

Année: 2021

Thèse N°: 266

Facteurs predictifs de recidive
et de progression des tumeurs de vessie
non infiltrant le muscle
(a propos de 300 cas colliges
au service uro a ibn sina rabat)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Amine BENSLIMANE

Né le 30 Octobre 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: Facteurs pronostiques; Tumeur de vessie non infiltrant le muscle;
Récidive; Progression; Rapport neutrophile sur lymphocyte

Membres du Jury :

Monsieur Yassine NOUINI

Professeur d'Urologie

Monsieur Ahmed AMEUR

Professeur d'Urologie

Monsieur Fouad ZOUAIDIA

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Hachem EL SAYEGH

Professeur d'Urologie

**Président &
Rapporteur**

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ رَبِّ اشْحِ إِلَى صِدْقِي وَسِيرِي إِلَى أَبِي
وَاحْلِكْ عَقْدَةَ مَنِّي نِيَانِي فَقَدْ وَاقِلِي

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
 Neurologie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
 Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youssef*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

A mes très chers parents

Je tiens à vous dire que vous êtes des parents adorables, vous m'avez toujours comblé d'amour et d'affection et vous m'avez soutenu à chaque moment, vos prière, votre bénédiction et vos encouragements m'ont été d'une très grande aide.

Je suis fier de vous avoir comme parents et j'espère être à la hauteur de vos attentes.

Puisse Allah le tout puissant vous protéger, vous procurer une bonne santé, beaucoup de bonheur et vous procurer une longue vie.

Je vous aime très fort mes chers parents.

A mon très cher frère

Je suis sincèrement reconnaissant pour tous les moments où tu as été présent à mes côtés pour m'épauler et me soutenir. Je te dédie ce travail en te souhaitant tout le bonheur du monde, une très bonne santé ainsi que beaucoup de succès dans ta vie professionnelle et personnelle.

A la mémoire de mes grands-parents maternels, de mon grand-père paternel

Puisse Allah le tout puissant et le miséricordieux vous accueillir dans son paradis.

A ma grand-mère paternelle

Je t'aime beaucoup ma chère grand-mère et j'implore Allah de te procurer une bonne santé ainsi qu'une longue vie.

A tous les membres de ma grande famille

A tous mes amis



Remerciements

A notre maitre, président et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Yassine Nouini

Professeur d'Urologie et chef du service d'Urologie A

à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Ce fût un très grand honneur pour nous de vous avoir en tant que rapporteur et président du jury de notre thèse. Nous vous remercions cher maitre pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre soutien.

Veillez agréer cher maitre, à travers ce modeste travail, l'expression de notre grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Ahmed AMEUR

***Professeur d'urologie et chef du service d'Urologie
à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat***

*C'est un grand honneur pour nous, cher professeur, de vous avoir parmi le jury de
notre thèse.*

*Veuillez accepter mes hommages respectueux et ma considération la plus
distinguée.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Fouad ZOUAIDIA
Professeur d'Anatomie Pathologique
à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Nous vous remercions cher professeur pour votre précieuse aide au cours de l'élaboration de ce travail. Nous avons été très honorés lorsque vous avez accepté de bien vouloir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous vous prions cher maître d'accepter l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Hachem EL SAYEGH

Professeur d'Urologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

*Nous vous remercions cher professeur pour l'amabilité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre thèse.*

Veillez agréer ma plus haute considération et ma profonde gratitude.

A notre cher maître

Monsieur le professeur Lounis BENSLIMANE

Professeur d'Urologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Nous vous remercions infiniment pour les précieux conseils et directives que vous nous avez prodigués dans l'orientation et la rédaction de ce travail. Nous vous remercions également pour tout l'intérêt et les efforts considérables que vous avez déployé au cours de la supervision de notre travail.

Nous espérons que ce travail soit à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A notre cher collègue Dr Idriss Ziani
Chirurgien Urologue au service d'urologie A
à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans votre généreuse contribution.
Nous vous sommes sincèrement reconnaissants pour tous vos efforts.



Liste des abréviations

TVNIM	: Tumeur de vessie non infiltrant le muscle
TVNIM	: Tumeur de vessie infiltrant le muscle
CIS	: Carcinome in situ
TNM	: Tumeur-Node-Metastasis
OMS	: Organisation mondiale de la santé
HG	: Haut grade
HE	: Hémalun Eosine
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
DCE	: Dynamic Contrast Enhanced
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
VES	: Voie excrétrice supérieure
RTUV	: Résection transurétrale de la vessie
NBI	: Narrow-Band Imaging
FDA	: Food and Drug Administration
AFU	: Association Française d'urologie
EAU	: European Association of Urology
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
CUETO	: Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico
IPOP	: Instillation post opératoire précoce
MMC	: mitomycine C
HIVEC	: Hyperthermic IntraVEsical Chemotherapy

BRS	: Bladder Recirculation System
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines
NFS	: Numération formule sanguine
NLR	: Neutrophil-to-lymphocyte ratio
TURP	: Transurethral resection of the prostate
ISUP	: International Society of Urological Pathology



Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie	19
Tableau 2 : Caractéristiques histologiques des tumeurs papillaires urothéliales non invasives de la vessie selon la classification de l'OMS 2004.....	26
Tableau 3 : Sensibilité et spécificité des principaux marqueurs urinaires et de la cytologie urinaire.....	39
Tableau 4 : Pondération utilisée pour calculer les scores de récurrence et de progression de la maladie.....	56
Tableau 5 : Probabilité de récurrence et de progression de la maladie selon le score total de L'EORTC.....	56
Tableau 6 : Principaux facteurs pronostiques des tumeurs Ta et T1.....	59
Tableau 7 : Comparaison entre les patients ayant un CIS primaire et ceux ayant une tumeur T1 associée à un CIS dans la série de Griffiths et al	60
Tableau 8 : Facteurs pronostiques du CIS.....	62
Tableau 9 : Biomarqueurs moléculaires dans le cancer de la vessie	64
Tableau 10 : Classification des groupes de risque selon l'EAU	66
Tableau 11 : Classification des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle selon l'AFU (2018-2020) et leur traitement correspondant.....	66
Tableau 12 : Résultats des essais comparant la BCG thérapie incluant un traitement d'entretien avec le traitement endovésical par MMC dans la méta-analyse de Malmström et al	74
Tableau 13 : Résultats des essais comparant la BCG thérapie sans traitement d'entretien avec le traitement endovésical par MMC dans la méta-analyse de Malmström et al.....	75
Tableau 14 : Options de prise en charge des effets secondaires associés aux instillations endovésicales de BCG.....	77
Tableau 15 : Recommandations de traitement des tumeurs TaT1 et du carcinome in situ selon le niveau de risque	82
Tableau 16 : Traitement d'une récurrence initialement classée comme de faible risque.....	83
Tableau 17 : traitement d'une récurrence initialement classée comme de risque intermédiaire	84
Tableau 18 : Traitement d'une récurrence initialement classée comme de haut risque.....	84
Tableau 19 : Modalités de surveillance des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle	89
Tableau 20 : Répartition des patients selon l'âge	104
Tableau 21 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de la récurrence chez les patients de notre série.....	121
Tableau 22 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la récurrence chez les patients de notre série.....	122
Tableau 23 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de la progression chez les patients de notre série	123
Tableau 24 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la progression chez les patients de notre série.	124
Tableau 25 : Le sexe ratio dans les différentes séries de TVNIM.....	132
Tableau 26 : L'âge moyen dans les différentes séries de TVNIM.....	132
Tableau 27 : Fréquence du tabagisme dans les différentes séries de TVNIM.....	133
Tableau 28 : Fréquence des patients ayant l'hématurie macroscopique comme signe révélateur de TVNIM	134

Tableau 29 : Fréquence du NLR élevé dans deux séries de TVNIM de la littérature	136
Tableau 30 : Fréquence des patients ayant des tumeurs multiples dans différentes séries de TVNIM.....	137
Tableau 31 : Fréquence des patients ayant des tumeurs de taille supérieure à 3 cm dans les différentes séries de TVNIM.....	138
Tableau 32 : Fréquence des patients ayant des tumeurs de haut grade dans les différentes séries de la littérature.....	140
Tableau 33 : Fréquence du CIS associé aux tumeurs de stade Ta ou T1 dans différentes séries de la littérature	140
Tableau 34 : Fréquence des patients ayant une Invasion lymphovasculaire dans les copeaux de résection dans les différentes séries de la littérature.....	141
Tableau 35 : Fréquence des patients selon le score de récurrence de l'EORTC dans les différentes séries de la littérature.....	142
Tableau 36 : Fréquence des patients selon le score de progression de l'EORTC dans les différentes séries de la littérature.....	143
Tableau 37 : Fréquence des patients traités par RTUV + BCG thérapie seuls dans les différentes séries de la littérature.....	144
Tableau 38 : Comparaison entre suivi moyen, taux de récurrence et taux de progression vers une maladie infiltrant le muscle avec les différentes séries de la littérature.....	145
Tableau 39 : Facteurs prédictifs de la récurrence en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM.....	150
Tableau 40 : Impact du NLR élevé sur la récurrence en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM.....	151
Tableau 41 : Facteurs prédictifs de la progression en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM.....	154
Tableau 42 : Impact du NLR élevé sur la progression en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM	155

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe sagittale médiane représentant la situation de la vessie chez l'homme	9
Figure 2 : Coupe sagittale médiane représentant la situation de la vessie chez la femme	9
Figure 3 : Vue microscopique de la paroi vésicale (trichrome de Masson)	11
Figure 4 : Vue microscopique de l'urothélium (Hémalun Eosine)	12
Figure 5 : Carte montrant les taux d'incidence standardisés sur l'âge estimés pour le cancer de la vessie dans le monde en 2018, tous sexes confondus et tous âges confondus	13
Figure 6 : Représentation des différents stades des tumeurs de vessie	20
Figure 7 : Corrélation entre le grade tumoral dans la classification de l'OMS 1973 et celle de l'OMS 2016	21
Figure 8 : vue microscopique d'une invasion lymphovasculaire	23
Figure 9 : Carcinome urothélial papillaire de haut grade G×10 HE (HE : Hémalun Eosine)	28
Figure 10 : Infiltration du muscle G×10 HE	28
Figure 11 : Carcinome in situ urothélial Gx20 HE	29
Figure 12 : Image échographique de tumeur de vessie	32
Figure 13 : Images scannographiques de tumeur de vessie.....	34
Figure 14 : Image montrant un schéma de la vessie	45
Figure 15 : Images de tumeurs de vessie à la cystoscopie à la lumière blanche et à la luinofluorescence vésicale.....	49
Figure 16 : Image d'une tumeur de vessie à la cystoscopie à la lumière blanche et au NBI.....	50
Figure 17 : Schéma expliquant le principe du système Synergo®	70
Figure 18 : Schéma du Combat BRS system®.....	71
Figure 19 : recommandations de prise en charge des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle.....	86
Figure 20 : Calendrier de surveillance et des instillations endovésicales selon les groupes de risque des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle	89
Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe.....	104
Figure 22 : Répartition des patients par tranches d'âge	105
Figure 23 : Répartition des patients en fonction du statut tabagique	106
Figure 24 : Répartition des patients selon le NLR.....	107
Figure 25 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'une tumeur des VES associée.....	108
Figure 26 : Répartition des patients selon le nombre de tumeurs	109
Figure 27 : Répartition des patients selon la taille tumorale	110
Figure 28 : Répartition des patients selon le stade tumoral.....	111
Figure 29 : Répartition des patients selon le stade et le grade tumoral.....	112
Figure 30 : Répartition des patients selon l'existence ou non d'un CIS associé	113
Figure 31 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'une invasion lymphovasculaire à l'examen anatomopathologique des copeaux de résection.....	114
Figure 32 : Répartition des patients selon leurs niveaux de risque de récurrence et de progression	116
Figure 33 : Répartition des patients selon le traitement initial	117

Figure 34 : Répartition des patients traités par BCG thérapie selon la réponse au traitement	117
Figure 35 : Taux de récurrence et de progression dans notre série.....	119
Figure 36 : Courbes de survie sans récurrence selon les groupes de risque de l'EORTC pour la récurrence dans notre série	125
Figure 37 : Courbes de survie sans récurrence selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série	127
Figure 38 : Courbes de survie sans progression selon les groupes de risque de l'EORTC pour la progression dans notre série	128
Figure 39 : Courbes de survie sans progression selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série.....	129
Figure 40 : Courbes de survie sans échec à la BCG thérapie selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série	130
Figure 41 : Fréquence des patients ayant des tumeurs de stades Ta et T1 dans différentes séries de la littérature	139
Figure 42 : Courbes de survie sans récurrence selon les groupes de risque de l'EORTC pour la récurrence dans notre série (a) et dans la série de Pillai et al.....	156
Figure 43 : Survie sans récurrence des patients ayant un NLR élevé ou bas dans notre série (a) et dans la série de Ogihara et al.....	157
Figure 44 : Courbes de survie sans progression selon les groupes de risque de l'EORTC pour la progression dans notre série (a) et dans la série de Pillai et al.....	158
Figure 45 : Survie sans progression des patients ayant un NLR élevé ou bas dans notre série (a) et dans la série de Ogihara et al.....	160



Sommaire

I. Introduction.....	1
II. Rappels	4
1. Rappel anatomique	5
1.1. Généralités.....	5
1.1.1. Situation	5
1.1.2. Forme	5
1.1.3. Capacité	5
1.2. Configuration extérieure et rapports	5
1.2.1. La face supérieure	5
1.2.2. La face antéro-inférieure	6
1.2.3. La face postéro-inférieure (base de la vessie)	6
1.2.4. Les bords latéraux.....	6
1.2.5. Le bord postérieur.....	6
1.2.6. L'apex	6
1.2.7. La loge vésicale	7
1.3. Configuration intérieure	7
1.4. Vascularisation	7
1.4.1. Artères	7
1.4.2. Veines.....	8
1.4.3. Lympatiques	8
1.5. Innervation.....	8
2. Rappel de l'histologie de la vessie	10
2.1. L'urothélium.....	10
2.2. Le chorion	10
2.3. La musculature	10
2.4. L'adventice	11
3. Epidémiologie du cancer de la vessie.....	13
3.1. Epidémiologie descriptive.....	13
3.2. Facteurs de risque	14

3.2.1. Le tabagisme.....	14
3.2.2. L'exposition professionnelle aux carcinogènes.....	15
3.2.3. La bilharziose	15
3.2.4. Infection urinaire chronique	16
3.2.5. La radiothérapie	16
3.2.6. Facteurs génétiques.....	17
3.2.7. Autres facteurs.....	17
3.3. Prévention.....	17
4. Rappel anatomopathologique.....	18
4.1. Types histologiques	18
4.2. Le stade tumoral	18
4.3. Le grade tumoral.....	20
4.4. Le carcinome in situ (CIS)	21
4.5. L'histologie inhabituelle ou variante	22
4.6. L'invasion lymphovasculaire	23
4.7. Classification de l'OMS des tumeurs urothéliales non invasives	23
4.7.1. l'hyperplasie urothéliale.....	23
4.7.2. La dysplasie urothéliale.....	24
4.7.3. Le papillome urothélial	24
4.7.4. Le papillome inversé.....	24
4.7.5. Néoplasie urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité	24
4.7.6. Carcinome urothélial papillaire non invasif de bas grade.....	25
4.7.7. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade	25
4.7.8. Carcinome in situ urothélial	25
4.8. Compte rendu anatomopathologique des copeaux de RTUV	27
5. Diagnostic des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle	30
5.1. Symptômes	30
5.2. Interrogatoire	30
5.3. Examen clinique	30
5.4. Examens complémentaires	31

5.4.1.	Echographie de l'appareil urinaire	31
5.4.2.	Cystoscopie	33
5.4.3.	uroTDM.....	33
5.4.4.	uroIRM	35
5.4.5.	Cytologie urinaire	35
5.4.6.	Marqueurs urinaires.....	36
5.5.	Résection transurétrale de la vessie (RTUV)	41
5.5.1.	Stratégie de la RTUV	41
5.5.2.	Aspects techniques de la résection.....	41
5.5.2.1.	Etapas de la résection	41
5.5.2.2.	Résection fractionnée et en monobloc.....	43
5.5.2.3.	Evaluation de la qualité de la résection.....	43
5.5.2.4.	Résection monopolaire et bipolaire	44
5.5.3.	Complications de la RTUV	44
5.5.4.	Le rapport de RTUV (compte rendu opératoire)	45
5.5.5.	Les biopsies vésicales	46
5.5.6.	Biopsies de l'urètre prostatique	46
5.5.7.	Méthodes d'aide à la visualisation des tumeurs	47
5.5.7.1.	La lumino fluorescence vésicale ou diagnostic photodynamique	47
5.5.7.2.	le Narrow-Band Imaging (NBI).....	50
5.5.8.	RTUV de réévaluation ou de second look.....	51
5.6.	Cas particulier.....	52
6.	Histoire naturelle des TVNIM	53
7.	Facteurs prédictifs de récurrence et de progression des TVNIM : Nomogrammes.....	55
7.1.	Les tumeurs de stade Ta et T1.....	55
7.2.	Facteurs pronostiques du carcinome in situ	60
7.3.	Marqueurs moléculaires prédictifs du pronostic des TVNIM.....	63
7.4.	Classification des patients en groupes de risque	65
8.	Traitement des TVNIM	67
8.1.	Buts	67

8.2. Moyens.....	67
8.2.1. Conseils pour arrêter le tabagisme.....	67
8.2.2. Résection transurétrale de la vessie (RTUV)	67
8.2.3. Traitement adjuvant à la résection.....	67
8.2.4. Cystectomie radicale pour TVNIM	81
8.3. Recommandations de traitement des tumeurs TaT1 et du carcinome in situ selon le niveau de risque.....	82
8.4. Cas particulier.....	83
8.5. Traitement des récidives de TVNIM	83
8.5.1. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	83
8.5.2. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire.....	84
8.5.3. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque	84
8.5.4. Traitement du CIS isolé récidivant.....	85
9. Surveillance et suivi des patients atteints de TVNIM	87
9.1. Introduction	87
9.2. Directives de l'EAU pour le suivi des patients après RTUV pour TVNIM	88
9.3. Recommandations de l'AFU pour le traitement et suivi des TVNIM.....	89
III. Matériels et Méthodes.....	90
1. Le type de l'étude.....	91
2. Objectif de l'étude.....	91
3. Sélection des patients	91
3.1. Critères d'inclusion.....	91
3.2. Critères d'exclusion	91
4. Critère de jugement	92
5. Déroulement de l'étude	92
5.1. La phase diagnostique.....	92
5.1.1. Anamnèse	92
5.1.2. Examen clinique	93
5.1.3. Examens paracliniques.....	93
5.1.3.1. Examens biologiques.....	93

5.1.3.2. Examens d'imagerie	93
5.1.3.3. La cystoscopie.....	93
5.2. La phase thérapeutique.....	94
5.3. Phase de surveillance et de suivi	95
6. Les paramètres étudiés.....	96
7. Analyse des données.....	97
8. Fiche d'exploitation.....	98
IV. Résultats	103
A. Etude descriptive	104
1. Données épidémiologiques	104
1.1. Répartition selon le sexe	104
1.2. Répartition selon l'âge	104
1.2.1. Age moyen	104
1.2.2. Répartition des patients par tranches d'âge :	105
1.3. Le tabagisme.....	106
2. Données cliniques.....	107
2.1. Symptômes	107
2.2. Examen clinique	107
3. Données paracliniques	107
3.1. Données biologiques	107
3.2. Uroscanner.....	108
3.3. Données cystoscopiques.....	108
3.3.1. Nombre de tumeurs	109
3.3.2. Taille des tumeurs.....	110
4. Données anatomo-pathologiques.....	111
4.1. Le stade tumoral.....	111
4.2. Le grade tumoral.....	112
4.3. Le CIS associé	113
4.4. L'invasion lymphovasculaire	114

5. Données pronostiques	115
5.1. Le risque de récurrence	115
5.2. Le risque de progression	115
6. Données thérapeutiques	116
7. La surveillance et le suivi.....	118
7.1. La durée du suivi.....	118
7.2. La récurrence	118
7.3. La progression	118
7.4. La cystectomie	119
B. Etude Analytique.....	121
1. Facteurs prédictifs de la récurrence	121
1.1. Analyse univariée.....	121
1.2. Analyse multivariée	122
2. Facteurs prédictifs de la progression	123
2.1. Analyse univariée.....	123
2.2. Analyse multivariée	124
3. Courbes de survie	125
3.1. Survie sans récurrence	125
3.1.1. Survie sans récurrence en fonction des groupes de risque de l'EORTC.....	125
3.1.2. Survie sans récurrence en fonction du NLR	127
3.2. Survie sans progression.....	128
3.2.1. Survie sans progression en fonction des groupes de risque de l'EORTC.....	128
3.2.2. Survie sans progression en fonction du NLR.....	129
3.3. Corrélation entre le NLR et l'échec à la BCG thérapie	130
V. Discussion	131
1. Epidémiologie	132
1.1. Fréquence selon le sexe.....	132
1.2. L'âge moyen des patients	132
1.3. Le tabagisme.....	133
2. Données cliniques	134

2.1.	L'hématurie macroscopique	134
2.2.	Signes d'irritation vésicale	134
3.	Données biologiques : Le NLR.....	135
4.	Uroscanner : Tumeur des voies excrétrices supérieures associée.....	137
5.	Les données endoscopiques	137
5.1.	Nombre de tumeurs.....	137
5.2.	Taille des tumeurs.....	138
6.	Anatomie pathologique.....	138
6.1.	Le stade tumoral.....	138
6.2.	Le grade tumoral.....	139
6.3.	Le CIS associé	140
6.4.	L'invasion lymphovasculaire	141
7.	Données pronostiques.....	141
7.1.	Le risque de récurrence	141
7.2.	Le risque de progression	142
8.	Données thérapeutiques.....	144
8.1.	BCG thérapie	144
8.2.	Echec de BCG thérapie	144
9.	La surveillance et le suivi.....	145
9.1.	La durée du suivi.....	145
9.2.	La récurrence	145
9.3.	La progression	145
10.	Facteurs prédictifs de récurrence et de progression des TVNIM.....	146
10.1.	Facteurs prédictifs de la récurrence	146
10.1.1.	Facteurs prédictifs clinico-pathologiques de la récurrence	146
10.1.2.	Impact du NLR sur la récurrence tumorale.....	151
10.2.	Facteurs prédictifs de la progression.....	151
10.2.1.	Facteurs prédictifs clinico-pathologiques de la progression.....	151
10.2.2.	Impact du NLR sur la progression tumorale.....	155
11.	Courbes de survie.....	156

11.1. Survie sans récurrence selon les groupes de risque de l'EORTC.....	156
11.2. Survie sans récurrence en fonction du NLR.....	157
11.3. Survie sans progression selon les groupes de risque de l'EORTC	158
11.4. Survie sans progression en fonction du NLR	160
11.5. NLR et BCG thérapie.....	161
VI. Recommandations.....	163
VII. Conclusions	166
Résumés.....	169
Bibliographie.....	173



I. Introduction

Le cancer de la vessie est le 10e cancer le plus fréquent au monde, il atteint plus fréquemment les hommes que les femmes,[1] le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans ce cancer est le carcinome urothélial[2] . Sa survenue est liée essentiellement à l'exposition tabagique et à l'exposition professionnelle à des substances carcinogènes, notons que les cellules urothéliales composant l'urothélium de l'ensemble des voies urinaires sont exposées en permanence à des agents environnementaux potentiellement mutagènes qui sont excrétés dans l'urine par les reins[1]. La surface importante de l'urothélium et le temps de contact prolongé avec les carcinogènes urinaires rendent la vessie un site privilégié de développement de tumeurs urothéliales[3]. Les tumeurs de vessie sont subdivisées en tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) et tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM)[4] selon l'invasion ou non de la couche musculaire de la paroi vésicale. Les TVNIM correspondent aux tumeurs de stade Ta, T1 et Tis à la classification TNM 2017[2]. Environ 70 à 75 % des tumeurs de vessie nouvellement diagnostiquées sont classées comme des TVNIM[5]. Les patients présentant des TVNIM ont un meilleur pronostic que les patients présentant des TVIM avec une survie à 5 ans supérieure à 80% en cas de TVNIM comparé à une survie à 5 ans inférieure à 50% en cas de TVIM[3]. Les principaux risques évolutifs des TVNIM sont la survenue de récurrences qui se produisent dans 40 à 80% des cas et la progression vers une TVIM qui survient chez environ 15% des patients[5].

Les tumeurs de vessie sont découvertes le plus souvent à l'occasion d'une hématurie macroscopique souvent terminale[6]. Le diagnostic des tumeurs de vessie dépend de leur visualisation par cystoscopie[2]. La résection transurétrale de la vessie est une étape capitale dans la prise en charge des tumeurs de vessie, elle permet d'apporter le diagnostic de certitude par l'examen anatomopathologique des copeaux de résection qui permet également de fournir de nombreux renseignements tel que le stade et le grade tumoral et constitue une étape essentielle dans le traitement des TVNIM[2].

Les TVNIM constituent un groupe hétérogène de tumeurs[5]. L'importance de déterminer les facteurs pronostiques des TVNIM est de pouvoir définir le niveau de risque de chaque patient pour la récurrence et la progression tumorale afin de proposer un traitement et un schéma de surveillance adaptés à chaque niveau de risque[2], [6].

Ce qui pourrait justifier un régime intense de traitement intravésical adjuvant après RTUV pour les patients dont les tumeurs sont susceptibles de récidiver, et de proposer un traitement moins agressif pour les tumeurs ayant une faible probabilité de récurrence ou de progression, et de pouvoir proposer un traitement plus agressif voire plus radical allant jusqu'à la cystectomie pour les tumeurs susceptibles de progresser, tout en évitant la progression pouvant être en rapport avec un traitement insuffisant et les complications d'un traitement inutilement intense[7] .

Nous avons effectué une étude rétrospective à propos de 300 patients atteints de TVNIM traités par RTUV avec ou sans traitement adjuvant par des instillations endovésicales de BCG, suivis sur une période de 8 ans au sein du service d'urologie A au centre hospitalier Ibn Sina à Rabat.

Cette étude se donne pour but de déterminer les principaux facteurs prédictifs de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle.



II. Rappels

1. Rappel anatomique

1.1. Généralités

La vessie est un organe musculo-membraneux dans lequel s'accumulent les urines, qui sont excrétés par les uretères, dans l'intervalle des mictions.[8]

1.1.1. Situation

La vessie est l'élément le plus antérieur des viscères pelviens. Vide, elle est complètement située dans la cavité pelvienne ; lorsqu'elle est pleine, elle fait saillie dans l'abdomen.[9]

1.1.2. Forme

La vessie est un organe creux dont la forme dépend de l'état de réplétion[10], aplatie à l'état de vacuité et globuleuse lorsqu'elle est pleine[8]. Elle présente : une face supérieure (calotte ou dôme), une face antéro-inférieure, une face postérieure ou base, un sommet ou apex,[10] et un col qui se continue par l'urètre[8].

1.1.3. Capacité

À l'âge adulte, la capacité vésicale est de 350 à 500 ml.[10] La capacité vésicale chez la femme est plus importante que chez l'homme.[8]

1.2. Configuration extérieure et rapports

Type de description : la vessie vide

1.2.1. La face supérieure

La face supérieure est triangulaire et concave en haut, avec un sommet antérieur et trois côtés constitués par les bords latéraux et le bord postérieur de la vessie.

Elle est recouverte par le péritoine, à travers duquel elle répond aux anses intestinales, au côlon ilio-pelvien ; le corps de l'utérus et le ligament rond chez la femme.[11]

1.2.2. La face antéro-inférieure

La face antéro-inférieure est convexe et regarde en bas et en avant, elle est appliquée contre la symphyse pubienne et le pubis, duquel elle est séparée par l'espace rétropubien (Rétzius).

Cet espace est formé de deux parois :

Une paroi antérieure, constituée en bas de la symphyse pubienne, le pubis et le plancher pelvien; et en haut formée par la paroi abdominale antérieure et le fascia transversalis.

Une paroi postérieure constituée par l'aponévrose ombilico-prévésicale.[12]

1.2.3. La face postéro-inférieure (base de la vessie)

La face postéro-inférieure est triangulaire, elle regarde en bas et en arrière.

Chez l'homme, elle répond à la prostate, les ampoules des conduits déférents, aux vésicules séminales et aux uretères.

Chez la femme, cette face répond en haut au col utérin, en bas au vagin dont elle est séparée par la cloison vésico vaginale.[11]

1.2.4. Les bords latéraux

Les artères ombilicales sillonnent les bords latéraux de la vessie ; chez l'homme, ces bords répondent aux conduits déférents.[11]

1.2.5. Le bord postérieur

Le bord postérieur réponds chez l'homme au cul de sac vésico-rectal, chez la femme il répond au cul de sac vésico-utérin.[12]

1.2.6. L'apex

Situé en regard du haut de la symphyse pubienne. Il est relié à l'ombilic par le ligament ombilical médian, reliquat embryologique de l'ouraque.[9]

1.2.7. La loge vésicale

Elle est fibro-séreuse, le péritoine tapisse la face supérieure de la vessie.

Elle est fermée en avant par l'aponévrose ombilico-prévésicale, latéralement par les lames pubo-sacro-génitales, en arrière chez l'homme par le feuillet préséminal de l'aponévrose prostatopéritoineale, et en arrière chez la femme par le septum vésico-vaginal.[12]

1.3. Configuration intérieure

À la cystoscopie, la muqueuse vésicale présente un aspect rose pâle qui transparaît le réseau vasculaire. Chez l'enfant, elle est lisse, chez l'adulte elle présente des saillies qui s'accroissent avec l'âge.

La base de la vessie comporte deux régions : le trigone vésical et la fosse rétrotrigonale. Le trigone vésical présente une forme triangulaire, limité par les deux ostium urétériques en arrière et latéralement et l'ostium interne de l'urètre en bas et en avant. Le pli interurétérique est un repli de la muqueuse allant d'un méat urétéral à l'autre. La fosse rétrotrigonale ou bas fond vésical est située en arrière du pli interurétérique, sa profondeur s'accroît avec l'âge.[8]

1.4. Vascularisation

1.4.1. Artères

La vessie est vascularisée de chaque côté :

En bas et latéralement, par l'artère vésicale inférieure, branche de l'artère hypogastrique.

En bas et en arrière, par les branches vésicales des artères rectales moyennes, des branches prostatiques de l'artère vésicale inférieure et des artères du conduit déférent chez l'homme, des artères utérine et vaginale chez la femme.

En bas et en avant, par l'artère vésicale antérieure, branche de l'artère pudendale interne.

En haut, par les artères vésicales supérieures qui proviennent de l'artère obturatrice et de l'artère ombilicale.[11]

1.4.2. Veines

Les veines de la vessie se drainent dans le plexus veineux de Santorini, puis dans les veines iliaques internes.[10]

1.4.3. Lymphatiques

Les lymphatiques de la vessie sont souvent interrompues par les lymphonœuds paravésicaux, latéro-vésicaux et retrovésicaux.

Ils se drainent dans les nœuds lymphatiques iliaques externes médiaux, obturateurs, iliaques interne et interiliaques. Chez l'homme, les nœuds lymphatiques sacraux reçoivent des lymphatiques provenant du col et du trigone.[8]

1.5. Innervation

Les nerfs de la vessie émanent des plexus hypogastriques supérieurs et inférieurs qui contiennent des fibres sympathiques et parasympathiques.

Le système sympathique stimule la contraction du col vésical et inhibe celle du dôme vésical, tandis que le système parasympathique exerce un effet inverse et provoque la miction.

Les centres médullaires sympathiques sont situés dans la moelle thoracolombaire (T2-L3) et les centres parasympathiques occupent la moelle sacrale (S2-S4).[10]

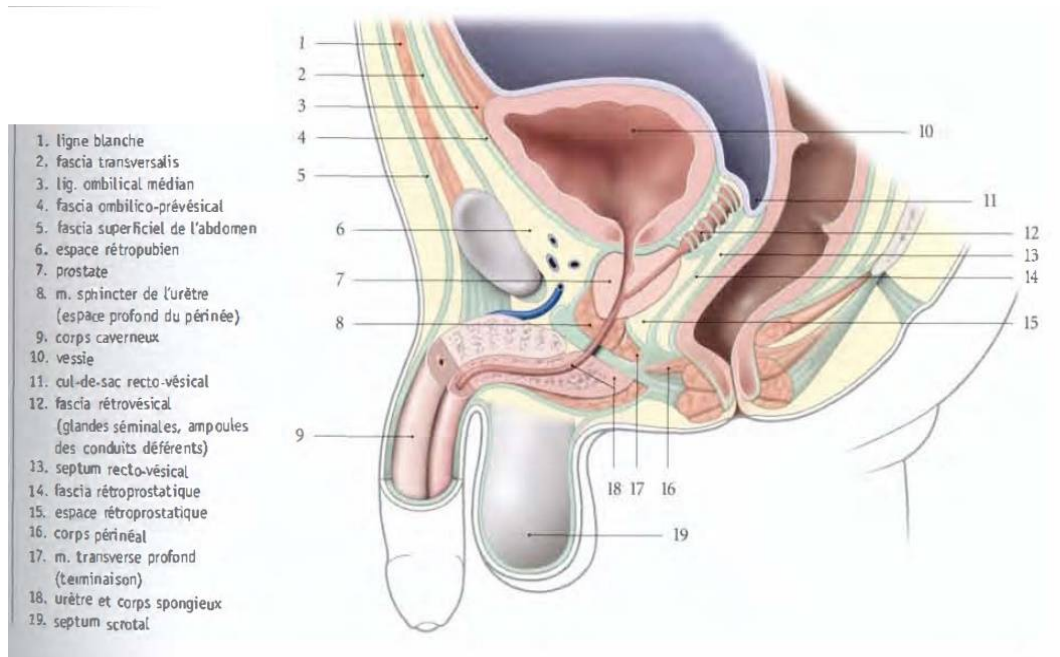


Figure 1 : Coupe sagittale médiane représentant la situation de la vessie chez l'homme [8]

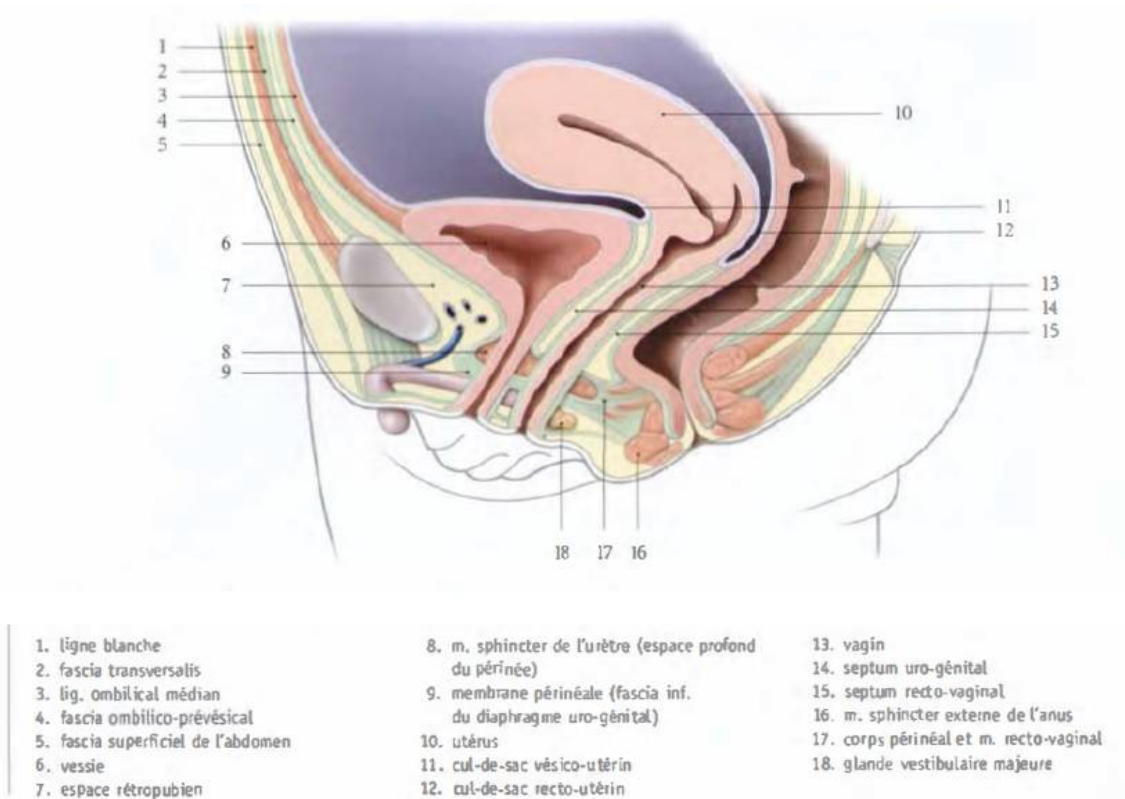


Figure 2 : Coupe sagittale médiane représentant la situation de la vessie chez la femme [8]

2. Rappel de l'histologie de la vessie

La paroi vésicale est composée de 3 couches, la muqueuse, la musculuse et l'adventice ; la muqueuse est constituée d'un épithélium pseudostratifié polymorphe dit de transition (nommé également urothélium), reposant sur un chorion.[13]

2.1. L'urothélium

L'urothélium vésical est constitué de 6 à 8 couches de « cellules apparentes » avec une couche basale formée de cellules cubiques, une zone intermédiaire de cellules polyédriques qui deviennent piriformes vers la surface,[14] et des cellules superficielles dites également cellules en ombrelles[13].

Les cellules en ombrelles sont volumineuses et ovoïdes avec des noyaux ronds et un cytoplasme éosinophile abondant, certaines cellules de surface sont binucléées. Ces cellules superficielles permettent de maintenir l'urothélium imperméable à l'urine et empêchent également l'eau de passer à travers l'urothélium vers l'urine hypertonique.[15]

L'épaisseur de l'urothélium vésical varie en fonction de l'état de réplétion de la lumière, quand l'organe est distendu, l'urothélium n'est formé que de 2 à 3 couches[14].

Comme tout autre épithélium, l'urothélium repose sur une membrane basale[4].

2.2. Le chorion

Le chorion est riche en fibres élastiques et forme des plis variables selon l'état de réplétion de la lumière vésicale.[13]

2.3. La musculuse

La musculuse a une structure plexiforme[13] composée de 3 couches, une couche interne et une externe constituées de fibres musculaires à prédominance longitudinales[8], et une couche moyenne circulaire qui est la plus développée d'entre elles qui se renforce à l'origine de l'urètre pour constituer le sphincter lisse de l'urètre[13].

2.4. L'adventice

L'adventice est une couche conjonctive[8] qui tapisse la vessie en totalité et fusionne avec le péritoine sur la face postérieure[13].

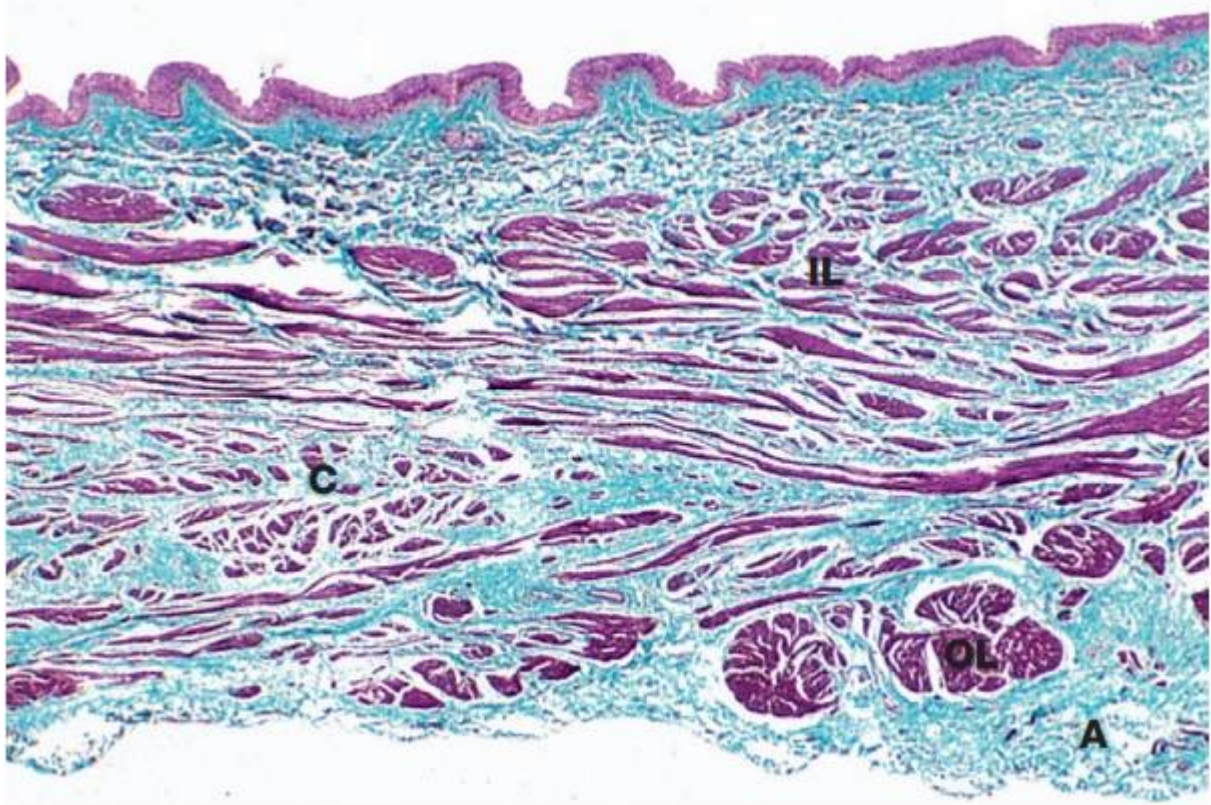


Figure 3 : Vue microscopique de la paroi vésicale (trichrome de Masson)[15]

Légende

IL : *inner longitudinal* (couche longitudinale interne)

C : *outer circular* (couche circulaire moyenne)

OL : *outermost longitudinal* (couche longitudinale externe)

A : *the outer adventitial coat* (adventice)[15]

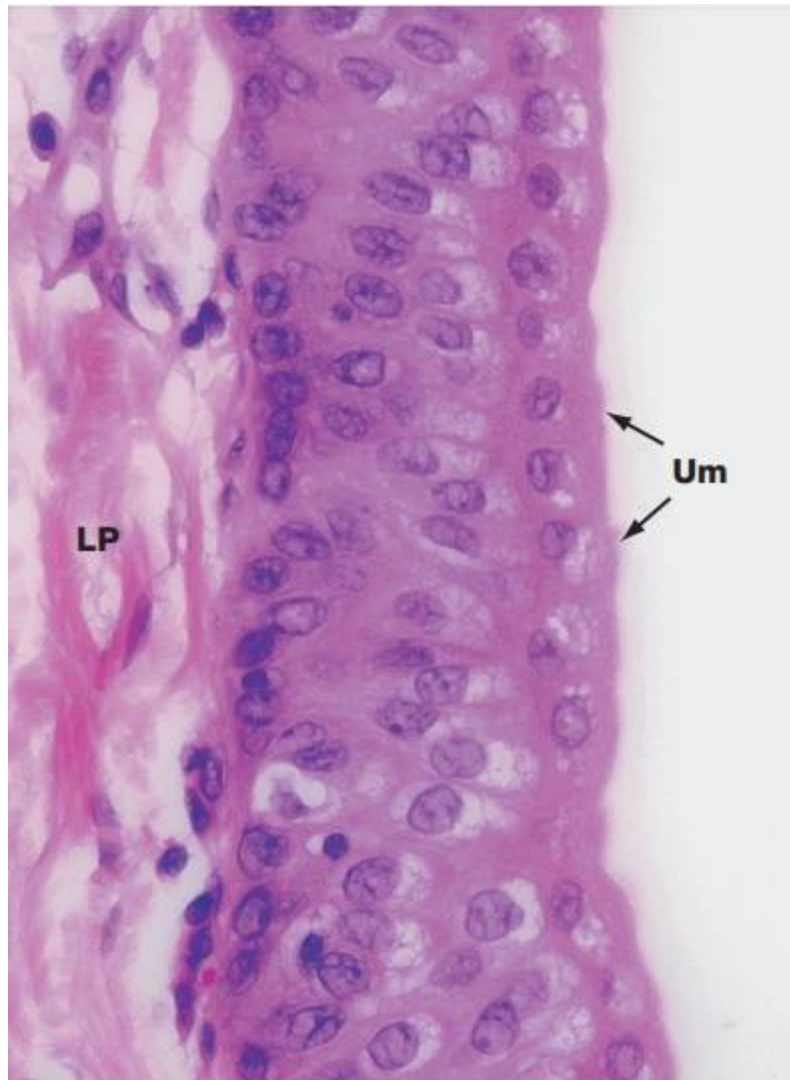


Figure 4 : Vue microscopique de l'urothélium (Hémalun Eosine)[15]

Légende

Um : *umbrella* (cellules ombrelles)

LP : lamina propria (membrane basale)[15]

3. Epidémiologie du cancer de la vessie

3.1. Epidémiologie descriptive

Au niveau mondial, le cancer de la vessie est le 6^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes et il est 4 fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec une incidence de 9,6/100000 chez les hommes et 2,4/100000 chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic du cancer de la vessie aux Etats-Unis est de 73 ans.[1]

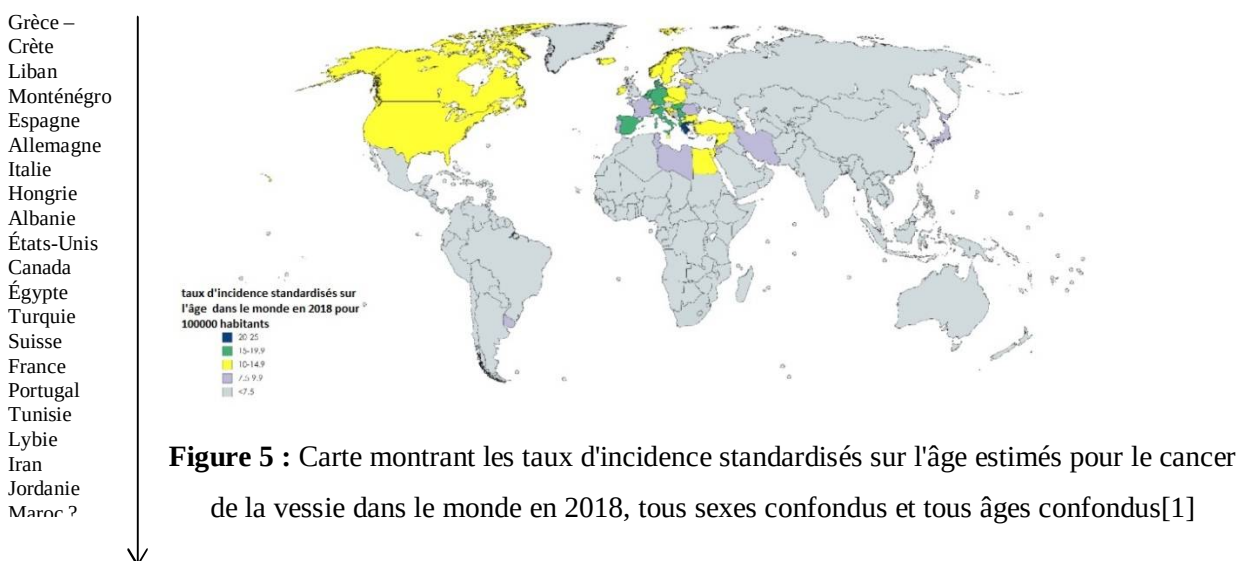
Au niveau de la ville de Rabat entre 2009 et 2012, le cancer de la vessie est le 3^{ème} cancer plus fréquent chez les hommes avec un taux d'incidence dix fois plus élevé que chez les femmes[16].

Le taux d'incidence brut du cancer de la vessie au niveau de la ville de Rabat (par 100000 personne/an) est de 9,6 chez les hommes et de 1 chez les femmes, avec un âge médian au diagnostic de 80 ans chez les femmes et de 66 ans chez les hommes[16].

Le risque de cancer de vessie augmente avec l'âge, les courbes spécifiques à l'âge augmentent fortement après l'âge de 50 ans[17]. Aux Etats-Unis, 90% des cas diagnostiqués étaient âgés plus de 55 ans et 80% des cas diagnostiqués étaient âgés plus de 65 ans[1].

Les taux d'incidence et de mortalité des cancers de la vessie diffèrent d'un pays à l'autre en fonction des variations dans l'exposition aux facteurs de risque, des mesures de diagnostic et de la disponibilité des traitements[2].

A peu près 75% des patients présentant un cancer de la vessie, présentent une maladie confinée à la muqueuse (stade Ta, carcinome in situ) ou au chorion (stade T1)[2].



3.2. Facteurs de risque

3.2.1. Le tabagisme

Il a été démontré que le tabagisme est le facteur de risque le plus important des cancers de la vessie causant 50 à 60% des cas masculins et 20 à 30% des cas féminins[18]. Le tabagisme multiplie 3 à 4 fois le risque de développer un cancer de la vessie[1]. En effet, la fumée du tabac contient de nombreux agents carcinogènes tel que les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les amines aromatiques, les amines hétérocycliques, les dérivés N-nitrosés (les nitrosamines) et les dérivés réactifs de l'oxygène[19]. L'âge avancé de la survenue du cancer de la vessie suggère une période de latence d'environ 30 ans entre le début du tabagisme et le diagnostic du cancer[1].

L'incidence du cancer de la vessie dépend de la durée de l'exposition tabagique et du nombre de cigarettes fumées par jour[18]. L'importance du tabagisme semble être liée à l'agressivité du cancer de la vessie[20]. Selon une étude, les patients ayant fumé plus de 30 paquets-années étaient plus susceptibles d'avoir une tumeur de haut grade et d'avoir une tumeur infiltrant le muscle lors de la présentation initiale comparé aux non-fumeurs[21].

Les fumeurs de cigarettes sans filtre, des cigarettes à haute teneur en goudron ou contenant du tabac brun sont plus à risque de développer un cancer de la vessie par rapport aux fumeurs de cigarettes filtrées, des cigarettes à faible teneur en goudron ou contenant du tabac blond car les premiers contiennent des niveaux plus élevés d'amines aromatiques[22], ce qui pourrait suggérer que le type de tabac fumé pourrait avoir un impact sur l'incidence du cancer de la vessie.

Le tabagisme passif expose également au cancer de la vessie, cela a été mis en évidence par une méta-analyse de 14 études qui a trouvé que les sujets non-fumeurs exposés à vie au tabagisme passif ont un risque augmenté de 22% pour développer un cancer vésical par rapport aux sujets non-fumeurs non exposés[23].

Le risque de cancer de la vessie diminue après le sevrage du tabac, ce risque baisse d'environ 40% après 1 à 4 ans de l'arrêt de l'exposition tabagique, et de 60% après 25 ans d'arrêt[18].

3.2.2. L'exposition professionnelle aux carcinogènes

L'exposition professionnelle aux carcinogènes représente le deuxième facteur de risque évitable du cancer de la vessie notamment l'exposition aux amines aromatiques, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et aux hydrocarbures chlorés, elle serait responsable 18% des cas de cancer de la vessie[1]. Le risque relatif global de survenue de cancer de la vessie pour les expositions professionnelles varie de 1,2 à 1,4[20].

Les amines aromatiques tel que la benzidine, la α -naphtylamine, la β -naphtylamine, l'o-dianisidine sont des carcinogènes professionnels majeurs[20]. L'exposition à ces substances se produit dans les industries des colorants, des peintures, du caoutchouc de l'industrie du cuir, également dans le transport routier[22].

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des composés qui se forment à la suite de processus de thermolyse en particulier suite à la combustion incomplète de matières organiques[24]. L'exposition à ces composés s'effectue par inhalation, ingestion ou par contact cutané[24]. Parmi les activités professionnelles conduisant à l'exposition à ces composés on trouve la production de l'aluminium, la gazéification du charbon, les fonderies de fer et d'acier[22].

Les directives de sécurité au travail ont permis de réduire ces risques dans les milieux industriels développés, par conséquent l'incidence du cancer de la vessie n'est plus élevée chez les ouvriers des industries chimiques par rapport à la population générale[2].

3.2.3. La bilharziose

L'infection à *Schistosoma haematobium* est la plus répandue en Afrique de l'Est et au Moyen-Orient, où elle est responsable de la forte incidence du cancer de la vessie.[20]

Il a été démontré que l'infection vésicale par le parasite provoque une infection par des bactéries générant des cancérogènes tels que les nitrosamines. L'infection favorise également l'inflammation, induisant une synthèse endogène de nitrosamines ainsi que des radicaux libres de l'oxygène endommageant l'ADN.[1]

Le cancer de la vessie associé à la bilharziose présente des caractéristiques clinico-pathologiques distinctes, différentes de celles rapportées en Europe et en Amérique du Nord. Il survient à un âge beaucoup plus jeune (46,7 ans en moyenne) et atteint 5,6 fois plus fréquemment les hommes que les femmes. Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent (76,6%) et la majorité des tumeurs se présentent à un stade avancé avec 95,3% des cas ayant une tumeur infiltrant le muscle à leur présentation.[25]

L'intensification de la lutte contre la parasitose dans les zones d'endémie a permis de réduire l'incidence du carcinome épidermoïde de la vessie notamment en Egypte, ainsi l'épidémiologie du cancer de la vessie dans ce pays est devenue similaire à celle des pays occidentaux avec un âge de survenue plus avancé et une prédominance du carcinome urothélial [18], [20].

3.2.4. Infection urinaire chronique

L'infection chronique des voies urinaires est associée au développement d'un cancer de la vessie, en particulier le développement d'un carcinome épidermoïde invasif[26]. Ce type de cancer peut survenir chez les patients présentant une lésion médullaire chez qui la cystite chronique est inévitable[26]. Il peut survenir également chez les patients utilisant des sondes urinaires à demeure[27]. Les lithiases vésicales peuvent également provoquer une irritation chronique de l'urothélium vésical ainsi augmenter le risque de développer un cancer de la vessie[22].

3.2.5. La radiothérapie

Une augmentation du risque de développer un cancer de la vessie secondaire a été décrit chez les patientes traitées par radiothérapie externe pour cancers gynécologiques, ainsi que chez les patients traités par radiothérapie externe, curiethérapie, et l'association radiothérapie externe et curiethérapie pour cancer de la prostate[18].

Puisque le cancer de la vessie nécessite une longue période pour se développer, les patients les plus à risque de développer un cancer vésical secondaire sont ceux qui ont une espérance de vie élevée après le traitement initial par radiothérapie[18].

3.2.6. Facteurs génétiques

Il existe une augmentation de 50 à 100% du risque de développer un cancer de vessie chez les parents de 1^{er} degré des patients atteints de cancer de vessie[22].

Plusieurs locis de susceptibilité, associés au risque de cancer de vessie, ont été identifiés par des études d'association pangénomique[28], [29].

La prédisposition génétique agit sur l'incidence du cancer de la vessie par l'intermédiaire de son effet sur la sensibilité à d'autres facteurs de risque[2].

3.2.7. Autres facteurs

Selon certaines études, la consommation d'eau du robinet contenant du chlore et des dérivés de la chloration pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la vessie[30].

L'augmentation de la concentration en arsenic dans l'eau potable, comme cela a été observé dans certaines régions du Chili, est associée à un risque majoré de cancer de vessie[22].

Une forte consommation d'antalgiques contenant de la phénacétine a été associée à un risque accru de cancer de vessie, alors qu'aucune association cohérente n'a été rapportée avec le paracétamol, son principal métabolite[22].

Il a été suggéré qu'il existe une faible association entre le cyclophosphamide et la pioglitazone et le risque de cancer de la vessie[2].

3.3. Prévention

Il est estimé que 81 % des cas de cancer de la vessie pourraient être attribués à des facteurs de risque évitables. Le cancer de la vessie peut être prévenu par l'arrêt du tabac, les pratiques responsables en matière de sécurité au milieu professionnel, et la prévention de la bilharziose (La désinfection de l'eau de boisson et de l'eau de baignade, l'évitement de la baignade en eau douce dans les zones d'endémie, le contrôle de la bilharziose par l'administration massive de praziquantel).[1]

4. Rappel anatomopathologique

4.1. Types histologiques

Le carcinome urothélial est le type histologique le plus fréquent des cancers de la vessie, et représente plus de 90% des cas[18].

D'autres types histologiques sont également retrouvés dans les cancers de la vessie notamment des carcinomes non-urothéliaux qui représentent à peu près 5% des carcinomes vésicaux, on peut en citer :

Les cancers de vessie à morphologie squameuse, qui sont le carcinome épidermoïde et le carcinome verruqueux ;

Les carcinomes de la vessie à caractères adénocarcinomateux qui sont l'adénocarcinome primaire et le carcinome de l'ouraques et les tumeurs de type müllerien subdivisées en adénocarcinome à cellules claires et adénoracrinomes endométrioïde ;

Les tumeurs neuroendocrines parmi lesquelles on trouve la tumeur neuroendocrine bien différenciée, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome neuroendocrine à petites cellules[31].

On peut trouver également exceptionnellement des sarcomes[32].

4.2. Le stade tumoral

Il correspond au degré d'infiltration de la paroi vésicale par la tumeur[33]. La classification TNM 2017 doit être utilisée pour définir le stade tumoral [2](tableau 1).

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle sont les tumeurs classées Ta, T1 et Tis.

Le stade Ta correspond aux tumeurs papillaires confinés à la muqueuse, et les tumeurs de stade T1 sont les tumeurs papillaires envahissant le chorion, le stade Tis ou carcinome in situ, sont les tumeurs planes de haut grade confinées à la muqueuse[2].

Notons que les stades au-delà de T2 ne peuvent pas être évalués sur les copeaux de résection[4].

La classification de l'OMS 2016 recommande l'utilisation d'une sous classification de T1 basée sur la profondeur et l'étendu de l'invasion du chorion, car cela possède une valeur pronostique selon des études de cohorte rétrospectives, néanmoins, le système optimal de subdivision de T1 n'est pas encore défini[2]

Tableau 1 : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie[2]

T- Tumeur primitive	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome in situ : 'Tumeur plane'
T1	La tumeur envahit le tissu conjonctif sous épithélial
T2	La tumeur envahit le muscle
T2a	La tumeur envahit le muscle superficiel (moitié interne)
T2b	La tumeur envahit le muscle profond (moitié externe)
T3	La tumeur envahit les tissus perivésicaux
T3a	Micropscopiquement
T3b	Macroscopiquement (masse extravésicale)
T4	La tumeur envahit l'un des éléments suivants: Le stroma de la prostate, les vésicules séminales, l'utérus, le vagin, la paroi pelvienne, la paroi abdominale
T4a	La tumeur envahit le stroma de la prostate, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin
T4b	La tumeur envahit la paroi pelvienne ou la paroi abdominale
N- Les ganglions lymphatiques régionaux	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique du vrai bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N2	Métastases dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux du vrai bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N3	atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaques(s) primitif (s)
M- Métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance
M1a	Ganglions lymphatiques non régionaux
M1b	Autres métastases à distance

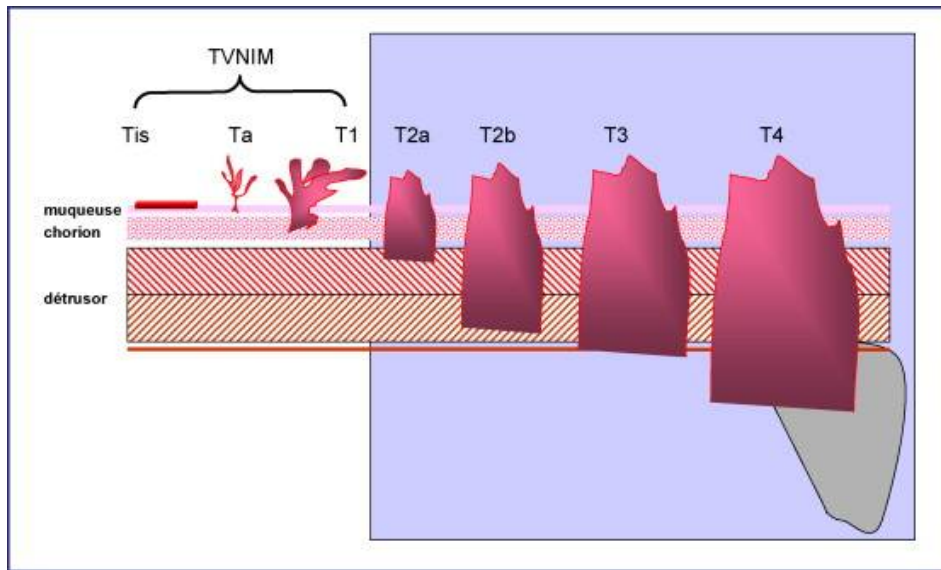


Figure 6 : Représentation des différents stades des tumeurs de vessie[34]

4.3. Le grade tumoral

- La définition du grade repose sur l'aspect de la cellule tumorale ainsi que de sa différenciation qui dépend notamment des anomalies du rapport nucléocytoplasmique, des nombres de mitoses, et de la disposition des couches cellulaires[34].

La classification de l'OMS de 1973 est utilisée qui subdivise les tumeurs de la vessie en 3 grades :

Le grade 1 (G1): bien différenciée

Le grade 2 (G2): moyennement différenciée

Le grade 3 (G3): peu différenciées[2]

- Une nouvelle classification de l'OMS publiée en 2004 concernant le grade des tumeurs papillaires qui comprend :

Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité

Carcinome urothélial papillaires de bas grade

Carcinome urothélial papillaire de haut grade.[2]

- L'instauration de la classification de 2004/2016 a modifié d'une façon significative les groupes pronostics par rapport à la classification de 1973, par exemple en incluant certains patients G2 dans la catégorie haut grade alors qu'ils ont un meilleur pronostic que les patients G3, cependant, les deux classifications sont recommandées d'être utilisées pour le grade histologique[2].

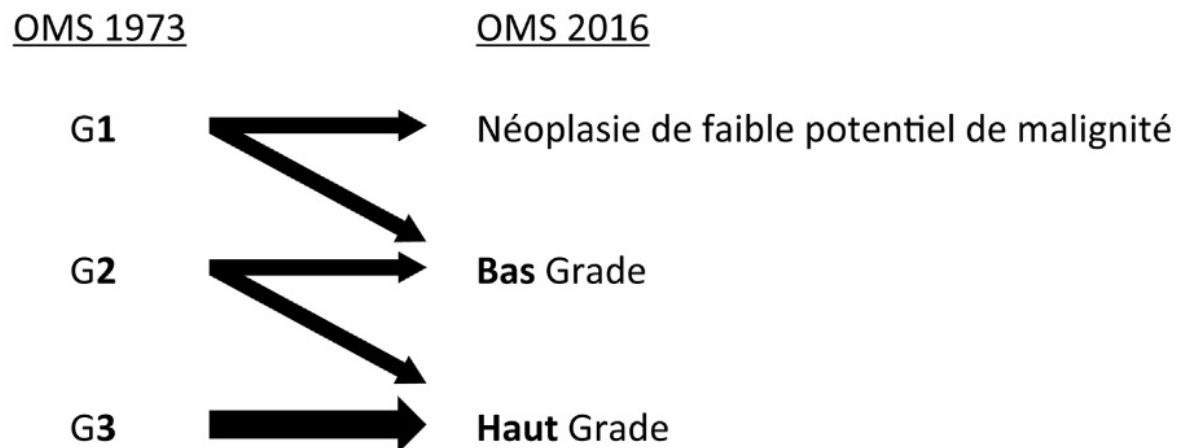


Figure 7 : Corrélation entre le grade tumoral dans la classification de l'OMS 1973 et celle de l'OMS 2016[6]

4.4. Le carcinome in situ (CIS)

Le carcinome in situ est un carcinome urothélial plan, de haut grade et non invasif, il peut être confondu à la cystoscopie avec une lésion inflammatoire.

Le CIS est souvent multifocal, il se localise dans la vessie mais également dans les voies urinaires supérieurs, l'urètre prostatique et les canaux prostatiques[2].

Il existe plusieurs types cliniques de CIS selon le moment où le diagnostic a été porté[2], [35] :

Le CIS primaire : CIS isolé sans tumeur papillaire antérieure ou concomitante, et sans CIS antérieur[2].

Le CIS concomitant : CIS associé à une autre tumeur urothéliale de la vessie[2].

Le CIS secondaire : CIS découvert lors du suivi d'un patient ayant un antécédent de tumeur de vessie non CIS[2].

4.5. L'histologie inhabituelle ou variante

Selon la classification de l'OMS 2016 des tumeurs des voies urinaires, il existe des variant histologiques du carcinome urothélial invasif, parmi lesquelles :

- Le carcinome urothélial avec différenciation divergente :
 - + Différenciation squameuse, différenciation glandulaire, différenciation trophoblastique, autres y compris le carcinome à petites cellules
- Le carcinome urothélial à type de nid, y compris à grands nids.
- Le carcinome urothélial microkystique
- Le carcinome urothélial micropapillaire[6], [36]
- Le carcinome urothélial lymphoépithélioma-like
- Le carcinome urothélial plasmocytoïde
- Le carcinome urothélial à cellules géantes
- Le carcinome urothélial riche en lipides
- Le carcinome urothélial à cellules claires
- Le carcinome urothélial sarcomatoïde
- Le carcinome urothélial peu différencié.[6], [36]

4.6. L'invasion lymphovasculaire

L'invasion lymphovasculaire est la présence sans équivoque de cellules néoplasique dans un vaisseau lymphatique ou sanguin[37]. Sa présence dans le copeau de RTUV est associée à un mauvais pronostique[2].

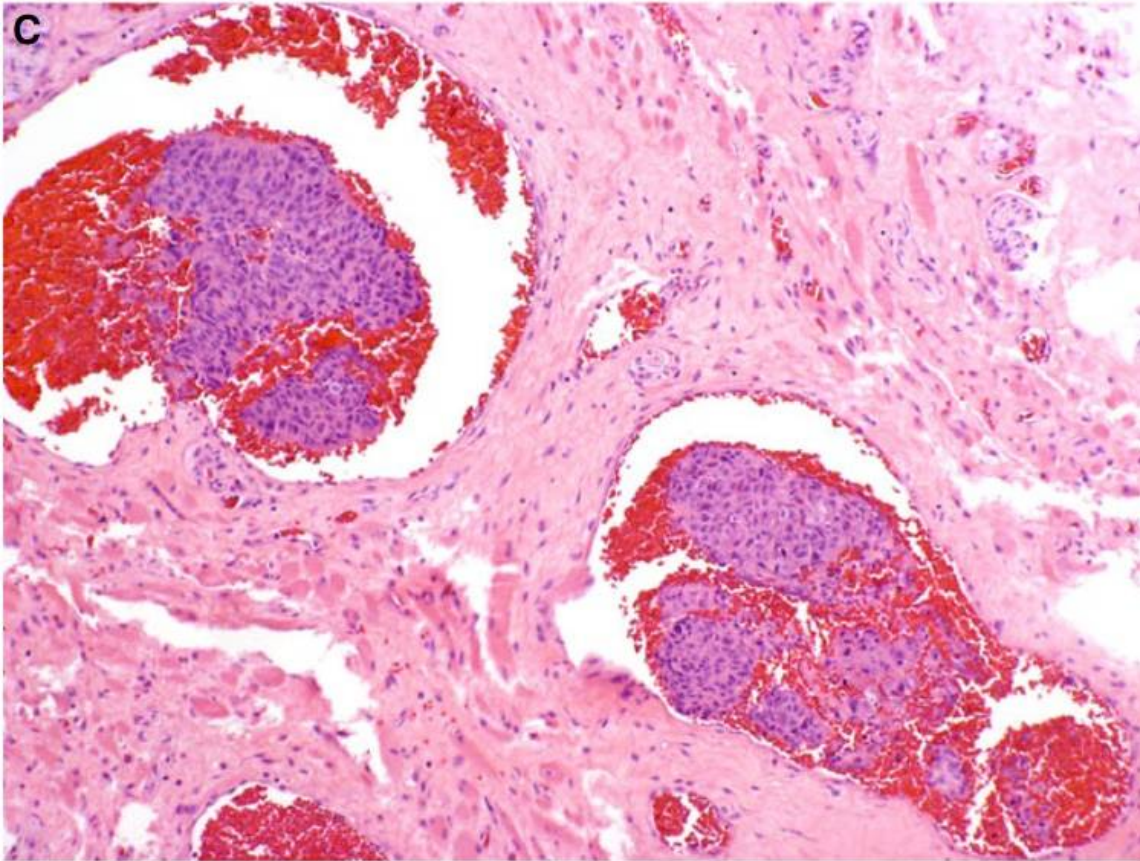


Figure 8 : vue microscopique d'une invasion lymphovasculaire[37]

4.7. Classification de l'OMS des tumeurs urothéliales non invasives

4.7.1. l'hyperplasie urothéliale

L'hyperplasie urothéliale est définie comme une muqueuse nettement épaissie sans atypie cytologique[38]. Elle semble le plus fréquemment être associée à un carcinome papillaire de bas grade, elle peut être également associée à des pathologies vésicales irritatives et inflammatoires[39].

4.7.2. La dysplasie urothéliale

La dysplasie présente des modifications cytologiques et architecturales sensibles considérées comme prénéoplasiques mais qui ne sont pas assez importantes pour faire le diagnostic de carcinome in situ[38], [39]. Les lésions de dysplasie peuvent être inapparentes ou être associées à un érythème, une érosion ou rarement à une ulcération[38].

La dysplasie est le plus souvent associée à une tumeur vésicale. Lorsqu'une dysplasie est associée à une TVNIM, elle est généralement corrélée à une évolution plus agressive.[39]

4.7.3. Le papillome urothélial

Il s'agit d'une lésion exophytique composée d'un noyau fibrovasculaire délicat recouvert d'un urothélium indiscernable de celui de l'urothélium normal. Le papillome est une lésion rare, son incidence est estimée entre 1 et 4% des tumeurs de vessies signalées selon la définition précédente.[38]

4.7.4. Le papillome inversé

Tumeur urothéliale bénigne qui présente un modèle de croissance inversé, avec des cellules urothéliales présentant principalement des caractéristiques cytologiques bénignes, mais une atypie cytologique focale et mineure est souvent observée. Les figures mitotiques sont rares ou absentes.[38]

Le papillome inversé représente moins de 1% des tumeurs urothéliales. Il est le plus souvent unique, le trigone vésical constitue son siège de prédilection.[38]

Les papillomes inversés se présentent sous la forme de lésions polypoïdes à surface lisse, pédonculées ou sessiles, dont la taille est le plus souvent inférieure à 3 cm.[38]

4.7.5. Néoplasie urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité

La néoplasie urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité est une tumeur papillaire urothéliale qui ressemble au papillome urothélial exophytique, mais qui présente une prolifération cellulaire accrue dépassant l'épaisseur de l'urothélium normal. Les sites privilégiés de ces tumeurs sont les parois postérieures et latérales de la vessie près des orifices urétériques. La cystoscopie révèle, en général, une tumeur régulière de 1 à 2 cm avec un aspect rappelant "les algues dans l'océan".[38]

4.7.6. Carcinome urothélial papillaire non invasif de bas grade

Il s'agit d'une lésion urothéliale papillaire avec une apparence générale ordonnée, mais avec des variations des caractéristiques architecturales et /ou cytologiques facilement reconnaissable au grossissement de balayage[40] . L'aspect endoscopique du carcinome urothélial papillaire non invasif de bas grade est similaire à celui de la néoplasie urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité. Il se situe au niveau des parois postérieures ou latérales de la vessie près des orifices urétériques dans 70% des cas[38]. Dans 78% des cas, les patients présentent une seule tumeur et dans 22% des cas ils présentent deux tumeurs ou plus[38].

4.7.7. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade

Il s'agit d'une lésion urothéliale papillaire d'apparence majoritairement ou totalement désordonnée au faible grossissement, avec à la fois des anomalies architecturales et cytologiques[40]. Son aspect endoscopique peut être celui d'une lésion papillaire ou d'une lésion sessile, nodulaire ou solide[38]. Les tumeurs peuvent être uniques ou multiples[38].

4.7.8. Carcinome in situ urothélial

Il s'agit d'une lésion non papillaire, plane, dans laquelle l'épithélium de surface contient des cellules cytologiquement malignes.[38]

Macroscopiquement, le CIS peut être présent dans une muqueuse d'allure normale, elle peut être érythémateuse et œdémateuse. Il peut se présenter sous forme d'une érosion muqueuse.[38]

L'épaisseur de l'urothélium peut être diminuée ou normale, tandis que l'observation d'une épaisseur augmentée est extrêmement rare. Les cellules ont des noyaux volumineux, irréguliers et hyperchromatiques, souvent avec un ou plusieurs nucléoles volumineux.

Il existe une altération ou une perte complète de polarité, une activité mitotique est fréquemment observée[40]. Les modifications néoplasiques peuvent affecter ou non toute l'épaisseur de la couche épithéliale, les cellules ombrelles peuvent être présentes[38].

Le CIS peut se développer dans l'urothélium normal environnant sous forme d'amas ou de cellules isolées (propagation pagétoïde) ou le saper ou le remplacer. Le CIS est caractérisé par le manque de cohésion intercellulaire, ce qui entraîne une dénudation extensive.[40]

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques des tumeurs papillaires urothéliales non invasives de la vessie selon la classification de l'OMS 2004[41]

	papillome	Néoplasie urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité	Carcinome urothélial papillaire de bas grade	Carcinome urothélial papillaire de haut grade
Caractéristiques architecturales				
Papilles	Déliçates	Déliçates. Parfois fusionnées. Pas de ramification.	Fusionnées, ramifiées.	Fusionnées, ramifiées.
Organisation des cellules	Identique à celle de l'urothélium normal.	Ordonnée. Polarité identique à celle de l'urothélium normal. Epaisseur quelconque. Cellules cohésive.	Principalement ordonné, entassement minimal et perte minimale de polarité. Epaisseur quelconque. Cellules cohésive.	Principalement désordonné avec une perte fréquente de polarité. Epaisseur variable. Cellules discohésive.
Caractéristiques cytologiques				
Taille du noyau	Identique à celle de l'urothélium normal.	Peut être agrandie mais uniforme.	Agrandi avec variation de taille.	Agrandi avec une variation de taille facilement visible.
Forme du noyau	Identique à celle de l'urothélium normal.	Allongé, rond à ovale, uniforme.	Rond à ovale. Légère variation de forme et de contour.	Pléiomorphisme modéré à marqué.
Chromatine	Fine	fine	Variation légère.	Variation modérée à marquée. Hyperchromasie
Nucléoles	Absents	Absents à discrets.	Habituellement discrets.	Plusieurs nucléoles proéminents peuvent être présents.
Mitoses	Absentes	Rares, basales.	Occasionnellement à n'importe quel niveau.	Habituellement fréquentes, à n'importe quel niveau.
Cellules ombrelles	Uniformément présentes.	Présentes	Habituellement présentes.	Habituellement absentes.

4.8. Compte rendu anatomopathologique des copeaux de RTUV

Le compte rendu anatomopathologique doit être en concordance avec le compte rendu opératoire.

Le compte rendu anatomopathologique n'a de valeur que suite à une RTUV faite selon les règles standards.

Le compte rendu opératoire et le compte rendu anatomopathologique constituent alors les deux pièces maîtresses de la prise de décision thérapeutique et de l'évaluation du pronostic.

La présence du muscle en quantité suffisante dans le copeau de résection est nécessaire pour la bonne évaluation du stade T[2].

Le compte rendu anatomopathologique doit préciser : l'emplacement de la tumeur, le grade et le stade tumoral, l'invasion lymphovasculaire, une histologie inhabituelle ou variante, la présence d'un carcinome in situ (CIS) et du muscle détrusor [2].

Il faut également signaler au pathologiste les traitements antérieurs par exemple un éventuel traitement endovésical [2].

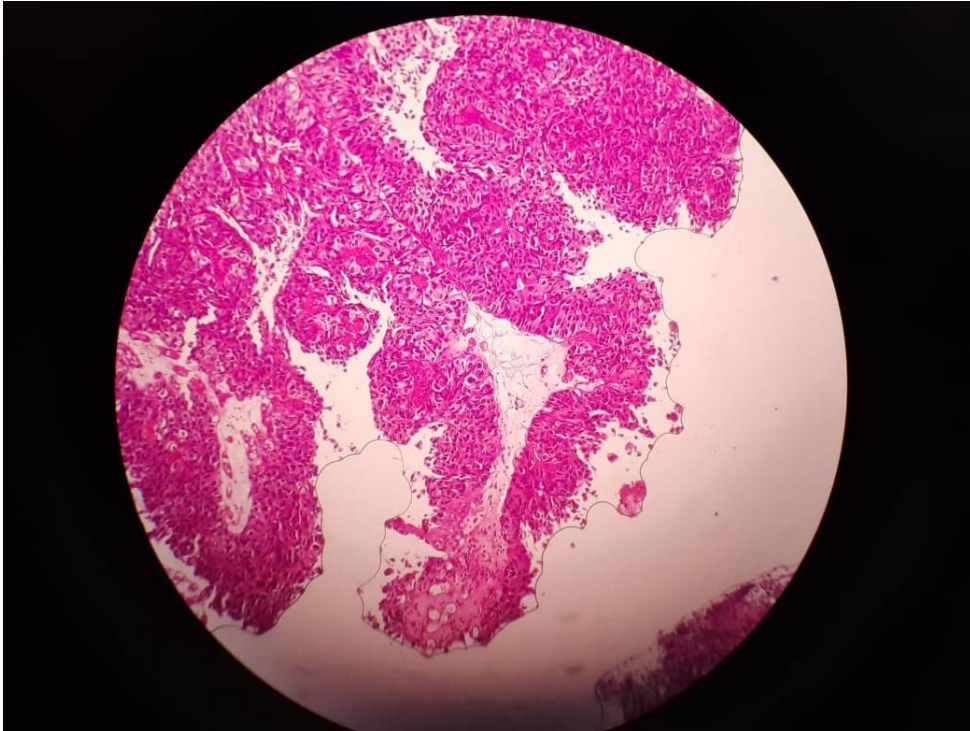


Figure 9 : Carcinome urothélial papillaire de haut grade G×10 HE[42] (HE : Hémalun Eosine)

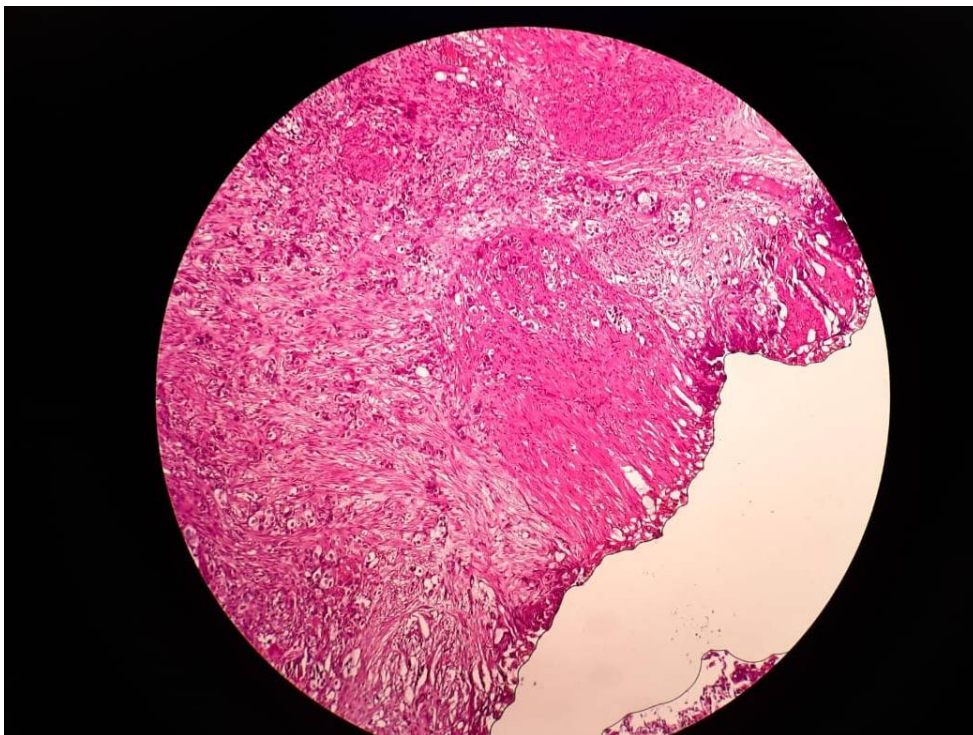


Figure 10 : Infiltration du muscle G×10 HE[42]

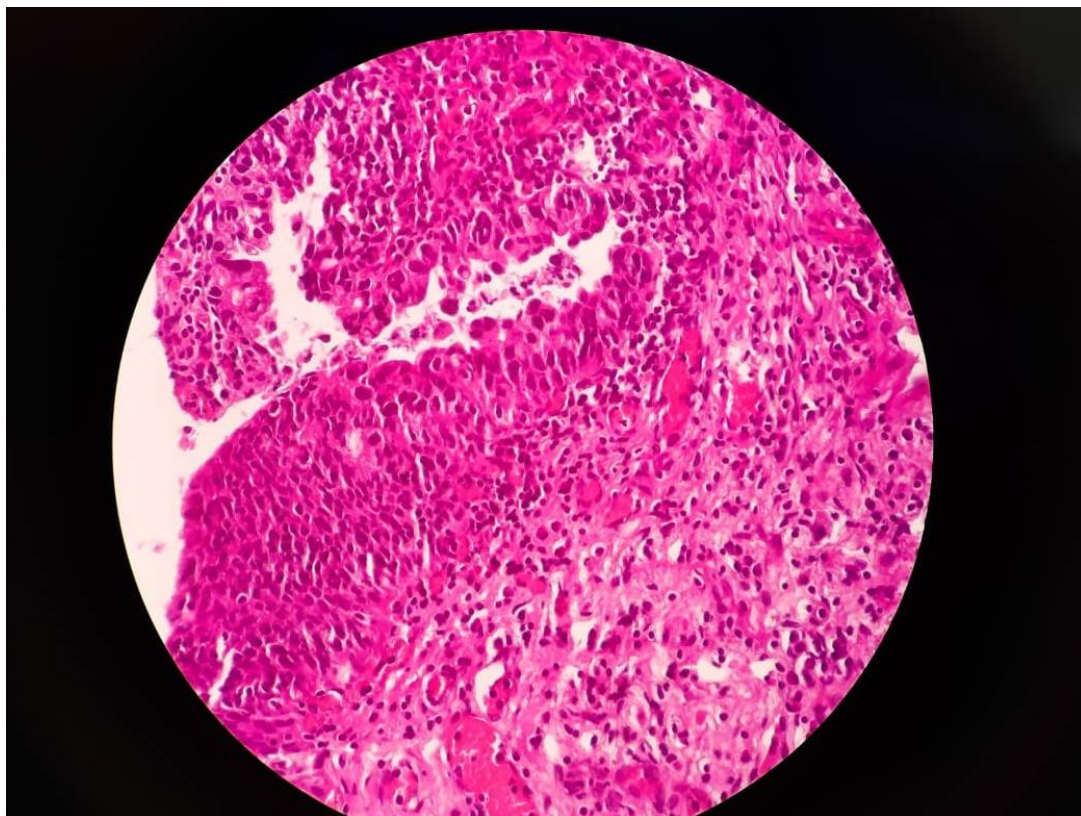


Figure 11 : Carcinome in situ urothélial Gx20 HE[42]

5. Diagnostic des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle

5.1. Symptômes

L'hématurie macroscopique indolore est le symptôme le plus fréquent du cancer de la vessie, survenant chez 80% des patients atteints de cancer de la vessie.[43] L'hématurie peut être microscopique ou macroscopique, cette dernière est fréquemment terminale, elle peut également être continue ou intermittente.[6], [43] L'importance de l'hématurie n'est pas corrélée à la gravité de la maladie.[43]

Les signes d'irritation vésicale tel que la pollakiurie, l'urgenterie, la dysurie, constituent le deuxième mode de présentation du cancer de la vessie,[26] ils surviennent chez 30% des patients atteints de cancer de la vessie[43]. Ces signes sont généralement associés à un CIS diffus ou à un cancer invasif[26]. Du fait de la similitude des signes irritatifs avec ceux de l'infection urinaire, les patients présentant ces signes peuvent être diagnostiqués initialement d'une infection urinaire retardant ainsi le diagnostic de cancer de la vessie[43].

Les tumeurs de vessie peuvent être découvertes fortuitement à l'occasion d'une échographie ou d'une urographie intraveineuse effectuées pour une autre cause[44].

Les tumeurs de vessie peuvent être découvertes à l'occasion d'une résection transurétrale de la prostate d'où l'intérêt de rappeler la règle de faire une endoscopie vésicale avant toute résection transurétrale de la prostate.

5.2. Interrogatoire

Rechercher les facteurs de risque : tabagisme, exposition professionnelle, antécédent de bilharziose ou de radiothérapie pelvienne...

Rechercher un antécédent de tumeurs des voies excrétrices supérieures

Préciser la date de début des symptômes, l'existence de signes d'anémie chronique .[3]

5.3. Examen clinique

Il est important d'effectuer un examen urologique, cependant il ne révèle pas l'existence de TVNIM[2].

Cet examen comporte des touchers pelviens afin de rechercher un blindage pelvien, la palpation abdominale à la recherche d'une éventuelle masse hypogastrique traduisant l'existence d'une tumeur volumineuse, la palpation des fosses lombaire recherche des douleurs lombaires pouvant être en rapport avec une obstruction urétérale.[3]

Réaliser un examen clinique général à la recherche de signes d'anémie (pâleur conjonctivale, polypnée...)[3].

5.4. Examens complémentaires

5.4.1. Echographie de l'appareil urinaire

L'échographie est l'examen paraclinique à réaliser en première intention lorsqu'on suspecte une tumeur de vessie devant des signes cliniques évocateurs. Elle peut être pratiquée par plusieurs voies notamment la voie endocavitaire (endovaginale ou endorectale), la voie intravésicale et la voie sus-pubienne, cette dernière est le plus souvent suffisante pour le diagnostic.[45]

L'échographie par voie sus-pubienne permet de visualiser des anomalies des voies urinaires notamment des masses vésicales intraluminales, une hydronéphrose[2]. La vessie doit être pleine au cours de l'examen[3].

L'aspect échographique de tumeur de vessie est celui d'une masse d'échogénicité intermédiaire à échogène, voire hyperéchogène adhérente à la paroi vésicale et faisant saillie dans la lumière[45]. Elle permet de préciser le nombre de tumeur, leur taille, leur aspect pédiculé ou sessile, et leur topographie par rapport aux orifices urétéraux et à l'urètre prostatique[46].

L'échographie par voie sus-pubienne possède une bonne sensibilité pour visualiser les tumeurs de vessie dont la taille est supérieure à 5 mm[45].

Les lésions de taille inférieure à 5mm sont difficiles à visualiser ainsi que les lésions siégeant au niveau du dôme ou du col vésical[47]. Il est également plus difficile de détecter les lésions en forme de plaque que les lésions polyploïdes[47]. L'échographie par voie sus-pubienne possède une sensibilité de 69% et une spécificité de 94.7% dans le diagnostic de cancer de vessie selon Knox et al[48].

Il existe de nombreux diagnostics différentiels à l'échographie responsables de faux positifs notamment les caillots sanguins, les lithiases, les cystites hypertrophiques diffuses ou localisées, les trabéculations d'une vessie de lutte, l'hypertrophie du lobe médian, l'urétérocèle orthotopique ou ectopique compliquée, le repli vésicale. [45]

L'échographie endorectale est indiquée en cas d'obésité ou de vacuité vésicale.[46]

Une échographie normale n'élimine pas le diagnostic de tumeur de tumeur de vessie et incite à réaliser une cystoscopie[6]. Si l'échographie évoque fortement une tumeur de vessie, on peut éviter la réalisation d'une cystoscopie diagnostique et adresser directement le patient pour une RTUV[45], [46].

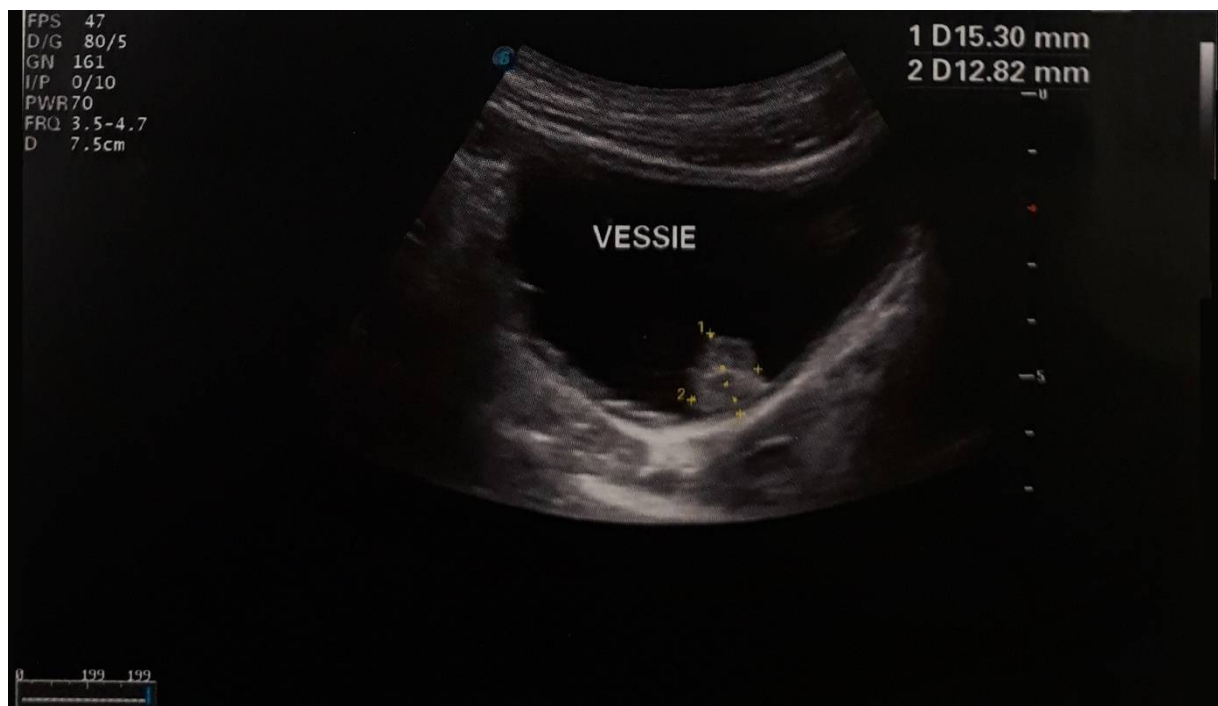


Figure 12 : Image échographique de tumeur de vessie[49]

5.4.2. Cystoscopie

Le diagnostic de cancer de la vessie dépend de la visualisation de la tumeur par cystoscopie[2]. Elle peut être réalisée en ambulatoire[2], le dépistage et le traitement de bactériurie est facultatif avant une cystoscopie diagnostique[6].

Elle peut être effectuée par du matériel rigide ou souple sous anesthésie locale[2].

Il est recommandé d'utiliser le cystoscope souple chez les hommes s'il est disponible[2].

La cystoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur de vessie lorsque l'échographie est négative[6]. Elle possède une sensibilité de 71% et une spécificité de 72% dans la détection des tumeurs de vessie[50].

Lorsque le patient est adressé avec une échographie objectivant une tumeur de vessie, la réalisation d'une cystoscopie diagnostique avant la RTUV est facultative[6].

La cystoscopie souple associée à du matériel optique de haute qualité permet de visualiser l'ensemble des muqueuses vésicales et urétrales[51].

Il est indispensable de décrire toutes les caractéristiques macroscopiques de la tumeur (site, taille, nombre et aspect) ainsi que les anomalies de la muqueuse et de consigner les résultats sur un schéma de la vessie[2]. À la cystoscopie, l'aspect de la tumeur de vessie peut être classé selon les caractéristiques de la surface et de la base tumorale[26]. Environ 70% des tumeurs urothéliales sont papillaires, 10% sont nodulaires et 20% sont mixtes[26].

Au cours de la cystoscopie, une urétéropyélographie rétrograde peut être réalisée en cas d'anomalie des voies excrétrices détectée à l'urographie intraveineuse ou par tout autre moyen d'imagerie. Un lavage vésical peut également être obtenu pour analyse cytologique. [51]

5.4.3. uroTDM

Il permet l'étude de l'appareil urinaire en totalité, avant et après injection de produit de contraste, et l'étude de l'élimination de ce dernier[6].

L'uroscanner est réalisé pour détecter les tumeurs papillaires au niveau des voies urinaires, ils sont suspectés devant la présence d'images lacunaires et/ou une hydronéphrose[2].

L'aspect scannographique de tumeur de vessie est celui d'une masse de densité comprise entre 30 et 50 UH avant injection de produit de contraste se rehaussant modérément après injection. Les petites lésions sont homogènes alors que les masses volumineuses contenant des zones de nécrose sont hétérogènes.[45]

Selon Knox et al, l'uroscanner possède une sensibilité de 89,7% et une spécificité de 96,5% dans le diagnostic du cancer de la vessie.[48]

L'uroTDM ne permet pas de distinguer une tumeur de vessie non infiltrant le muscle d'une tumeur infiltrant le muscle[45], cependant il possède un intérêt pour éliminer une tumeur de la voie excrétrice supérieure associée et a remplacé actuellement l'urographie intraveineuse dans cette indication [46].

L'uroscanner est indiqué dans le cadre du bilan d'extension en cas de tumeur urothéliale chez qui on suspecte une infiltration musculaire ou à risque accru de tumeur des voies excrétrices supérieures concomitante en particulier en cas de localisation trigonale, une cytologie de haut grade, une tumeur vésicale multifocale ou volumineuse[6].

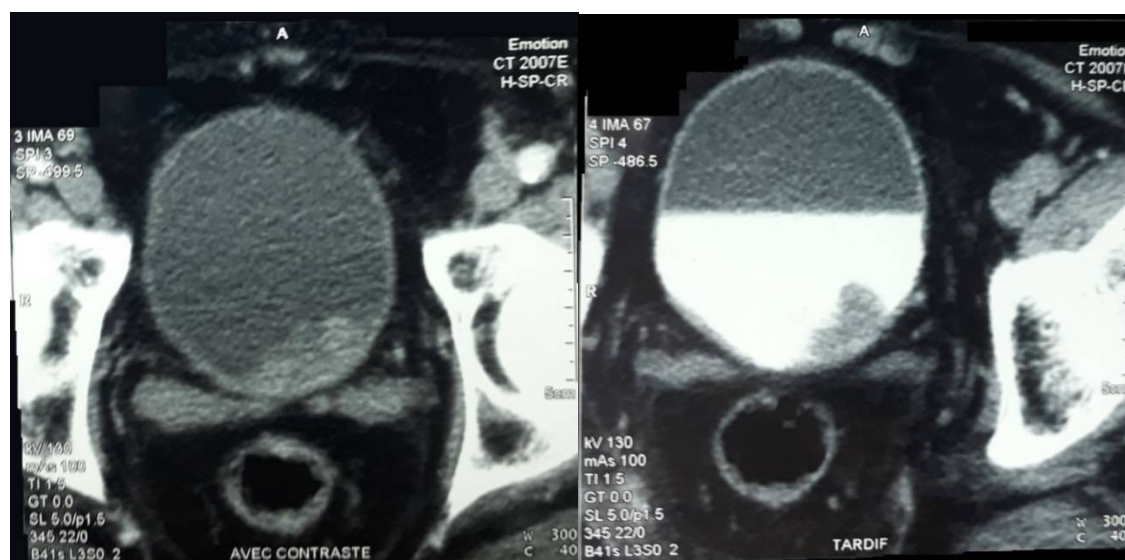


Figure 13 : Images scannographiques de tumeur de vessie[52]

5.4.4. uroIRM

L'uroIRM peut être pratiqué en cas de contre-indication à l'uroTDM tel qu'une altération de la fonction rénale ou une allergie aux produits de contraste iodés[43]. Les patients ayant une insuffisance rénale (DFG estimé < 60 mL/min) sont exposés au risque de fibrose systémique néphrogénique en cas d'administration de produits de contraste à base de gadolinium[43], [53]. On peut proposer une uroTDM sans injection de produit de contraste ou une échographie rénale associée à une pyélographie rétrograde aux patients ne pouvant pas tolérer une IRM en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique[43].

L'uroIRM permet d'analyser la totalité des voies excrétrices urinaires.[6]

Les performances de l'uroIRM sont améliorées par les séquences d'imagerie fonctionnelle de perfusion (DCE) et de diffusion (DWI)[6]. La séquence DWI possède une sensibilité de 95% et une spécificité de 85% pour identifier les lésions vésicales selon une méta-analyse[54].

L'uroIRM permet de distinguer une TVNIM d'une TVIM avec des sensibilités de 90 et 92% et des spécificités de 87 et 88% selon deux méta-analyses[55], [56].

5.4.5. Cytologie urinaire

Elle correspond à l'examen morphologique des cellules urothéliales desquamées dans l'urine[4], sur un prélèvement d'au moins 25mL d'urines fraîches ou d'urines fixées, en évitant les urines matinales[2].

La cytologie urinaire a une sensibilité de 44% et une spécificité de 96% dans la détection du cancer de la vessie[50].

La cytologie urinaire possède une sensibilité élevée pour le diagnostic des tumeurs de haut grade/G3 (84%) et une faible sensibilité pour la détection des tumeurs de bas grade/G1 (16%) et une sensibilité entre 28 à 100% pour le diagnostic du CIS[2].

Ces constatations peuvent être expliquées par le fait qu'il existe une excrétion cellulaire élevée dans les lésions de haut grade résultant du manque de cohésion entre les cellules, et que ces cellules présentent des caractéristiques cytologiques de malignité importants qui les rendent facile à identifier. Par ailleurs les cellules composant les tumeurs de bas grade

ressemblent aux cellules urothéliales normales ce qui les rend difficiles à identifier comme anormales, de plus elles ne sont pas aussi facilement éliminées que les cellules composant les tumeurs de haut grade.[51]

La cytologie urinaire n'écarte pas le diagnostic de tumeur de vessie quand elle est négative, et quand elle est positive, elle peut traduire la présence d'une tumeur urothéliale dans n'importe quelle localisation sur les voies urinaires[2].

Couplée à la cystoscopie, elle présente un intérêt pour le diagnostic et surtout la surveillance des TVNIM, en particulier les tumeurs de haut grade[6].

Les résultats de la cytologie doivent être consignés en utilisant la classification de PARIS système 2015 qui comprend la terminologie suivante :

- matériel satisfaisant ou non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause) ;
- cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade) ;
- présence de cellules urothéliales atypiques ;
- présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade; [6]
- carcinome urothélial de haut grade ;
- néoplasie urothéliale de bas grade ;
- autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions)[6].

Parmi les inconvénients de la cytologie urinaire, c'est qu'elle a une mauvaise reproductibilité inter-observateur et intra-observateur[57].

5.4.6. Marqueurs urinaires

La faible sensibilité de la cytologie urinaire dans la détection du carcinome urothélial de bas grade ainsi que la volonté de diminuer la fréquence des cystoscopies dans la surveillance des patients présentant des TVNIM ont conduit au développement de plusieurs autres marqueurs tumoraux urinaires. [51]

Parmi les applications potentielles de ces marqueurs on trouve : le dépistage du cancer de la vessie chez les populations à haut risque, l'évaluation des patients présentant des signes irritatifs vésicaux ou une hématurie microscopique, la surveillance des patients ayant un antécédent de carcinome urothélial.[58]

Aucun marqueur n'a été accepté pour le diagnostic ou le suivi en pratique courante ou dans les directives cliniques[2].

On distingue des marqueurs disponibles dans le marché, parmi lesquels on retrouve des marqueurs approuvés par la *Food and Drug Administration*[59] :

a- Le NMP22 (*Nuclear matrix Protein 22*)

Il s'agit d'un test immunologique qui mesure le taux de la protéine NMP 22 dans les urines[51].

Deux produits sont commercialisés pour le diagnostic du cancer de la vessie, le NMP22®Test Kit, qui est un test ELISA sandwich quantitatif, et le NMP22®BladderChek®, qui est un test qualitatif qui peut être effectué à proximité directe du patient (*point of care test*). [27], [50], [60]

Les deux tests ont été approuvés par la FDA pour la surveillance du cancer de la vessie, le test NMP22 BladderChek est également approuvé pour la détection du cancer de la vessie chez les patients à risque ou présentant des symptômes évocateurs.[59]

Le NMP22 possède une sensibilité de 68% et une spécificité de 79% dans la détection du cancer de la vessie[50]. La sensibilité du NMP22 pour la détection des tumeurs de bas grade est de 70%, elle semble être meilleure que celle de la cytologie urinaire[51].

b- Le BTA (*bladder tumor antigen*)

Le BTA est une protéine liée au facteur H du complément humain produite par les cellules du cancer de la vessie qui est similaire au facteur H du complément humain[59].

Il existe deux tests urinaires pour le BTA, le BTA TRAK est un test ELISA quantitatif réalisé au laboratoire, et le BTA stat est un test qualitatif immunochromatographique[59].

Les deux tests ont été approuvés par la FDA uniquement pour la surveillance du cancer de la vessie en association avec la cystoscopie[27], [59].

Le BTA TRAK possédait une sensibilité et une spécificité globale respectivement de 66% et de 65%, alors que le BTA stat avait une sensibilité de 70% et une spécificité de 75%[59]. Parmi les inconvénients des tests BTA, c'est l'existence d'un taux de faux positifs significatif en présence de lithiase urinaire, d'infection urinaire, d'états inflammatoires tels que la prostatite et la cystite[51].

c- L'ImmunoCyt ou le uCyt+

Le test uCyt+ (anciennement appelé ImmunoCyt) est une combinaison entre la cytologie et l'immunofluorescence[59]. Ce test utilise un cocktail de trois anticorps monoclonaux marqués par des colorants fluorescents qui se lient à deux antigènes, une glycoprotéine mucine (vert) et un antigène carcinoembryonnaire (rouge), exprimés par les cellules des tumeurs de vessie présentes dans les prélèvements d'urine[50]. Le test est approuvé par la FDA dans le suivi des patients ayant des antécédents de cancer de vessie, en complément à la cystoscopie[59].

Le uCyt+ possède une sensibilité et une spécificité globale respectivement de 84% et de 75%, par conséquent sa sensibilité est supérieure à celle de la cytologie urinaire (44%) et sa spécificité est inférieure à celle de la cytologie urinaire (96%)[50]. Dans les tumeurs de bas grade et de bas stade, le uCyt+ avait une sensibilité supérieure à celle de la cytologie urinaire seule[59].

En tant que test analysant des cellules, le uCyt+ a été moins affecté par l'hématurie et les états inflammatoires par rapport aux autres tests urinaires. Néanmoins, les preuves limitées concernant ce test et sa dépendance de l'utilisateur avaient conduit à son utilisation peu fréquente en soins cliniques. [59]

d- L'UroVysion

Il s'agit d'un test de laboratoire ,commercialisé sous le nom d'UroVysion® Bladder Cancer Kit[50].

Il correspond à un test d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) multi-cible qui identifie les altérations chromosomiques les plus courantes liées au carcinome urothélial dans les cellules tumorales excrétées dans les urines : l'aneuploïdie des chromosomes 3, 7 et 17 et la perte du locus 9p21 du gène suppresseur de tumeur p16[59].

La FDA a approuvé l'utilisation du test en combinaison avec les procédures standard pour la détection du cancer de la vessie chez les patients présentant une hématurie et la surveillance des patients ayant des antécédents de cancer de la vessie[59].

L'urovysion possède une sensibilité et une spécificité globale respectivement de 76% et de 85%[50].

Tableau 3 : Sensibilité et spécificité des principaux marqueurs urinaires et de la cytologie urinaire[50]

Test	Sensibilité (%) (intervalle de confiance à 95%)	Spécificité (%) (intervalle de confiance à 95%)
L'UroVysion	76 (65 à 84)	85 (78 à 92)
L'ImmunoCyt	84 (77 à 91)	75 (68 à 83)
Le NMP22	68 (62 à 74)	79 (74 à 84)
La cytologie urinaire	44 (38 à 51)	96 (94 à 98)

On retrouve également des marqueurs non approuvés par la FDA[59] parmi lesquels on trouve :

e- Les tests CxBladder

Ils sont représentés par les tests Cxbladder Triage, Cxbladder Detect, et Cxbladder Monitor.

Ce sont des tests combinés utilisant à la fois des données génétiques (cinq marqueurs d'ARNm) et des données cliniques recueillies au cours des procédures de diagnostic standard.[27]

f- Survivine

Survivine est une protéine antiapoptotique qui est presque exclusivement exprimée par l'épithélium malin. Plusieurs techniques et tests ont été utilisés pour détecter le niveau d'ARNm ou de la protéine survivine. Le test disponible dans le commerce est une technique de dot-blot.[59]

Son expression est associée aux tumeurs de haut grade. Il doit encore être standardisé (en ce qui concerne la méthode de détection et le seuil) et validé[27].

g- Le Fragment de cytokératine 21.1 (CYFRA 21.1)

Les cytokératines constituent une famille de marqueurs de différenciation de l'épithélium dont certains membres ont été associés au cancer de la vessie. Le fragment de cytokératine 21.1 (CYFRA 21.1) est un test ELISA qui détecte les fragments de cytokératine 19.[59]

La CYFRA 21.1 ne peut pas être utilisé comme un outil de surveillance car sa sensibilité diminue dans des circonstances bénignes tel que la lithiase urinaire, l'infection, l'antécédent de BCG thérapie ou de radiothérapie entraînant un taux élevé de faux positifs.[59]

h- Tests rapides du cancer de la vessie

Ils reposent sur la détection des cytokératines 8 et 18 par le test UBC qui est disponible sous la forme d'un *point of care test* donnant des résultats qualitatifs en 10 minutes. Le test UBC peut également être réalisé avec un test ELISA fournissant des résultats quantitatifs.[59]

i- Biomarqueurs expérimentaux

i-1 Biomarqueurs protéiques ou cellulaires

Parmi ces biomarqueurs on retrouve les marqueurs de l'apoptose comme les marqueurs sFas, le Clusterin ; les marqueurs de l'angiogenèse tel que le vascular endothelial growth factor (VEGF) ; les marqueurs de la prolifération et de l'invasion tel que la télomérase, l'acide hyaluronique et la hyaluronidase, la fibronectine, le variant 6 de l'antigène CD44 (CD44v6).[59]

i-2 Biomarqueurs génétiques

Parmi ces biomarqueurs on retrouve La kinase Aurora A, les mutations du récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR3), les microsatellites, les micro-ARN, les biomarqueurs urinaires basés sur la méthylation de l'ADN.[59]

5.5. Résection transurétrale de la vessie (RTUV)

5.5.1. Stratégie de la RTUV

La RTUV est une étape capitale dans le diagnostic et le traitement du cancer de la vessie. Le but de la RTUV dans les tumeurs de stade Ta et T1 est d'apporter le bon diagnostic et d'enlever l'ensemble des lésions visibles[2].

Pour effectuer une résection réussie, il faut identifier les éléments nécessaires pour attribuer le risque de la maladie (nombre de tumeurs, la taille, les caractéristiques de la tumeur (sessile, nodulaire, papillaire ou plane), les éléments suspectant la présence de CIS, la tumeur est-elle primitive ou récidivante), évaluer le stade clinique de la tumeur par l'examen bimanuel sous anesthésie et l'adéquation de la résection (résection d'apparence complète, muscle vu à la base de la résection) et la présence d'une éventuelle complication notamment une perforation[2]. La taille tumorale peut être mesurée en utilisant comme référence l'extrémité de l'anse de résection qui mesure à peu près 1 cm de large.[2]

5.5.2. Aspects techniques de la résection

5.5.2.1. Etapes de la résection

La réalisation d'un ECBU afin d'éliminer une infection urinaire est recommandée avant la résection[6].

Après induction de l'anesthésie, le patient est placé en position de lithotomie. La résection peut être réalisée sous anesthésie générale ou sous rachianesthésie.[61] L'anesthésie générale est préférée à l'anesthésie régionale pour permettre la paralysie et de réduire le risque de stimulation du nerf obturateur et l'adduction consécutive des muscles de la cuisse ce qui peut entraîner une perforation vésicale [62] en particulier lors de la résection des tumeurs de la paroi latérale[61].

La palpation bimanuelle sous anesthésie est réalisée avant la résection. La prostate doit également être évaluée chez les hommes.[61]

La RTUV commence par l'introduction d'un résecteur par voie urétrale[63], dans un premier temps, une évaluation cystoscopique détaillée est effectuée en utilisant des lentilles à 30 et 70 degrés pour une évaluation optimale de l'urètre, de la prostate et de la vessie, y compris le col vésical[61]. La paroi antérieure et le dôme de la vessie peuvent nécessiter une pression sus-pubienne pour une meilleure visualisation[61].

On effectue des biopsies de l'urètre prostatique et des biopsies vésicales randomisées à la pince froide s'ils sont indiqués, puis on procède à la résection de la tumeur[2].

La tumeur est réséquée à l'aide de mouvements précis de l'anse afin d'assurer une profondeur suffisante pour obtenir du muscle pour le diagnostic, ils ne doivent pas être assez lents pour entraîner la carbonisation du copeau ou assez profond pour provoquer une perforation vésicale[62]. Après résection de la tumeur, une large coagulation de sa base d'implantation et de ses bords devrait permettre de détruire des cellules tumorales éventuelles et, par conséquent, réduire le risque de tumeur résiduelle[64].

Il est important de ne pas trop remplir la vessie pendant la résection de la tumeur pour éviter une perforation accidentelle. Une palpation bimanuelle sous anesthésie est également réalisée après résection pour stadification.[61]

Lorsque la résection est terminée, tous les fragments doivent être récupérés en notant avec précision leur situation dans la vessie[64]. Il est recommandé d'adresser les pièces de biopsie et les copeaux de résection au pathologiste dans des flacons étiquetés séparément.[2]

À la fin de l'intervention, on met en place une sonde vésicale double courant avec souvent un lavage vésical continu afin d'éviter toute augmentation du saignement résiduel et d'éviter la formation de caillots sanguins. La durée moyenne de mise en place de cette sonde est de deux à quatre jours.[63]

Enfin il faut consigner les résultats dans le compte rendu opératoire, et apporter une description précise des copeaux pour une évaluation pathologique[2].

5.5.2.2. Résection fractionnée et en monobloc

Il est important de réaliser une résection complète afin d'obtenir un bon pronostic, cela peut être obtenu par résection fractionnée ou en monobloc[2].

- La résection fractionnée représente la technique traditionnelle de résection et consiste à exciser la tumeur en plusieurs morceaux. Elle peut être réalisée en deux temps notamment pour les tumeurs volumineuses, avec résection séparée de la partie exophytique de la tumeur suivie d'une résection de la base et des marges tumorales.[65] Cette technique donne des renseignements sur l'étendue horizontale et verticale de la tumeur[2].

- La résection en monobloc a pour objectif d'exciser la totalité de la tumeur et sa base en un seul morceau tout en minimisant la cautérisation. Il est suggéré qu'elle permet une stadification plus précise. Cette technique possède une courbe d'apprentissage importante et est limitée par l'incapacité d'extraire facilement les tumeurs de taille supérieure à 3 cm. La résection en monobloc apporte une meilleure orientation spatiale du copeau de résection permettant au pathologiste de déterminer plus facilement les limites de la tumeur, ce qui permet une stadification plus précise.[65] Elle fournit des copeaux de qualité élevée avec présence du muscle dans 96 à 100% des cas[2].

Le choix de la technique dépend de la taille et de l'emplacement de la tumeur et aussi de l'expérience du chirurgien[2].

5.5.2.3. Evaluation de la qualité de la résection

L'absence de muscle dans le copeau de résection est associée à un risque élevé de maladie résiduelle, de récurrence précoce, et de sous-stadification de la tumeur[2].

La présence du muscle dans les copeaux de résection est considérée comme le critère de substitution de la qualité de la résection et est requise sauf pour les tumeurs TaG1 ou de bas grade[2].

5.5.2.4. Résection monopolaire et bipolaire

La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire[7]. La résection bipolaire a été introduite pour réduire le risque de complications et produire de meilleurs copeaux pour le pathologiste par rapport à la résection monopolaire, cependant les résultats restent controversés.[2]

La résection bipolaire a l'avantage d'utiliser une solution saline physiologique comme liquide de perfusion vésicale au lieu de l'eau ou du glycolle qui sont des solutions hypotoniques ce qui permet une résection et une hémostase efficace avec un risque pratiquement nul de TURP syndrome[61], [65]. La résection bipolaire produit moins d'artefacts de cautérisation et un expose à un moindre risque de stimulation du nerf obturateur[65].

5.5.3. Complications de la RTUV

Les complications après RTUV sont rapportées chez environ 5 à 6% des patients. La fréquence des complications est plus élevée après résection des tumeurs volumineuses, des tumeurs multiples et des tumeurs situées au niveau du dôme vésical, et dépend de l'expérience du chirurgien.[66]

La complication la plus fréquente est l'hémorragie, survenant dans 2,3 à 2,8% des cas. Elle peut être prévenue par une hémostase méticuleuse pendant la RTUV et par la prévention d'une distension vésicale excessive en post-opératoire.[66]

Une complication plus grave est la perforation vésicale qui a été rapportée chez 1,3 à 3,5% des patients[66]. La plupart des perforations sont sous péritonéales, qui peuvent être prises en charge en quelques jours par drainage vésical à l'aide d'une sonde urétrale[64], [66].

Les perforations intra péritonéales sont moins fréquentes, mais certaines d'entre elles nécessitent une exploration par chirurgie ouverte avec fermeture du défaut par sutures.

La perforation peut survenir suite à la stimulation du nerf obturateur. Cette stimulation peut être prévenue par une anesthésie locale ou par l'utilisation d'une électrocoagulation bipolaire. Le chirurgien doit éviter la résection sur une vessie trop distendue.[66]

Les autres complications de la RTUV sont :

L'infection urinaire, le traumatisme des orifices urétéraux avec risque de sténose urétérale et de reflux vésico-rénal, la stimulation du nerf obturateur, le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale ou implantation extra vésicale, la réabsorption du liquide de perfusion vésical, l'explosion de la vessie, et le risque de décès.[64]

5.5.4. Le rapport de RTUV (compte rendu opératoire)

Il doit décrire l'emplacement de la tumeur, son aspect, sa taille, la multifocalité de la tumeur, et décrire également toutes les étapes de la procédure, ainsi que l'étendu et l'exhaustivité de la résection[2].

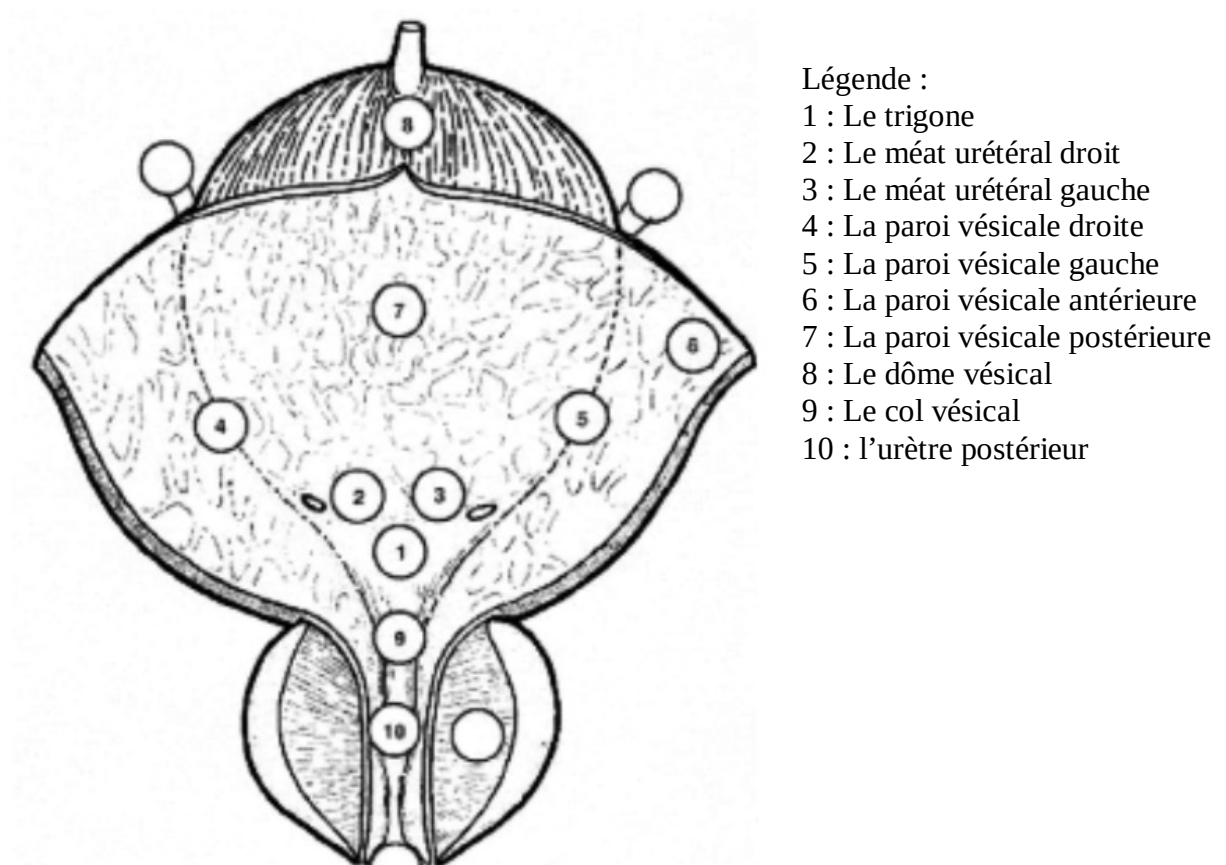


Figure 14 : Image montrant un schéma de la vessie[2]

5.5.5. Les biopsies vésicales

Le CIS peut prendre plusieurs aspects ou ne pas être visible, pour cela il faut effectuer des biopsies sur toute anomalie de la muqueuse vésicale, ainsi que sur la muqueuse vésicale d'allure normale chez les patients ayant une cytologie urinaire positive, ou ayant un antécédent de TVNIM de haut grade/G3, et en cas de tumeurs d'apparence non-papillaire. Ces biopsies doivent porter sur la muqueuse normale du trigone, du dôme vésical, et les parois vésicales droite, gauche, antérieur et postérieur afin d'obtenir une cartographie représentative de la muqueuse vésicale. Si l'équipement est disponible, il est recommandé d'effectuer des biopsies guidées par fluorescence (diagnostic photodynamique)[2].

Afin d'éviter les artefacts de cautérisation, les biopsies sont préférentiellement réalisées à l'aide d'une pince à biopsie froide[66].

L'incidence des biopsies randomisées positives dans les muqueuses d'allure normales varie de 1,5% à 14,5%, cela semble influencer la prise en charge chez 8% des patients[61].

5.5.6. Biopsies de l'urètre prostatique

L'atteinte de l'urètre prostatique et des canaux prostatiques a été observée chez des patients présentant une tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle[2]. L'incidence du CIS dans l'urètre prostatique était de 11,7% chez les patients atteints de tumeur de vessie T1G3 dans la série de Palou et al[67].

Le risque d'atteinte de l'urètre prostatique et des canaux prostatique est accru en cas de tumeur localisée au niveau du trigone ou au niveau du col vésical, en présence de CIS vésical et de tumeurs multiples. Par conséquent, une biopsie de l'urètre prostatique est nécessaire dans certains cas[2].

Il est recommandé de réaliser des biopsies de l'urètre prostatique en cas de tumeur localisée au niveau du col vésical, en cas de présence ou de suspicion de CIS dans la vessie, en cas de cytologie urinaire positive sans tumeur vésicale apparente, ou en cas d'anomalies visibles de l'urètre prostatique. Si cette biopsie n'a pas été réalisée pendant la résection initiale, elle doit être effectuée pendant la résection de second look.[2]

Il est recommandé d'effectuer la biopsie au niveau des zones anormales de l'urètre prostatique et au niveau de la muqueuse urétrale entre 5 et 7 heures à partir du col vésical jusqu'au véru montanum à l'aide d'une anse de résection.[2], [64] Une biopsie à la pince froide peut être réalisée dans les tumeurs de primo-détection non infiltrant le muscle chez qui on ne suspecte pas d'invasion stromale.[2]

5.5.7. Méthodes d'aide à la visualisation des tumeurs

La cystoscopie et la RTUV standard sont réalisées en utilisant la lumière blanche, mais cette procédure standard peut ne pas visualiser certaines lésions, ce qui a motivé le développement de nouvelles technologies[2].

5.5.7.1. La luminofluorescence vésicale ou diagnostic photodynamique

Elle consiste en l'instillation endovésicale de l'acide 5-aminolévulinique ou de l'acide hexaminolévulinique[2] qui provoquent l'accumulation dans les cellules de la protoporphyrine IX[68], qui est une substance fluorescente[69], ce qui entraîne après exposition à une lumière de longueur d'onde de 375 à 440 nm, l'émission d'une fluorescence rouge par les cellules tumorales, alors que le tissu sain apparaît bleu[68].

Il a été confirmé que les résections et les biopsies guidées par fluorescence possèdent une meilleure sensibilité pour la détection des tumeurs malignes en particulier le CIS par rapport aux méthodes conventionnelles[2]. Par contre la luminofluorescence vésicale possède une spécificité plus faible comparée à l'endoscopie à la lumière blanche (63% contre 81%). Des faux positifs peuvent être induits par une inflammation, une RTUV récente, ou dans les trois premiers mois après une instillation de BCG [2].

Il a été démontré qu'un meilleur taux de détection entraîne une réduction du taux de récurrence[66].

Selon une méta-analyse, la luminofluorescence vésicale était associée à une diminution du risque de récurrence du cancer de la vessie à court et à long terme par rapport à la cystoscopie standard. Cependant il n'y avait aucune différence dans les taux de progression et de mortalité. L'analyse a démontré une incohérence entre les essais avec une susceptibilité potentielle au biais de performance et de publication.[70]

Un essai randomisé contrôlé a montré une réduction de la récurrence et de la progression avec la résection guidée par fluorescence par rapport à la résection utilisant la lumière blanche[71].

Quand elle est disponible, il est recommandé d'utiliser la luminofluorescence vésicale à l'hexaminolévulinate lors de la première résection de primodiagnostic chez toutes les tumeurs à l'exception des tumeurs unifocales dont la taille est strictement inférieure à 3 cm avec cytologie urinaire normale, son utilisation est recommandée à l'occasion de la seconde résection de primodiagnostic uniquement devant une cytologie urinaire suspectant la présence d'une tumeur de haut grade sans visualisation de tumeur papillaire à la cystoscopie en lumière blanche (à la recherche d'un CIS).[6]

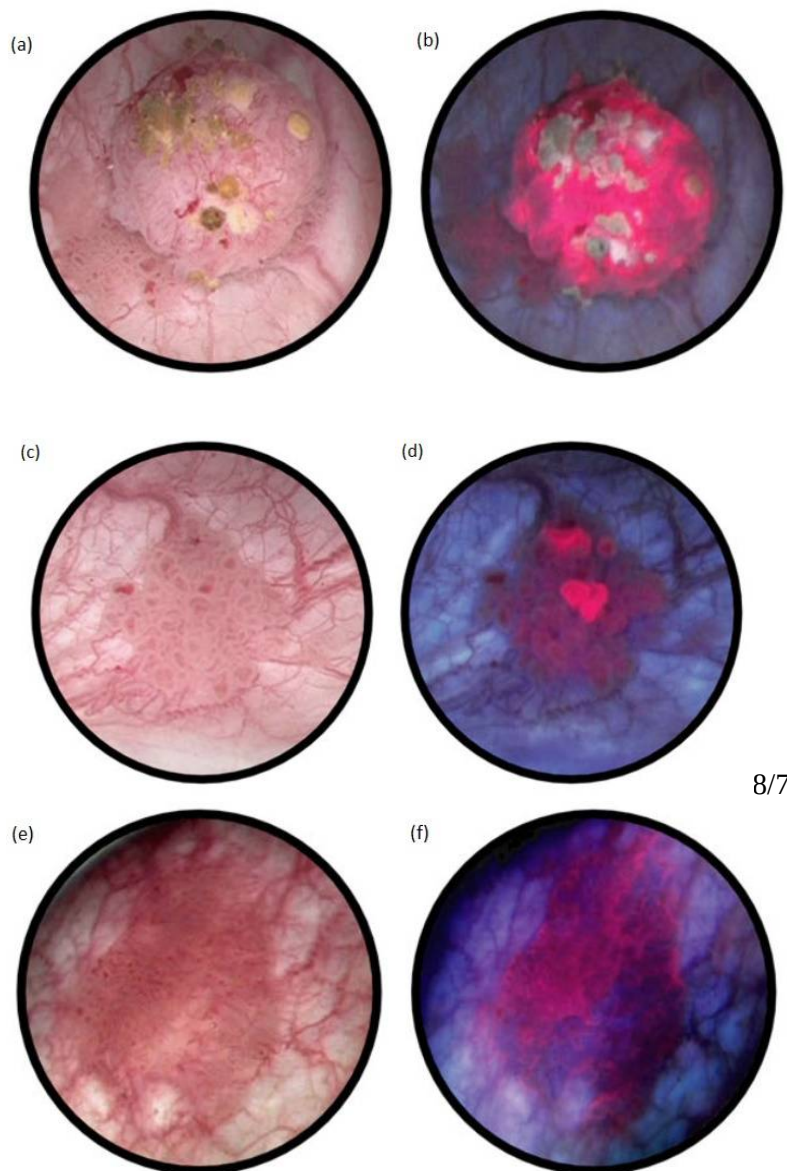


Figure 15 : Images de tumeurs de vessie à la cystoscopie à la lumière blanche et à la luinofluorescence vésicale[72]

Légende :

(a) et (b) : Tumeur de stade pT1 et de haut grade (a) à la cystoscopie à la lumière blanche (b) à la luminofluorescence vésicale [72]

(c) et (d) : Tumeur de stade pTa et de bas grade (c) à la cystoscopie à la lumière blanche (d) à la luminofluorescence vésicale[72]

(e) et (f) : Carcinome in situ (e) à la cystoscopie à la lumière blanche (f) à la luminofluorescence vésicale[72]

5.5.7.2. le Narrow-Band Imaging (NBI)

Il s'agit d'une nouvelle technique utilisée pendant la cystoscopie qui permet d'améliorer la qualité de l'image en donnant à l'opérateur une impression d'une image en trois dimensions[68] .

La technologie du NBI repose sur la nature hypervasculaire du cancer de la vessie pour aider à le différencier de l'urothélium normal.[61]

Les filtres optiques réduisent la lumière en composants bleus (415 nm) et verts (540 nm) qui sont préférentiellement absorbés par l'hémoglobine dans les cellules néoplasiques, offrant un contraste amélioré entre le tissu cancéreux vascularisé et l'urothélium normal.[61]

Certaines études ont démontré que les cystoscopies associées au NBI ainsi que les résections et les biopsies guidées par NBI améliorent la détection du cancer de la vessie[73]–[76].

Selon une méta-analyse, le NBI avait une sensibilité supérieure à celle de la cystoscopie à la lumière blanche (94% contre 85%, respectivement) avec une spécificité similaire (85% contre 87%, respectivement) pour la détection des TVNIM quelconques. Le NBI avait une sensibilité de 93% et une spécificité de 77% pour la détection du CIS.[77]

Les résultats d'une méta-analyse étaient en faveur d'une réduction du risque de récurrence tumorale à 3 mois, 1 an et 2 ans avec l'utilisation du NBI lors de la RTUV[78].

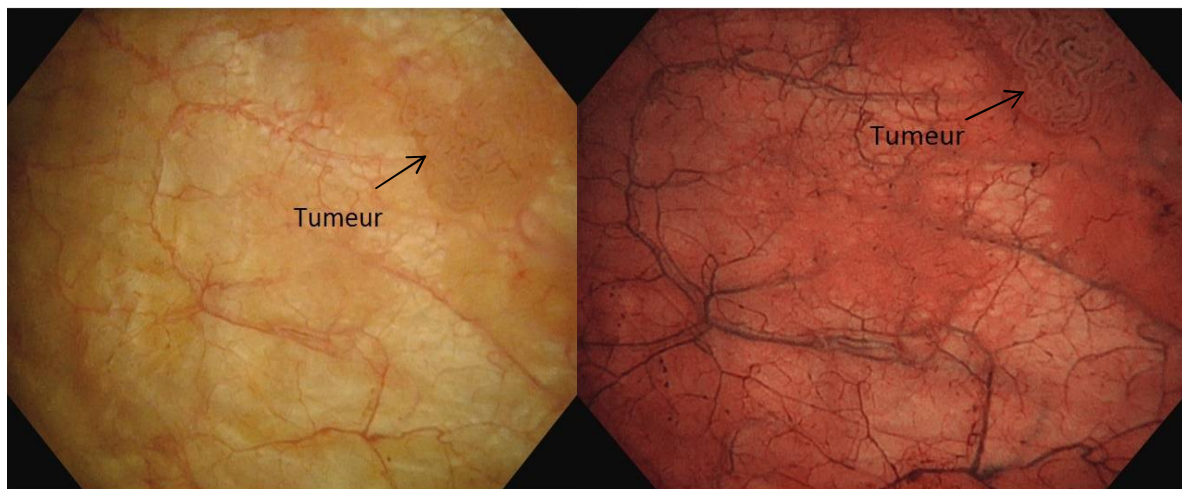


Figure 16 : Image d'une tumeur de vessie à la cystoscopie à la lumière blanche et au NBI[79]

5.5.8. RTUV de réévaluation ou de second look

Il a été prouvé qu'il existe un risque significatif de maladie résiduelle après la résection initiale des tumeurs Ta et T1 [2].

Une revue systématique de données de 8 409 patients atteints de tumeurs de vessie Ta et de haut grade et T1 a démontré un risque de 51% de persistance de la maladie et un risque de 8% de sous-stadification dans les tumeurs de stade T1. L'analyse a également montré un risque élevé de maladie résiduelle dans les tumeurs Ta, mais cette analyse était basée seulement sur un nombre limité de cas. La plupart des lésions résiduelles ont été détectées à la localisation d'origine de la tumeur.[80]

Le risque de sur-stadification vers une tumeur de stade $\geq T2$ augmente jusqu'à 49% chez les patients atteints d'une tumeur de stade T1 en absence de muscle dans le copeau de résection initial[81].

Il a été également prouvé que la résection de réévaluation peut augmenter la survie sans récurrence, améliorer les résultats après BCG thérapie, et apporter des informations pronostiques[2].

Un essai randomisé contrôlé prospectif a montré une amélioration des résultats oncologiques chez les patients atteints de tumeurs de stade T1 qui ont bénéficié d'une résection de second look. La survie sans récurrence, la survie sans progression et la survie spécifique au cancer des patients ayant bénéficié de la résection de second look par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié de résection de second look étaient de 52% contre 21% ($P = 0,0001$), 93% contre 76% ($P = 0,0001$) et 83,3% contre 68,6% ($p = 0,038$), respectivement.[82]

La résection de réévaluation a pour but d'apporter une stadification plus précise de la tumeur, de mieux sélectionner les patients au traitement endovésical par conséquent une meilleure réponse à ce dernier, de retarder la progression de la tumeur, et de diminuer la fréquence des récurrence.[6]

La résection de réévaluation est recommandée d'être réalisée entre 2 à 6 semaines après la résection initiale en cas de RTUV initiale incomplète ou en cas de doute sur l'exhaustivité de la résection, et en absence de muscle dans le copeau de résection initiale sauf pour les tumeurs Ta et de bas grade ou G1 ainsi que le CIS primaire, et en cas de tumeurs de stade T1[2].

Le site tumoral d'origine est recommandé d'être inclus dans la résection de réévaluation[2]. Il est également recommandé d'enregistrer les résultats anatomopathologiques de la résection de second look car ils reflètent la qualité de la résection initiale[2].

5.6. Cas particulier

En cas de cytologie urinaire positive sans retrouver de tumeur à la cystoscopie, il faut éliminer un carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures, un CIS dans la vessie par des biopsies de la muqueuse d'allure normale ou par diagnostic photodynamique , et une tumeur dans l'urètre prostatique par biopsie de l'urètre prostatique[2].

6. Histoire naturelle des TVNIM

L'histoire naturelle des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle est difficile à prévoir en raison de leur hétérogénéité. Les deux caractéristiques du pronostic des TVNIM sont la récurrence et la progression tumorale.[83]

La récurrence est définie comme la survenue d'une tumeur vésicale pendant le suivi dont le stade et le grade sont inférieur ou identiques au stade et au grade de la tumeur initiale[84].

La récurrence tumorale est assez fréquente, survenant chez 60 à 90% des patients traités par résection transurétrale seule. Bien que la récurrence des TVNIM urothéliales ne menace pas le pronostic vital, elle peut occasionner un impact significatif sur la qualité de vie. La nécessité d'une surveillance cystoscopique fréquente et, dans de nombreux cas, d'un traitement intravésical adjuvant peut entraîner des coûts de traitement importants.[51]

Il est important de distinguer la récurrence tumorale d'une tumeur résiduelle après une résection incomplète. Ce qui souligne l'intérêt majeur du second look dans la prise en charge des TVNIM.

La progression est définie comme l'aggravation du stade et/ou du grade de la nouvelle tumeur comparés à ceux de la tumeur initiale. L'invasion du muscle vésical constitue le risque majeur de la progression, exposant alors à des métastases et au décès.[84]

Le stade et le grade tumoral sont des facteurs importants pour déterminer le pronostic des patients atteints de TVNIM. Bien que les taux de récurrence ne soient pas significativement différents, les taux de progression varient considérablement entre les tumeurs de stade Ta, T1 et Tis.[51]

Les tumeurs de stade Ta avaient un risque de récurrence allant de 0 à 67%, et un taux global de progression de 9%[85]. La progression a été observée chez 4% des tumeurs TaG1 ayant été traitées par RTUV sans traitement intravésical adjuvant dans l'étude du National Bladder Cancer Collaborative Group A[86]. Bien que la plupart des tumeurs Ta soient de bas grade, il existe également des lésions Ta de haut grade et présentent souvent une histoire naturelle agressive[51]. Les patients présentant des tumeurs TaG3 traitées par RTUV avec traitement adjuvant par BCG thérapie qui ont été suivis pendant au moins 15 ans avaient un taux de progression vers une maladie infiltrant le muscle de 39% et 26% des patients sont décédés d'un cancer de la vessie[87].

Les tumeurs de stade T1 présentent généralement une histoire naturelle défavorable. Ces tumeurs sont généralement de haut grade et ont une tendance significative à la progression.[51] En général, les tumeurs de stade T1 ont un taux de progression de 30%, ce taux peut atteindre 50% dans les tumeurs T1 et de haut grade[86], [88]. Certains considèrent les tumeurs T1G3 comme étant des TVIM.

Environ 10% des patients diagnostiqués avec un cancer de la vessie ont un carcinome in situ. Bien que l'histoire naturelle du carcinome in situ puisse être assez variable, un nombre important de ces lésions évolueront vers une tumeur infiltrant le muscle[51]. Dans une revue de la littérature urologique à propos du carcinome in situ, Lamm[89] a rapporté une incidence moyenne de progression vers une tumeur infiltrant le muscle de 54%. Le carcinome in situ peut être diffus ou focal, symptomatique ou asymptomatique, et peut être associé ou non à une TVNIM papillaire[51]. En absence de tumeur de vessie papillaire concomitante, le comportement du CIS dépend de l'étendue focale ou diffuse de l'atteinte vésicale et de la présence de signes mictionnels irritatifs[51]. Le CIS diffus et associé à des signes vésicaux a le plus grand potentiel de progression[51]. Riddle et al[90] ont comparé 26 patients qui avaient un carcinome in situ symptomatique et diffus avec 13 patients qui avaient un CIS focale et asymptomatique. Alors que seulement 8% des patients atteints d'un CIS focal ont présenté une progression, 58% de ceux atteints d'un CIS diffus et symptomatique ont évolué vers une tumeur infiltrant le muscle.[90]

La présence d'un carcinome in situ en association avec une tumeur papillaire est corrélée à un pronostic défavorable[51]. Dans une étude, le taux de récurrence tumoral était de 73% si un carcinome in situ ou une dysplasie était présent au moment de la résection initiale de la tumeur, contre 43% en l'absence de ces résultats[91]. Dans une étude portant sur des patients atteints d'un carcinome in situ associé à un carcinome urothélial papillaire de bas grade, Althausen et al ont rapporté une incidence de progression vers une tumeur infiltrant le muscle ou une maladie métastatique de 83%[92].

7. Facteurs prédictifs de récurrence et de progression des TVNIM : Nomogrammes

Il est important d'analyser les facteurs pronostiques des TVNIM afin de proposer un traitement adapté au risque du malade[2].

7.1. Les tumeurs de stade Ta et T1

- Une étude menée par le groupe des cancers génito-urinaire de l'EORTC à partir des données de 2596 patients chez qui une tumeur Ta ou T1 a été diagnostiquée et qui ont été randomisés dans sept essais de l'EORTC. Les patients présentant un CIS seul n'ont pas été inclus. 78% des patients ont reçu un traitement intravésical, principalement une chimiothérapie. Cependant aucun patient n'a bénéficié d'une résection de second look ni d'un traitement d'entretien par le BCG.[93]

Cette étude a dégagé six facteurs cliniques et pathologiques les plus significatifs à partir desquels un système de notation (tableau 4) et des tableaux de risque qui prédisent la probabilité de récurrence et de progression des tumeurs Ta et T1 à un et à cinq ans (tableau 5), ont été développés. Ces facteurs sont : le nombre de tumeurs, le diamètre de la tumeur, le taux de récurrence antérieur, la présence simultanée d'un CIS, le stade et le grade[93].

Les principaux facteurs pronostiques de la récurrence sont le nombre de tumeurs, leur taille et le taux de récurrence antérieur, alors que les principaux facteurs pronostiques de la progression sont le stade et le grade et la présence d'un CIS associé[93].

Un calculateur des probabilités de récurrence et de progression est disponible sur le site web de l'EORTC à l'adresse suivante : www.eortc.be/tools/bladdercalculator. [94]

Il est recommandé d'appliquer les tables de risque et le calculateur de l'EORTC pour prédire le risque de récurrence et de progression tumorale après résection transurétrale de la vessie pour chaque patient.[2]

Tableau 4 : Pondération utilisée pour calculer les scores de récurrence et de progression de la maladie[2]

Facteur	Récurrence	Progression
Nombre de tumeurs		
unique	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Diamètre de la tumeur		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Taux de récurrences antérieures		
Primaire	0	0
≤ 1 récurrence/an	2	2
> 1 récurrence/an	4	2
Le stade		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS simultané		
Non	0	0
Oui	1	6
Le grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Score total	0-17	0-23

La somme des pondérations attribuées au nombre de tumeurs, le diamètre de la tumeur, le taux de récurrences antérieures, le stade tumoral, la présence simultanée d'un CIS et le grade tumoral donnera le score de l'EORTC pour la récurrence et la progression pour chaque patient.

Tableau 5 : Probabilité de récurrence et de progression de la maladie selon le score total de L'EORTC[2]

Score de récurrence	Probabilité de récurrence à 1 an		Probabilité de récurrence à 5 ans	
	%	(intervalle de confiance à 95%)	%	(intervalle de confiance à 95%)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Score de progression	Probabilité de progression à 1 an		Probabilité de progression à 5 ans	
	%	(intervalle de confiance à 95%)	%	(intervalle de confiance à 95%)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

La probabilité de récurrence et de progression à 1 an et à 5 ans peut être calculée pour un patient donné en rapportant le score de récurrence ou de progression de l'EORTC sur les tableaux précédents.

- Une autre étude évaluant le risque de récurrence des tumeurs à risque intermédiaire traitées par chimiothérapie intravésicale ayant proposé de les subdiviser en trois groupes (risque mineur, modéré, majeur) en fonction de cinq critères qui sont les antécédents de récurrences, les antécédents de traitement intravésical, le grade tumoral, le nombre de tumeurs et la chimiothérapie adjuvante[95].

- Le CUETO, un groupe espagnol d'oncologie urologique, a publié un modèle de notation pour les patients traités par BCG thérapie qui prédit les risques de récurrence et de progression à court et à long terme. Il est basé sur une analyse de 1 062 patients issus de quatre essais du CUETO qui ont comparé différents traitements intravésicaux par le BCG.

Les patients ont reçu 12 instillations intravésicales de BCG pendant 5 à 6 mois. Aucune instillation postopératoire précoce de chimiothérapie ou une résection de second look n'a été effectuée chez ces patients.[96]

Ce modèle repose sur l'analyse de sept facteurs pronostiques qui sont le genre, l'âge, l'état de récurrence antérieure, le nombre de tumeurs, le stade, le grade, et le CIS associé. En utilisant le modèle du CUETO, le risque de récurrence calculé est inférieur à celui obtenu par les tableaux de l'EORTC.[96] Les risques plus faibles dans les tableaux du CUETO peuvent être attribués à l'utilisation du BCG dans leur série, qui est un traitement endovésical plus efficace[2].

Il est recommandé d'utiliser les tableaux de risque du CUETO et les groupes de risque de l'EORTC pour prédire le risque de récurrence et de progression tumorale chez les patients traités par BCG thérapie.[2]

La valeur pronostique du système de notation de l'EORTC a été confirmée par les données des patients de l'étude du CUETO traités par BCG thérapie et par le suivi à long terme d'une population indépendante de patients[97], [98].

Les tableau des risques de l'EORTC et le modèle de notation du CUETO ont tous deux été élaborés à partir des données d'essais cliniques, et certaines études de validation multi-institutionnelles ont fait état de certaines insuffisances de leurs capacités prédictives [99], [100]. Ce qui souligne la nécessité d'autres études pour affiner ces systèmes.

Lammers et al ont indiqué que ces modèles avaient une faible valeur prédictive positive pour la progression, en particulier pour les tumeurs de haut grade (EORTC=21%, CUETO=24%)[99]. Xylinas et al ont réalisé une validation externe de l'utilité des deux modèles en effectuant une analyse rétrospective des données d'une cohorte multicentrique de 4689 patients atteints de TVNIM. Ils ont indiqué que les tables de risque de l'EORTC et le modèle de notation CUETO présentaient une faible discrimination pour la récurrence et la progression. Les deux modèles ont surestimé le risque de progression, en particulier chez les patients atteints de TVNIM à haut risque. [100] En outre, comme les deux modèles utilisent un certain nombre de variables pondérées et que leurs systèmes de notation sont relativement compliqués, ils pourraient être difficiles à utiliser dans un contexte clinique[5].

En 2016, l'EORTC a développé et validé de nouveaux nomogrammes et des groupes de risque pour prédire la récurrence, la progression et la survie spécifique à la maladie et la survie globale chez les patients atteints de TVNIM ayant reçu un traitement d'entretien par le BCG. En analysant les données de 1812 patients à risque intermédiaire et élevé en absence de CIS associé ayant reçu un traitement d'entretien par le BCG pendant 1 à 3 ans dans deux essais de l'EORTC.[101]

Les résultats de cette étude sont :

1) Les facteurs pronostics statistiquement significatifs pour la récurrence :

- Le taux de récurrence antérieur.
- Le nombre de tumeur.

2) Les facteurs pronostics statistiquement significatifs pour la progression et la mortalité spécifique :

- Le stade tumoral.
- Le grade tumoral.[101]

Autres facteurs pronostiques :

+ le sexe féminin ou la présence de CIS dans l'urètre prostatique chez les hommes sont les facteurs pronostiques de la récurrence, la progression et de la mortalité liée à la maladie pour les tumeurs T1G3 de primo-détection ayant reçu un traitement d'induction par le BCG[67].

+ Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de tumeurs T1G3 dans un diverticule vésical en raison de l'absence de couche musculaire dans la paroi diverticulaire[102].

+ Le stade tumoral au cours de la résection de second look est considéré comme un facteur pronostique péjoratif chez les patients atteints d'une maladie à haut risque[103], [104].

+ La récurrence à 3 mois est le plus important facteur pronostique de progression des tumeurs T1G2 de primo-détection traitées par RTUV[105].

+ La présence d'une invasion lymphovasculaire dans le copeau de RTUV est associée à un pronostic péjoratif[106]–[110].

+ Certaines variantes histologiques du carcinome urothélial (micropapillaire, plasmocytoïde, sarcomatoïde) ont un pronostic défavorable par rapport au carcinome urothélial classique[18], [111]–[118].

Les facteurs pronostiques des tumeurs Ta et T1 peuvent être résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Principaux facteurs pronostiques des tumeurs Ta et T1

Auteurs	Facteurs pronostiques
EORTC , sylvestre et al[93]	Le nombre de tumeurs, le diamètre de la tumeur, le taux de récurrence antérieur, la présence simultanée d'un CIS, le stade tumoral et le grade tumoral.
Lammers et al[95]	Les antécédents de récurrences, les antécédents de traitement intravésical, le grade tumoral, le nombre de tumeurs et la chimiothérapie adjuvante.
CUETO, Fernandez-Gomez et al[96]	Le genre, l'âge, l'état de récurrence antérieure, le nombre de tumeurs, le stade, le grade, et le CIS associé.
EORTC 2016, Cambier et al[101]	Le taux de récurrence antérieur, le nombre de tumeur, le stade tumoral et le grade tumoral.
Palou et al[67]	le sexe féminin ou la présence de CIS dans l'urètre prostatique.
Golijanin et al[102]	Tumeur T1G3 dans un diverticule vésical.
Dalbagni et al et Bishr et al[103], [104]	Le stade tumoral au cours de la résection de second look.
Palou et al[105]	La récurrence à 3 mois.
Tilki et al et autres auteurs[106]–[110]	L'invasion lymphovasculaire dans le copeau de RTUV.
Compérat et al et autres auteurs[18], [111]–[118]	Certaines variantes histologiques du carcinome urothélial (micropapillaire, plasmocytoïde, sarcomatoïde)

7.2. Facteurs pronostiques du carcinome in situ

a- Principaux facteurs pronostiques du CIS

Les principaux facteurs pronostique décrits du CIS sont des paramètre clinico-pathologiques notamment l'âge, l'étendu du CIS, l'atteinte de l'urètre prostatique, la récurrence précoce moins de 3 mois, et la présence d'une micro invasion[35].

Certaines études ont trouvé un pronostic défavorable chez les patients ayant des tumeurs T1 associées à un CIS ont comparé aux patients ayant un CIS primaire[119], [120], chez les patients ayant un CIS étendu[121], et les patients ayant un CIS dans l'urètre prostatique[67].

Dans la série de Griffiths et al étudiant 135 patients ayant reçu 6 instillations de BCG thérapie d'induction. Les taux de progression globale à 5 ans étaient de 20% pour les patients ayant un CIS primaire comparé à 49% pour les patients ayant une tumeur T1 associée à un CIS. Les taux de survie spécifiques au cancer étaient de 83% pour les patients ayant un CIS primaire comparé à 59% pour les patients ayant une tumeur T1 associée à un CIS. Le pourcentage des patients vivants avec une vessie intacte était de 60% pour les patients ayant un CIS primaire comparé à 30% des patients ayant une tumeur T1 associée à un CIS. Les patients ayant une tumeur T1 associée à un CIS ont présenté une progression plus précocement que les patients ayant un CIS primaire ou une tumeur Ta associée à un CIS.[122]

Tableau 7 : Comparaison entre les patients ayant un CIS primaire et ceux ayant une tumeur T1 associée à un CIS dans la série de Griffiths et al[122]

Groupes de patients	Patients ayant un CIS primaire	Patients ayant une tumeur T1 associée à un CIS
Effectif	23	75
Progression à 5 ans	20%	49%
Survie spécifique au cancer	83%	59%
Taux de survie avec vessie intacte	60%	30%

Takenaka et al ont étudiés 185 patients ayant présenté un CIS vésical traités par 8 instillations hebdomadaires de BCG. Ils ont trouvés que l'étendu du CIS était le seul facteur pronostique indépendant pour prédire la progression en analyse multivariée ($p=0,02$). Le CIS étendu était défini comme au moins 3 sites positifs sur 4 à 6 sites de biopsie.[121]

Rappelons que dans la série de Palou et al, le sexe féminin ou la présence de CIS dans l'urètre prostatique chez les hommes étaient les facteurs pronostiques de la récurrence, la progression et de la mortalité liée à la maladie pour les tumeurs T1G3 de primo-détection ayant reçu un traitement d'induction par le BCG.[67]

La réponse au traitement intravésical par le BCG ou la chimiothérapie est un facteur pronostique essentiel pour la progression et le décès occasionné par le cancer de la vessie[2]. On considère que parmi les patients ayant une réponse complète au traitement endovésical, seuls 10 à 20% évolueront vers une tumeur infiltrant le muscle par la suite, alors que parmi les non répondeurs au traitement endovésical, 66% évolueront vers une tumeur infiltrant le muscle [123], [124].

En ce qui concerne le CIS précisément, si les facteurs pronostiques clinico-pathologiques cités plus haut sont importants[35], il apparaît que la réponse au traitement intravésical par le BCG ou la chimiothérapie semblent être les facteurs pronostiques les plus importants pour la progression[124], [125].

b- Autres facteurs pronostiques du CIS

b-1 L'atteinte tumorale extravésicale

Les patients présentant un CIS vésical ont un risque accru d'atteinte tumorale extravésicale [126]. Solsona et al ont trouvé que parmi 138 patients atteints de CIS vésical isolé ou associé à une TVNIM, 27 patients (19,5 %) avaient présenté une atteinte tumorale extravésicale associée au moment du diagnostic : 6 patients avec une tumeur des voies excrétrices supérieures associée et 21 patients avec une atteinte prostatique associée. Parmi les 138 patients atteints de CIS vésical 34 patients (24,6%) avaient présenté une tumeur des voies excrétrices supérieures associée à la fin de l'étude par rapport à 18 patients parmi 786 (2,3%) atteints uniquement de TVNIM papillaires. A la fin de l'étude, 87 patients parmi les 138 patients atteints de CIS vésicale avaient présenté une atteinte tumorale extravésicale associée.[127], [128]

b-2 Classifications des patients atteints de CIS

Lamm et al[89], [129] avaient proposé de classer les patients atteints de CIS en 3 groupes :

- 1) Le CIS primaire unifocal et asymptomatique.
- 2) Le CIS primaire multifocal ou diffus, et symptomatique.
- 3) Le CIS associé à des tumeurs papillaires de stade Ta ou T1 antérieures ou simultanées.

Les auteurs avaient supposé que le premier groupe représentait la forme la moins agressive du CIS, que le deuxième groupe était de mauvais pronostic avec un risque important d'extension extravésicale, et que le troisième groupe était plus hétérogène.

Norming et al[130] ont classé Le CIS en trois catégories :

1) Une lignée cellulaire aneuploïde au moment du diagnostic, avec persistance de cette seule lignée cellulaire pendant le suivi.

2) Une lignée cellulaire aneuploïde au moment du diagnostic, avec développement d'autres lignées cellulaires aneuploïdes pendant le suivi.

3) Plus d'une lignée cellulaire aneuploïde au moment du diagnostic.

Dans ces trois catégories, la survie sans progression à 5 ans était respectivement de 94%, 43% et de 20%. Les auteurs ont conclu que les patients présentant un CIS avec de multiples lignées cellulaires aneuploïdes au moment du diagnostic ont une évolution plus agressive.

Tableau 8 : Facteurs pronostiques du CIS

Auteurs	Facteurs pronostiques du CIS
Griffiths et al[119]	CIS associé à une tumeur T1
Takenaka et al[121]	Etendue du CIS
Palou et al[67]	CIS dans l'urètre prostatique
van Gils-Gielen et al[124], Chade et al[125]	Réponse à la BCG thérapie
Solsona et al[127], [128]	Atteinte tumorale extravésicale associée : tumeur des voies excrétrices supérieures ou atteinte prostatique associée
Lamm et al[89], [129]	Etendu, symptomatologie du CIS, et association à une tumeur papillaire
Norming et al[130]	Profil de l'ADN du CIS

7.3. Marqueurs moléculaires prédictifs du pronostic des TVNIM

Les marqueurs moléculaires auraient le potentiel de prédire le résultat clinique des carcinomes urothéliaux non infiltrant le muscle. Ils pourraient être utiles sachant que les paramètres clinico-pathologiques ne sont pas toujours suffisants pour prédire le pronostic d'un patient. [131]

En pratique, les marqueurs moléculaires ont été étudiés par les méthodes suivantes :

Les marqueurs p53, p21, p27, pRB[132], Ki-67[133] et HER2/neu[134] ont été détectés par immunohistochimie à partir des copeaux de RTUV chez des patients atteints de TVNIM. Le marqueur HER2/neu a été détecté également par hybridation in situ en fluorescence (FISH) à partir des copeaux de RTUV chez des patients atteints de TVNIM[134].

Les marqueurs Bcl-2, Caspase-3, Survivin[135], la densité microvasculaire[136] et le VEGF[137] ont été étudiés chez des patients traités par cystectomie pour carcinome urothélial de la vessie par méthode immunohistochimique. Le marqueur Survivin a été analysé également par l'étude de l'expression de l'ARNm du gène survivin en utilisant la PCR en temps réel dans les copeaux de RTUV de 44 tumeurs de stade Ta primaires[138].

L'analyse des mutations du récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR3) a été effectuée à l'aide de la méthode SNaPshot, une technique de biologie moléculaire, à partir des copeaux de RTUV de patients atteints de tumeurs de vessie primaires de stade T1[139].

Les polymorphismes de la Glutathion S Transférase T1 (GSTT1) ont été analysés par PCR multiplex en utilisant l'ADN génomique extrait du sang total de patients atteints de TVNIM[140].

L'oxyde nitrique synthase (NOS) et Le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) ont été analysés par Western blot et immunohistochimie dans des échantillons de cancer de la vessie[141].

L'expression de l'ARNm de l'hème oxygénase 1 (HMOX1) a été analysée par PCR en temps réel à partir des copeaux de RTUV chez des patients atteints de TVNIM[142].

Le rôle des marqueurs moléculaires dans la prédiction de la récurrence semble limité car la multifocalité et le fait que le traitement soit incomplet sont probablement des facteurs plus importants dans la récurrence que les caractéristiques moléculaires d'une tumeur réséquée.

En ce qui concerne la prédiction de la progression, les marqueurs moléculaires semblent être prometteurs.[131]Cependant, les marqueurs moléculaires ne sont pas encore adaptés à la pratique quotidienne[2].

Parmi ces marqueurs moléculaires, on trouve ceux figurant dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Biomarqueurs moléculaires dans le cancer de la vessie[131]

Catégorie	marqueur	Valeur pronostique
les régulateurs du cycle cellulaire	p21	Stade plus élevé, récurrence, mortalité toutes causes confondues.
	p27	Grade plus élevé, mortalité spécifique au cancer
	Ki67	Récurrence, progression
les marqueurs de l'apoptose	Survivine	Récurrence, mortalité spécifique au cancer, mortalité toutes causes confondues.
	Bcl2	Récurrence, mortalité spécifique au cancer
	Caspase-3	Récurrence, mortalité spécifique au cancer
les marqueurs de l'angiogenèse	la densité microvasculaire	Récurrence, mortalité toutes causes confondues
	VEGF	la densité microvasculaire, haut grade, récurrence
	FGFR3	Récurrence, mortalité spécifique au cancer
les gènes suppresseurs de tumeurs	p53 et pRb	Stade plus élevé, récurrence, progression, mortalité spécifique au cancer et mortalité toutes causes confondues.
les oncogènes et les proto-oncogènes	EGFR	Grade supérieur, progression, mortalité toutes causes confondues
	HER2/neu	Récurrence, métastases, mortalité spécifique au cancer
	FGFR3	Bas grade, bas stade, récurrence et progression
Autres marqueurs	GSTT1	Récurrence, progression, mortalité spécifique au cancer
	NOS et PPAR γ	Progression, mortalité spécifique au cancer
	HMOX1	Grade plus élevé, récurrence et progression

7.4. Classification des patients en groupes de risque

Le groupe de directives de l'EAU recommande la classification des patients présentant des TVNIM en trois groupes de risque en se basant essentiellement sur les facteurs pronostiques décrits dans les tableaux de risque de l'EORTC pour la récurrence, et surtout pour la progression. Ces trois groupes de risque sont :

Les tumeurs de faible risque, les tumeurs de risque intermédiaire, et les tumeurs de haut risque. Parmi les tumeurs de haut risque, il a été défini un sous-groupe des tumeurs à très haut risque.[2]

Les tumeurs de faible risque : Il s'agit de tumeurs à faible risque de récurrence et de progression.

Les tumeurs de risque intermédiaire : Il s'agit de tumeurs à faible risque de progression et à risque élevé de récurrence.

Les tumeurs de haut risque : Ce groupe comporte deux sous-groupes :

Les tumeurs à haut risque de récurrence et de progression et les tumeurs à très haut risque qui comportent un risque très élevé de progression[6].

Ces différents groupes de risque sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Classification des groupes de risque selon l'EAU[2]

Groupes de risques	Caractéristiques
Les tumeurs de faible risque	Tumeurs primaires et solitaires et TaG1 (Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin, Carcinome urothélial papillaires de bas grade) et de taille inférieure à 3cm et absence de CIS
Les tumeurs de risque intermédiaire	Toutes les tumeurs non définies de faible risque ou de risque élevé
les tumeurs de haut risque	Présence de l'un des éléments suivants : - tumeur T1 - Tumeur G3 ou de Haut grade (HG) - Carcinome in situ (CIS) - Toutes tumeurs TaG1G2 (OMS 1973) ou de bas grade (OMS 2004) multiples et récidivantes et volumineuses (> 3 cm) (tous ces éléments sont requis)
	Le sous-groupe des tumeurs de très haut risque : - Tumeurs T1G3/HG associé à un CIS vésical concomitant - Tumeurs T1G3/HG multiple et/ou volumineuses et/ou tumeurs T1G3/HG récidivantes - Tumeurs T1G3/HG associé à un CIS dans l'urètre prostatique - Certaines formes histologiques variantes du carcinome urothélial - Tumeurs T1 avec invasion lymphovasculaire

Tableau 11 : Classification des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle selon l'AFU (2018-2020) et leur traitement correspondant[6]

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de haut ou très haut risque	Instillations endovésicales Mitomycine C ou BCG-thérapie avec entretien d'un an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : pT1 Haut grade (G3) Présence de CIS	Instillations endovésicales BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été résectionnée au moins une fois avec présence de détrusor.
Très haut risque	pT1G3 + CIS ^a pT1G3 multifocal ^a pT1G3 > 3cm ^a pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire ^a pT1 G3 de l'urètre prostatique pT1 de formes anatomopathologiques agressive	Proposer une cystectomie avec curage

^a Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-résection est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle.

8. Traitement des TVNIM

8.1. Buts

- Diminuer le risque de récurrence et de progression des TVNIM.
- Améliorer le pronostic des TVNIM.
- Éliminer une éventuelle maladie résiduelle microscopique à l'origine des récurrences.
- Limiter le recours à la cystectomie radicale.[143]
- Éradication du cancer avec guérison et survie spécifique et globale compatible avec une vie normale.

8.2. Moyens

8.2.1. Conseils pour arrêter le tabagisme

Il a été prouvé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et de progression de la tumeur[2]. Il est toujours impératif de conseiller aux malades d'arrêter de fumer en raison des risques généraux liés au tabagisme. Quant au rôle du sevrage tabagique dans l'amélioration des résultats en terme de récurrence du cancer de la vessie, celui-ci est sujet à controverses[2] voir page 133.

8.2.2. Résection transurétrale de la vessie (RTUV)

Ici l'intérêt de la RTUV est thérapeutique, l'objectif étant de ne laisser aucun résidu tumoral, pour atteindre cet objectif, elle peut utiliser des moyens de visualisation comme la luminofluorescence et le NBI. Elle peut également s'inscrire dans le cadre d'un second look. Dans tous les cas, il est inutile voire dangereux de procéder à des instillations complémentaires de BCG après une résection incomplète.

8.2.3. Traitement adjuvant à la résection

a- Chimiothérapie endovésicale

a-1 Instillation postopératoire précoce de chimiothérapie (IPOP)

Il s'agit de l'instillation intravésicale d'une seule dose de chimiothérapie en postopératoire immédiat, plusieurs produits peuvent être utilisés notamment la mitomycine C (MMC), l'épirubicine ou la pirarubicine, l'IPOP agit en détruisant les cellules tumorales circulantes après RTUV, ainsi que les cellules tumorales résiduelles au site de résection et les petites tumeurs négligées[2].

Quatre méta-analyses ont démontré que l'IPOP permet de réduire significativement le taux de récurrence comparée à la RTUV seule[144]–[147]. Les patients qui bénéficient de l'IPOP sont ceux qui présentent des tumeurs avec un score de récurrence de l'EORTC < 5 et ceux qui ont un taux de récurrence antérieur inférieur ou égale à une récurrence par an, en dehors de ces patients, l'IPOP est insuffisante comme traitement adjuvant unique[2].

L'instillation doit être administrée de préférence dans les deux heures qui suivent la RTUV, sinon elle peut être administrée dans les 24 heures[6].

Cette instillation est contre-indiquée en cas de perforation vésicale ou d'hématurie nécessitant une irrigation vésicale[2].

a-2 Instillations de chimiothérapie intravésicale

Les instillations de chimiothérapie améliorent la survie sans récurrence des tumeurs à risque intermédiaire, avec ou sans administration antérieure d'IPOP[2].

Le schéma optimal et la durée d'administration de la chimiothérapie intravésicale ne sont pas encore déterminés, cependant elle ne doit pas durer plus d'un an[2].

Le schéma classique de chimiothérapie intravésicale à base de mitomycine C est de 8 instillations hebdomadaires de 40mg dans 40mL avec ou sans traitement d'entretien par des instillations mensuelles sans dépasser un an de traitement[6]. Elle doit être effectuée 4 semaines après une résection profonde ou en cas de perforation vésicale peropératoire[148].

Afin d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie endovésicale, il est recommandé d'ajuster le pH urinaire au pH optimal du médicament[2], par exemple il faut alcaliniser les urines en cas d'administration de mitomycine C[6], de diminuer la diurèse en diminuant les apports hydriques avant et pendant l'instillation pour stabiliser la concentration du médicament[2].

La durée recommandée de chaque instillation endovésicale est de 1 à 2 heures[2], avec changement de position toutes les quarts d'heures.

a-3 Chimiothérapie intravésicale assistée par dispositif

Des moyens technologiques ont été développés dans le but d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie intravésicale[2] parmi lesquelles on trouve :

a-3.1 La thermochimiothérapie

Il s'agit d'une méthode thérapeutique qui permet l'administration de la mitomycine C maintenue à une température de 40 à 44 °C pendant toute la durée de l'instillation (1 heure) à l'aide d'un dispositif[6]. Elle permet d'améliorer la pénétration de la MMC ainsi que son efficacité en gardant une tolérance satisfaisante[6].

La thermochimiothérapie peut être effectuée à l'aide d'un dispositif qui permet un échauffement vésical par des micro-ondes délivrées par l'intermédiaire d'un cathéter vésical (Synergo®) également à l'aide d'un dispositif d'échauffement extravésical et de circulation en circuit fermé de mitomycine C (HIVEC®)[6]. Le système de l'HIEVC (*Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy*) est commercialisé sous le nom de Combat BRS system®[149].

Sousa et al ont étudié l'efficacité de la thermochimiothérapie utilisant la MMC à l'aide du Combat BRS system® chez les patients atteints de TVNM à risque intermédiaire ou élevé.

La thermochimiothérapie a été administrée dans un contexte adjuvant à la RTUV chez 16 patients. 87,5% de ces patients n'ont pas présenté de récurrences après 2 ans de suivi.[150]

La thermochimiothérapie a été administrée dans un contexte néo-adjuvant avant la RTUV chez 24 patients parmi lesquels 15 patients (62,5%) ont présenté une réponse complète, 8 patients (33,3%) ont présenté une réponse partielle et un patient (4,1%) n'a présenté aucune réponse au traitement. 79,2% de ces patients n'ont pas présenté de récurrences après 4 ans de suivi.[150]

La thermochimiothérapie peut être recommandée, si elle est disponible, pour les tumeurs à risque intermédiaire en cas d'échec de la MMC et du BCG, et pour les tumeurs à haut risque en cas d'intolérance ou d'indisponibilité du BCG lorsqu'on opte pour un traitement conservateur[6].

Synergie entre le rayonnement de radiofréquence et la chimiothérapie, chauffée directement dans les tissus de la vessie tout en la conservant au froid dans la cavité vésicale

Les courants de Foucault générés par radiofréquence mobilisent les molécules de chimiothérapie polarisées, ce qui entraîne une diffusion active.

L'hyperthermie tissulaire accélère la vitesse des réactions chimiques (grâce à l'énergie d'activation) et accélère les changements physiologiques locaux.

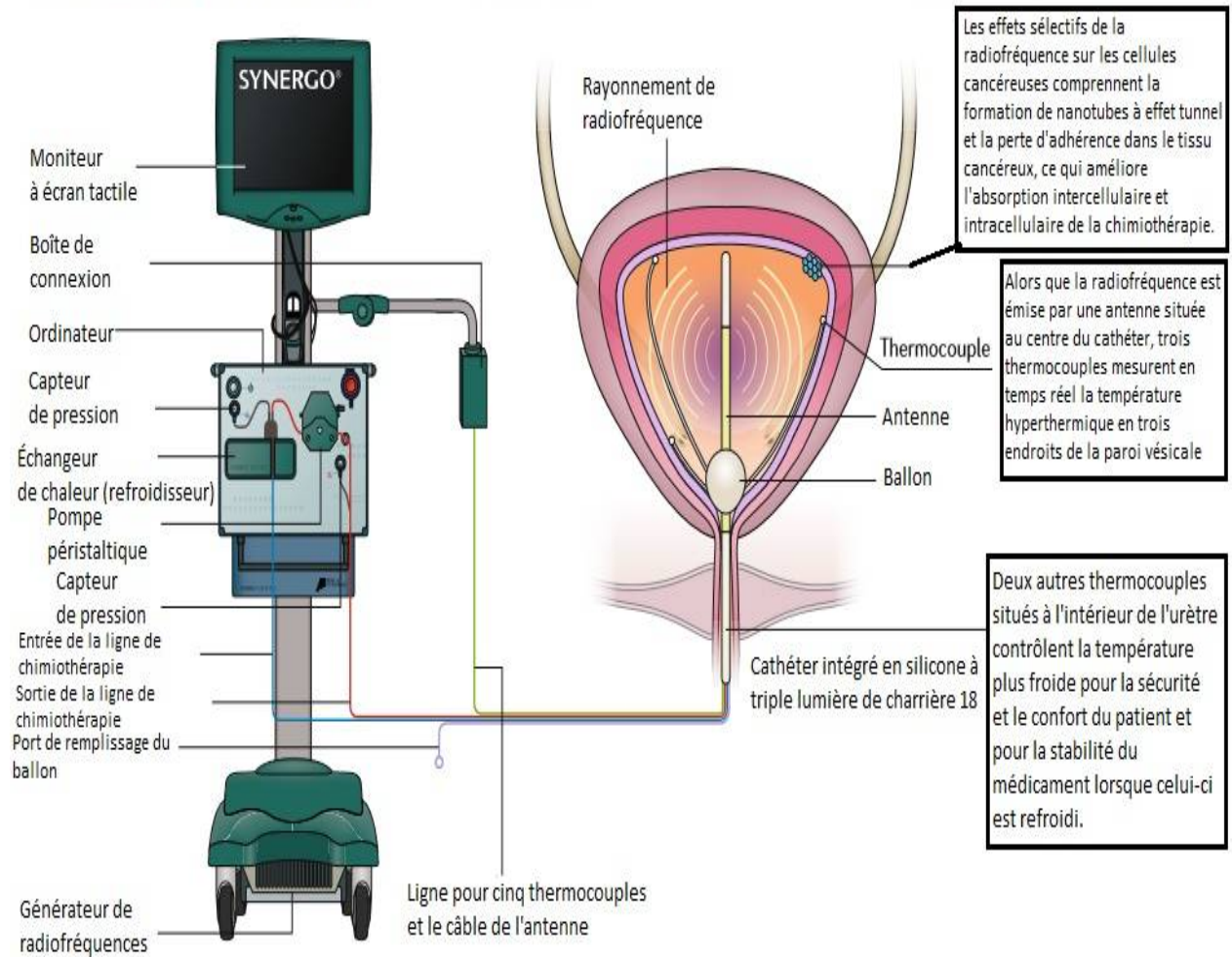


Figure 17 : Schéma expliquant le principe du système Synergo®[151]

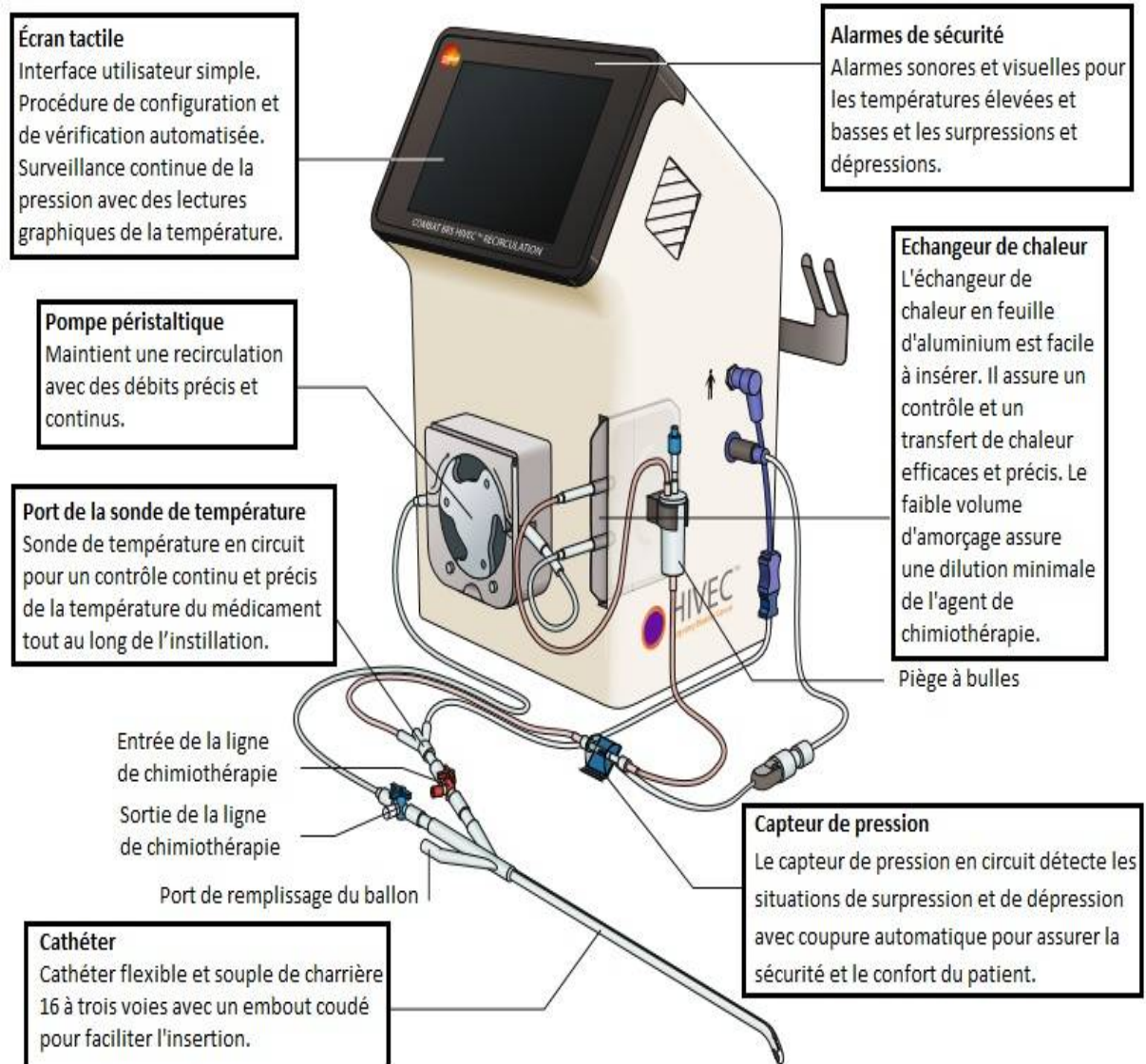


Figure 18 : Schéma du Combat BRS system®[151]

a-3.2 l'iontophorèse vésicale

L'iontophorèse vésicale ou *electromotive drug administration* (EMDA) est une technique qui permet d'améliorer la pénétration tissulaire d'un médicament appliqué sur la muqueuse vésicale dans le but d'en améliorer l'efficacité, la MMC peut être administrée en utilisant cette méthode dans la prise en charge des TVNIM[152]. Elle consiste en l'établissement d'un courant électrique entre une électrode placée à l'intérieur de la vessie à l'aide d'un cathéter, et une autre électrode placée sur la peau à la paroi abdominale[153]. La MMC couplée à l'iontophorèse vésicale apporte de meilleurs résultats comparée à l'administration standard de MMC en ce qui concerne la diminution du taux de récurrence et l'augmentation de l'intervalle sans récurrence selon une étude randomisée[154].

b- Immunothérapie endovésicale par BCG

Il s'agit de l'administration intravésicale d'un médicament préparé en atténuant le bacille de Calmette et Guérin (BCG)[155], développé initialement comme vaccin contre la tuberculose[156].

b-1 Mécanisme d'action

Nombreux sont ceux qui soutiennent que le mécanisme d'action exact du BCG dans sa capacité à traiter le cancer de la vessie n'est pas entièrement compris. Cependant, l'effet profond du BCG sur la stimulation du système immunitaire est bien établi. Ce que l'on sait avec certitude, c'est que plusieurs molécules immunitaires et types de cellules sont impliqués et, au fur et à mesure que les travaux sur le sujet s'accumulent, il apparaît que les effets du BCG sur le système immunitaire sont complexes, multifactoriels et susceptibles d'évoluer au fur et à mesure que notre compréhension s'accroît.[156]

Les données recueillies à ce jour confirment l'idée que les effets antitumoraux du BCG résultent d'une interaction entre les effets directs de l'infection des cellules tumorales par le BCG et la réponse immunitaire de l'hôte. Le résultat de cette activation immunitaire est d'améliorer la reconnaissance et la destruction ultérieure des cellules tumorales par des mécanismes à médiation cellulaire non spécifiques et spécifiques. [156]

La réponse immunitaire au BCG peut être résumée comme suit : l'infection des cellules urothéliales et des cellules tumorales de la vessie par le BCG entraîne l'internalisation de ce dernier, ce qui augmente l'expression des molécules présentatrices d'antigènes. Cela induit une réponse immunitaire via la libération de cytokines.[156]

Les cytokines de type Th1 (IL-2, les facteurs de nécrose tumorale, IL-12 et IFN- γ) et les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10) ainsi que IL-8 et IL-17 sont toutes impliquées. Cette cascade immunitaire complexe induit une activité antitumorale médiée par les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules *natural killer*, les neutrophiles et les macrophages.[156]

b-2 Modalités d'administration

Les instillations de BCG ne seront instaurées qu'après cicatrisation vésicale, généralement 2 à 4 semaines après RTUV, sans dépasser un délai de 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle[6].

Le traitement d'induction consiste en 6 instillations intravésicales hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst® chacune d'entre elles doit durer idéalement 2 heures[148].

Afin d'obtenir une efficacité optimale, le BCG doit être administré selon un calendrier d'entretien[2].

Pour les tumeurs à risque intermédiaire, le traitement d'entretien dure 1 an et comporte 3 instillations hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois suivant la résection, ce traitement dure 3 ans pour les tumeurs à haut risque et comprend 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois après la résection[6].

b-3 Efficacité du BCG

b-3.1 Efficacité sur le taux de récurrence

Cinq méta-analyses ont confirmé que la BCG thérapie après RTUV est supérieure à la RTUV seule ou à la RTUV suivie d'instillations endovésicales de chimiothérapie dans la prévention de la récurrence des TVNM.[157]–[161]

La revue systématique de Shelley et al analysant 6 essais et comprenant 585 patients atteints de tumeurs Ta et T1 à haut risque ou à risque intermédiaire a comparé les résultats cliniques de patients traités par RTUV seule (281 patients) et de patients traités par RTUV suivie d'une BCG thérapie (304 patients). Parmi 275 patients traités par BCG, 79 patients (28,7%) ont récidivé à 12 mois comparé à 114 patients ayant récidivé parmi 257 patients (56%) traités par RTUV seule. Les auteurs ont trouvé une réduction du risque de récurrence de 56% attribuable au BCG.[157]

Une méta-analyse a évalué les données individuelles de 2 820 patients inclus dans neuf essais randomisés contrôlés ayant comparé les instillations endovésicales de mitomycine C à la BCG thérapie. 42,9% des patients traités par BCG-thérapie (1437 patients) de cette méta-analyse ont récidivé sur un suivi médian de 4,4 ans. Dans les essais où la BCG-thérapie a été administrée avec un traitement d'entretien, il y avait une réduction de 32% du risque de récurrence en faveur des patients traités par le BCG par rapport aux patients traités par la mitomycine C. Cependant dans les essais où le traitement d'entretien par le BCG n'a pas été administré, une augmentation du risque de récurrence de 28% a été objectivée chez les patients traités par le BCG par rapport aux patients traités par la mitomycine C.[158]

Parmi 1421 patients traités par BCG thérapie dans la méta-analyse de Böhle et al, 61,4% n'ont pas présenté de récurrence sur un suivi médian de 26 mois[161].

Tableau 12 : Résultats des essais comparant la BCG thérapie incluant un traitement d'entretien avec le traitement endovésical par MMC dans la méta-analyse de Malmström et al[158]

	Effectif	Nombre de patients ayant récidivé	Taux de récurrence	Différences statistiques
Traitement d'entretien par BCG	711	307	43,2%	réduction de 32% du risque de récurrence en faveur des patients traités par le BCG
Traitement endovésical par MMC	613	355	57,9%	

Tableau 13 : Résultats des essais comparant la BCG thérapie sans traitement d’entretien avec le traitement endovésical par MMC dans la méta-analyse de Malmström et al[158]

	Effectif	Nombre de patients ayant récidivé	Taux de récidive	Différences statistiques
Absence de traitement d’entretien par BCG	726	309	42,6%	augmentation du risque de récidive de 28% chez les patients traités par le BCG
Traitement endovésical par MMC	770	245	31,8%	

b-3.2 Efficacité sur le taux de progression

Deux méta-analyses ont démontré que la BCG-thérapie retarde et réduit potentiellement le risque de progression tumorale.[162], [163]

Une méta-analyse a évalué les données de 4 863 patients atteints de TVNIM inclus dans 24 essais randomisés contrôlés comparant la RTUV suivie d’une BCG-thérapie à la RTUV seule ou suivie par d’autres traitements adjuvants (chimiothérapie intravésicale, autres immunothérapies que le BCG). Sur un suivi médian de 2,5 ans, la progression a été observée chez 9,8 % des patients traités par le BCG (260/2658 patients) contre 13,8 % des patients des groupes témoins (304/2205 patients). L’analyse a trouvé une réduction de 27 % des probabilités de progression sous BCG-thérapie.[162]

Parmi 1277 patients traités par BCG thérapie dans la méta-analyse de Böhle et Bock, 7,67% ont connu une progression sur un suivi médian de 2,5 ans[163].

En revanche, une méta-analyse des données individuelles de patients n'a pas été en mesure de confirmer une différence statistiquement significative entre la MMC et le BCG en ce qui concerne la progression, la survie et la cause du décès. Signalons que les données concernant la progression sont connues chez 1050 patients traités par BCG dans cette méta-analyse parmi lesquels 10,9% ont progressé vers une maladie infiltrant le muscle sur un suivi médian de 4,8 ans.[158]

Les résultats contradictoires de ces études peuvent être expliqués par les caractéristiques différentes des patients, la durée du suivi, la méthodologie et la puissance statistique. Cependant, la plupart des études ont objectivé une réduction du risque de progression des tumeurs à risque intermédiaire et élevé si le BCG a été administré en incluant un traitement d'entretien[2].

b-4 Toxicité du BCG

Le traitement endovésical par le BCG expose à plus d'effets secondaires comparé à la chimiothérapie endovésicale[2].

On retrouve des effets indésirables mineurs qui peuvent être des effets locaux traduisant des signes de cystite avec notamment des brûlures mictionnelles, des douleurs sus pubiennes, une incontinence urinaire, une hématurie, une hyperactivité vésicale, et des effets généraux évoquant un syndrome grippal avec une asthénie, des myalgies, une fièvre < 38,5°C évoluant en moins de 48h[6]. En présence d'effets secondaire mineurs, Le BCG peut être poursuivi à condition d'instaurer des mesure symptomatiques, prophylactiques ou d'un arrêt temporaire du BCG[6]. Des effets secondaires majeurs sont également retrouvés, ils sont généralement dus à un passage systémique du BCG, parmi lesquelles on retrouve une détresse respiratoire ou circulatoire ; une septicémie ou une infection d'organe notamment la prostate, les poumons, le testicule, l'épididyme, le foie, les articulations ; une insuffisance hépatique ; une réaction allergique avec un rash cutané ou des arthralgies[6]. Ces effets secondaires majeurs imposent l'arrêt le plus souvent définitif du BCG, et une hospitalisation avec prise en charge spécialisée[6].

Les effets indésirables graves sont rencontrés chez <5% des patients et peuvent être traités efficacement dans presque tous les cas[2]. Les effets secondaires imposant l'arrêt du traitement ont été observés le plus souvent au cours de la première année de traitement[164].

Les effets secondaires du BCG peuvent être pris en charges en suivant les recommandations suivantes (tableau 14)[2].

Tableau 14 : Options de prise en charge des effets secondaires associés aux instillations endovésicales de BCG[2]

Options de prise en charge des effets secondaires locaux	
Symptômes de cystite	Phénazopyridine, bromure de propanthéline ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
	Si les symptômes s'améliorent en quelques jours: continuer les instillations
	Si les symptômes persistent ou s'aggravent: a. Reporter l'instillation b. Effectuer un ECBU c. Commencer un traitement antibiotique empirique
	Si les symptômes persistent même avec un traitement antibiotique: a. Avec culture positive: ajuster le traitement antibiotique en fonction de la sensibilité b. Avec culture négative : quinolones et instillations d'anti-inflammatoires une fois par jour pendant 5 jours (à renouveler si nécessaire)
	Si les symptômes persistent: médicaments antituberculeux et corticostéroïdes.
	Si aucune réponse au traitement et/ou vessie contractée : cystectomie radicale
Hématurie	Effectuer un ECBU pour exclure une cystite hémorragique, si d'autres symptômes se présentent.
	Si l'hématurie persiste, effectuez une cystoscopie afin d'évaluer la présence d'une tumeur vésicale.
Prostatite granulomateuse symptomatique	Les symptômes sont rarement présents: effectuez un ECBU.
	Quinolones.
	Si les quinolones ne sont pas efficaces: isoniazide (300 mg / jour) et rifampicine (600 mg / jour) pendant trois mois.
	Arrêt du traitement intravésical.
Orchiépidydimite	Effectuer un ECBU et administrer des quinolones.
	Arrêt du traitement intravésical.
	Orchidectomie en cas d'abcès ou en absence de réponse au traitement.

Options de prise en charge des effets secondaires systémiques	
Malaise général, fièvre	Résolution généralement dans les 48 heures, avec ou sans antipyrétiques.
Arthralgie et / ou arthrite	Complication rare et considérée comme une réaction autoimmune.
	Arthralgie: traitement par AINS.
	Arthrite: AINS.
	En absence de réponse ou réponse partielle, administrer les corticostéroïdes, les quinolones à fortes doses ou les médicaments antituberculeux.
Fièvre de haut grade persistante (> 38,5 ° C pendant plus de 48 h)	Arrêt définitif des instillations de BCG.
	Évaluation immédiate: ECBU, bilan sanguin, radiographie thoracique
	Traitement rapide avec plus de deux agents antibactériens pendant l'évaluation diagnostique.
	Obtenir l'avis d'un spécialiste en maladies infectieuses.
Septicémie à BCG	+ Prévention: initier le BCG au moins 2 semaines après la RTUV (si aucun signe d'hématurie).
	Arrêt du BCG.
	En cas d'infection sévère:
	- Quinolones à fortes doses ou isoniazide, rifampicine et éthambutol pendant 6 mois. - Instaurer précocement des corticostéroïdes à forte dose aussi longtemps que les symptômes persistent. - Envisager une antibiothérapie non spécifique probabiliste couvrant les bactéries gram négatifs et/ou les entérocoques.
Réactions allergiques	Antihistaminiques et anti-inflammatoires.
	Envisagez les quinolones à forte dose ou l'isoniazide et la rifampicine en cas de symptômes persistants.
	Retardez le traitement jusqu'à résolution des réactions.

b-5 Contre-indications au BCG

b-5.1 Contre-indications formelles

- antécédent de réaction systémique au BCG notamment une septicémie à BCG ou une infection d'organe ;
- déficit immunitaire sévère;
- cystite radique sévère ;
- tuberculose active[6].

b-5.2 Contre-indications relatives

- Persistance des effets secondaires liés à l'instillation précédente au moment de la nouvelle instillation ;
- infection symptomatique des voies urinaires ;
- absence ou incertitude de l'intégrité de l'urothélium notamment devant une hématurie macroscopique, après un sondage traumatique ou dans les 2 à 4 semaines après une intervention sur le bas appareil urinaire[6].

L'hématurie microscopique, la leucocyturie et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications aux instillations de BCG et ne nécessitent aucun traitement.[6]

b-6 Récidive et échec après immunothérapie par BCG

Il existe plusieurs catégories d'échec du BCG, définie comme la survenue de tout événement de la maladie après traitement notamment :

- Détection d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle pendant le suivi ;
- Tumeur réfractaire au BCG (*BCG-refractory tumour*) :
 1. Si une tumeur papillaire T1G3/HG est présente à trois mois.
 2. Si une tumeur TaG3/HG ou CIS (sans tumeur papillaire concomitante) sont présents à la fois à trois mois et à six mois (après un deuxième traitement d'induction ou le premier traitement d'entretien par le BCG).
 3. Si une tumeur de haut grade apparaît pendant la BCG-thérapie.

Notons que la survenue d'une récurrence de bas grade pendant ou après le traitement par BCG n'est pas considérée comme un échec de la BCG thérapie.

- Tumeur rechutant sous BCG (*BCG relapsing tumour*) :

Récurrence d'une tumeur G3 ou de haut grade (OMS 2004/1973) survenant après l'achèvement du traitement d'entretien par le BCG, malgré une réponse initiale.[2]

- Tumeur ne répondant pas au BCG (*BCG unresponsive*) :

Tumeur réfractaire au BCG ou tumeur TaT1 / haut grade rechutant sous BCG dans les 6 mois ou développement d'un CIS dans les 12 mois suivant la dernière exposition au BCG.[2]

L'intolérance au BCG constitue une autre cause de traitement infructueux par la BCG-thérapie et correspond à la survenue d'effets secondaires graves qui empêchent une nouvelle instillation du BCG avant d'achever le traitement[2].

8.2.4. Cystectomie radicale pour TVNIM

Il y a plusieurs raisons d'envisager une cystectomie radicale immédiate pour certains patients présentant une TVNIM parmi lesquelles :

- La stadification des tumeurs T1 à la RTUV est peu précise avec 27 à 51 % des patients ont été surstadiés en tumeurs infiltrant le muscle à la cystectomie radicale ;
- Certains patients atteints de tumeur de vessie non infiltrant le muscle vont progresser vers une tumeur infiltrant le muscle;
- Les patients ayant progressé vers une tumeur infiltrant le muscle ont un pronostic plus péjoratif comparé à ceux qui se présentent d'emblée avec une tumeur infiltrant le muscle[2].

Chez les patients pour qui la cystectomie radicale a été effectuée avant la progression vers une tumeur infiltrant le muscle, le taux de survie sans maladie à cinq ans dépasse 80% [2].

La réalisation précoce d'une cystectomie radicale avant 3 mois de la RTUV apporte de meilleurs résultats de survie spécifique comparée à sa réalisation tardive chez les patients atteints de TVNIM à haut risque selon de nombreuses études rétrospectives[165].

Il est recommandé de discuter la cystectomie radicale immédiate avec les patients ayant le plus de risque de progression tumorale, et de proposer une cystectomie radicale en cas d'échec du traitement par BCG[2].

Le bénéfice potentiel de la cystectomie radicale doit être soupesé par rapport à ses risques, sa morbidité et son impact sur la qualité de vie[2]. Les avantages et les risques d'une cystectomie radicale immédiate ou retardée doivent être discutés avec les patients, dans le cadre d'une prise de décision partagée[2].

8.3. Recommandations de traitement des tumeurs TaT1 et du carcinome in situ selon le niveau de risque

Tableau 15 : Recommandations de traitement des tumeurs TaT1 et du carcinome in situ selon le niveau de risque[2]

Groupes de risques	Définition	Recommandation de traitement
Les tumeurs de faible risque	Tumeurs primaires et solitaires et TaG1 (Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin, Carcinome urothélial papillaires de bas grade) et de taille inférieure à 3cm et absence de CIS	En fait, on considère qu'une RTUV est suffisante, une IPOP peut être requise. Aucun traitement complémentaire n'est indiqué, cependant une surveillance cystoscopique à 3 mois puis à 9 mois puis annuellement pendant 5 ans est indispensable.
Les tumeurs de risque intermédiaire	Toutes les tumeurs non définies de faible risque ou de risque élevé	- Chez les patients ayant un faible taux de récurrence antérieur (inférieur ou égal à une récurrence par an) et un score de récurrence de l'EORTC prévu <5, il est recommandé de réaliser une instillation postopératoire précoce de chimiothérapie après RTUV; - Chez tous les patients, il est recommandé de réaliser soit une BCG thérapie à dose complète pendant 1 an qui comprend un traitement d'induction puis un traitement d'entretien avec 3 instillations hebdomadaires à trois, six et douze mois, soit des instillations de chimiothérapie - dont le schéma optimal n'est pas connu- pendant un an au maximum.
les tumeurs de haut risque	Présence de l'un des éléments suivants : - tumeur T1 - Tumeur G3 ou de Haut grade (HG) - Carcinome in situ (CIS) - Toutes tumeurs TaG1G2 (OMS 1973) ou de bas grade (OMS 2004) multiples et récidivantes et volumineuses (> 3 cm) (tous ces éléments sont requis)	Il est recommandé de proposer des instillations endovésicales de BCG à dose complète pendant un à trois ans ou une cystectomie radicale (pour les tumeurs à très haut risque).
	Le sous-groupe des tumeurs de très haut risque	
	- Tumeurs T1G3/HG associé à un CIS vésical concomitant - Tumeurs T1G3/HG multiple et/ou volumineuses et/ou tumeurs T1G3/HG récidivantes - Tumeurs T1G3/HG associé à un CIS dans l'urètre prostatique - Certaines formes histologiques variantes du carcinome urothélial - Tumeurs T1 avec invasion lymphovasculaire	- Une cystectomie radicale doit être envisagée. - Pour les patients qui refusent ou sont inaptes à la cystectomie radicale, on peut proposer des instillations endovésicales de BCG à dose complète pendant un à trois ans.

8.4. Cas particulier

En cas de présence de CIS au niveau de la muqueuse de l'urètre prostatique, on peut proposer une résection transurétrale de la prostate suivie d'instillations endovésicales de BCG[2].

8.5. Traitement des récurrences de TVNIM

8.5.1. Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque

Tableau 16 : Traitement d'une récurrence initialement classée comme de faible risque[6]

Tumeur initiale	Niveau de risque de la récurrence	Traitement
Risque faible	Risque faible	Surveillance active* - fulguration** - IPOP***
	Risque intermédiaire	- BCG-thérapie avec traitement d'entretien pendant 1 an - Chimiothérapie endovésicale.
	Haut risque	BCG-thérapie avec traitement d'entretien pendant 3 ans
	Très haut risque	Cystectomie précoce (avant 3 mois après la RTUV)

* On peut opter pour cette méthode chez les patients répondant ayant présenté une récurrence après plus d'un an de suivi d'une tumeur pTa et de bas grade, dont la taille est inférieure ou égale à 1 cm, sans dépasser 5 tumeurs, avec une cytologie urinaire négative et acceptant une surveillance plus étroite.[6]

Dans notre contexte marocain, cette attitude doit être limitée au maximum et rester exceptionnelle étant donné les difficultés que l'on rencontre dans l'application des protocoles de surveillance.

** Elle peut être proposée en cas de petites récurrences papillaires chez les patients ayant des antécédents de tumeurs TaG1 ou de bas grade.[2]

***Elle peut être administrée en cas de récurrence unique et de taille strictement inférieure à 3 cm et présumée de stade Ta et de bas grade ou G1-G2 (devant une cytologie urinaire négative) et après 1 an de rémission.[6]

8.5.2. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire

Tableau 17 : traitement d'une récurrence initialement classée comme de risque intermédiaire[6]

Tumeur initiale	Niveau de risque de la récurrence	Traitement
Risque intermédiaire	Risque faible	IPOP*
	Risque intermédiaire	- Chimiothérapie endovésicale (en absence de prescription préalable). - BCG-thérapie avec traitement d'entretien pendant 1 an.
	Haut risque	BCG-thérapie avec traitement d'entretien pendant 3 ans.
	Très haut risque	Cystectomie précoce.

* Elle peut être administrée en cas de récurrence unique et de taille strictement inférieure à 3 cm et présumée de stade Ta et de bas grade ou G1-G2 (devant une cytologie urinaire négative) et après 1 an de rémission.[6]

8.5.3. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque

Tableau 18 : Traitement d'une récurrence initialement classée comme de haut risque[6]

Tumeur initiale	Récurrence	Traitement
Haut risque	Récurrence moins de 12 mois	
	Récurrence de bas grade	Nouveau cycle de BCG ou de chimiothérapie endovésicale.
	Récurrence de haut grade	- Cystectomie précoce - Si refus ou inéligibilité à la cystectomie : traitements conservateurs.
	Récurrence plus de 12 mois	
	Récurrence de bas grade	Nouveau cycle de BCG ou de chimiothérapie endovésicale.
	Récurrence de haut grade	Cystectomie ou BCG (?)*.

* Si premier épisode de récurrence à condition qu'aucune tumeur ne soit retrouvée ou seulement des lésions de bas grade lors de la RTUV de second look.[6]

8.5.4. Traitement du CIS isolé récidivant

Le traitement des lésions de CIS comporte une RTUV suivie d'instillations endovésicales de BCG. Une réévaluation endoscopique avec des biopsies sensibilisées par fluorescence est recommandée après 3 mois de traitement. En cas de persistance des lésions de CIS, Il est recommandé d'administrer un deuxième cycle d'induction de BCG thérapie, suivi d'une nouvelle réévaluation endoscopique à 3 mois avec la réalisation de biopsies sensibilisées par la luminofluorescence. Un échec du BCG correspond à la découverte du CIS sur les biopsies vésicales après ces deux cycles d'induction[6]. Si une réponse complète n'a pas été obtenue à 6 mois, le traitement de choix sera la cystectomie radicale[126].

Il est recommandé d'éliminer une lésion de l'urètre et/ou du haut appareil urinaire en cas de récurrence du CIS vésical.[6]

La survie globale à 5 ans après cystectomie pour CIS résistant aux traitements conservateurs est comprise entre 75 et 89%[166]. Lorsque la cystectomie est décidée, elle doit être effectuée précocement (avant 3 mois)[6].

Si le patient est inéligible à la cystectomie ou la refuse, on peut lui proposer un nouveau cycle d'induction de BCG ou l'inclusion dans un essai clinique[6].

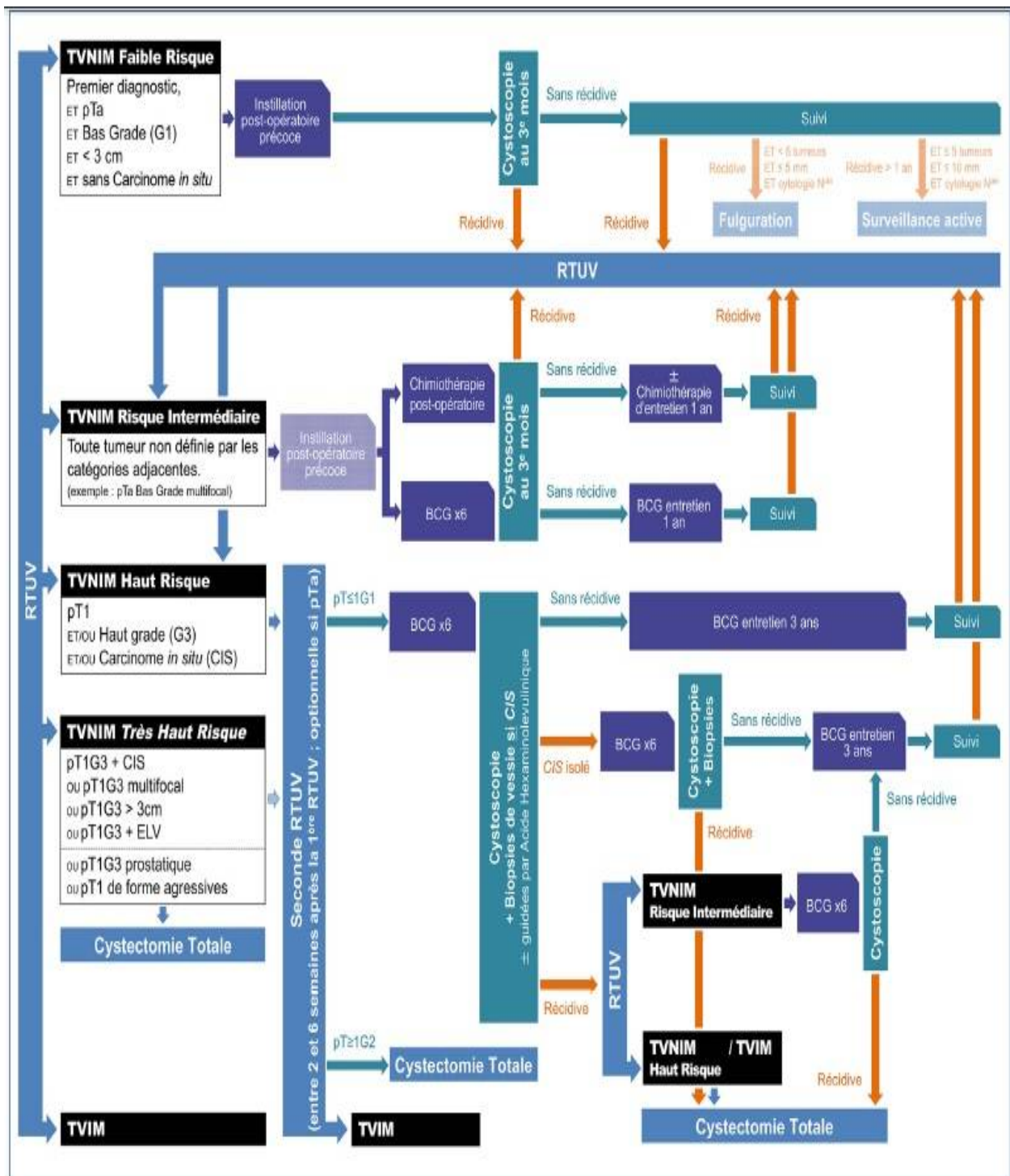


Figure 19 : recommandations de prise en charge des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle[6]

9. Surveillance et suivi des patients atteints de TVNIM

9.1. Introduction

En raison du risque de récurrence et de progression, les patients atteints de TVNIM ont besoin d'une surveillance après traitement. Cependant, la fréquence et la durée de la surveillance par la cystoscopie et les moyens d'imagerie doivent être adaptées au niveau de risque de chaque patient. [2]

Certains aspects doivent être pris en considération lorsqu'on planifie le schéma et les méthodes de surveillance parmi lesquelles[2] :

- La détection rapide d'une récurrence sous forme d'une TVNIM de haut grade/G3 ou d'une tumeur infiltrant le muscle est cruciale car tout retard dans le diagnostic et le traitement peut menacer le pronostic vital[2].
- La récurrence des tumeurs de faible risque est presque toujours de bas stade et de bas grade/G1. Une récurrence sous forme de petites tumeurs papillaires Ta de bas grade/G1 ne représentent pas de danger immédiat pour le patient et leur détection précoce n'est pas essentielle à la réussite du traitement.[2]
- La première cystoscopie après résection transurétrale de la vessie à 3 mois est un indicateur pronostique important de récurrence et de progression, par conséquent la première cystoscopie doit toujours être réalisée trois mois après RTUV chez tous les patients atteints de TVNIM[2].
- Chez les tumeurs à faible risque, le risque de récurrence après cinq ans sans récurrence est faible. Par conséquent, en cas de tumeurs à faible risque, l'arrêt de la cystoscopie ou son remplacement par des méthodes moins invasives peut être envisagé après cinq ans de suivi. [2]
- Pour les tumeurs à risque intermédiaire ou élevé, les récurrences après dix ans sans tumeur ne sont pas rares. Par conséquent, un suivi à vie est recommandé chez les patients présentant ces tumeurs. [2]

9.2. Directives de l'EAU pour le suivi des patients après RTUV pour TVNIM

Le suivi des TVNIM doit se baser sur des cystoscopies régulières[2].

Au cours du suivi des patients présentant des tumeurs Ta de faible risque, il est recommandé de réaliser une cystoscopie à 3 mois, si cette dernière est négative, elle doit être répétée 9 mois plus tard puis une fois par an pendant cinq ans. [2]

Au cours du suivi des patients présentant des tumeurs de haut risque, il est recommandé de réaliser une cystoscopie et une cytologie urinaire à 3 mois, si elles sont négatives, elles doivent être répétées tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans, puis tous les ans. Il est également recommandé de réaliser régulièrement (annuellement) chez ces patients une imagerie des voies urinaires supérieures de préférence par uroscanner.[2]

Les patients présentant des tumeurs Ta à risque intermédiaire doivent bénéficier d'un suivi intermédiaire (individualisé) par cystoscopie.[2]

Une endoscopie sous anesthésie et des biopsies vésicales doivent être effectuées lorsque la cystoscopie réalisée en ambulatoire montre des résultats suspects ou lorsque la cytologie urinaire est positive[2].

Pendant le suivi, chez les patients présentant une cytologie urinaire positive sans visualisation de tumeur dans la vessie, il est recommandé de réaliser des biopsies de cartographie vésicale ou des biopsies guidées par luminofluorescence vésicale si l'équipement est disponible et de rechercher des localisations extravésicales par l'uroscanner et par des biopsies de l'urètre prostatique[2].

Chez les patients ayant présenté initialement une tumeur Ta et de bas grade/G1-2, on peut utiliser l'échographie vésicale pendant la surveillance avec des limites, la cystoscopie reste toujours préférable[2].

9.3. Recommandations de l'AFU pour le traitement et suivi des TVNIM

Tableau 19 : Modalités de surveillance des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle[6]

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

^a La réalisation régulière d'un scanner pour les tumeurs à haut risque reste une option à apprécier au cas par cas.

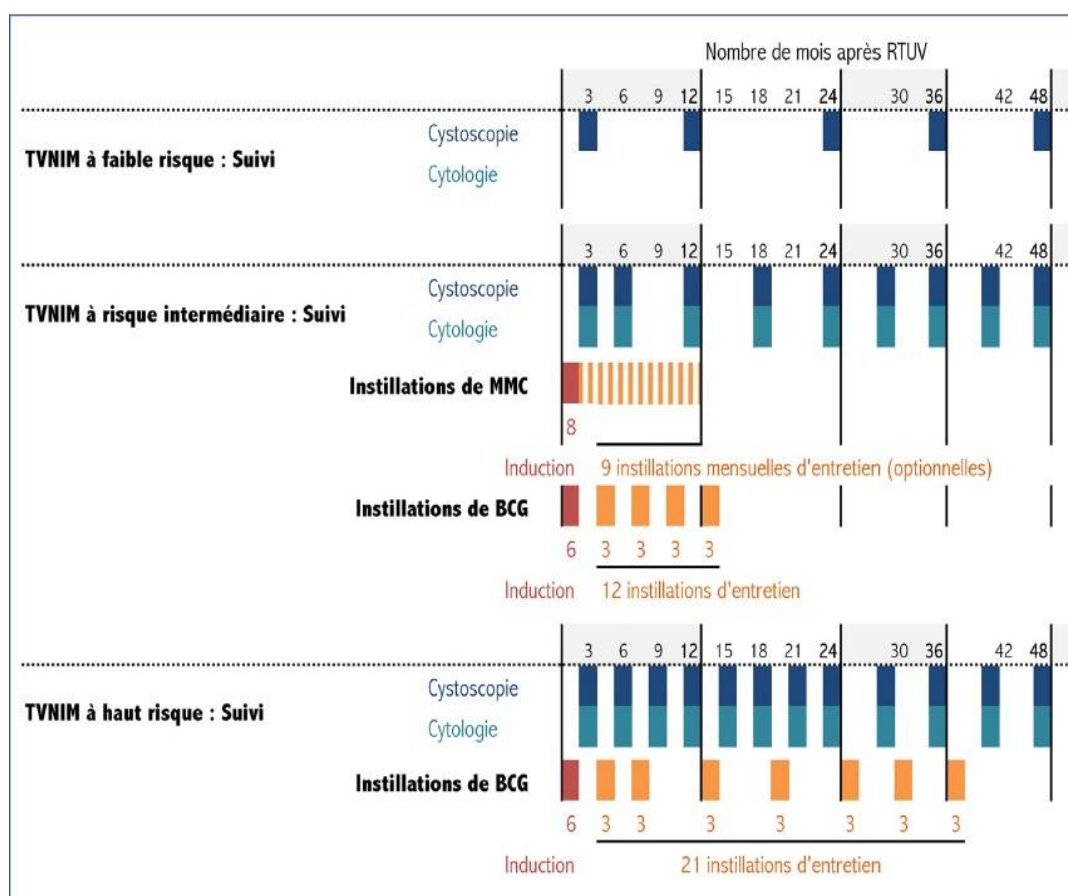


Figure 20 : Calendrier de surveillance et des instillations endovésicales selon les groupes de risque des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle[6]



III. Matériels et Méthodes

1. Le type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, réalisée en se basant sur l'analyse des dossiers médicaux de 300 patients suivis pour tumeurs de vessie non infiltrant le muscle au sein du service d'urologie A au centre hospitalier Ibn Sina à Rabat sur une période de 8 ans allant de Janvier 2010 à Décembre 2017.

2. Objectif de l'étude

Déterminer les principaux facteurs prédictifs de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle dans notre série et leur comparaison avec les données de la littérature.

3. Sélection des patients

3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients ayant présenté des tumeurs de vessie urothéliales pTa ou pT1 lors de la RTUV de primodiagnostic et ayant bénéficié ou non d'un traitement adjuvant à la résection par BCG thérapie.

3.2. Critères d'exclusion

Ont été exclu de cette étude :

- Les dossiers médicaux incomplets.
- Les patients ayant présenté une récurrence de TVNIM avant la période de l'étude.
- Les patients ayant des tumeurs incontrôlables à la résection transurétrale de la vessie.
- Les patient présentant des tumeurs de vessie non urothéliales.
- Les patients atteints d'un carcinome in situ isolé, parce que ce dernier est considéré comme une entité à part répondant à des facteurs pronostiques spécifiques.
- Les patients séropositifs au VIH.
- Les patients suivis pour hémopathie maligne.
- Les patients anémiques ayant un taux d'hémoglobine < 10g/dl.

Ces 3 derniers critères d'exclusion ont été retenus dans l'élaboration de cette étude avec comme objectif l'analyse de l'impact du rapport neutrophile sur lymphocyte sur le pronostic des TVNIM.

4. Critère de jugement

Le principal critère de jugement dans cette étude est la survenue d'une récidive ou de la progression pendant le suivi.

5. Déroulement de l'étude

Cette étude comporte une partie descriptive évaluant les données des patients qui ont été recueillies en s'aidant d'une fiche d'exploitation à partir des dossiers médicaux, et une partie analytique qui consiste en l'analyse des données recueillis en utilisant le logiciel SPSS®13.0.

Cette étude comporte trois phases successives :

5.1. La phase diagnostique

Elle a pour but de confirmer le diagnostic de tumeur de vessie non infiltrant le muscle, de planifier le bilan d'extension de la tumeur et d'opérabilité du malade.

Tous nos patients ont bénéficié d'une enquête clinique.

5.1.1. Anamnèse

L'anamnèse a recherché les données épidémiologiques concernant l'âge, le sexe, les facteurs de risque en particulier le tabagisme passif et actif, sa quantification et la durée éventuelle du sevrage. La profession en particulier la recherche d'une exposition aux carcinogènes industriels, l'antécédent de bilharziose urinaire, de radiothérapie pelvienne, la notion d'irritation vésicale chronique en particulier un antécédent de lithiase vésicale ou de sondage urinaire à demeure.

L'anamnèse a également recherché les antécédents pathologiques médicaux en particulier le diabète et l'HTA, et les antécédents chirurgicaux en particulier l'antécédent de tumeurs des voies excrétrices supérieurs ou la notion d'une intervention chirurgicale antérieure.

Les circonstances de découverte de la tumeur ont été étudiées en recherchant les signes fonctionnels évoquant le diagnostic en particulier l'hématurie et les signes d'irritation vésicale et en précisant leurs caractères sémiologiques, le délai diagnostic a également été recherché.

5.1.2. Examen clinique

L'examen clinique a été réalisé chez tous nos patients comprenant un examen général avec prise de la température, du pouls, de la fréquence respiratoire, de la tension artérielle, l'évaluation de la coloration des conjonctives, et un examen somatique comprenant un examen urologique avec réalisation des touchers pelviens, un examen abdominal avec examen des orifices herniaires et des fosses lombaire, un examen des aires ganglionnaire et des autres appareils cardiorespiratoires et neurologiques .

5.1.3. Examens paracliniques

5.1.3.1. Examens biologiques

Un bilan biologique a été réalisé chez tous les patients dans le cadre du bilan préopératoire, comprenant un hémogramme, un ionogramme sanguin avec dosage de l'urée et la créatinine, un bilan d'hémostase incluant le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) et l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

Le rapport neutrophile sur lymphocyte a été calculé à partir des données de l'hémogramme dans le but d'étudier sa valeur pronostique.

L'ECBU a été réalisé avant la RTUV afin de dépister une éventuelle bactériurie asymptomatique qui a été traitée par antibiothérapie en fonction des données de l'antibiogramme.

5.1.3.2. Examens d'imagerie

L'échographie de l'appareil urinaire a été réalisée chez tous les patients afin de rechercher la présence de tumeurs de vessie et d'en préciser leur siège, leur taille et leur nombre et de rechercher un retentissement sur le haut appareil urinaire.

L'uroTDM a été indiquée chez certains patients en se basant sur les recommandations de l'AFU. Elle permet de préciser la taille, le siège, le nombre de tumeurs, de rechercher une éventuelle infiltration de la graisse périvésicale ou des organes de voisinage, de détecter une tumeur des VES associée, et de rechercher un retentissement sur les voies urinaires supérieures.

5.1.3.3. La cystoscopie

La cystoscopie a été réalisée chez de nombreux patients, l'existence d'une hématurie avec une image tissulaire à l'échographie vésicale conduisent le patient directement à la RTUV.

Elle permet le diagnostic de tumeur de vessie et apporte des renseignements comme la taille, le siège, le nombre de tumeurs, l'aspect macroscopique de la tumeur et sa base d'implantation.

5.2. La phase thérapeutique

Tous nos patients ont bénéficié d'une résection transurétrale de la vessie complète et profonde.

Les copeaux de résection ont bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a permis de préciser le type histologique de la tumeur, le stade tumoral a été déterminé en utilisant la classification TNM 2017, le grade tumoral a été déterminé selon la classification de l'OMS 2004. La présence d'un CIS associé, d'une invasion lymphovasculaire, du muscle vésical dans les copeaux a été recherchée.

La résection de second look a été chez tous les patients dans le but d'éliminer une éventuelle tumeur résiduelle et d'avoir une stadification plus précise de la tumeur.

Les scores de risque de récurrence et de progression de l'EORTC ont été calculés chez nos patients.

La RTUV a été proposée comme seul traitement pour les patients à faible risque. La BCG thérapie a été proposée pour les tumeurs à risque intermédiaire ou élevé, elle a été administrée selon les recommandations de l'AFU.

La chimiothérapie intravésicale n'a pas été administrée chez nos patients en raison de son indisponibilité.

La cystectomie radicale avec curage ganglionnaire et dérivation urinaire a été proposée pour les tumeurs à très haut risque, en cas de progression vers une tumeur infiltrant le muscle ou en cas d'échec à la BCG thérapie en se basant sur sa définition proposée par l'EAU.

5.3. Phase de surveillance et de suivi

Les éléments de surveillance sont :

- Clinique : interrogatoire
- Biologiques : ECBU, bandelette urinaire, NFS, fonction rénale à la demande.
- Échographie : optionnelle
- Cystoscopie ou fibroscopie souple
- Cytologie : absente

Le rythme de surveillance dépend du niveau de risque :

Tumeur de faible risque : une consultation à 3 mois puis à 12 mois puis une consultation annuelle pendant 5 ans.

Tumeur de risque intermédiaire : une consultation à 3 mois et à 6 mois puis une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans puis une consultation annuelle pendant 10 ans.

Tumeur de haut risque : une consultation à 3 mois et à 6 mois puis une consultation tous les 3 mois pendant 2 ans puis une consultation tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis une consultation annuelle à vie.

Lorsqu'une rechute tumorale intravésicale fut détectée, sa résection était réalisée avec examen anatomopathologique des copeaux de résection permettant de définir une récurrence ou une progression tumorale.

Les tumeurs survenant pendant le suivi ont été traitées selon les recommandations de l'AFU sauf que l'IPOP n'a pas été réalisée pour son indisponibilité et que les instillations endovésicales de chimiothérapie ont été remplacées par une BCG thérapie pour indisponibilité de l'Amétycine® à signaler que même le BCG est parfois en rupture de stock. Devant une récurrence tumorale, nous avons réalisé soit une RTUV seule, soit une RTUV avec un traitement adjuvant par instillations endovésicales de BCG, soit une cystectomie.

Devant une progression, nous distinguons deux situations :

La première étant une aggravation du stade ou du grade en absence d'infiltration du muscle vésical pour qui un traitement conservateur par RTUV suivie d'une BCG thérapie peut être encore tenté.

La seconde étant une progression vers une tumeur infiltrant le muscle nécessitant une cystectomie.

6. Les paramètres étudiés

Nous allons les distinguer en 2 groupes :

Un groupe de paramètres généraux incluant :

- 1) Les données épidémiologiques comprenant l'âge, le sexe et les facteurs de risque.
- 2) Les données cliniques comprenant les symptômes, le délai diagnostic et les signes physiques.
- 3) Les données des examens paracliniques qui comprennent :
 - l'imagerie : échographie et scanner
 - La biologie : la fonction rénale, le TP, le TCA, l'ECBU, sauf la NFS.

Un groupe de paramètres spécifiques utiles à notre étude pour déterminer les facteurs pronostics, ils comprennent :

- 1) les données de la NFS avec le calcul du rapport neutrophile sur lymphocyte.
- 2) Les données cystoscopiques notamment le nombre de tumeurs, leur taille, leur base d'implantation et leur localisation.
- 3) Les données thérapeutiques :
 - RTUV de primodiagnostic.
 - RTUV de second look
 - Traitement par BCG
 - Echec à la BCG thérapie.
 - Cystectomie radicale.
- 4) Les données anatomopathologiques :
 - Type histologique.
 - Stade tumoral.
 - Grade tumoral.
 - CIS associé.
 - Invasion lymphovasculaire.
 - Présence ou non du muscle vésical dans le copeau de résection.

5) Les données du suivi :

- Durée de suivi
- Délai de survenue de la récurrence et de la progression
- Données anatomopathologiques de la récurrence et de la progression ainsi que le traitement qui leur sont proposés.

6) Les données pronostiques avec le calcul des scores de risque de l'EORTC et la classification des patients selon leur niveau de risque.

7. Analyse des données

Les données de la partie descriptive ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS®13.0.

La période de survie sans récurrence ou sans progression est définie comme le temps entre la RTUV de primodiagnostic et le développement d'une récurrence intravésicale ou de la progression vers une tumeur infiltrant le muscle.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie sans récurrence et sans progression par rapport aux différentes variables étudiées pendant la phase descriptive. Les différences statistiques ont été calculées à l'aide du test du log-rank avec $P < 0,05$ considéré comme indiquant une signification.

Les facteurs pronostiques associés significativement et indépendamment à la récurrence et à la progression ont été évalués en utilisant le modèle à risques proportionnels de Cox à l'aide d'une analyse univariée puis multivariée.

La réalisation d'une courbe de ROC afin de déterminer la valeur seuil du rapport neutrophile sur lymphocyte qui pourrait prédire le risque de récurrence et de progression tumorale.

8. Fiche d'exploitation

Identité :

Nom et prénom :

Sexe : M ☐ F ☐

Age :

Facteurs de risque :

Tabagisme actif : non ☐

oui ☐ Nombre de PA :

Sevrage : non ☐

oui ☐ depuis quand :

Tabagisme passif : oui ☐ non ☐

Exposition professionnelle aux carcinogènes industriels : non ☐ oui ☐ produit :

Bilharziose : oui ☐ non ☐

Irradiation vésicale : oui ☐ non ☐

Irritation vésicale chronique : oui ☐ non ☐

Clinique

Antécédents :

Médicaux : Diabète ☐ HTA ☐ Autre :

Chirurgicaux : Tumeur des voies excrétrices supérieures ☐

Chirurgie antérieure : non ☐ oui ☐ laquelle :

Délai diagnostic :

Circonstances de découverte :

Hématurie macroscopique : oui ☐ non ☐

Fréquence : Permanente ☐ intermittente ☐

Présence de caillots : oui ☐ non ☐

Signes d'irritation vésicale : oui ☐ non ☐

Pollakiurie : oui ☐ non ☐

Brûlures mictionnelles : oui ☐ non ☐

Urgenturie : oui ☐ non ☐

Découverte fortuite : oui ☐ non ☐

Examen clinique :

Etat général :

T° : TA : FC : FR :

Etat des conjonctives : normale ☐ décolorés ☐ légèrement décolorés ☐

Examen abdominal :

Abdomen souple : oui ☐ non ☐

Masse abdominale : non ☐

oui ☐ masse pelvienne : oui ☐ non ☐

HMG : oui ☐ non ☐

Orifices herniaires : libres ☐ hernie ☐

Fosses lombaires :

Contact lombaire : oui ☐ non ☐

Douleur provoquée : oui ☐ non ☐

Examen urologique : normale ☐ anormale ☐

Touchers pelviens :

prostate : taille : consistance :

infiltration : oui ☐ non ☐

Base vésicale : souple ☐ infiltrée ☐

Blindage pelvien : oui ☐ non ☐

Biologie :

NFS :

Taux d'hémoglobine :

Rapport neutrophile sur lymphocyte :

< 2,5 ☐ >2,5 ☐

Hémostase :

TP : TCA :

Fonction rénale :

Urée : créatinine :

Bandelette urinaire :

Nitrites :

Leucocyte :

Sang :

ECBU :

Hématurie :

Leucocyturie :

Bactériurie :

Germe :

Imagerie :

Echographie :

Tumeur de vessie:

Epaississement pariétal : oui ☐ non ☐

Masse intraluminale : oui ☐ non ☐

Siège : taille : nombre :

Hydronéphrose : non ☐

oui ☐ unilatérale ☐ bilatérale ☐

Cystoscopie :

Nombre de tumeurs : unique ☐ multiple ☐

Taille de la tumeur : < 3cm ☐ >3 cm ☐

Siège de la tumeur : paroi latérale droite ☐ paroi latérale gauche ☐ paroi antérieure ☐

paroi postérieure ☐ base ☐

Aspect macroscopique : papillaire ☐ nodulaire ☐ végétant ☐ ulcéré ☐

Base d'implantation : sessile ☐ pédiculée ☐

Cartographie des lésions :

Schéma : oui ☐ non ☐

uroTDM :

Tumeur de vessie : siège taille nombre

Graisse perivésicale : infiltrée : oui ☐ non ☐

Organes de voisinage : infiltrés : oui ☐ non ☐

Tumeur des VES associée : oui ☐ non ☐

Urétéro-hydronéphrose : non ☐

oui ☐ unilatérale ☐ bilatérale ☐

RTUV :

RTUV de primodiagnostic : complète : oui ☐ non ☐

RTUV de second look : non ☐

oui ☐ complète ☐ incomplète ☐

Cartographie des lésions :

Schéma définitif des sites lésionnels réséqués : oui ☐ non ☐

Anatomie-pathologique :

Type histologique : tumeur non urothéliale ☐

tumeur urothéliale ☐

variante histologique du CU : non ☐ oui ☐ laquelle :

Stade : Ta ☐ T1 ☐

Grade : bas grade ☐ haut grade ☐

CIS associé : oui ☐ non ☐

Invasion lymphovasculaire associée : oui ☐ non ☐

Muscle vésical : vu ☐ non vu ☐

Classification du risque de récurrence et de progression selon l'EORTC :

Risque de récurrence :

Faible (score 0) ☐ intermédiaire (score entre 1 et 4) ☐ haut risque (score entre 5 et 9) ☐ très haut risque (score entre 10 et 17) ☐

Risque de progression :

Faible (score= 0) ☐ intermédiaire (score entre 2 et 6) ☐ haut risque (score entre 7 et 13) ☐ très haut risque (score entre 14 et 23) ☐

Traitement

RTUV seule : oui ☐ non ☐

RTUV + BCG thérapie : non ☐

oui ☐ traitement d'entretien : oui ☐ non ☐

Effets secondaires : non ☐

oui ☐ Hématurie ☐ signes d'irritation vésicale ☐ fièvre ☐ syndrome grippal ☐ autre :

Echec de BCG thérapie : oui ☐ non ☐

Cystectomie radicale : non ☐

oui ☐ indication

dérivation urinaire :

Suivi :

Durée du suivi :

Récidive : non ☐

oui ☐

Délai de survenue de la première récurrence :

Stade de la récurrence : Ta ☐ T1 ☐ T2 ☐

Grade de la récurrence : bas grade ☐ haut grade ☐

Muscle vésical : vu ☐ non vu ☐

Traitement de la récurrence : RTUV ☐ RTUV+ BCG avec entretien de 1 an ☐

RTUV+ BCG avec entretien de 3 ans ☐ Cystectomie ☐

Progression vers une tumeur infiltrant le muscle : non ☐

oui ☐ délai de survenue de la progression :



IV. Résultats

A. Etude descriptive

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition selon le sexe

Parmi les 300 patients étudiés, on a retrouvé 244 hommes soit 81,3% des cas et 56 femmes soit 18,7% des cas avec un sexe ratio de 4,35.

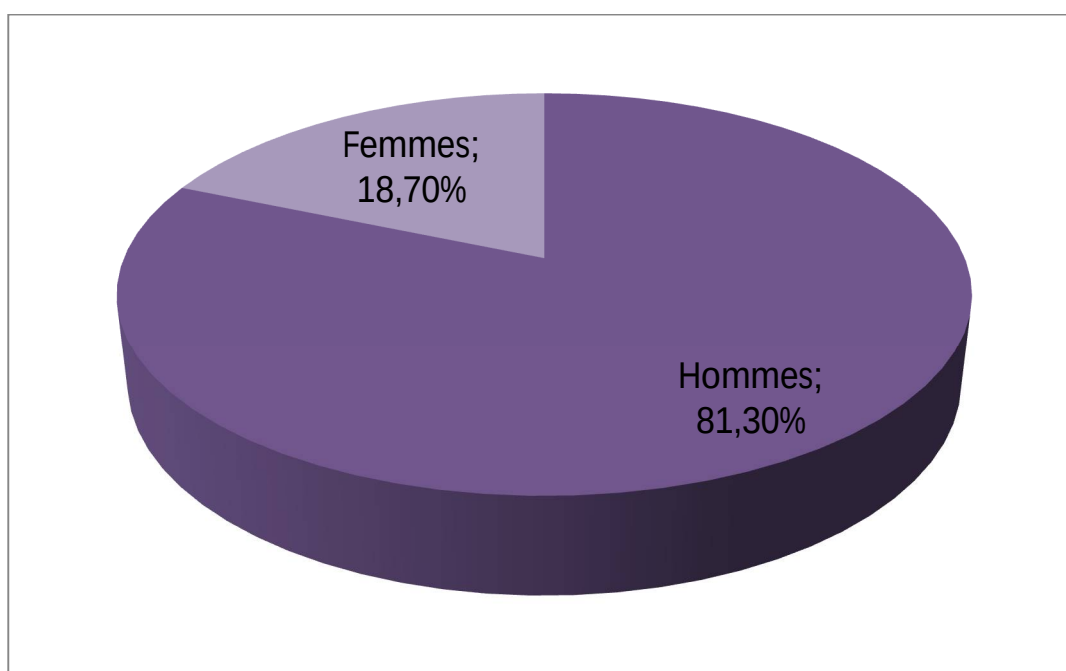


Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe

1.2. Répartition selon l'âge

1.2.1. Age moyen

L'âge moyen au diagnostic est de 58,95 ans $\pm$ 9,87 avec un minimum de 39 ans et un maximum de 88 ans.

Tableau 20 : Répartition des patients selon l'âge

	Minimum	Maximum	Moyen	Ecart type
Age (ans)	39	88	58,95	9,87

1.2.2. Répartition des patients par tranches d'âge :

1 patient était âgé entre 30 et 39 ans soit un taux de 0,33%

56 patients étaient âgés entre 40 et 49 ans soit un taux de 18,66%

95 patients étaient âgés entre 50 et 59 ans soit un taux de 31,67%

105 patients étaient âgés entre 60 et 69 ans soit un taux de 35%

38 patients étaient âgés entre 70 et 79 ans soit un taux de 12,67%

5 patients étaient âgés entre 80 et 89 ans soit un taux de 1,67%

Les patients sexagénaires étaient les plus représentés dans notre série.

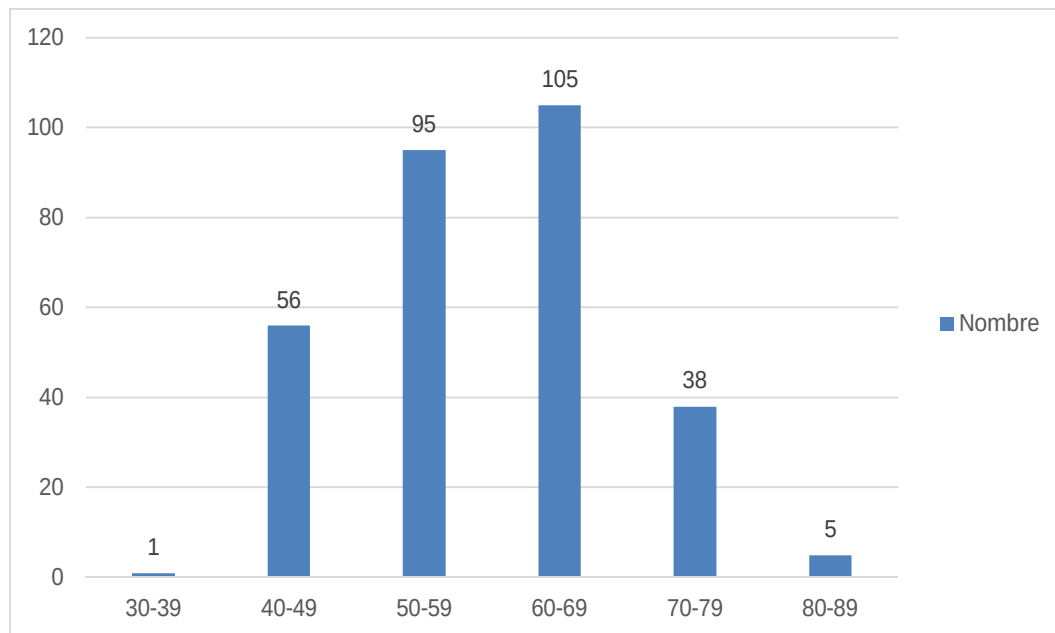


Figure 22 : Répartition des patients par tranches d'âge

1.3. Le tabagisme

L'antécédent de tabagisme sevré ou non au moment du diagnostic a été retrouvé chez 245 patients soit 81,7% des cas, parmi lesquels il y'avait 235 hommes et 10 femmes.

Parmi les 245 patients tabagiques, 138 patients ont été sevré du tabac soit un taux de 46% avec un délai de sevrage compris entre 1 an et 20 ans.

107 patients de notre série continuaient de fumer au moment du diagnostic soit un taux de 35,7%.

En moyenne, les patients tabagiques de notre série ont fumé 27 paquets-années.

L'antécédent tabagique n'a pas été retrouvé chez 55 patients soit 18,3% des cas.

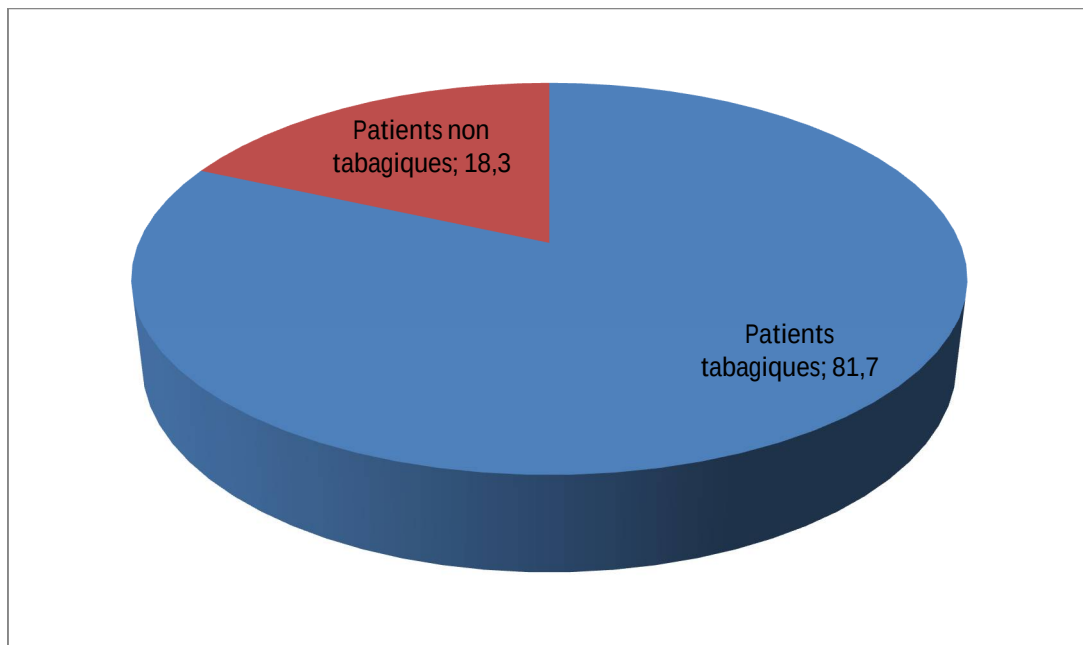


Figure 23 : Répartition des patients en fonction du statut tabagique

2. Données cliniques

2.1. Symptômes

275 patients ont présenté une hématurie macroscopique inaugurale soit un taux de 91,6%.
Les signes d'irritation vésicale ont été retrouvés chez 200 patients soit un taux de 67%.

2.2. Examen clinique

L'examen clinique urologique était normal chez presque tous nos patients.

3. Données paracliniques

3.1. Données biologiques

Le rapport neutrophile sur lymphocyte (NLR) a été calculé à partir de l'hémogramme des patients avant la RTUV, la valeur 2,5 a été définie comme seuil pour le NLR.

Le NLR était supérieur à 2,5 chez 125 patients soit un taux de 41,7%, ce rapport était inférieur à 2,5 chez 175 patients soit un taux de 58,3%.

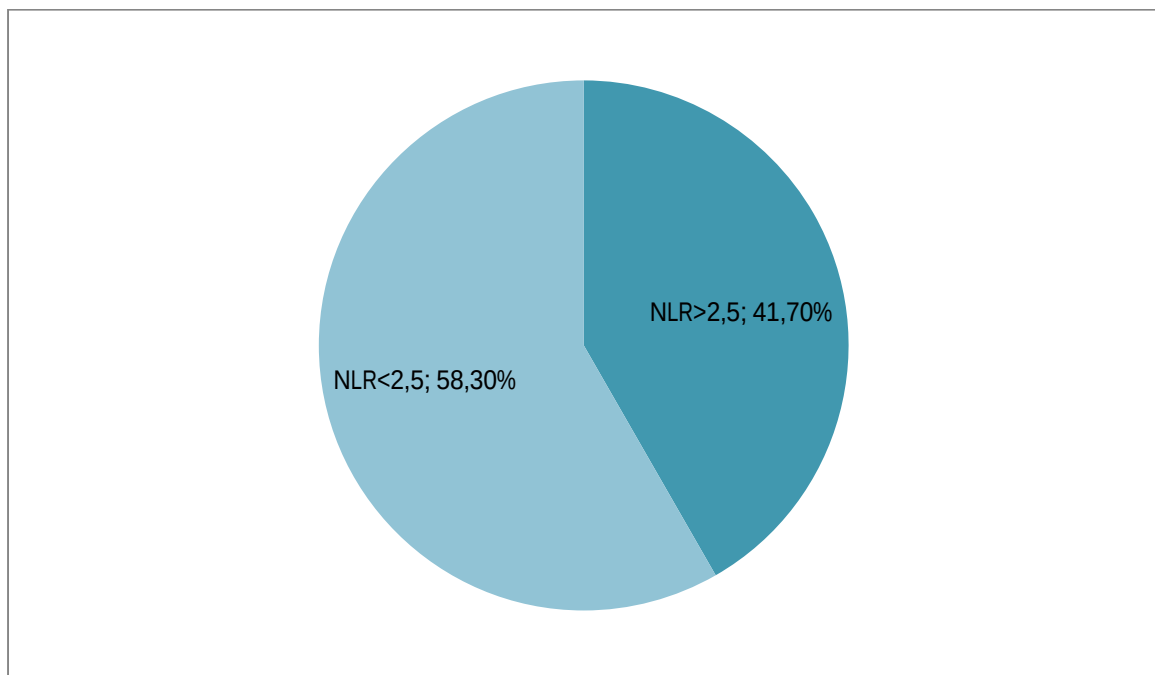


Figure 24 : Répartition des patients selon le NLR

3.2. Uroscanner

Tumeur des voies excrétrices supérieures associée

La présence d'une tumeur des voies excrétrices supérieures associée à la tumeur de vessie découverte pendant le diagnostic initial ou pendant le suivi a été recherchée chez 292 patients par l'uroscanner. Une tumeur des voies excrétrices supérieures associée a été détectée chez 24 patients, soit un taux de 8%. Aucune tumeur des voies excrétrices supérieures n'a été détectée chez 268 patients soit un taux de 89,33%.

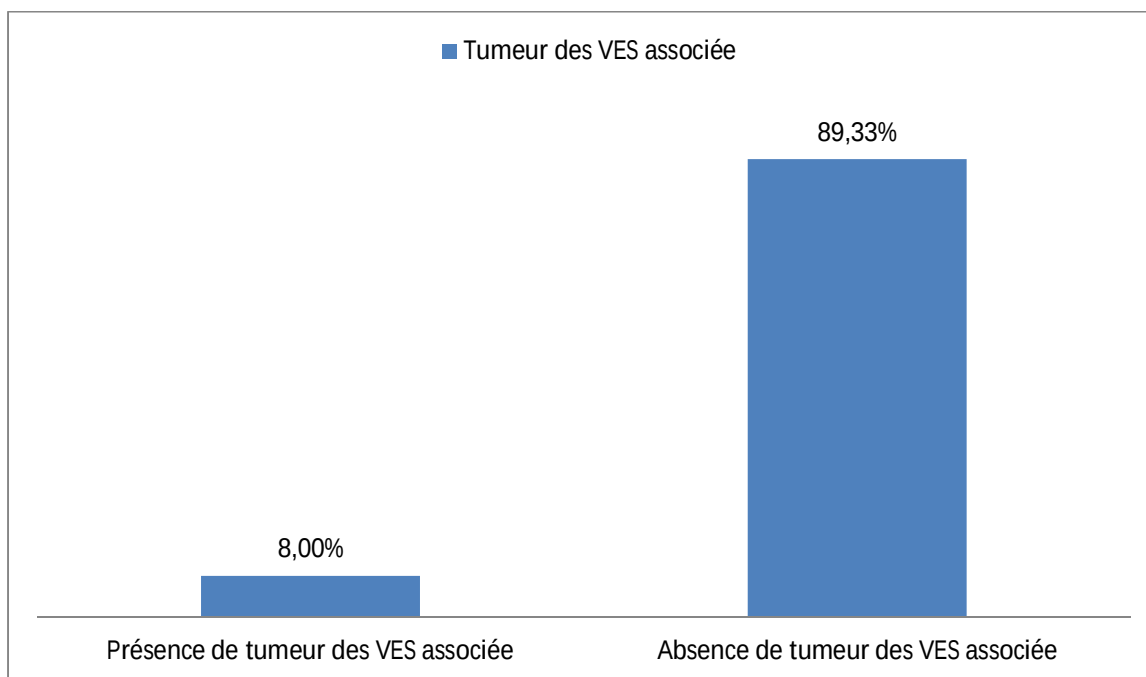


Figure 25 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'une tumeur des VES associée

3.3. Données cystoscopiques

Nous avons retenus pour ces données cystoscopiques les résultats de la cystoscopie au cours de la RTUV sachant que très peu de patients en pratique bénéficient d'une cystoscopie souple ou rigide avant la RTUV et que dans la plupart du temps, la survenue d'une hématurie associée à une image tissulaire intravésicale à l'échographie conduisent le patient directement à l'hospitalisation et à la RTUV.

3.3.1. Nombre de tumeurs

Une tumeur unique a été retrouvée chez 138 patients soit un taux de 46%, des lésions multifocales ont été retrouvées chez 154 patients soit un taux de 51,3%, une papillomatose diffuse a été retrouvée chez 8 patients soit un taux de 2,7%.

Parmi les 138 tumeurs uniques, 39 tumeurs étaient localisées au niveau du dôme vésical, 10 tumeurs avaient une localisation trigonale et 89 tumeurs étaient situées au niveau des faces latérales de la vessie.

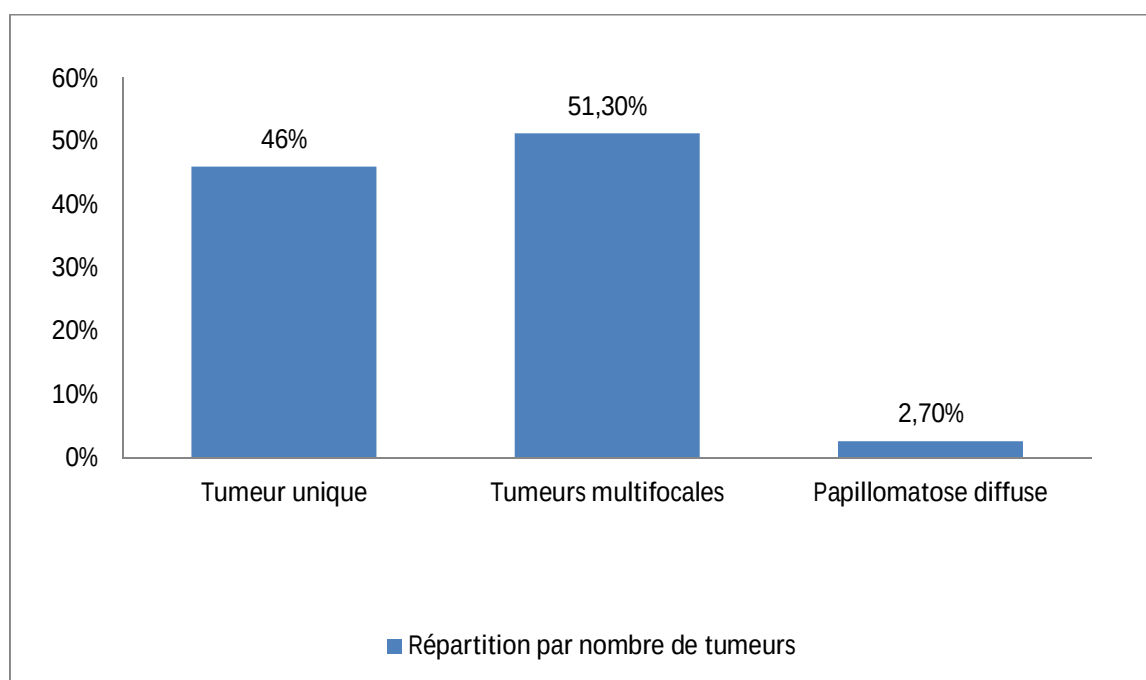


Figure 26 : Répartition des patients selon le nombre de tumeurs

3.3.2. Taille des tumeurs

La taille tumorale inférieure à 3cm a été retrouvée chez 155 patients soit un taux de 51,7%. La taille tumorale supérieure ou égale à 3cm a été retrouvée chez 145 patients soit un taux de 48,3%.

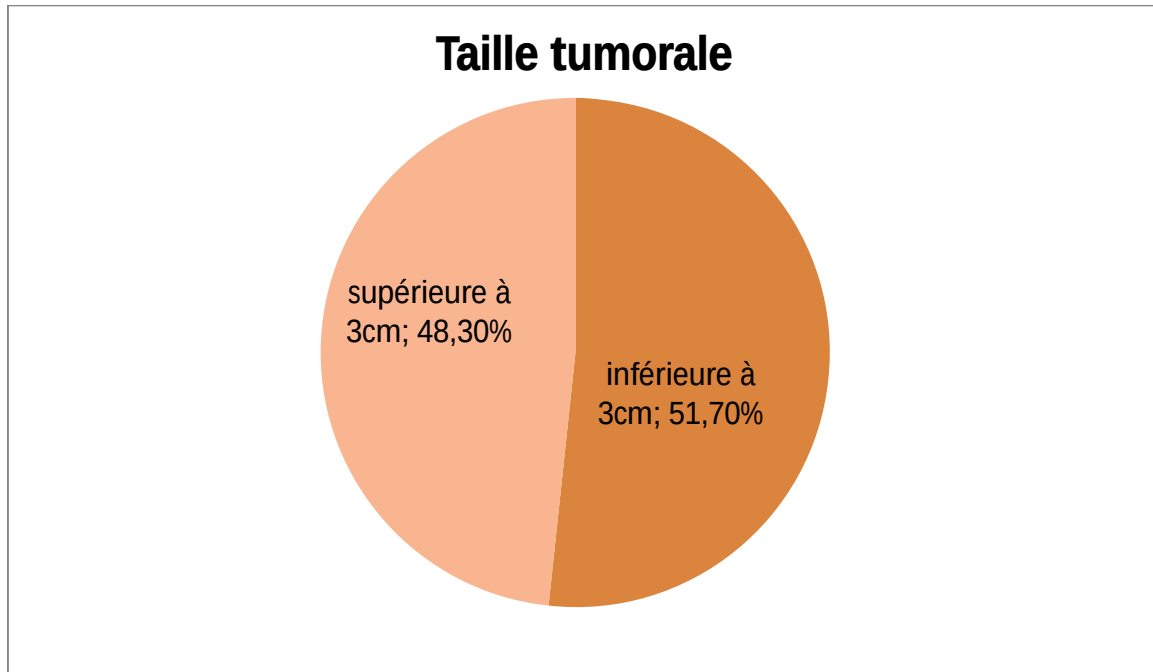


Figure 27 : Répartition des patients selon la taille tumorale

4. Données anatomo-pathologiques

Le seul type histologique représenté dans cette étude est le carcinome urothéliale.

4.1. Le stade tumoral

La classification TNM 2017 a été utilisée pour déterminer le stade tumoral. 174 patients avaient présenté une tumeur de stade pTa soit un taux de 58%, le stade pT1 a été retrouvé chez 126 patients soit un taux de 42%.

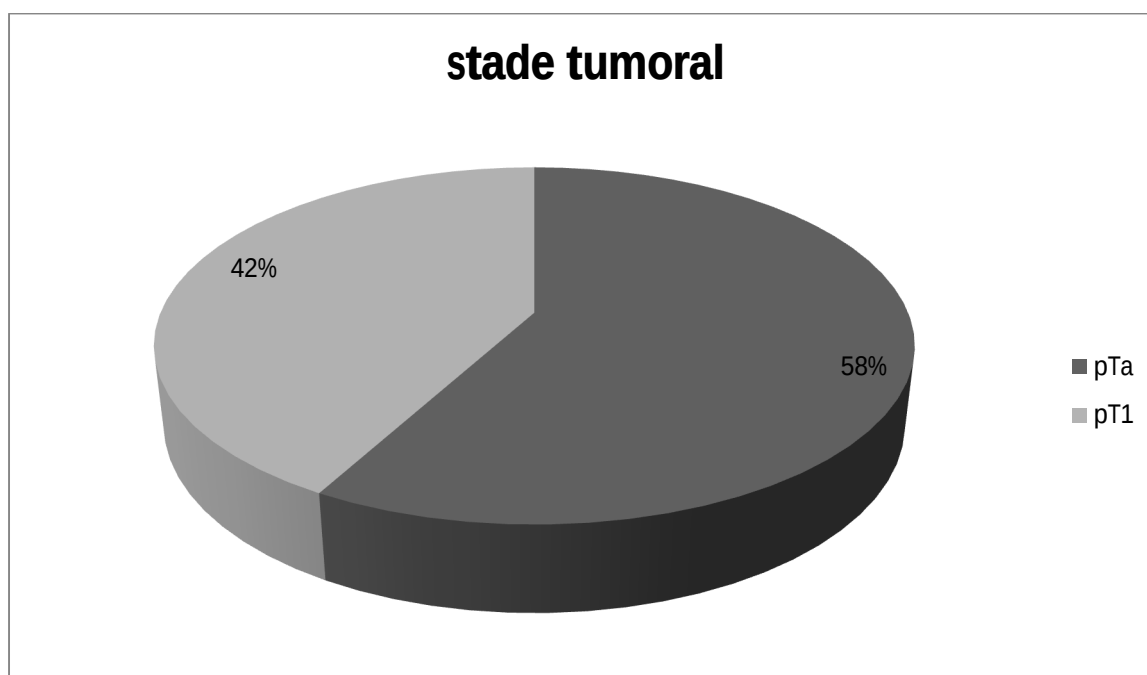


Figure 28 : Répartition des patients selon le stade tumoral

4.2. Le grade tumoral

La classification de l'OMS de 2004 a été utilisée pour définir le grade tumoral. 176 patients avaient présenté des tumeurs de bas grade soit un taux de 58,7% qui se répartissent en 106 tumeurs de stade Ta et de bas grade soit un taux de 35,3% et 70 tumeurs de stade T1 et de bas grade soit un taux de 23,4%. Les 124 patients restant avaient présenté des tumeurs de haut grade soit un taux de 41,3% parmi lesquels il existait 68 tumeurs de stade Ta et de haut grade soit un taux de 22,7% et 56 tumeurs de stade T1 et de haut grade soit un taux de 18,6%.

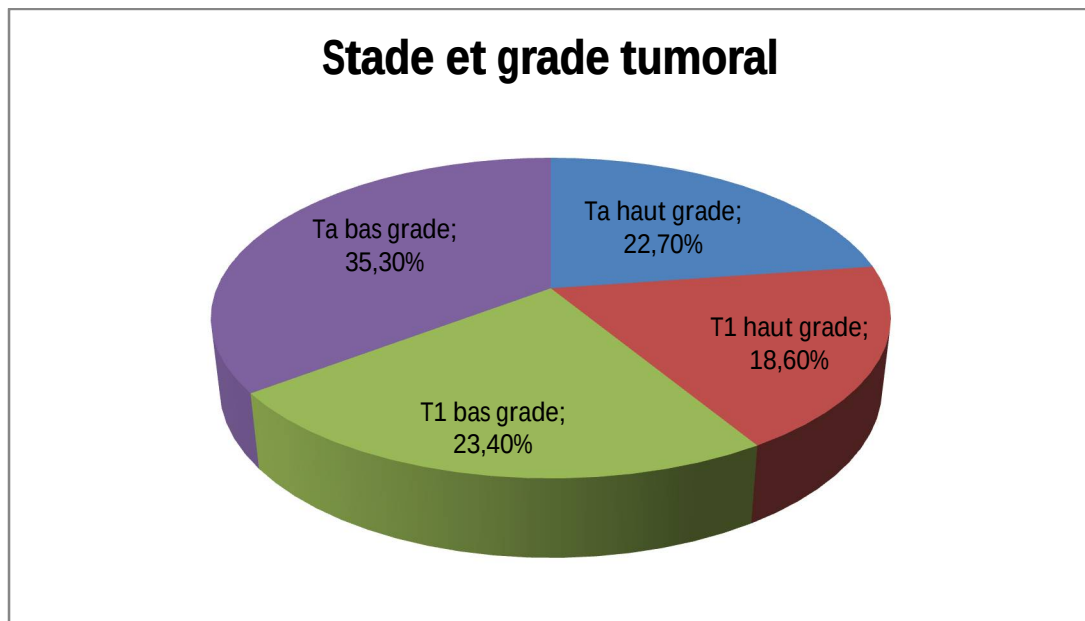


Figure 29 : Répartition des patients selon le stade et le grade tumoral

4.3. Le CIS associé

Le CIS était associé à une tumeur de stade pTa ou pT1 chez 44 patients soit dans 14,7% des cas, les 256 patients restant qui représentaient 85,3% n'avaient pas présenté de CIS associé à leur tumeur vésicale.

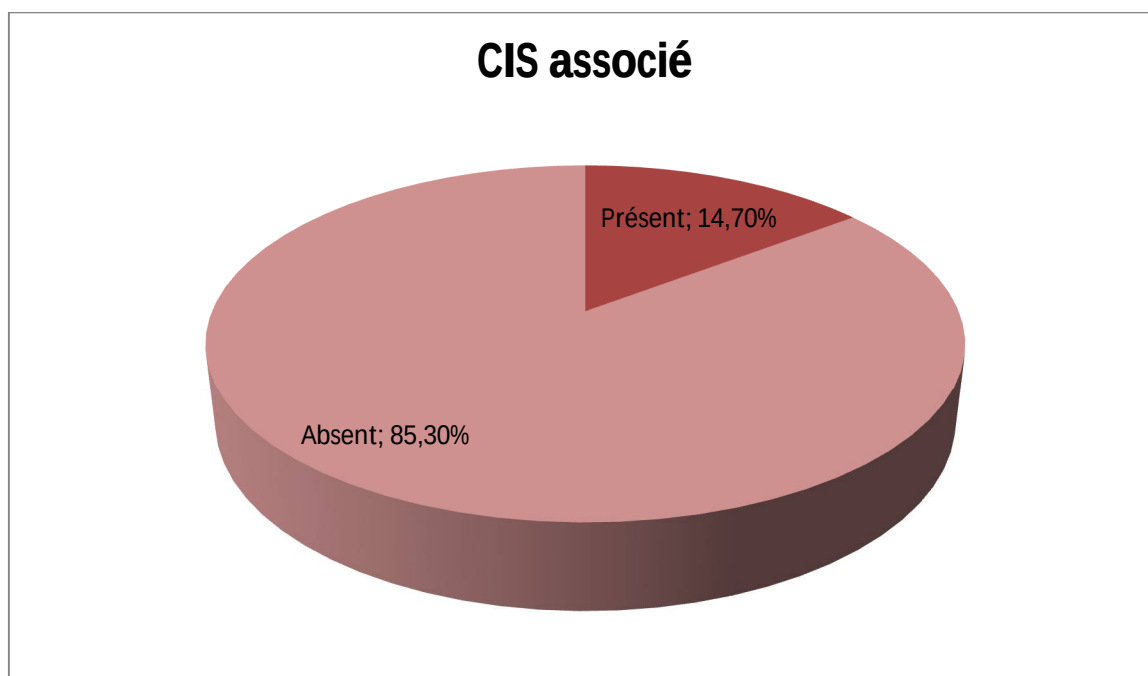


Figure 30 : Répartition des patients selon l'existence ou non d'un CIS associé

4.4. L'invasion lymphovasculaire

L'invasion lymphovasculaire a été précisée dans les comptes rendus anatomopathologiques des copeaux de résection chez 293 patients. 4 patients avaient présenté une invasion lymphovasculaire soit un taux de 1,33%, tandis que les 289 patients restant n'avaient pas présenté d'invasion lymphovasculaire lors de l'examen anatomopathologique des copeaux de résection soit un taux de 96,33%.

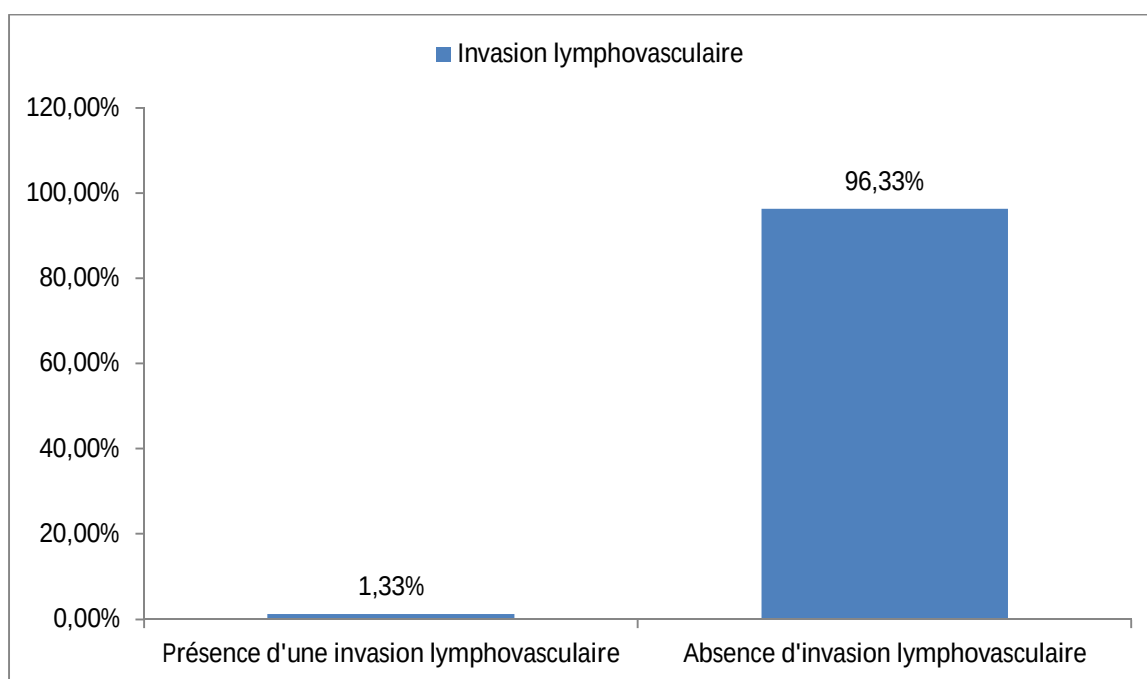


Figure 31 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'une invasion lymphovasculaire à l'examen anatomopathologique des copeaux de résection

5. Données pronostiques

Selon leur probabilité de récurrence et de progression, les patients de notre série ont été classés en groupes de risque en se basant sur les tableaux de risque l'EORTC.

5.1. Le risque de récurrence

- 44 patients (14,7%) avaient un score de récurrence de l'EORTC nul. Ces patients avaient un faible risque de récurrence.
- 74 patients (24,7%) avaient un score de récurrence de l'EORTC compris entre 1 et 4. Nous avons considéré que ces patients avaient un risque intermédiaire de récurrence.
- 135 patients (45%) avaient un score de récurrence de l'EORTC compris entre 5 et 9. Nous avons considéré que ces patients avaient un haut risque de récurrence.
- 40 patients (13,3%) avaient un score de récurrence de l'EORTC compris entre 10 et 17. Nous avons considéré que ces patients avaient un très haut risque de récurrence.

5.2. Le risque de progression

- 76 patients (25,3%) avaient un score de progression de l'EORTC nul. Ces patients avaient un faible risque de progression.
- 90 patients (30%) avaient un score de progression de l'EORTC compris entre 2 et 6. Ces patients avaient un risque intermédiaire de progression.
- 104 patients (34,7%) avaient un score de progression de l'EORTC compris entre 7 et 13. Nous avons considéré que ces patients avaient un haut risque de progression.
- 28 patients (9,3%) avaient un score de progression de l'EORTC compris entre 14 et 23. Nous avons considéré que ces patients avaient un très haut risque de progression.

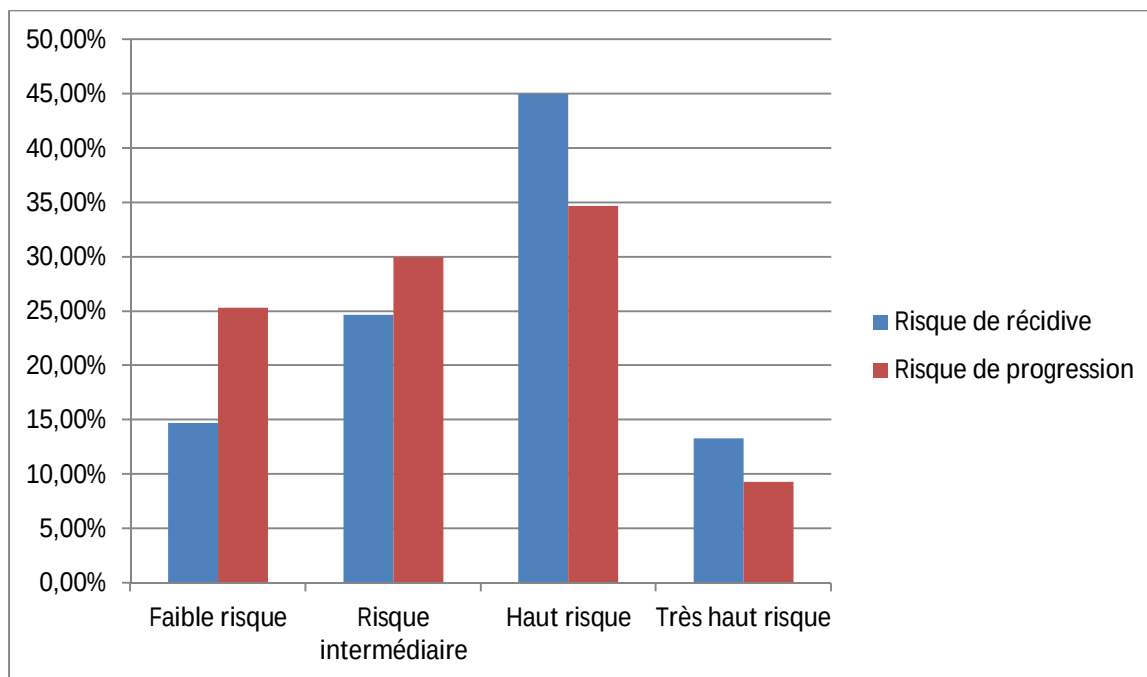


Figure 32 : Répartition des patients selon leurs niveaux de risque de récidence et de progression

6. Données thérapeutiques

Au début de l'étude, 9 patients avaient bénéficié d'une cystectomie d'emblée pour tumeur incontrôlable par voie endoscopique soit un taux de 3%. 241 patients avaient bénéficié d'un traitement adjuvant à la RTUV par BCG thérapie soit un taux de 80,33%, parmi lesquels 34 patients avaient présenté un échec ou des effets secondaires à la BCG thérapie soit un taux de 14,1%. 50 patients avaient été traités par RTUV seule soit un taux de 16,67%.

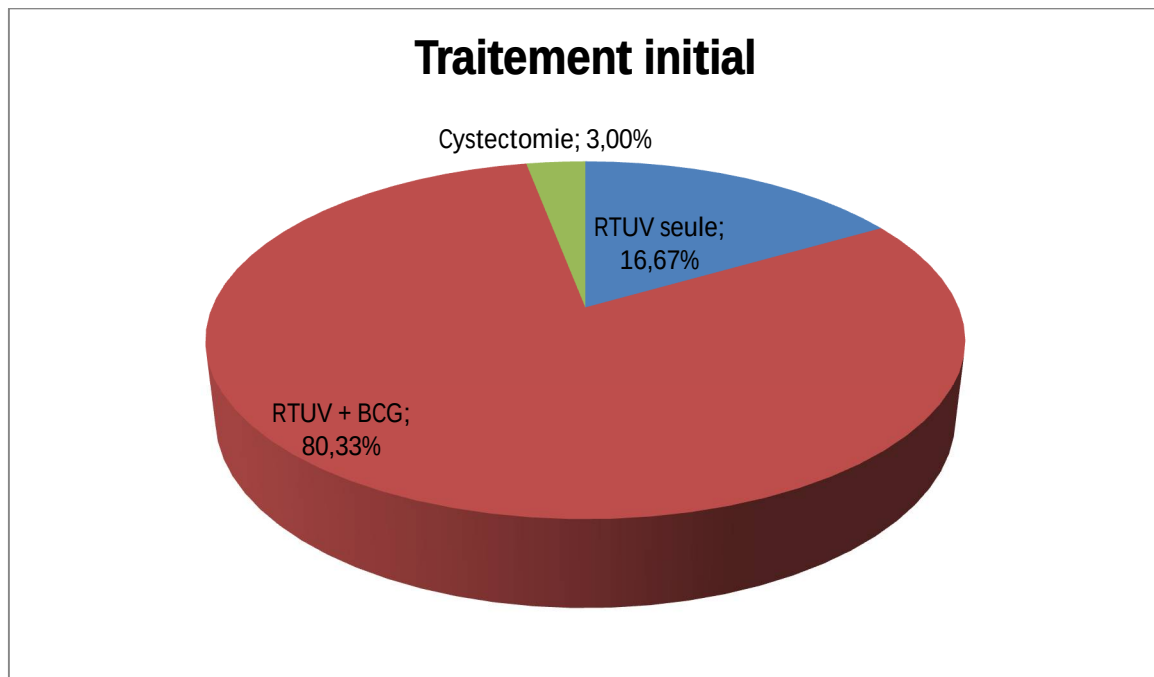


Figure 33 : Répartition des patients selon le traitement initial

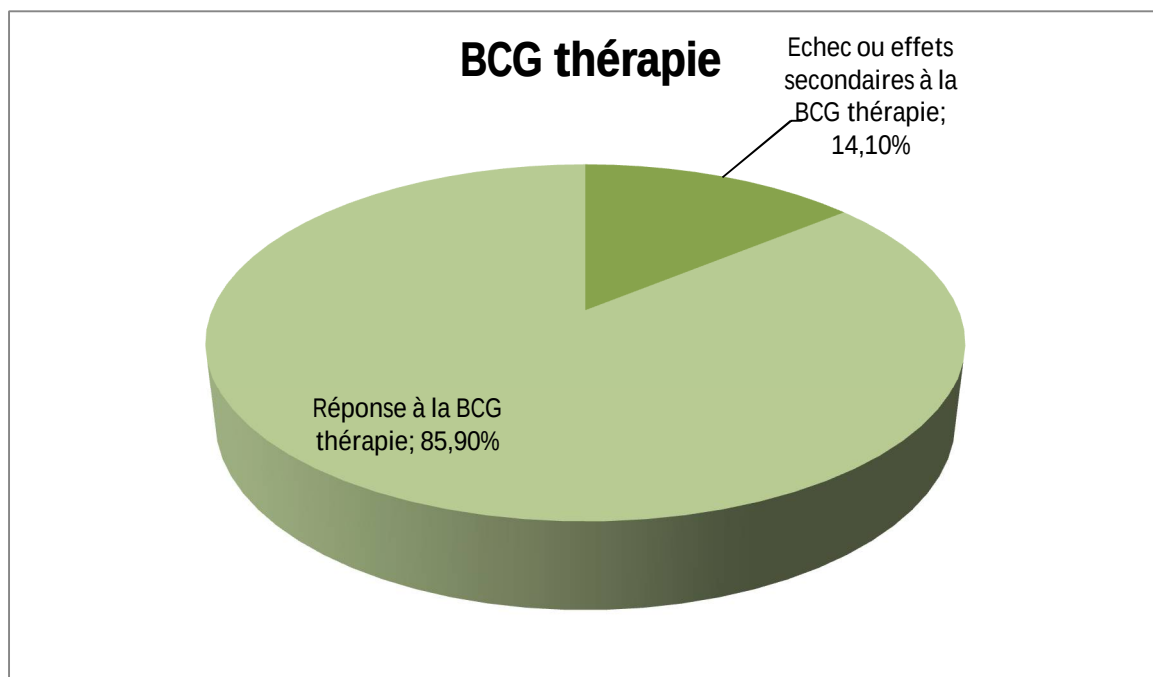


Figure 34 : Répartition des patients traités par BCG thérapie selon la réponse au traitement

7. La surveillance et le suivi

7.1. La durée du suivi

La durée moyenne du suivi chez nos patients est de 4 ans et demi (53,7 mois).

7.2. La récurrence

Pendant le suivi, la récurrence intravésicale a été détectée chez 158 patients soit un taux de 52,7%.

Dans notre série, l'étude des 158 cas de récurrence nous permet de retenir les éléments suivants :

- Le délai moyen de survenue des récurrences de 10,08 mois $\pm$ 4,30 allant de 3 mois à 36 mois.
- Quant à la forme histologique des récurrences, nous constatons :
 - un haut grade dans 47 cas
 - un bas grade dans 34 cas
 - un pTa dans 60 cas
 - un pT1 dans 10 cas
 - un pT2 dans 7 cas.

Ces patients ont été traités selon le standard, soit par RTUV seule, soit par RTUV + BCG schéma court ou schéma long, soit par cystectomie.

7.3. La progression

La progression sous forme d'une aggravation du stade tumoral ou du grade tumoral sans infiltration du muscle vésical a été détectée chez 32 patients soit un taux de 10,67%, avec un délai de survenue de 11,26 mois $\pm$ 1,48 allant de 9 à 16 mois. Ces patients ont été traités soit par RTUV suivie d'une BCG thérapie soit par cystectomie.

La progression vers une tumeur infiltrant le muscle est survenue chez 7 patients soit un taux de 2,33%, avec un délai moyen de survenue de la progression de 12,42 mois $\pm$ 2,69 allant de 9 à 15 mois.

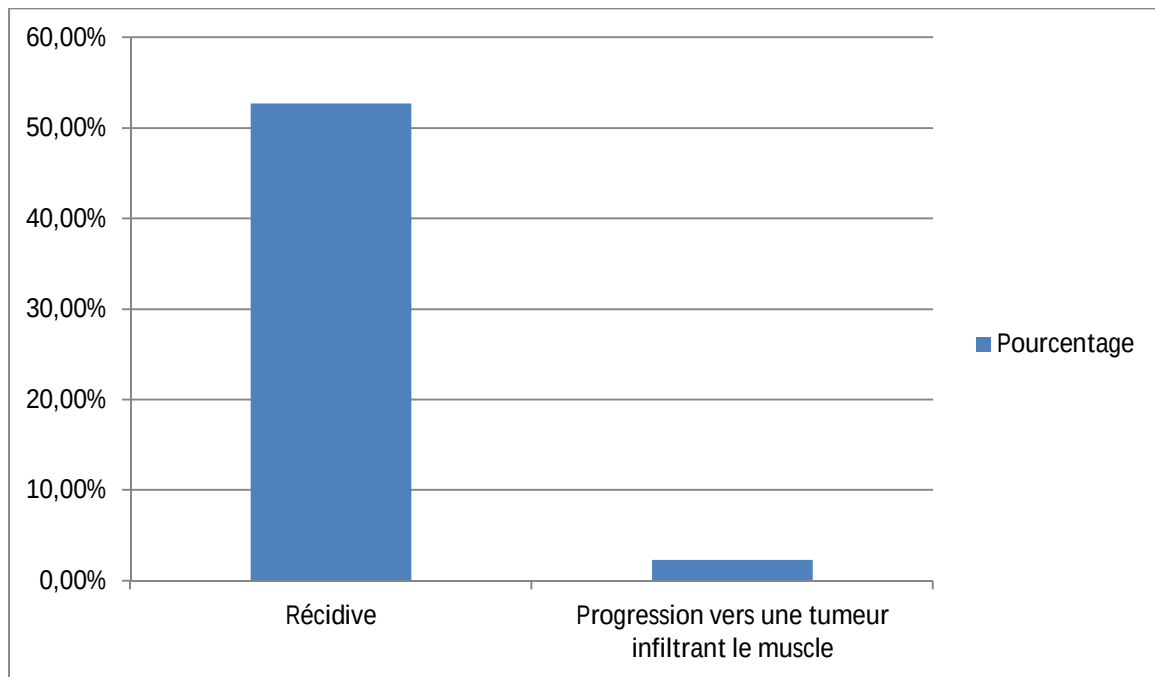


Figure 35 : Taux de récurrence et de progression dans notre série

7.4. La cystectomie

La cystectomie a été réalisée chez 29 patients de notre série soit un taux de 9,67%.

La cystectomie a été indiquée chez nos patients comme suit :

- 9 patients pour tumeur incontrôlable par voie endoscopique.
- 7 patients pour progression vers une tumeur infiltrant le muscle.
- 13 patients pour échec à la BCG thérapie.

Le compte rendu anatomopathologique des pièces de cystectomie a été retrouvé dans les dossiers médicaux de 22 patients, les résultats étaient comme suit :

- 1 patient avait sur la pièce de cystectomie une tumeur de stade pTa N0 sans CIS ni invasion lymphovasculaire associée.
- 16 patients avaient une tumeur de stade pT1 à la pièce de cystectomie parmi lesquels :
 - 10 patients avaient une tumeur de stade pT1 N0 sans CIS ni invasion lymphovasculaire associée.

- 3 patients avaient une tumeur de stade pT1 N0 associée à un CIS et sans association à une invasion lymphovasculaire.
- 1 patient avait une tumeur de stade pT1 N0 associée à un CIS et à une invasion lymphovasculaire.
- 2 patients avaient une tumeur de stade pT1 N1 sans CIS ni invasion lymphovasculaire associée.
- 5 patients avaient une tumeur de stade pT3 à la pièce de cystectomie parmi lesquels :
 - 2 patients avaient une tumeur de stade pT3 N0 associée à un CIS et à une invasion lymphovasculaire.
 - 3 patients avaient une tumeur de stade pT3 N1 associée à un CIS et sans association à une invasion lymphovasculaire.

B. Etude Analytique

1. Facteurs prédictifs de la récurrence

1.1. Analyse univariée

Une analyse univariée en utilisant le modèle à risque proportionnel de Cox a été effectuée dans le but d'évaluer les facteurs associés d'une manière significative à la récurrence.

Tableau 21 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de la récurrence chez les patients de notre série

Variable	Hazard Ratio (HR)	Intervalle de confiance (IC à 95%)	P
NLR >2,5	2,5	2,15 - 4,90	0,001
Stade T1	2,96	2,49 - 4	0,001
Haut grade	0,28	0,20 - 0,38	0,4
Multifocalité	1,16	0,45 - 2,96	0,01
Taille >3cm	1,05	0,72 - 1,54	0,03
Echec de BCG	9,69	6,23 - 15,80	0,001
Invasion lymphovasculaire	20,66	8,05 - 75,51	0,001

Les facteurs affectant significativement la récurrence en analyse univariée étaient le NLR supérieur à 2,5, le stade T1, l'échec de la BCG thérapie et la présence d'une invasion lymphovasculaire dans le copeau de résection. Cependant nous avons trouvé une discordance entre la valeur p et l'intervalle de confiance à 95% pour la multifocalité et la taille supérieur à 3 cm et le haut grade par conséquent on ne les a pas considérés comme des facteurs affectant significativement la récurrence dans notre série.

A priori, la multifocalité et la taille > 3 cm sont associés significativement à la récurrence car la valeur p pour ces variables est inférieure à 0,05, cependant le nombre 1 est inclus dans l'intervalle de confiance à 95% pour ces deux variable traduisant ainsi une absence d'association significative avec la récurrence.

Concernant le haut grade, il n'existe pas d'association significative entre cette variable et la récurrence du fait que la valeur p est supérieure à 0,05, cependant l'intervalle de confiance à 95% de cette variable est strictement inférieur à 1, traduisant une association significative entre le haut grade et la récurrence.

1.2. Analyse multivariée

L'analyse multivariée effectuée par le modèle à risque proportionnel de Cox a pour but de déterminer parmi les variables ayant une association significative à la récurrence quelles sont les variables ayant une association indépendante avec la récurrence.

Tableau 22 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la récurrence chez les patients de notre série

Variable	Hazard Ratio (HR)	Intervalle de confiance (IC à 95%)	P
NLR >2,5	1,4	0,35 - 1,83	0,005
Stade T1	1,52	1,03 - 2,25	0,033
Haut grade	1,01	0,3 - 1,04	0,1
Multifocalité	1,05	0,72 - 1,54	0,01
Taille >3cm	0,6	0,4 - 0,74	0,76
Echec de BCG	5,98	3,42 - 10,43	0,001
Invasion lymphovasculaire	5,77	1,77-18,78	0,004

Les facteurs ayant une association indépendante avec la récurrence dans notre série sont le stade T1, l'échec de la BCG thérapie et l'invasion lymphovasculaire.

Le NLR > 2,5 n'est pas un facteur associé d'une manière indépendante à la récurrence dans notre série car le nombre 1 est inclus dans l'intervalle de confiance à 95% pour cette variable et que la valeur de p de cette variable n'est pas strictement inférieure à 0,05.

2. Facteurs prédictifs de la progression

Le modèle à risque proportionnel de Cox a été utilisé pour déterminer les facteurs associés à la progression dans notre série.

2.1. Analyse univariée

Tableau 23 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de la progression chez les patients de notre série

Variable	Hazard Ratio (HR)	Intervalle de confiance (IC à 95%)	P
NLR >2,5	2,66	2,14 - 4,08	0,01
Stade T1	1	0,53 - 1,35	0,03
Haut grade	2,03	1,42 - 2,82	0,001
Echec de BCG	2,67	1,39 - 8,77	0,03
Invasion lymphovasculaire	0,55	0,23 - 1,77	0,3

Les facteurs affectant significativement la progression en analyse univariée étaient le NLR >2,5, le haut grade et l'échec de la BCG thérapie.

Nous avons trouvé une discordance entre la valeur p et l'intervalle de confiance à 95% pour le stade T1 par conséquent on ne l'a pas considéré comme un facteur affectant significativement la progression dans notre série. A priori, le stade T1 est associé d'une manière significative à la progression car la valeur p de cette variable est inférieure à 0,05. Cependant, le nombre 1 est inclus dans l'intervalle de confiance à 95% pour cette variable traduisant ainsi une absence d'association significative avec la progression.

L'invasion lymphovasculaire n'était pas associée significativement à la progression dans notre série.

2.2. Analyse multivariée

Tableau 24 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la progression chez les patients de notre série

Variable	Hazard Ratio (HR)	Intervalle de confiance (IC à 95%)	P
NLR >2,5	2,91	1,17 - 7,23	0,001
Stade T1	1,47	0,99 - 2,17	0,04
Haut grade	1,7	0,5 - 4,6	0,001
Echec de BCG	5,13	3,16 - 10,22	0,01
Invasion lymphovasculaire	5,01	1,50 - 16,05	0,6

Les facteurs ayant une association indépendante avec la progression dans notre série sont le NLR >2,5 et l'échec de la BCG thérapie.

Nous avons trouvé une discordance entre la valeur p et l'intervalle de confiance à 95% pour le haut grade par conséquent on ne l'a pas considéré comme ayant une association indépendante avec la progression dans notre série. A priori, le haut grade est associé d'une manière indépendante à la progression car la valeur p de cette variable est inférieure à 0,05. Cependant, le nombre 1 est inclus dans l'intervalle de confiance à 95% pour cette variable traduisant ainsi une absence d'association indépendante avec la progression.

3. Courbes de survie

Les courbes de Kaplan Meier ont été utilisées pour tracer les courbes de survies pour les patients de notre série. Les différences statistiques ont été calculées à l'aide du test du log-rank.

3.1. Survie sans récidive

3.1.1. Survie sans récidive en fonction des groupes de risque de l'EORTC

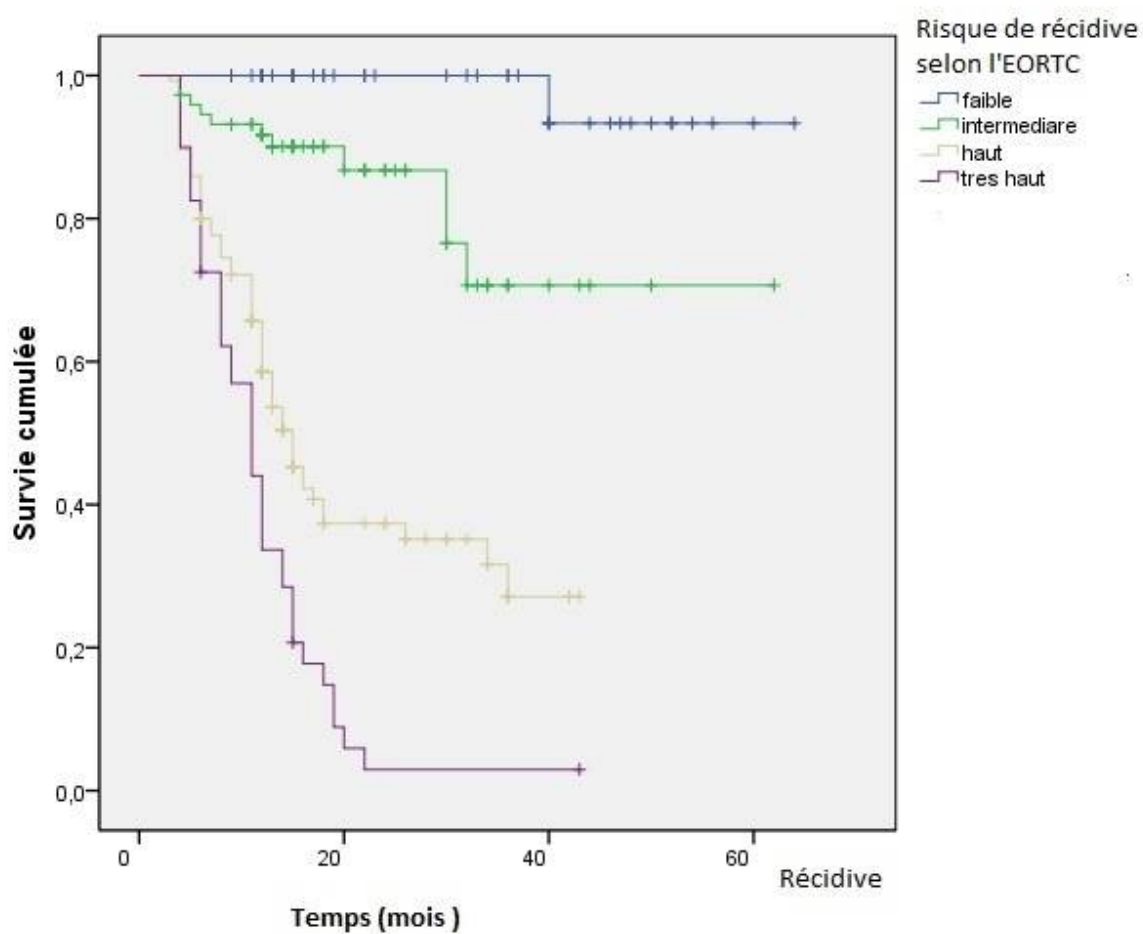


Figure 36 : Courbes de survie sans récidive selon les groupes de risque de l'EORTC pour la récidive dans notre série

- Nous remarquons que la survie sans récurrence est plus élevée chez le groupe de patients à faible risque de récurrence par rapport au groupe de patients ayant un risque intermédiaire de récurrence. Ces derniers ont une survie sans récurrence plus importante par rapport au groupe de patients à haut risque de récurrence. Ces derniers ont une survie sans récurrence plus importante par rapport au groupe de patients à très haut risque de récurrence.
- La survie sans récurrence des patients à faible risque de récurrence (dont le score de récurrence de l'EORTC est nul) est de 93% à 5 ans.
- La survie sans récurrence des patients à risque intermédiaire de récurrence (dont le score de récurrence de l'EORTC est compris entre 1 et 4) est de 70% à 5 ans.
- La survie sans récurrence des patients à haut risque de récurrence (dont le score de récurrence de l'EORTC est compris entre 5 et 9) est de 30% à 45 mois.
- La survie sans récurrence des patients à très haut risque de récurrence (dont le score de récurrence de l'EORTC est compris entre 10 et 17) est de 3% à 45 mois.

3.1.2. Survie sans récurrence en fonction du NLR

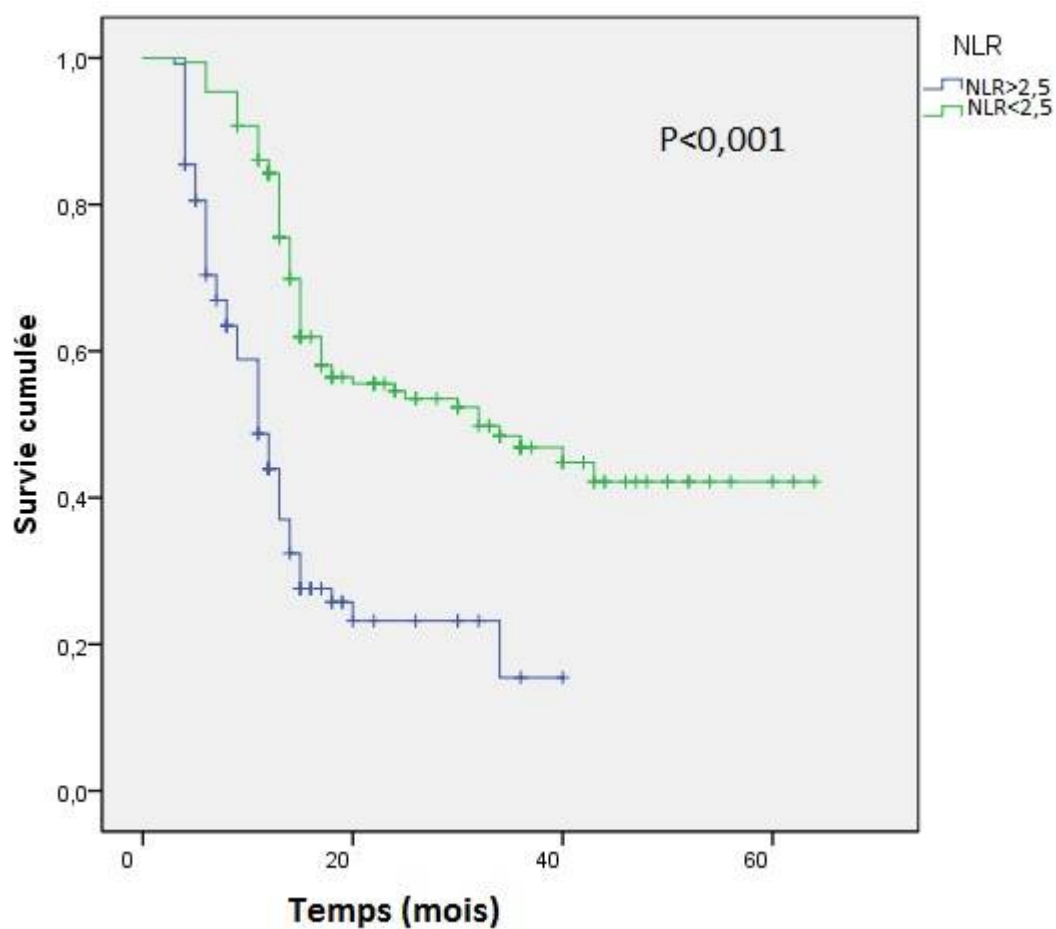


Figure 37 : Courbes de survie sans récurrence selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série

- La survie sans récurrence des patients ayant un NLR <2,5 à 5 ans est de 43%.
- La survie sans récurrence des patients ayant un NLR >2,5 à 40 mois est de 15%.
- La différence dans la survie sans récurrence est significative entre ces deux groupes de patients ($p < 0,001$).

3.2. Survie sans progression

3.2.1. Survie sans progression en fonction des groupes de risque de l'EORTC

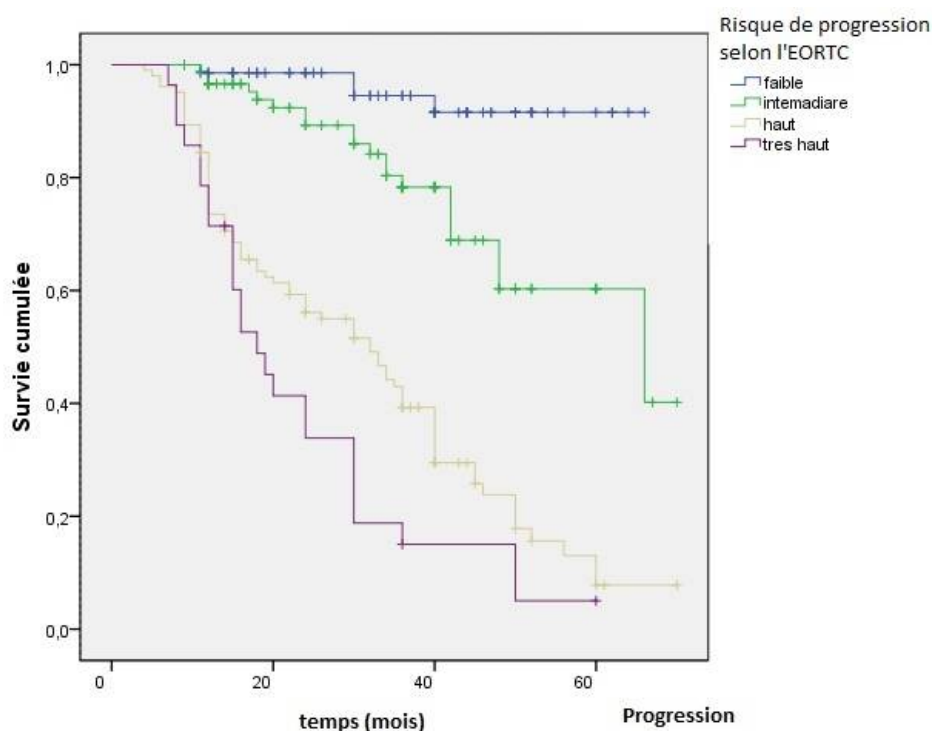


Figure 38 : Courbes de survie sans progression selon les groupes de risque de l'EORTC pour la progression dans notre série

- Nous remarquons que la survie sans progression est plus importante chez le groupe de patients à faible risque de progression par rapport aux patients à risque intermédiaire de progression. Ces derniers ont une survie sans progression plus importante par rapport au groupe de patients à haut risque de progression. Ces derniers ont généralement une survie sans progression plus élevée par rapport au groupe de patients à très haut risque de progression.
- La survie sans progression des patients à faible risque de progression (dont le score de progression de l'EORTC est nul) est de 90% à 5 ans.
- La survie sans progression des patients à risque intermédiaire de progression (dont le score de progression de l'EORTC est compris entre 2 et 6) est de 40% à 65 mois.

- La survie sans progression des patients à haut risque de progression (dont le score de progression de l'EORTC est compris entre 7 et 13) est de 10% à 5 ans.
- La survie sans progression des patients à très haut risque de progression (dont le score de progression de l'EORTC est compris entre 14 et 23) est de 8% à 5 ans.

3.2.2. Survie sans progression en fonction du NLR

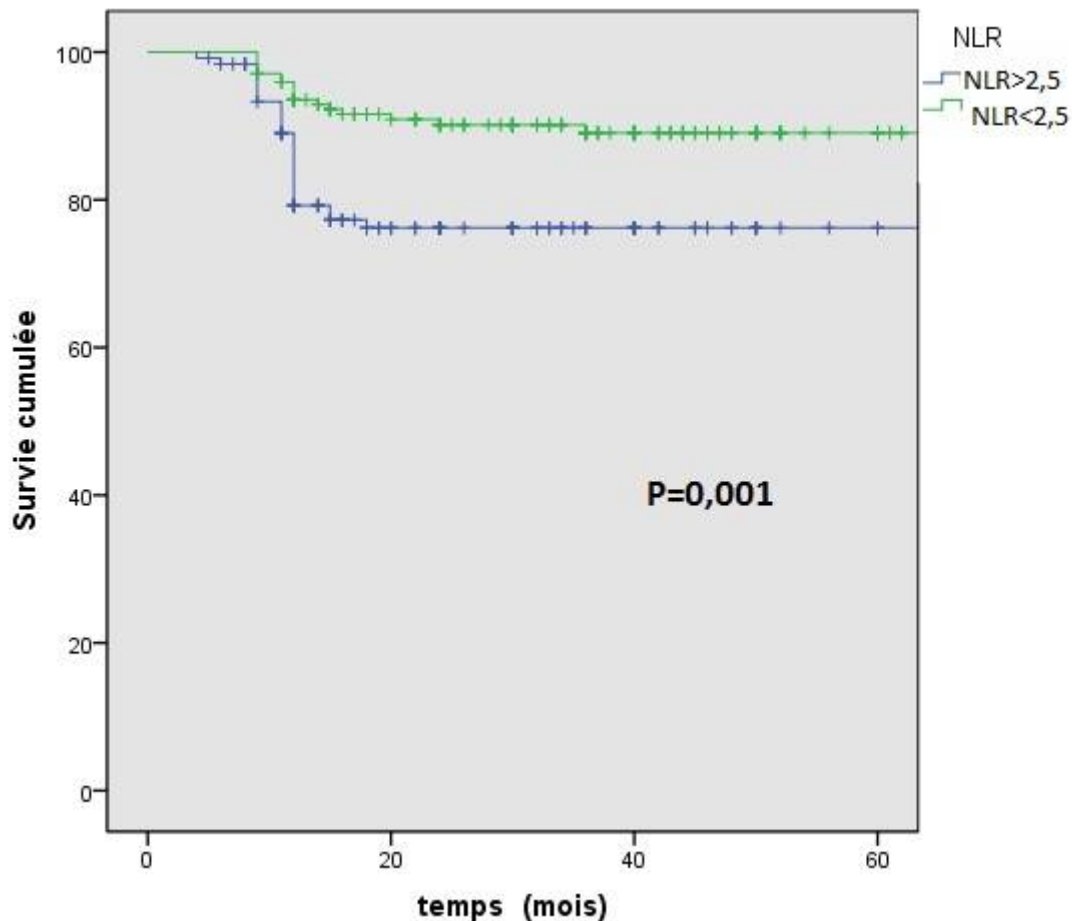


Figure 39 : Courbes de survie sans progression selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série

- La survie sans progression des patients ayant un NLR < 2,5 à 5 ans est de 90%.
- La survie sans progression des patients ayant un NLR > 2,5 à 5 ans est de 75%.
- La différence dans la survie sans progression est significative entre ces deux groupes de patients ($p = 0,001$).

3.3. Corrélation entre le NLR et l'échec à la BCG thérapie

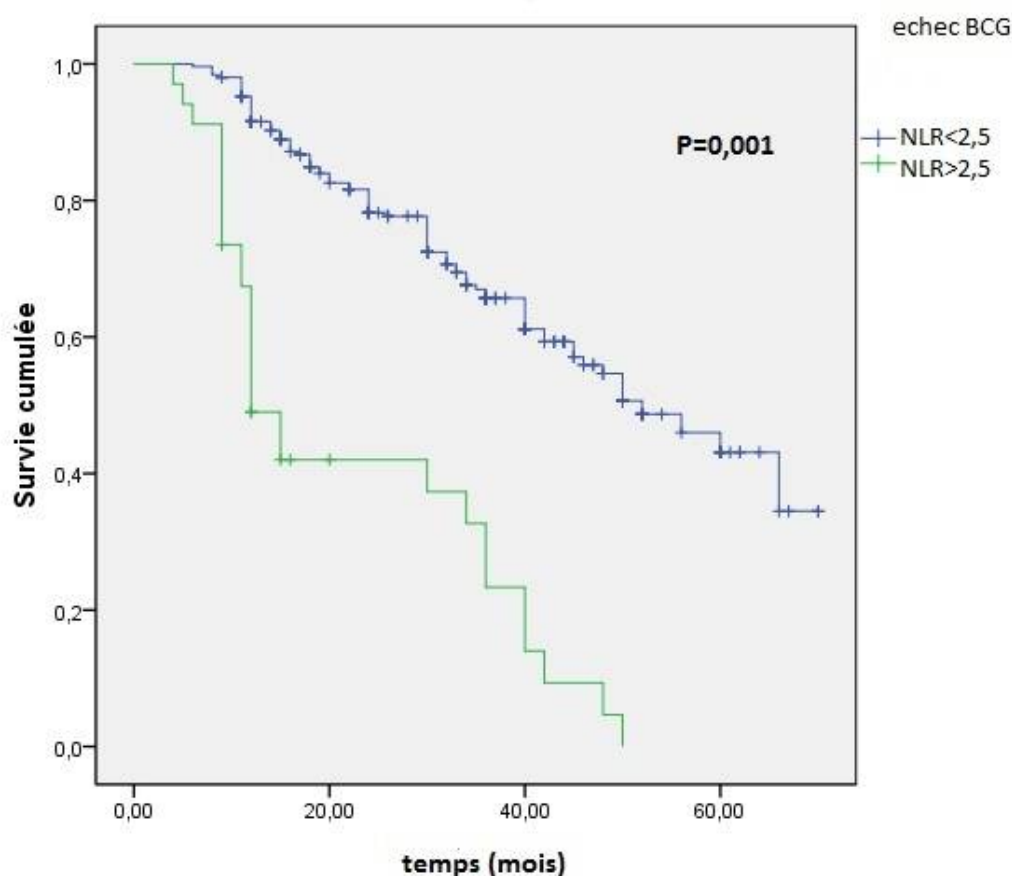


Figure 40 : Courbes de survie sans échec à la BCG thérapie selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série

- Nous remarquons que l'échec à la BCG thérapie survient plus fréquemment et plus précocement chez les patients ayant un NLR > 2,5 par rapport aux patients ayant un NLR < 2,5 dans notre série.
- Après 70 mois, 35% des patients ayant un NLR < 2,5 avaient survécu sans échec à la BCG thérapie.
- Aucun patient ayant un NLR > 2,5 n'a survécu sans échec à la BCG thérapie après 50 mois.
- La différence dans la survie sans échec à la BCG thérapie est significative entre ces deux groupes de patients ($p = 0,001$).



V. Discussion

1. Epidémiologie

1.1. Fréquence selon le sexe

Le cancer de la vessie atteint plus fréquemment l'homme que la femme, cela a été observé dans plusieurs séries. Dans notre série, le sexe ratio était de 4,35 hommes pour une femme. Ce résultat était supérieur à ceux retrouvés dans les séries de Zhang et al[167], Mbeutcha et al[168] et de Xylinas et al[100]. Il était inférieur à ceux retrouvés dans les autres séries.

Tableau 25 : Le sexe ratio dans les différentes séries de TVNIM

Auteur	Effectif	Sexe ratio (H/F)
Zhang et al, 2019[167]	479	3,16
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	3,26
Xylinas et al, 2013[100]	4689	3,84
Kobatake et al, 2017[169]	418	4,97
Kim et al, 2019[170]	970	5,13
Notre série	300	4,35

1.2. L'âge moyen des patients

L'âge moyen au diagnostic des patients dans notre série était de 58,95 ans $\pm$ 9,87 allant de 39 à 88 ans. L'âge moyen des patients de notre série était supérieur à celui retrouvé dans la série d'Ali-El-Dein et al[7], il était inférieur à l'âge moyen retrouvé dans les autres séries.

Tableau 26 : L'âge moyen dans les différentes séries de TVNIM

Auteur	Effectif	Age moyen
Ali-El-Dein et al, 2003[7]	533	55.4 ans
Dalkilic et al, 2019[171]	400	63,7 $\pm$ 10.8 ans (de 23 à 91 ans)
Li et al, 2017[172]	484	64 ans (de 52 à 71 ans)
Kim et al, 2019[170]	970	65.9 ans (de 57,2 à 72,4 ans)
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	67 ans (de 58 à 74 ans)
Notre série	300	58,95 $\pm$ 9,87 ans (de 39 à 88 ans)

1.3. Le tabagisme

L'antécédent de tabagisme est fréquent, il a été présent chez 81,7% des patients de notre étude. Ce taux était supérieur à ceux retrouvés dans les séries de Li et al[172], Serretta et al[173], Chen et al[174], et de Rink et al[175]. Il était inférieur à celui rapporté par Lammers et al[176].

Tableau 27 : Fréquence du tabagisme dans les différentes séries de TVNIM

Auteur	Effectif	Nombre de patients tabagiques	Pourcentage
Li et al, 2017[172]	484	316	65,28%
Serretta et al, 2013[173]	395	298	75,4%
Chen et al, 2007[174]	265	201	75,84%
Rink et al, 2012[175]	1987	1513	76,14%
Lammers et al, 2011[176]	718	597	83,14%
Notre série	300	245	81,7%

L'étude menée par Serretta et al a trouvé que le statut tabagique était un facteur pronostique de récurrence en analyse multivariée pour les patients à risque intermédiaire traités par RTUV suivie d'une chimiothérapie endovésicale précoce avec une survie sans récurrence plus péjorative pour les patients fumeurs comparée aux non-fumeurs. Aucune différence de risque de récurrence à 3 ans n'a été retrouvée dans cette série entre les tabagiques continuant de fumer au moment du diagnostic et les anciens fumeurs.[173]

Lammers et al ont également retrouvé que le statut tabagique était un facteur prédictif significatif de la survie sans récurrence pour les patients atteints de TVNIM avec une survie sans récurrence plus courte pour les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs.[176]

L'étude menée par Rink et al a trouvé que l'efficacité de la BCG thérapie a été compromise chez les tabagiques continuant de fumer au moment du diagnostic entraînant des taux de récurrence tumorale plus importante par rapport aux anciens fumeurs et aux non-fumeurs.[175]

Chen et al ont trouvé que la poursuite du tabagisme après le diagnostic de TVNIM était un facteur prédictif significatif et indépendant d'une plus courte survie sans récurrence, et que les patients ayant été sevré du tabagisme entre 1 an avant le diagnostic et 3 mois après ce dernier avaient moins de risque de récurrence que les patients continuant de fumer après

le diagnostic et avaient un risque de récurrence similaire à celui des fumeurs ayant arrêté de fumer plus de 1 an avant le diagnostic. Concluant que l'arrêt du tabac pourrait être associé à un taux de récurrence plus faible chez les patients atteints de TVNIM.[174]

Li et al ont trouvé que le tabagisme n'était pas un facteur influençant la récurrence tumorale chez les patients atteints de TVNIM. Ils ont également trouvé que l'importance du tabagisme était associée significativement à la récurrence tumorale chez les patients tabagiques avec un risque de récurrence plus important chez les patients ayant fumé plus de 400 cigarettes par année que les patients ayant fumé moins que cette quantité.[172] De plus, les patients ayant été sevré du tabac plus de 10 ans avant le diagnostic avaient moins de risque de récurrence que les patients continuant de fumer au moment du diagnostic[172] rejoignant ainsi la conclusion de Chen et al.

2. Données cliniques

2.1. L'hématurie macroscopique

L'hématurie macroscopique a été le signe révélateur de TVNIM chez 91,6% des patients de notre série. Cette valeur était supérieure à celles rapportées par les autres séries.

Tableau 28 : Fréquence des patients ayant l'hématurie macroscopique comme signe révélateur de TVNIM

Auteur	Effectif	Nombre de patients avec hématurie macroscopique révélatrice	Pourcentage
Altieri et al, 2012[177]	259	193	74,5%
Ather et Zaidi, 2009[178]	92	71	77,2%
Kim et al, 2019 [170]	970	752	77,5%
Notre série	300	275	91,6%

2.2. Signes d'irritation vésicale

Les signes d'irritation vésicale surviennent chez 30% des patients atteints de cancer de la vessie[43]. Dans notre série 67% des patients avaient présenté ces symptômes. Cette valeur était supérieure à celle de la littérature.

3. Données biologiques : Le NLR

Le rapport neutrophile sur lymphocyte est un marqueur de la réponse inflammatoire. Il est associé aux résultats cliniques dans de nombreux cancers urologiques comme le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures, le cancer de la vessie infiltrant le muscle et le cancer du rein.[179]

Un NLR élevé semble constituer un facteur pronostique indépendant de récurrence et de progression chez les patients atteints de TVNIM.[180]

L'implication du NLR dans le pronostic pourrait être expliquée par les constatations suivantes :

La réponse inflammatoire systémique stimulée par la tumeur entraîne un état inflammatoire pro-tumoral, induisant une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie, l'hypersécrétion de facteurs pro-angiogéniques, de facteurs de croissance, de facteurs anti-apoptotiques aboutissant à un rôle actif de l'inflammation systémique dans la croissance, la récurrence et la progression tumorale.[181]

Les polynucléaires neutrophiles ont une action inhibitrice sur le système immunitaire, tandis que les lymphocytes ont une action activatrice sur ce système. C'est la raison pour laquelle ils pourraient refléter la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte.[181]

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles en tant que réponse inflammatoire inhibe le système immunitaire en supprimant l'activité cytolytique des cellules immunitaires telles que les lymphocytes, les lymphocytes T activés et les cellules *natural killer* (NK).[181]

L'augmentation de l'infiltration des lymphocytes dans la tumeur a été associée à de meilleures réponses aux traitements cytotoxiques et à un meilleur pronostic des patients cancéreux. [181]

Une valeur élevée du NLR pourrait refléter une augmentation de la réaction inflammatoire dépendante des neutrophiles et une diminution de la réponse immunitaire lymphocytaire.[181]

Par conséquent on peut conclure que le NLR élevé peut être associé à un mauvais pronostic à cause de son association avec l'inflammation systémique.[181]

Selon une méta-analyse, la valeur seuil du NLR n'était pas homogène et différait selon les études, elle variait entre 2 et 3,43 pour la survie sans récurrence et entre 2 et 3,85 pour la survie sans progression.[182]

Nous avons trouvé 2 études figurant dans cette méta-analyse utilisant la valeur 2,5 que nous avons adopté comme valeur seuil.

Mbeutcha et al[168] ont effectué une étude rétrospective de dossiers médicaux de patients atteints de TVNIM provenant de 4 institutions internationales. Parmi 1117 patients inclus dans l'étude, 360 patients avaient un NLR préopératoire $> 2,5$ soit 32,2% des cas.

Camtosun et al[183] ont effectué une étude rétrospective des données de 89 patients atteints de TVNIM traités par BCG thérapie. Parmi les 89 patients étudiés 48 patients avaient un NLR préopératoire $> 2,5$ soit 53,9% des cas.

Parmi les 300 patients notre étude, 41,7% avaient un NLR préopératoire $> 2,5$. Cette valeur était supérieure à celle rapportée dans la série de Mbeutcha et al[168].

Dans notre série, 241 patients avaient bénéficié d'une BCG thérapie adjuvante à la RTUV, parmi lesquels 112 patients avaient un NLR préopératoire $> 2,5$ soit un taux de 46,47%. Cette valeur était inférieure à celle rapportée par Camtosun et al[183].

Tableau 29 : Fréquence du NLR élevé dans deux séries de TVNIM de la littérature

Auteur	Effectif	Nombre de patients avec NLR $> 2,5$	Pourcentage
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	360	32,2%
Camtosun et al, 2017[183]	89	48	53,9%
Notre série	300	125	41,7%

4. Uroscanner : Tumeur des voies excrétrices supérieures associée

24 patients de notre série avaient une tumeur des voies excrétrices supérieures associée soit un taux de 8%.

Parmi 1529 patients ayant des TVNIM de primo-détection traités par RTUV avec des biopsies vésicales randomisées de la série de Millán-Rodríguez et al[184], 21 patients avaient une tumeur des VES associée au moment du diagnostic soit un taux de 1,4%. Pendant le suivi, 40 patients avaient développé une tumeur des VES soit un taux de 2,6%. On pourrait conclure que 4% des patients de cette série avaient présenté des tumeurs des VES associées.

Dans notre série, on trouve 2 fois plus de tumeurs des voies excrétrices supérieures associées que dans la littérature.

5. Les données endoscopiques

5.1. Nombre de tumeurs

Dans notre série, 154 patients avaient des tumeurs multifocales et 8 patients avaient une papillomatose diffuse, au total 162 patients avaient des tumeurs multiples soit 54% des cas.

Ce résultat était inférieur à celui rapporté par Kim et al[170], supérieur à ceux rapportés par les autres auteurs.

Tableau 30 : Fréquence des patients ayant des tumeurs multiples dans différentes séries de TVNIM

Auteur	Effectif	Nombre de patients avec tumeurs multiples	Pourcentage
Zhang et al, 2019[167]	479	116	24,2%
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	399	35,7%
Kılınç et al, 2017[185]	348	153	44%
Xu et al, 2013[186]	363	179	49,3%
Kobatake et al, 2017[169]	418	221	52,9%
Kim et al, 2019[170]	970	607	61,4%
Notre série	300	162	54%

5.2. Taille des tumeurs

145 patients de notre série avaient une tumeur de taille supérieure ou égale à 3 cm soit un taux de 48,3%. Cette valeur était inférieure à celle rapportée par Kılınç et al[185], supérieure à celles rapportées par les autres auteurs.

Tableau 31 : Fréquence des patients ayant des tumeurs de taille supérieure à 3 cm dans les différentes séries de TVNIM

Auteur	Effectif	Nombre de patients avec taille tumorale ≥ 3 cm	Pourcentage
Xu et al, 2013[186]	363	24	6,6%
Zhang et al, 2019[167]	479	35	7,3%
Kim et al, 2019[170]	970	258	26,6%
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	301	26,9%
Kobatake et al, 2017[169]	418	139	33,2%
Kılınç et al, 2017[185]	348	194	55,7%
Notre série	300	145	48,3%

6. Anatomie pathologique

6.1. Le stade tumoral

La plupart des séries avaient rapporté une prédominance des patients ayant des tumeurs de stade Ta que des tumeurs de stade T1. Dans notre série, 58% des patients avaient des tumeurs de stade Ta et 42% des patients avaient des tumeurs de stade T1.

Le pourcentage des patients ayant des tumeurs de stade Ta dans notre série était supérieur à celui rapportée par Kim et al[170] et Kılınç et al[185], inférieur à celui rapportée par Mbeutcha et al[168], Kobatake et al[169], Xu et al[186], et Zhang et al[167]. Les patients de la série de Kılınç et al[185] avaient présenté plus fréquemment des tumeurs de stade T1 que des tumeurs de stade Ta.

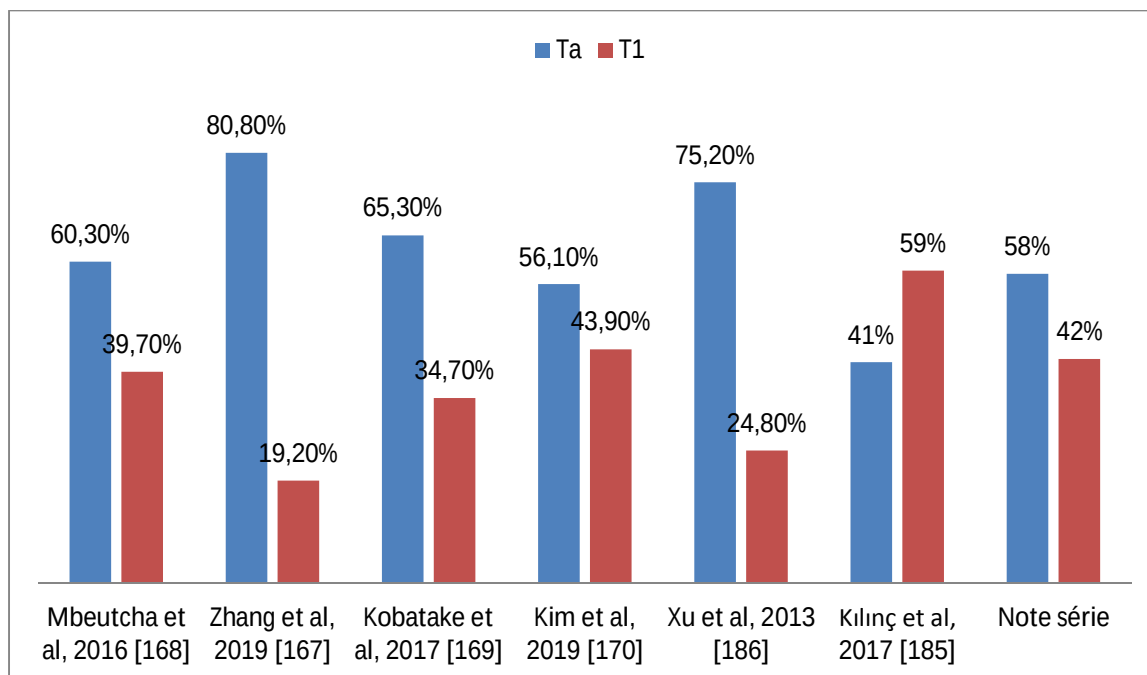


Figure 41 : Fréquence des patients ayant des tumeurs de stades Ta et T1 dans différentes séries de la littérature

6.2. Le grade tumoral

Nous avons choisi le parti pris de ne considérer dans nos résultats que le haut grade ou le bas grade, en éliminant d'emblée le G2. Et ce en conformité avec la tendance actuelle recommandée par l'EAU qui préconise de revoir la classification de l'OMS 1973 et d'effectivement ne prendre en considération que le haut grade et le bas grade et éliminer le grade intermédiaire[2].

Cette tendance se retrouve également dans d'autres cancers uro-génitaux comme le cancer de la prostate et le cancer du rein (ISUP).

41,3% des patients de notre série avaient présenté des tumeurs de haut grade. Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans les séries de Kwon et al[187] et de van Rhijn et al[188] (2015), elle était supérieure à celles rapportées dans les autres séries.

Tableau 32 : Fréquence des patients ayant des tumeurs de haut grade dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Nombre de patients avec des tumeurs de haut grade (OMS 2004)	Pourcentage
Chen et al, 2012[189]	348	85	24,4%
van Rhijn et al, 2010[97]	230	68	29%
Kim et al, 2019[170]	970	334	34,4%
van Rhijn et al, 2015[188]	325	145	45%
Kwon et al, 2012[187]	406	241	59,4%
Notre série	300	124	41,3%

6.3. Le CIS associé

14,7% des patients de notre série avaient présenté un CIS associé à leur tumeur de stade Ta ou T1. Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série de Kobatake et al[169], supérieure à celles rapportées dans les autres séries.

Tableau 33 : Fréquence du CIS associé aux tumeurs de stade Ta ou T1 dans différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Nombre de patients avec un CIS associé à la tumeur de stade Ta ou T1	Pourcentage
Zhang et al, 2019[167]	479	6	1,3%
Xu et al, 2013[186]	363	11	3%
Kim et al, 2019[170]	970	55	5,7%
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	66	5,9%
Kılınç et al, 2017[185]	348	32	9,2%
Kobatake et al, 2017[169]	418	67	16%
Notre série	300	44	14,7%

6.4. L'invasion lymphovasculaire

1,33% des patients de notre série avaient présenté une invasion lymphovasculaire dans les copeaux de résection. Ce résultat était inférieur à ceux retrouvés dans la littérature.

Tableau 34 : Fréquence des patients ayant une Invasion lymphovasculaire dans les copeaux de résection dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Nombre de patients ayant une invasion lymphovasculaire dans les copeaux de résection	Pourcentage
Kim et al, 2019[170]	970	21	2,2%
Go et al, 2015[190]	274	8	2,9%
Kwon et al, 2012[187]	406	12	3%
Fujita et al, 2021[191]	412	15	3,6%
Miyake et al, 2011[192]	130	20	15,4%
Notre série	300	4	1,33%

7. Données pronostiques

7.1. Le risque de récurrence

Les patients sont à faible risque de récurrence quand leurs score de récurrence de l'EORTC est égale à 0.

Les patients ayant un score de récurrence de l'EORTC compris entre 1 et 9 sont à risque intermédiaire de récurrence avec un risque « intermédiaire-bas » (*intermediate-low*) pour les patients ayant un score compris entre 1 et 4 et un risque « intermédiaire-haut » (*intermediate-high*) pour les patients ayant un score entre 5 et 9.

Les patients à haut risque de récurrence sont ceux qui ont un score de récurrence de l'EORTC compris entre 10 et 17.[170]

Les scores de récurrences les plus représentés dans notre série étaient ceux compris entre 5 et 9, cependant les scores de récurrence les plus représentés dans les autres séries étaient ceux compris entre 1 et 4.

14,7% des patients de notre série avaient un score de récurrence nul, ce pourcentage était identique à celui rapporté par Altieri et al[177], supérieur à ceux rapportés par Kim et al[170] et Pillai et al[193], inférieur à ceux rapportés par Xu et al[186] et Leo et al[194].

24,7% des patients de notre série avaient un score de récurrence compris entre 1 et 4, cette valeur était inférieure à celles trouvées dans les autres séries.

45% des patients de notre série avaient un score de récurrence compris entre 5 et 9, ce pourcentage était supérieur à ceux retrouvés dans les autres séries.

13,3% des patients de notre série avaient un score de récurrence compris entre 10 et 17, ce pourcentage était plus élevé que ceux des autres séries.

Tableau 35 : Fréquence des patients selon le score de récurrence de l'EORTC dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Score de l'EORTC C = 0	Score de l'EORTC entre 1 et 4	Score de l'EORTC entre 5 et 9	Score de l'EORTC entre 10 et 17
Xu et al, 2013[186]	363	19%	44%	34%	3%
Kim et al, 2019[170]	970	0%	52,7%	44,7%	2,6%
Leo et al, 2020[194]	1404	28%	45%	26%	1%
Altieri et al, 2012[177]	259	14,7%	43,2%	35,5%	6,6%
Pillai et al, 2011[193]	109	1,9%	62,3%	30,2%	5,6%
Notre série	300	14,7%	24,7%	45%	13,3%

7.2. Le risque de progression

Les patients à faibles risque de progression sont ceux ayant un score de progression de l'EORTC égale à 0.

Les patients ayant un score de progression compris entre 2 et 6 ont un risque intermédiaire de progression.

Les patients à haut risque de progression sont ceux qui ont un score de progression de l'EORTC supérieur à 7.

Les patients ayant un score de progression compris entre 7 et 13 sont considérés comme « haut risque-bas » (*high-low*).

Les patients ayant un score de progression compris entre 14 et 23 sont considérés comme « haut risque-haut » (*high-high*).[170]

Les scores de progression les plus représentés dans notre série étaient ceux compris entre 7 et 13. Dans les autres séries, les scores de progression les plus représentés étaient ceux compris entre 2 et 6.

25,3% des patients de notre série avaient un score de progression nul, cette valeur était inférieure à celle rapportée par Leo et al[194], supérieure à celle rapportée dans les autres séries.

30% des patients de notre série avaient un score de progression compris entre 2 et 6, cette valeur était inférieure à celles rapportées dans les autres séries.

34,7% des patients de notre série avaient un score de progression compris entre 7 et 13, cette valeur était inférieure à celle rapportée par Kim et al[170], et supérieure à celles rapportées dans les autres séries.

9,3% des patients de notre série avaient un score de progression compris entre 14 et 23, cette valeur était supérieure à celles rapportées dans les autres séries.

Tableau 36 : Fréquence des patients selon le score de progression de l'EORTC dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Score de l'EORTC = 0	Score de l'EORTC entre 2 et 6	Score de l'EORTC entre 7 et 13	Score de l'EORTC entre 14 et 23
Xu et al, 2013[186]	363	24%	52%	19%	5%
Kim et al, 2019[170]	970	5,8%	46,2%	43,4%	4,6%
Leo et al, 2020[194]	1404	33%	36%	21%	9%
Altieri et al, 2012[177]	259	20,1%	46,3%	24,7%	8,9%
Pillai et al, 2011[193]	109	24,8%	48,6%	23,9%	2,7%
Notre série	300	25,3%	30%	34,7%	9,3%

8. Données thérapeutiques

8.1. BCG thérapie

80,33% des patients de notre série avaient bénéficié initialement d'un traitement adjuvant à la RTUV par BCG thérapie. Cette valeur était supérieure à celles trouvées dans les autres séries.

Tableau 37 : Fréquence des patients traités par RTUV + BCG thérapie seuls dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Nombre de patient traités par RTUV+BCG seuls	Pourcentage
Zhang et al, 2019[167]	479	40	8,4%
Kim et al, 2019[170]	970	215	22,1%
Kılınç et al, 2017[185]	348	157	45,1%
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	300	26,9
Choi et al, 2014[195]	531	282	53,1%
Notre série	300	241	80,33%

8.2. Echec de BCG thérapie

La BCG thérapie est considérée comme le traitement adjuvant de première intention après résection des TVNIM à haut risque. Cependant, 40% des patients présentent une récurrence et/ou une progression après BCG thérapie et 30 à 40% de ceux qui répondent initialement rechutent par la suite.[196]

Dans la série de Shirakawa et al[197], parmi 521 patients ayant reçu une BCG thérapie d'induction, 173 patients avaient présenté un échec de la BCG thérapie soit un taux de 33,2%, ce taux incluait également les patients intolérant au traitement.

L'échec ou l'intolérance au traitement a été observé chez 14,1% des cas de notre série traités par BCG thérapie. Ce taux était inférieur à celui trouvé dans la série précédente.

9. La surveillance et le suivi

La récurrence a été définie dans les séries étudiées comme étant une rechute de tumeur vésicale quel que soit le stade tumoral, et la progression a été définie comme une rechute de tumeur vésicale de stade supérieur ou égale à T2.

Pour notre part, nous avons adopté la définition de la récurrence et de la progression celle de la plupart des auteurs de la littérature internationale en particulier pour la définition de la progression, ainsi le franchissement de la barrière musculaire définit le T2, selon le consensus général est la caractéristique principale de la progression qui indique par conséquent une cystectomie.

9.1. La durée du suivi

La durée moyenne du suivi de nos patients était de 53,7 mois. Cette durée était supérieure à celle des patients de Xu et al[186] et de Kobatake et al[169], inférieure à celle des patients de Zhang et al[167], Mbeutcha et al[168] et de Vedder et al[198].

9.2. La récurrence

52,7% des patients de notre série avaient présenté une récurrence. Cette valeur était inférieure à celle rapportée par Kobatake et al[169], supérieure à celle rapportée par les autres auteurs.

9.3. La progression

2,33% des patients de notre série avaient présenté une progression vers une tumeur infiltrant le muscle, cette valeur était inférieure à celle trouvée dans les autres séries.

Tableau 38 : Comparaison entre suivi moyen, taux de récurrence et taux de progression vers une maladie infiltrant le muscle avec les différentes séries de la littérature

Auteur	Effectif	Suivi moyen	Taux de récurrence	Taux de progression
Xu et al, 2013[186]	363	36 mois	45,4%	5,8%
Kobatake et al, 2017[169]	418	40 mois	56,7%	7,7%
Zhang et al, 2019[167]	479	60 mois	47,4%	7,3%
Mbeutcha et al, 2016[168]	1117	64 mois	42%	9,2%
Vedder et al, 2014[198]	1892	74 mois	44%	14%
Notre série	300	53,7 mois	52,7%	2,33%

10. Facteurs prédictifs de récurrence et de progression des TVNIM

10.1. Facteurs prédictifs de la récurrence

10.1.1. Facteurs prédictifs clinico-pathologiques de la récurrence

En ce qui concerne les principaux facteurs pronostiques clinico-pathologiques de la récurrence des TVNIM, nous avons trouvé que le stade T1 et l'échec de la BCG thérapie et la présence d'une invasion lymphovasculaire dans les copeaux de résection étaient les facteurs pronostiques indépendants de la récurrence dans notre série.

Nous n'avons pas pu conclure que le grade tumoral, la taille de la tumeur et la multifocalité étaient des facteurs prédictifs de la récurrence dans notre série du fait de discordances entre les résultats que nous avons trouvés.

a- Le stade tumoral

Le stade tumoral était un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée dans les séries de Xu et al[186], Kim et al[170], Wang et al[199] et de Ding et al[133]. Dans la série de Zhang et al[167], le stade tumoral n'était pas un facteur significativement associé à la récurrence en analyse univariée.

b- L'invasion lymphovasculaire

L'invasion lymphovasculaire en tant que facteur prédictif de la récurrence a été étudiée dans les séries de Kim et al[170] et de Miyake et al[192], ce facteur n'était pas associé à la récurrence dans ces séries.

Dans la série de Kwon et al[187], l'invasion lymphovasculaire était un facteur associé à la récurrence d'une manière statistiquement significative au cours de l'analyse par la méthode de Kaplan-Meier. Cependant, l'invasion lymphovasculaire n'était pas un facteur associé à la récurrence d'une manière significative au cours de l'analyse multivariée par le modèle de Cox dans cette série.

Selon une revue systématique et une méta-analyse réalisée par Mari et al[106] évaluant l'impact pronostique de la présence de l'invasion lymphovasculaire dans les copeaux de RTUV chez les patients atteints de cancer de la vessie. L'analyse a trouvé que la présence d'une invasion lymphovasculaire dans les copeaux de résection chez les patients ayant un stade clinique inférieur ou égale à T1 (2941 patients groupés dans 19 études) était un facteur pronostique significatif de la récurrence et de la progression tumorale.

c- Le grade tumoral

Le résultat de notre série de non significativité du grade tumoral doit être rattaché à l'évaluation initiale du grade par nos collègues anatomopathologistes.

Il est en effet prouvé que l'appréciation du grade par deux anatomopathologistes est plus efficace que son appréciation par un seul anatomopathologiste.

Par ailleurs nous recommandons fortement pour éviter cet écueil statistique de ne retenir en définitive que le bas grade et le haut grade et de bannir définitivement la notion de grade intermédiaire.

Le grade tumoral était un facteur prédictif indépendant de la récurrence dans toutes les séries étudiées.

d- La taille de la tumeur

Dans notre série si les résultats statistiques ne font pas ressortir la taille tumorale comme un facteur prédictif statistiquement significatif de la récurrence c'est à cause de la méthode très imprécise d'appréciation de cette taille qui est faite en pratique. Aussi nous recommandons d'utiliser dans l'appréciation de cette taille la mesure par l'anse de résection en sachant que les deux électrodes de cette anse sont séparées de 1 cm.

La taille de la tumeur était un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée dans les séries de Ding et al[133] et de Wang et al[199]. La taille tumorale était un facteur associé significativement à la récurrence en analyse univariée dans la série de Kim et al[170], mais elle n'était pas indépendamment associée à la récurrence en analyse multivariée.

La taille tumorale n'était pas associée significativement à la récurrence dans les séries de Xu et al[186] et de Zhang et al[167].

e- Le nombre de tumeurs

Dans notre série, il est normal que ce facteur ne soit pas significatif et ce en raison de l'interprétation imprécise de la multifocalité dans nos comptes rendus opératoires. Nous recommandons de suivre les scores de l'EORTC qui distinguent 3 niveaux :

Tumeur unique, nombre de tumeurs compris entre 2 et 7, nombre de tumeurs supérieur ou égal à 8.

Le nombre de tumeurs était un facteur pronostic indépendant de la récurrence en analyse multivariée dans les séries de Kim et al[170], Wang et al[199] et Ding et al[133].

Le nombre de tumeur était significativement associé à la récurrence en analyse univariée dans les séries de Xu et al[186] et de Zhang et al[167], mais il n'était pas indépendamment associé à la récurrence en analyse multivariée dans leurs séries.

f- Le CIS associé

Malheureusement nous n'avons pas étudié l'impact de la présence simultanée d'un CIS sur la récurrence et la progression dans notre série. L'impact pronostique d'un CIS associé à une TVNIM sur la récurrence et la progression pourrait faire l'objet d'une étude prospective ultérieure.

La présence simultanée d'un CIS était un facteur significativement associé à la récurrence dans les séries de Xu et al[186], Kim et al[170], Wang et al[199] et Ding et al[133]. Cependant ce facteur n'était pas indépendamment associé à la récurrence en analyse multivariée dans ces séries.

g- Le taux de récurrences antérieur

Les patients inclus dans notre série ont été diagnostiqués pour la première fois pour TVNIM lors de la période de l'étude par conséquent le taux de récurrence antérieur est nul pour tous nos patients.

Le taux de récurrence antérieur était un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée dans les séries de Xu et al[186], Wang et al[199] et Zhang et al[167].

h- Autres facteurs pronostiques clinico-pathologiques de la récurrence

Xu et al[186] ont trouvé que l'absence d'administration d'instillation postopératoire précoce de chimiothérapie intravésicale était un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée.

Kim et al[187] ont trouvé que la présence d'une hématurie macroscopique, l'existence d'un carcinome urothélial des voies excrétrices supérieur simultané ou antérieur et l'absence d'administration de traitement intravésical adjuvant à la résection étaient des facteurs pronostiques indépendants de la récurrence en analyse multivariée. Dans cette série également, l'âge sous forme d'une variable continue était significativement associé à la récurrence. Cependant l'âge n'était pas un facteur prédictif indépendant de la récurrence en analyse multivariée dans cette série.

Ding et al[133] ont trouvé que l'expression du Ki-67 en immunohistochimie était un facteur prédictif indépendant de la récurrence tumorale en analyse multivariée.

Zhang et al[167] ont trouvé que le résultat anatomopathologique positif de la résection de second look était un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée.

Tableau 39 : Facteurs prédictifs de la récurrence en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM

Auteur	Facteurs prédictifs associés significativement à la récurrence en analyse univariée	Facteurs prédictifs associés indépendamment à la récurrence en analyse multivariée
Xu et al, 2013[186]	Le taux de récurrence antérieur, le stade tumoral, le grade tumoral, la multifocalité, le CIS simultané et l'IPOP de chimiothérapie intravésicale.	Les tumeurs récidivantes, Les tumeurs de grade 2 et 3, le stade T1 et l'absence d'administration d'IPOP.
Kim et al, 2019[170]	L'âge (variable continue), l'hématurie macroscopique, le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures simultané ou antérieur, le stade tumoral, le grade tumoral (OMS 2004), le CIS associé, la taille tumorale, le nombre de tumeurs et le traitement intravésical.	L'hématurie macroscopique, le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures simultané ou antérieur, le stade pT1, les tumeurs de haut grade, les tumeurs multiples et l'absence de traitement intravésical adjuvant.
Wang et al, 2018[199]	Le nombre de tumeur, la taille tumorale, le taux de récurrence antérieur, le CIS associé, le stade tumoral et le grade tumoral.	Le nombre de tumeur, la taille tumorale, le taux de récurrence antérieur, le stade tumoral et le grade tumoral.
Ding et al, 2014[133]	La multifocalité, la taille tumorale, le CIS simultané, le stade tumoral, le grade tumoral et le marquage par le Ki-67 en immunohistochimie.	La multifocalité, la taille tumorale, le stade tumoral, le grade tumoral et l'expression du Ki-67 en immunohistochimie.
Zhang et al, 2019[167]	Le taux de récurrence antérieur, le nombre de tumeurs, le grade tumoral et le résultat anatomopathologique de la résection de second look.	Le taux de récurrence antérieur, le grade tumoral, et le résultat anatomopathologique de la résection de second look.
Notre série	Le NLR supérieur à 2,5, le stade T1, l'échec de la BCG thérapie, la présence d'une invasion lymphovasculaire dans le copeau de résection.	le stade T1, l'échec de la BCG thérapie et l'invasion lymphovasculaire.

10.1.2. Impact du NLR sur la récurrence tumorale

Le NLR supérieur à 2,5 était significativement associé à la récurrence en analyse univariée dans notre série. Cependant il n'était pas un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée dans notre série.

Le NLR élevé était un facteur pronostique indépendant de la récurrence dans les séries de Mbeutcha et al[168] et de Ogihara et al[200].

Tableau 40 : Impact du NLR élevé sur la récurrence en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM

Auteur	Impact du NLR élevé sur la récurrence en analyse univariée	Impact du NLR élevé sur la récurrence en analyse multivariée
Mbeutcha et al, 2016[168]	Association significative	Facteur prédictif indépendant
Ogihara et al, 2016[200]	Association significative	Facteur prédictif indépendant
Notre série	Association significative	Association non indépendante

10.2. Facteurs prédictifs de la progression

10.2.1. Facteurs prédictifs clinico-pathologiques de la progression

Le facteur pronostique clinico-pathologique indépendant de la progression dans notre série était l'échec de la BCG thérapie.

Malheureusement, nous n'avons pas étudié l'impact de la présence simultanée d'un CIS, la taille tumorale et le nombre de tumeurs sur la progression.

a- Le grade tumoral

Le haut grade était un facteur associé significativement à la progression en analyse univariée dans notre série, cependant il n'était pas un facteur prédictif indépendant de la progression en analyse multivariée.

Le grade tumoral était un facteur prédictif indépendant de la progression dans toutes les séries étudiées.

b- Le stade tumoral

Le stade T1 n'était pas un facteur associé à la progression dans notre série en analyse univariée.

Le stade tumoral était un facteur prédictif indépendant de la progression en analyse multivariée dans les séries de Xu et al[186], Kim et al[170], Wang et al[199] et de Ding et al[133]. Dans la série de Zhang et al[167], le stade tumoral était associé significativement à la progression en analyse univariée. Cependant, le stade tumoral n'était pas indépendamment associé à la progression en analyse multivariée dans leur série.

c- L'invasion lymphovasculaire

L'invasion lymphovasculaire n'était pas un facteur associé significativement à la progression dans notre série en analyse univariée.

L'invasion lymphovasculaire était un facteur pronostique indépendant de la progression dans la série de Kim et al[170].

Dans la série de Miyake et al[192], L'invasion lymphovasculaire était significativement associée à la progression. Cependant, elle n'était pas indépendamment associée à la progression en analyse multivariée.

Dans la série de Kwon et al[187], l'invasion lymphovasculaire était un facteur associé à la progression d'une manière statistiquement significative au cours de l'analyse par la méthode de Kaplan-Meier. Cependant, l'invasion lymphovasculaire n'était pas un facteur associé à la progression d'une manière significative au cours de l'analyse multivariée par le modèle de Cox dans cette série.

d- Le CIS associé

La présence simultanée d'un CIS était un facteur prédictif indépendant de la progression en analyse multivariée dans les séries de Xu et al, Kim et al, Wang et al et de Ding et al.

e- La taille tumorale

La taille tumorale était un facteur prédictif indépendant de la progression dans les séries de Wang et al[199] et de Ding et al[133].

La taille tumorale était un facteur associé significativement à la progression en analyse univariée dans la série de Kim et al[170]. Cependant la taille tumorale n'était pas un facteur indépendamment associé à la progression en analyse multivariée dans leur série.

La taille tumorale n'était pas associée à la progression en analyse univariée dans les séries de Xu et al[186] et de Zhang et al[167].

f- Le nombre de tumeurs

Le nombre de tumeurs était un facteur significativement associé à la progression en analyse univariée dans les séries de Xu et al[186], Kim et al[170] et de Zhang et al[167]. Cependant, le nombre de tumeur n'était pas un facteur indépendamment associé à la progression en analyse multivariée dans ces séries.

Le nombre de tumeurs n'était pas significativement associé à la progression en analyse univariée dans les séries de Ding et al[133] et de Wang et al[199].

g- Le taux de récurrences antérieures

Le taux de récurrence antérieure était un facteur indépendamment associé à la progression dans les séries de Xu et al[186], Wang et al[199] et de Zhang et al[167].

h- Autres facteurs pronostiques de la progression

La présence simultanée ou antérieure d'un carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures était un facteur pronostique indépendant de la progression en analyse multivariée dans la série de Kim et al[170]. Dans la même série, l'âge sous forme d'une variable continue était un facteur associé significativement à la progression en analyse univariée. Cependant, l'âge n'était pas un facteur prédictif indépendant de la progression en analyse multivariée dans cette série.

Dans la série de Ding et al[133], le marquage par le Ki-67 en immunohistochimie était un facteur prédictif indépendant de la progression en analyse multivariée.

Dans la série de Zhang et al[167], le résultat anatomopathologique positif de la résection de second look était un facteur prédictif indépendant de la progression en analyse multivariée.

Tableau 41 : Facteurs prédictifs de la progression en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM

Auteur	Facteurs prédictifs associés significativement à la progression en analyse univariée	Facteurs prédictifs associés indépendamment à la progression en analyse multivariée
Xu et al, 2013[186]	Le taux de récurrence antérieur, le stade tumoral, le grade tumoral, la multifocalité et le CIS simultané.	Les tumeurs récidivantes, les tumeurs de grade 3, les tumeurs de stade T1 et le CIS simultané.
Kim et al, 2019[170]	L'âge (variable continue), le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures simultané ou antérieur, le stade tumoral, le grade tumoral (OMS 2004), le CIS associé, l'invasion lymphovasculaire associée, la taille tumorale et le nombre de tumeurs.	le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures simultané ou antérieur, les tumeurs de stade pT1, les tumeurs de haut grade, le CIS associé et l'invasion lymphovasculaire associée.
Wang et al, 2018[199]	La taille tumorale, le statut de la tumeur primitive ou récidivante, le CIS associé, le stade tumoral et le grade tumoral.	La taille tumorale, le statut de la tumeur primitive ou récidivante, le stade tumoral, le grade tumoral et le CIS simultané.
Ding et al, 2014[133]	La taille tumorale, le stade tumoral, le grade tumoral, le CIS associé et le marquage par le Ki-67 en immunohistochimie.	La taille tumorale, le stade tumoral, le grade tumoral, le CIS simultané et le marquage par le Ki-67 en immunohistochimie.
Zhang et al, 2019[167]	L'âge, le taux de récurrence antérieur, le nombre de tumeurs, le stade tumoral, le grade tumoral et le résultat anatomopathologique de la résection de second look.	L'âge, le taux de récurrence antérieur, le grade tumoral, et le résultat anatomopathologique de la résection de second look.
Notre série	Le NLR >2,5, le haut grade et l'échec de la BCG thérapie.	le NLR >2,5 et l'échec de la BCG thérapie.

10.2.2. Impact du NLR sur la progression tumorale

Le NLR supérieur à 2,5 était un facteur prédictif indépendant de la progression dans notre série.

Le NLR élevé était un facteur prédictif indépendant de la progression dans les séries de Mbeutcha et al[168] et de Ogihara et al[200].

Tableau 42 : Impact du NLR élevé sur la progression en analyse univariée et multivariée dans différentes séries de TVNIM

Auteur	Impact du NLR élevé sur la progression en analyse univariée	Impact du NLR élevé sur la progression en analyse multivariée
Mbeutcha et al, 2016[168]	Association significative	Facteur prédictif indépendant
Ogihara et al, 2016[200]	Association significative	Facteur prédictif indépendant
Notre série	Association significative	Facteur prédictif indépendant

Au total, le NLR supérieur à 2,5 est un facteur prédictif statistiquement significatif et indépendant de la progression dans notre série.

Le NLR supérieur à 2,5 est un facteur prédictif statistiquement significatif et non indépendant pour la récurrence dans notre série.

11. Courbes de survie

11.1. Survie sans récurrence selon les groupes de risque de l'EORTC

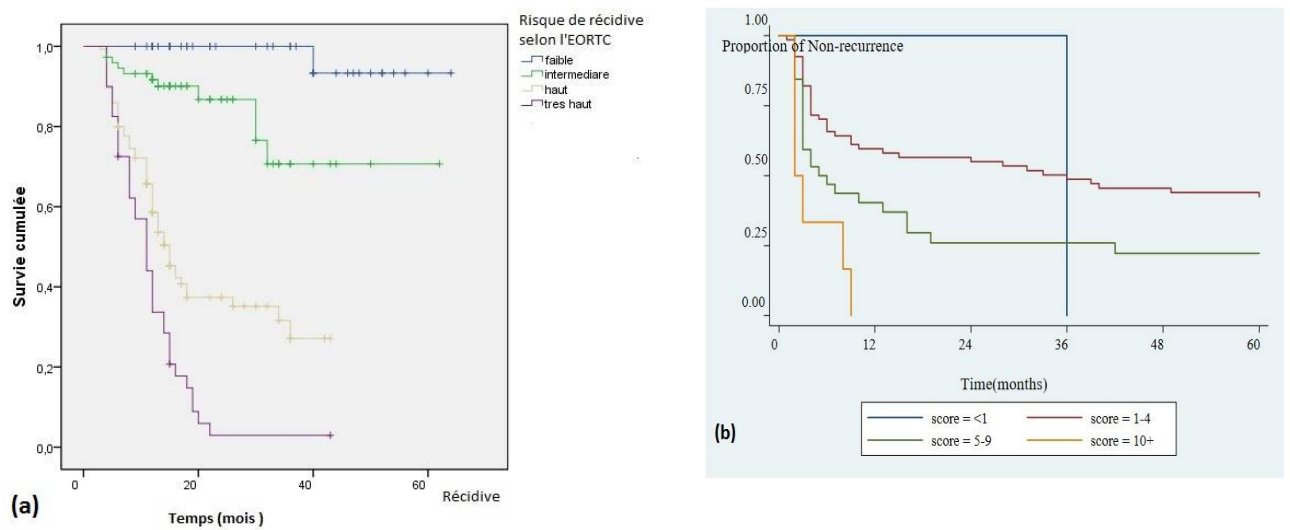


Figure 42 : Courbes de survie sans récurrence selon les groupes de risque de l'EORTC pour la récurrence dans notre série (a) et dans la série de Pillai et al[193] (b)

- Aucun patient de la série de Pillai et al[193] dont le score de récurrence de l'EORTC est nul (parmi 2 patients) n'a survécu sans récurrence après 36 mois.

La survie sans récurrence des patients à faible risque de récurrence (ayant un score de récurrence de l'EORTC nul) dans notre série est de 93% à 5 ans, elle est de 100% à 36 mois. Cette valeur était supérieure à celle trouvée dans la série précédente.

- La survie sans récurrence des patients dont le score de récurrence de l'EORTC est compris entre 1 et 4 dans la série de Pillai et al[193] est à peu près 45% à 5 ans.

La survie sans récurrence des patients à risque intermédiaire de récurrence (ayant un score de récurrence de l'EORTC compris entre 1 et 4) dans notre série est de 70% à 5 ans. Cette valeur était supérieure à celle trouvée dans la série de Pillai et al[193].

- La survie sans récurrence des patients dont le score de récurrence de l'EORTC est compris entre 5 et 9 dans la série de Pillai et al[193] est d'environ 20% à 45 mois et à 5 ans.

La survie sans récurrence des patients à haut risque de récurrence (ayant un score de récurrence de l'EORTC compris entre 5 et 9) dans notre série est de 30% à 45 mois.

Cette valeur était supérieure à celle trouvée dans la série de Pillai et al[193].

- Aucun patient dont le score de récurrence de l'EORTC est supérieur ou égal à 10 dans la série de Pillai et al[193] (parmi 6 patients) n'a survécu sans récurrence après 10 mois.
- A 10 mois, environ 57% des patients à très haut risque de récurrence dans notre série (dont le score de récurrence de l'EORTC est supérieur ou égale à 10) ont survécu sans récurrence. Cette valeur était supérieure à celle trouvée dans la série de Pillai et al[193].

La survie sans récurrence des patients à très haut risque de récurrence selon l'EORTC (ayant un score de récurrence de l'EORTC supérieur ou égale à 10) dans notre série est de 3% à 45 mois.

11.2. Survie sans récurrence en fonction du NLR

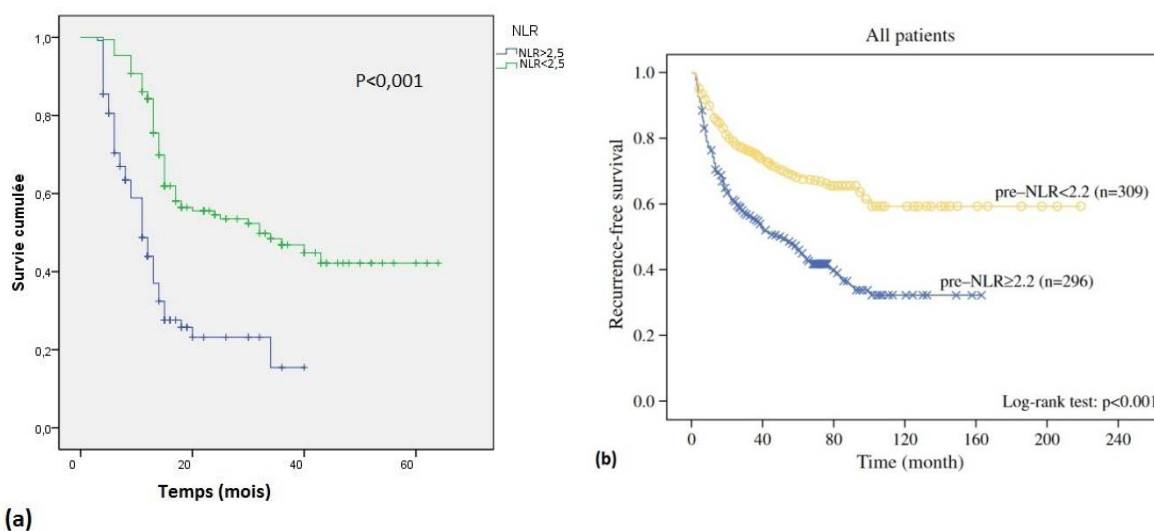


Figure 43 : Survie sans récurrence des patients ayant un NLR élevé ou bas dans notre série (a) et dans la série de Ogihara et al[200] (b)

- La valeur seuil du NLR dans la série de Ogihara et al[200] est de 2,2. Nous avons adopté la valeur de 2,5 comme seuil du NLR dans notre série.
- Dans notre série ainsi que dans celle de Ogihara et al[200], la survie sans récidive est plus importante chez les patients ayant un NLR bas par rapport aux patients ayant un NLR élevé.
- La survie sans récidive des patients ayant un NLR bas dans la série de Ogihara et al[200] est d'environ 60% à 18 ans. Elle est d'environ 67% à 5 ans.

La survie sans récidive des patients de notre série ayant un NLR bas à 5 ans est de 43%. Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série précédente.

- La survie sans récidive des patients ayant un NLR élevé dans la série de Ogihara et al[200] est d'environ 32% à 13 ans. Elle est d'environ 55% à 40 mois.

La survie sans récidive des patients de notre série ayant un NLR élevé à 40 mois est de 15%. Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série précédente.

11.3. Survie sans progression selon les groupes de risque de l'EORTC

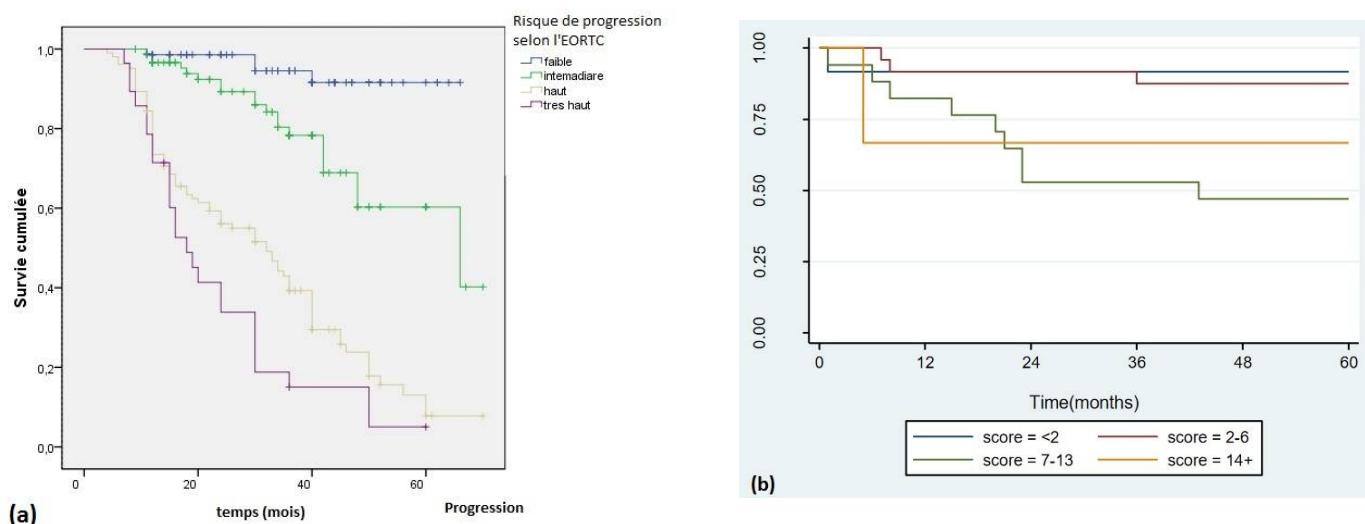


Figure 44 : Courbes de survie sans progression selon les groupes de risque de l'EORTC pour la progression dans notre série (a) et dans la série de Pillai et al[193] (b)

- La survie sans progression des patients dont le score de progression de l'EORTC est strictement inférieur à 2 dans la série de Pillai et al[193] est d'environ 90% à 5 ans.

Nous avons trouvé la même valeur chez les patients à faible risque de progression (dont le score de progression de l'EORTC est strictement inférieur à 2) dans notre série.

- La survie sans progression des patients dont le score de progression de l'EORTC est compris entre 2 et 6 dans la série de Pillai et al[193] est d'environ 87% à 5 ans.

La survie sans progression des patients à risque intermédiaire de progression (ayant un score de progression de l'EORTC compris entre 2 et 6) dans notre série est de 60% à 5 ans.

Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série de Pillai et al[193].

- La survie sans progression des patients dont le score de progression de l'EORTC est compris entre 7 et 13 dans la série de Pillai et al[193] est d'environ 47% à 5 ans.

La survie sans progression des patients à haut risque de progression (ayant un score de progression de l'EORTC compris entre 7 et 13) dans notre série est de 10% à 5 ans.

Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série de Pillai et al[193].

- La survie sans progression des patients dont le score de progression de l'EORTC est supérieur ou égal à 14 dans la série de Pillai et al[193] est d'environ 67% à 5 ans. Paradoxalement, ce pourcentage était supérieur à celui des patients dont le score de progression de l'EORTC est compris entre 7 et 13 dans leur série.

La survie sans progression des patients à très haut risque de progression (dont le score de progression de l'EORTC est supérieur ou égal à 14) dans notre série est de 8% à 5 ans.

Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série de Pillai et al[193].

11.4. Survie sans progression en fonction du NLR

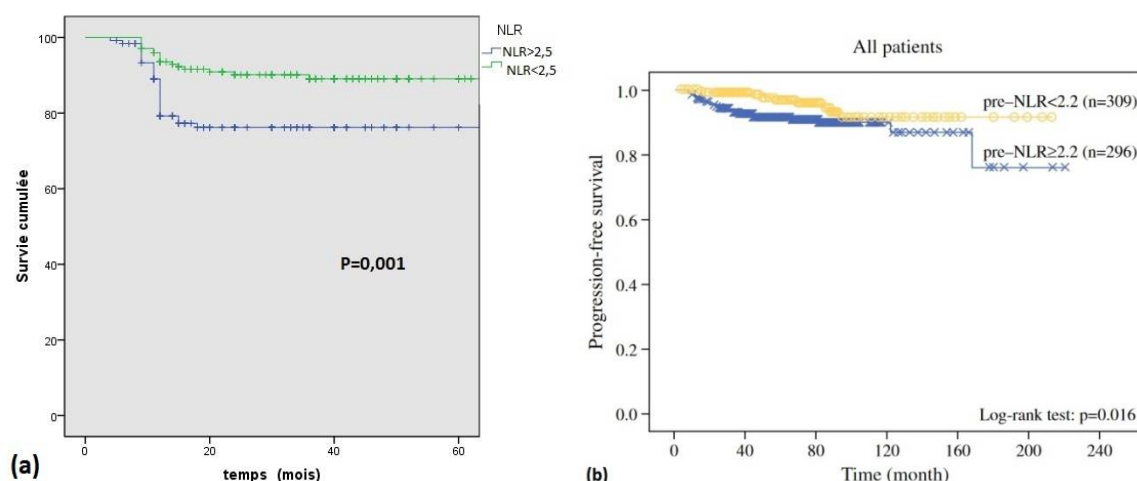


Figure 45 : Survie sans progression des patients ayant un NLR élevé ou bas dans notre série (a) et dans la série de Ogihara et al[200] (b)

- Dans notre série ainsi que dans celle de Ogihara et al[200], la survie sans progression est plus importante chez les patients ayant NLR bas par rapport aux patients ayant un NLR élevé.
- La survie sans progression des patients ayant un NLR bas dans la série de Ogihara et al[200] est d'environ 90% à 18 ans. Elle est d'environ 95% à 5ans.

La survie sans progression des patients de notre série ayant un NLR bas à 5 ans est de 90%. Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série de Ogihara et al[200].

- La survie sans progression des patients ayant un NLR élevé dans la série de Ogihara et al[200] est d'environ 77% à 18 ans. Elle est d'environ 90% à 5 ans.

La survie sans progression des patients de notre série ayant un NLR élevé à 5 ans est de 75%. Cette valeur était inférieure à celle trouvée dans la série de Ogihara et al[200].

11.5. NLR et BCG thérapie

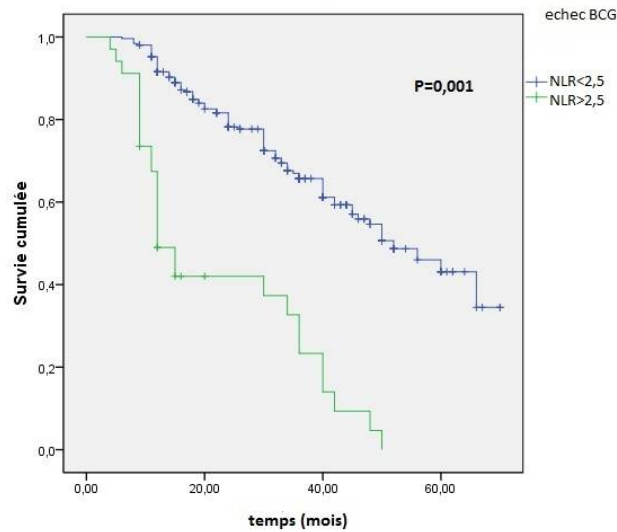


Figure 40 : Courbes de survie sans échec à la BCG thérapie selon le NLR supérieur ou inférieur à 2,5 dans notre série

Dans notre série, l'échec à la BCG thérapie survient plus fréquemment et plus précocement chez les patients ayant un NLR > 2,5 par rapport aux patients ayant un NLR < 2,5.

La différence dans la survie sans échec à la BCG thérapie est significative entre le groupe de patients ayant un NLR supérieur à 2,5 et celui des patients ayant un NLR inférieur à 2,5 dans notre série.

Camtosun et al[183] ont réalisé une étude ayant pour but d'évaluer la valeur pronostique du NLR préopératoire chez les patients atteints de TVNIM traités par RTUV suivie d'une BCG thérapie.

Parmi 89 patients de cette série, 33 patients avaient présenté une récurrence ou une progression contre 56 patients n'ayant pas présenté de récurrence ou de progression sur un suivi moyen de 28,7 mois.

75,6% des patients ayant présenté une récurrence ou une progression après BCG thérapie avaient un NLR préopératoire > 2,5 contre 58,9% dans le groupe de patients n'ayant pas présenté de récurrence ou de progression après BCG thérapie.

Les auteurs ont trouvé que le NLR était significativement élevé dans le groupe de patients ayant présenté une récurrence ou une progression après BCG thérapie.

Les auteurs avaient conclu que le NLR préopératoire pouvait être utilisé comme un marqueur indépendant dans la prédiction de la récurrence tumorale après BCG thérapie.

Racioppi et al[181] ont réalisé une étude ayant pour but d'évaluer le NLR comme facteur pronostique de la réponse à la BCG thérapie chez les patients atteints de TVNIM de haut risque.

Parmi 100 patients de cette série, 52 patients n'avaient pas présenté de récurrence sous forme de tumeurs de haut grade (patients répondant au BCG) et 48 patients ont bénéficié d'une cystectomie pour récurrence de haut grade ou pour progression vers une tumeur infiltrant le muscle (patients non-répondant au BCG) après un suivi de 5 ans.

Chez les patients ayant répondu au BCG, la valeur moyenne du NLR était de $2,61 \pm 0,77$.

Les patients non-répondant au BCG avaient un NLR moyen de $3,65 \pm 1,16$.

La valeur seuil adoptée pour le NLR dans cette série était de 3.

Le test de log-rank a révélé une différence statistiquement significative entre les courbes de survie sans maladie pour les patients ayant un $NLR < 3$ et ceux ayant un $NLR \geq 3$ ($p < 0,05$).

Le NLR était un facteur pronostique associé à la réponse à la BCG thérapie en analyse multivariée dans cette série.



VI. Recommendations

- Si nous voulons améliorer notre appréciation du pronostic, il faut rapprocher la prise en charge pendant la RTUV aux mesures standards avec en particulier :
 - Réaliser des biopsies de l'urètre prostatique au moindre doute.
 - Réaliser des biopsies vésicales randomisées au moindre doute.
 - La luminofluorescence doit faire partie désormais de l'arsenal diagnostique et thérapeutique au cours de la résection afin d'améliorer la visualisation des tumeurs en particulier le CIS.
 - La résection doit être complète et profonde avec la nécessité d'obtenir du muscle vésical dans les copeaux de résection.
 - Consigner sur le compte rendu opératoire une description précise des copeaux de résection et les adresser au laboratoire d'anatomie pathologique dans des flacons étiquetés.
 - Le compte rendu opératoire doit contenir les informations concernant les caractéristiques de la tumeur notamment la taille estimée à l'aide de l'anse de résection (1 cm par anse), le nombre de tumeurs (tumeur unique, nombre de tumeurs compris entre 2 et 7, nombre de tumeurs supérieur ou égal à 8), le siège, son aspect macroscopique. Elle doit contenir également les étapes suivies pendant la résection ainsi que son étendu.
- Le compte rendu anatomopathologique des copeaux de résection doit préciser le stade, le grade tumoral, l'invasion lymphovasculaire associée, une histologie inhabituelle ou variante, la présence de carcinome in situ et du muscle détrusor.
- Il faut effectuer une résection de second look à chaque fois que cela est indiqué étant donné le stade souvent avancé de nos malades. La pratique du second look doit être largement indiquée voir systématique.
- Il faut enregistrer les résultats anatomopathologiques de la résection de second look car ils reflètent la qualité de la résection initiale.[2]
- Il faut distinguer entre une résection de second look d'une tumeur résiduelle et une RTUV d'une récurrence documentée.

- On recommande d'utiliser les tableaux de risque et les calculateurs de l'EORTC dans notre pratique quotidienne afin de prédire le risque de récurrence et de progression chez nos patients[2]. Ces tableaux nous ont permis d'avoir un aperçu sur le risque de récurrence et de progression chez les patients de notre série.
- On recommande d'utiliser le NLR préopératoire pour avoir un aperçu sur le risque de récurrence, de progression et de l'échec de la BCG thérapie chez nos patients en particulier dans la prédiction du risque de progression à l'instar des résultats obtenus dans notre étude.
- Au total, le nombre de tumeurs, la taille tumorale, le stade et le grade tumoral, l'invasion lymphovasculaire, le rapport neutrophile sur lymphocyte, le CIS associé, la précocité de la récurrence et la réponse au BCG doivent être évoqués systématiquement comme facteurs prédictifs de la récurrence et de la progression dans l'étude de chaque dossier de malades par le staff médical et ce pour une prise en charge plus rationnelle qui permettrait d'améliorer le pronostic.

On recommande de conseiller vivement aux patients tabagiques d'arrêter de fumer[2] voir de les adresser vers une consultation spécialisée d'aide au sevrage tabagique.

- On ne peut pas concevoir la prise en charge des TVNIM sans avoir une pratique quotidienne régulière et faite selon les standards de l'IPOP.
- On doit disposer de la mitomycine C sinon de l'épirubicine ou de la doxorubicine dans notre pratique.
- On peut aussi recommander pour une meilleure efficacité l'utilisation de la thermochimiothérapie.
- Il est important d'introduire dans notre pratique quotidienne la cytologie urinaire dans le diagnostic et surtout dans la surveillance des TVNIM.



VII. Conclusions

Les TVNIM sont des tumeurs fréquentes et hétérogènes[94]. L'histoire naturelle des TVNIM est marquée par la survenue de la récurrence tumorale et la progression vers un stade et un grade plus élevé[83]. Il est nécessaire d'évaluer le risque du patient afin de lui proposer un traitement personnalisé[201]. À l'heure actuelle, les outils d'évaluation du risque les plus utilisés reposent sur des paramètres clinico-pathologiques[201]. Le nombre de tumeurs, la taille tumorale et le taux de récurrence antérieur sont les principaux facteurs prédictifs de la récurrence tandis que le stade tumoral, le grade tumoral et la présence d'un CIS associé sont les principaux facteurs prédictifs de la progression[93]. Trois modèles sont largement connus pour la prédiction du risque de récurrence et de progression des TVNIM : les tables de l'EORTC, le score du CUETO et le nouveau modèle de l'EORTC.[5]

En ce qui concerne notre série, nos patients avaient présenté un profil de tumeurs globalement agressif avec 54% des patients ayant des tumeurs multiples, 48,3% des patients ayant des tumeurs de taille supérieure à 3 cm, 42% des patients ayant des tumeurs de stade pT1, 41,3% des patients ayant des tumeurs de haut grade, 14,7% des patients avaient un CIS associé, 8% des patients avaient une tumeur des voies excrétrices supérieures associée. 80,33% de nos patients avaient bénéficié d'une RTUV suivie d'une BCG thérapie, ce qui est un taux important avec un taux de réponse important à la BCG thérapie de 85,9%.

Après un suivi moyen de 53,7 mois, nous avons observé un taux de récurrence important de 52,7%, avec seulement un taux de 2,33% des patients ayant présenté progression vers une tumeur infiltrant le muscle. Ces résultats peuvent être expliqués par une bonne résection transurétrale des tumeurs de vessie et la bonne réponse au BCG. Il faut se poser la question pourquoi dans notre population nous observons une bonne réponse au BCG avec très peu d'effets secondaires.

Le NLR supérieur à 2,5 était significativement associé à la récurrence en analyse univariée dans notre série. Cependant il n'était pas un facteur pronostique indépendant de la récurrence en analyse multivariée.

Les facteurs pronostiques indépendants de la récurrence dans notre série étaient le stade T1, l'invasion lymphovasculaire et l'échec de la BCG thérapie.

Les facteurs pronostiques indépendants de la progression dans notre série étaient le NLR supérieur à 2,5 et l'échec de la BCG thérapie.

Le NLR affectait significativement la survie sans échec à la BCG thérapie dans notre série. Cependant, une analyse multivariée est nécessaire pour apprécier si le NLR était indépendamment associé à l'échec à la BCG thérapie ou pas dans notre série.

Le rapport neutrophile sur lymphocyte a le potentiel d'être utilisé comme un marqueur de la récurrence, de la progression et de l'échec de la BCG thérapie dans notre pratique. Puisque nous avons trouvé une association indépendante du NLR élevé uniquement avec la progression, le NLR peut être introduit comme un marqueur de la progression dans notre pratique.

Cependant, des recommandations bien définies par les sociétés savantes internationales (EAU, AFU) en ce qui concerne la place du NLR dans la prédiction du pronostic des TVNIM est nécessaire avant son utilisation régulière dans la pratique courante.



Résumés

Résumé

Titre : Facteurs prédictifs de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (À propos de 300 cas colligés au service Uro A Ibn Sina Rabat)

Auteur : Benslimane Amine

Mots clés : Facteurs pronostiques, tumeur de vessie non infiltrant le muscle, récurrence, progression, rapport neutrophile sur lymphocyte.

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle constituent un groupe hétérogène de tumeurs et présentent des risques de récurrence et de progression différents. L'objectif de cette étude est de déterminer les principaux facteurs prédictifs de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle.

Nous avons effectué une étude rétrospective descriptive et analytique à propos de 300 patients atteints de tumeurs de vessie non infiltrant le muscle traités par résection endoscopique suivie ou non d'une BCG thérapie au service d'urologie A à l'hôpital Ibn Sina à Rabat sur une période de 8 ans.

Sur un suivi moyen de 53,7 mois, le taux de récurrence était de 52,7%, le taux de progression vers une tumeur infiltrant le muscle était de 2,33%.

Nous avons trouvé à travers une analyse selon le modèle de Cox les résultats suivants :

Les facteurs prédictifs indépendants de la récurrence étaient le stade T1, l'invasion lymphovasculaire et l'échec de la BCG thérapie.

Les facteurs prédictifs indépendants de la progression étaient le NLR supérieur à 2,5 et l'échec de la BCG thérapie.

L'analyse par la méthode de Kaplan-Meier a trouvé que le NLR affectait significativement la survie sans échec à la BCG thérapie.

Les facteurs pronostiques clinico-pathologiques sont importants pour prédire la récurrence et la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle. Le rapport neutrophile sur lymphocyte peut être introduit comme un marqueur de la progression dans notre pratique.

Abstract

Title: Predictive factors for recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer (About 300 cases collected in the Uro A department at Ibn Sina Hospital in Rabat).

Author: Benslimane Amine

Keywords: Prognostic factors, non-muscle-invasive bladder cancer, recurrence, progression, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Non-muscle-invasive bladder cancer is a heterogeneous group of tumours with different risks of recurrence and progression. The aim of this study is to determine the main predictive factors for recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer.

We conducted a retrospective descriptive and analytical study of 300 patients with non-muscle-invasive bladder cancer who underwent transurethral resection of bladder tumour followed or not by Intravesical BCG immunotherapy at the department of Urology A at Ibn Sina Hospital in Rabat over a period of 8 years.

Over a mean follow-up of 53.7 months, the recurrence rate was 52.7%, the rate of progression to a muscle invasive bladder cancer was 2.33%.

Through an analysis using the Cox model, we found the following results: Independent predictors of recurrence were T1 stage, lymphovascular invasion and BCG failure.

Independent predictors of progression were NLR higher than 2.5 and BCG failure.

Kaplan-Meier analysis found that NLR significantly affected BCG failure-free survival.

Clinicopathological prognostic factors are important in predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer. The neutrophil-to-lymphocyte ratio can be introduced as a marker of progression in our practice.

الملخص

العنوان : العوامل المتحكمة في تنبؤ إنتكاس وتقدم سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي (حول 300 حالة تم جمعها في قسم جراحة المسالك البولية أ بمستشفى ابن سينا بالرباط).

المؤلف : أمين بنسليمان

الكلمات الرئيسية : عوامل الإنذار، سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي، الإنتكاس، التقدم، نسبة الخلايا المتعادلة على الخلايا اللمفاوية.

يشكل سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي مجموعة غير متجانسة من الأورام ولها مخاطر متباينة من حيث الإنتكاس و التقدم. هدف هذه الدراسة هو تحديد العوامل المتحكمة في تنبؤ إنتكاس وتقدم سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي.

أجرينا دراسة إستيعادية وصفية وتحليلية على 300 حالة سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي تمت معالجتها عن طريق الإستئصال بالمنظار سواء تم إتباعه بعلاج ب.س.ج أم لا في قسم جراحة المسالك البولية أ بمستشفى ابن سينا بالرباط لمدة 8 سنوات.

تم تتبع الحالات خلال 53,7 شهراً بالمتوسط، كان معدل الإنتكاس 52,7% و معدل التقدم نحو ورم يغزو النسيج العضلي 2,33%.

وجدنا من خلال تحليل وفقاً لنموذج "كوكس" النتائج التالية:

العوامل المستقلة في تنبؤ الإنتكاس هي المرحلة T1 و غزو الأوعية اللمفاوية و فشل علاج ب.س.ج.

العوامل المستقلة في تنبؤ التقدم هي نسبة الخلايا المتعادلة على الخلايا اللمفاوية أكبر من 2,5 و فشل علاج ب.س.ج. وجد تحليل "كابلان ماير" أن نسبة الخلايا المتعادلة على الخلايا اللمفاوية تؤثر بشكل ملحوظ على البقاء على قيد الحياة دون فشل في علاج ب.س.ج.

تعتبر عوامل الإنذار السريرية المرضية مهمة في تنبؤ إنتكاس و تقدم سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي. يمكن استعمال نسبة الخلايا المتعادلة على الخلايا اللمفاوية كمؤشر على تقدم سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي في ممارستنا.



Bibliographie

- [1] K. Saginala, A. Barsouk, J. S. Aluru, P. Rawla, S. A. Padala, et A. Barsouk, « Epidemiology of Bladder Cancer », *Medical Sciences*, vol. 8, n° 1, p. 15, mars 2020, doi: 10.3390/medsci8010015.
- [2] M. Babjuk *et al.*, « Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). In: EAU Guidelines 2019 Edn. Presented at the 34th EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem, The Netherlands. » [En ligne]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
- [3] Collège français des urologues (France) et M. Roupret, *Urologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson, 2013.
- [4] D. Wendum et Collège français des pathologistes, *Anatomie et cytologie pathologiques: rôle clé dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement : réussir ses ECNi*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2019.
- [5] Y. Fujii, « Prediction models for progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A review », *Int. J. Urol.*, vol. 25, n° 3, p. 212-218, mars 2018, doi: 10.1111/iju.13509.
- [6] M. Roupêt *et al.*, « RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie », *Progrès en Urologie*, vol. 28, n° 12, p. S46-S78, nov. 2018, doi: 10.1016/j.purol.2018.07.283.
- [7] B. Ali-El-Dein, O. Sarhan, A. Hinev, E.-H. I. Ibrahiem, A. Nabeeh, et M. A. Ghoneim, « Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index: PROGNOSTIC FACTORS FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMOURS », *BJU International*, vol. 92, n° 4, p. 393-399, août 2003, doi: 10.1046/j.1464-410X.2003.04360.x.
- [8] P. Kamina et P. Kamina, *Anatomie clinique*. Paris: Maloine, 2009.
- [9] R. L. Drake, W. Vogl, et A. W. M. Mitchell, *Gray's Anatomie pour les étudiants*. 2012.
- [10] R. Yiou, *Anatomie du petit bassin: cours + QCM*. 2011.
- [11] H. Rouvière, A. Delmas, et V. Delmas, *Anatomie humaine: descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome II, Tome II*. Paris: Masson, 2002.

- [12] Laboratoire d'anatomie, faculté de médecine et de pharmacie Rabat, « Cours d'anatomie 1ère année médecine ». 2014 2013.
- [13] M. Catala, J.-M. André, G. Katsanis, et J. Poirier, *Histologie : organes, systèmes et appareils*, [En ligne]. Paris : Université Pierre et Marie Curie, 2007/2008, Niveau PCEM2 - DCEM1, 102p. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf> (Consulté le 06/01/2021). Consulté le: janv. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf>
- [14] laboratoire d'Histologie-Embryologie Cytogénétique Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, « Cours d'histologie générale et moléculaire ». 2014 2013.
- [15] B. Young, G. O'Dowd, et P. Woodford, *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*, Sixth edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2014.
- [16] « CANCER INCIDENCE RATE IN RABAT 2009-2012 », https://www.irc.ma/images/Registre_Cancer_Rabat_2009-2012.pdf (consulté le janv. 06, 2021).
- [17] M. G. K. Cumberbatch *et al.*, « Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018 », *European Urology*, vol. 74, n° 6, p. 784-795, déc. 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
- [18] J. A. Witjes *et al.*, « EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, in EAU Guidelines. 2019, European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. » [En ligne]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
- [19] M. C. Stern *et al.*, « Polymorphisms in DNA Repair Genes, Smoking, and Bladder Cancer Risk: Findings from the International Consortium of Bladder Cancer », *Cancer Res*, vol. 69, n° 17, p. 6857-6864, sept. 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1091.
- [20] J. Miyazaki et H. Nishiyama, « Epidemiology of urothelial carcinoma », *Int. J. Urol.*, vol. 24, n° 10, p. 730-734, oct. 2017, doi: 10.1111/iju.13376.

- [21] E. J. Pietzak, P. Mucksavage, T. J. Guzzo, et S. B. Malkowicz, « Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation », *Urology*, vol. 86, n° 5, p. 968-973, nov. 2015, doi: 10.1016/j.urology.2015.05.040.
- [22] C. Pelucchi, C. Bosetti, E. Negri, M. Malvezzi, et C. La Vecchia, « Mechanisms of Disease: the epidemiology of bladder cancer », *Nat Rev Urol*, vol. 3, n° 6, p. 327-340, juin 2006, doi: 10.1038/ncpuro0510.
- [23] H. Yan *et al.*, « Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis », *CMAR*, vol. Volume 10, p. 3781-3791, sept. 2018, doi: 10.2147/CMAR.S175062.
- [24] P. Boffetta, N. Jourenkova, et P. Gustavsson, « Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons », *Cancer Causes and Control*, vol. 8, n° 3, p. 444-472, 1997, doi: 10.1023/A:1018465507029.
- [25] I. Gouda, N. Mokhtar, D. Bilal, T. El-Bolkainy, et N. M. El-Bolkainy, « Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients », *J Egypt Natl Canc Inst*, vol. 19, n° 2, p. 158-162, juin 2007.
- [26] Z. Kirkali *et al.*, « Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis », *Urology*, vol. 66, n° 6, p. 4-34, déc. 2005, doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
- [27] K. Szymańska, F. T. Bosman, et P. Hainaut, « Bladder Cancer. Pathology and Genetics, Diagnosis and Treatment », in *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, 2018, p. B9780128012383654000. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.65315-1.
- [28] N. Rothman *et al.*, « A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci », *Nat Genet*, vol. 42, n° 11, p. 978-984, nov. 2010, doi: 10.1038/ng.687.
- [29] L. A. Kiemeny *et al.*, « Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer », *Nat Genet*, vol. 40, n° 11, p. 1307-1312, nov. 2008, doi: 10.1038/ng.229.

- [30] K. P. Cantor *et al.*, « Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer », *Epidemiology*, vol. 9, n° 1, p. 21-28, janv. 1998.
- [31] S. Park, V. E. Reuter, et D. E. Hansel, « Non-urothelial carcinomas of the bladder », *Histopathology*, vol. 74, n° 1, p. 97-111, janv. 2019, doi: 10.1111/his.13719.
- [32] Evangelos Xylinas, Stéphane Larré, et Thomas Bessedé, « Chapitre 18 Item 311 – UE 9 – Tumeurs vésicales ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/sites/default/files/chapitre_18_item_311_-_ue_9_-_tumeurs_vesicales.pdf
- [33] BILLEREY C et SIBONY M, « Chapitre I ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE C. Grading des tumeurs urothéliales D. Stadification des tumeurs vésicales », *Progrès en Urologie*, vol. 11, n° 5, p. 815-825, 2001.
- [34] J. Irani, « Prise en charge des tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM) », *Progrès en Urologie*, vol. 19, n° 4, p. 248-253, avr. 2009, doi: 10.1016/j.purol.2008.10.025.
- [35] J. D. Subiela *et al.*, « Carcinoma In Situ of the Urinary Bladder: A Systematic Review of Current Knowledge Regarding Detection, Treatment, and Outcomes », *European Urology Focus*, vol. 6, n° 4, p. 674-682, juill. 2020, doi: 10.1016/j.euf.2019.03.012.
- [36] M. Aron, « Variant Histology in Bladder Cancer—Current Understanding of Pathologic Subtypes », *Curr Urol Rep*, vol. 20, n° 12, p. 80, déc. 2019, doi: 10.1007/s11934-019-0949-6.
- [37] M. J. Magers, A. Lopez-Beltran, R. Montironi, S. R. Williamson, H. Z. Kaimakliotis, et L. Cheng, « Staging of bladder cancer », *Histopathology*, vol. 74, n° 1, p. 112-134, janv. 2019, doi: 10.1111/his.13734.

- [38] J. N. Eble, Weltgesundheitsorganisation, et International Agency for Research on Cancer, Éd., *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs: ... editorial and consensus conference in Lyon, France, December 14 - 18, 2002*, Reprint. Lyon: IARC Press, 2006.
- [39] MAZEROLLES C., « TUMEURS UROTHÉLIALES : Lésions urothéliales pseudonéoplasiques et prénéoplasiques de la vessie », *Progrès en Urologie*, vol. 13, n° 5, p. 1227-1231, 2003.
- [40] R. Montironi, R. Mazzucchelli, M. Scarpelli, A. Lopez-Beltran, et L. Cheng, « Morphological diagnosis of urothelial neoplasms », *J Clin Pathol*, vol. 61, n° 1, p. 3-10, janv. 2008, doi: 10.1136/jcp.2007.049312.
- [41] A. Lopez-Beltran, « Bladder cancer: Clinical and pathological profile », *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, vol. 42, n° sup218, p. 95-109, janv. 2008, doi: 10.1080/03008880802325226.
- [42] Service d'anatomie pathologique, CHIS Rabat, *Image microscopique du carcinome urothélial de la vessie*. 2021.
- [43] K. B. Farling, « Bladder cancer: Risk factors, diagnosis, and management », *The Nurse Practitioner*, vol. 42, n° 3, p. 26-33, mars 2017, doi: 10.1097/01.NPR.0000512251.61454.5c.
- [44] K. LEBBAR *et al.*, « Place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie », *Médecine du Maghreb*, n° 86, p. 31-37, 2001.
- [45] C. Roy et S. Merran, « [Imaging and pathology of bladder tumors] », *J Radiol*, vol. 83, n° 6 Pt 2, p. 843-859, discussion 861-862, juin 2002.
- [46] M. Rouprêt, « Tumeurs de la vessie : qu'attend l'urologue de l'imagerie ? », *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, vol. 93, n° 4, p. 314-320, avr. 2012, doi: 10.1016/j.jradio.2012.01.009.

- [47] K. Stamatiou, I. Papadoliopoulos, S. Dahanis, G. Zafiropoulos, et K. Polizois, « The accuracy of ultrasonography in the diagnosis of superficial bladder tumors in patients presenting with hematuria », *Annals of Saudi Medicine*, vol. 29, n° 2, p. 134-137, mars 2009, doi: 10.4103/0256-4947.51802.
- [48] M. K. Knox, N. C. Cowan, M. D. Rivers-Bowerman, et B. W. Turney, « Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer », *Clinical Radiology*, vol. 63, n° 12, p. 1317-1325, déc. 2008, doi: 10.1016/j.crad.2008.07.003.
- [49] Dossier médical d'un patient suivi au service Urologie A CHIS, *image échographique de tumeur de vessie*.
- [50] G. Mowatt *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*, vol. 14, n° 4, janv. 2010, doi: 10.3310/hta14040.
- [51] C. L. Amling, « Diagnosis and management of superficial bladder cancer », *Current Problems in Cancer*, vol. 25, n° 4, p. 224-278, août 2001, doi: 10.1067/mcn.2001.117539.
- [52] Dossier médical d'un patient suivi au service Urologie A CHIS, *image scannographique de tumeur de vessie*.
- [53] N. C. Cowan et J. P. Crew, « Imaging bladder cancer », *Current Opinion in Urology*, vol. 20, n° 5, p. 409-413, sept. 2010, doi: 10.1097/MOU.0b013e32833cbcb9.
- [54] N. Zhai *et al.*, « Sensitivity and Specificity of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Bladder Cancers », *CIM*, vol. 38, n° 4, p. 173, août 2015, doi: 10.25011/cim.v38i4.24262.
- [55] L. Huang, Q. Kong, Z. Liu, J. Wang, Z. Kang, et Y. Zhu, « The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis », *Radiology*, vol. 286, n° 2, p. 502-511, févr. 2018, doi: 10.1148/radiol.2017171028.

- [56] S. Woo, C. H. Suh, S. Y. Kim, J. Y. Cho, et S. H. Kim, « Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis », *European Journal of Radiology*, vol. 95, p. 46-55, oct. 2017, doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.021.
- [57] A. M. Kamat *et al.*, « Bladder cancer », *The Lancet*, vol. 388, n° 10061, p. 2796-2810, déc. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8.
- [58] M. S. Soloway, « EDITORIAL: DO WE HAVE A PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN FOR BLADDER CANCER? », *Journal of Urology*, vol. 161, n° 2, p. 447-448, févr. 1999, doi: 10.1016/S0022-5347(01)61920-7.
- [59] A. Mbeutcha, I. Lucca, R. Mathieu, Y. Lotan, et S. F. Shariat, « Current Status of Urinary Biomarkers for Detection and Surveillance of Bladder Cancer », *Urologic Clinics of North America*, vol. 43, n° 1, p. 47-62, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ucl.2015.08.005.
- [60] Dr Guy Prod'homme et Pr Jacques Bille, « Diagnostic des maladies infectieuses : place des «Point of Care Tests» (POCT) », *Rev Med Suisse*, vol. 4, p. 908-913, 2008.
- [61] L. H. C. Kim et M. I. Patel, « Transurethral resection of bladder tumour (TURBT) », *Transl Androl Urol*, vol. 9, n° 6, p. 3056-3072, déc. 2020, doi: 10.21037/tau.2019.09.38.
- [62] K. Thomas et T. O'Brien, « Improving Transurethral Resection of Bladder Tumour: The Gold Standard for Diagnosis and Treatment of Bladder Tumours », *European Urology Supplements*, vol. 7, n° 7, p. 524-528, juill. 2008, doi: 10.1016/j.eursup.2008.04.003.
- [63] T. Seisen et M. Rouprêt, « Résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculature avec Hexvix® », *Progrès en Urologie*, vol. 23, n° 14, p. 1177-1180, nov. 2013, doi: 10.1016/j.purol.2013.06.008.

- [64] GATTEGNO B et CHOPIN D, « Tumeurs Superficielles de la Vessie. Chapitre VIII ENDOSCOPIE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE », *Progrès en Urologie*, vol. 11, p. 1021-1030, 2001.
- [65] H. Mostafid *et al.*, « Best Practices to Optimise Quality and Outcomes of Transurethral Resection of Bladder Tumours », *European Urology Oncology*, vol. 4, n° 1, p. 12-19, févr. 2021, doi: 10.1016/j.euo.2020.06.010.
- [66] M. Babjuk, « Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer », *European Urology Supplements*, vol. 8, n° 7, p. 542-548, sept. 2009, doi: 10.1016/j.eursup.2009.06.003.
- [67] J. Palou *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-Guérin », *European Urology*, vol. 62, n° 1, p. 118-125, juill. 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.029.
- [68] P. Kutwin, T. Konecki, M. Cichocki, P. Falkowski, et Z. Jabłonowski, « Photodynamic Diagnosis and Narrow-Band Imaging in the Management of Bladder Cancer: A Review », *Photomedicine and Laser Surgery*, vol. 35, n° 9, p. 459-464, sept. 2017, doi: 10.1089/pho.2016.4217.
- [69] « VIDAL - Acide 5-aminolévulinique ».
https://www.vidal.fr/substances/23012/acide_5_aminolevulinique/ (consulté le juin 03, 2020).
- [70] R. Chou *et al.*, « Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis », *J Urol*, vol. 197, n° 3 Pt 1, p. 548-558, mars 2017, doi: 10.1016/j.juro.2016.10.061.

- [71] A. I. Rolevich *et al.*, « Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer », *World J Urol*, vol. 35, n° 5, p. 745-752, mai 2017, doi: 10.1007/s00345-016-1927-y.
- [72] Y. Nakai *et al.*, « Oral 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter phase III study », *Int. J. Urol.*, vol. 25, n° 8, p. 723-729, août 2018, doi: 10.1111/iju.13718.
- [73] Z. Ye *et al.*, « A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study », *Sci Rep*, vol. 5, n° 1, p. 10905, sept. 2015, doi: 10.1038/srep10905.
- [74] D. Drejer, S. Béji, A. Munk Nielsen, S. Høyer, G. Wrist Lam, et J. B. Jensen, « Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study », *Scandinavian Journal of Urology*, vol. 51, n° 2, p. 120-123, mars 2017, doi: 10.1080/21681805.2017.1295101.
- [75] S. B. Kim *et al.*, « Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy », *Investig Clin Urol*, vol. 59, n° 2, p. 98, 2018, doi: 10.4111/icu.2018.59.2.98.
- [76] C. Zheng, Y. Lv, Q. Zhong, R. Wang, et Q. Jiang, « Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis: *NARROW BAND IMAGING DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER* », *BJU International*, vol. 110, n° 11b, p. E680-E687, déc. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x.
- [77] C. Zheng, Y. Lv, Q. Zhong, R. Wang, et Q. Jiang, « Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis: *NARROW BAND IMAGING DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER* », *BJU International*, vol. 110, n° 11b, p. E680-E687, déc. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x.

- [78] W. Kang, Z. Cui, Q. Chen, D. Zhang, H. Zhang, et X. Jin, « Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis », *Oncotarget*, vol. 8, n° 14, p. 23880-23890, avr. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.13054.
- [79] A. Naselli et P. Puppo, « Narrow Band Imaging and Bladder Cancer: When and How », *Urologia*, vol. 82, n° 2_suppl, p. S5-S8, oct. 2015, doi: 10.5301/uro.5000156.
- [80] M. G. K. Cumberbatch *et al.*, « Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review », *European Urology*, vol. 73, n° 6, p. 925-933, juin 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.014.
- [81] H. W. Herr et S. M. Donat, « Quality control in transurethral resection of bladder tumours », *BJU International*, vol. 102, n° 9b, p. 1242-1246, nov. 2008, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07966.x.
- [82] R. T. Divrik, A. F. Şahin, Ü. Yildirim, M. Altok, et F. Zorlu, « Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease-Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial », *European Urology*, vol. 58, n° 2, p. 185-190, août 2010, doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.007.
- [83] D. Y. Josephson, E. Pasin, et J. P. Stein, « Superficial bladder cancer: part 1. Update on etiology, classification and natural history », *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 6, n° 12, p. 1723-1734, déc. 2006, doi: 10.1586/14737140.6.12.1723.
- [84] GATTEGNO B et CHOPIN D, « Tumeurs Superficielles de la Vessie. Chapitre VI HISTOIRE NATURELLE », *Progrès en Urologie*, vol. 11, p. 961-990, 2001.
- [85] D. G. Bostwick, « Natural history of early bladder cancer », *J. Cell. Biochem.*, vol. 50, n° S16I, p. 31-38, 1992, doi: 10.1002/jcb.240501307.

- [86] N. M. Heney *et al.*, « Superficial Bladder Cancer: Progression and Recurrence », *Journal of Urology*, vol. 130, n° 6, p. 1083-1086, déc. 1983, doi: 10.1016/S0022-5347(17)51695-X.
- [87] H. W. Herr, « Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome », *J Urol*, vol. 163, n° 1, p. 60-61; discussion 61-62, janv. 2000.
- [88] N. M. Heney, « Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course », *Urol Clin North Am*, vol. 19, n° 3, p. 429-433, août 1992.
- [89] D. L. Lamm, « Carcinoma in situ », *Urol Clin North Am*, vol. 19, n° 3, p. 499-508, août 1992.
- [90] P. R. Riddle, G. D. Chisholm, P. A. Trott, et R. C. B. Pugh, « Flat Carcinoma *in situ* of Bladder », *British Journal of Urology*, vol. 47, n° 7, p. 829-833, déc. 1975, doi: 10.1111/j.1464-410X.1975.tb04064.x.
- [91] L. A. L. M. Kiemeney, J. A. Witjes, R. P. Heijbroek, F. M. J. Debruyne, et A. L. M. Verbeek, « Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer », *European Journal of Cancer*, vol. 30, n° 11, p. 1621-1625, janv. 1994, doi: 10.1016/0959-8049(94)E0133-O.
- [92] A. F. Althausen, G. R. Prout, et J. J. Daly, « Non-Invasive Papillary Carcinoma of the Bladder Associated with Carcinoma in Situ », *Journal of Urology*, vol. 116, n° 5, p. 575-580, nov. 1976, doi: 10.1016/S0022-5347(17)58916-8.
- [93] R. J. Sylvester *et al.*, « Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials », *European Urology*, vol. 49, n° 3, p. 466-477, mars 2006, doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
- [94] B. W. G. van Rhijn *et al.*, « Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy », *European Urology*, vol. 56, n° 3, p. 430-442, sept. 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.028.

- [95] R. J. M. Lammers, J. C. M. Hendriks, O. R. F. Rodriguez Faba, W. P. J. Witjes, J. Palou, et J. A. Witjes, « Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation », *World J Urol*, vol. 34, n° 2, p. 173-180, févr. 2016, doi: 10.1007/s00345-015-1598-0.
- [96] J. Fernandez-Gomez *et al.*, « Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model », *Journal of Urology*, vol. 182, n° 5, p. 2195-2203, nov. 2009, doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016.
- [97] B. W. G. van Rhijn *et al.*, « Molecular Grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC Risk Scores Are Predictive in Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer », *European Urology*, vol. 58, n° 3, p. 433-441, sept. 2010, doi: 10.1016/j.eururo.2010.05.043.
- [98] J. Fernandez-Gomez *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 », *European Urology*, vol. 60, n° 3, p. 423-430, sept. 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.033.
- [99] R. J. M. Lammers, R. J. Sylvester, C. T. Lee, et J. A. Witjes, « NMIBC Risk Calculators », *Urologic Clinics of North America*, vol. 40, n° 2, p. 155-164, mai 2013, doi: 10.1016/j.ucl.2013.01.002.
- [100] E. Xylinas *et al.*, « Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder », *Br J Cancer*, vol. 109, n° 6, p. 1460-1466, sept. 2013, doi: 10.1038/bjc.2013.372.

- [101] S. Cambier *et al.*, « 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 », *European Urology*, vol. 69, n° 1, p. 60–69, janv. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.045.
- [102] D. Golijanin, O. Yossepowitch, S. D. Beck, P. Sogani, et G. Dalbagni, « Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome », *J Urol*, vol. 170, n° 5, p. 1761–1764, nov. 2003, doi: 10.1097/01.ju.0000091800.15071.52.
- [103] G. Dalbagni *et al.*, « Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer », *Eur Urol*, vol. 56, n° 6, p. 903–910, déc. 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.005.
- [104] M. Bishr, J.-B. Lattouf, M. Latour, et F. Saad, « 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*, vol. 8, n° 5–6, p. E306–310, mai 2014, doi: 10.5489/cuaj.1514.
- [105] J. Palou *et al.*, « Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors », *Urology*, vol. 73, n° 6, p. 1313–1317, juin 2009, doi: 10.1016/j.urology.2008.12.047.
- [106] A. Mari *et al.*, « A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens », *BJU Int*, vol. 123, n° 1, p. 11–21, janv. 2019, doi: 10.1111/bju.14417.
- [107] D. D’Andrea *et al.*, « Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 36, n° 5, p. 239.e1–239.e7, mai 2018, doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.018.

- [108] W. Martin-Doyle, J. J. Leow, A. Orsola, S. L. Chang, et J. Bellmunt, « Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients », *JCO*, vol. 33, n° 6, p. 643-650, févr. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.57.6967.
- [109] D. Tilki *et al.*, « Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy: LVI in patients with pT1 bladder cancer », *BJU Int*, vol. 111, n° 8, p. 1215-1221, juin 2013, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11455.x.
- [110] H. S. Kim, M. Kim, C. W. Jeong, C. Kwak, H. H. Kim, et J. H. Ku, « Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: A systematic review and meta-analysis », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 32, n° 8, p. 1191-1199, nov. 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2014.05.008.
- [111] D. L. Willis *et al.*, « Clinical Outcomes of cT1 Micropapillary Bladder Cancer », *Journal of Urology*, vol. 193, n° 4, p. 1129-1134, avr. 2015, doi: 10.1016/j.juro.2014.09.092.
- [112] A. L. Beltran *et al.*, « Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder », *Virchows Arch*, vol. 465, n° 2, p. 199-205, août 2014, doi: 10.1007/s00428-014-1601-y.
- [113] A. Soave *et al.*, « Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 33, n° 1, p. 21.e1-21.e9, janv. 2015, doi: 10.1016/j.urolonc.2014.10.013.
- [114] T. Seisen, E. Compérat, P. Léon, et M. Roupert, « Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection », *Current Opinion in Urology*, vol. 24, n° 5, p. 524-531, sept. 2014, doi: 10.1097/MOU.0000000000000086.

- [115] D. L. Willis *et al.*, « Micropapillary bladder cancer: Current treatment patterns and review of the literature », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 32, n° 6, p. 826-832, août 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2014.01.020.
- [116] E. Compérat *et al.*, « Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases », *Pathology*, vol. 42, n° 7, p. 650-654, déc. 2010, doi: 10.3109/00313025.2010.522173.
- [117] A. Masson-Lecomte *et al.*, « Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy », *World J Urol*, vol. 33, n° 8, p. 1087-1093, août 2015, doi: 10.1007/s00345-014-1387-1.
- [118] H. Z. Kaimakliotis *et al.*, « Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: Is it time to update the treatment paradigm? Contributed equally to manuscript. », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 32, n° 6, p. 833-838, août 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2014.03.008.
- [119] T. R. L. Griffiths, M. Charlton, D. E. Neal, et P. H. Powell, « Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance », *J Urol*, vol. 167, n° 6, p. 2408-2412, juin 2002.
- [120] A. Losa, R. Hurle, et A. Lembo, « Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results », *J Urol*, vol. 163, n° 1, p. 68-71; discussion 71-72, janv. 2000.
- [121] A. Takenaka, Y. Yamada, H. Miyake, I. Hara, et M. Fujisawa, « Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder: BCG instillation therapy for bladder CIS », *International Journal of Urology*, vol. 15, n° 4, p. 309-313, avr. 2008, doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02012.x.
- [122] T. R. L. Griffiths, M. Charlton, D. E. Neal, et P. H. Powell, « Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance », *J. Urol.*, vol. 167, n° 6, p. 2408-2412, juin 2002.

- [123] E. Solsona, I. Iborra, R. Dumont, J. Rubio-Briones, J. Casanova, et S. Almenar, « THE 3-MONTH CLINICAL RESPONSE TO INTRAVESICAL THERAPY AS A PREDICTIVE FACTOR FOR PROGRESSION IN PATIENTS WITH HIGH RISK SUPERFICIAL BLADDER CANCER »:, *The Journal of Urology*, p. 685-689, sept. 2000, doi: 10.1097/00005392-200009010-00016.
- [124] R. J. M. van Gils-Gielen, F. M. J. Debruyne, W. P. J. Witjes, J. A. Witjes, C. T. M. Caris, et G. O. N. Oosterhof, « Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder », *Urology*, vol. 45, n° 4, p. 581-586, avr. 1995, doi: 10.1016/S0090-4295(99)80047-8.
- [125] D. C. Chade *et al.*, « Clinical Outcomes of Primary Bladder Carcinoma In Situ in a Contemporary Series », *Journal of Urology*, vol. 184, n° 1, p. 74-80, juill. 2010, doi: 10.1016/j.juro.2010.03.032.
- [126] R. J. Sylvester *et al.*, « High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder », *Urology*, vol. 66, n° 6, p. 90-107, déc. 2005, doi: 10.1016/j.urology.2005.06.135.
- [127] E. Solsona, I. Iborra, J. V. Ricós, R. Dumont, J. L. Casanova, et C. Calabuig, « Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management », *Urology*, vol. 49, n° 3, p. 347-352, mars 1997, doi: 10.1016/S0090-4295(96)00571-7.
- [128] E. Solsona, I. Iborra, J. V. Ricós, J. L. Monrós, R. Dumont, et S. Almenar, « Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications », *J Urol*, vol. 155, n° 3, p. 895-899; discussion 899-900, mars 1996, doi: 10.1016/s0022-5347(01)66338-9.
- [129] D. Lamm *et al.*, « Updated concepts and treatment of carcinoma in situ », *Urol Oncol*, vol. 4, n° 4-5, p. 130-138, oct. 1998, doi: 10.1016/s1078-1439(99)00020-4.

- [130] U. Norming, B. Tribukait, H. Gustafson, C. R. Nyman, N. N. Wang, et H. Wijkström, « Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions », *J Urol*, vol. 147, n° 1, p. 11-15, janv. 1992, doi: 10.1016/s0022-5347(17)37120-3.
- [131] M. H. Ather et S. M. Nazim, « New and contemporary markers of prognosis in nonmuscle invasive urothelial cancer », *Korean J Urol*, vol. 56, n° 8, p. 553-564, août 2015, doi: 10.4111/kju.2015.56.8.553.
- [132] S. F. Shariat, R. Ashfaq, A. I. Sagalowsky, et Y. Lotan, « Predictive Value of Cell Cycle Biomarkers in Nonmuscle Invasive Bladder Transitional Cell Carcinoma », *Journal of Urology*, vol. 177, n° 2, p. 481-487, févr. 2007, doi: 10.1016/j.juro.2006.09.038.
- [133] W. Ding *et al.*, « Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); Combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 32, n° 1, p. 42.e13-42.e19, janv. 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2013.05.004.
- [134] P. C.-H. Chen, H.-J. Yu, Y.-H. Chang, et C.-C. Pan, « Her2 amplification distinguishes a subset of non-muscle-invasive bladder cancers with a high risk of progression », *J Clin Pathol*, vol. 66, n° 2, p. 113-119, févr. 2013, doi: 10.1136/jclinpath-2012-200944.
- [135] J. A. Karam *et al.*, « Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy », *The Lancet Oncology*, vol. 8, n° 2, p. 128-136, févr. 2007, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70002-5.
- [136] B. H. Bochner *et al.*, « Angiogenesis in Bladder Cancer: Relationship Between Microvessel Density and Tumor Prognosis », *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 87, n° 21, p. 1603-1612, nov. 1995, doi: 10.1093/jnci/87.21.1603.

- [137] S. F. Shariat *et al.*, « Association of Angiogenesis Related Markers With Bladder Cancer Outcomes and Other Molecular Markers », *Journal of Urology*, vol. 183, n° 5, p. 1744-1750, mai 2010, doi: 10.1016/j.juro.2010.01.018.
- [138] I. J. Schultz *et al.*, « Gene Expression Analysis for the Prediction of Recurrence in Patients with Primary Ta Urothelial Cell Carcinoma », *European Urology*, vol. 51, n° 2, p. 416-423, févr. 2007, doi: 10.1016/j.eururo.2006.07.023.
- [139] B. W. G. van Rhijn *et al.*, « The *FGFR3* Mutation is Related to Favorable pT1 Bladder Cancer », *Journal of Urology*, vol. 187, n° 1, p. 310-314, janv. 2012, doi: 10.1016/j.juro.2011.09.008.
- [140] Y.-S. Ha *et al.*, « *GSTT1* as a Prognosticator for Recurrence and Progression in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer », *Disease Markers*, vol. 29, n° 2, p. 81-87, 2010, doi: 10.1155/2010/816149.
- [141] E. O. Sandes *et al.*, « Inducible Nitric Oxide Synthase and PPAR γ are Involved in Bladder Cancer Progression », *Journal of Urology*, vol. 188, n° 3, p. 967-973, sept. 2012, doi: 10.1016/j.juro.2012.04.099.
- [142] M.-S. Yim, Y.-S. Ha, I. Y. Kim, S.-J. Yun, Y. H. Choi, et W.-J. Kim, « HMOX1 is an Important Prognostic Indicator of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression », *Journal of Urology*, vol. 185, n° 2, p. 701-705, févr. 2011, doi: 10.1016/j.juro.2010.09.081.
- [143] Amal Terfai, « Nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques dans les tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle », Université Mohamed V de Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 2019. Consulté le: janv. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17337>

- [144] R. J. Sylvester, W. Oosterlinck, et A. P. M. van der Meijden, « 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*, vol. 171, n° 6 Pt 1, p. 2186-2190, quiz 2435, juin 2004, doi: 10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2.
- [145] N. Perlis, A. R. Zlotta, J. Beyene, A. Finelli, N. E. Fleshner, et G. S. Kulkarni, « 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*, vol. 64, n° 3, p. 421-430, sept. 2013, doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.009.
- [146] M. R. Abern, R. A. Owusu, M. R. Anderson, E. N. Rampersaud, et B. A. Inman, « Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis », *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 11, n° 4, p. 477-484, avr. 2013, doi: 10.6004/jnccn.2013.0060.
- [147] R. J. Sylvester *et al.*, « Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? », *Eur Urol*, vol. 69, n° 2, p. 231-244, févr. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.050.
- [148] M. Rouprêt *et al.*, « Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM) », *Progrès en Urologie*, vol. 22, n° 15, p. 920-931, nov. 2012, doi: 10.1016/j.purol.2012.05.002.
- [149] J. Irani, « Instillations endovésicales dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Perspectives d'utilisation de la thermochimiothérapie », *Progrès en Urologie*, vol. 26, n° 14, p. 860-864, nov. 2016, doi: 10.1016/j.purol.2016.09.057.

- [150] A. Sousa *et al.*, « Recirculant hyperthermic IntraVESical chemotherapy (HIVEC) in intermediate–high-risk non-muscle-invasive bladder cancer », *International Journal of Hyperthermia*, vol. 32, n° 4, p. 374-380, mai 2016, doi: 10.3109/02656736.2016.1142618.
- [151] W. S. Tan et J. D. Kelly, « Intravesical device-assisted therapies for non-muscle-invasive bladder cancer », *Nat Rev Urol*, vol. 15, n° 11, p. 667-685, nov. 2018, doi: 10.1038/s41585-018-0092-z.
- [152] J. Kalsi, S. J. Harland, et M. R. Feneley, « Electromotive drug administration with mitomycin C for intravesical treatment of non-muscle invasive transitional cell carcinoma », *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 5, n° 1, p. 137-145, janv. 2008, doi: 10.1517/17425247.5.1.137.
- [153] C. Moch *et al.*, « Stratégies thérapeutiques innovantes pour l’administration médicamenteuse intravésicale », *Progrès en Urologie*, vol. 23, n° 6, p. 369-377, mai 2013, doi: 10.1016/j.purol.2012.12.008.
- [154] S. M. Di Stasi *et al.*, « Intravesical Electromotive Mitomycin C Versus Passive Transport Mitomycin C for High Risk Superficial Bladder Cancer: A Prospective Randomized Study », *Journal of Urology*, vol. 170, n° 3, p. 777-782, sept. 2003, doi: 10.1097/01.ju.0000080568.91703.18.
- [155] « Notice patient - IMMUCYST 81 mg, poudre pour suspension intravésicale. B.C.G. pour immunothérapie - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66989351&typedoc=N> (consulté le janv. 31, 2021).
- [156] J. Green, O. Fuge, P. Allchorne, et N. Vasdev, « Immunotherapy for bladder cancer », *RRU*, p. 65, mai 2015, doi: 10.2147/RRU.S63447.

- [157] M. D. Shelley *et al.*, « A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer: INTRAVESICAL BCG PLUS TUR VS TUR ALONE IN Ta AND T1 BLADDER CANCER », *BJU International*, vol. 88, n° 3, p. 209-216, août 2001, doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x.
- [158] P.-U. Malmström *et al.*, « An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer », *European Urology*, vol. 56, n° 2, p. 247-256, août 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
- [159] R. F. Han et J. G. Pan, « Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials », *Urology*, vol. 67, n° 6, p. 1216-1223, juin 2006, doi: 10.1016/j.urology.2005.12.014.
- [160] M. D. Shelley, T. J. Wilt, J. Court, B. Coles, H. Kynaston, et M. D. Mason, « Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials », *BJU Int*, vol. 93, n° 4, p. 485-490, mars 2004, doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04655.x.
- [161] A. Böhle, D. Jocham, et P. R. Bock, « Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity », *J Urol*, vol. 169, n° 1, p. 90-95, janv. 2003, doi: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3.
- [162] R. J. Sylvester, A. P. M. van der MEIJDEN, et D. L. Lamm, « Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials », *J Urol*, vol. 168, n° 5, p. 1964-1970, nov. 2002, doi: 10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c.

- [163] A. Böhle et P. R. Bock, « Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression », *Urology*, vol. 63, n° 4, p. 682-686, avr. 2004, doi: 10.1016/j.urology.2003.11.049.
- [164] P. Gontero *et al.*, « Prognostic Factors and Risk Groups in T1G3 Non–Muscle-invasive Bladder Cancer Patients Initially Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Results of a Retrospective Multicenter Study of 2451 Patients », *European Urology*, vol. 67, n° 1, p. 74-82, janv. 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.040.
- [165] S. van den Bosch et J. Alfred Witjes, « Long-term Cancer-specific Survival in Patients with High-risk, Non–muscle-invasive Bladder Cancer and Tumour Progression: A Systematic Review », *European Urology*, vol. 60, n° 3, p. 493-500, sept. 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.045.
- [166] R. G. Casey *et al.*, « Diagnosis and Management of Urothelial Carcinoma In Situ of the Lower Urinary Tract: A Systematic Review », *European Urology*, vol. 67, n° 5, p. 876-888, mai 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.040.
- [167] G. Zhang, D. Steinbach, M.-O. Grimm, et M. Horstmann, « Utility of the EORTC risk tables and CUETO scoring model for predicting recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with routine second transurethral resection », *World J Urol*, vol. 37, n° 12, p. 2699-2705, déc. 2019, doi: 10.1007/s00345-019-02681-2.
- [168] A. Mbeutcha *et al.*, « Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non–muscle-invasive bladder cancer », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 34, n° 11, p. 483.e17-483.e24, nov. 2016, doi: 10.1016/j.urolonc.2016.05.013.
- [169] K. Kobatake *et al.*, « Chronic kidney disease as a risk factor for recurrence and progression in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer », *Int. J. Urol.*, vol. 24, n° 8, p. 594-600, août 2017, doi: 10.1111/iju.13389.

- [170] H. S. Kim, C. W. Jeong, C. Kwak, H. H. Kim, et J. H. Ku, « Novel nomograms to predict recurrence and progression in primary non-muscle-invasive bladder cancer: validation of predictive efficacy in comparison with European Organization of Research and Treatment of Cancer scoring system », *World J Urol*, vol. 37, n° 9, p. 1867-1877, sept. 2019, doi: 10.1007/s00345-018-2581-3.
- [171] A. Dalkilic, G. Bayar, et M. F. Kilinc, « A Comparison of EORTC And CUETO Risk Tables in Terms of the Prediction of Recurrence and Progression in All Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients », *Urol J*, vol. 16, n° 1, p. 37-43, févr. 2019, doi: 10.22037/uj.v0i0.4091.
- [172] H. M. Li *et al.*, « Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer », *Int Urol Nephrol*, vol. 49, n° 1, p. 69-76, janv. 2017, doi: 10.1007/s11255-016-1441-6.
- [173] V. Serretta, V. Altieri, G. Morgia, A. Di Lallo, G. Carrieri, et R. Allegro, « Cigarette Smoking Status at Diagnosis and Recurrence in Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma », *Urology*, vol. 81, n° 2, p. 277-282, févr. 2013, doi: 10.1016/j.urology.2012.09.040.
- [174] C.-H. Chen *et al.*, « Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer », *BJU Int*, vol. 100, n° 2, p. 281-286, août 2007, doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x.
- [175] M. Rink *et al.*, « Smoking Reduces the Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in Non-muscle-invasive Bladder Cancer », *European Urology*, vol. 62, n° 6, p. 1204-1206, déc. 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.057.
- [176] R. J. M. Lammers, W. P. J. Witjes, K. Hendricksen, C. T. M. Caris, M. H. C. Janzing-Pastors, et J. A. Witjes, « Smoking Status Is a Risk Factor for Recurrence After Transurethral Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer », *European Urology*, vol. 60, n° 4, p. 713-720, oct. 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.010.

- [177] V. M. Altieri *et al.*, « Recurrence and Progression in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables », *Urol Int*, vol. 89, n° 1, p. 61-66, 2012, doi: 10.1159/000336516.
- [178] M. H. Ather et M. Zaidi, « Predicting recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer using European organization of research and treatment of cancer risk tables », *Urol J*, vol. 6, n° 3, p. 189-193, 2009.
- [179] D. D'Andrea *et al.*, « Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Non-muscle-invasive Bladder Cancer », *Clinical Genitourinary Cancer*, vol. 15, n° 5, p. e755-e764, oct. 2017, doi: 10.1016/j.clgc.2017.03.007.
- [180] C. Ceylan *et al.*, « Importance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Muscle-Invasive and Non-Muscle Invasive Bladder Tumors », *Urologia Journal*, vol. 81, n° 2, p. 120-124, avr. 2014, doi: 10.5301/uro.5000031.
- [181] M. Racioppi, L. D. Gianfrancesco, M. Ragonese, G. Palermo, E. Sacco, et P. F. Bassi, « Can Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predict the response to BCG in high-risk non muscle invasive bladder cancer? », *Int. braz j urol.*, vol. 45, n° 2, p. 315-324, avr. 2019, doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0249.
- [182] M. D. Vartolomei *et al.*, « Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 36, n° 9, p. 389-399, sept. 2018, doi: 10.1016/j.urolonc.2018.05.014.
- [183] A. Camtosun, H. Celik, R. Altintas, I. Topcu, et C. Tasdemir, « Does preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio have a value in predicting recurrence in bladder tumour after intravesical BCG treatment? », *Biomedical Research*, vol. 28, n° 1, p. 36-40, 2017.
- [184] F. Millán-Rodríguez, G. Chéchile-Toniolo, J. Salvador-Bayarri, J. Huguet-Pérez, et J. Vicente-Rodríguez, « Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups », *J Urol*, vol. 164, n° 4, p. 1183-1187, oct. 2000.

- [185] M. F. Kilinc, G. Bayar, A. Dalkilic, N. C. Sonmez, S. Arisan, et S. Guney, « Applicability of the EORTC risk tables to predict outcomes in non-muscle-invasive bladder cancer in Turkish patients », *Turkish Journal of Urology*, vol. 43, n° 1, p. 48-54, févr. 2017, doi: 10.5152/tud.2016.77603.
- [186] T. Xu *et al.*, « Predicting Recurrence and Progression in Chinese Patients With Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Using EORTC and CUETO Scoring Models », *Urology*, vol. 82, n° 2, p. 387-393, août 2013, doi: 10.1016/j.urology.2013.04.007.
- [187] D. H. Kwon, P. H. Song, et H. T. Kim, « Multivariate Analysis of the Prognostic Significance of Resection Weight after Transurethral Resection of Bladder Tumor for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer », *Korean J Urol*, vol. 53, n° 7, p. 457, 2012, doi: 10.4111/kju.2012.53.7.457.
- [188] B. W. G. van Rhijn *et al.*, « Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications », *Mod Pathol*, vol. 28, n° 5, p. 695-705, mai 2015, doi: 10.1038/modpathol.2014.154.
- [189] Z. Chen *et al.*, « The 1973 WHO Classification Is More Suitable than the 2004 WHO Classification for Predicting Prognosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 10, p. e47199, oct. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0047199.
- [190] H. Go *et al.*, « Sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) expression in non-muscle invasive urothelial carcinoma: Association with poor clinical outcome and potential therapeutic target », *European Journal of Cancer*, vol. 51, n° 14, p. 1937-1945, sept. 2015, doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.021.
- [191] N. Fujita *et al.*, « Intraoperative upper urinary tract cytology examination is a risk factor of upper urinary tract recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 39, n° 1, p. 75.e9-75.e16, janv. 2021, doi: 10.1016/j.urolonc.2020.06.011.

- [192] M. Miyake *et al.*, « Clinical significance of subepithelial growth patterns in non-muscle invasive bladder cancer », *BMC Urol*, vol. 11, n° 1, p. 17, déc. 2011, doi: 10.1186/1471-2490-11-17.
- [193] R. Pillai, D. Wang, E. K. Mayer, et P. Abel, « Do Standardised Prognostic Algorithms Reflect Local Practice? Application of EORTC Risk Tables for Non-Muscle Invasive (pTa/pT1) Bladder Cancer Recurrence and Progression in a Local Cohort », *The Scientific World JOURNAL*, vol. 11, p. 751-759, 2011, doi: 10.1100/tsw.2011.77.
- [194] M. C. Leo, C. K. McMullen, M. O’Keeffe-Rosetti, S. Weinmann, T. Garg, et M. E. Nielsen, « External validation of the EORTC and NCCN bladder cancer recurrence and progression risk calculators in a U.S. community-based health system », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 38, n° 2, p. 39.e21-39.e27, févr. 2020, doi: 10.1016/j.urolonc.2019.10.003.
- [195] S. Y. Choi *et al.*, « Predicting Recurrence and Progression of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in Korean Patients: A Comparison of the EORTC and CUETO Models », *Korean J Urol*, vol. 55, n° 10, p. 643, 2014, doi: 10.4111/kju.2014.55.10.643.
- [196] J. Gual Frau, J. Palou, O. Rodríguez, R. Parada, A. Breda, et H. Villavicencio, « Failure of Bacillus Calmette-Guérin therapy in non-muscle-invasive bladder cancer: Definition and treatment options », *Arch Esp Urol*, vol. 69, n° 7, p. 423-433, sept. 2016.
- [197] H. Shirakawa *et al.*, « Prognostic significance of Bacillus Calmette-Guérin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer: *CLASSIFICATION OF BCG FAILURE IN NMIBC* », *BJU International*, vol. 110, n° 6b, p. E216-E221, sept. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10894.x.
- [198] M. M. Vedder *et al.*, « Risk Prediction Scores for Recurrence and Progression of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An International Validation in Primary Tumours », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 6, p. e96849, juin 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0096849.

- [199] H. Wang *et al.*, « EORTC risk tables are more suitable for Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer than AUA risk stratification », *Medicine*, vol. 97, n° 36, p. e12006, sept. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000012006.
- [200] K. Ogihara *et al.*, « The Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Novel Biomarker for Predicting Worse Clinical Outcomes in Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients with a Previous History of Smoking », *Ann Surg Oncol*, vol. 23, n° S5, p. 1039-1047, déc. 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5578-4.
- [201] J. T. Matulay et A. M. Kamat, « Advances in risk stratification of bladder cancer to guide personalized medicine », *F1000Res*, vol. 7, p. 1137, juill. 2018, doi: 10.12688/f1000research.14903.1.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 266

سنة : 2021

**العوامل المتحكمة في تنبؤ إنتكاس
وتقدم سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي
(بصدد 300 حالة تم جمعها في قسم جراحة المسالك البولية أ
بمستشفى ابن سينا بالرباط)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد أمين بنسليمان

المزاد في 30 أكتوبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : عوامل الإنذار؛ سرطان المثانة الغير غازي للنسيج العضلي؛ الإنتكاس؛
التقدم؛ نسبة الخلايا المتعادلة على الخلايا اللمفاوية

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس ومشرف

السيد ياسين النويني

أستاذ في جراحة المسالك البولية

عضو

السيد أحمد عامر

أستاذ في جراحة المسالك البولية

عضو

السيد فؤاد الزوايدية

أستاذ في علم التشريح الدقيق

عضو

السيد هاشم الصايغ

أستاذ في جراحة المسالك البولية