].

Ainsi, des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des marqueurs biologiques dans l'estimation du risque de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle [103].

2. Classification pronostique :

Afin de guider le choix thérapeutique, des paramètres clinicopathologiques permettent de calculer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM et ceci selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC [111].

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

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

- Nombre de tumeurs ou multifocalité

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récurrence et de progression (Tableau 6). Ainsi, ces facteurs permettent de classer les patients en groupe de risque faible, intermédiaire ou élevé. À ce jour, ce calcul peut être fait sur un site internet d'accès gratuit :

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

Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport du congrès de l'Association européenne d'urologie en 2001 [111] : (Tableau 7)

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

Les taux de progression et de décès spécifique des tumeurs de vessie sont directement liés au groupe de risque auquel appartient la tumeur [111].

Tableau 6 : table de l'EORTC pour la prédiction de la récurrence et la progression des tumeurs n'envahissant pas le muscle [105].

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

Tableau 7: Groupes de risque de récurrence et de progression des TVNIM Selon le CCAFU [11].

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

Le comité d'expert de l'association européenne d'urologie propose dans ses dernières recommandations une définition plus précise des groupes de risque: (tableau 8)

Tableau 8 : Groupes de risque selon l'EAU 2016 [53].

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

Bas grade* comporte les tumeurs G1/G2

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

LMP-T : tumeurs de faible potentiel de malignité.

VI. Bilan d'extension locorégional :

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3 cm).

Une uro- TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandée au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque [112].

VII. Traitement des TVNIM :

A. Buts du traitement :

Réduire le risque de récurrence locale et de progression des TVNIM

Améliorer le pronostic des TVNIM

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

Limiter le recours au traitement radical (la cystectomie).

B. Moyens :

1. Prévention :

L'effet du tabagisme sur l'augmentation du risque de récurrence et de progression est confirmé [113,114]. Malgré qu'il est encore incertain si le sevrage tabagique influencera favorablement les résultats du traitement du cancer de la vessie, il faut conseiller aux patients l'arrêt du tabac en raison de ses différents risques [115,116].

2. Résection transurétrale de la vessie (RTUV) :

Lorsqu'une tumeur de vessie est diagnostiquée, la première étape du traitement consiste alors à réaliser une RTUV. Elle a un intérêt triple: diagnostique, pronostique et thérapeutique. C'est la première résection tumorale qui va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure: surveillance, instillation endovésicale, re-résection ou traitement plus agressif [86].

a. Conditions avant de débiter la RTUV :

Comme tout geste endoscopique, la résection transurétrale de vessie doit être réalisée sous couvert d'un examen cyto-bactériologique des urines stérile et récent (moins d'une semaine avant l'acte opératoire) ou après 48h d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection urinaire [117].

Une imagerie du haut appareil urinaire est recommandée et généralement utile en préopératoire. La présence d'une dilatation de l'uretère pelvien est généralement évocatrice d'une lésion périurétérale infiltrant le muscle qui rend le repérage du méat concerné souvent difficile.

b. Installation du patient et anesthésie :

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

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

c. Palpation bimanuelle :

La procédure commence par un examen bimanuel du patient qui permet d'apprécier l'extension tumorale. Chez la femme, le toucher vaginal permet

facilement d'évaluer l'envahissement d'une tumeur de la face postérieure de la vessie et notamment du trigone.

d. Exploration vésicale :

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

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

e. Résection des lésions :

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

- Un temps d'exérèse par section de la tumeur tout en sachant qu'une bonne résection doit mettre à nu la graisse perivésicale.
- Un temps de coagulation de la base d'implantation de la tumeur et de ses bords qui devrait permettre de détruire d'éventuelles cellules tumorales et ainsi réduire le risque de tumeurs résiduelles.

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

Les sites des biopsies sont choisis de façon systématique et sont les suivants : les zones adjacentes à la tumeur, le dôme vésical, le mur postérieur, les deux murs latéraux, le trigone, les orifices urétéraux, l'urètre prostatique, et le col [118].

f. Complications de la résection transurétrale de vessie :

- Les hémorragies :

La meilleure prévention de l'hémorragie est une hémostase soigneuse. Le risque hémorragique existe jusqu'à la troisième semaine postopératoire par chute d'escarre. Ces hémorragies secondaires surviennent surtout lorsque la coagulation de la tumeur a été trop insistante provoquant alors une nécrose pariétale source d'escarres [119].

- La perforation vésicale :

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

- Une résection trop profonde,
 - Une vision de mauvaise qualité,
 - Une tumeur située dans un diverticule,
 - Lorsque le nerf obturateur est stimulé par le courant électrique,
 - Lorsque la vessie subit une distension trop importante.
 - Et, lorsque la paroi vésicale a été fragilisée par de multiples séances de résection endoscopique et d'instillations endovésicales [119].
- L'infection urinaire :**

L'infection urinaire a une incidence très variable suivant les séries puisqu'elle est notée dans 2 à 39 % des cas [120].

Certains auteurs rapportaient que l'infection urinaire est provoquée par la présence de germes dans la tumeur elle-même dans 62,5% des cas [121]. Cependant cette constatation n'a pas été faite par d'autres auteurs qui rendent responsable le geste endoscopique dans l'inoculation bactérienne [122].

– **Le traumatisme des orifices urétéraux :**

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

– **La stimulation du nerf obturateur :**

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

– **Autres complications :**

- Le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale.
- Le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation extravésicale.
- Le syndrome de réabsorption du liquide de perfusion vésicale.
- L'explosion de la vessie: elle survient lorsque l'air contenu dans la vessie se mélange aux gaz créés par l'électrosection. Une étincelle produite par le courant électrique entraine l'explosion du mélange gazeux qui peut mener à la rupture de la vessie [123].
- La mortalité de la résection endoscopique est faible mais pas nulle. Elle est rapportée à 0.8% dans une série de 1250 résections endoscopiques [124].

3. Traitement adjuvant par instillations endovésicales :

a. Chimiothérapie endovésicale:

a.1. La Mitomycine C (MMC) :

La mitomycine est la chimiothérapie endovésicale la plus employée. Elle a une action sur les récives par contre son impact sur la progression n'est pas démontré. Elle n'est pas le traitement de première intention dans les tumeurs à haut risque (tumeurs G3) [125].

C'est un antibiotique anti-tumoral isolé de streptomycetes caespitosus soluble dans l'eau et les solvants organiques. La MMC est extrêmement instable à pH acide et à pH très basique. Une urine acide inactive toute instillation de MMC [125].

Le principal mécanisme d'action de la MMC est l'inhibition de la synthèse de l'ADN par alkylation. Elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN. La production de radicaux oxygénés par la MMC peut entraîner des cassures directes de l'ADN, et par conséquent des cassures chromosomiques. Il s'agit ainsi d'un puissant carcinogène et tératogène [125].

La MMC est disponible sous forme de poudre pourpre en flacons de 5 et 20 mg stockées à température ambiante. 10ml d'eau stérile doivent être rajoutée à 5ml de produit. Une fois préparée, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures.

Le traitement classique est constitué de 8 instillations de 40 mg hebdomadaires, le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve.

La toxicité de la MMC par voie endovésicale est purement locale en dehors des manifestations allergiques, puisque son poids moléculaire supérieur à 200 Daltons n'autorise pas son passage dans le sang. Même au cours d'une IPOP, il n'a pas été noté de taux pouvant entraîner une myélosuppression [126].

a.2. Principaux résultats :

a.2.1. Carcinome in situ :

Le taux de réponse favorable avoisine les 50%, c'est pour cela que l'instillation du BCG reste le traitement de première intention du CIS.

a.2.2. Chimio prophylaxie des tumeurs réséquées :

Il existe un gain sur la récurrence évalué par D. Lamm à 15% pour la RTUV + MMC (8 instillations de 40 mg hebdomadaires) versus RTUV seule.

a.2.3. Instillation post opératoire précoce (IPOP) :

L'IPOP détruit les cellules tumorales en suspension juste après la RTUV, et possède un effet abrasif (chimioréssection) sur les cellules tumorales résiduelles au niveau du site initial de résection et les petites tumeurs négligées [127, 128].

quatre méta-analyses comprenant 1476 à 3103 patients ont démontré que l'IPOP suivant la RTUV réduit le taux de récurrence en comparaison à la RTUV seule [129, 130]. Dans une revue systématique récente et une méta-analyse rapportant les données individuelles de 2278 patients éligibles, l'IPOP a permis une réduction de 14% du taux de récurrence à 5 ans (de 59% à 45%). Seuls les patients dont le nombre de récurrences antérieures est inférieur ou égale à une récurrence par an et ceux présentant un score EORTC < 5 ont bénéficié d'IPOP. Chez les patients ayant un score EORTC ≥ 5 et/ou un nombre de récurrences antérieures > 1 récurrence par an, l'IPOP n'était pas efficace comme unique traitement adjuvant. La MMC, l'épirubicine et la pirarubicine ont tous prouvé leur efficacité [129,130].

La prévention de l'implantation des cellules tumorales doit être initiée dès les premières heures suivant la RTUV. Après, les cellules tumorales seront solidement implantées dans la muqueuse vésicale et couvertes par la matrice extracellulaire [127, 131, 132]. C'est pour cela que l'instillation était administrée dans les 24

heures suivants la RTUV dans toutes les séries d'étude. Et afin d'optimiser les résultats des instillations il faut concevoir des pratiques qui permettent d'administrer le produit le plutôt possible après la RTUV, de préférence dans les deux premières heures au sein de la salle de réveil ou au bloc opératoire.

Les études ont rapportés que l'extravasation du produit était responsable de complications graves [133,134], d'où l'intérêt d'envisager des mesures de sécurité [53].

a.2.4. Instillations supplémentaires de chimiothérapie hors l'IPOP :

Une large méta- analyse regroupant 11 séries randomisées et 3703 patients a montré une réduction hautement significative des chances de récides à 1an en faveur de la chimiothérapie par rapport à la RTUV seule [135], ceci correspond à une différence absolue de 13 à 14% des récides. En plus, les instillations supplémentaires de MMC après l'IPOP ont améliorés la survie sans récide (SSR) chez les patients de risque intermédiaire [136]. Et même en l'absence d'IPOP, un nombre suffisant d'instillations différées de MMC peut également réduire le risque de récide [137, 138].

La durée et le nombre d'instillations de chimiothérapie nécessaires reste encore controversés. Puisqu'une revue systématique des séries randomisées comparant les différents schémas thérapeutiques de chimiothérapie a aboutit à des résultats contradictoires [138]. Cependant l'hypothèse d'un traitement de plus d'un an n'a été appuyée par aucune étude [53].

a.2.5. Synergie MMC et thérapies assistées :

Des données innovantes ont été présentées sur l'amélioration de l'efficacité de la MMC par l'utilisation de l'hyperthermie (thermochimiothérapie), ou l'administration électromotrice (technique EDMA) chez les patients porteurs de

tumeurs de haut risque. Et dans ce cadre, Mauroy et Coll ont étudié la thermopotentialisation de la toxicité de la MMC sur les cellules tumorales urothéliales et trouvent que l'effet cytotoxique est beaucoup plus marqué lors d'un traitement combiné que lors d'un traitement par la MMC seule.

Les données actuelles sont toutefois limitées [139,140], et jusqu'à ce que d'autres études soient effectuées pour évaluer davantage les thérapies assistées, aucune recommandation ne pourra être formulée [53].

a.3. Les antracyclines : Doxorubicine et Epirubicine :

Ce sont des drogues hydrosolubles. La concentration inhibitrice de l'épirubicine est inférieure à celle de la doxorubicine et de la MMC. L'épirubicine est plus toxique pour les cellules tumorales que pour les cellules urothéliales normales [125].

Elles agissent par intercalation et par inhibition des topoisomérases I et II et inhibent par conséquent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN ribosomale). Ce sont des drogues cardio-toxiques [125].

La dose recommandée est de 50 mg diluée dans 50 ml de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) et instillée pour environ 2 heures dans la vessie une fois par semaine, pendant 8 semaines. Des doses plus élevées (80 mg) peuvent être administrées en fonction de la tolérance [141].

Les effets indésirables comme la thrombopénie ou leucopénie sont exceptionnelles. La cystite chimique a été observée chez 4 à 26% des patients recevant la doxorubicine et dans 3 à 26% de ceux recevant l'épirubicine [142].

a.4.Principaux résultats :

a.4.1. Carcinome in situ :

Les études de phase II et III ont montré une faible réponse pour la doxorubicine et l'épirubicine [143, 144, 145]. Les antracyclines ne sont donc pas recommandées dans les CIS.

a.4.2. Chimio prophylaxie des tumeurs réséquées :

Sur une analyse de 1389 patients, le taux de récurrence est de 53% dans les groupes contrôles et de 38% dans les groupes traités [146].

a.4.3.Instillation post opératoire précoce d'épirubicine :

Sur une étude de 431 patients [147] la différence était significative entre le groupe traité et le groupe contrôle pour les tumeurs PT1G1, G3, et pTaG2 alors qu'elle n'était pas significative pour les tumeurs pTaG1.

a.4.4. Instillations prophylactiques d'épirubicine :

Ces instillations diminuent le taux de récurrence avec un intervalle moyen de récurrence de 15 à 19 mois (épirubicine) contre 6 à 12 mois pour les tumeurs Ta/T1 traitées par résection seule.

a.5. Autres substances :

a.5.1. Le thiotepa :

C'est un agent alkylant qui a un risque important de myélotoxicité car il traverse la muqueuse vésicale (faible poids moléculaire). Son effet sur la récurrence des tumeurs urothéliales de vessie est faible. Il n'est donc actuellement plus utilisé comme chimio prophylaxie.

a.5.2. La mitoxantrone :

Elle agirait comme les antracyclines par intercalation. Elle arrête les cellules en phase G2 du cycle cellulaire. Différents protocoles d'instillation ont été étudiés. La place de la mitoxantrone en instillation reste à définir car les résultats des études réalisées sont contradictoires.

b. Immunothérapie endovésicale par le BCG (Bacilles de calmette-guérin) :

L'immunothérapie n'est pas directement cytotoxique pour la cellule. Elle stimule l'immunité de l'hôte qui va à son tour détruire la cellule tumorale.

Actuellement, l'agent d'immunothérapie utilisé de façon courante est le BCG, forme atténuée de *Mycobacterium tuberculosis*. Et plusieurs souches de BCG sont disponibles.

Au Maroc, le produit d'immunothérapie utilisé actuellement est SII-ONCO-BCG®,

b.1. L'historique de la BCG-thérapie :

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

En 1929, Pearl a observé l'effet anti-tumoral lié aux mycobactéries. Lors de l'analyse d'une série nécropsique, il notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeur maligne que la population générale [148].

En 1953, un chirurgien américain, après avoir constaté la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'érysipèle, introduisit l'utilisation d'extraits bactériens comme traitement adjuvant des tumeurs [149].

En 1966, Coe a démontré que la vessie peut être le siège de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau [150].

En 1969, Mathé a utilisé pour la première fois le BCG pour le traitement des leucémies aiguës [151]. Dans les années 70, le BCG a été utilisé dans le traitement des mélanomes métastatiques.

En 1974, Zbar a démontré l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome de cobaye [152].

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales du BCG chez le chien [153]. Dans la même année, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome par BCG- thérapie locale [154].

En 1976, Morales puis Martinez Pineiro utilisèrent le BCG en instillation endovésicale comme traitement prophylactique des TVNIM [155].

b.2. L'efficacité du BCG :

Cinq méta-analyses ont confirmé que la RTUV+BCG est supérieure à la RTUV seule ou la RTUV+ chimiothérapie dans la prévention de la récurrence des TVNIM [156, 157, 158]. De plus, 3 séries randomisées et récentes étudiant les tumeurs à risque élevé et intermédiaire ont comparées le BCG à l'association épirubicine + interféron [159], à la MMC [160], et l'épirubicine seule [161] et ont conclu à la supériorité du BCG dans la prévention des récurrences tumorales. L'effet est de longue durée [160,161]. Et a été également observé dans une analyse séparée à propos des patients présentant des tumeurs de risque intermédiaire [161].

Une méta-analyse [156] a évalué les données individuelles de 2820 patients recrutés dans 9 séries randomisées comparant le BCG à la MMC, dans les groupes ayant reçu la BCG thérapie avec un traitement d'entretien une réduction de 32% du risque de récurrence a été enregistrée au profit de la BCG thérapie, cependant le risque de récurrence a augmenté de 28% en cas de BCG thérapie sans traitement d'entretien.

De même, deux méta-analyses ont démontrés que le BCG prévient ou au moins, retarde l'évolution vers une forme infiltrante [162,1]. L'EORTC a également publié une méta-analyse incluant 4863 patients à travers 24 séries randomisées à propos du BCG, dont 20 avec un traitement d'entretien, 5 souches de BCG ont été utilisées. Après un suivi médian de 2.5 ans, 9.8% des patients ont progressés dans le groupe BCG thérapie contre 13.8 % dans les groupes contrôle (RTUV seule, RTUV+ chimiothérapie, ou RTUV+ autre immunothérapie). Avec une réduction de 27% des chances de progression en cas de traitement d'entretien, cette réduction était similaire pour les tumeurs Ta, T1 et CIS [1].

Une série randomisée et récente avec une longue durée d'observation, a prouvé que les métastases à distance sont faibles grâce au BCG avec une meilleure survie globale et spécifique par rapport à l'épirubicine [161]. Néanmoins, une méta-analyse publiée en 2009 n'a pas objectivé de différence significative entre la MMC et le BCG en matière de la survie et du risque de progression [156].

Les résultats contradictoires de ces études peuvent être expliqués par la différence des caractéristiques des patients, des durées de suivi, de la méthodologie et la puissance statistique de chaque étude.

Malgré ces résultats, la majorité des études ont démontrés l'efficacité du BCG (avec traitement d'entretien) dans la réduction du risque de progression des tumeurs de risque intermédiaire et élevé.

Le BCG est moins efficace chez les patients âgés de plus de 70 ans, mais il demeure supérieur à l'épirubicine [163].

b.3. Le mécanisme d'action du BCG : (Figure 31)

b.3.1. La réponse immune locale endovésicale après BCG :

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

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

- Initiation–internalisation : c'est l'adhésion (contact entre le BCG et l'urothélium), la pénétration (phagocytose par les macrophages, ou internalisation dans les cellules urothéliales ou les cellules tumorales) puis l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B).
- Présentation d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires.
- Activation des cellules cytotoxiques.

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) produisent un certain nombre de cytokines (IL-1, 6, 8, 10, IFN- α , IFN- γ , TNF- α) [164, 165]. Ces cytokines sont indispensables au recrutement des cellules immunocompétentes (macrophages, lymphocytes T, Polynucléaires neutrophiles : PNN) qui infiltreront la paroi vésicale en grand nombre au cours des instillations.

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

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

La réponse efficace contre les mycobactéries est une réponse Th1 (activation de la réponse lymphocytaire TCD4+), qui fait intervenir l'immunité cellulaire [166]. Cette réponse entraîne l'expansion et la prolifération des cellules cytotoxiques (CD8+) et la production de cytokines comme IL2 et IFN-gamma.

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

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

Malheureusement, la tumeur peut échapper au système immunitaire par :

- La diminution des molécules de co-stimulations (B7) ou d'adhésion (ICAM 1) à sa surface : Ces molécules sont nécessaires à la présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes cytotoxiques.
- La diminution des antigènes du CMH I et II : privant ainsi les lymphocytes de leur pouvoir cytotoxique.
- La perte de la fonction normale de P53 empêche les phénomènes normaux d'apoptose initiés et nuit à l'activité du BCG.
- La production par la tumeur de cytokines immunosuppressives (IL10, TGF bêta 1) ou de ligand de Fas fonctionnel capable d'induire l'apoptose des cellules T activées [167].

b.3.2. les cytokines urinaires après instillation de BCG :

Interféron gamma (IFN gamma) : la production de l'IFN gamma dans les urines a été rapportée au début des années 90 par plusieurs auteurs [168, 169]. C'est à partir de la 3ème instillation que le taux d'IFN gamma augmente dans les urines avec un maximum vers la 5ème et la 6ème instillation.

Si l'IFN gamma semble être un marqueur pronostique de la réponse au BCG après traitement. La corrélation entre ses concentrations urinaires et le risque de récurrence ou de progression n'a pas été confirmée [170, 171].

Interleukine 2 (IL2) : L'IL2 et IFN gamma reflètent l'activation des lymphocytes T qui serait indispensable à l'efficacité anti-tumorale du BCG. L'IL2 apparaît vers la 3ème, 4ème instillation et le pic de concentration se voit 4 à 6 heures après l'instillation [172].

Les concentrations de l'IL 2 semblent clairement associées à la réponse thérapeutique au BCG et sont significativement associées au risque de récurrence mais pas de progression [173,174].

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

- Les bons répondeurs avec, dès la première série de six instillations, une réponse Th1 suffisante pour être protectrice.
- Les répondeurs différés nécessitant plus de six instillations pour présenter une réponse Th1 protectrice.
- Les non répondeurs qui, même après deux cures de BCG, ne pourront pas développer une réponse Th1 et vont récidiver [175].

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

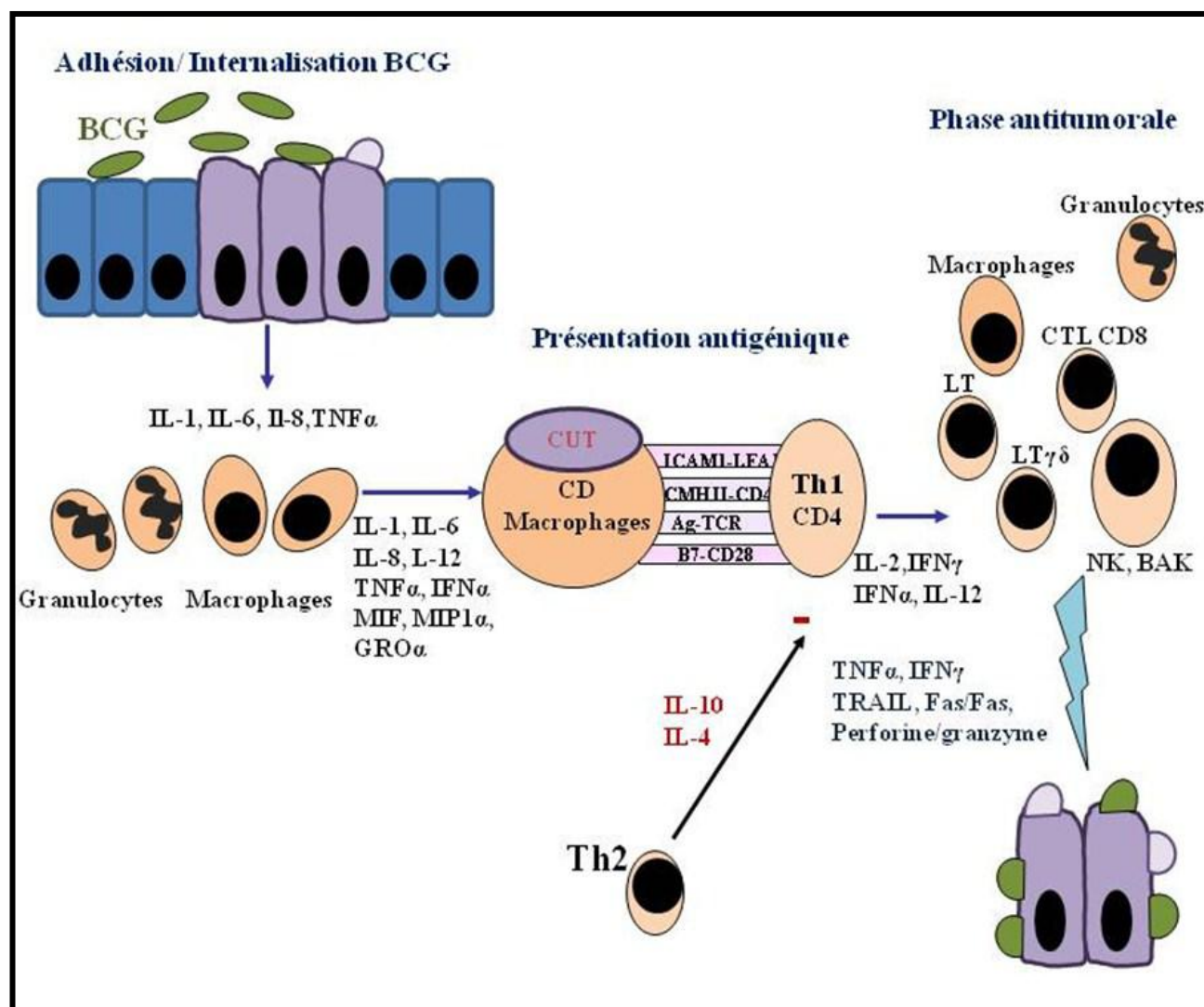


Figure 31: schématisation du mode d'action du BCG [176].

b.4. Les souches de BCG :

les diverses souches de BCG cultivées dans le monde se sont génétiquement différenciées: soit précocement dénommées « souches anciennes », parmi lesquelles la souche japonaise (BCG Tokyo) utilisée au Japon pour les instillations endovésicales, soit ultérieurement dénommées « souches intermédiaires », soit tardivement dénommées « souches récentes », parmi lesquelles les souches RIVM du Médac®(Medac GmbH, Wedel,

Allemagne), Tice de l'Oncotice®(Merck, Kenilworth, NJ, États-Unis) et Connaught de l'Immucyst®(Sanofi Pasteur, Lyon, France) [177].

Les souches de BCG, et leurs préparations commercialisées diffèrent en nombre, pathogénicité, viabilité et immunogénicité des bacilles. Toutes les souches de BCG utilisées, dérivent de la souche développée initialement par l'institut Pasteur de Lille. Selon une méta-analyse de l'EORTC, la différence d'efficacité entre les différentes souches de BCG demeure faible. Toutefois des études publiées récemment à propos des souches de BCG utilisées en traitement d'induction ont objectivé quelques différences, nécessitant une nouvelle évaluation par des essais prospectifs [178, 179].

b.5. Les protocoles de BCG-thérapie :

À travers la littérature plusieurs protocoles de BCG thérapie ont été proposés:

- Traitement d'induction fait de 6 instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst® suivies de 3 instillations après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines.
- Traitement d'induction (6+3) suivi d'un traitement d'entretien pendant un an, fait de 3 instillations hebdomadaires chaque 6 mois.
- Traitement d'induction (6+3) avec un traitement d'entretien pendant 3 ans, fait de 3 instillations hebdomadaires chaque 6 mois.

b.5.1. Le protocole optimal de BCG thérapie :

Le traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires était introduit par Morales [180]. Mais pour une meilleure efficacité le BCG doit être administré avec un traitement d'entretien [162, 156, 158]. Plusieurs schémas d'entretien étaient utilisés, allant d'un total de 10 instillations administrées en 18 semaines à 27 instillations étalées sur 3ans [181].

Une méta-analyse de l'EORTC publiée en 2002 n'a pas pu déterminer lequel des schémas d'entretien est le plus efficace [1]. Cependant Bohle et al ont conclu dans leur méta-analyse que le traitement d'entretien d'au moins un an de BCG est supérieur à la MMC dans la prévention de la récurrence et de la progression [162].

Le nombre optimal d'instillations en phase d'induction, ainsi que leur fréquence et leur durée idéales en phase d'entretien ne sont pas complètement connus, et peuvent différer pour chaque patient [182]. L'EORTC a démontré dans un essai randomisé de 1355 patients porteurs de tumeurs de haut risque, que le BCG administré à dose pleine durant 3 ans (3 instillation hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) réduit plus le taux de récurrence en comparaison au traitement d'entretien d'un an. Toutefois 36,1% des patients n'ont pas pu achever les 3 ans de traitement en raison de sa toxicité [183].

b.5.2. La dose optimale de BCG :

La réduction de la dose du BCG a été proposée afin de réduire sa toxicité. Cependant une série de L'EORTC n'a pas démontré de différence de toxicité entre la dose complète et le 1/3 de la dose du BCG, qui était associé à un taux élevé de récurrence particulièrement s'il est administré uniquement pendant 1 an [184, 183]. En plus que son application de routine est compliquée, à cause des difficultés techniques rencontrées lors de la préparation de cette dose réduite de manière fiable.

Une étude du CUETO publiée en 2007 n'a pas objectivé de différence globale en matière d'efficacité entre la dose complète et le 1/3 de la dose du BCG, cette dernière pourrait être la dose minimale efficace pour les tumeurs de risque intermédiaire. Une réduction supplémentaire au 1/6 de la dose entraîne une

diminution de l'efficacité du BCG sans diminution de sa toxicité [185]. Et la dose pleine demeure plus efficace pour les tumeurs multifocales [186, 187].

b.6. Bilan avant de débiter une BCG thérapie :

Permet d'éliminer les contre indications du BCG: examen clinique, ECBU de moins de quatre jours, NFS, ionogramme sanguin complet, bilan hépatique, PSA, radiographie pulmonaire [188].

b.7. Les indications de la BCG thérapie :

Bien que le BCG soit très efficace, il ne peut être utilisé chez tous les patients atteints de TVNIM en raison de sa toxicité. Le choix du traitement à envisager dépend du groupe de risque du patient (tableau 6). Les recommandations thérapeutiques selon les groupes de risque sont détaillées dans le chapitre recommandations.

La déclaration du comité à propos de la pénurie du BCG peut être consultée en ligne sur :

<https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

b.8. Les contres indications du BCG et toxicité :

b.8.1. Les contre indications absolues au BCG sont :

- Durant les 2 premières semaines après la RTUV ;
- Hématurie macroscopique ;
- Traumatisme au moment du passage de la sonde ;
- Infection urinaire symptomatique [53].

b.8.2. La toxicité du BCG :

La toxicité du BCG est supérieure à celle de la chimiothérapie [1]. Mais ses effets secondaires sévères sont rencontrés chez moins de 5% des patients et peuvent être traités de façon efficace dans presque la totalité des cas [189]. Il a été démontré que le traitement d'entretien n'augmente pas le risque d'effets secondaires par rapport au traitement d'induction [189], Et les effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement étaient souvent observés au cours de la première année du traitement [190]. (Tableau 9)

Le BCG doit être employé avec précaution (contre indication relative) en cas d'immunodépression (traitement immunosuppresseur, infection par le VIH) [191]. Bien que certaines études ont démontré une efficacité similaire en comparaison aux sujets immunocompétents sans augmentation des complications. Le rôle du traitement antituberculeux chez ces patients demeure imprécis [192, 193].

Une prophylaxie par ofloxacine pourrait permettre de diminuer l'incidence de ces différents effets indésirables, sans modifier le risque de récurrence ou de progression tumorale. Ainsi, Colombel et al. ont rapporté que la prise de 200 mg d'Ofloxacine au minimum six heures après chaque instillation de BCG permettait de réduire de 18,5 % l'incidence des effets secondaires de classe II et III.

Dans la même étude, il existait une meilleure compliance au traitement endo-vésical dans le bras Ofloxacine : 80,7 % des patients ayant reçu la prophylaxie par quinolones avaient pu recevoir la totalité du traitement d'attaque par BCG, versus 65,5 % dans le bras sans antibioprophylaxie [194].

Tableau 9: Les principaux effets indésirables du BCG et leur prise en charge [11].

Effet indésirable	Prise en charge spécifique
Cystite	<u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</u> Traitement symptomatique de la pollakiurie par : - phloroglucinol 80 mg x 6/j, - ou oxybutinine 5 mg x 3/j, - ou phénazopyridine 100 mg x 3/j, - ou bromure de propanthéline 15 mg x 4/j - ou anti- inflammatoire non stéroïdien. <u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Vérification de l'absence d'infection urinaire. Traitement symptomatique par anti- inflammatoire non stéroïdien. Réduction des prochaines doses de BCG proposée. <u>Persistance au-delà de 7 jours :</u> Corticothérapie intraveineuse à 0,5-1 mg/kg/j associée à l'ofloxacine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes. Hospitalisation pouvant être nécessaire en l'absence d'amélioration. Arrêt définitif de la BCG-thérapie. <u>Prévention :</u> 200 mg d'ofloxacine administrée 6 et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.

Hématurie macroscopique	<u>En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine :</u> Vérification de l'absence d'infection urinaire. Augmentation de la diurèse. Report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie. Fibroscopie vésicale pouvant être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récurrence tumorale.
Prostatite granulomateuse	<u>En présence de symptôme infectieux :</u> Traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant 3 mois, associé à une corticothérapie à 0,5–1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG thérapie.
Orchi- épididymite	<u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</u> Traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine. <u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Corticothérapie à 0,5–1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
Réaction systémique au BCG et/ou fièvre > 48 h	Hospitalisation généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général. Examens complémentaires bactériologiques (ECBU avec hémocultures), biologiques (transaminases) et radiologiques (cliché thoracique). Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et éthambutol 1200 mg/j associée à une corticothérapie à 0,5–1

	mg/kg/j, intraveineuse puis per os. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de 6 mois. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
Arthralgie et/ou rash cutané	<u>En première intention :</u> Traitement anti- inflammatoire (AINS) et antihistaminique. Suspension de la BCG-thérapie. <u>Persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou en cas de syndrome inflammatoire clinique :</u> Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum associée à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.

c. Thérapies combinées :

Dans un essai randomisé, l'association MMC+BCG était comparée au BCG seul, le même schéma de BCG thérapie était employé dans les 2 groupes et chaque instillation de BCG était précédée un jour avant d'une instillation de MMC dans le groupe ayant reçu l'association thérapeutique. Cette dernière a permis une réduction des récives mais était responsable d'importants effets secondaires [195]. Une autres série randomisée publiée en 2015 à propos des TVNIM récidivantes, a démontré que les instillations hebdomadaires de MMC suivies d'une BCG thérapie mensuelle permet une réduction significativement supérieure des récives en comparaison au BCG et INF [196].

Di Stasi et al ont étudiés dans leur série randomisée l'association BCG+ MMC en administration électromotrice (technique EDMA) et la BCG thérapie seule. Une

nette augmentation de l'intervalle sans récurrence a été constatée en plus de la réduction du taux de progression grâce à cette association thérapeutique [197].

d. Traitement spécifique du CIS :

d.1. La stratégie thérapeutique :

La détection du CIS concomitant augmente le risque de récurrence et de progression des tumeurs Ta et T1 [111, 198].

Le traitement endoscopique seul n'est pas suffisant en cas de CIS, le diagnostic histologique doit être suivi par des instillations endovésicales de BCG, ou une cystectomie radicale. Le taux de survie spécifique après une cystectomie radicale immédiate pour un CIS est excellent, cependant la cystectomie pourrait être sur-traitement dans 40 à 50% des cas [199].

d.2. Les études de type cohorte comparant le BCG à la chimiothérapie :

Des évaluations rétrospectives incluant des patients atteints de CIS ont révélé que le BCG permet d'obtenir un taux de réponse complète de 72 à 93%, contre uniquement 48% dans le bras chimiothérapie endovésicale [199, 200, 201]. Mais plus de 50% des patients traités par le BCG pourraient récidiver avec un risque d'envahissement musculaire et/ou présenter des récurrences extra-vésicales [200, 181, 201, 202].

d.3. Les essais prospectifs randomisés à propos du BCG et de la chimiothérapie :

Malheureusement le nombre de séries randomisées incluant les patients atteints de CIS seul est faible. Dans ce cadre une méta-analyse publiée par Sylvester et al comparant le BCG à la chimiothérapie a montré une augmentation du taux de réponse, et une réduction de 59% des chances d'échecs en faveur de la BCG thérapie [203].

Dans une autre méta-analyse sur la progression tumorale (comportant un sous groupe de 403 patients porteurs de CIS), le BCG avait réduit de 35% le risque de progression en comparaison à la chimiothérapie ou autre immunothérapie [1]. En plus, l'association BCG+MMC n'était pas supérieure au BCG seul [204].

En résumé : Le BCG augmente le taux de réponse complète, et de survie sans récurrence, tout en réduisant le risque de progression tumorale par rapport à la chimiothérapie.

d.4. Le traitement du CIS de l'urètre prostatique, et du haut appareil urinaire :

Les patients présentant un CIS ont un risque élevé d'atteints extra-vésicale tel que le haut appareil urinaire et l'urètre prostatique. Solsona et al ont rapporté que 63% de 138 patients atteints de CIS ont développé une localisation extra-vésicale soit initialement ou au cours du suivi [205]. La localisation extra-vésicale du CIS est corrélée à une survie faible par rapport au CIS limité au niveau vésical [205].

Au niveau prostatique, le CIS peut se localiser uniquement dans le revêtement épithélial de l'urètre ou dans les canaux prostatiques [206]. Ces deux situations doivent être différenciées de l'invasion du stroma prostatique (qui correspond au stade T4a des tumeurs de vessie) nécessitant une cystoprostatectomie radicale immédiate.

Le CIS limité au revêtement épithélial de l'urètre prostatique peut être traité par des instillations endovésicales de BCG. La résection transurétrale de la prostate (RTUP) améliore le contact du BCG avec l'urètre prostatique [207, 208].

En cas d'atteinte des canaux prostatiques, des séries limitées ont rapportés que les instillations de BCG peuvent assurer des résultats prometteurs, mais ces données restent insuffisantes et ne permettent pas de fournir des recommandations

thérapeutiques claires. Donc le traitement radical doit être pris en considération [208, 209].

Le traitement du CIS du haut appareil urinaire est rapporté dans les recommandations des tumeurs urothéliales du haut appareil urinaire [210].

4. Prise en charge des cas d'échec du traitement endovésical :

a. Echec de la chimiothérapie endovésicale :

Les patients présentant des récurrences tumorales non infiltrantes (TVNIM) après un schéma de chimiothérapie endovésicale, peuvent bénéficier dans un second temps d'une BCG thérapie. La chimiothérapie antérieure n'aura pas d'impact sur l'effet du BCG [156].

b. Récidive et échec après immunothérapie intravésicale par le BCG :

Les échecs du traitement par instillations de BCG recouvrent des situations cliniques différentes définies par les principales associations d'urologie comme suit: (tableau 10 et 11)

Tableau 10: les catégories d'échec thérapeutique après BCG thérapie endovésicale
selon l'EAU 2016 [53]:

Echec du BCG
• lorsqu'une TVIM est détectée lors du suivi systématique.
• Tumeur réfractaire : –si une tumeur papillaire non infiltrant le muscle de haut grade est présente à 3 mois du suivi, la poursuite du traitement conservateur par BCG est associé à un risque élevé de progression. –si un CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présent à 3 et 6 mois du suivi. Si le CIS est présent à 3 mois, un traitement supplémentaire par BCG peut assurer une réponse complète dans 50% des cas. –si une tumeur de haut grade apparait au cours de la BCG thérapie.*
• Récidive de haut grade après BCG thérapie : récurrence tumorale de haut grade/G3 (WHO2004/ 1973) après achèvement du traitement d'entretien par BCG. Malgré une réponse initiale.
Intolérance au BCG
• Des effets secondaires sévères qui empêchent la poursuite des instillations avant l'achèvement du traitement d'induction (204).

*les patients présentant des récurrences de bas grade durant ou après BCG thérapie ne sont pas considérés comme des échecs.

**Tableau 11: Catégories d'échecs après BCG thérapie selon l'AFU
2013 [11].**

• Progression tumorale : lorsqu'une TVIM est détectée lors du suivi systématique.
• Tumeur réfractaire : -Lorsqu'une TVNIM de haut grade persiste lors de la première cystoscopie de suivi au 3ème mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à un taux de progression tumorale de 60 à 80 %. La présence de CIS associé est un facteur de pronostic indépendant : le taux de progression a été de 10 % à 1 an et 29 % à 5 ans pour les T1G3 sans CIS contre 29 % et 74 % respectivement en cas de CIS associé. -Lorsque du CIS isolé est présent lors de la première cystoscopie de suivi au 3ème mois ou de la seconde cystoscopie au 6ème mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à une réponse complète dans 50 % des cas. -Lorsqu'une TVNIM de haut grade est présente lors du suivi chez un patient recevant un traitement d'entretien par BCG.
Résistance au BCG : lorsqu'une récurrence de TVNIM à haut risque est diagnostiquée après la fin du traitement par BCG.

Ces situations d'échec sont à distinguer des cas d'intolérance aux instillations de BCG, définies par l'interruption prématurée du traitement, à cause d'effets secondaires importants [11].

c. Traitement des échecs du BCG et des récurrences après BCG thérapie :

Les patients présentant des échecs au BCG semblent peu susceptibles de répondre en cas de poursuite du même traitement. La cystectomie radicale est donc l'option préférée. Mais divers études suggèrent que la reprise de la BCG thérapie est

appropriée pour les récidives de bas grade et même quelques cas de récidives de haut grade [211, 212].

Actuellement, plusieurs stratégies thérapeutiques permettant la préservation de la vessie sont disponibles comme l'immunothérapie, la chimiothérapie, les thérapies assistées (chapitre « c.1.1 ») et combinées (chapitre « c.3 ») [213]. Dans des cas d'échec bien sélectionnés, le changement du BCG par ces alternatives thérapeutiques peut améliorer la réponse [211,214, 215].

Jusqu'à présent, à l'exception de la cystectomie radicale, tout autre traitement reste peu performant sur le plan carcinologique pour les patients présentant des échecs après BCG thérapie [216, 217, 218].

Le traitement optimal pour les patients porteurs de tumeurs de haut risque qui présentent une intolérance au BCG n'est pas encore connu.

Les récidives de bas grade après BCG thérapie ne sont pas considérées comme des échecs, leur décision thérapeutique dépend des caractéristiques tumorales. Elle peut inclure la chimiothérapie endovésicale ou la reprise des instillations de BCG. Toutefois, les données publiées dans ce cadre sont très limitées.

5. Cystectomie radicale pour les TVNIM:

L'indication de cystectomie dans les TVNIM n'est pas facile à poser : l'urologue est confronté au risque de sous-traiter (évolution de la maladie vers un stade métastatique avant la cystectomie) ou de sur-traiter (cystectomie inutile).

Si une cystectomie radicale est indiquée avant la progression vers une tumeur infiltrant le muscle, elle peut être réalisée immédiatement (dès le diagnostic de TVNIM) ou précocement (après échec de la BCG thérapie) [53].

Il y a plusieurs raisons de considérer la cystectomie comme traitement immédiat pour certains patients :

1. La précision de la stadification des tumeurs T1 par la RTUV est faible, puisque 27 à 51% des cas de TVIM ne sont découverts qu'à la cystectomie radicale [220, 221, 222, 223].
2. Un pourcentage non négligeable de patients porteurs de TVNIM va progresser à une maladie infiltrant le muscle.

Le bénéfice potentiel de La cystectomie radicale doit être comparé à son risque, sa morbidité, et son impact sur la qualité de vie. Il est raisonnable de proposer une cystectomie immédiate aux patients atteints de TVNIM de très haut risque de progression [224, 225, 111, 198, 226].

Le bénéfice et les risques de la cystectomie immédiate ou différée doivent être expliqués aux patients.

La cystectomie radicale précoce est fortement recommandée en cas de tumeur réfractaire au BCG. Chez les patients ayant bénéficié d'un traitement radical pour une TVNIM, le taux de survie sans maladie à 5 ans dépasse les 80% [227, 228]. Tandis d'une cystectomie radicale en retard pourrait réduire la survie spécifique liée à la maladie [229].

6. Indications thérapeutiques :

La prise en charge thérapeutique des TVNIM est discutée selon le risque estimé de récurrence et de progression tumorale.

Le CCAFU a proposé en 2013 les indications suivantes (tableau 13):

a. Les TVNIM à faible risque :

Les TVNIM à faible risque présentent un grand risque de récurrence. Après la RTUV, une IPOP peut être réalisée, puisqu'elle réduit le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente une option thérapeutique, et aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale [230].

b. Les TVNIM à risque intermédiaire :

L'IPOP de chimiothérapie ne semble pas modifier l'évolution des patients à risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples [230].

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations. Les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire [231].

Les données de l'essai EORTC 30911 suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en termes de délai d'apparition de la première récurrence tumorale, de survies globale et spécifique. Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie endovésicale reste controversé compte tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance clinique [231].

Au total, les TVNIM à risque intermédiaire incluent un groupe hétérogène de tumeurs de vessie. Le choix d'un traitement adjuvant à la RTUV par chimiothérapie ou par BCG est déterminé par l'évaluation individuelle du risque de progression mis en balance avec le risque de toxicité supérieur de la BCG thérapie [11].

c. Les TVNIM à haut risque :

Une deuxième RTUV est nécessaire un mois après la première RTUV pour vérifier l'absence de tumeur résiduelle et écarter une sous-stadification tumorale qui est présente dans plus de 20% des cas.

L'immunothérapie adjuvante par le BCG est le seul traitement à avoir prouvé son efficacité dans la prévention de la récurrence et de la progression tumorale. Elle est donc le traitement conservateur de référence. Le bénéfice du BCG dans les tumeurs à haut risque semble concerner essentiellement les protocoles d'entretien. La MMC n'est pas recommandée en première intention dans le traitement conservateur.

Tableau 13: Traitement adjuvant à la RTUV en fonction des groupes de risque selon le CCAFU [11].

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

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

Ces indications diffèrent de celles de l'EAU qui a publiée en 2016 ses dernières recommandations marquées par l'individualisation d'un nouveau sous groupes de tumeurs à très haut risque, avec une prise en charge plus précise pour chaque groupe de risque. (Tableau 14)

Tableau 14: recommandations thérapeutiques pour les tumeurs Ta, T1 et CIS selon les groupes de risque : EAU 2016 [53].

Catégorie	Définition	Recommandation thérapeutique
Tumeurs à faible risque	Tumeur primaire, unique, Ta, G1/LMP-T, bas grade, < 3cm, pas de CIS	Une IPOP de chimiothérapie après la RTUV
Tumeurs à risque intermédiaire	Toutes les tumeurs n'appartenant pas aux autres catégories	• Pour les patients présentant un nombre de récurrences antérieures faible (≤ 1 récurrence/an) et un score EORTC de récurrence < 5 : une IPOP de chimiothérapie après RTUV. • Pour tous les autres cas : un an de BCG thérapie à dose pleine (induction + 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, et 12 mois) ou des instillations de chimiothérapie (schéma optimal indéfini) pour une durée maximale d'un an.
Tumeurs à risque élevé	Un des critères suivant : • Tumeur T1 • Tumeur de haut grade/G3 • CIS • Tumeur Ta G1G2,	Instillations endovésicales de BCG à dose pleine pendant 1 à 3 ans, ou cystectomie (pour les tumeurs de risque très élevé)

	multiple, récidivante et large (> 3cm), (tous ces critères doivent être présents)	
	Sous groupe des tumeurs à risque très élevé	
	Tumeur T1G3/haut grade associée au CIS concomitant, tumeur T1G3/haut grade multiple et/ou large et/ou récurrence d'une tumeur T1G3/haut grade, tumeur T1G3/haut grade avec CIS de l'urètre prostatique, carcinome urothélial d'histologie inhabituelle, envahissement vasculaire ou lymphatique (voir chapitre « 3.a »)	Cystectomie radicale à envisager chez les patients qui refusent la BCG thérapie à dose pleine pendant 1 à 3 ans.
	Echec du BCG	Cystectomie radicale recommandée

VIII. Surveillance :

Une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire est donc capitale afin d'éviter un retard de diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire [232].

De nombreuses méthodes de surveillance peuvent être utilisées, mais elles doivent être adaptées au potentiel évolutif de chaque tumeur. Cette surveillance peut être allégée si la tumeur a un faible potentiel évolutif. Par contre elle doit être très étroite, régulière et relativement contraignante si la tumeur a un haut potentiel évolutif [232]. (Tableau 15)

A. Moyens de surveillance :

1. Cystoscopie :

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

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

2. Cytologie urinaire :

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

Cependant, la cytologie urinaire possède une faible valeur prédictive négative en particulier en présence d'une tumeur de bas grade, et elle ne peut donc être

utilisée seule. L'autre point faible est que la cytologie urinaire manque de reproductibilité, car son interprétation dépend beaucoup de l'expérience du cytologiste.

3. Tests de biologie moléculaire :

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

4. Uro-scanner :

Selon le CCAFU, un uroscanner est souhaitable une fois tous les deux ans au minimum, ou en cas de cytologie urinaire positive inexpliquée ou en cas d'apparition d'une symptomatologie évocatrice d'une atteinte du haut appareil [233, 234].

5. Echographie vésicale sus pubienne :

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

Cependant, actuellement, ni l'imagerie ni les nombreux marqueurs urinaires qui ont été décrits n'ont montré leur capacité à remplacer la cystoscopie sur le plan des performances diagnostiques. Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostique très important tant pour la récurrence tumorale que pour le risque de progression musculaire. Les examens de suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale.

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

B. Rythme de surveillance :

Au moment de la planification du schéma de suivi et ses modalités, les consignes suivantes doivent être prises en considération :

- La détection rapide d'une infiltration musculaire ou d'une récurrence de haut grade sans infiltration du muscle vésical est importante, car tout retard de diagnostic et de prise en charge peut mettre en jeu le pronostic vital.
- La première cystoscopie de contrôle constitue un facteur pronostique important, tant pour la récurrence tumorale que pour le risque de progression musculaire [235, 216, 236, 237]. Chez tous les patients présentant une tumeur Ta, T1 ou CIS, la première cystoscopie de contrôle doit être toujours réalisée après 3 mois de la RTUV.
- Pour les tumeurs à faible risque, l'arrêt de la cystoscopie ou l'utilisation d'autres méthodes peu invasives peut être proposé, après une durée de 5 ans sans récurrences [237].
- Pour les tumeurs de risque intermédiaire et élevé, un suivi à long terme est recommandé [237], car les récurrences après 10 ans de normalité ne sont pas inhabituelles [238].
- La stratégie de surveillance doit prendre en considération le risque de récurrence extravésicale sur l'urètre prostatique et le haut appareil urinaire. Ce risque augmente chez les patients présentant des tumeurs vésicales multiples et de haut risque [62].
- Aucune méthode d'investigation non invasive ne peut remplacer l'endoscopie. La surveillance des patients est basée donc sur des contrôles cystoscopiques réguliers.

- Pour les patients traités pour un CIS [239], des biopsies multiples peuvent être nécessaires pour confirmer l'efficacité du traitement intravésical.

Selon les principales sociétés savantes, le rythme de surveillance des patients traités pour TVNIM est le suivant :

Tableau 15: Les modalités du suivi des TVNIM selon le CCAFU [3].

Groupe de risque	Examen de suivi
faible	• Cystoscopie : au 3ème et 12ème mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique).
intermédiaire	• Cystoscopie : au 3ème, 6ème, 12ème mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique). • Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie. • Uro- TDM : tous les 2 ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.
élevé	• Cystoscopie : au 3ème, 6ème, 9ème, 12ème mois, puis tous les 6 mois la 2ème année, puis annuelle à vie. • Cytologie urinaire : 3ème, 6ème, 9ème, 12ème mois, puis tous les 6 mois la 2ème année, puis annuelle à vie. • Uro- TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.

Le comité d'expert de l'EAU recommande en 2016 le rythme de surveillance suivant :

- Le suivi des tumeurs Ta, T1, et CIS est basé sur les cystoscopies régulières.
- Un contrôle cystoscopique à 3 mois est recommandé pour les tumeurs Ta de faible risque. En cas de normalité, la cystoscopie ultérieure sera programmée à 9 mois puis annuellement pendant 5 ans.
- Un contrôle cystoscopique avec cytologie urinaire est recommandé à 3 mois pour les tumeurs de risque élevé. En cas de normalité ces deux examens seront proposés tous les 3 mois pendant 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuellement.
- Pour les tumeurs Ta de risque intermédiaire, une surveillance par cystoscopie et cytologie urinaire est recommandée, avec un schéma de surveillance intermédiaire aux deux recommandations précédentes. En prenant en considération les facteurs personnels et subjectifs.
- Pour les tumeurs de haut risque, l'imagerie du haut appareil urinaire (Uro-TDM, UIV) réalisée régulièrement (chaque année) est recommandée.
- Une endoscopie sous anesthésie avec biopsies vésicales, est recommandée en cas de lésions suspectes objectivées à la cystoscopie ou de cytologie urinaire positive.
- Pour les patients présentant un CIS, des biopsies randomisées ou guidées par la cystoscopie à fluorescence sont recommandées après traitement endovésical (à 3 ou 6 mois).

- Au cours du suivi, les patients présentant une cytologie urinaire positive sans tumeur identifiable à la cystoscopie, doivent bénéficier de biopsies randomisées ou sous cystoscopie à fluorescence (si disponible) associées à une évaluation du reste de l'appareil urinaire (Uro-TDM, biopsies de l'urètre prostatique) [53].

Recommandation de l'EAU à propos de la biopsie et/ou la RTUV et le rapport anatomopathologique) :

- Chez les patients suspects d'héberger un cancer de la vessie, une RTUV suivie d'un examen anatomopathologie du produit de résection est recommandée permettant le diagnostic et une prise en charge thérapeutique initiale.
- La résection transurétrale de la vessie est systématique, selon les étapes suivantes :
 - Palpation bimanuelle sous anesthésie ;
 - Introduction du resectoscope sous control visuel et inspection de l'urètre ;
 - Inspection de tout le revêtement urothélial de la vessie ;
 - Biopsie de l'urètre prostatique, quand elle est indiquée (en cas d'une tumeur du col vésical, d'un CIS confirmé ou suspecté, d'une cytologie urinaire positive sans mise en évidence d'une tumeur vésicale, d'anomalies visualisées de l'urètre prostatiques). Dans ce cadre si la biopsie prostatique n'a pas été réalisée durant la première RTUV, elle sera réalisée durant le second look ;
 - Résection de la tumeur ;
 - Rédaction du rapport chirurgical ;
 - Description précise du produit de résection pour l'analyse anatomopathologique [53].

Recommandation pour la réalisation des différentes étapes :

- Effectuer une résection en un seul bloc pour les tumeurs papillaires de petite taille (<1cm), incluant la paroi vésicale sous jacente, ou une résection en fraction incluant la partie exophytique de la tumeur, la base d'implantation en emportant le muscle detrusor, ainsi que les berges, si la tumeur est > 1cm de diamètre.
- Eviter le maximum possible la cautérisation durant la RTUV afin d'éviter la détérioration des tissus.
- La résection de la lésion et de muqueuse adjacente (trigone, dôme vésical, parois : latérale droite, latérale gauche, antérieure et postérieure) est recommandée en cas de cytologie positive ou si une tumeur exophytique de haut risque est suspectée (d'aspect non papillaire), à l'aide de la cystoscopie à fluorescence si elle est disponible.
- La biopsie de la surface anormale de l'urètre prostatique doit être réalisée à l'anse du resecteur, lorsqu'il s'agit d'une TVNIM primaire et que l'envahissement du stroma n'est pas suspecté, la pince à biopsie froide peut être utilisée.
- Les copeaux de résection et les différentes biopsies sont envoyés séparément en anatomopathologie.
- à la fin de la RTUV, l'aspect de la tumeur doit être décrit ainsi que les différentes étapes de l'intervention aussi bien que l'étendu et l'exhaustivité de la résection.
- Chez les patients présentant une cytologie positive contre une cystoscopie négative il faut exclure un carcinome urothélial du haut appareil urinaire,

un CIS vésical (biopsies randomisées ou diagnostic photodynamique), ou une tumeur de l'urètre prostatique.

- Envisager un second look dans les situations suivantes :
 - RTUV initiale incomplète ;
 - Muscle non visualisé dans l'analyse anatomopathologique, exception faite pour les tumeurs TaG1 et le CIS primaire ;
 - Toutes les tumeurs de stade T1 ;
 - Toutes les tumeurs de haut grade/ G3, à l'exception du CIS primaire.
- si elle est indiquée, la Re-résection sera réalisée après 2 à 6 semaines de la première RTUV incluant le site de la tumeur primaire déjà réséquée [53].

Recommandation concernant le rapport anatomopathologique :

- Le rapport doit préciser la localisation tumorale, le grade cytologique, le degré d'infiltration de la paroi, la présence du CIS et du muscle detrusor au sein du prélèvement. Ainsi que la présence d'invasion lymphatique, vasculaire ou de variantes histologiques.
- En cas de difficultés un examen supplémentaire par un anatomopathologiste expérimenté peut être envisagé [53].

Recommandation pour la stratification des TVNIM en groupes de risque de récurrence et de progression :

- Les patients doivent être stratifiés en 3 groupes de risque (tableau 8).
- La prédiction individuelle du risque de récurrence et de progression selon les différents intervalles suivant la RTUV, doit être élaborée selon les tables de risque de l'EORTC.
- Chez les patients traités par BCG, la prédiction du risque de récurrence et de progression individuelle est estimée selon les tables de risque du CUETO

(Spanish Urological Club for Oncological Treatment) et les nouvelles tables
de l'EORTC [53].

Recommandations de l'EAU pour le traitement adjuvant des tumeurs Ta,

T1 et CIS :

- L'arrêt du tabac doit être conseillé aux patients tabagiques porteurs de TVNIM confirmées.
- Le choix du traitement adjuvant à la RTUV doit être basé sur les groupes de risque (tableau 8).
- Chez les patients porteurs de tumeurs présumées de faible risque, et celles présumées de risque intermédiaire, avec un nombre de récurrences antérieures faible ($\leq$ une récurrence par an) et un score EORTC de récurrences < 5 , une IPOP doit être recommandée.
- Pour les patients de risque intermédiaire (avec ou sans IPOP), un an de BCG thérapie à dose pleine (induction + 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12 mois), ou l'instillation de chimiothérapie (le schéma thérapeutique optimal est mal connu) pendant un an au maximum est recommandé. Le choix final dépend du groupe de risque de récurrence et de progression et des effets secondaires de chaque modalité thérapeutique.
- Chez les patients de risque élevé, une BCG thérapie à dose complète de 1 à 3 ans (induction + 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) est indiquée, Le bénéfice de la 2ème et la 3ème année de traitement d'entretien doit être comparé aux inconvénients et frais supplémentaires de la BCG thérapie.
- Les patients présentant un CIS intéressant le revêtement épithélial de l'urètre prostatique, une RTUP suivie d'instillations endovésicales de BCG peut être proposée.

- Les patients présentant un risque très élevé de progression, une cystectomie radicale immédiate doit être proposée.
- En cas d'échec de la BCG thérapie une cystectomie radicale est indiquée [53].

Chimiothérapie intravésicale :

- L'IPOP doit être administrée dans un délai de 24 heures suivant la RTUV, et de préférence dans les 2 heures qui suivent la résection.
- L'IPOP doit être abandonnée si une perforation intra ou extra-péritonéale de la vessie est suspectée ou confirmée (après une RTUV très profonde, ou une hémorragie nécessitant une irrigation de la vessie: distension vésicale).
- Donner au personnel soignant des instructions claires pour s'assurer de la liberté du flux au niveau du cathéter vésical à la fin de l'IPOP.
- Le schéma optimal de chimiothérapie endovésicale et sa durée ne sont pas encore définis, mais ne doivent pas dépasser un an.
- Si une chimiothérapie endovésicale est administrée, il est conseillé de respecter le PH urinaire optimal pour le médicament, et de maintenir la concentration du produit en réduisant l'apport de fluide avant et pendant l'instillation.
- La durée de l'instillation pour chaque patient est de 1 à 2 heures [53].

Immunothérapie endovésicale par le BCG :

- Les contre indications absolues de la BCG thérapie [53]:
- Durant les 2 premières semaines suivant une RTUV
- En cas d'hématurie macroscopique, sondage vésical traumatique, Infection urinaire symptomatique.

- La prise en charge des effets secondaires de la BCG thérapie doit refléter leur type et leur grade (tableau 9).

Recommandations thérapeutiques des principales associations d'urologie en cas d'échec ou récurrence après BCG thérapie.

Selon les recommandations du CCAFU 2013 :

- La cystectomie totale: est le traitement de référence en cas de tumeur résistante ou de tumeur réfractaire au BCG [11].
- Deuxième traitement par BCG : Les patients qui récidivent sur le même (ou moindre) stade tumoral et grade cellulaire à 3 mois ne doivent pas être considérés comme des échecs, puisqu'un deuxième traitement d'induction de 6 semaines de BCG va permettre d'obtenir une réponse dans 35% des cas [11].
- Combinaison BCG et interféron: après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intravésicale une place pour l'interféron alpha 2b. Dans un essai multicentrique de phase II, comparant le suivi de 467 patients en échec de BCG traités par faible dose de BCG et interféron alpha 2b et 536 patients BCG naïfs traités par une dose standard et BCG et interféron alpha, 45 % des patients en échec de BCG et 59 % des patients naïfs de BCG étaient indemnes de récurrence tumorale après un suivi médian de 24 mois [11].
- Gemcitabine endovésicale: Dans la situation d'une récurrence de TVNIM après un traitement par BCG, l'efficacité de la gemcitabine semble être supérieure à la MMC [220] et celle d'une seconde cure de BCG [220, 11].

Selon les dernières recommandations de l'EAU 2016 :

Les alternatives thérapeutiques en cas d'échec sont les suivantes (tableau 12) :

**Tableau 12 : recommandations thérapeutiques en cas d'échec et récurrence après
BCG thérapie selon l'EAU 2016 [53].**

Catégorie	Recommandation thérapeutique
Tumeur réfractaire	1. Cystectomie radicale
	2. stratégies thérapeutiques préservant la vessie en cas d'impossibilité de la cystectomie
Récidive de haut grade après BCG	1. Cystectomie radicale
	2. Deuxième schéma de BCG thérapie
	3. Stratégies thérapeutiques préservant la vessie
Récidive de bas grade d'une tumeur primaire de risque intermédiaire après BCG	1. Deuxième schéma de BCG thérapie, ou chimiothérapie endovésicale
	2. Cystectomie radicale

MATERIELS ET METHODES

I. Population étudiées :

Sur une période de 13 ans étalée de Janvier 2003 à Janvier 2016, 950 cas de tumeurs de vessie parmi eux 712 cas de TVNIM ont été pris en charge dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Notre travail est basé sur une étude rétrospective comportant uniquement 50 patients ayant un dossier exploitable.

Les patients ont été répartis en 2 groupes à risque: haut risque et risque intermédiaire, selon les tables de risque élaborées par l'EORTC.

Par définition, le groupe à haut risque comprend les cas de TVNIM à haute probabilité de récurrence et de progression (score EORTC > 14) et comporte l'un des éléments suivants:

- les tumeurs de haut grade (grade 3),
- les tumeurs de stade T1,
- CIS,
- les tumeurs Ta G1/G2 multiples récidivantes et larges (>3cm). (Tous ces critères doivent être présents).

Tandis que le groupe à risque intermédiaire correspond aux cas de TVNIM à probabilité intermédiaire de récurrence et de progression ($7 < \text{score EORTC} < 13$) et comprend les tumeurs n'appartenant pas aux autres catégories: Faible risque et haut risque.

- L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la BCG thérapie dans la prévention de la récurrence et de la progression des TVNIM à risque intermédiaire ou haut selon l'EORTC.

- L'objectif secondaire est d'analyser les facteurs prédictifs de l'échec de la BCG thérapie dans la prévention de la récurrence et de la progression des TVNIM à risque élevé ou intermédiaire.

Les paramètres étudiés chez les patients sont :

- Le sexe
- L'âge
- La notion de tabagisme
- Le stade tumoral (pT)
- Le grade histologique (G1, G2, G3)/ (bas grade, haut grade)
- Le score EORTC avec :
- La probabilité de récurrence (1 an / 5 ans)
- La probabilité de progression (1 an / 5ans)
- Le groupe de risque
- La durée du suivi en mois
- La réalisation de La Re-RTUV
- Le nombre de récurrence
- Le délai de la 1^{ère} récurrence en mois
- Le nombre de progression
- Si progression :
- Le nouveau stade/nouveau grade
- Le traitement envisagé

Fiche d'exploitation :

Efficacité de la BCG thérapie dans le traitement des TVNIM

Nom et Prénom :

Sexe : M ☐ F ☐

Age :ans

Facteurs de risque :

Tabagisme actif :

Non ☐

Oui ☐ Durée : Nombre de PQ /jr : Sevrage (depuis quand) :

Tabagisme passif : Non ☐ Oui ☐

Profession :

Exposition chimique : Non ☐ Oui ☐ Si oui Produit :

Irradiation vésicale : Non ☐ Oui ☐

Vessie neurologique: Non ☐ Oui ☐

ATCD de bilharziose urinaire :

Non ☐ Oui ☐

ATCD de sondage urinaire :

Non ☐ Oui ☐

Symptomatologie :

Hématurie : Non ☐ Oui ☐

SBAU :

Autres :

Examen physique

Examen urologique :

Normal ☐ Anormal ☐ :.....
.....

Bilan radiologique et explorations :

Echographie de l'appareil urinaire :

Epaississement pariétal ☐ ou Masse ☐

Taille : Max :.....cm Min :.....cm

Nombre :.....

Siège:.....
.....

VES : Normale ☐ Anormale ☐ :.....

Cystoscopie :

Aspect : Ulcéré ☐ Végétant ☐ Nodulaire ☐ Papillaire ☐

Autre :.....

Nombre : Pas de T ☐ T. unique ☐ T. multiple ☐ : (.....) T. diffuse ☐

Siège :

Dimension : Max.....cm Min.....cm

Anapath :

Paramètres biologiques :

Fonction rénale :

-urée :.....

-créat:.....

ECBU : Négatif ☐ Positif ☐ Germe :..... Traitement reçu :.....

Traitement:

1-1ère RTUV:

–Date :...../...../.....

–Résultat anapath:

–Type histologique : Tm urothéliale ☐ Tm non urothéliale ☐

–Stade pTNM : Ta ☐ T1 ☐ T2 ☐ muscle non vu ☐

–Grade : G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐

Bas ☐ Haut ☐

–Nombre de tumeurs :.....

–Taille : Max.....cm Min :.....cm

–Présence de Cis : Non ☐ Oui ☐

–Score EORTC :

Probabilité de récurrence :.....(1 an)/..... (5ans)

Probabilité de progression:.....(1 an)/..... (5ans)

–Groupe de risque :

Faible ☐ intermédiaire ☐ haut ☐

2-Immunothérapie endovésicale (BCG) :

Traitement d'induction : 6+3

Date de début :.....

Nombre d'instillations réalisées :.....

Traitement d'entretien :

Date de début :.....

Nombre d'instillations réalisées :.....

Complications :

Non ☐

Oui ☐ Fièvre ☐ Hématurie ☐ Sx d'irritation vésicale ☐ Autres :...

II. Technique d'instillation endovésicales de BCG :

A. Schéma d'instillations : (figure 32, 33)

Le protocole de BCG thérapie adopté dans le service est le suivant :

Traitement d'induction : 6+3

- 1 installation par semaine durant 6 semaines
- Fenêtre thérapeutique de 6 semaines
- 1 instillation par semaine durant 3 semaines

Traitement d'entretien : 1 instillation par semaine durant 3 semaines à 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois.

ROYAUME DU MAROC
FORCES ARMEES ROYALES
Hôpital Militaire Moulay Ismail
Service d'Urologie

Fiche de BCG Thérapie

Carte de rendez-vous

Nom :.....
Prénom :.....
N° de dossier :.....
N° C.I.N :.....
Tél fixe :.....
GSM :.....
Date d'entrée :.....
Date de sortie :.....
Diagnostic :.....
Ana-path :.....
Médecin traitant :.....

MODELE 83 /HMMI

Figure 32 : Fiche du suivi des patients sous BCG thérapie au service d'urologie.

Traitement d'attaque : 6 + 3 :

Exiger un ECBU stérile avant chaque instillation

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

4^{ème} instillation :

5^{ème} instillation :

6^{ème} instillation :

Arrêt pendant 6 semaines, puis 3 instillations hebdomadaires

-Cystoscopie avant la 1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

**Traitement d'entretien : 1 à 3 instillations
hebdomadaires tous les 6 mois pendant**

36 mois : ECBU stérile avant chaque instillation

-Cystoscopie 6 mois, puis :

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

-Cystoscopie 12 mois, puis :

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

-Cystoscopie à 18 mois, puis :

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

-Cystoscopie à 24 mois, puis :

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

-Cystoscopie à 30 mois, puis :

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

-Cystoscopie à 36 mois, puis :

1^{ère} instillation :

2^{ème} instillation :

3^{ème} instillation :

B. Avant l'instillation :

La réalisation de l'instillation, au sein du service d'urologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail, comme toute instillation, doit obéir à certaines règles sous peine d'en réduire l'efficacité et de faire prendre des risques au patient et au personnel soignant :

Avant de débiter la première instillation de BCG, un délai de trois à quatre semaines au moins après la résection de tumeur de la vessie doit être respecté mais également après tout autre geste invasif urologique (biopsie de prostate par exemple). Il est conseillé au patient de réduire sa consommation de boisson dans les huit heures précédant l'instillation.

Avant chaque instillation endovésicale il faut systématiquement :

- S'assurer de l'absence de symptôme et de signe contre indiquant temporairement une instillation (exemple : fièvre, orchite, prostatite. . .) et de s'informer sur la tolérance de l'instillation précédente et l'absence d'effets indésirables par un interrogatoire du patient.
- Vérifier que l'ECBU réalisé (moins de 36 heures avant l'instillation de BCG) n'objective pas d'infection urinaire. En cas de positivité, les instillations débiteront après résolution complète de l'infection.

Une dose du **BCG culture SSI** consiste en l'instillation vésicale de 120 mg de bactéries BCG lyophilisées (poids sec). Chaque dose (un flacon reconstitué) est diluée dans 50mL de soluté physiologique stérile sans conservateur. La reconstitution du produit doit être faite dans un lieu distant de celui où sont préparées ou pratiquées les chimiothérapies injectables et nécessite de porter un masque, des gants et des lunettes. Elle est interdite aux personnes

immunodéprimées et aux femmes enceintes. Les règles d'asepsie doivent être strictement suivies et il faudra éliminer les déchets dans le circuit infectieux dédié.

C. Pendant l'instillation :

Les patients recevant le BCG ne doivent pas être traités à proximité des patients présentant un déficit immunitaire connu. Une sonde urétrale (12 ch) est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie stricte.

On procède au drainage de la vessie, puis on instille lentement la suspension de 50 ml du **BCG culture SSI 120 mg** au mieux par gravité, puis on retire la sonde. Le patient doit retenir cette suspension aussi longtemps que possible, au minimum deux heures.

En cas de traumatisme au moment du passage de la sonde, il faut surseoir à l'instillation et la reprogrammer.

D. Après l'instillation :

Le patient doit changer de position toutes les demi-heures, afin que le produit touche toutes les surfaces de la vessie.

Il est souhaitable que le patient urine assis, à chaque miction, pendant les six heures qui suivent l'instillation. En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients d'assurer une hyperhydratation commencée deux heures après chaque instillation et poursuivie pendant 48 heures.



Figure 33 : Poster de l'Association française d'urologie résumant les bonnes pratiques des instillations endovésicales de BCG.

III. Suivi des patients :

Les patients ont bénéficié d'une surveillance régulière, par la réalisation de contrôles cystoscopiques en fonction du potentiel évolutif de la tumeur vésicale et précédant chaque série d'instillations endovésicales de BCG.

IV. Analyse statistique et résultats:

Les données ont été saisies sur Excel et l'analyse statistique ainsi que l'étude de la survie sans récurrence basée sur le délai de la première récurrence ont été faites au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Le logiciel utilisé dans cette analyse statistique était SPSS version 20.

Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence et sans progression.

A. Caractéristiques des patients étudiés:

Au total, 50 patients ont été inclus dans cette étude, traités par RTUV+BCG thérapie.

a. Répartition du sexe : (tableau 16, figure 34)

Les patients se répartissent en 45 hommes (90%), et 5 femmes (10%), avec un sexe ratio de 9 H/ 1F. ($p=0,440$)

Tableau16: Répartition des patients selon le sexe.

sexe	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
femme	5	10,0	10,0	10,0
homme	45	90,0	90,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

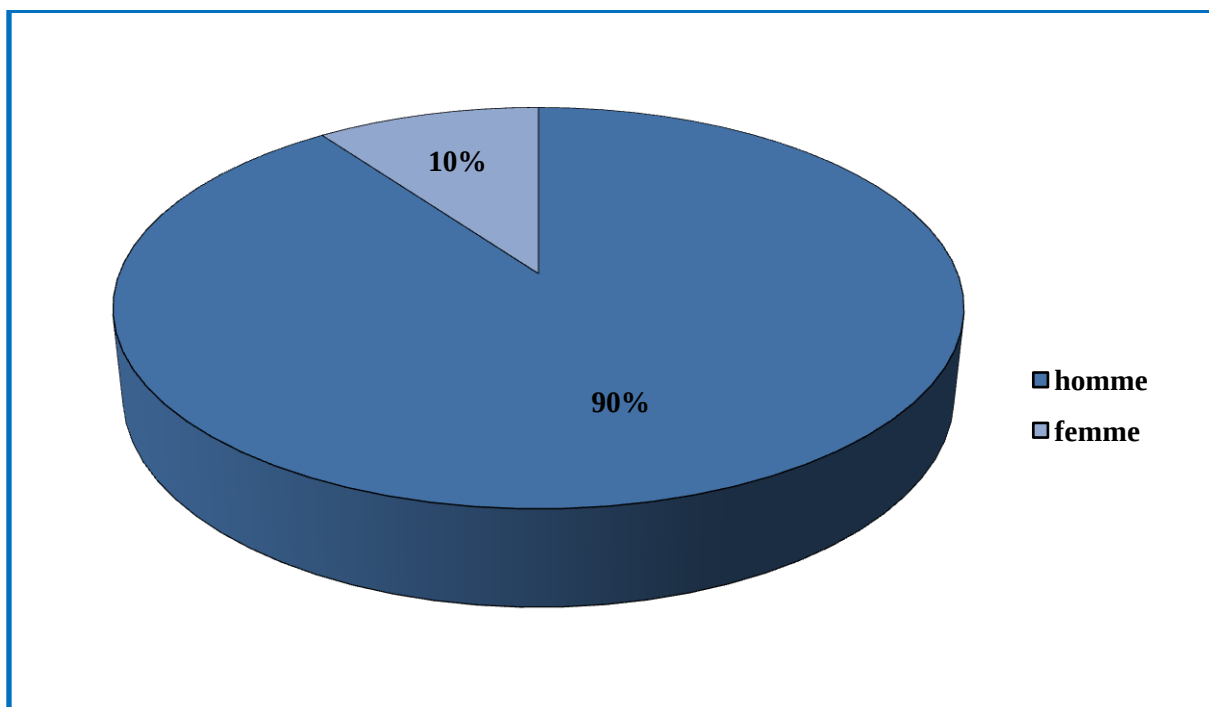


Figure 34: Répartition selon le sexe

b. Répartition selon l'âge : (tableau 17)

L'âge moyen de survenue était de 62,24 ans $\pm$ 10,219 avec des extrêmes allant de 46 à 87 ans. (p=0,710)

Tableau 17: Répartition des patients selon l'âge.

	N	minimum	maximum	moyenne	Ecart type
AGE ans	50	46	87	62,24	10,219

c. Tabagisme : (tableau 18, figure 35)

Une notion de tabagisme (actif ou passif) était présente chez 40 patients, soit un taux de 80%,

Contrairement à 10 patients non tabagiques soit un taux de 20% (p=0,257).

Tableau 18: Prévalence du tabagisme

	Effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Non tabagiques	10	20,0	20,0	20,0
Tabagiques	40	80,0	80,0	100,0
total	50	100,0	100,0	

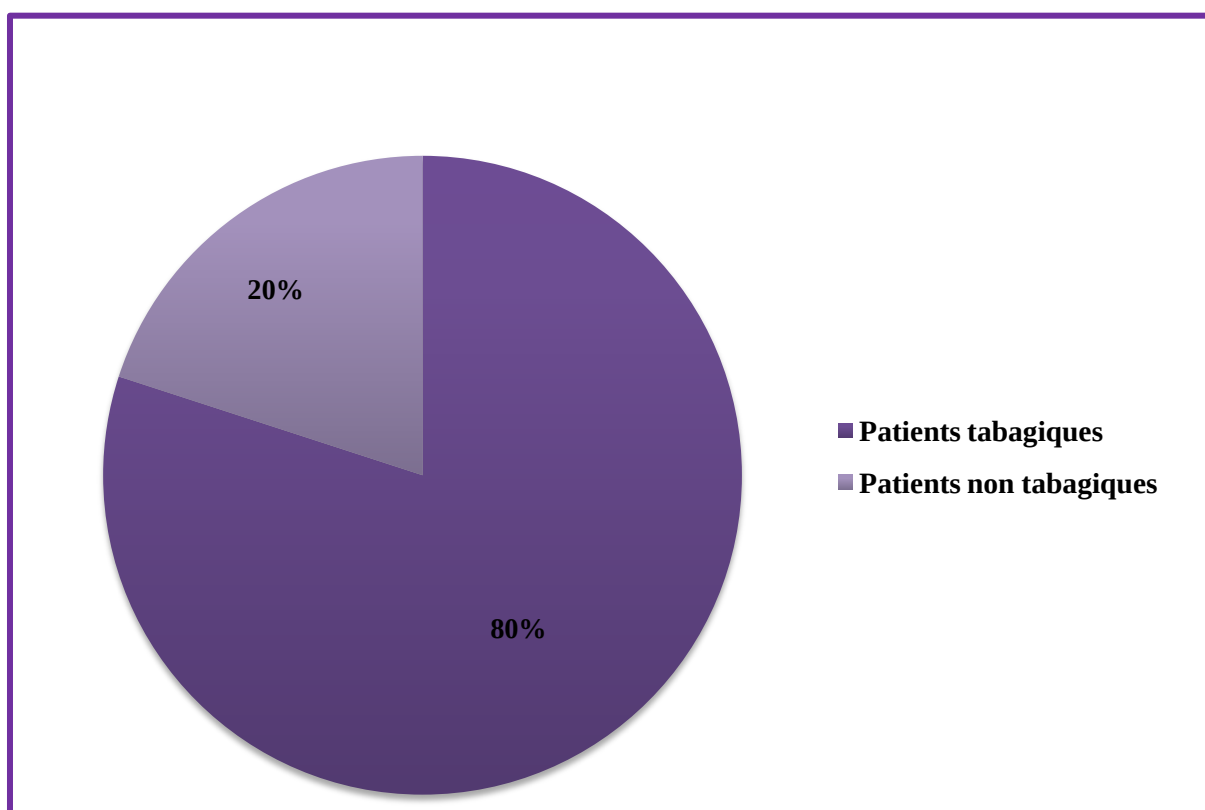


Figure 35: prévalence du tabagisme

d. Durée du suivi :

Les extrêmes valeurs de la durée du suivi des patients varient de 6 à 160 mois, avec une moyenne de 55,44 mois $\pm$ 37,48.

e. Stade tumoral : (tableau 19, figure 36)

Dans notre série 13 patients présentaient des tumeurs de stade pTa soit un taux de 26%, avec

37 patients présentaient des tumeurs de stade pT1 soit un taux de 74%, et aucun cas de CIS ($p=0,471$).

Tableau 19: répartition des patients selon le stade tumoral

Stade tumoral	Effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
pTa	13	26,0	26,0	26,0
pT1	37	74,0	74,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

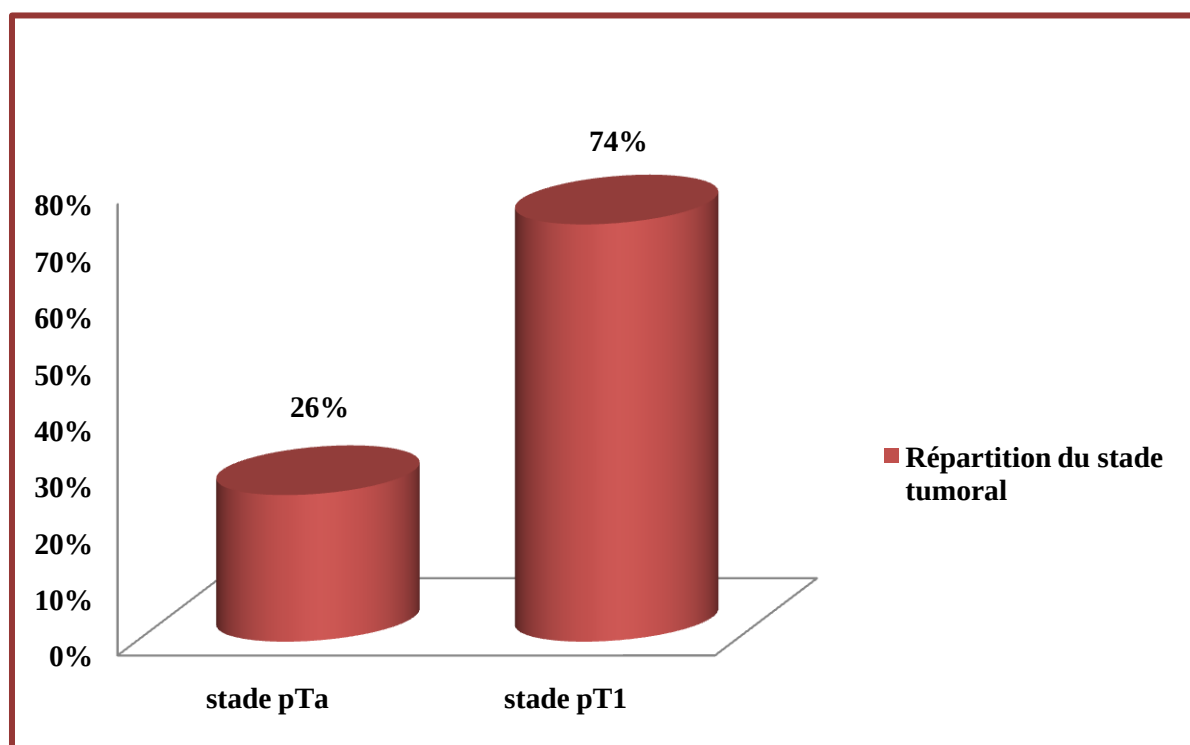


Figure 36: Répartition du stade tumoral

f. Grade histologique : (figure 37)

Le profil histologique était réparti comme suit : ($p=0,478$)

8 Patients présentaient des tumeurs de grade histologique G1 soit un taux de 16%, 36 Patients présentaient des tumeurs de grade histologique G2 soit un taux de 72% , 6 Patients présentaient des tumeurs de grade histologique G3 soit un taux de 12%

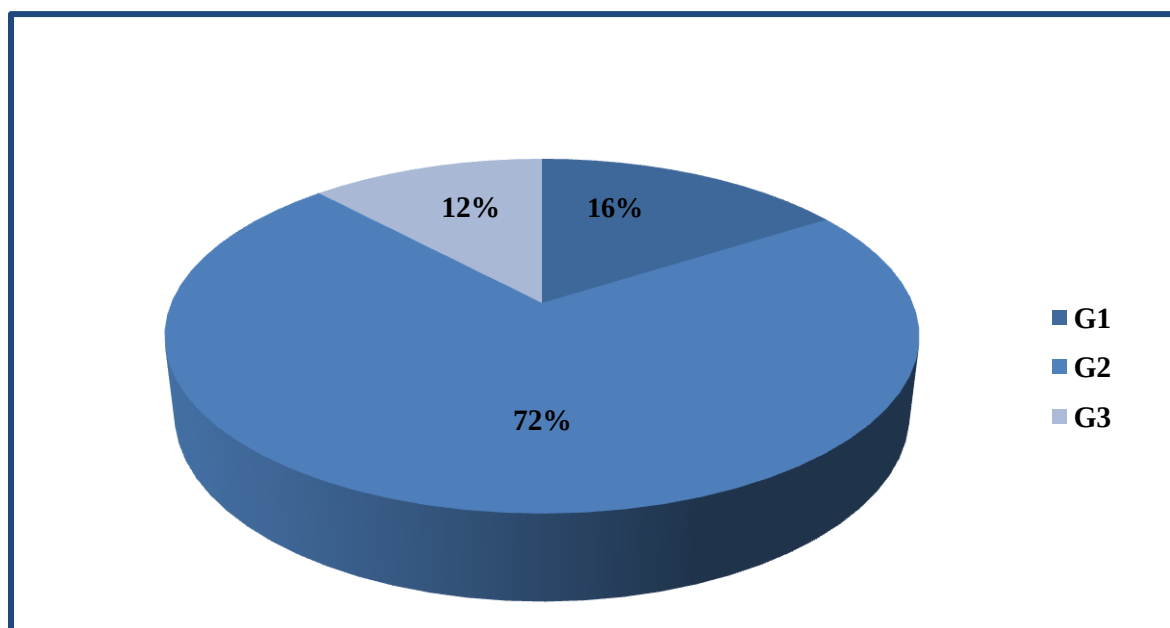


Figure 37: Répartition du grade histologique

g. Groupes à risques : (tableau 20, figure 38)

Dans notre série les groupes de risques de récurrence et de progression ont été définis par le score pronostique EORTC, qui a permis de répartir les patients en 2 groupes : ($p=0,280$)

Risque intermédiaire: 19 patients soit un taux de 38%.

Haut risque: 31 patients soit un taux de 62%.

Tableau 20: Répartition des patients selon le groupe à risque.

Groupes à risque	Effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Risque intermédiaire	19	38,0	38,0	38,0
Haut risque	31	62,0	62,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

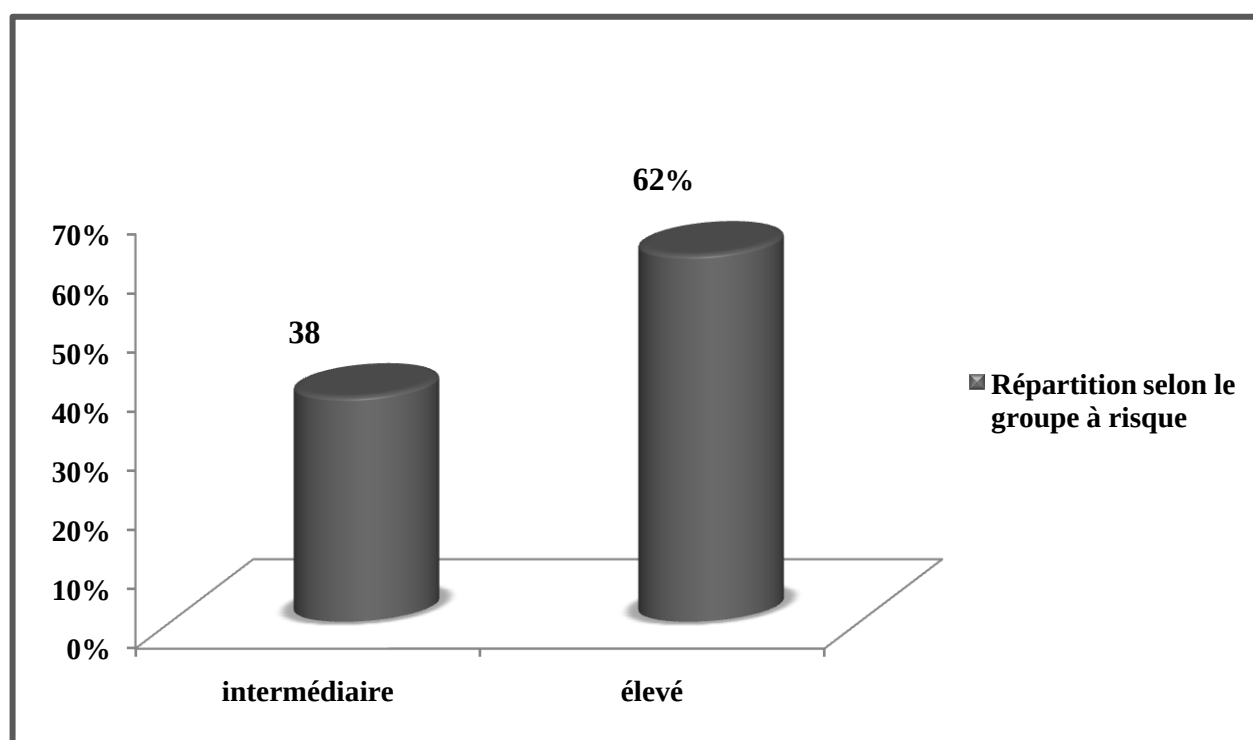


Figure 38: Répartition selon le groupe à risque

h. Re-RTUV : (tableau 21, figure 39)

33 patients ont bénéficié d'une Re-RTUV soit un taux de 66%, tandis que 17 patients ont bénéficié d'une RTUV seule soit un taux de 34% ($p=0,212$).

Tableau 21: Nombre de patients ayant bénéficié d'une Re-RTUV.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
RTUV seule	17	34,0	34,0	34,0
Re-RTUV	33	66,0	66,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

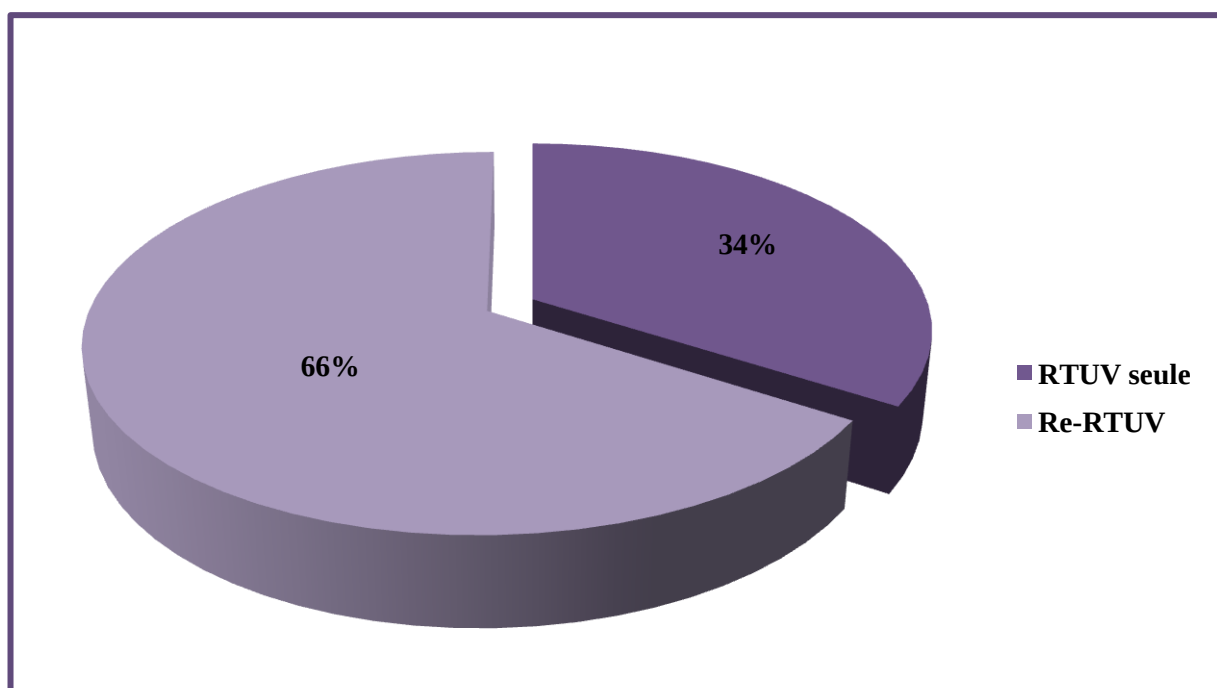


Figure 39: Répartition des patients

i. Récidive : (tableau 22, figure 40, 41)

Dans notre série de 50 cas, uniquement 17 patients ont présenté une récurrence soit un taux de 34%, contre 33 patients sans récurrences soit un taux de 66%. Le traitement envisagé dans ces cas était une RTUV + BCG thérapie.

Tableau 22: Nombre de patients ayant présenté une récurrence.

	Effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Absence de récurrence	33	66,0	66,0	66,0
Récurrence	17	34,0	34,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

La moyenne d'âge chez les patients ayant récidivé est de 63 ans $\pm$ 11,28; contre 61,85 ans $\pm$ 9,78 chez les patients n'ayant pas récidivé.

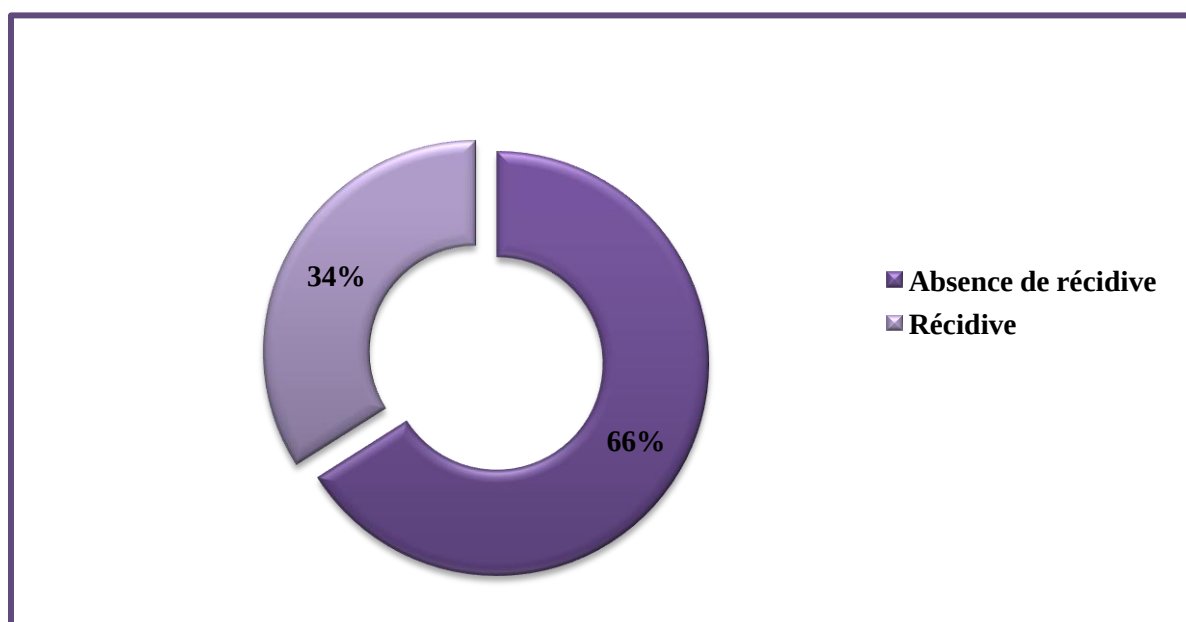


Figure 40: Nombre de récurrences

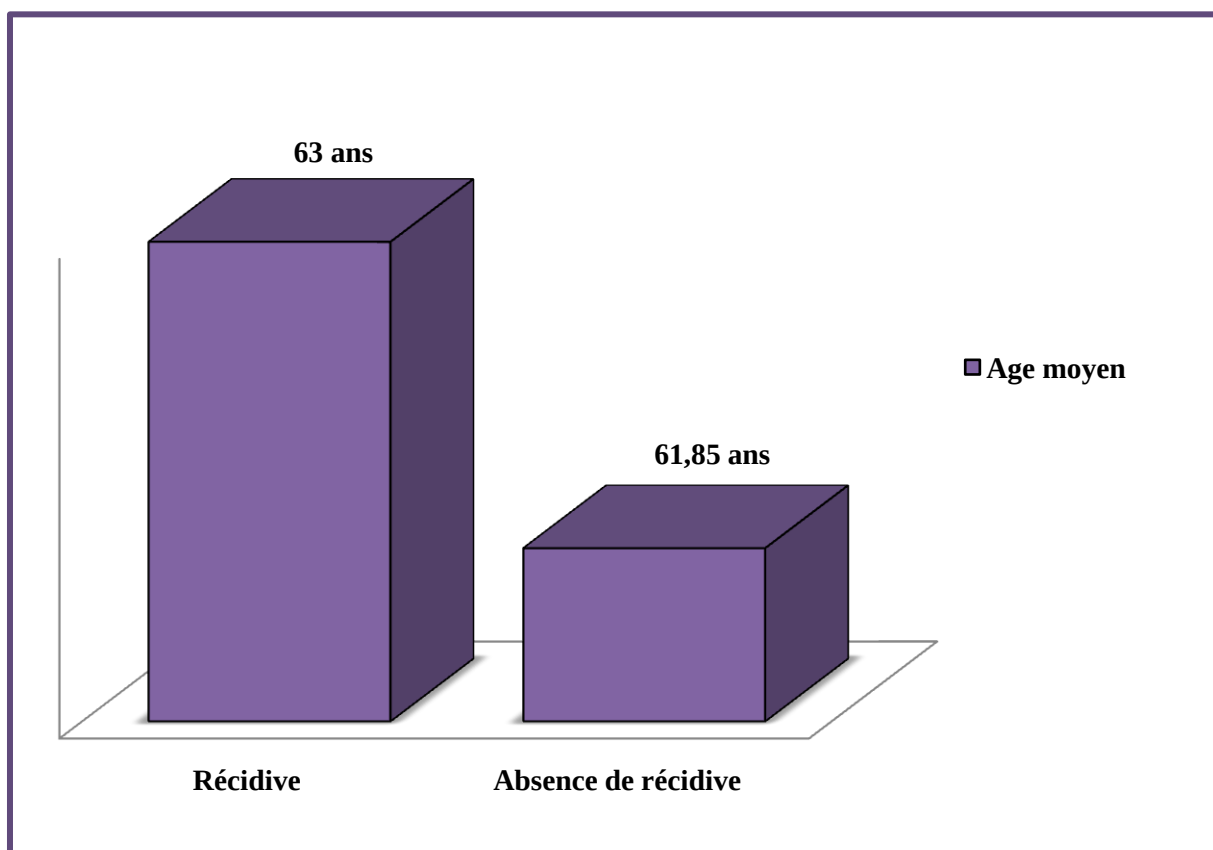


Figure 41: Age moyen chez les deux groupes

j. Progression :

Dans notre série 2 cas de progression vers une infiltration du muscle ce qui a nécessité un traitement radical.

B. Survie sans récurrence : (Tableau 23, 24 et figure 42)

Dans notre série la durée moyenne de survie sans récurrence est de 20 mois $\pm$ 3,86. Le délai de la première récurrence varie entre 5 et 69 mois.

Tableau 23:Durée moyenne de survie sans récurrence.

Durée moyenne			
Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
		Limite inférieure	Limite supérieure
20,000	3,866	12,422	27,578

La durée médiane de survie sans récurrence est de 12 mois [7,96 ; 16,03]

Tableau 24 :Durée médiane de survie sans récurrence

Durée médiane			
Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
		Limite inférieure	Limite supérieure
12,000	2,058	7,966	16,034

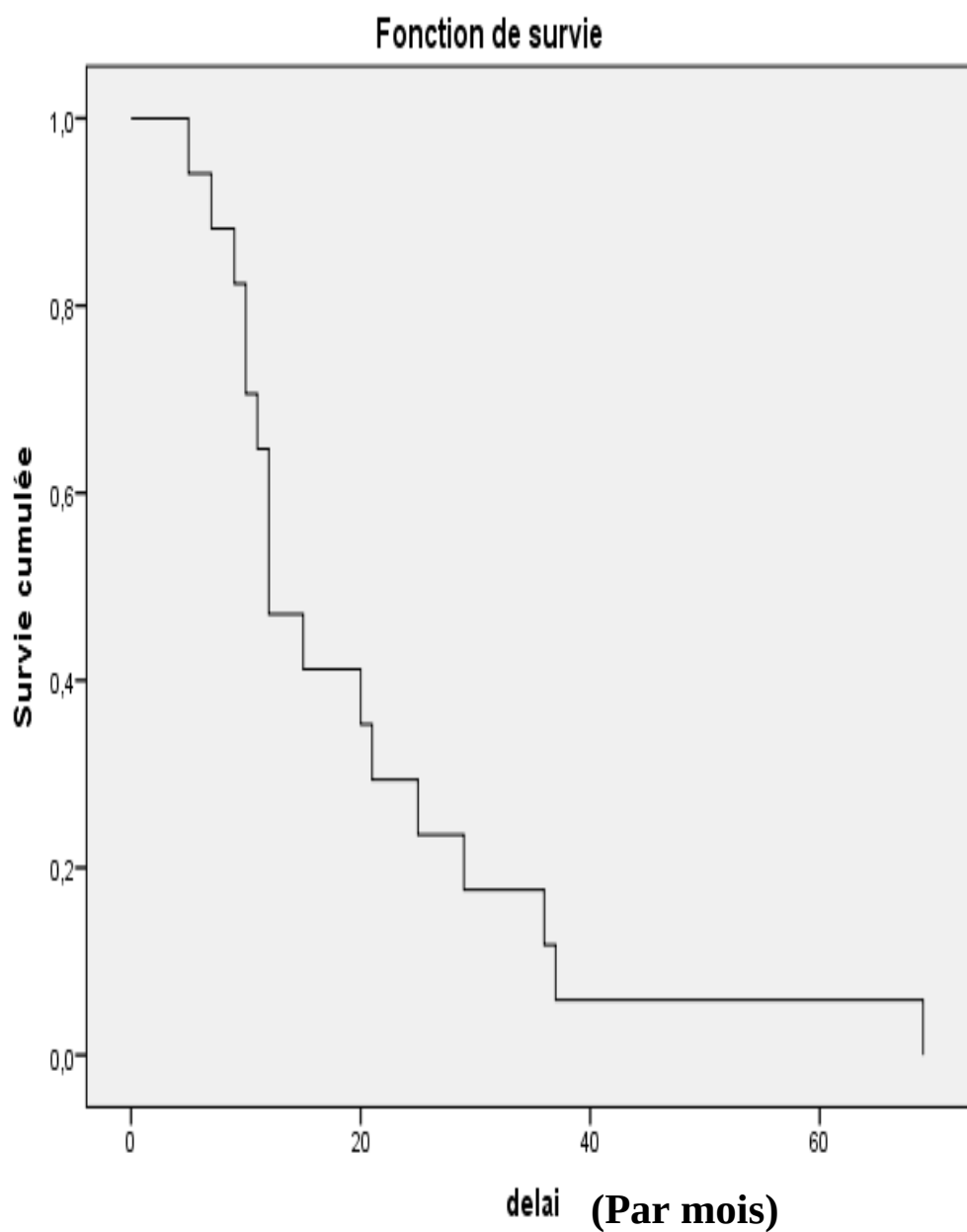


Figure 42 : Survie sans récidence estimée par la méthode de Kaplan Meier.

DISCUSSION

Lors du diagnostic initial, 75% des tumeurs sont des TVNIM nécessitant en complément à la RTUV, des instillations endovésicales par chimiothérapie ou par immunothérapie (figure 43) selon le risque de récurrence et de progression [240].

Selon les recommandations du **CCAFU**, les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs à risque intermédiaire en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par celle ci.

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

Selon le comité d'expert de l'**EAU**, les tumeurs à risque intermédiaire doivent bénéficier d'un an de BCG thérapie (induction puis 1 instillation par semaine pendant 3 semaines, à 3, 6, et 12 mois), ou d'instillations de chimiothérapie pour une durée maximale d'un an (le schéma optimal du traitement reste à définir).

Cependant les tumeurs à risque élevé nécessitent une BCG thérapie pendant 1 à 3 ans (induction puis 1 instillation par semaine pendant 3 semaines, à 3, 6, 12, 18, 24, 30, et 36 mois). Le bénéfice supplémentaire de la deuxième et troisième année d'entretien doit être pesé contre son coût supplémentaire et ses inconvénients [240].

L'**Association Américaine d'Urologie (AUA)**, recommande 6 instillations hebdomadaires de chimiothérapie ou d'immunothérapie pour les tumeurs à risque intermédiaire suivies d'un an de traitement d'entretien.

Les tumeurs à risque élevé doivent bénéficier d'un traitement d'induction par BCG suivi d'un entretien de 3ans

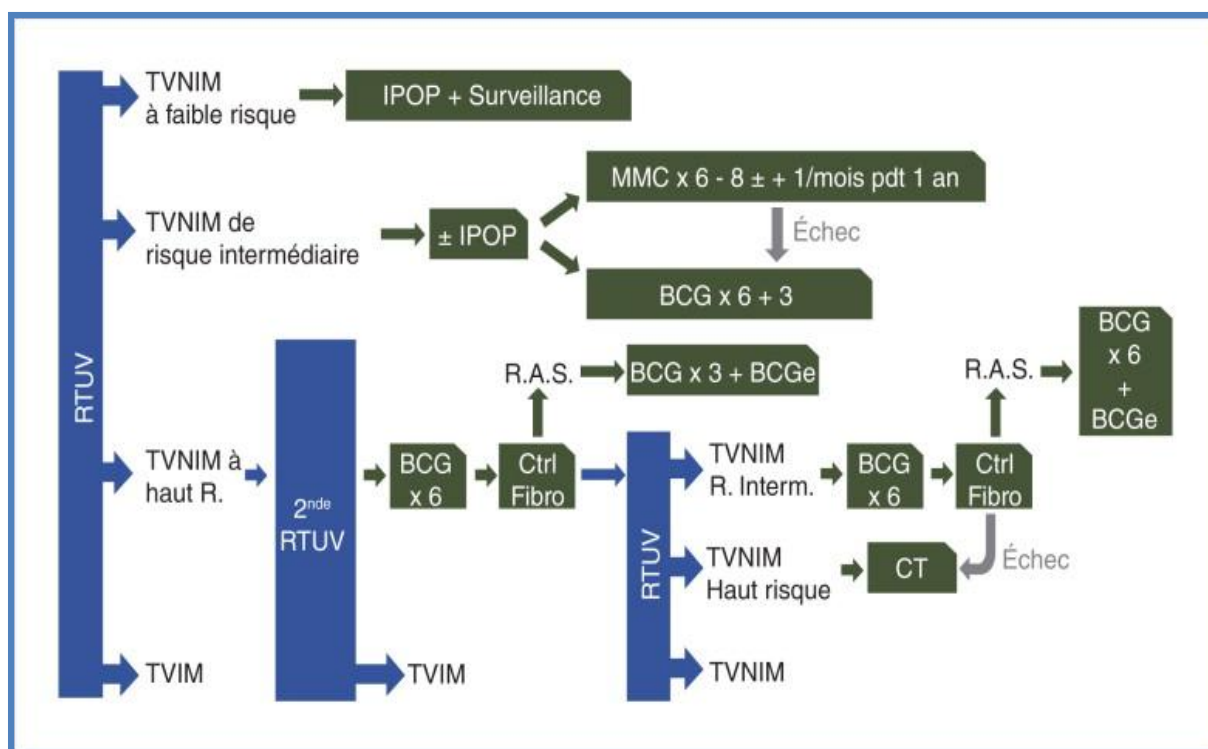


Figure 43. Algorithme thérapeutique des TVNIM [11].

TVNIM : tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVIM : tumeur de la vessie infiltrant le muscle ; IPOP : instillation postopératoire précoce ; MMC : instillation endovésicale de mitomycine C ; BCGe : entretien par BCG; Ctrl Fibro : cystoscopie de contrôle pour le suivi carcinologique ; CT : cystectomie totale ; Haut R. : haut risque ; R. Interm. : Risque intermédiaire ; R.A.S. : rien à signaler ; RTUV : résection transuretrale de la vessie.

Plusieurs études comparatives étaient faites sur l'intérêt de la BCG thérapie dans la réduction de la récurrence des TVNIM. Le nombre des patients inclus dans chaque série était variable, ainsi que les modalités thérapeutiques utilisées. (Tableau25)

Tableau 25 : Différentes séries d'étude de l'efficacité de la BCG thérapie.

Auteur	Nombre de patients	Produit utilisé	Recul médian (années)	Taux de récurrence	Taux de progression
Martilla et al 2016 [241]	229	BCG vs Epirubicin + Interferon $\alpha 2a$	7,5	↘ risque de récurrence par BCG	faible
Oosterlinck et al 2011 [242]	96	BCG+MMC vs BCG seul	4,7	↘ risque de récurrence par BCG+MMC	4,2% 10,4%
Gontero et al 2013 [243]	120	1/3 BCG vs Gemcitabine	1	similaires dans les 2 groupes	
Sylvester et al 2010 [161]	837	BCG vs Epirubicine vs BCG+isoniazide	9,2	↗ intervalle sans récurrence ↘ risque de récurrence	6,8% 8,6% 8,3%
Shang et al 2011 [244]	1111	BCG vs Epirubicine	2,74 – 9,16	↘ risque de récurrence	8,02% 10,32%
Sylvester et al 2002 [245]	4863	RTUV vs RTUV+BCG	2,5	–	↘ risque de progression
Malmstrom et al 1999 [246]	261	BCG vs Mitomycine C	5,3	↗ taux de survie sans récurrence	–
Cookson et al 1997 [247]	86	RTUV vs RTUV + BCG	7,3	↘ risque de récurrence	↘ risque de progression
Khanna et al 1991 [248]	158	BCG vs Adriamycine	2,6	↗ taux de réponse complète	8% 5%
Shahin et al 2003 [249]	153	RTUV vs RTUV + BCG	5,3	↗ délai de la 1 ^{ère} récurrence	36% 33%
Hemdan et al 2014 [250]	250	BCG vs Epirubicin + Interferon $\alpha 2b$	6,9	↗ taux de survie sans récurrence à 5 ans	77% 78%
Krege et al 1996 [251]	337	RTUV vs RTUV + BCG vs RTUV + MMC	1,7	↘ risque de récurrence	6,09% 4,53% 2,01%
Ojea et al 2007 [185]	430	BCG vs Mitomycine C	4,3	↗ intervalle sans récurrence ↘ risque de récurrence	9,9% 9,4%
Malmstrom et al 2009 [156]	2820	BCG vs Mitomycine C	2,16	↘ risque de récurrence	–

Après ce bref rappel des différentes sociétés savantes et leurs recommandations en termes d'indications de la BCG thérapie, nous ferons une brève analyse des différents paramètres de notre série, en nous référant à la littérature.

Dans notre série, 50 patients traités par RTUV suivie de la BCG thérapie (induction+entretien : BCG culture 120 mg SSI).

I. Fréquence selon le sexe : (figure 44)

Dans la littérature, la prédominance masculine a été observée dans plusieurs séries. Selon T.Martilla les hommes sont touchés presque 3 fois plus que les femmes, alors que C.Pfister a rapporté une atteinte des hommes 7 fois plus que les femmes. Le sexe ratio le plus élevé était enregistré dans la série de F.Saint qui était de 13,4 H/F [241, 252, 253].

Dans notre série de 50 cas, le sexe ratio était de 9, ce qui signifie l'atteinte de 9 hommes pour 1 femme.

II. L'âge moyen des patients : (figure 45)

En général le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans [11], Au Maroc la moyenne d'âge du cancer de la vessie chez les femmes est de 65,5 ans. Elle se situe aux alentours de 64,7ans pour les hommes, avec près de 10% des patients qui sont âgés de moins de 50 ans [18].

Dans la littérature, l'âge moyen le plus bas était de 45,5 ans, marqué dans la série B. Fall [254]. Tandis que le plus élevé était de 68 ans selon la série de T. Martilla [11]. Notre série présente une valeur concordante avec celle de la littérature puisque l'âge moyen des patients était de $62,24 \pm 10,21$ ans, avec des valeurs extrêmes variant de 46 à 87 ans.

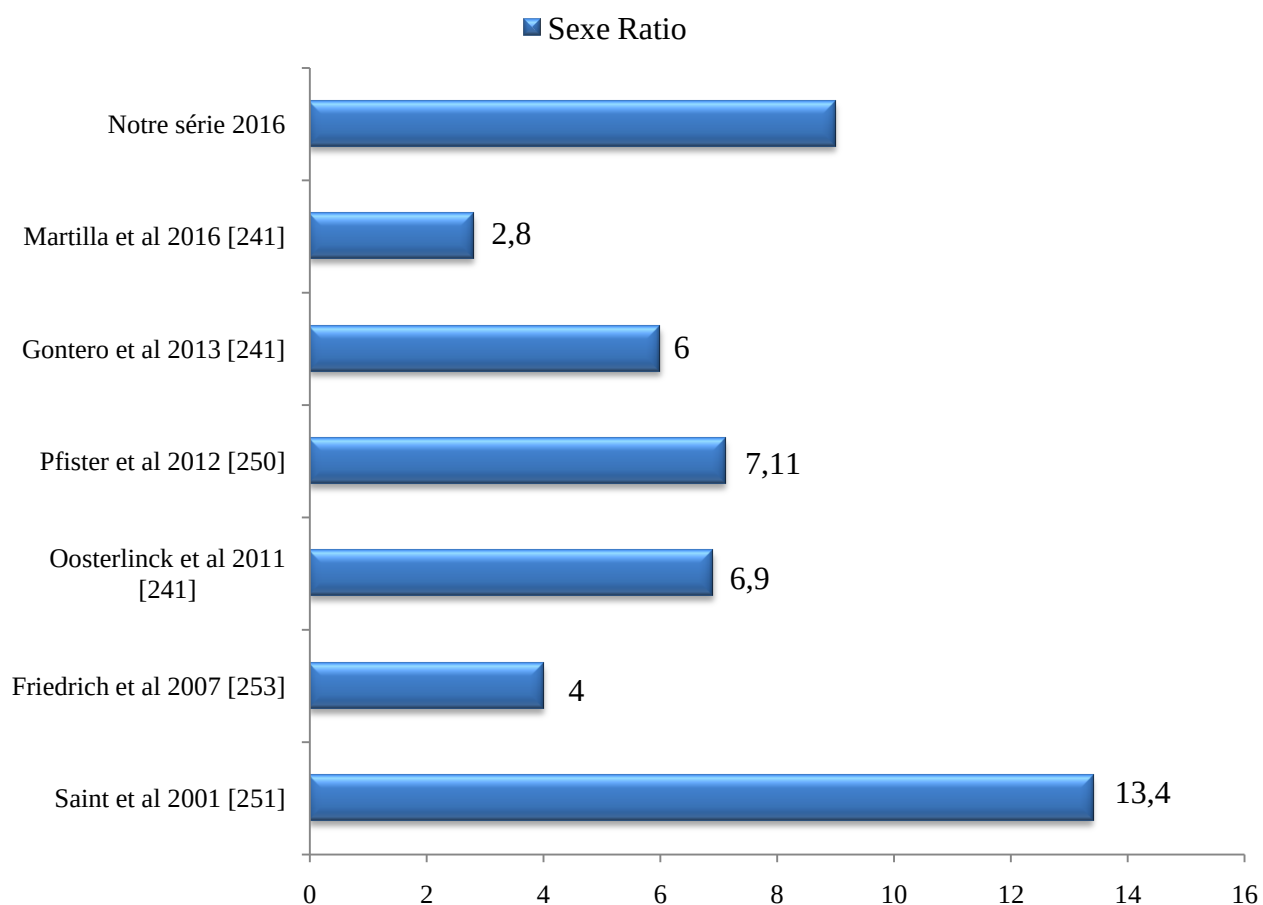


Figure 44: Le sexe ratio selon les différentes séries.

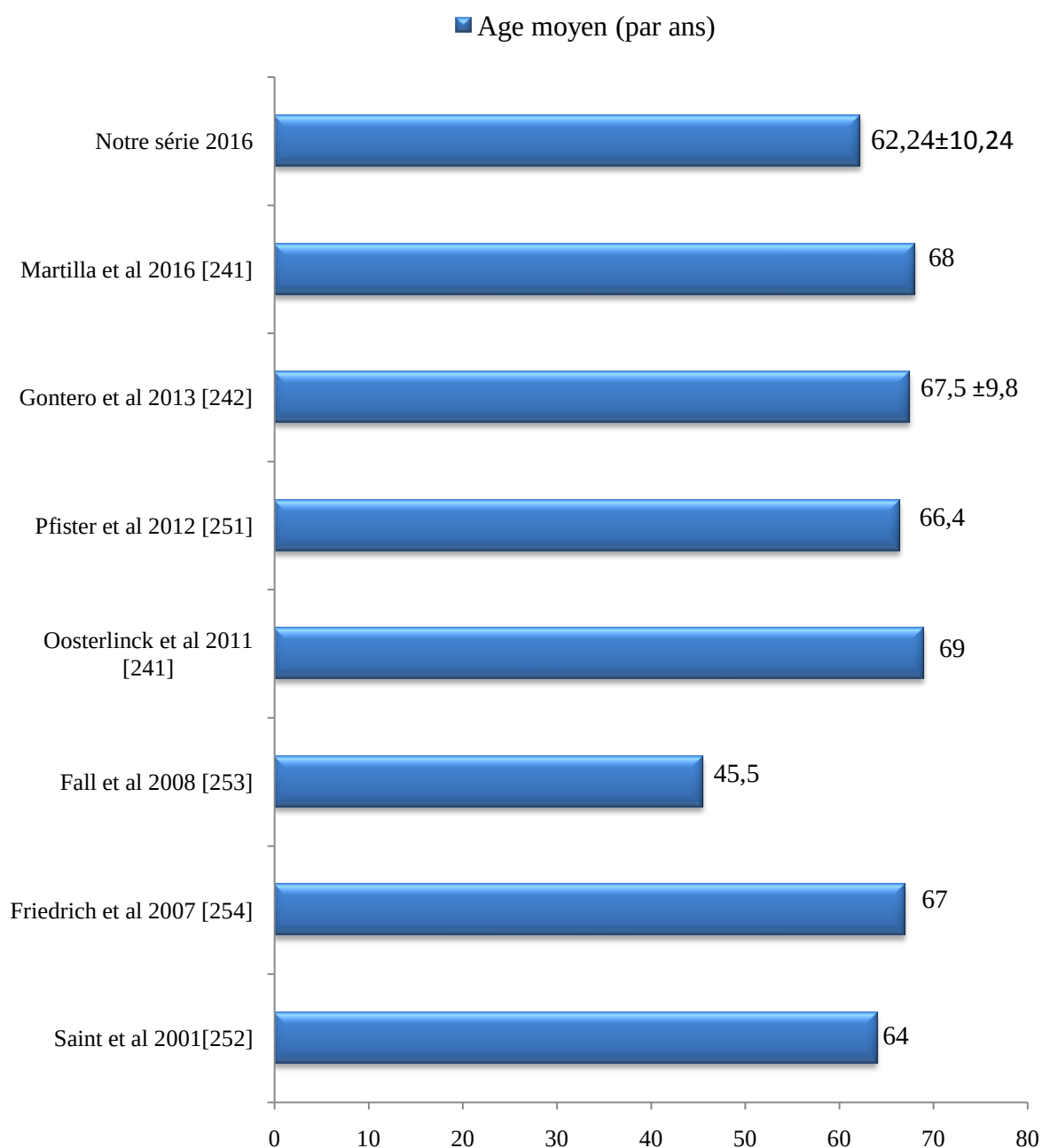


Figure 45: L'âge moyen selon les différentes séries

III. Intoxication tabagique :

La fumée du tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines aromatiques (4 amino-biphényl, β -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines. Le tabac est le facteur de risque le plus important dans le développement des tumeurs de vessie, il est incriminé dans presque 50% des cas [240].

En 2015, M. Rink, a publié les résultats de 34 études réalisées auprès de 467 528 cas, qui a démontré que le risque du cancer de la vessie était 2 et 4 fois plus élevé chez respectivement les anciens fumeurs et les fumeurs actifs par rapport aux non fumeurs, avec un risque similaire chez les 2 sexes. Mais malgré que le sevrage diminue le risque de survenue du cancer de la vessie chez les anciens fumeurs, ces derniers demeurent 2 fois plus susceptibles de développer un cancer de la vessie jusqu'à 20 ans après le sevrage [256].

Ce même auteur a également confirmé qu'après l'apparition d'une tumeur de vessie traitée par RTUV, le tabagisme actif et la longue durée d'exposition diminuent l'efficacité de l'immunothérapie ainsi que la chimiothérapie endovésicales. Ceci augmente significativement le risque de récurrence et modérément le risque de progression vers une forme infiltrante [256].

On peut conclure que le tabagisme constitue non seulement un facteur de risque, mais aussi un facteur pourvoyeur d'évolution défavorable pour les patients présentant une tumeur de vessie.

De même, dans notre étude, la notion du tabagisme (actif ou passif) était présente chez 40 patients, soit un taux de 80% le sevrage a été fait chez 32 patients.

Cette fréquence a été rapportée par différentes séries de la littérature. (Série de Pfister et al sur 138 cas l'incidence du tabagisme était de 84,8%) [252].

IV. Caractéristiques de la tumeur initiale :

A. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique des tumeurs vésicales est déterminé lors de l'endoscopie et aussi par l'anatomopathologiste lors du traitement de la pièce opératoire. On doit obligatoirement préciser les caractères suivants :

- l'aspect : papillaire, bourgeonnant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant.
- le siège.
- la taille.
- l'uni et la multi-focalité.
- le nombre de lésions.
- la base d'implantation, plus la base est large plus le risque d'infiltration est important.

B. Aspect microscopique :

1. Stade tumoral : (figure 46)

Dans la littérature, les tumeurs de stade pTa sont les plus fréquentes car elles représentent 40% de l'ensemble des tumeurs de vessie. Les tumeurs pT1 sont retrouvées dans 30% des cas et les tumeurs pTis sont peu fréquentes puisqu'elles ne sont présentes que dans 1,5% des cas [257].

Cependant dans notre série les tumeurs de stade pT1 étaient les plus fréquentes et représentaient 74% des cas. Les tumeurs pTa sont notées dans 26 % des cas, et aucun carcinome in situ n'a été enregistré. Ceci pourrait être expliqué par le retard de consultation des patients.

2. Grade cytologique : (figure 47)

En s'appuyant sur les données d'une étude de L'EORTC publiée en 2006, les tumeurs de haut grade représentent 56% de l'ensemble des TVNIM [111].

Selon une seconde étude réalisée par l'EORTC et publiée en 2015 par Sylvester et al auprès de 1812 cas présentant des TVNIM. Le grade 2 cytologique était le plus marqué dans cette série avec un taux de 45% des cas, tandis que 32% des cas présentaient des tumeurs de grade G1, et uniquement 23% des cas suivis pour des tumeurs de grade 3 [258].

Ces résultats sont retrouvés également dans notre série, puisque la majorité des patients présentaient des tumeurs de grade G2 avec un taux de 72% des cas, et respectivement 16% et 12% des cas pour les grades G1 et G3.

3. Groupe à risque :

Dans notre série les patients étaient stratifiés en 2 groupes à risques, selon les tables pronostiques élaborées par l'EORTC: www.eortc.be/tools/bladdercalculator.

Et ceci à travers 6 paramètres clinico-pathologiques (grade cellulaire, stade tumoral, taille de la tumeur, délai de récurrence tumorale, présence de CIS concomitant, nombre de tumeurs et multifocalité). Permettant d'établir la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire à court et à long terme.

La répartition des patients dans notre série était la suivante :

38% des cas classés en risque intermédiaire ($7 < \text{score} < 13$) ;

62% des cas classés en risque élevé ($\text{score} > 14$).

Contrairement à la série de Sylvester à propos de 837 cas où la répartition des patients était la suivante : 39,4% des cas présentaient des TVNIM appartenant au groupe de risque élevé, tandis que 60,6% des cas appartenaient au groupe de risque intermédiaire [161].

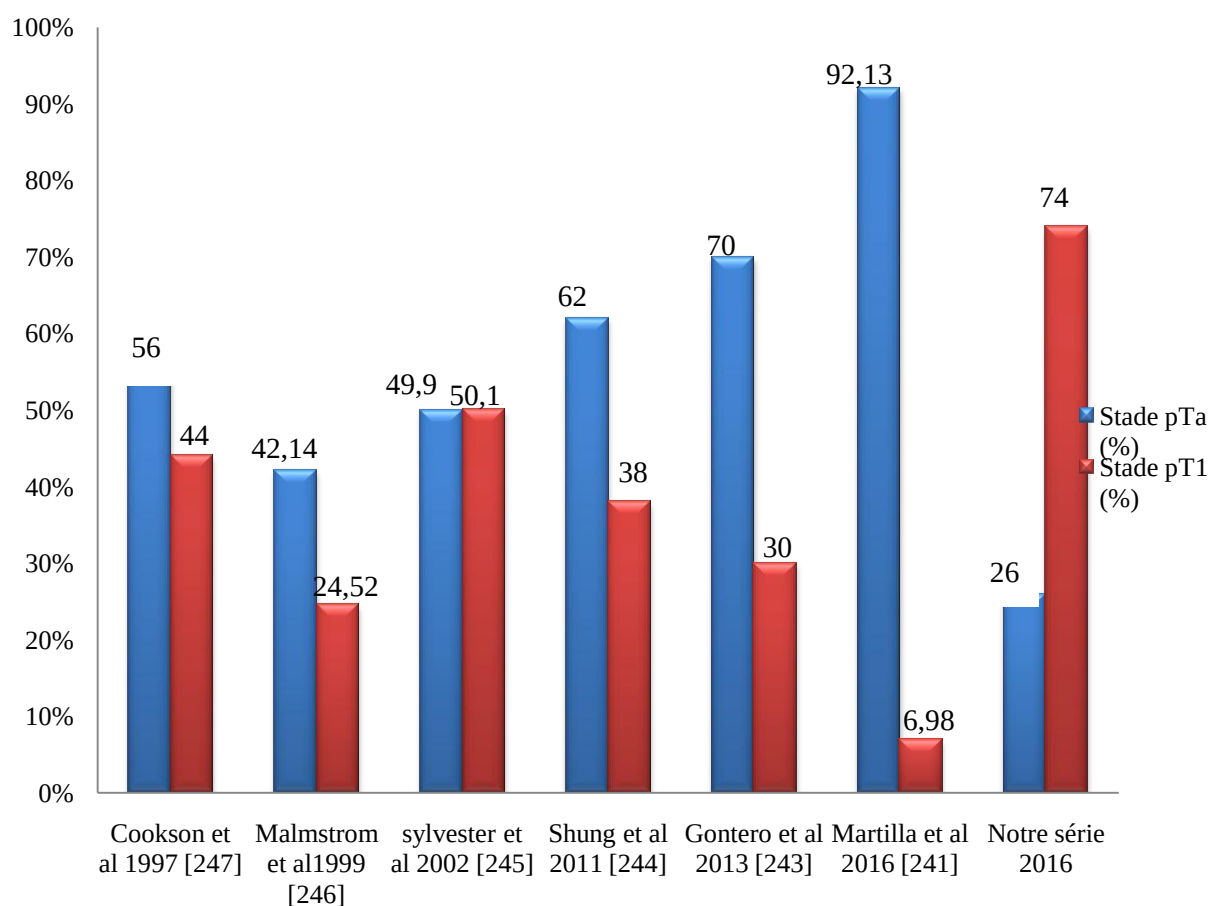


Figure 46: Répartition du stade tumoral dans les différentes séries

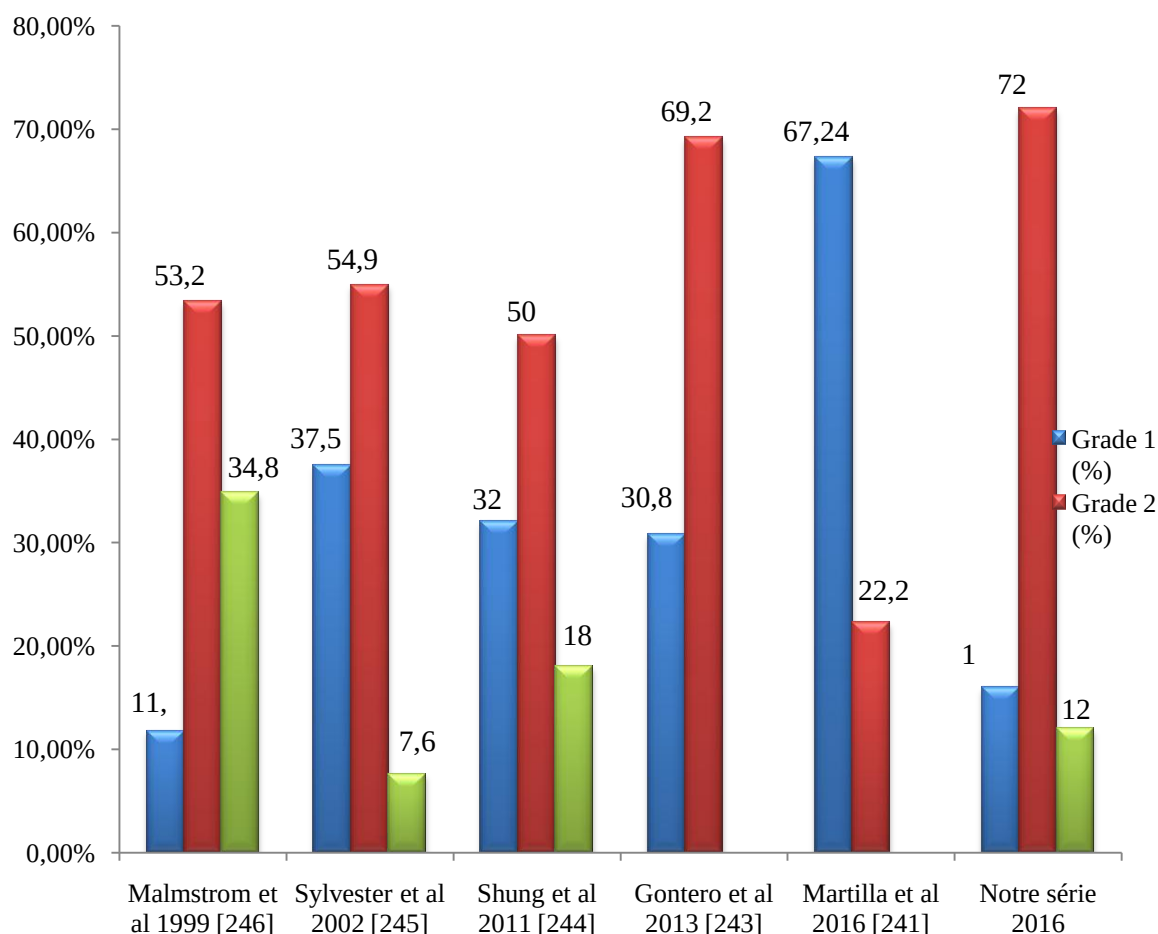


Figure 47: Répartition du grade cytologique dans les différentes séries.

V. Re-RTUV :

Il a été démontré que la Re-RTUV peut augmenter la survie sans récurrence et produire plus d'informations pronostiques permettant une meilleure prise en charge des TVNIM.

Et dans la littérature, le risque de persistance de résidu tumoral après la première RTUV a été démontré, puisque la persistance de la maladie à la Re-RTUV a été observée chez 33 à 55% des patients qui ont bénéficié d'une première RTUV pour une tumeur de stade T1, et chez 41,4% des patients présentant une tumeur classée TaG3 à la première RTUV.

Cette deuxième résection peut revoir le stade T de départ à la hausse (minimum T2), les instillations endovésicales ne seraient plus alors une option de prise en charge, car, pour une tumeur classée T1 à la première RTUV, la probabilité de détection d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle à la Re-RTUV est de 4 à 25%. Cette probabilité augmente à 45% si le muscle n'est pas visualisé à la première RTUV (tableau 26) [240, 259].

Dans ce cadre Herr et al, ont réalisé une étude auprès de 347 patients porteurs de TVNIM à haut risque. IL a clairement démontré que la Re-RTUV permet de diminuer de façon significative le risque de tumeurs résiduelles, la fréquence des récives ainsi que la probabilité de progression vers une forme infiltrante car elle conditionne la réponse initiale à la BCG thérapie. (Figure 48) [260].

Tableau 26: Répartition du stade tumoral retrouvé à la deuxième résection [259].

Référence	Nombre patients avec 2 ème résection positive	Stade sur la 2 ème résection			
		Tis	Ta (%)	T1 (%)	T2 (%)
Klan et al. [261]	20	–	35	60	
Brauers et al. [262]	27	Voir T2	26	37	
Rigaud et al. [263]	19	10,5 %	31,6	47,4	
Schips et al. [264]	25	–	32	44	
Schwaibold et al. [265]	71	21,1 %	15,5	45,1	
Dalbagni et al. [266]	263	? ^a	? ^a	60	

a : Classés de façon non détaillée dans le groupe « < T1 » (Ta + Tis + T0).

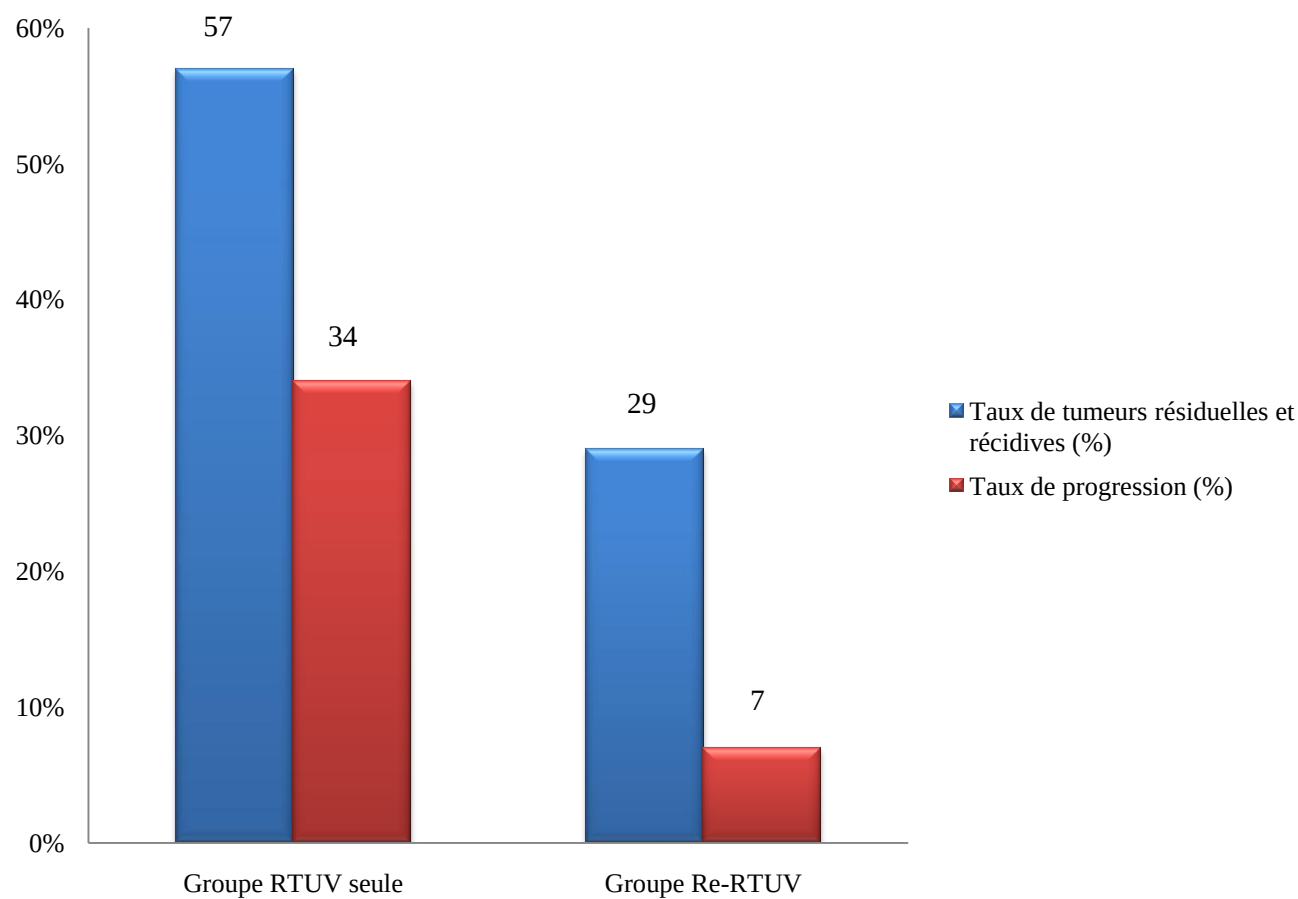


Figure 48: Impact de la Re-RTUV sur la réduction des tumeurs résiduelles, la fréquence des récurrences et les cas de progression (série de HERR et al) [260].

Pour l'ensemble des ces arguments il est recommandé de réaliser une Re-RTUV dans un délai de 4 à 6 semaines après la résection initiale en cas de :

- RTUV initiale incomplète (tumeur volumineuse/multifocale) ;
- Absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale (risque de sous stadification). Exception faite pour les tumeurs TaG1, et le CIS primaire ;
- Toutes les tumeurs de stade T1 ;
- Toutes les tumeurs de haut grade (G3), à l'exception du CIS primaire [240].

Dans notre série 33 patients sur 50 ont bénéficié d'une Re-RTUV soit un taux de 66%, dont 23 patients pour des tumeurs de stade T1, 3 patients pour résection initiale incomplète, 2 patients pour muscle non vu à la 1^{ère} RTUV. 3 patients pour muscle non vu + stade pT1 et 2 patients pour stade pT1 haut grade.

VI. La récurrence et survie sans récurrence (SSR):

A. La récurrence :

De nombreuses études ont été menées dans le but de démontrer l'efficacité de la BCG thérapie en matière de réduction du risque de **récurrence** des TVNIM à **risque intermédiaire et à haut risque**.

Dans ce cadre **F.Saint** a rapporté dans une étude réalisée auprès de 72 patients présentant des TVNIM à risque intermédiaire et haut risque de récurrence et de progression, traités par RTUV suivie d'une BCG thérapie (souche Connaught) que cette dernière est associée à un taux de récurrence et de progression très faible notamment lorsqu'un traitement d'entretien est envisagé. Puisqu'une réponse complète était obtenue chez 61 patients soit un taux de 84,9%, contre uniquement 9 patients ayant présenté une récurrence soit un taux de 12,5% [253].

Shelley et al, en étudiant six séries comparant la RTUV seule à la RTUV+BCG thérapie, ont démontré que le taux de récurrence est réduit de 56% dans le groupe RTUV+BCG thérapie [267, 157].

De la même manière **Han** et al ont montré une diminution de 36% des cas de récurrence dans le bras RTUV+BCG [267, 268].

L'immunothérapie endovésicale par BCG a également prouvé sa supériorité à la chimiothérapie endovésicale.

Sylvester et al ont publié les résultats d'une étude randomisée réalisée par l'EORTC dans le but de comparer l'efficacité du BCG (souche OncoTice) à celle de l'épirubicine chez les patients porteurs de TVNIM à risque élevé et intermédiaire. Le taux de récurrences, était de 36,7% dans le groupe BCG contre 52,7% dans le groupe épirubicine avec une diminution significative du risque de récurrence dans le bras BCG (hazard ratio [HR]: 0.62; $p < 0.001$) [161].

Ainsi dans une méta-analyse de 1111 patients porteurs de TVNIM (RI/HR), **Shang** et al ont démontré une nette réduction de l'incidence des récurrences chez les patients sous BCG thérapie (35,5%) pour l'ensemble des souches utilisées. Cependant elle demeure élevée chez les patients ayant reçu l'épirubicine comme traitement adjuvant (51,4%), (RR=0.69, IC à 95% : de 0.60 à 0.79) [244].

Ce même auteur a démontré dans une étude à propos de 1289 cas que la BCG thérapie réduit de 32% le risque de récurrence par rapport à la MMC [269]. **Bohle** et al ont également démontré dans une méta analyse la supériorité du BCG par rapport à la MMC (OR= 0.56, 95% CI: 0.38 -- 0.84), avec une réduction des récurrences plus prononcée dans 6 études dans lesquelles les patients ont reçu un traitement d'entretien par BCG (OR: 0.43, IC à 95%: de 0.35 à 0.53) [267, 158].

Ces résultats ont été également confirmés par l'étude du Southwest Oncology Group (SWOG) et al qui a objectivé une réduction du taux de récurrences de 32.6% dans le bras BCG, et 19,5% dans le bras MMC [270].

Martilla et al, suite à une série multicentrique randomisée prospective de 272 patients porteurs de TVNIM, a comparé un groupe recevant un traitement complémentaire par BCG (souche OncoTice), à un 2^{ème} groupe recevant l'association interféron- α 2b + épirubicine comme traitement complémentaire. La fréquence des récurrences était de 39 % dans le bras BCG thérapie par rapport à 72% pour

l'association interféron- α 2b + épirubicine (hazard ratio:0.41; IC à 95% de 0.28 à 0.60; $p < 0.00$) [241].

Une étude regroupant 158 patients porteurs de tumeurs TVNIM, **Khanna** et al ont comparé l'effet du BCG (50mg, souche Tice) à celui de l'adriamycine en matière de réduction du risque de récurrence. Une réponse complète était obtenue chez 85% des patients dans le bras BCG, contre 57% des patients mis sous adriamycine. D'où la nette supériorité de la BCG thérapie par rapport à l'adriamycine [248].

Dans notre série les résultats sont également favorables, 50 patients ont bénéficié d'une RTUV+ BCG thérapie dont 17 patients soit un taux de 34% ont présenté une récurrence (5 cas de tumeurs de stade pTa, et 12 cas de stade pT1), contre 33 patients (66%) sans récurrence.

L'analyse univariée n'a révélé aucun facteur prédictif de la récurrence. D'où l'impossibilité de réaliser l'analyse multivariée. (Tableau 27)

Tableau 27 : Corrélation entre les différents paramètres et la probabilité de récurrence
(Analyse univariée).

<u>Paramètres</u>	<u>Signification</u>
Age	0,710
Sexe	0,440
Tabac	0,257
Stade	0,471
Grade	0,478
Groupe de risque	0,280
Re-RTUV	0,212

B. Survie sans récurrence (SSR) :

La survie sans récurrence (recurrence free survival), ou délai à la première récurrence, est la durée du temps pendant laquelle le patient porteur du TVNIM reste sans récurrence.

Dans ce cadre **Shahin** et al ont réalisé une étude rétrospective de 153 patients porteurs de TVNIM classées pT1G3, répartis en 2 groupes de traitement: RTUV seule/RTUV + BCG (120 mg Pasteur en instillation endovésicale). Après un suivi moyen de 5,3 ans le délai médian de SSR était respectivement de 22 mois (1– 87 mois) et 38 mois (1– 120 mois) avec un gain de plus de 12 mois en SSR au profit de la BCG thérapie [249].

LAMM et al ont publié Une étude randomisée du SWOG réalisée en 2000 auprès de 660 patients porteurs de TVNIM traités par RTUV + traitement d'induction de 81 mg Connaught BCG administrée par voie endovésicale + 0,5 cc par voie percutanée, puis les patients étaient stratifiés en 2 groupes selon l'utilisation ou non d'un traitement d'entretien étalé sur 3 ans. Cette étude a nettement démontré le bénéfice à long terme du traitement d'entretien puisque que la durée médiane de survie SSR était de 77 mois (64.3–93.2) en cas d'utilisation du protocole d'entretien. Contre uniquement 35,7 mois (25.1–56.8) pour le traitement d'induction seul et une différence significative en SSR au profit du traitement d'entretien (log Rank $p < 0.0001$) [181].

De la même manière une étude du SWOG publiée par **LAMM**, comparant la MMC au BCG, a prouvé que ce dernier permet un allongement de la durée médiane de survie sans récurrence de 20 à plus de 36 mois [270].

Dans une cohorte de 917 patients suivis pour TVNIM traités par RTUV + BCG thérapie (induction seule), **Kamat** et al ont rapporté après un suivi moyen de 74

mois, une durée médiane de SSR de 119 mois pour les tumeurs classées pTa (54–238 mois), et 123 mois pour les tumeurs pT1 (76–182) [271].

Cependant dans la série de **Martilla** et al, la durée médiane de SSR était plus ou moins comparable entre les 2 groupes, et a été de 133 mois dans le groupe BCG versus 138 mois dans le groupe épirubicine+interféron- α 2a. Mais sans différence significative entre les 2 groupes ($p=0,9$) [241].

Dans notre série l'ensemble des patients ont reçu une BCG thérapie (induction+entretien), la durée moyenne de survie sans récurrence était de 20 mois $\pm$ 3,86. Or, ce paramètre n'a pas été statistiquement significatif ($p=0,196$). (Figure 49)

Pourtant ces résultats restent comparables à ceux de la série non randomisée de **Saint** et al à propos de 72 patients traités par RTUV + BCG thérapie (induction+entretien). Elle a objectivé une durée moyenne de SSR de 18,4 mois après un recul moyen 2 ans [253].

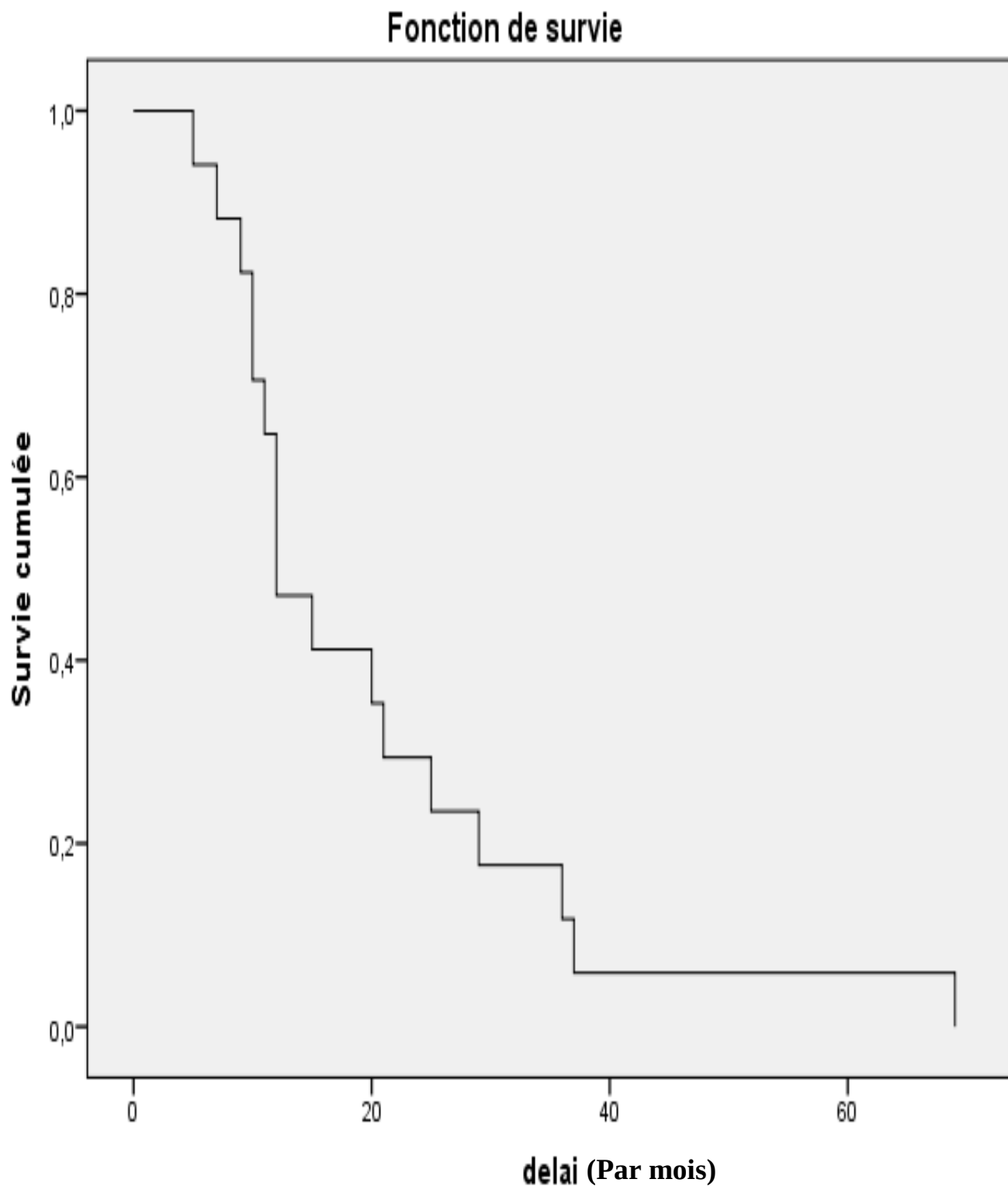


Figure 49 : Survie sans récidence estimée par la méthode de Kaplan Meier.

Pour 50 patients (pTa/pT1) traités par RTUV suivie de l'immunothérapie par BCG
(induction+ entretien).

VII. La progression :

La progression est une récurrence caractérisée par un stade plus élevé. Éviter la progression est essentiel sur le plan de la survie puisque cette dernière est fortement compromise en cas d'infiltration du muscle et au delà, malgré la cystectomie qui risque d'être faite trop tard.

Dans ce cadre le BCG est la seule molécule ayant prouvé une efficacité en matière de risque de progression.

Sylvester et al ont publié les résultats d'une méta-analyse à propos de 4863 patients inclus dans 24 séries randomisées réalisées par l'EORTC, comparant un groupe contrôle ne recevant aucun traitement complémentaire à la RTUV à un 2ème groupe recevant une RTUV+BCG thérapie. Le taux de progression dans le bras recevant le traitement d'entretien du BCG était de 9,8% contre 13,8% dans le bras RTUV seule (OR=0.63, 95% CI 0.51 à 0.79, $p = 0.00004$).

Tandis que le sous groupe de patients traités uniquement par le cycle d'induction, le BCG n'est pas statistiquement supérieur à la résection endoscopique seule (OR= 1.28, 95% CI de 0.83 à 1.99, $p = 0.27$) et les taux de progression demeurent élevés. En conclusion la BCG thérapie diminue significativement le risque de progression chez les patients porteurs de TVNIM de risque élevé et intermédiaire à condition qu'elle soit utilisée avec un traitement d'entretien [245].

Dans une étude réalisée par **Bohle** et al auprès de 1277 patients traités par BCG et 1133 patients par MMC, le taux de progression était respectivement de 7,67% dans le 1^{er} groupe contre 9,44% dans le deuxième groupe, mais dans l'analyse globale la différence entre les 2 groupes (BCG/MMC) n'était pas statistiquement significative (OR = 0.77; 95% CI 0.57 to 1.03; $P = 0.081$). Par contre dans le sous groupe qui a reçu un traitement d'entretien une supériorité

statistiquement significative de la BCG thérapie a été enregistrée (OR = 0.66; 95% CI 0.47 to 0.94; P = 0.02) [162].

De même **Shang** et al ont montré dans une méta analyse que la différence du taux de survie sans progression à 5ans est statistiquement significative au profit de la BCG thérapie contre la MMC (OR= 0.53; 95% CI de 0.38 à 0.75; P<0.001) [269].

Cependant dans d'autres études les résultats de la BCG thérapie demeurent controversés,

Malmstrom et al dans une méta analyse à propos de 1880 patients ont prouvé que la différence n'était pas statistiquement significative entre les patients traités par BCG (avec ou sans protocole d'entretien) et ceux traités par MMC (p=0,6164) [267, 156].

Dans une étude prospective randomisée réalisée par **Cookson** et al auprès de 86 patients porteurs de TVNIM, dans le but de comparer l'apport de la RTUV+BCG thérapie à celui de la RTUV seule, le taux de progression était de 28% dans le groupe RTUV+BCG versus 35% dans le groupe contrôle. Tandis que la différence en progression n'était pas statistiquement significative après une durée de suivi de 15 ans [267, 247].

Shung et al dans une méta analyse incluant 5 séries prospectives et randomisées n'ont pas objectivé de différence significative entre le BCG et l'épirubicine en matière de réduction du risque de progression (P = 0.19). Dans cette étude 8,02% des patients ont progressé dans le bras BCG contre 10,32% dans le bras épirubicine (RR=0.78, 95% CI de 0.54 à 1.13) [244].

De la même manière **Martilla** et al ont confirmé dans leur étude prospective randomisée et multicentrique, l'absence de différence significative entre la BCG thérapie et l'association Epirubicine+Interferon α 2a dans la réduction du risque de

progression (HR: 0.53; 95% CI, de 0.21 à 1.33; $p = 0.2$) avec un taux de progression bas dans les 2 groupes (respectivement 7/13 cas) [241].

Cette discordance des résultats de la BCG thérapie en termes de progression peut être due à :

- L'hétérogénéité des patients inclus qui varient par leur grade et leur stade ; qui mélange les nouveaux cas et les récurrences; ainsi que la présence ou non de CIS. Ces études rapportent le plus souvent les résultats de façon globale sans considérer les différents groupes pronostiques.
- Les différentes modalités des protocoles thérapeutiques (souche, dose, périodicité, traitement d'entretien).
- L'absence de consensus pour évaluer les résultats en particulier la progression.
- La durée du suivi et la possibilité de « cross over » entre les bras thérapeutiques [267].

Dans notre série 2 cas de traitement radical ont été enregistrés:

- 1er cas d'un patient âgé de 57 ans, suivi au service depuis 7 ans pour une TVNIM à haut risque de récurrence et de progression traitée par RTUV complète (tumeurs multiples, d'une taille max de 2,5 cm, anapath en faveur d'un carcinome urothélial papillaire classé pT1G2, pas de lésion de CIS associée) suivie d'une BCG thérapie achevée en 2012 (protocole d'induction+ entretien). Au cours du suivi, le patient a présenté 2 récurrences de tumeurs classées pTaG2 dans un délai de 17 puis 24 mois. À 41 mois du suivi (= 12 mois après l'achèvement du BCG) le patient a

présenté une papillomatose vésicale diffuse d'où la décision d'une cystectomie.

- 2^{ème} cas d'un patient âgé de 58 ans suivi depuis 6 ans pour une TVNIM primaire à haut risque traitée par RTUV+ second look (tumeurs unique, d'une taille de 4,5 cm, anapath en faveur d'un carcinome urothélial papillaire classé pT1G3, sans lésion de CIS associée) + BCG thérapie achevée en 2014. Le patient a présenté une seule récurrence dans un délai de 7 mois pour laquelle il a bénéficié d'un traitement conservateur. Les contrôles cystoscopique ultérieurs sont revenus sans anomalies. 1 mois après l'achèvement du BCG, le patient a progressé vers une TVIM classée pT2G3 traitée par cystectomie.

VIII. Suivi des patients :

Pour le suivi des patients porteurs de TVNIM, l'objectif est d'éviter un retard diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire.

Dans la littérature, la plus longue durée moyenne du suivi a été observée dans l'étude faite en 2010 par l'EORTC estimée à 9,2 ans; alors que la plus courte durée moyenne a été de 1,6 ans enregistrée dans la série de Krege et al. [161, 251].

Dans notre série, le suivi moyen des patients était calculé à 55,44 mois $\pm$ 37,48 (4,62 ans), avec des extrêmes allant de 6 mois à 160 mois (13,3 ans), comparable à celui de certaines séries. (Figure 50)

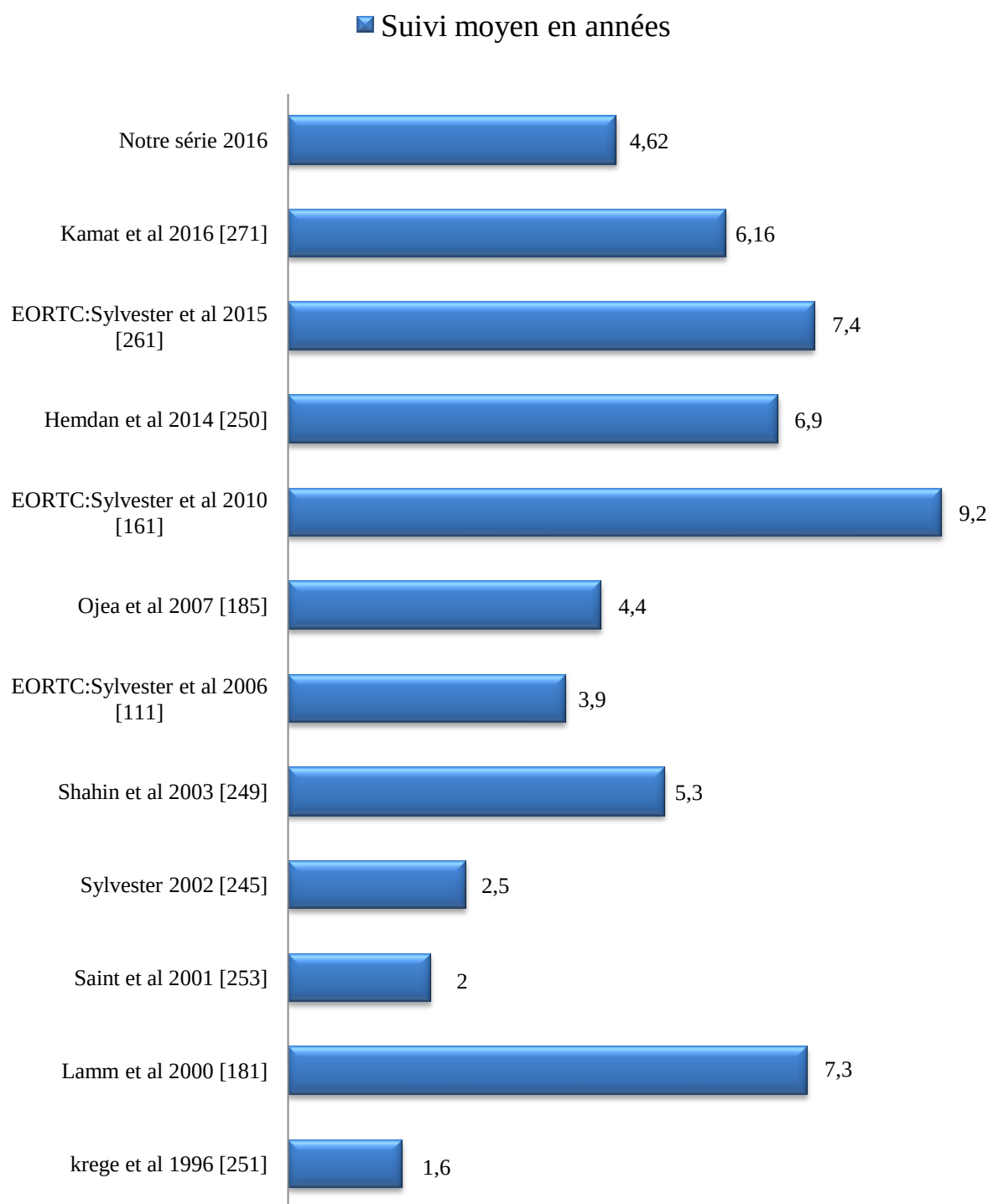


Figure 50 : Durée moyenne de suivi des différentes séries (en années).

CONCLUSION

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas muscle représentent un groupe hétérogène sur le plan anatomopathologique, thérapeutique et pronostic (risque évolutif variable).

Ces tumeurs sont concernées par le problème de la fiabilité des données histopathologiques. En effet, la qualité de cette lecture anatomopathologique souligne la nécessité d'une bonne corrélation entre les cliniciens et les anatomopathologistes.

Six paramètres clinico-pathologiques permettent de classer les TVNIM en 3 catégories grâce aux tableaux de risque élaborés par l'EORTC :

(Le calculateur en ligne : www.eortc.be/tools/bladdercalculator).

Selon l'EAU 2016, la stratification des groupes de risques est la suivante :

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

La cystoscopie permet de faire le diagnostic des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle en visualisant les anomalies macroscopiques de la muqueuse vésicale.

La résection endoscopique a un triple intérêt : diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Elle reste le traitement opératoire de référence, toujours nécessaire mais non suffisante en cas de TVNIM à risque élevé et intermédiaire.

L'immunothérapie n'est pas directement cytotoxique pour la cellule, elle stimule l'immunité de l'hôte qui va à son tour détruire la cellule tumorale.

L'immunothérapie par le BCG malgré ses effets indésirables fréquents, elle est considérée comme le traitement le plus efficace sur le risque de récurrence des TVNIM à risque élevé et intermédiaire. C'est le seul agent thérapeutique pour lequel une diminution du risque de progression a été mise en évidence, notamment en cas d'utilisation d'un traitement d'entretien.

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

La cystectomie se discutera essentiellement pour le groupe des tumeurs à haut risque non contrôlées par les traitements locaux conservateurs.

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION :

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé après résection endoscopique (RTUV). Cette dernière constitue le traitement de référence et permet la classification de ces tumeurs.

L'immunothérapie endovésicale par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) permet, grâce à son effet immunostimulant, une diminution de 60 à 80% du risque de récurrence des TVNIM à risque intermédiaire et élevée, et c'est le seul agent thérapeutique pour lequel une diminution du risque de progression a été mise en évidence.

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Notre étude cherche à évaluer l'efficacité de la BCG thérapie dans la prévention de la récurrence et de la progression des TVNIM à risque élevé et intermédiaire, et son impact sur la survie sans récurrence (SSR).

MATERIELS ET METHODES :

Sur une période de 13 ans, étalée de Janvier 2003 à Janvier 2016, 1500 cas de tumeurs de vessie parmi eux 1125 cas de TVNIM ont été pris en charge dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Notre travail est basé sur une étude rétrospective comportant uniquement 50 patients (dossiers exploitables) présentant des TVNIM à risque élevé et intermédiaire, traités par RTUV suivie d'une BCG thérapie (schéma d'induction puis d'entretien étalé sur 3 ans).

RESULTATS :

Les patients se répartissaient en 45 hommes (90%) et 05 femmes (10%) avec un sexe ratio de : 9 H/F.

L'âge moyen de découverte de la maladie était de 62,24 ans avec des extrêmes de 46 ans et 87 ans, et le suivi moyen était de 55,44 mois.

La notion de tabagisme est notée chez 40 patients (80%), et aucun autre facteur de risque n'a été enregistré.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome urothélial est le seul type histologique retrouvé dans notre série.

Les tumeurs pT1 sont notées chez 37 patients soit un taux de 74% de l'ensemble des tumeurs de vessie, les tumeurs pTa sont notées chez 13 patients soit un taux de 26% et aucun cas de CIS.

72% des patients présentaient des tumeurs de grade G2, contre respectivement 16% et 12% pour les grades G1 et G3.

La Re-RTUV a été réalisée chez 33 patients (66%), contre 17 patients (34%) ayant bénéficié d'une RTUV seule.

Dans notre série, les tumeurs à risque élevé de récurrence et de progression étaient enregistrées chez 62% des patients, contre 38% porteurs de tumeurs à risque intermédiaire.

Aucun de ces paramètres étudiés n'était statistiquement significatif

L'évolution était marquée par des récurrences observées chez 17 patients soit un taux de (34%), le stade le plus élevé des tumeurs récidivantes était le stade pT1, avec une moyenne de SSR de 20 mois. Et uniquement 2 cas d'échecs de la BCG thérapie.

CONCLUSION :

Malgré que notre série n'a pas aboutit à des conclusions claires. Elle a souligné l'importance de la BCG thérapie avec traitement d'entretien dans la prévention de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle à risque élevé et intermédiaire, par le nombre assez réduit des cas de récurrences et de progression enregistrés. Et la survie sans récurrence comparable à celle de littérature.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Non muscle invasive bladder tumors include tumors of evolution and prognosis different. They have in common a high risk of recurrence after endoscopic resection. The latter is the reference treatment and allows the classification of these tumors.

BCG therapy decreases the risk of recurrence from 60% to 80%, due to its immunostimulatory effect. It is the only therapeutic agent for which a decreased risk of progression has been demonstrated.

Objective:

Our study seeks to assess the impact of the BCG therapy in prevention of recurrence and progression of non muscle invasive bladder cancer at high and intermediate risk, and improvement of the recurrence free survival.

Material and method:

Over a period of 13 years, spread out from January 2003 to January 2016, 1500 cases of bladder tumors, among them 1125 cases of NMIBC were followed in the urology department at the hospital Moulay Ismail in Meknes.

Our work concerns the retrospective study of 50 cases of non-invasive tumors of bladder (exploitable files), presenting tumors at high and intermediate risk. Treated with BCG therapy (induction schedule + maintenance for 3 years).

Results:

The patients were distributed in 45 men (90%) and 05 women (10 %). with a sex ratio of 9 H / F.

The average age was 62, 24 years with some 46 years and 87 years extreme.

And mean follow-up was 55,44 months.

The smoking notion is noted among 49 patients (80%), no other risk factors were recorded.

The urothelial carcinoma is the only histological type found in our series.

The tumors pTa are noted among 13 patients so 26 %, the tumors pT1 are noted among 37 patients so 74% and no cases of CIS.

72% of patients had grade tumors G2, against respectively 16% and 12% for G1 and G3 grades.

The second look was realized in 33 patients (66%), against 17 patients (34%) who had benefited from endoscopic TURB alone.

In our series, the tumors with high risk of recurrence and progression were recorded in 62% of patients, against 38% of tumors in intermediate risk.

None of the parameters studied was statistically significant.

The evolution is characterized by: Recurrences in 17 patients (34%), the highest staging of recurrent tumors was pT1. and The mean recurrence free survival was 20 months. But only 2 cases of failure of BCG therapy.

Conclusion:

Despite our series has not lead a clear conclusion, she stressed? The importance of BCG therapy with maintenance schedule in preventing recurrence and progression of NMIBC at high and intermediate risk, by the reduced cases of recurrence and progression registered and the recurrence free survival interval similar to the literature series.

الملخص

مقدمة

تأخذ الأورام السطحية للمثانة أشكال متعددة من حيث تطورها وتكهنها. هذه الأورام تشترك من حيث ارتفاع نسبة تكرار ظهور الورم وتقدمه بعد القطع بالتنظير الداخلي الذي يعتبر المرحلة الأولى في العلاج ويسمح بتنصيف هذه الأورام.

العلاج المناعي BCG يخفض نسبة تكرار الأورام السطحية للمثانة ذات الخطورة العالية أو المتوسطة من 60% إلى 80%. وذلك بفصل تنشيطه للمناعة. بالإضافة أنه العلاج الوحيد الذي أثبتت فعاليته في خفض خطر تقدم هذه الأورام.

الهدف

تهدف دراستنا إلى تقييم العلاج المناعي BCG بعد الجراحة في الوقاية من خطر عودة الأورام السطحية للمثانة؛ ومدى الحياة بدون تكرار للورم.

أدوات العمل

في فترة 13 سنة؛ الممتدة من يناير 2003 إلى يناير 2016 استقبلت مصلحة جراحة المسالك البولية (المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس)؛ 1500 حالة مصابة بأورام المثانة؛ منها 1125 حالة من الأورام السطحية.

يركز عملنا على دراسة استعادية من 50 حالة لأورام المثانة السطحية - سجل عملي- ذات الخطورة العالية والمتوسطة؛ عولجت بالقطع بالتنظير الداخلي متبوع بالعلاج المناعي.

النتائج

تم تقسيم المرضى إلى 45 رجل (90%) و 5 نساء (10%)، مع نسبة جنس مقدرة 9 رجال لكل امرأة. كان متوسط العمر 62,24 سنة؛ وتراوح من 46 إلى 87 سنة. متوسط تتبع المرضى : 55,44 شهرا. تم التوصل كذلك إلى أن 80% من المرضى كانوا من المدخنين.

سرطان الظهارة البولية هو النوع الوحيد من الخلايا الذي وجد في دراستنا، وأشارت دراستنا على وجود التصنيف pTa لدى 13 مريضاً؛ أي (26%) من جميع أورام المثانة؛ لوحظت أورام pT1 لدى 37 مريضاً أي (74%). ولم يتم تسجيل أية حالة من نوع CIS.

كما أن 72% من المرضى كانوا حاملين لأورام من الدرجة G2 على عكس 16% و 12% على التوالي للدرجتين G1 و G2.

66% من الحالات استفادت من إعادة قطع الورم؛ على عكس 34% منهم عولجوا بالقطع بالتنظير الداخلي مرة واحدة.

في دراستنا، الأورام ذات الخطور العالية شكلت 62% من مجموع الحالات؛ عكس 38% من حالات الخطورة المتوسطة.

للأسف؛ لم تكن هناك دلالة إحصائية لأي من هذه المعاملات المدروسة.

وقد تم التطور عن طريق الانتكاس عند 17 مريضاً؛ التصنيف الأعلى في حالات الانتكاس كان هو pT1.

متوسط مدة الحياة بدون تكرار الورم هو 20 شهراً، وقد تم تسجيل حالتان فقط للتطور.

خلاصة

رغم أن دراستنا؛ لم تقدم خلاصات واضحة؛ إلا أنها جسدت فعالية العلاج المناعي في تقليص حالات تكرار الورم أو تطوره؛ من خلال الحالات القليلة لتكرار الورم وتطوره المسجلة. ومدة الحياة بدون تكرار الورم التي تقارن بمعطيات الأبحاث.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Irani J. Prise en charge des carcinomes Ta, T1, et in situ de vessie : quoi de neuf ?
Progrès en Urologie (2008), 18 Suppl. 5, S94–S98.
- [2] Irani J. Prise en charge des tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM). Progrès
en urologie (2009), 19, 248—253.
- [3] Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide–Affection Longue Durée.
Cancer de la vessie. Mai 2010.
- [4] Claude Abbou, Jean–Michel Dubernard. Chirurgie urologique, Edition: Masson ISBN: 2–
225–83542–X EAN: 9782225835421.
- [5] Henri Rouviere, Andre Delmas. Anatomie humaine: descriptive, topographique et
fonctionnelle. 14eme edition. Tome 2: Tronc. Edition: Masson. ISBN: 2–225–85335–5.
- [6] Franck Netter. Atlas d’anatomie humaine. Section V : Pelvis et perinee. 4eme
edition. Edition: Masson. ISBN–10: 2294094735 ISBN–13: 978–2294094736.
- [7] L. Perlemuter, J. Waligora Cahiers d’anatomie. 3eme edition. Edition: Masson. ISBN: 2–225
21516–2.
- [8] [http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Scan_anatomie/Genitiaux_300dpi/
Artere_vessie.jpg](http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Scan_anatomie/Genitiaux_300dpi/Artere_vessie.jpg).
- [9] [http://www.google.fr/imgres?imgurl=http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATO
MIE/Scan_anatomie/Genitiaux_300dpi/Veines_nerfs_vessie.jpg](http://www.google.fr/imgres?imgurl=http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Scan_anatomie/Genitiaux_300dpi/Veines_nerfs_vessie.jpg).
- [10] Ferlay J., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and
prevalence worldwide in 2012. 2015.
- [11] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, Houede N, Comperat E,
Colin P, Roy C, Davina J, Guy L, Irani J, Lebreton T, Coloby P, Soulie M et les membres du
CCAFU : Recommandations en onco– urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie
.Prog Urol (2013) : 2 S105–S125.
- [12] Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol,
2013. 63: 234.

- [13] Bosetti, C., et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970–2008. *Eur Urol*, 2011. 60: 1.
- [14]. Chavan, S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2014. 66: 59.
- [15] Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and earlylife arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
- [16]<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14318/P0412009.pdf?sequence=1>
- [17] Registre des cancers de Rabat 2006–2008 : édition 2012
- [18] Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Années: 2005–2006–2007; édition 2012.
- [19] Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L , Klint A, Bray F at al. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964–2003 and followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; 49: 655–64.
- [20] Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
- [21] Mir, M.C., et al. Predicting risk of bladder cancer using clinical and demographic information from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial participants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013. 22: 2241.
- [22] Johansson, Cohen S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer; *Semin surg oncol*, 1997, 13: 291–298.
- [23] ZHANG, Z. F., X. M. SHU, et al. ?Cigarette smoking and chromosome 9 alterations in bladder cancer.? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6(5): 321–6.

- [24] ZHANG, Z. F., A. S. SARKIS, et al. ?Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer.? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3(1): 19–24.
- [25] Rushton, L., et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer*, 2012. 107 Suppl 1: S3.
- [26] Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667.
- [27] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lavessie/les-facteurs-de-risque>.
- [28] Koutros, S., et al. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England bladder cancer study. *Int J Cancer*, 2011. 129: 2894.
- [29] Ros, M.M., et al. Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands. *Cancer Causes Control*, 2012. 23: 1139.
- [30] Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013.
- [31] Kantor, Hartge P. Urinary tract infection and risk of bladder cancer; *Am J Epidemiol*, 1984, 119: 510–5.
- [32] Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumors. *BJU int*, 2000, 85: 211–217.
- [33] Parra J, Drouin S, Comperat E, Vincent M, Emmanuel VG, François R, Pierre D, Emmanuel CK, Rouprêt M. Cancers de la vessie chez les patients neurologiques : analyse d'une série monocentrique. *Prog Urol*, 2007, 1333.
- [34] Vordos D, Gattegno B. Étiologies des tumeurs urothéliales, *progres en urologie*, Nov. 2001, 11: 825–952.
- [35] Bergman K, Muller L. Series: Current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory review. *Mutat Res*, 1996, 349: 263–88.

- [36] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 524-30.
- [37] Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 1995, 63: 1-6.
- [38] Ros, M.M., et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2011. 128:2695.
- [39] Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 2014. 134: 2504.
- [40] Pov Z, Hoznek A, Colombel M. The prognostic value of p53 nuclear over expression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. 1997 Oct 15; 80 (8):1472-81.
- [41] Volanis D, Kadiyska T, Galanis A, Delakas D, Logotheti S, Zoumpourlis V. Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. *ToxicolLett*. 2010 Mar 15;193(2):131-7.
- [42] Tsai Y.C, Nichols P.W, Skinner D.G. Losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer; *cancer Res*, 1990; 50: 44-7.
- [43] Pr MAHASSINI. LES TUMEURS DE VESSIE: ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES. Avril 2016.
- [44] Dadoune.J.P. Histologie, 2ème édition (2007); pp: 328-329.
- [45] Torti F.M and Lum B.L. Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy *Cancer*, 1987. 59(3 Suppl): 613-616.
- [46] Billerey C, Sibony M. Tumeurs superficielles de la vessie *Prog Urol*, 2001, 838.

- [47] Cheng L, Neumann RM, Zincke H. grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. *Am J clin Pathol* 2000, 113: 275–279.
- [48] Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The world health organization/ international society of urological pathology consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998, 22:1435–1448.
- [49] Van Leenders GJ, Jobsis AC. A new systems for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Human pathology* 2005, 36: 981–6.
- [50] Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. *Scand J Urol Nephrol* 2000, 34: 95–101.
- [51] Marc Colombel, Mark Soloway, Hideyuki Akaza, Andreas Bohle, Joan Palou, Roger Buckley, Donald Lamm, Maurizio Brausi, J. Alfred Witjes, Raj Persad. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *European urology supplements* 7 (2008) 618–626.
- [52] Yin H., Leong A.S. Histologic grading of non-invasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. *Am J Clin Pathol.*, 2004;121 (5):679–87.
- [53] Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BW, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *eururo*.2016.05.041.
- [54] Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL (2001). Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 165: 1124–1128.

- [55] Urist MJ, DI Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, Mckeen FD, Cordon-Cardo C. Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer, *Am J Pathol* (2002) 161: 1199–1206.
- [56] Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala-Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol* (2000), 13: 1315–1323.
- [57] Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer*. 2001 Jul-Aug;25(4):219–78.
- [58]. Teillac P. Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs. *EMC : Nephro-Uro* 1995, 18–243–A–30.
- [59] Goessl, C., et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157: 480.
- [60] Holmäng, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*, 1998. 160: 45.
- [61] Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859.
- [62] Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.
- [63] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20: S255–74.
- [64] Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K and Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 153–5.
- [65] Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
- [66] Glas, A.S., et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol*, 2003. 169: 1975.

- [67] Agarwal, P.K., et al. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol*, 2008. 26: 39.
- [68] van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 2005. 47: 736.
- [69] Kamat, A.M., et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int*, 2011. 108: 1119.
- [70] Van Rhijn BWG, et al. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl*, 2009: 536.
- [71] Bergman, J., et al. Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent in-situ hybridization on bladder washings. *BJU Int*, 2008. 101: 26.
- [72] Grossman, H.B., et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2005. 293: 810.
- [73] Lotan, Y., et al. Screening for bladder cancer: a perspective. *World J Urol*, 2008. 26: 13.
- [74] Roobol, M.J., et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*, 2010. 28: 686.
- [75] Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1–331.
- [76] Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595.
- [77] Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.

- [78] Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.
- [79] Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.
- [80] Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1135.
- [81] Schumacher, M.C., et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*, 2010. 57: 293.
- [82] Stenzl, A., et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2011. 117: 938.
- [83] O'Brien, T., et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2013. 112: 1096.
- [84] Gkritisios, P., et al. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 927.
- [85] Dimitri Vordos, Guillaume Ploussard. Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie : apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix®) et du diagnostic photodynamique. *Progrès FMC*, 2009, 19, 1, 9-14.
- [86] Seisen T, Roupert M. Résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculature avec Hexvix. *Prog urol*(2013); 23: 1177-1180.

- [87] Cauberg EC, Kloen S, Visser M, De la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non muscleinvasive bladder cancer. 2010; 76: 658-63.
- [88] Evelyne C.C. Cauberg , Daniël M. de Bruin , Dirk J. Faber , Ton G. van Leeuwen , Jean J.M.C.H. de la Rosette , Theo M. de Reijke. A New Generation of Optical Diagnostics for Bladder Cancer: Technology, Diagnostic Accuracy, and Future Applications. EUROPEAN UROLOGY 56 (2009) 287-297.
- [89] Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol clin northam, 1992, 19: 455-65.
- [90] Bellot J. Etudes des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Prog urol, 1996, 6: 49-57.
- [91] Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early ? J urol, 2001, 165: 808-810.
- [92] Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol, 2002. 41: 523.
- [93] Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 903.
- [94] Kulkarni, G.S., et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. Eur Urol, 2010. 57: 60.
- [95] Herr, H.W. Randomized trial of narrow-band versus white-light cystoscopy for restaging (second look)transurethral resection of bladder tumors. Eur Urol, 2015. 67: 605.
- [96] Divrik, R.T., et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin:a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2006. 175: 1641.

- [97] Sfakianos, J.P., et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette–Guerin. *J Urol*, 2014. 191: 341.
- [98] Bishr, M., et al. Tumour stage on re–staging transurethral resection predicts recurrence and progression–free survival of patients with high–risk non–muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: E306.
- [99] Ferre A, Cordonnier C, Demailly M, Hakami F, Sevestre H et Saint F. Ciblage diagnostique par Hexvix® des tumeurs urothéliales de vessie : résultats après quatre ans d'évaluation prospective monocentrique. *Progrès en urologie* (2013), 23: 195—202.
- [100] Vander Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48: 363—71.
- [101] Lee R and Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (1): 1–13.
- [102] <http://urofrance.org/science-et-recherche/basebibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html>.
- [103] Reuter V.E. Bladder Risk and prognostic factors—a pathologist's perspective. *Urol Clin North Am*, 1999, 26 (3): 481–492.
- [104] Heney N.M, Ahmed S, Flanagan M.J, Frable W, Corderm. P, Hafermann M. D and Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence *J Urol*, 1983. 130 (6): 1083–1086.
- [105] Kurth K, Denis L, Sylvester R, De PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1992; 378: 1–7.

- [106] Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma : feasibility and prognostic signifcance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCGtreated and BCG-non-treated Patients. *Eur Urol* 2005; 48: 231–8.
- [107] Lokeshmar VB and Block NL. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am.* 2000,27: 53–61.
- [108] Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology*, 1995, 27: 27–33.
- [109] Wood DP, Montie JE, Pontes JE. Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* 1989, 142: 83–5.
- [110] Huang J.K. The role of bcl-2, p53 and ki- 67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol*, 2000, 163: 758–760.
- [111] Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466–77.
- [112] Millan- Rodríguez F, Chéchile- Toniolo G, Salvador- Bayarri J, Huguet-Pérez J and Vicente- Rodríguez J. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000;164: 1183–7.
- [113] Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 713.
- [114] Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1204.
- [115] Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent non muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 188: 2120.
- [116] Serretta, V., et al. Cigarette smoking status at diagnosis and recurrence in intermediate-risk non muscle-invasive bladder carcinoma. *Urology*, 2013. 81: 277.

- [117] Bruyere F. Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): Antibiotic prophylaxis for urological procedures. *Prog urol* 2010; 20: 1018.
- [118] Pugh R.C, Proceedings: The pathology of cancer of the bladder *Cancer*,1973. 32 (5): 1267–1274.
- [119] Zerbib M et Bouchot O. Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie: Partie A. chapitre II. *Prog Urol*, 2002, 769.
- [120] Chome J, Algazi L. Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. *Bull Cancer*, 1957, 44: 278–292.
- [121] Mostofi FK. Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder *Jama*, 1968. 206 (8): 1764–1769.
- [122] Miller A, Mitchell JP, Brown NJ. The Bristol Bladder Tumour Registry. *Br J Urol*, 1969. 41: Suppl: 1–64.
- [123] HERMANEK P., HUTTER R.V.P., SOBIN L.H., WAGNER G., and WITTEKIND C., eds. *TNM Atlas. Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes*. 5eme ed. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). 1997, Springer-Verlag: Paris.
- [124] Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol*, 1987, 11 (9): 668–673.
- [125] CHOPIN D., GATTEGNO B. Chimiothérapie endovésicale. *Prog Urol* (2001), 11, N°5, 1045–1063.
- [126] Chopin D, Gattegno B. Chimiothérapie endovesicale. *Progres en urologie* (2001), 11: 1045–1064.
- [127] Soloway, M.S., et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*, 1980. 46: 1158.

- [128] Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993. 149: 749.
- [129] Sylvester, R.J., et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004. 171: 2186.
- [130] Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013. 64: 421.
- [131] Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*, 1986. 136: 482.
- [132] Böhle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 2002. 167: 357.
- [133] Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004. 46: 336.
- [134] Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*, 2014. 113: E34.
- [135] Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 2001. 21: 765.
- [136] Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996. 155: 1233.

- [137] Bouffioux, C., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol, 1995. 153: 934.
- [138] Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol, 2008. 53: 709.
- [139] Lammers, R.J., et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol, 2011. 60: 81.
- [140] Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with non muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2014. 192: 708.
- [141] ONRUST S.V., WISEHAN L.R. Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer. Drugs. Agings., 1999; 15 (4): 307–33.
- [142] KURTH K., VIJGH W.J., TEN KATE F., BOGDANOWICZ J.F., CARPENTIER P.J. and VAN REYSWOUD I. Phase ½ study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder .
- [143] EDSMYR F., ANDERSSON L. and ESPOSTI P.L. Intravesical chemotherapy of carcinoma in situ in bladder cancer. Urology, 1984, 23: 37–9.
- [144] JAKSE G., HOFSTADTER F. and MARBERGER H. Intracavitary doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder. Urol., 1981, 125, 2: 185–90.
- [145] KURTH K., VIJGH W.J., TEN KATE F., BOGDANOWICZ J.F., CARPENTIER P.J. and VAN REYSWOUD I. Phase ½ study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder Urol, 1991, 146 (6) : 1508–12 ;discussion 1512–3.

- [146] LAMM D.L. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol clin North Am*, 1992, 19, 3: 573-80.
- [147] OOSTERLINCK W., KURTH K.H., SCHRODER F., BULTINCK J., HAMMOND B. and SYLVESTER R.
A prospective European Organization for research and treatment of cancer genitourinary randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *Urol*, 1993, 149,4: 749-52.
- [148] Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hyg*, 1929; 9:97.
- [149] Coley-Nauts H, Fowler G.A and Bogatko F.H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley toxins) on malignant tumors in man. *Acta Med Scan*, 1953, 276: 5-14.
- [150] Coe JE and Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. *Immunol*, 1966; 10: 127-136.
- [151] Mathe G, Amiel J, Schwarzenbrg L, Schneider M, Catton A, Schlumberger J.R, Hayat M and Vassal F. Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1969; 10: 679-699.
- [152] Zbar B and Rapp HJ. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. *Cancer* 1974; 1532-1540.
- [153] Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A and Battenberg JD. The effect of BCG on the dog bladder. *Invest Urol* 1975; 12: 423-427.
- [154] Dekernion J.B, Golub S H, Gupta R.K, Silverstein M and Morton D.L. Successful transurethral intravesical BCG therapy of a bladder melanoma. *Cancer*, 1975; 35: 1662-1667.
- [155] Morales A, Eidinger D and Bruce AW. Intracavitary *Bacillus Calmette-Guerin* in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug; 116(2): 180-183.

- [156] Malmström, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247.
- [157] Shelley, M.D., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int, 2001. 88: 209.
- [158] Böhle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol, 2003. 169: 90.
- [159] Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferonalpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol, 2010. 57: 25.
- [160] Järvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol, 2009. 56: 260.
- [161] Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 766.
- [162] Böhle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology, 2004. 63:682.
- [163] Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder

- cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*, 2014. 66: 694.
- [164] DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E., DEGROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG E.J. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer. Immunol. Immunother.*, 1992 ;34 :306-312.
- [165] SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2001 in press.
- [166] HAANEN B.A.G., WAAL MALEFIJT R., RES P.C.M., KRAAKMAN E.M., OTTENHOFF T.H.M., DE VRIES R.R.P., SPITS H. Selection of a human t helper type 1 like T cell subset by mycobacteria. *Exp Med.*, 1991;174:583-592.
- [167] Fabien SAINT, Jean-Jacques PATARD, Laurent SALOMON, Walid ALAMÉ, Antony CICCIO, Claude-Clément ABBOU, Dominique CHOPIN. Mécanismes d'action du BCG : vers une approche thérapeutique individualisée (ATI)? *Progrès en Urologie* (2000), 10, 1118-1126.
- [168] [179] DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E., DE GROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG E.J. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer.
- [169] JACKSON A.M., ALEXANDROFF A.B., KELLY R.W., SKIBINSKA A., ESUVARANATHAN K., PRESCOTT S., CHISHOLM G.D., JAMES K. Changes in urinary cytokines and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after BCG immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995;99:369-375.

- [170] PATARD J.J., GUILLE F., LOBEL B., ABBOU C.C., CHOPIN D. Etat actuel des connaissances sur les mécanismes d'action du BCG. *Prog Urol.*, 1998 :415–421.
- [171] SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2001 in press.
- [172] HAAF E.O., DRESNER S.M., RATLIFF T.L., CATALONA W.J. Two courses of intravesical Bacillus Calmette Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder.
- [173] DE REIJKE M., DE BOER E C., KURTH K H., SCHAMHART D H J. Urinary cytokines during intravesical Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *Urol*, 1996;155:477–482.
- [174] FLEISCHMANN J.D., WENTWORTH D.B., THOMAS K.M., IMBEMBO A.L. Urinary interleukin–2 inhibition in patients with cystitis. *Immuno.Invest.*, 1989;18:825–831.
- [175] SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., DE LA TAILLE A., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Th1 /Th2 urinary cytokine profiles in responder and non responder patients after one and two courses of BCG for the treatment of superficial bladder cancer. *Urol.*, 2001 in press.
- [176] Brandau, S. and Suttman, H.: Thirty years of BCG immunotherapy for non–muscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. *Biomed Pharmacother*, 61: 299, 2007.
- [177] Y. Neuzillet, F. Dubosq, E. Xylinas, P. Colin, E. Comperat , N. Houede, S. Larre, A. Masson–Lecomte, G. Pignot, P. Puech, M. Roumiguie, A. Mejean, M. Roupert. Données comparatives moléculaires, précliniques et cliniques des différentes souches de bacille de Calmette–Guérin (BCG) : revue de la littérature du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU). *Progrès en urologie* (2016) 26, 121—128.
- [178] Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette–guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol*, 2014. 66: 677.

- [179] Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 190: 50.
- [180] Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180.
- [181] Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 2000. 163: 1124.
- [182] Zlotta, A.R., et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol*, 2000. 37: 470.
- [183] Oddens, J., et al. Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin in intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one–third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.
- [184] Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette–Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito–urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one–third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69.
- [185] Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate–risk superficial bladder cancer: low–dose bacillus Calmette–Guerin (27mg) versus very low–dose bacillus Calmette–Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007. 52: 1398.
- [186] Martinez–Pineiro, J.A., et al. Long–term follow–up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette–Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002. 89: 671.

- [187] Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002. 89: 671.
- [188] Wallerand H. Instillations endovésicales et cancer de la vessie ; *Progrès en urologie* (2009), 19: 868—871.
- [189] van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429.
- [190] Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69.
- [191] Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992. 147: 596.
- [192] Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*, 2003. 76: 1514.
- [193] Roumeguere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int*, 2015. 28: 199.
- [194] Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L and Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006; 176: 935-9.

- [195] Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette–Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non–muscle–invasive bladder cancer in intermediate– and high–risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.
- [196] Jarvinen, R., et al. Long–term Outcome of Patients with Frequently Recurrent Non–muscle–invasive Bladder Carcinoma Treated with One Perioperative Plus Four Weekly Instillations of Mitomycin C Followed by Monthly Bacillus Calmette–Guerin (BCG) or Alternating BCG and Interferon–alpha2b Instillations: Prospective Randomised FinnBladder–4 Study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611.
- [197] Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high–risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.
- [198] Fernandez–Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195.
- [199] Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499.
- [200] Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette–Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 2008. 15: 309.
- [201] Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long–term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 2001. 40: 144.
- [202] Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Urol Oncol*, 2009. 27: 258.
- [203] Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette–guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta–analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2005. 174: 86.

- [204] Kaasinen, E., et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol*, 2003. 43: 637.
- [205] Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol*, 1996. 155: 895.
- [206] Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.
- [207] Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506.
- [208] Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.
- [209] Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol*, 2006. 49: 834.
- [210] Rouprêt M., et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Munich 2016, European Association of Urology, Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
- [211] Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*, 2008. 71: 297.
- [212] Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol*, 2011. 186: 817.
- [213] Yates, D.R., et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1088.
- [214] Dalbagni, G., et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 2729.

- [215] Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD009294.
- [216] Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2000. 164: 685.
- [217] Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol, 2003. 169: 1706.
- [218] Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 155.
- [219] Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette- Guérin after initial bacille Calmette- Guérin failure in non-muscle invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer 2010;116:1893-900.
- [220] Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol, 2005. 48: 53.
- [221] Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol, 2010. 57: 300.
- [222] Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. BJU Int, 2012. 110: 804.
- [223] Bianco, F.J., Jr., et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. Urol Oncol, 2004. 22: 290.
- [224] Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol, 2006. 175: 881.

- [225] Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
- [226] Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.
- [227] Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
- [228] Shariat, S.F., et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology*, 2006. 68: 538.
- [229] Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
- [230] Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 597–604.
- [231] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–19.
- [232] Fernandez- Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez- Piñeiro L, Ojea A et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non- muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011; 60: 423–30.
- [233] Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, and Lynch CF, Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol*, 1996. 9 (11): 1035–1039.
- [234] Endl E, Gerdes J. Post translational modifications of the KI-67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis *J Cell Physiol*, 2000. 182(3): 371–380.

- [235] Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 2009. 73: 1313.
- [236] Holmäng, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 2002. 167: 1634.
- [237] Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
- [238] Holmäng, S., et al. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*, 2012. 61: 503.
- [239] Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995. 2 Suppl 2: 8.
- [240] Babjuk M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016.
- [241] Marttila T, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus Combination of Epirubicin and Interferon- α 2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol* (2016), 70(2):341-7.
- [242] Willem Oosterlinck , Ziya Kirkali, Richard Sylvester, Fernando Calais da Silva, Christer Busch, Ferran Algaba, Sandra Collette, Aldo Bono. Sequential Intravesical Chemoimmunotherapy with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin and with Bacillus Calmette-Guerin Alone in Patients with Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder: Results of an EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 2 Trial (30993). *EUROPEAN UROLOGY* 59 (2011) 438 - 446.

- [243] Gontero, P., Oderda, M., Mehnert, A., Gurioli, A., Marson, F., Lucca, I., Rink, M., Schmid, M., Kluth, L.A., Pappagallo, G., Sogni, F., Sanguedolce, F., Schiavina, R., Martorana, G., Shariat, S.F., Chun, F., The impact of intravesical Gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette Guerin instillation therapy on the quality of life in non-muscle-invasive bladder cancer patients: results of a prospective, randomized phase II trial, *J Urol* 2013; 190(3):857-62.
- [244] Pan Feng Shang, Joey Kwong, Zhi Ping Wang, Jinhui Tian, Lei Jiang, KeHu Yang, Zhong Jin Yue, Jun Qiang Tian. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
- [245] Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002; 168(5):1964-70.
- [246] Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol*. 1999; 161(4):1124-7.
- [247] Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*. 1997; 158(1):62-7.
- [248] Khanna OP, Son DL, Son K, Mazer H, Read J, Nugent D, Cottone R, Heeg M, Rezvan M, Uhlman R, et al. Multicenter study of superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin or adriamycin. Results of long-term follow-up. *Urology*. 1991 Sep;38(3):271-9.

- [249]Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette–Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol.* 2003; 169(1):96–100.
- [250]Hemdan T, Johansson R, Jahnson S, Hellström P, Tasdemir I, Malmström PU; Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. 5-Year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette–Guérin with epirubicin and interferon- α 2b in patients with T1 bladder cancer. *J Urol.* 2014; 191(5):1244–9.
- [251]Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübben H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette–Guerin. *Participating Clinics. J Urol.* 1996; 156(3):962–6.
- [252] Galliot I, Le Gall S, Rigaud J, Saint F, Colombel M, Guy L, Wallerand H, Fantoni JC, Staerman F, Irani J, Soulie M, Pfister C; Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Traitement d'entretien par BCG–thérapie des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) : résultats à un an de l'étude multicentrique URO–BCG–4. *Progrès en urologie* (2013) 23, 336—346.
- [253] Fabien SAINT, Jacques IRANI, Laurent SALOMON, Henri DEBOIS, Claude Clément ABBOU, Dominique CHOPIN. Etude de la tolérance et de l'efficacité des instillations endovésicales de Bacille Calmette–Guérin dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie, en utilisant un traitement d'entretien. *Progrès en Urologie* (2001), 11, 647–656.
- [254]Diao B, Amath T, Fall B, Fall PA, Diémé MJ, Steevy NN, Ndoye AK, Ba M, Mendes V, Diagne BA. Les cancers de vessie au Sénégal : particularités épidémiologiques, cliniques et Histologiques. *Prog Urol.* 2008 Jul; 18(7):445–8.

- [255]Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-Term Intravesical Adjuvant Chemotherapy Further Reduces Recurrence Rate Compared with Short-Term Intravesical Chemotherapy and Short-Term Therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *European urology* 52 (2007) 1123-1130.
- [256]Michael Rink, Joseph J. Crivelli, Shahrokh F. Shariat , Felix K. Chun ,Edward M. Messing, Mark S. Soloway. Smoking and Bladder Cancer: A Systematic Review of Risk and Outcomes. *European Urology Focus* 1(2015)17-27.
- [257]RISCHMANN P. Recommandations du Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie. Tumeurs urothéliales. *Prog Urol*, 1998. 8, Sup. 3 N° 5: p. 25-50.
- [258]Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, Kirkels WJ, Silva FC, Oosterlinck W, Prescott S, Kirkali Z, Powell PH, de Reijke TM, Turkeri L, Collette S, Oddens J. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2015 Jan;69(1):60-9.
- [259] Nicolas Brichart, Jacques Irani. Deuxième résection à un mois (rerésection) dans les tumeurs de vessie T1 de haut grade. *Progrès en Urologie* Juin 2010.
- [260]Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2134-7.
- [261]Klan R , Loy V , Huland H . Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146 : 316 - 8.
- [262]Brauers A , Buettner R , Jakse G . Second resection and prognosis of primary high-risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001; 165 : 808 - 10.

- [263]Rigaud J , Karam G , Braud G , Glemain P , Buzelin J M , Bouchot O . T1 bladder tumors: value of a second endoscopic resection . Prog Urol 2002 ; 12 : 27 – 30 .
- [264]Schips L , Augustin H , Zigeuner R E , et al . Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? Urology 2002 ; 59 : 220 – 3.
- [265]Schwaibold H E , Sivalingam S , May F , Hartung R . The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer . BJU Int 2006 ; 97 : 1199 – 201.
- [266]Dalbagni G , Vora K , Kaag M , et al . Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer . Eur Urol 2009; 56 : 903 – 10.
- [267]Patel SG, Cohen A, Weiner AB, Steinberg GD. Intravesical therapy for bladder cancer. Expert Opin Pharmacother. 2015 Apr; 16(6):889–90.
- [268]Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette–Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta–analysis of randomized trials. Urology 2006; 67:1216–23.
- [269]Jiang SJ, Ye LY, Meng FH. Comparison of intravesical bacillus Calmette–Guerin and mitomycin C administration for non–muscle invasive bladder cancer: A meta–analysis and systematic review. Oncol Lett. 2016 Apr; 11(4):2751–2756.
- [270]Lamm DLEfficacy and safety of bacille Calmette–Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. Clin Infect Dis. 2000 Sep;31 Suppl 3:S86–90.
- [271]Mmeje CO, Guo CC, Shah JB, Navai N, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Papillary Recurrence of Bladder Cancer at First Evaluation after Induction Bacillus Calmette–Guérin Therapy: Implication for Clinical Trial Design. Eur Urol. 2016 Feb 24.

